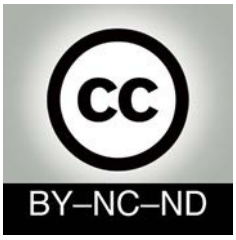
http://portaildoc.univ-lyon1.fr

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Faculté de Médecine et de Maïeutique
Lyon Sud - Charles Mérieux

ANNÉE 2023 **N°148**

DÉVELOPPEMENT DE DEUX OUTILS INFORMATIQUES PÉDAGOGIQUES COMPLÉMENTAIRES POUR L'APPRENTISSAGE DE L'ASSOCIATION PATHOGÈNE - ANTIBIOTIQUE EN MILIEU HOSPITALIER, À DESTINATION DES ÉTUDIANTS EN MÉDECINE : LE MOOC « GESTION ET OPTIMISATION DES ANTI-INFECTIEUX EN RÉANIMATION » ET LE « DRILL DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE »

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 13 octobre 2023

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine Par

DARRASSE Anne-Marie
Née le 03/10/1995 à Lyon 2e

Sous la direction du

Professeur Arnaud Friggeri

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

DARRASSE Anne-Marie

Développement de deux outils informatiques pédagogiques complémentaires pour l'apprentissage de l'association pathogène - antibiotique en milieu hospitalier, à destination des étudiants en médecine : le MOOC « Gestion et Optimisation des Anti-Infectieux en Réanimation » et le « Drill de l'antibiothérapie »

Thèse de médecine d'urgence : Lyon 2023 ; n°148

Résumé

Contexte : L'émergence des résistances bactériennes associée à la rareté de nouveaux antibiotiques fait que le bon usage des antibiotiques est devenu un problème primordial de santé publique en France ainsi que dans de nombreux pays. La mise en place de programmes de surveillance, de campagnes de sensibilisation et d'informations dénote une volonté des acteurs de la santé et des gouvernements de promouvoir un meilleur usage de l'antibiothérapie. Les étudiants en médecine sont des acteurs primordiaux dans la compréhension de ce problème d'émergence de résistances bactériennes. En effet, les études de médecine de premier, deuxième et troisième cycle permettent d'aborder ces questions d'émergence bactérienne, et d'antibiothérapie.
Cependant, malgré une formation continue, on retrouve chez les étudiants en médecine des lacunes, des incompréhensions, ou une réticence concernant la bactériologie et l'antibiothérapie, pouvant conduire à un mésusage de l'antibiothérapie dans le milieu hospitalier.

Objectif : Création d'un outil informatique audio-visuel pédagogique, de type MOOC (Massive Open Online Course) ainsi que d'un outil d'auto-apprentissage («Drill de l'antibiothérapie»), à destination des étudiants en médecine, et plus particulièrement des étudiants en soins intensifs, confrontés quotidiennement à la problématique infectieuse.

Méthode : L'utilisation d'outils informatiques est aujourd'hui devenue une norme dans l'apprentissage et la pédagogie, étant donné leur facilité d'utilisation et leur accès simple et illimité. Dans ce cadre, nous avons créé un outil d'apprentissage de type MOOC, développé en quatre parties contenant des courtes vidéos, des tests visant à favoriser la mémorisation ainsi que des documents annexes tels que des recommandations de sociétés savantes ou des articles bibliographiques. La première partie du MOOC est consacrée aux rappels de bactériologie et de pharmacologie. La deuxième partie est dédiée aux bactéries d'intérêt sous leur phénotype sauvage, la troisième partie

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

concerne le phénotype résistant des bactéries, et enfin la dernière partie est consacrée aux phénotypes très résistants.
Nous nous sommes basées sur des données épidémiologiques pour sélectionner les bactéries d'intérêt clinique. Pour ce faire, nous nous sommes appuyées sur le rapport de la missions SPARES, sur les données épidémiologiques bactériologiques des pathologies les plus fréquentes, ainsi que sur les bactéries sujettes à l'émergence de résistances sous surveillance.
En parallèle du MOOC, nous avons développé un site internet, le « Drill de l'antibiothérapie » permettant de s'entraîner à restituer les données théoriques délivrées dans le MOOC. L'apprenant peut-ainsi s'exercer à associer des germes et des antibiotiques.

Ce travail de thèse a été réalisé en binôme et la répartition des tâches s'est faite selon les compétences de chacune. Dans un premier temps, nous avons choisi de développer l'ensemble du contenu du MOOC « GOAIR» . Anne-Marie s'est chargée de la recherche bibliographique ainsi que de la structure des différentes parties puis, Hortense a confectionné l'ensemble des schémas, illustrations et vidéos correspondant à chacune de ces parties. La création du MOOC a été ensuite réalisée de manière commune, que ce soit pour les textes de présentation, les explications de chaque séance, où les tests correspondant à chaque vidéo. Dans un second temps, la création du site internet du « Drill de l'antibiothérapie » a été débutée par les recherches bibliographiques d'Anne-Marie, ce qui a permis à Hortense de construire des tableaux récapitulatifs, et après une relecture conjointe, de les transformer en roues dans le site internet.
L'ensemble de la thèse a été écrite à quatre mains, en privilégiant pour chaque partie, l'aisance de chacune à écrire vis-à-vis du sujet. L'ensemble des illustrations a été choisi en concertation.
Ce travail est le reflet de notre travail commun, qui nous a permis de renforcer nos compétences acquises et de développer, grâce à ce binôme, de nouvelles connaissances.

Résultats : L'ensemble du contenu pédagogique a été créé en suivants les recommandations actuelles. Le MOOC «GOAIR» est disponible sur inscription gratuite à l'adresse suivante : https://foad.univ-lyon1.fr/. Le « Drill de l'antibiothérapie » est en libre accès à l'adresse https://drill.univ-lyon1.fr/. Une mise à jour régulière devra être effectuée, ainsi que l'élargissement à de nouvelle bactéries ou antibiotiques. De même, une analyse plus précise auprès des étudiants en médecine devra être réalisée afin d'évaluer son impact et sa fonctionnalité pour faire ressortir des pistes d'amélioration.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Mots clés : MOOC (Massive Open Online Course), Drill de l'antibiothérapie, pédagogie, formation en ligne, antibiothérapie, bactériologie.

JURY : Président : Monsieur le Professeur Bernard Allaouchiche

Membres : Madame la Professeure Florence Ader

Monsieur le Professeur Arnaud Frigerri

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Rasigade

DATE DE SOUTENANCE : 13 octobre 2023

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE



PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 2ème classe)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive,
FOUQUE Denis	Néphrologie,
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale,
LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire	Biochimie et Biologie moléculaire,
LINA Gérard	Bactériologie,
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale,
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion,
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques,
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle 1ère classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence,
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie,
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie,
BURILLON Carole	Ophtalmologie,
CERUSE Philippe	O.R.L,
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie,
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho,
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie,
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie,
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale,
LONG Anne	Médecine vasculaire,
MION François	Physiologie,
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie,
RUFFION Alain	Urologie,
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction,
SANLAVILLE Damien	Génétique,
SAURIN Jean-Christophe	Hépato gastroentérologie,
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique,
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence,
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie,
BERARD Frédéric	Immunologie,
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile,
COTTE Eddy	Chirurgie générale,
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie,
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques,

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes,
FRANCO Patricia	Physiologie – Pédiatrie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
(1ère Classe)

GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire,
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie,
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,
LANTELME Pierre	Cardiologie,
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire,
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie,
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale,
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation,
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie,
PAPAREL Philippe	Urologie,
PIALAT Jean-Baptiste	Radiol. Imag. Méd.,
REIX Philippe	Pédiatrie,
RIOUFOL Gilles	Cardiologie,
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique,
THAI-VAN Hung	Physiologies – ORL,
THOBOIS Stéphane	Neurologie,
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologies pathologiques,
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie,
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
(2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie,
BELOT Alexandre	Pédiatrie,
BLET Alice	Anesthésie Réa.Méd,
BOHE Julien	Réanimation urgence,
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique,
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
CHO Tae-hee	Neurologie,
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie,
COURAUD Sébastien	Pneumologie,
DALLE Stéphane	Dermatologie,
DEMILY Caroline	Psy-Adultes,
DESESTRET Virginie	Histo.Embryo.Cytogénétique,
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FASSIER Jean-Baptiste	Méd. Santé au travail,
FRIGGERI Arnaud	Anesthésie Réa.Méd.,
GHESQUIERES Hervé	Hématologie,
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile,
KOPPE Laetitia	Néphrologie,
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé,
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne,
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire,

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

MARIGNIER Romain	Neurologie,
MAUCORT BOULCH Delphine	Biostat. Inf. Méd.
MILOT Laurent	Radiologie Imagerie Médicale,
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
(2ème Classe)

PERON Julien	Cancérologie ; radiothérapie,
PETER DEREX Laure	Physiologie,
PINKELE CAUSSY Cyrielle	Nutrition,
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire,
RASIGADE J. Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
ROLLAND Benjamin	Addictologie,
ROSSIGNOL Audrey	Immunologie,
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale,
SUJOBERT Pierre	Hématologie – Transfusion,
VALOUR Florent	Maladie Infect.,
VIEL Sébastien	Immunologie,
VISTE Anthony	Anatomie,
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation,
YOU Benoît	Cancérologie,

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE
(1ère Classe)

ERPELDINGER Sylvie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE
(2ème Classe)

BOUSSAGEON Rémy,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion,
DECAUSSIN PETRUCCI	Anatomie et cytologie pathologiques,
DIJOUD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques,
DUMISTRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie,
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction,
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire,
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie,
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS
(1ère Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène hospitalière,

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie,
HAFLON DOMENECH Pierre-Yves	Pédiatrie,
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne Gériatrie et Addictologie,
LE QUELLEC Sandra	Hémato. Transfusion,
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie,
PERROT Xavier	Physiologie – Neurologie,
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique,
SKANJETI Andréa	Biophysique Médecine nucléaire,
SUBTIL Fabien	Bio statistiques,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

AUFFRET Marine	Pharm.fond.pharm clinique,
CHATRON Nicolas	Génétique,
DANANCHE Cédric	Epidémiologie. Économie de la santé,
DARGENT Auguste	Méd. Intens.réanim.,
GILBERT Thomas	Méd. Int. gériatrie,
HEIBLIG Maël	Hémato-transfusion
KEPENEKIAN Vahan	Chirurgie Viscérale et Digestive,
LE BOSSE Fanny	Gastro-Hépatologie,
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie,
REY Romain	Psychiat. d'adultes,
TAUBER Marie	Immunologie,
WOZNY Anne-Sophie	Biochimie biologie moléculaire,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS STAGIAIRES (2ème Classe)

BENZERDJEB Nazim	Anat. Cytolo.path.,
BOCHATON Thomas	Physiologie,
DOUPLAT Marion	Méd. Urgence,

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise,
DEPLACE Sylvie,
HERSAT DE LA VILLEMARQUE Anne,

MAITRES DE CONFERENCES - MEDECINE GENERALE (2ème classe)

MAYNIE-FRANCOIS Christine

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie,
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales,
ECOCHARD René	Biostatistiques,
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière,
GILLY François-Noël	Chirurgie générale,
LAVILLE Martine	Nutrition – Endocrinologie,
LAVILLE Maurice	Thérapeutique – Néphrologie,
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention,
NICOLAS Jean-François	Immunologie,

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile,
SIMON Chantal	Nutrition
TEBIB Jacques	Rhumatologie

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Remerciements

A nos juges :

Monsieur le Professeur Bernard ALLAOUCHICHE. Vous nous faîtes l'honneur de présider ce jury, recevez nos sincères remerciements et le témoignage de notre profonde considération. Nous garderons en mémoire notre stage dans votre service comme un véritable tournant dans notre formation d'urgentiste.

Madame le Professeur Florence ADER. Merci de nous faire l'honneur d'examiner ce travail. Nous vous sommes reconnaissantes pour votre dévouement sans faille à l'enseignement facultaire, que nous avons suivi avec plaisir.

Monsieur le Professeur Arnaud Frigerri. Merci de nous avoir guidé tout au long de cette thèse et de nous avoir apporté le soutien dont nous avions besoin. Nous espérons faire honneur à ton projet.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Rasigade. Merci d'avoir accepté avec enthousiasme de juger ce travail. Soyez assuré de notre profond respect.

A ceux qui ont permis ce travail :

A **Monsieur le Professeur François VANDENESCH** pour son aide pour la documentation des staphylocoques.

A **Madame Nora VAN REETH** du service informatique ICAP pour votre réactivité, votre disponibilité et votre accompagnement tout au long de la création du MOOC «GOAIR».

A **Monsieur Gilles BONAVITACOLA** du service informatique ICAP pour la création et le développement du « Drill de l'antibiothérapie ».

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

A ma famille,

A vous, **papa et maman**, merci de l'éducation que vous m'avez offerte, sans laquelle nous ne serions pas réunis ici aujourd'hui. Merci maman pour avoir toujours veillé à mon bien être avec tes petites douceurs sucrées et salées, ô combien réconfortantes. Merci papa de m'avoir transmis l'amour des chevaux, ce qui nous a permis de créer des moments de partage et détente. Merci d'avoir accepté de relire cette thèse avec bienveillance.

A **Christophe et Laure**, je suis impatiente de partager les fruits de ce travail avec vous et de célébrer ensemble cette étape importante.

A **Caroline**, je profite de ces quelques lignes qui me sont offertes pour t'exprimer à quel point je suis fière de toi et de tes réussites personnelles et professionnelles, tu es une vraie battante ma sœur!
A **Émilie**, merci pour ces moments de détente avec tes merveilleux massages, j'espère néanmoins ne pas t'avoir écœurée des études. Je ne doute pas de ton avenir brillant, le futur de l'oncologie est entre tes mains.

A mes proches et amis,

A toi **Hortense**, ma co-thésarde, co-interne et amie. Merci du fond du cœur pour ces incroyables aventures de thèse et d'internat que nous avons partagé. Ta présence et ton appui ont été d'une importance capitale, et je suis reconnaissante de t'avoir eu à mes côtés. Nos discussions, nos rires et nos larmes (aussi, il faut l'avouer) resteront gravés dans ma mémoire. Merci de ta patiente pour ma médiocre gestion des traitements de textes. Je suis convaincue que notre histoire ne s'arrête pas ici, j'ai hâte de voir les succès que l'avenir te réserve.

A toi **Alexandre,** en ce jour particulier pour nous, merci de ton soutien quotidien. Tu as été mon pilier au cours de ces études, que j'ai pu traverser sereinement grâce à toi.

A **Manon** et **Valentine**, les fidèles super nanas. Je crois que nous avons traversé ensemble toutes les palettes d'émotions possibles ; de l'espoir ou désespoir, des succès aux échecs, des larmes de rire aux

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

larmes de tristesse. Je crois bien que c'est ce qui définit une amitié. Merci d'avoir toujours été là. J'ai vraiment hâte de fêter cette thèse avec vous.

A **Alice**, **Clémence**, **Agathe**, **Colette**, **Joseph**, **Aliette** et **Floriane** merci pour ces moments partagés pendant l'externat et nos rendez-vous annuels tant attendus. Je compte bien profiter de cette nouvelle liberté pour venir faire le tour de France et rattraper le temps perdu !

A **Paul**, **Auguste** et **Alexis**, que de bons souvenirs de ce semestre partagé aux urgences. Nos chemins ne sont pas près de se quitter !

A mes chères co-internes de pédiatrie : **Camille**, **Chloé**, **Clémence**, **Débora**, **Kaling**, **Lucille**, **Mathilde** et **Pauline**, merci pour tous ces moments partagés et votre soutien sans faille. Vous avez toujours répondu présente et je vous en remercie du plus profond du cœur. Toutes vos évolutions personnelles et professionnelles me remplissent de joie.

A **Miguel**, sans qui mon externat aurait été bien terne. Merci pour tous ces moments partagés que l'on taira . Je peux le dire aujourd'hui, je suis fière de nos réussites professionnelles, on n'y aurait pas cru il y a quelques années.

A **Pierrick**, merci pour ton oreille toujours attentive et bienveillante. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A **Émilie**, merci de nous avoir accueillies dans les cieux de la cardiologie. J'espère que l'on t'aura fait changer d'avis sur les urgentistes. Plus sérieusement, merci pour ces mois inoubliables.
Aux infirmières de l'USIC : **Clotilde**, **Justine**, **Maëlys**, **Manon** et **Justine** ; merci pour ce semestre, où les moments passés au sein du service étaient presqu'aussi plaisants que ceux passés à explorer de nouveaux recoins de la ville.

A **Anne K**, **Anne Z** et **Jonathan** ; comme une seconde famille pendant ce stage éprouvant, nous nous sommes toujours serré les coudes et avons partagé les bons moments comme les moins bons. Je ne retiendrai que notre petite météo du soleil, l'esprit d'entraide et nos éclats de rire.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

A ceux qui ont participé à ma formation,

Au **Dr Pierre Grosmaitre**, tu m'as tenue par la main mes premier mois d'internat. J'ai pu m'approprier ce nouveau rôle de médecin avec douceur et prendre confiance grâce à ta bienveillance. Merci pour ces discussions éthiques dont tu as le secret et qui me suivent dans ma pratique quotidienne.

A l'équipe paramédicale et médicale de **pédiatrie de Vienne**, merci pour ce semestre qui a fait naître en moi l'envie de me spécialiser dans les urgences pédiatriques.

Aux équipes de **réanimation de l'hôpital Lyon Sud**, dont l'enseignement exigeant et passionné a été pour moi un réel tournant dans ma formation et ma pratique de médecine d'urgence.

Aux chefs de l'**USIC de la Croix Rousse**, merci pour tout ce que vous nous avez transmis et qui me sert quotidiennement. Merci pour votre bienveillance tout au long de ce stage, malgré nos râlements répétés.

A toute l'équipe des **urgences de Bourg en Bresse**, merci pour votre bienveillance et votre bonhomie. Vous vous battez pour notre spécialité et me permettez à chaque garde de devenir un meilleur médecin. Merci pour votre accompagnement.

Un merci à tous ceux que je n'ai pas pu citer, merci d'avoir un jour croisé mon chemin et d'être là aujourd'hui.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Sommaire

I. Introduction 22

II. Rappels concernant la bactériologie et l'antibiothérapie 24

1. ANATOMIE BACTERIENNE 24
2. MECANISMES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES 27
3. RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES. 30

III. Résistances naturelles et acquises de bactéries Gram positives d'intérêt 33

1. STAPHYLOCOCCUS AUREUS 33
A. Présentation de la bactérie 33
B. Résistances naturelles 34
C. Résistances acquises 37
D. Principes des traitements 41
2. STREPTOCOCCUS PNEUMONIÆ 43
A. Présentation de la bactérie 43
B. Résistances naturelles 44
C. Résistances acquises 45
D. Principes des traitements 47
3. ENTEROCOQUES 49
A. Présentation de la bactérie 49
B. Résistances naturelles 50
C. Résistances acquises 53
D. Principes des traitements 54

IV. Résistances naturelles et acquises de bactéries Gram négatives d'intérêt 56

1. ENTEROBACTERALES 56
A. Présentation des bactéries 56
B. Résistances naturelles 57
C. Résistances acquises aux bêta-lactamines 59
D. Résistances acquises aux autres classes d'antibiotiques 65
E. Principes des traitements 67
2. HAEMOPHILUS INFLUENZAE 74
A. Présentation de la bactérie 74
B. Résistances naturelles 75
C. Résistances acquises 76
D. Principes des traitements 77
3. PSEUDOMONAS AERUGINOSA 78
A. Présentation de la bactérie 78

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

B. Résistances naturelles ... *79*
C. Résistances acquises ... *81*
D. Principes des traitements ... *89*
4. ACINETOBATER BAUMANNII ... 93
A. Présentation de la bactérie ... *93*
B. Résistances naturelles ... *94*
C. Résistances acquises ... *96*
D. Principes des traitements ... *98*
5. STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA ... 100
A. Présentation de la bactérie ... *100*
B. Résistances naturelles ... *100*
C. Résistances acquises ... *102*
D. Principes des traitements ... *103*
V. Élaboration du MOOC «GOAIR» ... 105
1. CONTEXTE A L'ORIGINE DE LA CONCEPTION ... 105
2. AVANT- PROJET ... 105
A. Définition des objectifs pédagogiques ... *106*
B. Définition du public cible ... *106*
C. Intérêt suscité par le projet ... *106*
3. PHASE DE CONCEPTION ET DE PRODUCTION DES RESSOURCES PEDAGOGIQUES ... 107
A. Choix du nom ... *107*
B. Sélection des bactéries étudiées ... *108*
C. Structure du MOOC ... *108*
D. Préparation des supports ... *111*
E. Utilisation des logiciels informatiques ... *114*
4. PERSPECTIVES ET DIFFUSION DU PROJET ... 114
VI. Élaboration du « DRILL de l'antibiothérapie » ... 117
1. CONTEXTE A L'ORIGINE DE LA CONCEPTION ... 117
2. DESCRIPTION GENERALE ET OBJECTIFS ... 117
A. Description générale ... *117*
B. Objectifs ... *119*
3. ÉLABORATION DU CONTENU DU SITE INTERNET « DRILL DE L'ANTIBIOTHERAPIE » ... 120
A. Généralités ... *120*
B. Sélection des bactéries et des antibiotiques étudiés ... *120*
C. Structure du site « Drill de l'antibiothérapie » ... *121*
D. Préparation des supports ... *123*
E. Création du DRILL ... *123*
4. PERSPECTIVES ET DIFFUSION DU PROJET DU « DRILL DE L'ANTIBIOTHERAPIE » ... 125

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

VII. Conclusion 127

VIII. Bibliographie 129

IX. Annexes 138

1. QUESTIONNAIRE SUR L'ATTRACTIVITE DU PROJET 138

2. SYNTHESE DES REPONSES AU QUESTIONNAIRE 141

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Liste des abréviations

AAC : Aminoacetyltransférases

ABRI : *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ANT : Aminonucléotydiltransférases

APH : Aminophosphotransférases

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messager

BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendu

BMR : Bactéries multi-résistante

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

C2G : Céphalosporine de 2^{e} génération

C3G : Céphalosporine de 3^{e} génération

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CNR : Centre national de recherche

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes.

DES : Diplôme d'études spécialisé

ECDC : European center for disease prevention and control

EPC : Entérobactérie productrice de carbapénèmases

ERG : Entérocoques résistant aux glycopeptides

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique

EUCAST : European society of clinical microbiology and infectious diseases

GOAIR : Gestion et optimisation des anti-Infectieux en réanimation

HAS : Haute autorité de santé

HCL : Hospice Civil de Lyon

ICAP : Innovation conception et accompagnement pour la pédagogie

MDR : Multi-drug resistance

MOOC : Massive open online course

OMS : Organisation mondial de la santé

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PLP : Protéines de liaisons aux pénicillines

PSPD : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence

SPLIF : Société de Pathologie infectieuse de Langue Française

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VRE : Vancomycin Resistant Enterococcus

XDR : Extremely drug-resistant

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

I. Introduction

Autour de 2050, selon l'OMS, 10 millions de personnes mourront chaque année d'infections résistantes aux antimicrobiens (1).

L'émergence des résistances bactériennes est un problème de santé publique devenu international, classé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) parmi les dix principales menaces mondiales pour la santé publique auxquelles l'humanité est confrontée (2,3). Cela s'explique par l'apparition de nouveaux mécanismes de résistance bactérienne dans le monde entier, ce qui aboutit à une difficulté croissante à traiter des maladies infectieuses courantes. C'est pourquoi en 2022, la commission européenne a pu classer la résistance bactérienne parmi les « trois menaces sanitaires qui viennent en tête des priorités » (4).

Au-delà d'une menace, il est établi que la résistance bactérienne est dès à présent à l'origine d'une augmentation des dépenses de santé, d'une prolongation des hospitalisations, et même d'une hausse de la mortalité (3). Plus de 35 000 décès sont ainsi imputables à la résistance bactérienne chaque année dans l'Union Européenne (5), et les infections pharmacorésistances sont à l'origine de 700 000 décès chaque année dans le monde (6). Dans une perspective de santé globale, cette propagation des résistances bactériennes peut certes s'expliquer directement par l'usage longtemps excessif des antibiotiques dans la santé humaine du fait d'une prescription excessive et de l'automédication, mais aussi indirectement par la systématisation d'un recours préventif aux antibiotiques en agriculture et en élevage.

Mise ainsi au défi d'une révision générale des pratiques de l'ensemble des professionnels de santé humaine et globale, la France a mis sur pied une stratégie nationale de prévention des infections, qui passe d'abord par la promotion d'un meilleur emploi des antibiotiques (7).

L'usage raisonné et adapté des antibiotiques s'inculque dès les premières années d'études de médecine. Les étudiants bénéficient d'une solide formation fondamentale sur la bactériologie et l'antibiothérapie au cours des deux premiers cycles. Cependant selon Dyar OJ et alii (8), 71,2% des étudiants sondés se sont ainsi sentis insuffisamment préparés à la gestion des antibiotiques, malgré le fait qu'ils aient conscience que la résistance bactérienne constitue un problème majeur (9). La formation aux prescriptions justes et adaptées en 3e cycle est variable selon la spécialité choisie et requiert fréquemment des recherches et du temps de travail personnel. Une des pistes pour parfaire la formation serait le recours à des méthodes d'auto-apprentissage numériques, dans la poursuite de la formation théorique des premier et deuxième cycles (10,11).

Les internes disposent de leurs cours et manuels de référence acquis pendant leur externat, et ont bien évidemment accès aux ressources bibliographiques de grandes bases de données et à diverses

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

conférences diffusées sur internet . Toutefois ces données acquises pendant les premiers cycles ne sont pas suffisantes aux besoins spécifiques des internes, notamment en soins intensifs, confrontés à des infections complexes, qui requièrent un raisonnement spécifique mobilisant des connaissances fondamentales qui ne sont pas toutes développées dans les ouvrages destinées aux jeunes étudiants en médecine. Par ailleurs, il n'est pas toujours aisé de trouver des supports de formation adaptés en autonomie sur les banques de données mondiales.

Dans le but de répondre à ce besoin d'un support de formation destiné aux internes et facile d'accès, nous avons développé deux outils complémentaires : le MOOC (Massive Open online Course) «GOAIR» (Gestion et Optimisation des Anti-Infectieux en Réanimation) et le « Drill de l'antibiothérapie ».

Le MOOC «GOAIR» est une ressource transversale intégrant les données fondamentales acquises en premier cycle aux données plus complexes rencontrées en troisième cycle. Adapté à l'épidémiologie actuelle des services hospitaliers, «GOAIR» comprend des rappels de bactériologie, ainsi que la présentation d'antibiotiques et de bactéries d'intérêt à différent niveaux de résistance. Le but du MOOC «GOAIR» est de mettre à disposition des étudiants une ressource unique rassemblant des données aidant au raisonnement pour le choix d'une antibiothérapie et permettant de faciliter le dialogue au sein de l'équipe soignante.

En complément du MOOC «GOAIR», le site internet intitulé « Drill de l'antibiothérapie » offre une modalité d'entrainement, remobilisant les connaissances acquises au travers du MOOC. Ce site internet permet en effet de vérifier la sensibilité d'un antibiotique vis-à-vis d'un germe, et réciproquement. Nous précisons que ce site pédagogique ne supplée pas un avis expert de l'infectiologue, car il ne s'agit pas d'un guide de prescription mais bien d'un outil pédagogique.

Nous intégrons ces projets dans le cadre du diplôme d'études spécialisé (DES) de médecine d'urgence. Les notions de bon usage des antibiotiques et d'antibiorésistance constituent un acquis nécessaire à note pratique (12), étant régulièrement confrontés à la gestion de patients septiques, que ce soit au sein des services d'urgences ou de réanimations, requis dans notre maquette de formation.

Cette thèse se développera en quatre parties, les deux premières développeront les données scientifiques détaillées dans le MOOC «GOAIR» et le « Drill de l'antibiothérapie », la troisième concernera les différentes phases de développement du MOOC «GOAIR» et la dernière les étapes du développement du « Drill de l'antibiothérapie ».

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

II. Rappels concernant la bactériologie et l'antibiothérapie

1. Anatomie bactérienne

Les bactéries sont des organismes procaryotes unicellulaires. Elles sont toutes composées d'un cytoplasme, contenant du matériel génétique chromosomique et des ribosomes, délimité par une membrane cytoplasmique et une paroi cellulaire. Certaines contiennent aussi dans leur cytoplasme des éléments génétiques mobiles tel que des plasmides et peuvent être entourées d'une capsule. Les pili et les flagelles sont quant à eux des organes d'adhésion et de locomotion présents de façon inconstante chez les bactéries.

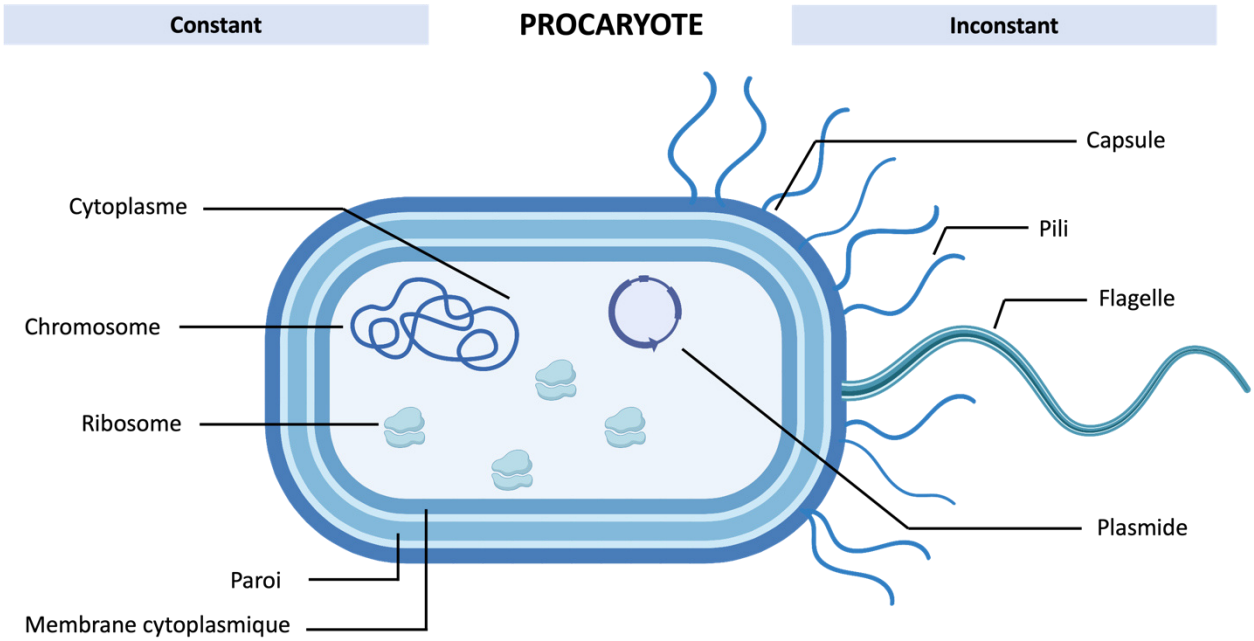


Figure 1 : Illustration issue de la vidéo « Anatomie bactérienne » du MOOC «GOAIR»

En ce qui concerne les enveloppes du cytoplasme, on retrouve, du plus interne au plus externe : la membrane cytoplasmique, la paroi et la capsule.

La membrane cytoplasmique est composée d'une double couche de phospholipides. Elle enveloppe le cytoplasme et a pour fonction de conditionner les échanges avec le milieu extérieur. La perte de son intégrité conduit à la lyse cellulaire.

La paroi, au contact de la membrane cytoplasmique, est composée d'une double couche de peptidoglycanes et, d'une membrane externe chez les bactéries Gram négatives. Elle procure à la bactérie une résistance aux différences de pression osmotique, forme un barrage contre certains

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

antibiotiques et constitue l'exosquelette de la bactérie lui conférant sa forme (cocci, bacille, spirochète). Elle contient en son sein des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) impliquées dans la biosynthèse et le remaniement du peptidoglycane. La couche de peptidoglycane est épaisse et dense chez les bactéries Gram positives, fine et lâche chez les bactéries Gram négatives. La membrane externe, au contact de la couche de peptidoglycane chez les bactéries Gram négatives, est constituée d'une double couche de phopholipides et de polysaccharides. Elle est traversée par des porines qui permettent le passage de molécules à l'intérieur de la cellule, dont certains antibiotiques qui ne pourraient sans elle atteindre le cytoplasme de la bactérie. Elle joue un rôle protecteur contre les agressions physiques ou chimiques. Certaines bactéries ne possèdent pas de paroi, c'est le cas des mycoplasmes.

Enfin, la capsule est un composant facultatif présent chez quelques bactéries, majoritairement des bactéries Gram positives. Elle est composée de polysaccharides et exerce un pouvoir pathogène en inhibant la phagocytose et l'opsonisation de la bactérie.

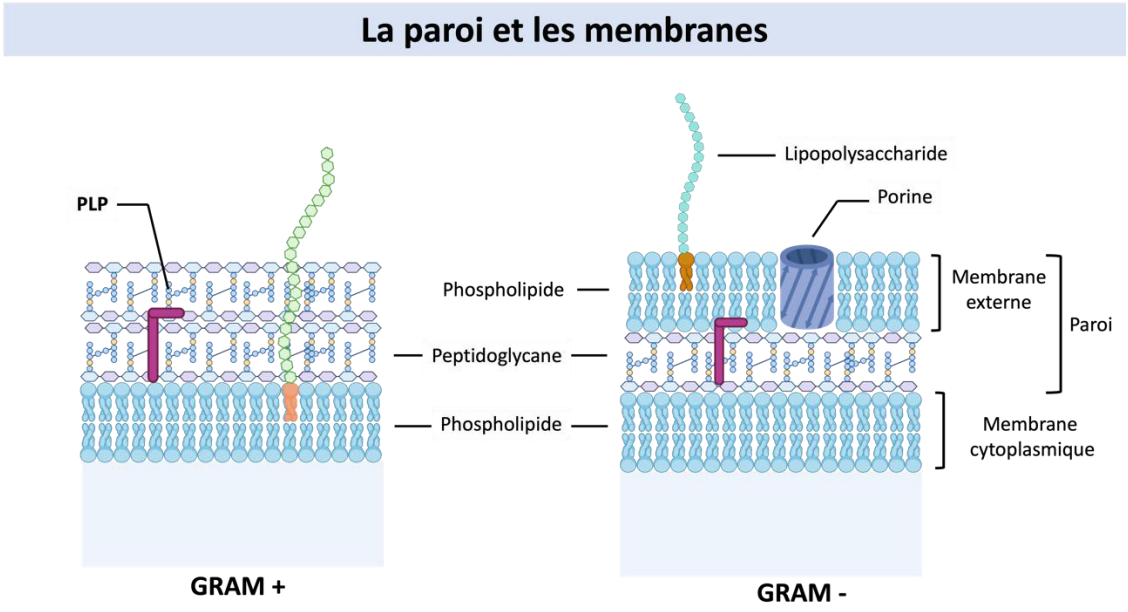


Figure 2 : Illustration issue de la vidéo « Anatomie bactérienne » du MOOC «GOAIR».

Toutes ces enveloppes délimitent le cytoplasme qui contient des protéines, des sels minéraux, des réserves énergétiques, de l'ADN, de l'ARN et des ribosomes.

L'ADN bactérien est sous forme d'une double hélice circulaire super-enroulée non contenue dans un noyau. Il est transcrit en ARN messager (ARNm) par les ARN polymérase, après que les topoisomérases aient rendu l'ADN accessible. Enfin l'ARNm est traduit en protéines par les ribosomes.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Les ribosomes sont constitués d'une grande sous-unité 50S qui catalyse la liaison entre acide aminés et une petite sous-unité 30S qui intervient dans l'initiation de la traduction et le décodage de l'information génétique contenue par l'ARNm.

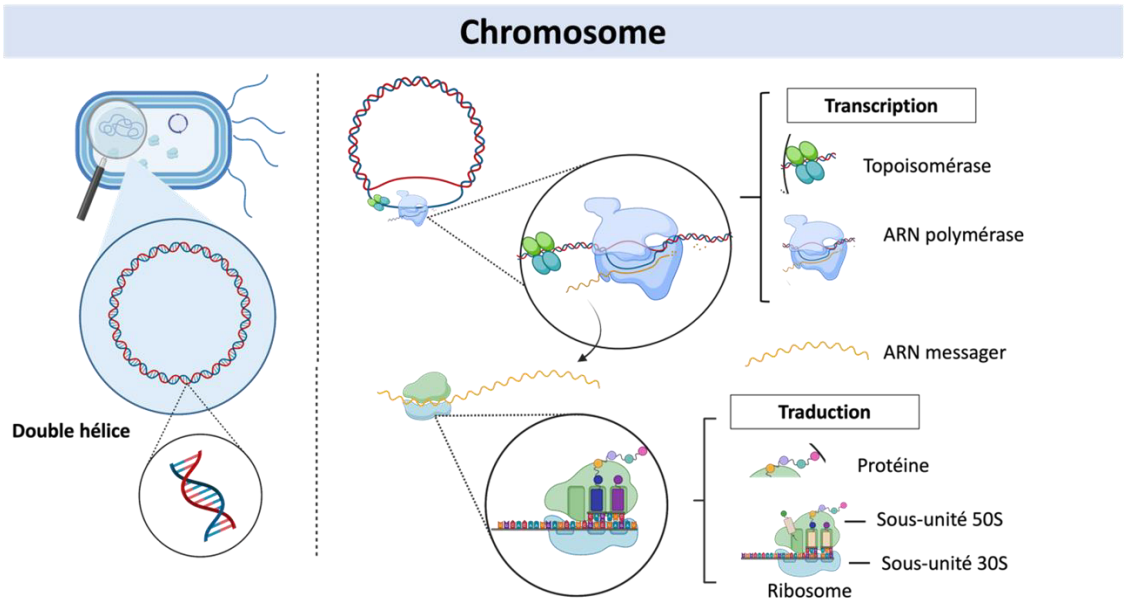
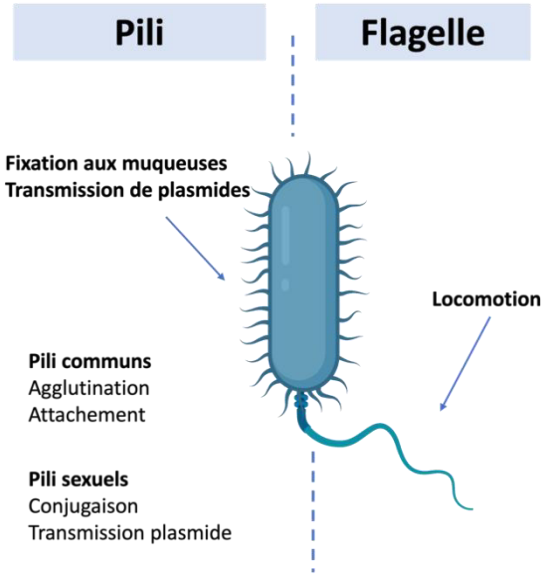


Figure 3 : Illustration issue de la vidéo « Anatomie bactérienne » du MOOC «GOAIR».

Certaines bactéries possèdent des flagelles, qui sont des organes filamenteux permettant la locomotion des bactéries. D'autre possèdent des pili, qui sont des appendices de surface, permettant la fixation des bactéries sur les muqueuses (pili communs) et la transmission de plasmides entre bactéries (pili sexuels).



(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Figure 4 : Illustration issue de la vidéo « Anatomie bactérienne » du MOOC «GOAIR».

Les plasmides sont des molécules d'ADN de petite taille organisées en double brin circulaire de réplication indépendante du génome bactérien. Ils sont le support de gènes de résistance horizontale entre bactéries.

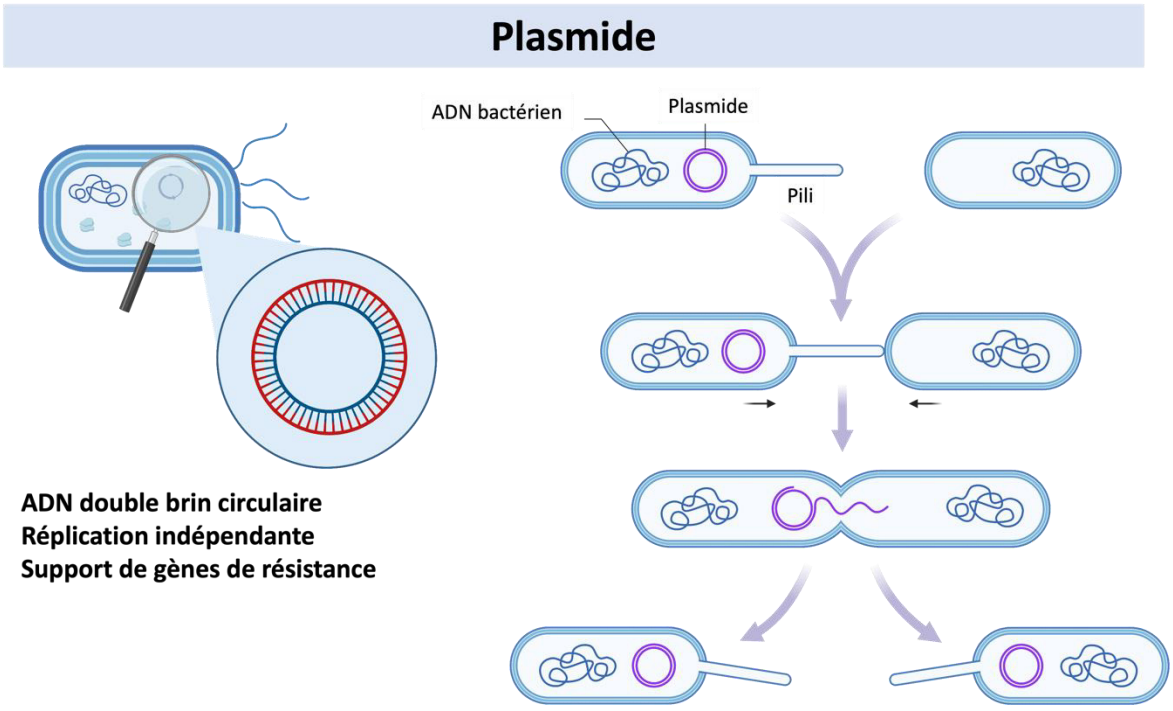


Figure 5 : Illustration issue de la vidéo « Anatomie bactérienne » du MOOC «GOAIR».

2. Mécanismes d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent sur la bactérie au niveau de quatre grands sites d'action que sont la paroi, les membranes, les ribosomes et les acides nucléiques(13).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

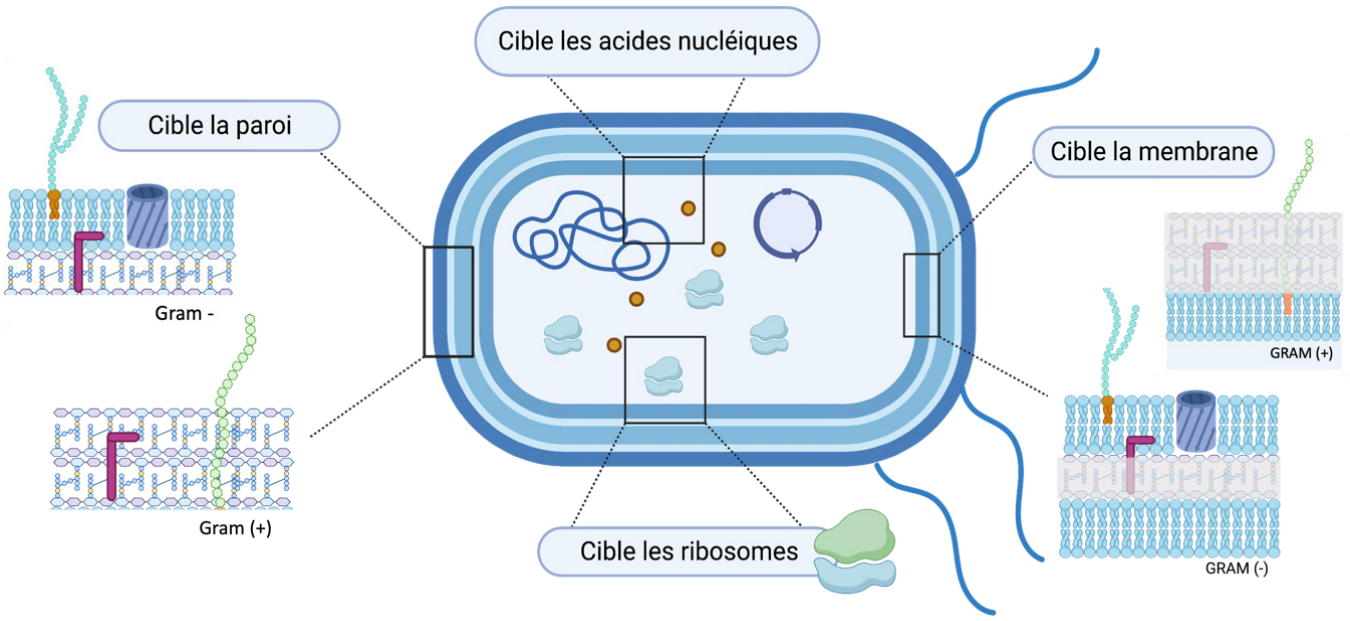


Figure 6 : Illustration issue de la vidéo « Mécanisme d'action des antibiotiques » du MOOC « GOAIR ».

Parmi les antibiotiques ciblant la paroi on retrouve les bêta-lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine.

Les bêta-lactamines inhibent les enzymes appelées « protéines liant les pénicillines » (PLP), impliquées dans la biosynthèse et le remaniement du peptidoglycane. En se fixant sur la PLP, elles inhibent ainsi la synthèse et le remodelage du peptidoglycane. L'inhibition de la synthèse de la paroi active un programme de mort cellulaire médié par des auto-lysines, aboutissant à la mort de la bactérie.

La seconde famille d'antibiotiques ciblant la paroi est celle des glycopeptides. Ils se lient au niveau des précurseurs du peptidoglycane et bloquent par encombrement sérique la synthèse de la paroi, ce qui aboutit à la mort cellulaire. Du fait de leur encombrement sérique, les glycopeptides ne peuvent pas traverser la membrane externe de bactéries Gram négatives, ce qui les rend naturellement résistantes. Pour les mêmes raisons, ils ne peuvent pénétrer à l'intérieur des cellules, ce qui rend les bactéries intra cellulaires naturellement résistantes aux glycopeptides.

La fosfomycine quant à elle inhibe la synthèse de la paroi bactérienne en inhibant la première étape de synthèse des précurseurs au niveau cytosolique.

La daptomycine et les polymixines ont pour cible les membranes bactériennes.

La daptomycine est un lipopeptide qui s'insère dans la membrane cytoplasmique de façon calcium dépendante grâce à sa structure lipophile. Cette interaction induit une dépolarisation membranaire et la fuite d'ions potassium vers le milieu extérieur conduisant à la mort cellulaire. Les

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

bactéries Gram négatives sont naturellement résistantes à la daptomycine, cette dernière trop volumineuse, ne peut traverser la membrane externe.

Les polymyxines quant à elles agissent au niveau de la membrane externe. Elles déplacent les ions magnésium et calcium qui stabilisent les molécules de lipopolysaccharides et modifient ainsi la perméabilité membranaire. Il s'ensuit une fuite des composés cellulaires et la mort de la bactérie. Elle n'agit que sur les bactéries Gram négatives, les Gram positives étant naturellement résistantes puisqu'elles ne possèdent pas de membrane externe.

D'autres antibiotiques agissent au niveau du ribosome, tels que les macrolides, lincosamides, synergistines et aminosides.

Les aminosides se fixent au niveau du site accepteur de l'ARN de transfert (ARNt) de la petite sous-unité 30S du ribosome. En perturbant la reconnaissance de l'ARNt pour sa cible, ils entraînent une perte de fidélité de traduction qui conduit à la mort cellulaire. Ils utilisent la force motrice de la chaine respiratoire de la bactérie pour pénétrer dans la cellule. Les bactéries anaérobies sont donc naturellement résistantes aux aminosides. Les streptocoques et entérocoques, anaérobies préférentiels, présentent pour cette raison une résistance de bas niveau aux aminosides, qui peut être levée en associant les aminosides à un antibiotique agissant sur la paroi bactérienne tels que les bêta-lactamines ou les glycopeptides.

La seconde grande famille d'antibiotiques ciblant les ribosomes est celles des macrolides et apparentés que sont les lincosamides et les synergistines. Ils se fixent sur la grande sous-unité 50S et y bloquent la synthèse peptidique par encombrement sérique, sans induire d'erreurs de fidélité de la traduction.

Pour finir, le cotrimoxazole, la rifampicine et les quinolones agissent sur les acides nucléiques. La rifampicine inhibe l'étape de transcription de l'ADN en ARNm.
Le cotrimoxazole (sulfaméthoxazole et du triméthoprime) inhibe des enzymes nécessaires à la synthèse des acides foliques qui sont des précurseurs essentiels des bases nucléiques.
Les quinolones inhibent la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN bactérien en ciblant deux enzymes impliquées dans la topologie de l'ADN : l'ADN gyrase (ou topo-isomérase II) et la topo-isomérase IV. Ces enzymes sont des tétramères constituées de deux sous-unités A (activité de coupure et de ligation) et de deux sous-unités B (activité ATPasique). Pour l'ADN gyrase, il s'agit des sous-unités GyrA et GyrB et, pour la topoisomérase IV, il s'agit des sous-unités ParC et ParE. Les quinolones forment, avec l'ADN et les topoisomérases, des complexes ternaires stables ; et leur inhibition entraîne des dommages de l'ADN lors de la réplication et de la transcription.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

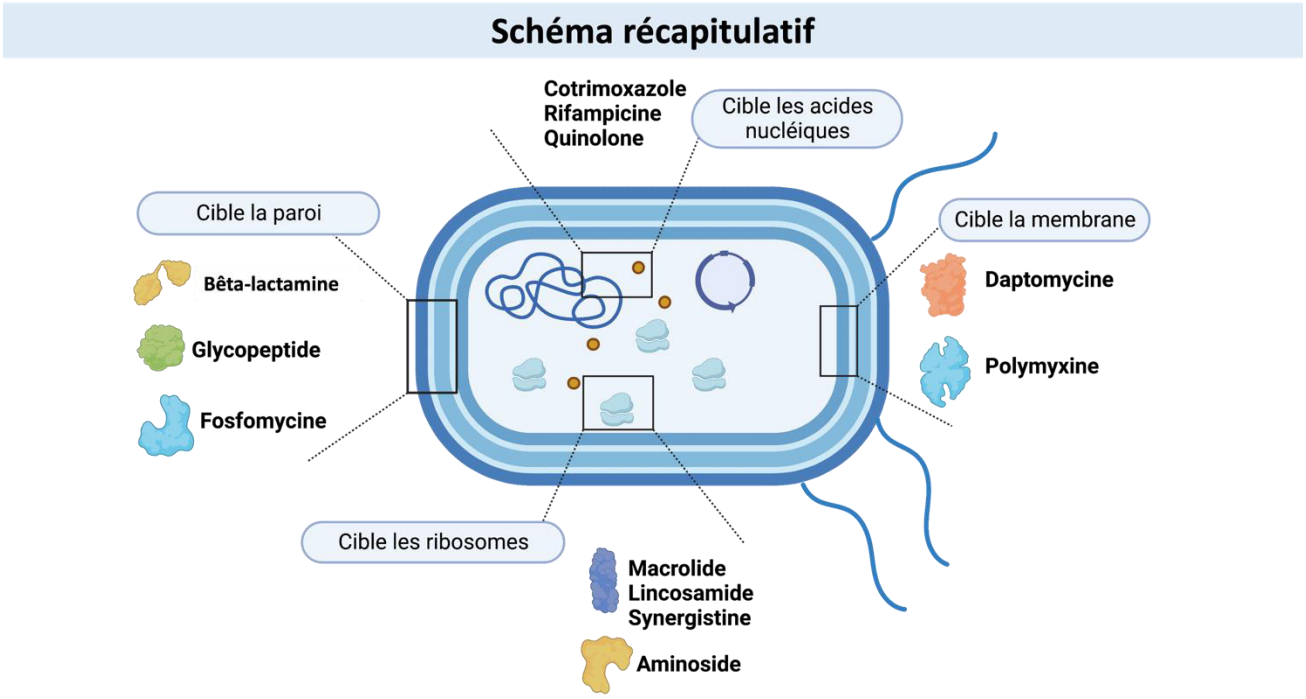


Figure 7 : *Illustration issue de la vidéo « Mécanisme d'action des antibiotiques » du MOOC « GOAIR »*

3. Résistances aux antibiotiques.

La résistance aux antibiotiques peut être présente à l'état naturel ou être acquise(14).

Les résistances naturelles sont des résistances présentes à l'état sauvage de la bactérie, chez toutes les bactéries de la même espèce. Le gène de résistance est présent à l'état basal au sein du matériel génétique de la bactérie ; et sa transmission est verticale.

Les résistances acquises correspondent à une modification du génome bactérien survenant au sein d'une souche bactérienne. La modification du génome survient par l'acquisition de gènes portés par des éléments génétiques mobiles ou par mutations chromosomiques. L'acquisition du nouveau gène est à l'origine d'un nouveau mécanisme de protection de la bactérie vis-à-vis d'un antibiotique, présent seulement chez certaines souches bactériennes ; et de transmission horizontale.

La résistance bactérienne peut résulter de quatre mécanismes principaux : l'inactivation enzymatique de l'antibiotique, l'efflux actif de l'antibiotique, la modification de la cible et l'imperméabilité membranaire.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

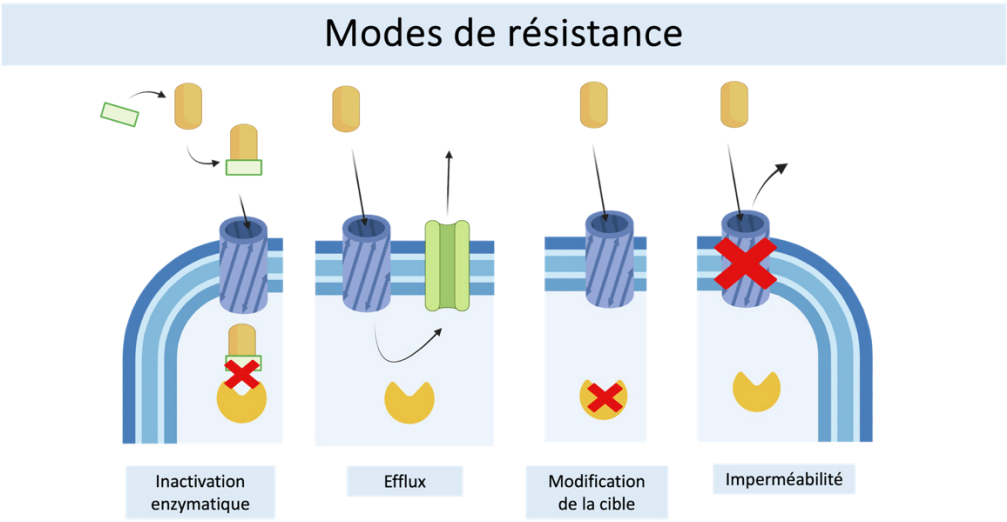


Figure 8 : Illustration de la vidéo « Mécanisme de résistances aux antibiotiques » du MOOC « GOAIR »

Pour échapper à l'action des antibiotiques, le mécanisme le plus fréquent est la modification enzymatique. Elle peut être médiée soit par modification de l'antibiotique le rendant incapable de reconnaitre sa cible du fait de sa modification structurelle via la production intra cellulaire d'une transférase, soit par la lyse de l'antibiotique via la sécrétion dans le milieu extra cellulaire d'hydrolases (bêta-lactamases, époxydases, estérases).

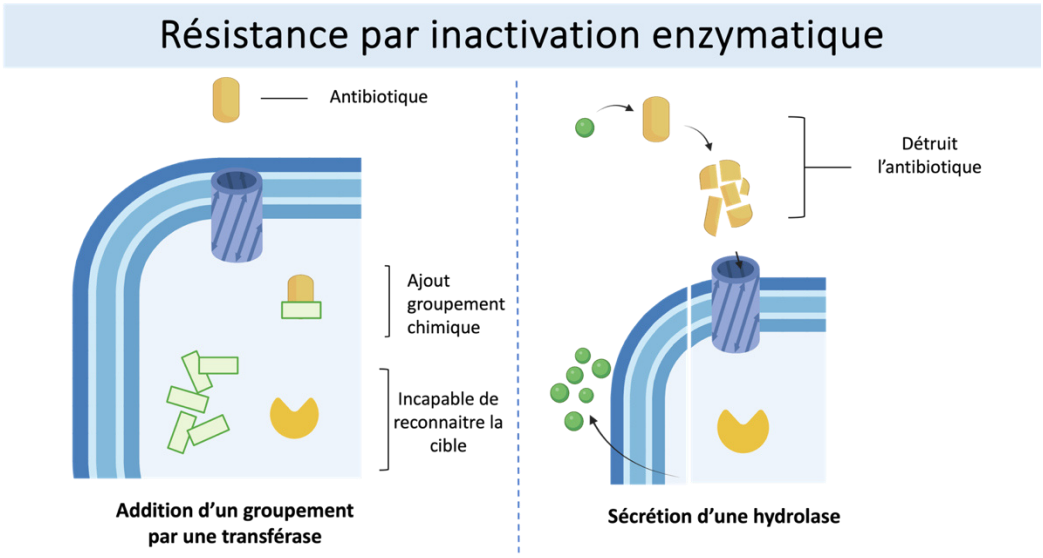


Figure 9 : Illustration issue de la vidéo « Mécanisme de résistances aux antibiotiques » du MOOC « GOAIR».

La modification de la cible crée un leurre, donc la cible ne sera pas reconnue par l'antibiotique, qui ne pourra pas exercer son action. La modification de la cible peut survenir par mutation

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

chromosomique, par modification enzymatique post-traductionnelle ou par acquisition d'une nouvelle cible.

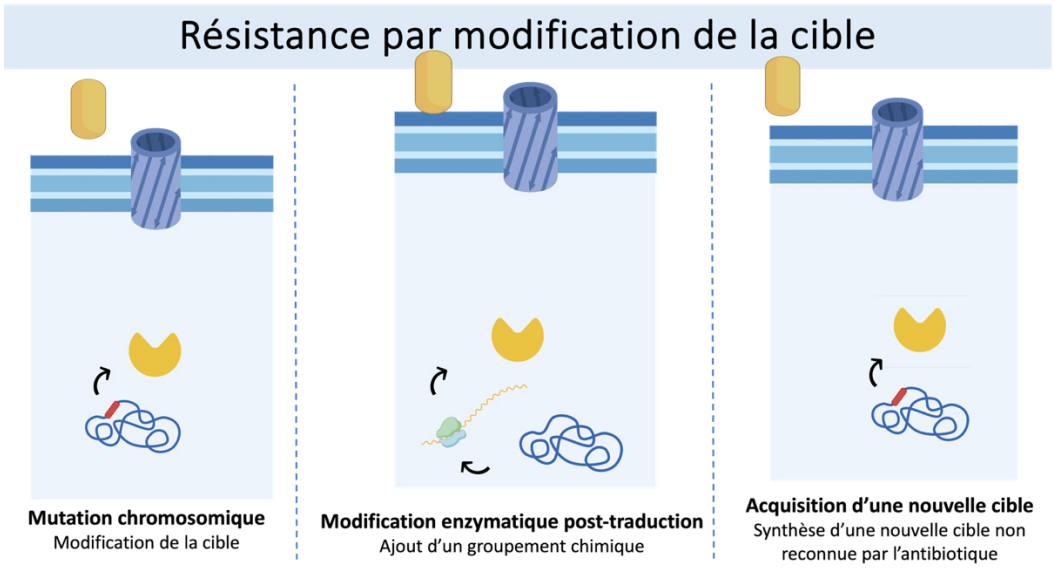


Figure 10 : Illustration issue de la vidéo « Mécanisme de résistances aux antibiotiques » du MOOC «GOAIR».

Le mécanisme de résistance par efflux consiste à expulser la molécule dans le milieu extérieur pour diminuer sa concentration intracellulaire. Les protéines capables d'extruder les antibiotiques sont appelées « pompes d'efflux ».

Tout comme le mécanisme d'efflux qui lui est souvent associé, l'imperméabilité consiste à diminuer la concentration intra cellulaire de l'antibiotique en modifiant de façon quantitative ou qualitative les porines présentes sur la membrane externe des bactéries Gram négatives.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

III. Résistances naturelles et acquises de bactéries Gram positives d'intérêt

1. Staphylococcus aureus

A. Présentation de la bactérie

a) Généralités

Le *Staphylococcus aureus* est un cocci Gram positif non mobile, s'organisant en amas ou en grappe de raisin, dont 90% des souches produisent une capsule, le protégeant de la phagocytose (15). Il se distingue des autres staphylocoques par son pouvoir pathogène élevé. Il serait à l'origine de 10% des infections en milieu hospitalier. (13)

b) Habitat

Staphylococcus aureus est une bactérie commensale de l'homme. Il est présent chez environ 30% de la population en portage sain au niveau des fosses nasales et de la peau.(16)

c) Pathogénicité

Le *Staphylococcus aureus* est une bactérie pyogène et toxinogène, à l'origine d'infections communautaires et nosocomiales. La porte d'entrée est habituellement cutanée par des effractions causées au travers de plaies, d'ulcères, ou bien d'actes invasifs.

Les infections pyogènes, via la prolifération bactérienne, peuvent être superficielles : folliculites, furoncles, panaris, otites; et donner lieu par dissémination systémique à des infections profondes telles que des bactériémies, endocardites, infections urinaires, pneumopathies, méningites, arthrites et ostéomyélites (15, 17) . Il peut aussi être à l'origine d'infections toxinogènes liées à la diffusion de toxines spécifiques avec 4 grands tableaux cliniques :

- Le choc toxique staphylococcique par la diffusion de la Toxic-Shock-Syndrome-Toxin 1 (TSST-1) ou la production de l'entérotoxine staphylococcique (17) qui provoquent une activation massive des lymphocytes T à l'origine d'une décharge cytokinique.(18) Ces toxines super antigéniques sont à l'origine d'un tableau de défaillance multiviscérale ou de forme clinique incomplète : scarlatine staphylococcique, REDD syndrome (Recalcitrant Erythematous Desquamating Disorder) et le NTED (Neonatal toxic shock syndrome-like Exanthematous disease)(15).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

- Les syndromes cutanés bulleux staphylococciques secondaires aux toxines exfoliatines A ou B provoquent un clivage intra épidermique à l'origine de décollements cutanés. On regroupe au sein de ce syndrome le syndrome d'exfoliation généralisé, le Staphylococcal Scalded Skin Syndrome(SSSS) et l'impétigo bulleux (1).

- La pneumonie nécrosante médiée par la sécrétion de la leucocidine de Panton Valentine. Cette toxine leucotoxique induit une nécrose cellulaire via la libération de médiateurs inflammatoires (19) **.** Il s'agit d'une pneumonie sévère rapidement progressive, associant détresse respiratoire, atteinte pleurale, leucopénie et hémoptysie ; à fort taux de mortalité.

- La toxi-infection alimentaire collective (TIAC) survient après l'ingestion d'aliments contaminés par des *Staphylococcus aureus* producteurs d'entérotoxines. L'incubation est courte avec apparition dans les six premières heures suivant l'ingestion, d'un tableau digestif associant diarrhées, vomissements et douleurs abdominales (15)

B. Résistances naturelles

a) Résistances aux bêta-lactamines

Le *Staphylococcus aureus*, initialement sensible à la pénicilline lors de son introduction en 1940, a développé dans les deux ans des mécanismes de résistance à son encontre. La première souche de *Staphylococcus aureus* résistante aux pénicillines a été identifiée en 1942 (20).

Actuellement on considère que 90% des souches de *staphylococcus aureus* sont résistantes aux pénicillines A, pénicillines G, carboxypénicillines et uréidopénicillines du fait de la sécrétion d'une pénicillinase codée par le gène Bla Z (13). Cette pénicillinase reste sensible aux inhibiteurs de bêta-lactamases (21). Le *Staphylococcus aureus* est donc sensible aux associations amoxicilline-acide clavulanique et pipéracilline- tazobactam.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

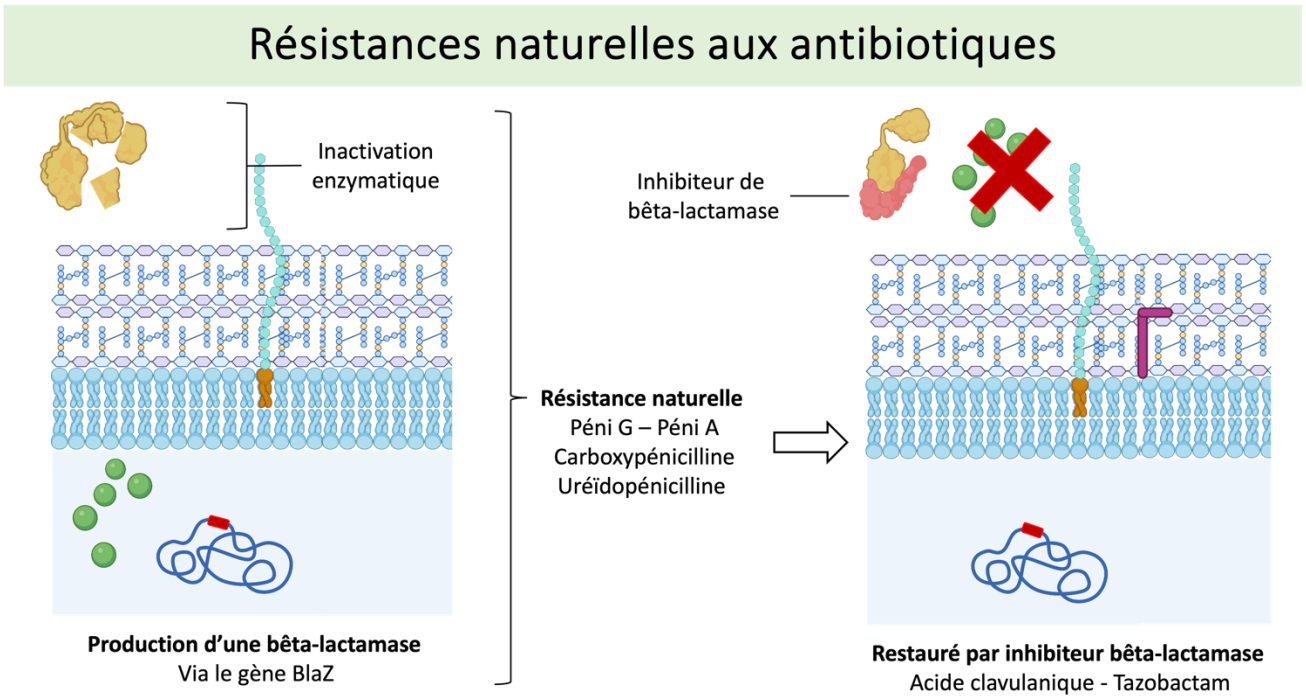


Figure 11 : Illustration issue de la vidéo « Staphylococcus aureus » du MOOC «GOAIR».

Les céphalosporines gardent toutes une activité sur le *Staphylococcus aureus* sauvage, mis à part la ceftazidime qui possède seulement une faible action sur le staphylococcus aureus. L'aztréonam est naturellement inefficace sur le *Staphylococcus aureus*, puisque son spectre d'activité concerne uniquement les bactéries Gram négatives aérobies. Pour finir, tous les carbapénèmes ont une activité conservée sur le *Staphylococcus aureus* sauvage.

b) Autres antibiotiques

Le *Staphylococcus aureus* sauvage est majoritairement sensible aux fluoroquinolones, à la vancomycine, au linézolide, à la daptomycine, à la clindamycine, à la pristinamycine, aux aminosides. Il possède un taux de résistance de 28,3% à l'érythromycine, tous prélèvements confondus. (22)

Le traitement en monothérapie du *Staphylococcus aureus* par les fluoroquinolones entraine l'émergence rapide de résistances et doit donc être évité.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Antibiotique	Tous prélèvements confondus		Hémocultures	
	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)
Kanamycine	38 408	1,9	7 267	1,6
Gentamicine	55 478	1,8	10 454	1,7
Tobramycine	46 945	2,6	8 805	2,5
Fluoroquinolones	56 098	6,1	10 697	5,8
Tétracycline	38 897	3,1	7 183	2,4
Erythromycine	51 847	28,3	9 764	27,0
Pristinamycine	43 476	0,7	7 564	0,4
Cotrimoxazole	52 025	1,7	9 925	0,8
Rifampicine	51 622	2,2	9 889	1,1
Fosfomycine	47 719	0,7	8 846	0,5
Acide fusidique	49 059	3,5	9 459	3,1
Vancomycine	38 583	<0,1	6 191	0,0
Linézolide	42 462	0,1	7 972	0,1
Daptomycine	4 672	0,6	791	0,8

Figure 12 : S.Aureus sensible à la méticilline : résistance aux antibiotiques, tous prélèvements confondus (n=58747) et hémocultures (n=11090). Mission SPARES 2021 (22)

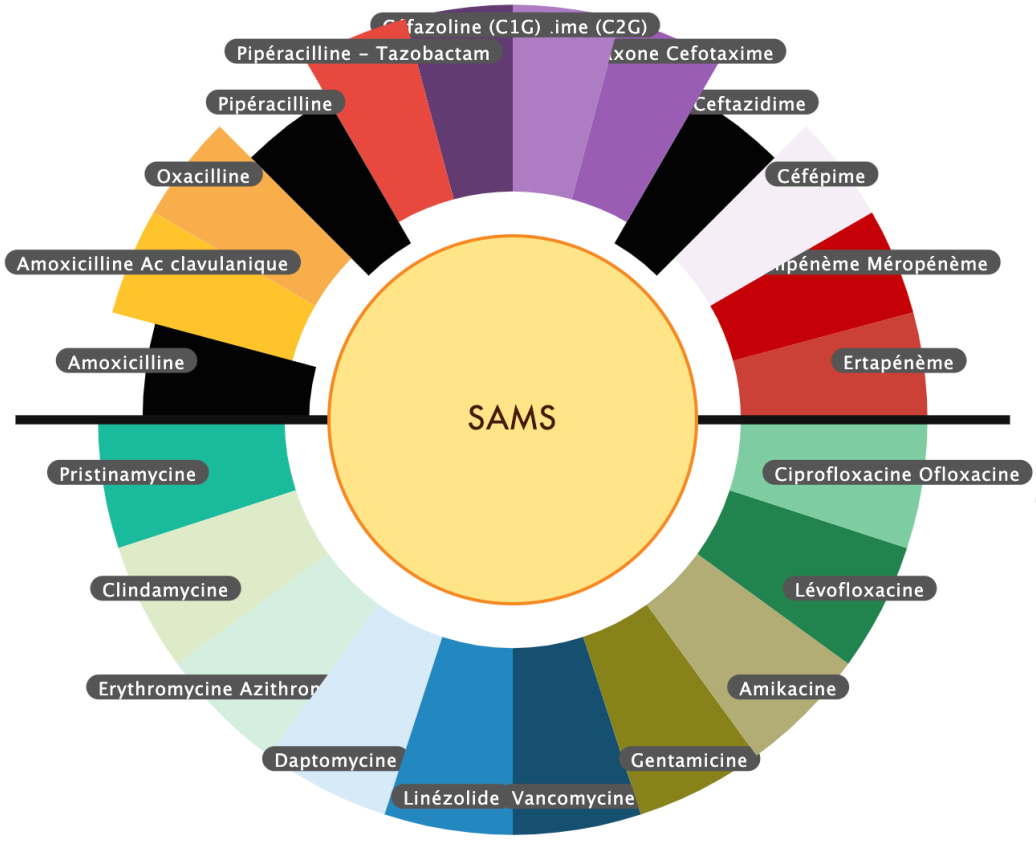


Figure 13 : Profil de sensibilité du Staphylococcus aureus sensible à la méticilline, issu de «Drill de l'antibiothérapie».

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

C. Résistances acquises

a) Staphylococcus Aureus Résistant à la Méticilline.

En réaction à l'émergence de résistances aux pénicillines via le gène BlaZ, la méticilline, une pénicilline de classe M semi synthétique, a été développée à la fin des années 1950.

Le *Staphylococcus aureus* a su s'adapter et acquérir une résistance à l'encontre de cette nouvelle molécule. Les premières souches résistantes à la méticilline ont été identifiées en 1960, et sont nommées SARM (*Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méticilline)(23). En France, 11% des souches de *Staphylococcus aureus* étaient résistantes à la méticilline en 2021(24). Ce chiffre est en constante diminution, en lien avec l'utilisation massive de solutions hydro alcooliques et un meilleur usage des antibiotiques (23).

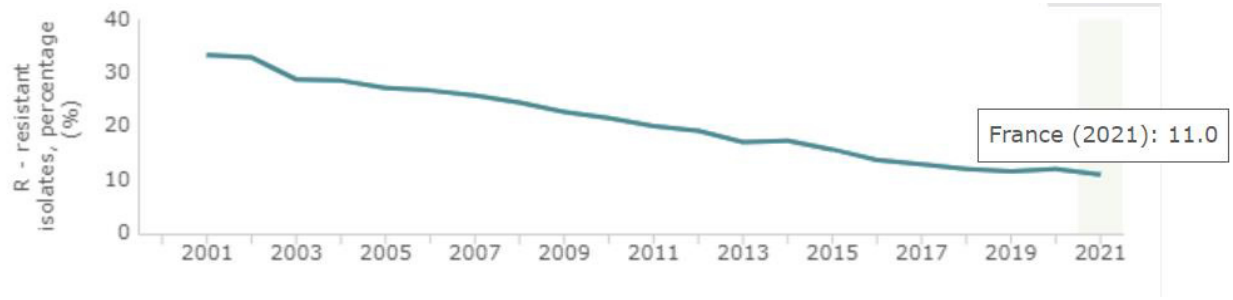


Figure 14 : Évolution du taux de Staphylococcus aureus résistant à la méticilline parmi les souches de Staphylococcus aureus issues d'hémocultures en France, d'après le ECDC (24).

La résistance du *Staphylococcus aureus* à la méticilline provient de l'acquisition du gène MecA via un élément génétique mobile appelé SCCmec (23). Le gène MecA code une nouvelle protéine de liaison à la pénicilline (PLP), la PLP2a. Cette PLP possède une affinité diminuée pour l'ensemble de bêta-lactamines, en dehors de la ceftaroline et du ceftobiprole, qui sont deux céphalosporines développées à visée anti SARM (21).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

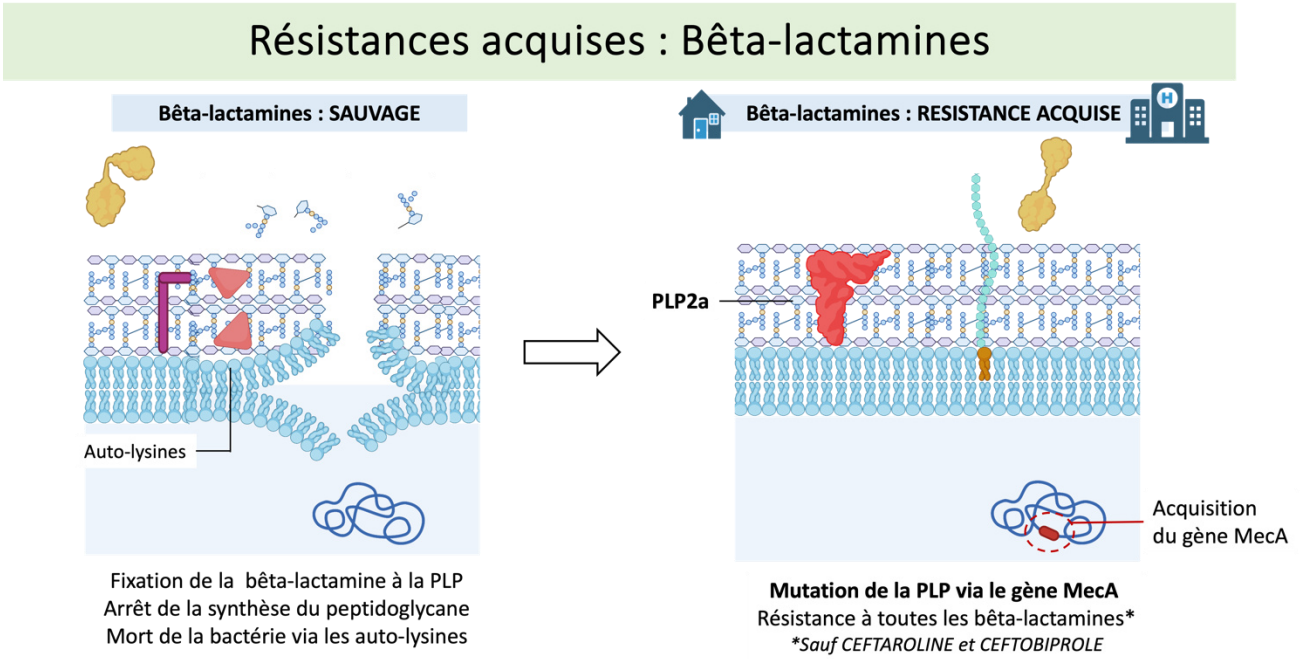


Figure 15 : Illustration issue de la vidéo « Staphylococcus aureus résistant à la méticilline » du MOOC «GOAIR».

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline peut être considéré comme une bactérie multi résistante lorsqu'il possède au-delà de la résistance aux pénicillines, d'autre mécanismes de résistances à d'autres classes d'antibiotiques, fréquemment aux fluoroquinolones et macrolides.

b) Résistances aux fluoroquinolones

La résistance aux fluoroquinolones est présente chez 73,5 % des SARM (22). Les fluoroquinolones inhibent la réplication de l'ADN par une action ciblée sur les topoisomérases. La résistance aux fluoroquinolones est médiée par une modification de la cible par mutation chromosomique, ou par système d'efflux actif codé par le gène norA (9).

c) Résistances aux macrolides

La résistance à l'érythromycine est présente chez 27,6% des SARM en France (22). Les macrolides se fixent sur le ribosome et provoquent la dissociation du ribosome et du complexe ARN de transfert peptide, inhibant ainsi la synthèse protéique. La résistance aux macrolides peut être médiée par modification du ribosome par une méthylase codée par les gènes erm de support chromosomique ou plasmidique ; par système d'efflux via les gènes msrA, msrB, mef, vga et vgB à l'origine de différents phénotypes de résistances ; ou encore par des enzymes modificatrices de l'antibiotique telle que des hydrolases (gènes vgb), acétyltransférase (gène linA et vat) ou des phosphotransférases (gène mphC) de support plasmidique. (21)

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

d) Résistance aux aminosides

Les *SARM* jusqu'au début des années 2000 étaient très fréquemment résistants à l'ensemble des aminosides (phénotype KTG) par la production de l'enzyme APH-2''-AAC-6' ayant une action d'acétylation et de phosphorylation des aminosides (21).

Actuellement, les SARM sont non seulement de moins en moins fréquents mais aussi de moins en moins résistants aux aminosides, particulièrement à la gentamicine. D'après les données SPARES (22) 2021, 8,2% des SARM étaient résistants à la gentamicine tous prélèvements confondus, et 9,5% dans les hémocultures ; alors qu'en 2022 seulement 2,8% des SARM étaient résistants à la gentamicine tous prélèvements confondus et 0,9% dans les hémocultures ; d'après PRIMO données 2022.

Antibiotique	Tous prélèvements confondus		Hémocultures	
	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)
Kanamycine	5 658	24,7	955	27,2
Gentamicine	7 674	8,2	1 337	9,5
Tobramycine	6 835	23,5	1 175	25,7
Fluoroquinolones	7 913	73,5	1 370	75,5
Tétracycline	5 831	10,1	1 000	7,4
Erythromycine	7 373	27,6	1 295	25,9
Pristinamycine	6 231	5,2	1 031	4,5
Cotrimoxazole	7 217	5,1	1 292	7,0
Rifampicine	7 163	4,8	1 273	4,1
Fosfomycine	6 807	6,1	1 158	4,6
Acide fusidique	7 066	16,2	1 251	14,9
Vancomycine	6 218	0,1	.	.
Linézolide	6 287	0,4	1 056	0,3
Daptomycine	864	1,0	210	0,5

Figure 16 : S.aureus résistant à la méticilline, résistance aux antibiotiques, tous prélèvements confondus (n=8 227) et hémocultures (n=1422). Mission SPARES 2021 (22)

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

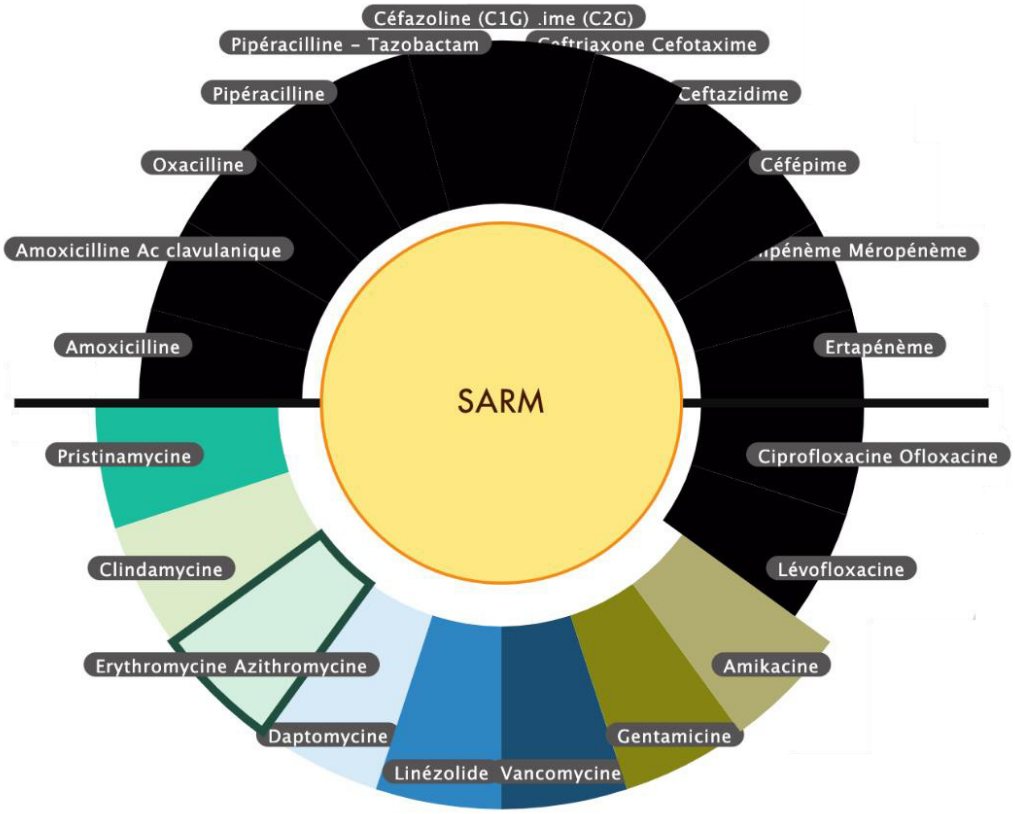


Figure 17 : Profil de sensibilité du Staphylococcus aureus résistant à la méticilline, issu de «Drill de l'antibiothérapie».

e) Résistance à la Vancomycine

A titre anecdotique, quelques rares souches de *Staphylococcus aureus* sont résistantes à la vancomycine, elles sont nommées VRSA : Vancomycin resistant *staphylococcus aureus*. La mission SPARES 2021 en a identifié moins de 0,1% tous prélèvements confondus (22). Elles ont été signalées pour la première fois aux États Unis en 2002, et restent exceptionnelles. La résistance à la vancomycine serait médiée par le gène VanA par des plasmides. Ce gène a pour action d'hydrolyser les précurseurs du dipeptide D-Ala-D-Ala peptidoglycane qui se lient à la vancomycine et de synthétiser des précurseurs D-Ala-D lactate peptidoglycane, auxquels la vancomycine ne peut se lier (25).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

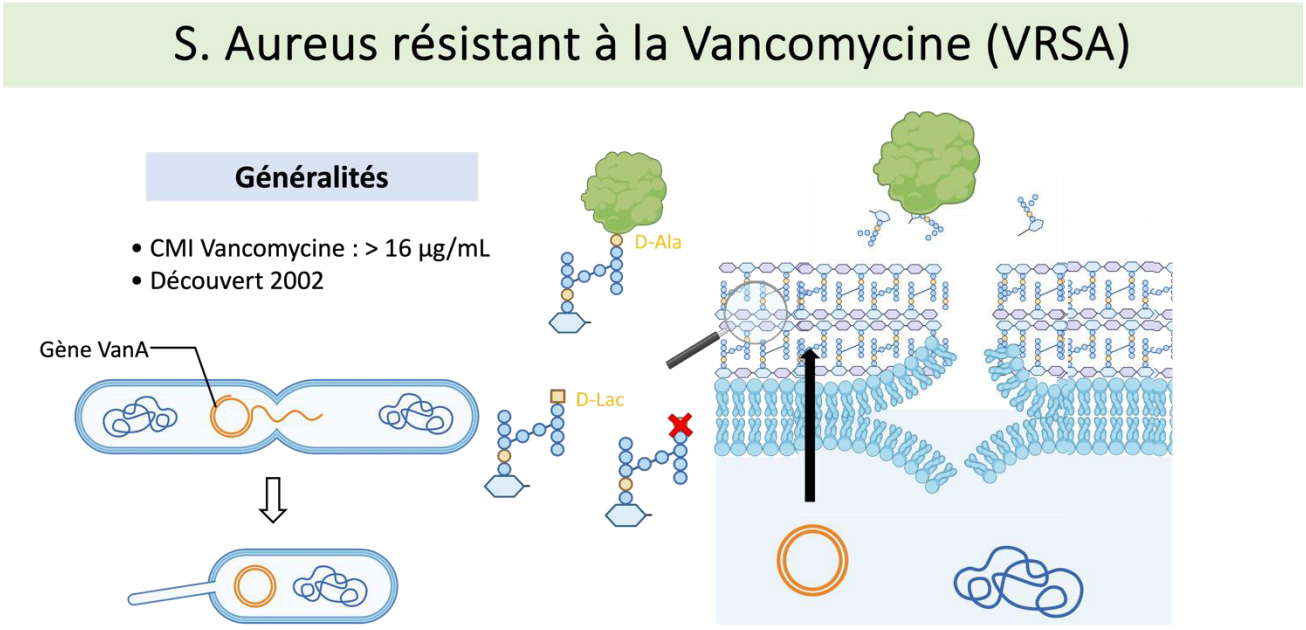


Figure 18 : Illustration issue de la vidéo « VRSA » du MOOC «GOAIR». .

D. Principes des traitements

a) Bactériémie à SAMS

Le traitement de référence de la bactériémie à SAMS est l'Oxacilline IV, associée à la gentamicine en cas de critère de sévérité.

Le cloxacilline, l'autre pénicilline M disponible, à l'avantage de pouvoir s'administrer per os, mais les caractéristiques pharmacologiques rendent difficile l'atteinte des cibles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ; et elle n'est donc pas à utiliser. En cas d'allergie à l'oxacilline, l'alternative est la céfazoline IV. La vancomycine est certes efficace, et le traitement de référence des bactériémies à SARM, mais est à éviter car l'effet bactéricide est moins puissant et retardé. (26)

b) Bactériémie à SARM

Lors du choix d'une antibiothérapie probabiliste visant le *Staphylococcus aureus*, le SARM doit être ciblé en cas d'infection nosocomiale ou grave. Le traitement de première intention est la vancomycine IV, associé à la gentamicine en cas de critère de sévérité. La daptomycine est une autre alternative à la vancomycine car elle possède une activité anti-biofilm. (26)

c) Choc toxique staphylococcique

L'antibiothérapie initiale doit comporter une bêta-lactamine large spectre ou une pénicilline M en fonction de la certitude diagnostique, puis la clindamycine, qui exerce une action anti toxinique. En

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

cas de choc réfractaire des immunoglobulines polyvalentes peuvent être proposées (27). Le linézolide est également un antibiotique à visée anti staphylococcique ayant une action anti toxinique.

d) Pneumopathie post grippale sévère

Dans le cas des pneumopathies, une antibiothérapie probabiliste prenant en compte le SARM et le risque de sécrétion de toxines, devra être administrée uniquement à la suite d'un tableau de pneumonie sévère hospitalisée en réanimation. Le tableau clinique pourra comporter dans ce cas un syndrome de détresse respiratoire aigüe, des crachats hématopoïétiques et une pneumonie nécrosante.
L'antibiothérapie pourra combiner de la céfotaxime avec de la clindamycine et de la vancomycine, ou alors, de la céfotaxime et du linézolide. L'antibiothérapie sera à adapter en fonction des données microbiologiques (28). La daptomycine ne peut être utilisée dans le cas de pneumopathies car elle est inactivée par le surfactant.

Dans le cas des pneumopathies communautaires hospitalisées ou en ambulatoire chez des sujets âgés ou fragiles, le risque d'infection à SAMS est couvert par une antibiothérapie par amoxicilline – acide clavulanique ou C3G. Il n'y a pas lieu dans ces cas de traiter en probabiliste une infection à SARM.

e) Bactériémies liées au cathéter

Les infections sur cathéters périphériques ou centraux sont dues en grande majorité à des infections à *Staphylococcus aureus*, Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, entérocoques et levures.
Le traitement de première intention des bactériémies sur cathéter est de retirer systématiquement celui-ci lorsqu'il s'agit d'un cathéter périphérique, ou en présence de signes de complications locales, loco régionales, systémiques ou identifiées à *Staphylococcus aureus* ou candida pour les cathéters centraux.
L'antibiothérapie probabiliste en réanimation, en dehors de la présence d'une endocardite, devra couvrir à la fois le pseudomonas aeruginosa et le SARM. Il est possible d'associer la céfépime ou la pipéracilline tazobactam avec la vancomycine, voire un aminoside en cas de choc septique associé.
Après identification de la bactérie, en cas de SAMS, l'antibiothérapie pourra être adaptée par oxacilline ou céfazoline, et en cas de SARM par vancomycine ou daptomycine (30, 31).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

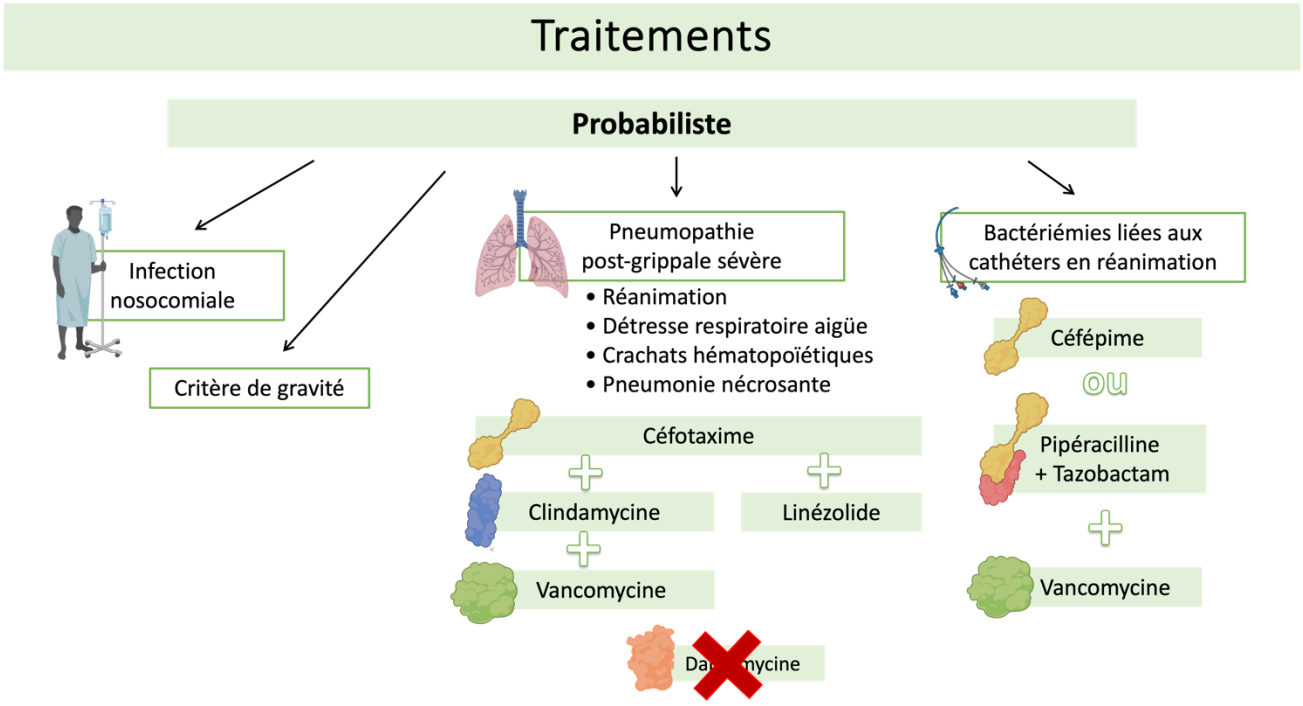


Figure 19 : Illustration issue de la vidéo « SARM » du MOOC «GOAIR»

2. Streptococcus pneumoniæ

A. Présentation de la bactérie

a) Généralités

Le *Streptococcus pneumoniae*, appelé pneumocoque, est une bactérie cocci Gram positive capsulée disposée en diplocoque à métabolisme anaérobie préférentiel. Il existe plus de 90 sérotypes identifiés définis par leur antigène capsulaire. Les sérotypes 8 sont les sérotypes prédominants dans les infections invasives à *Streptococcus pneumoniæ* en 2020 tous âges confondus, suivi des sérotypes 3, 24F, 23B, 10A, 9N, 22F, 11A et 12F (29).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

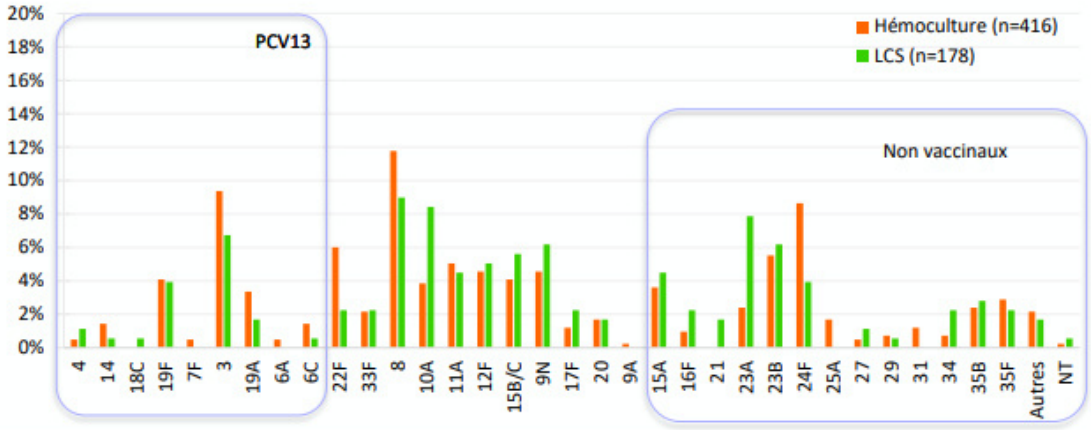


Figure 20 : Distribution des sérotypes de souches de S.pneumoniæ isolés d'hémocultures ou de LCS en 2020, quel que soit l'âge. Rapport d'activité 2021 du CNRP(29)

b) Habitat

Le *Streptococcus pneumoniæ* colonise le rhinopharynx de l'homme. Lors d'une diminution des défenses immunitaires, l'équilibre relationnel hôte bactérie peut être rompu et entrainer des infections aigues (30).

c) Pathogénicité

Il est à l'origine d'infections communautaires, pouvant être qualifiées d'invasives ou non. Les infections invasives sont définies par le CNR du *Streptococcus pneumoniæ* comme étant les méningites et les bactériémies ayant conduit à une hospitalisation. Les infections non invasives sont diverses et variées, car peuvent être des infections ORL (otites, mastoïdite, sinusite), respiratoires (pneumonie communautaire, exacerbation de BPCO, abcès pulmonaire), des arthrites septiques, péricardites ou bien péritonites (31). La porte d'entrée est communément pulmonaire ou rhinopharyngée.

B. Résistances naturelles

Le *Streptococcus pneumoniæ* est naturellement très sensible aux bêta-lactamines.

Comme toutes les bactéries du genre streptococcus, il possède une résistance de bas niveau aux aminosides, du fait du métabolisme anaérobie préférentiel. L'association d'un aminoside à un antibiotique ciblant la paroi tel qu'une bêta-lactamine ou un glycopeptide est synergique et bactéricide pour les souches ne présentant pas un haut niveau de résistance aux aminosides(32).

Comme tous les cocci Gram positifs, il est aussi naturellement résistant à l'aztréonam et à la colistine ; ainsi qu'aux quinolones en dehors de la lévofloxacine et la moxifloxacine, qui possèdent une activité anti pneumococcique (30).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Parmi les souches invasives, 29% chez l'enfant et 17% chez l'adulte présentaient en 2020 une résistance aux macrolides. Il s'agit d'une résistance de phénotype MLS_B (21), via la production d'une méthylase modifiant l'ARN ribosomal 23S. Elle procure une résistance aux macrolides à 14 atomes (érythromycine, clarithromycine), à 15 atomes (azithromycine) et à 16 atomes (josamycine, spiramycine), aux lincosamides (lincomycine et clindamycine) et aux streptogramines du groupe B (pristinamycine I). Les streptogramines du groupe A sont épargnées (pristinamycine II)(30).

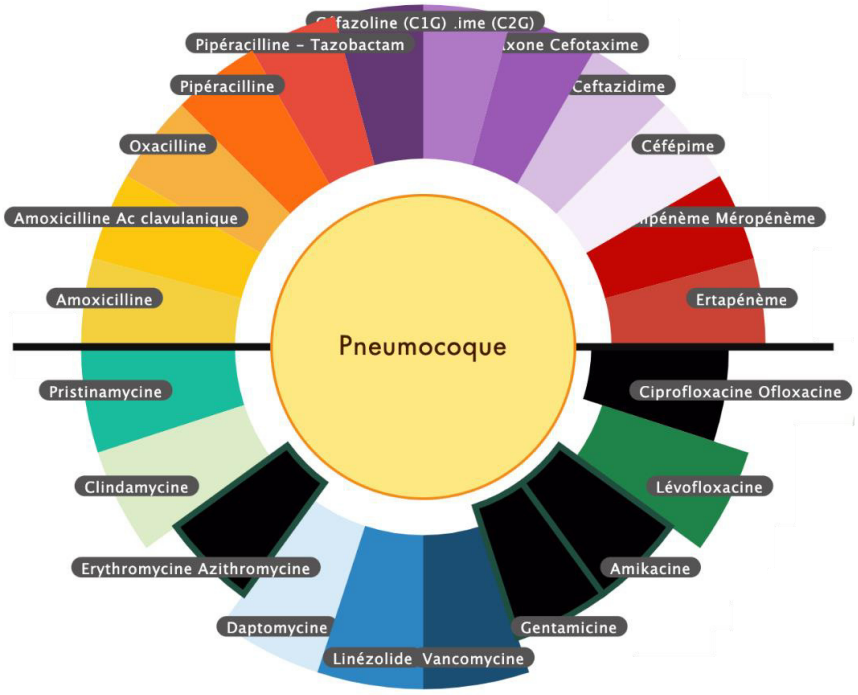


Figure 21 : Profil de sensibilité du S. pneumoniæ sauvage, issu du «Drill de l'antibiothérapie»

C. Résistances acquises

Certaines souches de *Streptococcus pneumoniæ* ont une sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP). Elles sont définies par une CMI comprise entre 0,06 mg/L et 2mg/L à la pénicilline G. Les souches de PSDP représentent 36% des souches de *Streptococcus pneumoniæ* invasif isolées d'hémocultures ou de liquides céphalo rachidiens reçus au CNRP en 2020.

Parmi les souches étudiées, 15% étaient de sensibilité diminuée à l'amoxicilline ; et 10% étaient de sensibilité diminuée à la céfotaxime, défini par une CMI > 0,5mg/L. Ces chiffres sont en hausse par rapport aux années précédentes (24). Un seul cas de souche résistante à l'amoxicilline a été identifié (CMI > 2mg/L), et aucun pour le céfotaxime (29).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

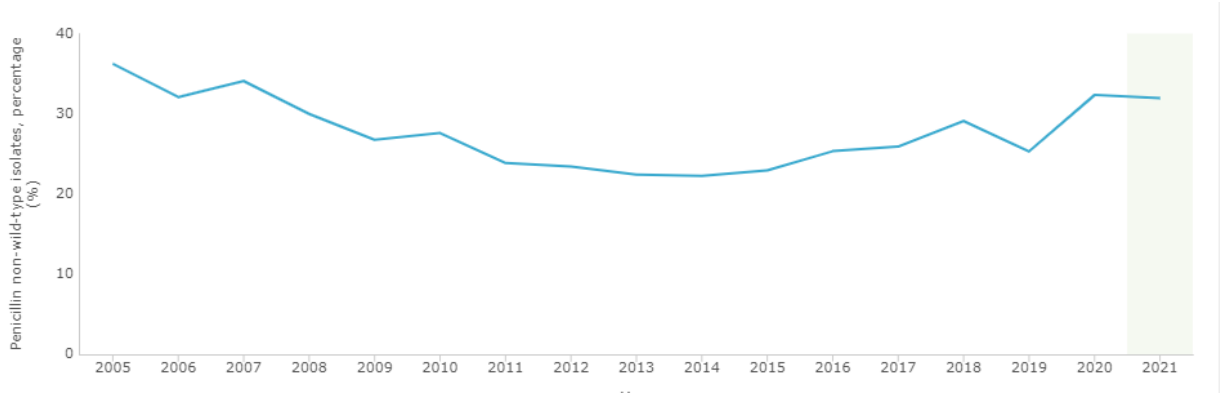


Figure 22 : Évolution du taux de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en France entre 2005 et 2021, d'après l'ECDC (24).

La résistance aux bêta-lactamines est médiée par une modification de leur cible, la protéine de liaison à la pénicilline (21). Le *Streptococcus pneumoniæ* a naturellement la faculté d'absorber de l'ADN extérieur dont des gènes de PLP d'autres espèces de streptocoques de la sphère ORL. Ces fragments de gènes présentent des zones d'homologie importante avec les PLP du *Streptococcus pneumoniæ* qui permettent une recombinaison du gène de PLP en un gène mosaïque qui va modifier l'affinité de la PLP aux bêta-lactamines d'un facteur 2 à 100. La modification des PLP entraine donc une augmentation des CMI variable en fonction du nombre et de la nature des PLP modifiées(30).

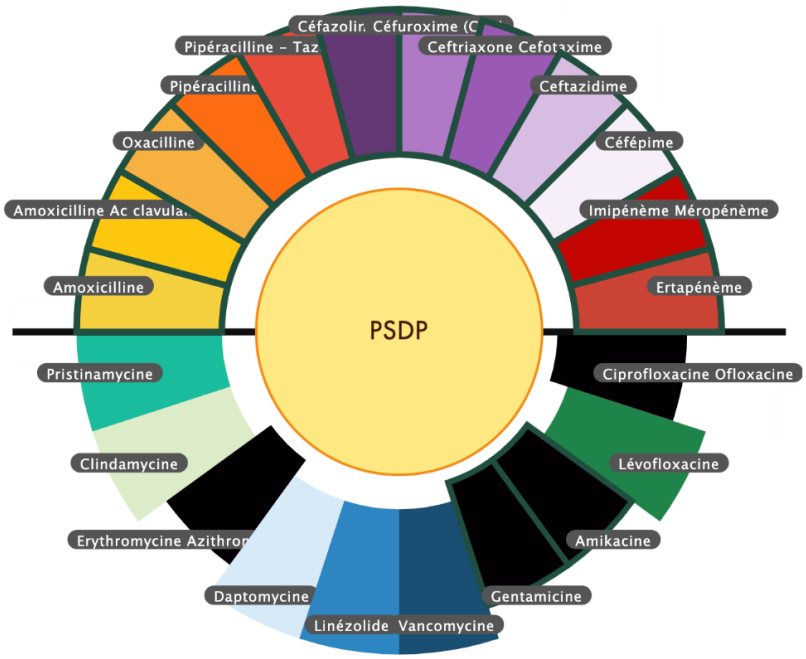


Figure 22 : Profil de sensibilité du PSDP issu du «Drill de l'antibiothérapie»

Les facteurs de risque identifiés d'infections à PSDP sont : le jeune âge en collectivité, la vie en

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

institution pour les personnes âgées, l'hospitalisation récente, l'immunodépression, l'antécédent d'otite ou de pneumopathie et un traitement par bêta-lactamine dans le mois précédent (31).

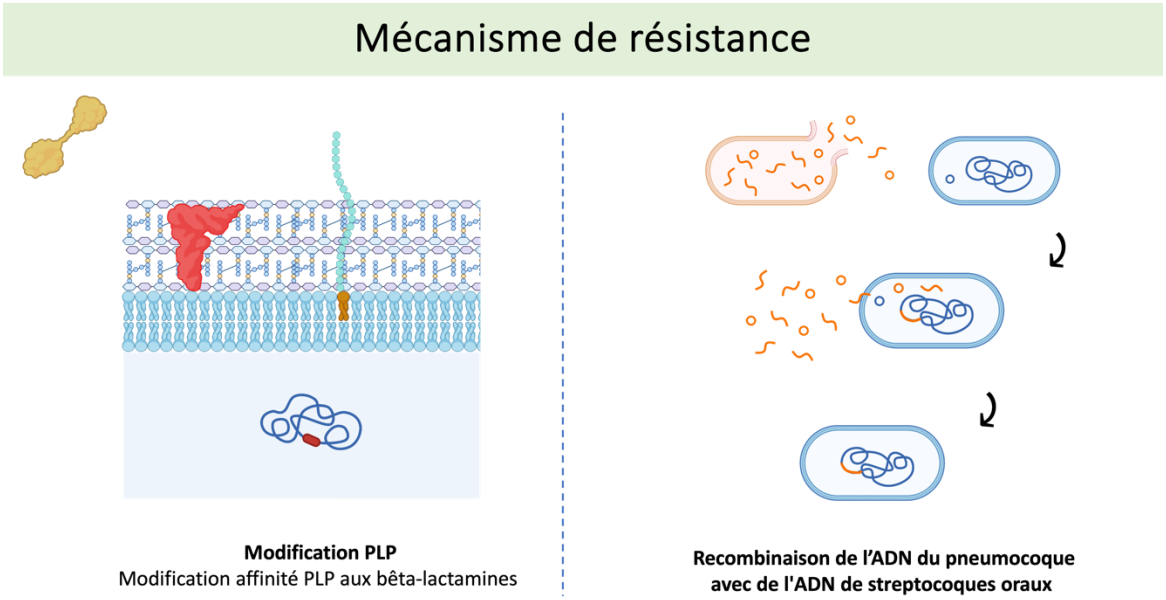


Figure 24 : Illustration de la vidéo « Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline » issue du MOOC «GOAIR».

Cette résistance aux bêta-lactamines est souvent croisée avec la résistance aux macrolides, et touche 58% des PSDP, selon le phénotype MLS_B, détaillé précédemment (29).

D. Principes des traitements

Le traitement de référence du Streptococcus pneumoniæ est l'amoxicilline pour les souches sensibles et de sensibilités diminuées, en dehors de cas de méningite.

a) Pneumopathie à *Streptococcus pneumoniæ*

Le traitement probabiliste d'une pneumopathie communautaire non grave suspectée à *Streptococcus pneumoniæ* d'après la clinique (début brutal, fièvre élevée dès le premier jour, point douloureux thoracique, malaise général, opacités alvéolaires systématisées) relève de l'amoxicilline, si le patient est hospitalisé ou s'il est jeune et traité en ambulatoire. Uniquement chez les sujets âgés traités en ambulatoire, le spectre sera élargi par de l'amoxicilline-acide clavulanique pour cibler les bactéries anaérobies.

En cas de pneumopathie grave communautaire ou précoce survenant dans les cinq premiers jours d'hospitalisation, en l'absence de facteur de risque de BMR, hospitalisée en soins intensifs ou réanimation, l'antibiothérapie de première intention sera par C3G IV. (28)

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

En présence d'une pneumonie nosocomiale tardive, la bêta-lactamine choisie sera une bêta-lactamine active sur le *pseudomonas aeruginosa*, qui couvrira de ce fait le *Streptococcus pneumoniæ* (33).

b) Méningite à *Streptococcus pneumoniæ*

Avant l'obtention de l'antibiogramme et des CMI, le traitement d'une méningite à *Streptococcus pneumoniæ* relève d'une C3G IV : céfotaxime 300mg/kg/j ou ceftriaxone 100mg/kg/j ; associée à la gentamycine et à la dexaméthasone. Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses de bêta-lactamines à la fonction rénale dans les 24 premières heures (34). En cas d'allergie aux bêta-lactamines, l'association vancomycine et rifampicine est possible, ou alors le méropénème.

Après obtention de l'antibiogramme, en cas de souche de sensibilité diminuée aux C3G définie par une CMI > 0,5mg/L, il est recommandé de maintenir une antibiothérapie parentérale par céfotaxime 300mg/kg/j ou ceftriaxone 100mg/kg/j. Si la souche est aussi de sensibilité conservée aux C3G (CMI < 0,5mg/L), il est possible en cas de sensibilité préservée à l'amoxicilline (CMI <0,5mg/L) de modifier l'antibiothérapie par des doses moindre des C3G, ou de permuter par de l'amoxicilline 200mg/kg/j. Si la souche est sensible aux C3G mais de sensibilité diminuée à l'amoxicilline, on adaptera les doses de C3G : céfotaxime 200mg/kg/j ou ceftriaxone 75mg/kg/j (35).

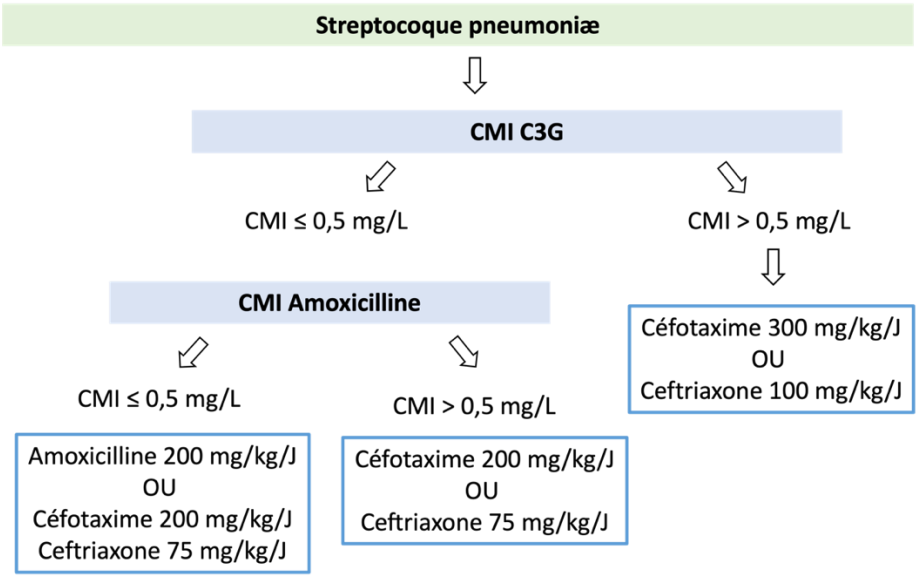


Figure 25 : Illustration de la vidéo « Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline » issue du MOOC «GOAIR»

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

3. Entérocoques

A. Présentation de la bactérie

a) Généralités

Les Enterococcus sont des cocci Gram positifs en courtes chaines acapsulées à métabolisme anaérobie facultatif(36). Il existe une soixantaine d'espèces différentes dont deux sont prédominantes en pathologie humaine : *l'Enterococcus faecalis* et *l'Enterococcus faecium*(13). *Enterococcus faecalis* est en cause dans la majorité des infections à entérocoques (90%) mais *Enterococcus faecium* est d'importance croissante car il est plus résistant aux antimicrobiens(37).

b) Habitat

Les Enterococcus sont résistants à de nombreux stress environnementaux, leur permettant de survivre dans des environnements difficiles. Ils sont donc omniprésents dans la nature, particulièrement au niveau des tractus gastro-intestinaux des hommes et des animaux, ainsi que dans les plantes, les eaux et divers aliments (38).

c) Pathogénicité

Ces sont des bactéries moins virulentes que les autre bactéries Gram positives pathogènes évoquées précédemment. Ces bactéries opportunistes, représentent 14% des infections nosocomiales (39). Leur caractère pathogène provient surtout de leur capacité à survivre dans un environnement hostile riche en agents antimicrobiens (37). Ils sont responsables de 5% des infections urinaires communautaires, sur des terrains d'infections récidivantes ou d'antécédant d'antibiothérapie par C3G ou fluoroquinolones ayant pu sélectionner la bactérie ; et de 15 % des infections urinaires nosocomiales. Ils peuvent être aussi incriminés lors d'infections abdomino-pelviennes par une brèche digestive ou d'infection hépatobiliaire. Leur dissémination par voie systémique, peut aboutir à des endocardites ou des infections ostéoarticulaires (40).

d) Facteurs de risques d'infection

Les facteurs de risques d'infection à entérocoque sont l'insuffisance rénale, l'hémodialyse, l'immunosuppression, la néoplasie, l'hospitalisation en soins intensifs, l'intervention chirurgicale, la colonisation préalable et le traitement antibiotique préalable par C3G ou fluoroquinolones (36). En cas d'identification d'un de ces facteurs de risques, la prescription de C3G ou de fluoroquinolones devra être évitée.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

B. Résistances naturelles

a) Résistances communes aux entérocoques dont *Enterococcus faecalis*

- **Résistances aux bêta-lactamines**

Les bêta-lactamines ont de manière générale une activité seulement bactériostatique sur les enterococcus. Ce phénomène de tolérance provient d'un déficit des systèmes d'auto-lysine des enterococcus (26). L'ampicilline et la pipéracilline sont les deux bêta-lactamines ayant l'action la plus efficace. Tous les enterococcus ont une résistance naturelle aux céphalosporines et à l'oxacilline par la production d'une PLP de faible affinité, la PLP5 (13,21).

L'aztréonam est naturellement inactif sur les entérocoques ces derniers étant des bactéries Gram positives. En outre l'ertapénème est le seul carbapénème n'ayant pas d'activité sur les enterococcus.

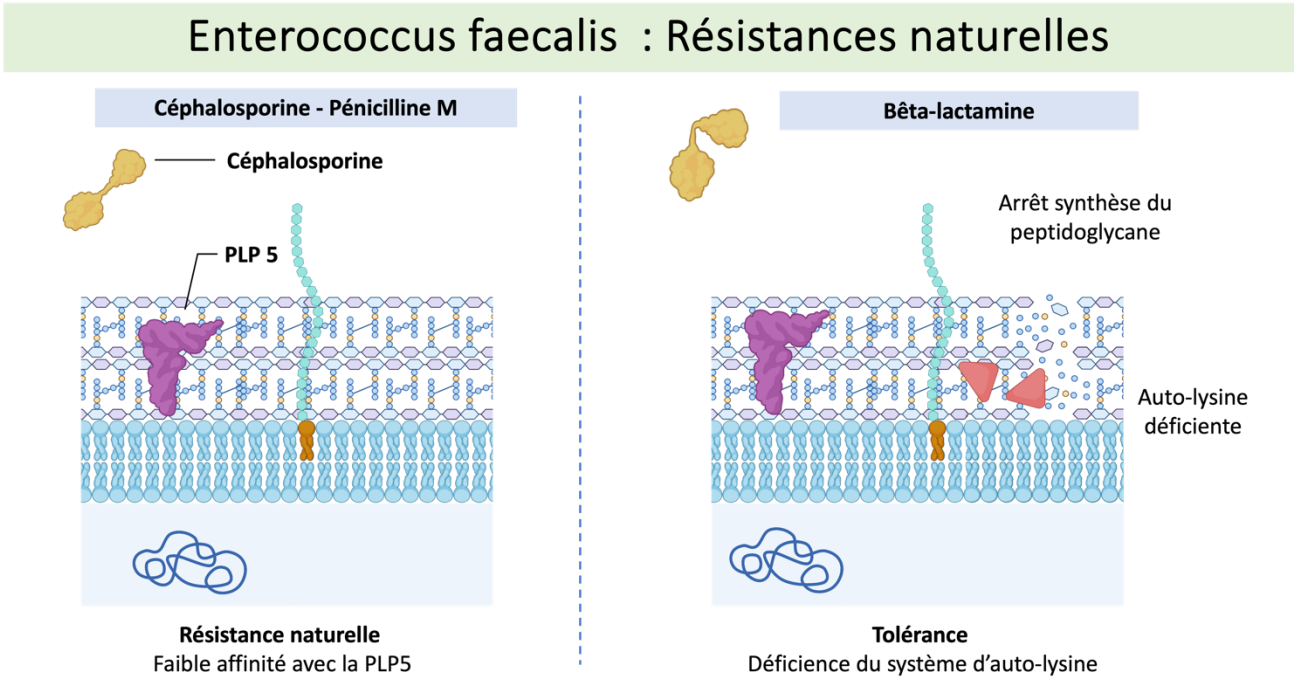


Figure 26 : Illustration issue de la vidéo « Enterococcus faecalis» du MOOC «GOAIR».

- **Résistances aux fluoroquinolones**

Les quinolones de premières générations ne sont pas actives sur les bactéries Gram positives, et les fluoroquinolones classiques (ofloxacine, ciprofloxacine) sont peu actives sur les entérocoques. La lévofloxacine et la moxifloxacine peuvent être utilisées, sous réserve de sensibilité, dans les infections urinaires à *Enterococcus faecalis* (36).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

- **Résistances aux glycopeptides**

Trois espèces d'enterococcus possèdent une résistance naturelle à la vancomycine par la présence du gène chromosomique VanC non transférable. Il s'agit de *l'Enterococcus gallinarum*, de l'*Enterococcus casseliflavus* et de l'*Enterococcus flavescens*. La teicoplanine reste active (21,41,42).

- **Résistances aux aminosides**

Comme les streptocoques, les entérocoques possèdent une résistance de bas niveau aux aminosides due à une anomalie de transport membranaire (21). La pénétration de l'antibiotique à l'intérieur de la cellule pour atteindre le ribosome, nécessite la force proton motrice de la chaîne respiratoire qui est incomplète chez les entérocoques (42). Cette résistance peut être déjouée en associant aux aminosides une bêta-lactamine ou un glycopeptide.

- **Résistances aux macrolides et apparentés**

Les macrolides sont peu actifs sur les entérocoques. Les entérocoques possèdent une résistance intrinsèque aux lincosamides et aux streptogramines, associé au gène lsa. (39,43). Cette résistance n'est pas présente chez *Enterococcus faecium*, *l'Enterococcus durans* et l'*Enterococcus hirae*(42)

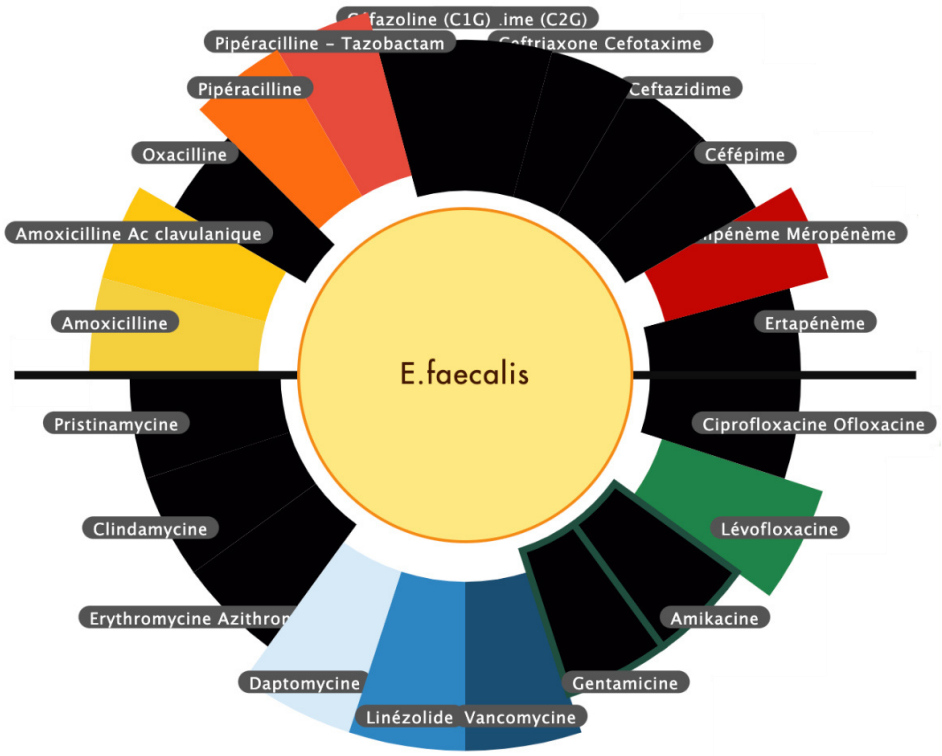


Figure 27 : Profil de sensibilité de l'Enterococcus fæcalis, issu du «Drill de l'antibiothérapie»

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

b) Résistances spécifiques de l'*Enterococcus Fæcium*

La majorité des *Enterococcus faecium*, 76,9% en France, possède en plus de la résistance commune aux céphalosporines, une résistance à l'ensemble des bêta-lactamines par modifications qualitatives et quantitatives de la PLP5 (13,24). Il présente en outre une résistance de haut niveau à l'ensemble des aminosides mis à part la gentamicine et la streptomycine, par production à l'état sauvage d'une enzyme, la 6-N'acétyl transférase (21,42).

Pour finir, contrairement à l'*Enterococcus faecalis*, il ne dispose pas naturellement de résistances aux lincosamides et streptogramines. *Enterococcus faecium* sensible à l'amoxicilline peut avoir une résistance à la pipéracilline. En cas de sensibilité à l'amoxicilline, les pénèmes ont une activité faible sur *Enterococcus faecium*. La sensibilité à la clindamycine n'a pas été testée cliniquement.

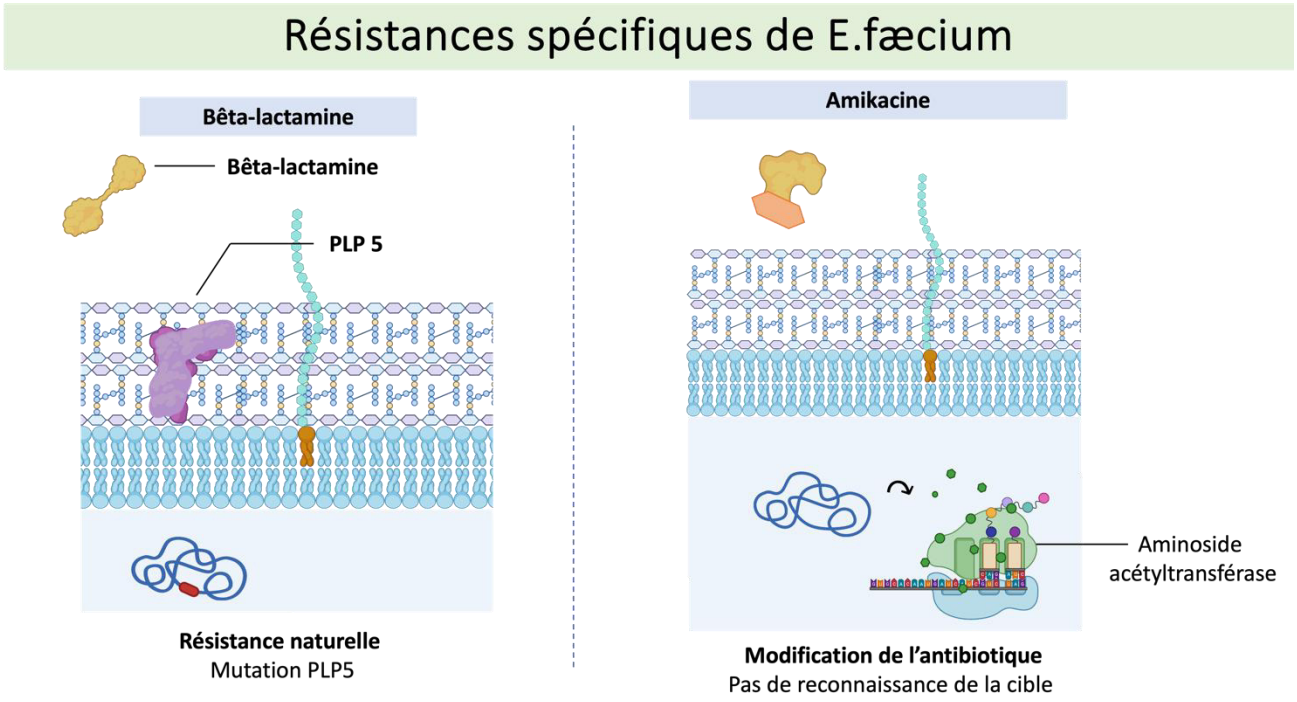


Figure 28 : Illustration de la vidéo « Enterococcus Fæcium » issu du MOOC «GOAIR»

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

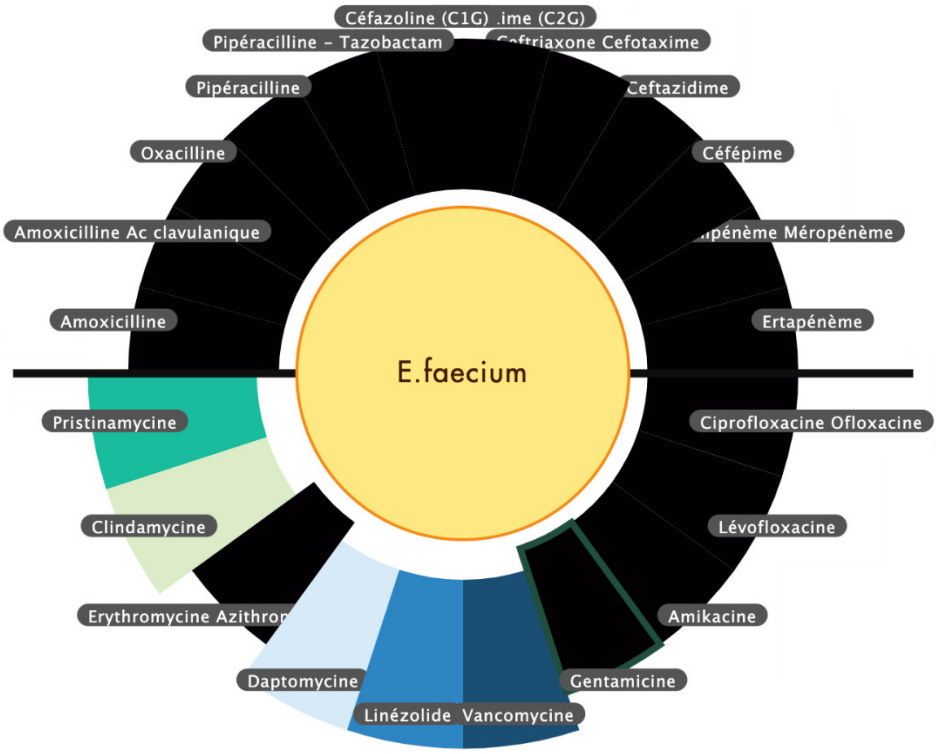


Figure 29 : Profil de sensibilité de l'Enterococcus fæcium, issu du «Drill de l'antibiothérapie».

C. Résistances acquises

a) *Enterococcus faecium* résistant aux glycopeptides (ERG)

Les premières souches d'ERG ont été identifiées en 1989 aux États Unis et en 1987 en France (44). La France est peu touchée par les ERG (0,5% des souches isolées dans les hémocultures) contrairement à d'autre pays européens tels que l'Italie, la Lituanie ou bien encore la Grèce (24). La majorité des souches d'ERV isolées en France provient de prélèvements urinaires(22).

La résistance aux glycopeptides est médiée par des gènes de résistances, synthétisant des précurseurs modifiés du peptidoglycane, diminuant ainsi leur affinité pour les glycopeptides. Le gène vanA est le plus fréquent et confère une résistance à la vancomycine ainsi qu'à la teicoplanine. Le gène vanB est moins fréquent et confère une résistance à la vancomycine seule. Ces gènes sont transférés d'une bactérie à une autre via des éléments génétiques mobiles (21).

Les facteurs de risque identifiés sont l'administration d'un traitement par vancomycine, céphalosporines, imipénème et anti aérobies, l'antécédent d'insuffisance rénale, une longue durée de séjour, des hospitalisations multiples ou bien encore le présence d'un cathéter central (41).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

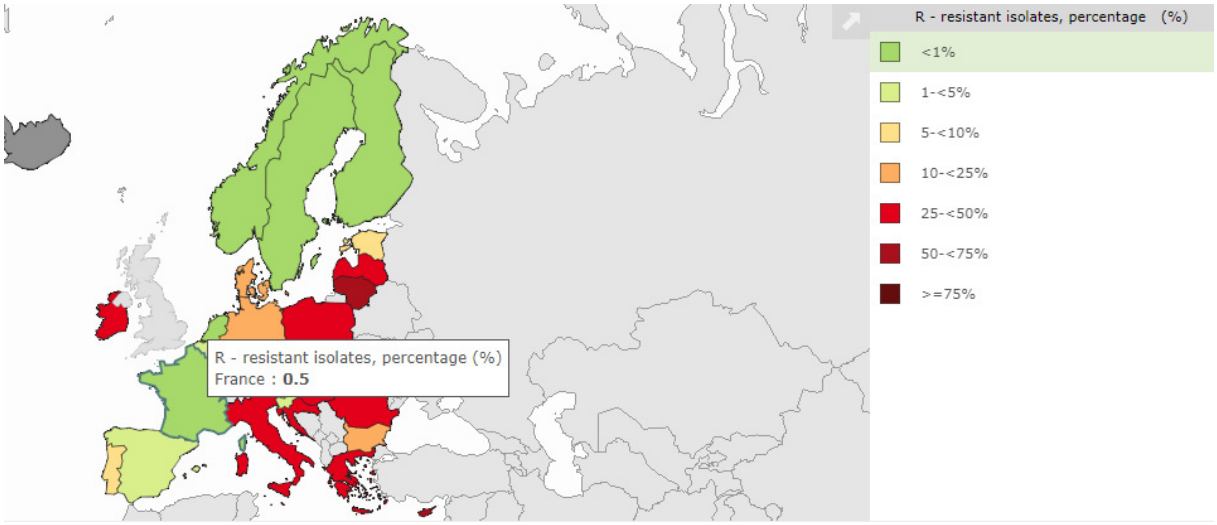


Figure 30 : Proportion d'Enterococcus fæcium résistant à la vancomycine isolée d'hémoculture en 2021 d'après ECDC (24).

b) *Enterococcus faecalis* résistant à la pénicilline

De rare souches d'*Enterococcus faecalis* sont résistantes aux pénicillines par l'acquisition d'une pénicillinase plasmidique, proche de celle du *staphylococcus aureus*. L'activité des pénicillines est restaurée par les inhibiteurs de bêta-lactamases (21,42). Ces souches correspondaient à 0,4% des souches d'*Enterococcus faecalis* étudiées dans la mission SPARS 2021 (22).

Antibiotique	Tous prélèvements confondus		Hémocultures	
	Nb total de souches	% (R+I)	Nb total de souches	% (R+I)
Ampicilline-amoxicilline	49 333	0,4	4 595	0,3
Nitrofurantoïne	40 809	0,6	3 452	0,7
Teicoplanine	46 907	0,1	4 470	0,3
Vancomycine	51 157	0,2	4 958	0,1

Figure 31 : Santé publique France / Surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé Mission Spares. Résultats 2021(22).

D. Principes des traitements

Le traitement de référence, en dehors des endocardites infectieuses, est l'amoxicilline pour l'*Enterococcus faecalis* et la vancomycine ou la teicoplanine pour l'*Enterococcus faecium*. En cas de nécessité d'un effet bactéricide, et non bactériostatique, il faudra pour l'*Enterococcus fæcalis* ajouter à l'amoxicilline forte dose de la gentamicine ou de la ceftriaxone, si la souche est sensible à

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

l'amoxicilline. En cas de souches d'*Enterococcus fæcalis* non sensibles à l'amoxicilline, ou d'*Enterococcus fæcium*, il sera nécessaire d'ajouter au glycopeptide de la gentamycine.
Le traitement des VRE relève nécessairement d'un avis spécialisé. Il pourra se baser sur le linézolide, la teicoplanine, les lipoglycopeptides ou bien la daptomycine qui a un effet bactéricide (36,40).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

IV. Résistances naturelles et acquises de bactéries Gram négatives d'intérêt

1. Enterobacterales

A. Présentation des bactéries

a) Généralités

Les enterobacterales forment une vaste famille de bactéries Gram négatives, pouvant être mobiles ou immobiles, parfois capsulées, aéro-anaérobies facultatives. Elles sont porteuses de mécanismes de résistances naturels et acquis. La prévalence croissante de bactéries multi résistantes au sein des enterobacterales est une préoccupation majeure imposant des mesures de contrôle et de surveillance.

On peut classifier les enterobacterales en quatre groupes en fonction de leurs résistances naturelles aux bêta-lactamines (45). Le groupe 1 regroupe les bactéries n'ayant pas de résistance spécifique ; il contient *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella*. Le groupe 2 englobe les bactéries produisant une pénicillinase chromosomique de bas niveau non inductible, et comprend *Klebsiella, Citrobacter koseri, Raoutella.* Le groupe 3, les bactéries possédant une céphalosporinase chromosomique de bas niveau inductible : *Enterobacter, Serratia, Morganella, Providencia, Citrobacter freundii.* Enfin, le groupe 4, regroupe les bactéries qui cumulent une pénicillinase de bas niveau et une céphalosporinase de bas niveau inductible, tel que *Yersinia entrolitica, Yersinia pestis*.

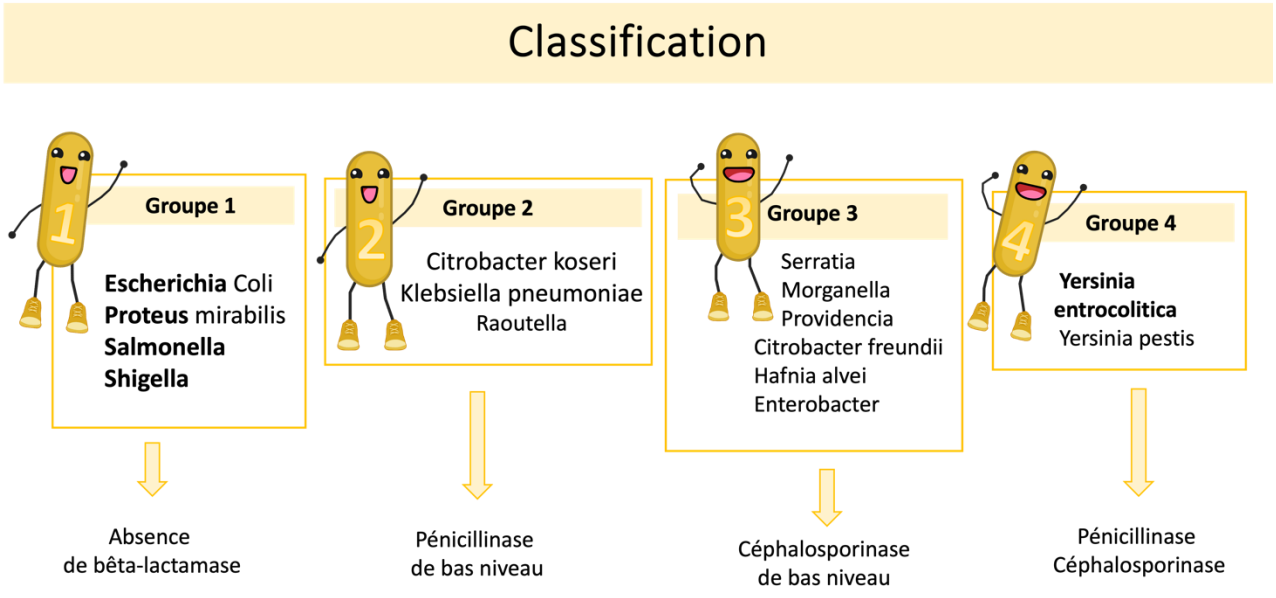


Figure 32 : Illustration issue de la vidéo « Enterobacterales » du MOOG «GOAIR».

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

b) Habitat

Certaines enterobacterales sont commensales du tube digestif de l'homme et des animaux telle que *Escherichia Coli* ou *Klebsiella*, tandis que d'autres sont environnementales comme les salmonelles.

c) Pathogénicité

Les enterobacterales sont responsables d'infections nosocomiales et communautaires, de porte d'entrée urinaire ou digestive. Elles occasionnent des infections diverses et de gravité variable telles que des infections digestives, urinaires, respiratoires ou méningées. Ce sont fréquemment des bactéries opportunistes à l'origine d'infections sévères chez les sujets fragiles. Elles représentent la première cause de choc septique.

B. Résistances naturelles

Les Enterobacterales possèdent une résistance naturelle à certaines familles d'antibiotiques hydrophobes que sont les macrolides, lincosamides, synergistine, oxazolidinones, pénicillines G ou M, ainsi qu'aux antibiotiques de haut poids moléculaire tels que les glycopeptides et lipopeptides (46).
Les enterobacterales possèdent une résistance naturelle à certaines familles d'antibiotiques hydrophobes que sont les macrolides, lincosamides, synergistines, oxazolidinones, pénicillines G ou M, ainsi qu'aux antibiotiques de haut poids moléculaire tels que les glycopeptides et lipopeptides (46).

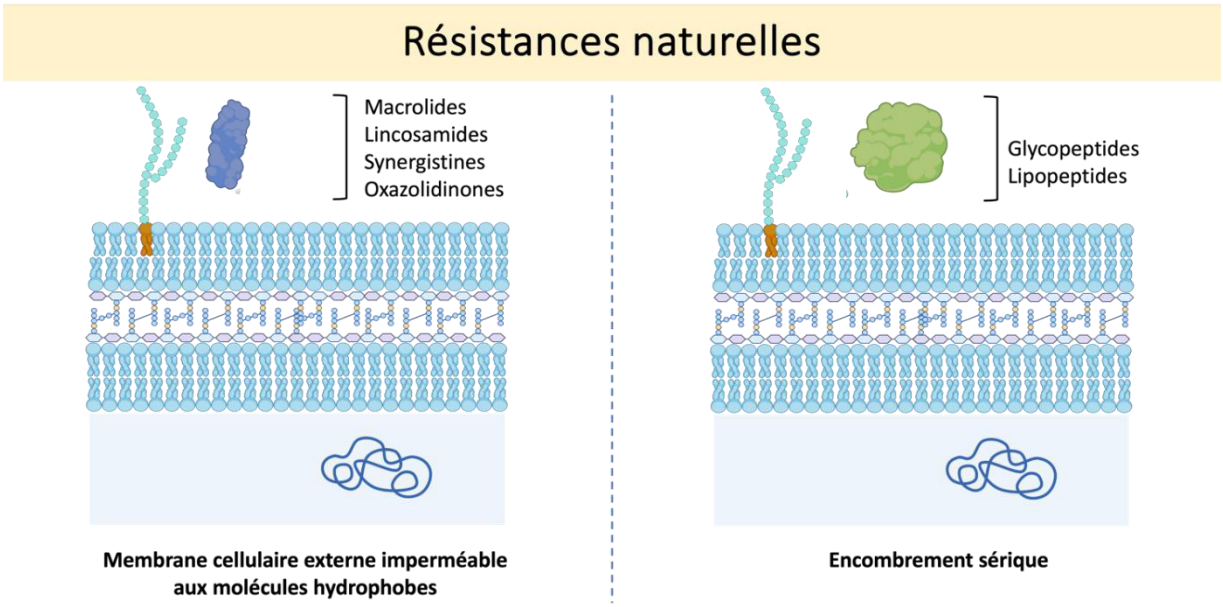


Figure 33 : Illustration issue de la vidéo « Enterobacterales » du MOOG «GOAIR».

En fonction de leur groupe, elles possèdent des résistances spécifiques aux bêta-lactamines (13).

Les bactéries du groupe 2 produisent une pénicillinase de bas niveau codé par un gène

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

chromosomique (bla_{TEM} ou bla_{SHV}). Elle confère aux bactéries une résistance aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines ainsi qu'une résistance intermédiaire aux uréidopénicillines. Leur sensibilité est restaurée par l'association à un inhibiteur de bêta-lactamases de type acide clavulanique ou tazobactam.

Les bactéries du groupe 3 produisent une céphalosporinase chromosomique inductible de type AmpC. Cette dernière procure une résistance aux aminopénicillines et aux céphalosporines de première génération. La céphalosporinase n'est pas sensible aux inhibiteurs de bêta-lactamases. La résistance aux céphalosporines de 2^{e} génération et céphamycines est variable selon l'espèce.

Pour finir celle du groupe 4 cumulent les résistances du groupe 2 et du groupe 3 par la production d'une pénicillinase et d'une céphalosporinase de bas niveau.

	Groupe 1 Pas de pénicillinase	**Groupe 2** Pénicillinase de bas niveau	**Groupe 3** Céphalosporinase de bas niveau	**Groupe 4** Pénicillinase + Céphalosporinase
Aminopénicillines AMOXICILLINE				
Aminopénicillines + IBL AMOXICILLINE + A CLAVULANIQUE				
Carboxypénicilline TICARCILLINE				
Uréïdopénicilline PIPERCAILLINE				
Uréïdopénicilline + IBL PIPERCAILLINE + TAZOBACTAM				
Céphamycines CEFOXITINE				
C1G CEFAZOLINE				
C2G CEFUROXIME				
C3G CEFOTAXIME - CEFTAZIDIME				
Carbapénème IMIPENEME				

Vert Sensible
Orange Intermédiaire
Rouge Résistant

Figure 34 : Illustration issue de la vidéo « Enterobacterales - Résistances acquises aux bêta-lactamines » du MOOC «GOAIR».

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

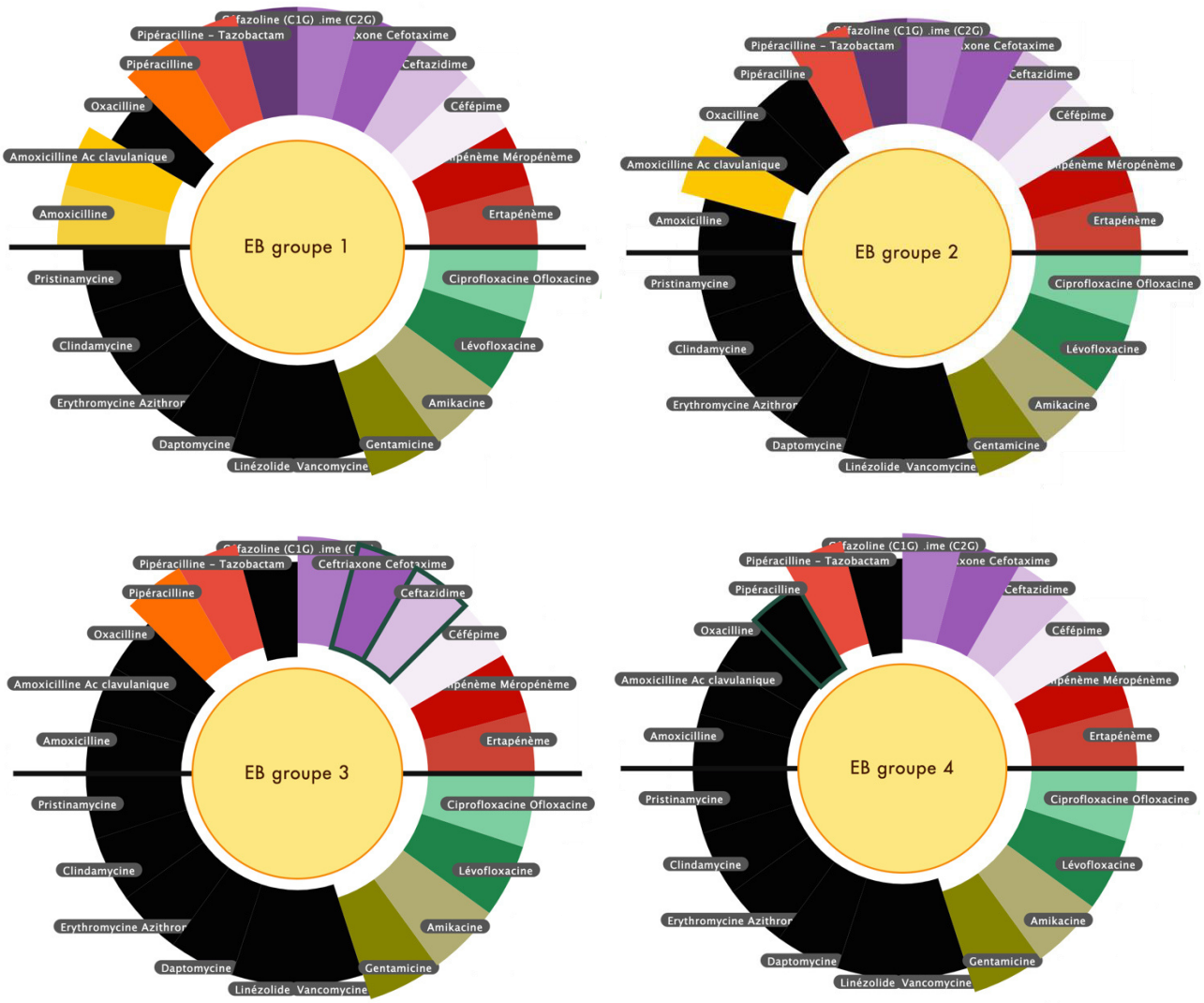


Figure 35 : Profils de sensibilité des enterobacterales issus du « »Drill de l'antibiothérapie» »

C. Résistances acquises aux bêta-lactamines

Aux résistances naturelles peuvent s'ajouter des mécanismes de résistances acquises aux bêta-lactamines, majoritairement par surexpression de leur bêta-lactamase chromosomique ou par acquisition d'une bêta-lactamase présente dans l'environnement. Actuellement, presque 8000 bêta-lactamases acquises ont été répertoriées (47). Il existe d'autre mécanismes de résistance aux pénicillines, minoritaires, tel que la modification de la PLP, l'efflux et l'imperméabilité. Le principal facteur de risque d'acquisition de résistance est l'exposition à une antibiothérapie à large spectre.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

a) Classification des bêta-lactamases

Les bêta-lactamases sont classées en quatre groupe (A, B, C, D) au sein de la classification d'Ambler en fonction de leurs homologies structurales. Les groupes A, C et D sont des sérine-enzymes, tandis que ceux du groupe B sont des métalloenzymes. Au laboratoire il est possible des différencier les sérines bêta-lactamases en utilisant des tests d'inhibition : les bêta-lactamases de classe A sont inhibées par l'acide clavulanique et celles de classe B par l'EDTA. Chaque classe comporte des bêta-lactamases de spectre d'activité varié : pénicillinase, bêta-lactamase à spectre étendu, céphalosporinase, carbapénèmase.

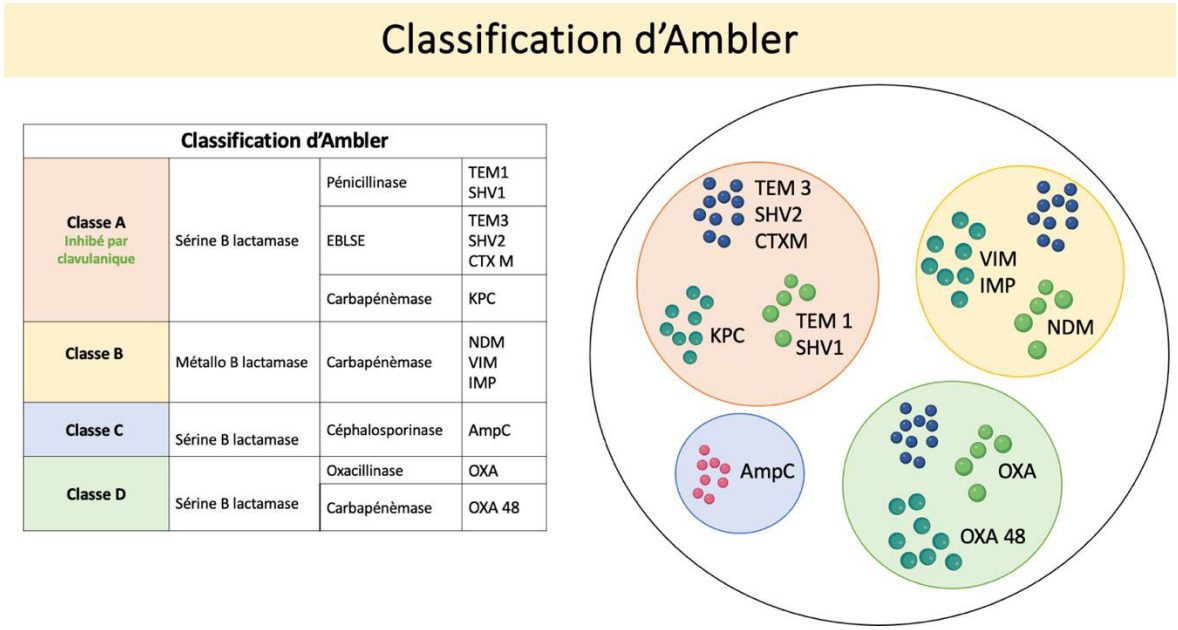


Figure 36 : Illustration issue de la vidéo « Enterobacterales – Bêta-lactamases à spectre étendu » du MOOC «GOAIR».

b) Spectre d'activité des différentes bêta-lactamases acquises.

Le profil de résistance est variable en fonction du spectre d'activité de la bêta-lactamase (13,45).
Les enterobacterales possèdent régulièrement plusieurs bêta-lactamases.

- **Les pénicillinases**

Les pénicillinases acquises de bas niveau, procurent une résistance aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et une résistance variable aux uréidopénicillines, tout comme les pénicillinases chromosomiques, présentes chez les enterobacterales du groupe 2. Les plus fréquentes sont les TEM et SHV, appartenant aux bêta-lactamases de classe A.

Les pénicillinases, acquises de haut niveau ou sur-exprimées, étendent aux résistances détaillées ci-dessus la résistance aux associations aminopénicillines et inhibiteur de bêta-lactamases et

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

C1G. Les associations uréidopénicillines ou carboxypénicillines aux inhibiteurs de bêta-lactamases demeurent actives, bien que de sensibilité diminuée.

Les pénicillinases résistantes aux inhibiteurs (acide clavulanique ou tazobactam) sont majoritairement de type TEM et appelées TRI (TEM résistant aux inhibiteurs). Elles procurent une résistance aux aminopénicillines, aux uréidopénicillines et aux carboxypénicillines, associées ou non aux inhibiteurs. Elles n'ont pas d'action sur les céphalosporines.

	Pénicillinase de bas niveau	**Pénicillinase de haut niveau**	**Pénicillinase résistante aux IBL**
Aminopénicillines AMOXICILLINE			
Aminopénicillines + IBL AMOXICILLINE + A CLAVULANIQUE			
Carboxypénicilline TICARCILLINE			
Uréïdopénicilline PIPERCAILLINE			
Uréïdopénicilline + IBL PIPERACILLINE + TAZOBACTAM			
Céphamycines CEFOXITINE			
C1G CEFAZOLINE			
C2G CEFUROXIME			
C3G CEFOTAXIME - CEFTAZIDIME			
C4G CEFEPIME			
Carbapénème IMIPENEME			

Vert Sensible

Rouge Résistant

Figure 37 : Illustration issue de la vidéo « Généralités sur les bêta-lactamases acquises » du MOOG «GOAIR».

- **Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE)**

Les bêta-lactamases à spectre étendu sont des variants dérivés des pénicillinases, initialement des pénicillinases SHV-1, TEM-1 et TEM2 puis, CTX-M. Elles procurent une résistance aux pénicillines, aux céphalosporines de première, de deuxième, de troisième et de quatrième génération ainsi qu'aux monobactames. Les carbapénèmes, les céphamycines et la témocilline restent sensibles aux BLSE. Elles sont sensibles aux inhibiteurs de bêta-lactamases, ce qui permet de les identifier au laboratoire (48).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

- **Les céphalosporinases**

Les céphalosporinases chromosomiques hyper-produites ou de haut niveau, résultent de l'expression dérégulée des céphalosporinases chromosomiques de bas niveau présentes à l'état naturel chez les enterobacterales des groupes 3 et 4. L'un des principaux facteurs favorisant l'hyperproduction de la céphalosporinase est l'antibiothérapie préalable par céfotaxime, ceftriaxone ou ceftazidime. La résistance naturelle de la céphalosporinase de bas niveau chromosomique limitée aux aminopénicillines et céphalosporines de première génération s'étend alors à l'ensemble des pénicillines et des céphalosporines, excepté la céfépime (49).

Les céphalosporinases plasmidiques sont acquises par des plasmides transportant des gènes de type Ampc, par des bactéries dépourvues à l'état sauvage de céphalosporinase chromosomiques, comme *Klebsiella pneumoniae* et *Salmonella spp* (50).

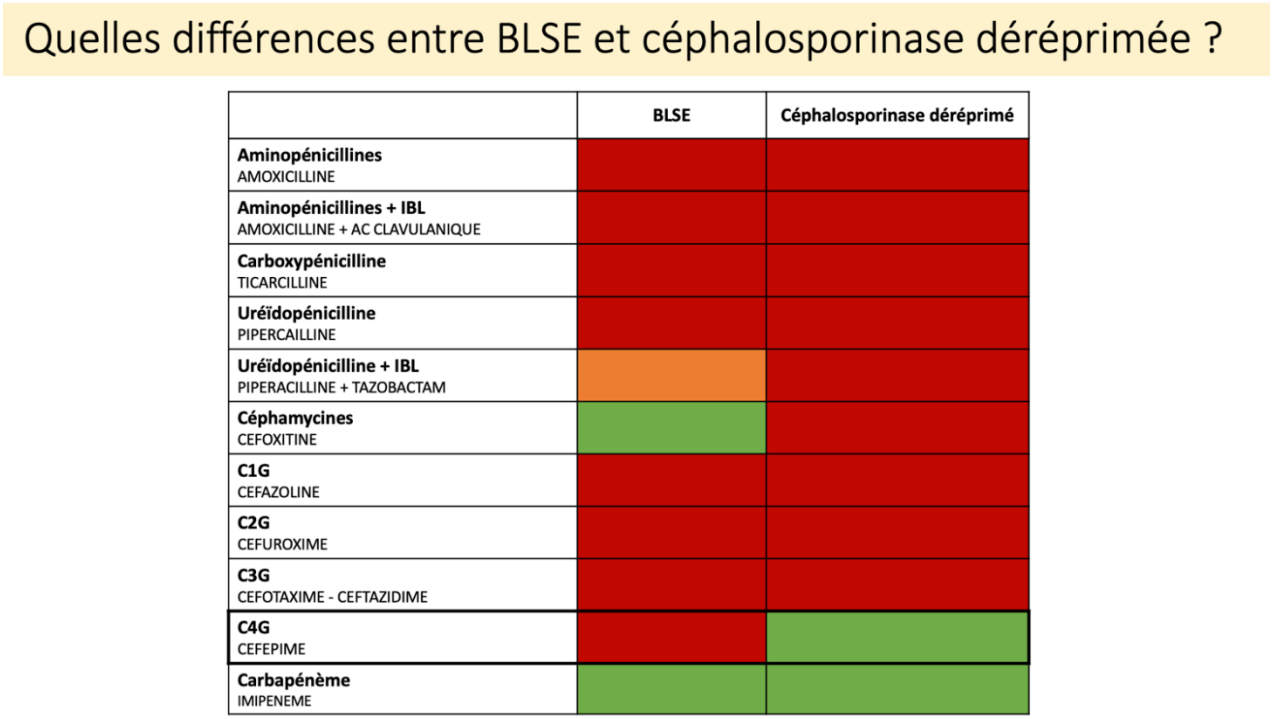


Figure 38 : Illustration issue de la vidéo « Entérobactérie – AmpC » du MOOG «GOAIR».

En dix ans, entre 2005 et 2015, le taux de souches d'*Escherichia Coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération a presque été multiplié par dix, passant de 1,4% à 11% ; témoignant de l'émergence des BLSE et céphalosporinase hyper produites. Ce taux est en voie de diminution, à 8,3% en France actuellement (24).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE



Figure 39 : Évolution du taux de résistance aux céphalosporines de troisième génération d'E.Coli isolés d'hémocultures en France entre 2002 et 2021, d'après l'ECDC (24).

- **Les carbapénèmases**

Les carbapénèmases sont des bêta-lactamases capables d'hydrolyser l'ensemble des bêta-lactamines dont les carbapénèmes. Elles appartiennent principalement aux groupes A, B et D de la classification d'Ambler, dont le profils de résistance diffèrent en fonction du groupe (51). Elles sont souvent associées à des BLSE.

Les carbapénèmases de classe A hydrolysent l'ensemble des bêta-lactamines dont les carbapénèmes. La principale carbapénèmase de classe A est la KPC (Klebsiella pneumoniae carbapénèmase) .

Les carbapénèmases de classe B quant à elles, procurent une résistance à toutes les bêta-lactamines sauf l'aztréonam. Elles sont majoritairement représentées par les carbapénèmases de type NDM (New-Dehli metallo-βlactamase, VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase) et IMP (métallo -lactamase active on imipenem).

Les carbapénèmases de classe D, de type OXA 48 majoritaires en France (78% des carbapénèmases) (52) hydrolysent l'ensemble des pénicillines, les céphalosporines de premières générations et partiellement les carbapénèmes. Ils ont une activité faible sur les céphalosporines de deuxième et troisième génération.

		Classe A : KPC	Classe B : VIM - IMP	Classe D : OXA 48
Bêta-lactamines	Amoxicilline			
	Amoxicilline + A clavulanique			
	Pipéracilline			
	Pipéracilline + Tazobactam			
	Ceftriaxone – Céfotaxime			
	Aztréonam			
	Imipenème			

Figure 40 : Illustration issue de la vidéo « Enterobacterales productrices de carbapénèmases » du MOOG «GOAIR»

Les carbapénèmases de type VIM et OXA sont souvent associées, raison pour laquelle les sensibilités

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

au monobactames et aux céphalosporines n'apparaissent pas sur l'antibiogramme.
La sensibilité aux nouveaux antibiotiques ou nouvelles associations tels que le ceftazidime-avibactam, le méropénem- vabrobactam, l'imipénem-relebactam et le céfidérocol varient aussi en fonction de la classe de la carbapénèmase.

Le ceftazidime avibactam est une association entre une céphalosporine de troisième génération et un inhibiteur de bêta-lactamases non bêta-lactamine. L'avibactam inhibe les bêta-lactamases des classes Ambler A et C et certaines enzymes de classe D, dont les BLSE, les carbapénèmases KPC et OXA-48 et les enzymes AmpC. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B et n'est pas capable d'inhiber de nombreuses enzymes de classe D (53).

Le méropénème-vaborbactam et l'imipénème-relebactam sont des associations entre une carbapénème et un inhibiteur de bêta-lactamases non bêta-lactamine. Le vaborbactam et le relebactam inhibent les sérines bêta-lactamases de classe A et de classe C. Ils n'ont pas d'action sur les enzymes de classe B et de classe D (54,55).

Le céfidérocol est une céphalosporine conjuguée à un sidérophore. Il a la capacité de se lier au fer libre extra cellulaire et d'accéder par transport actif à l'espace péri plasmatique des bactéries Gram négatives grâce aux systèmes de chélation du fer. Il contourne les canaux de porines bactériennes en utilisant le propre système de transport du fer de la bactérie pour y être transporté. L'activité antibactérienne du céfidérocol sur les espèces habituellement sensibles n'est pas modifiée par la majorité des bêta-lactamases, y compris les métallo-lactamases de classe B (56).
Ces antibiotiques sont des thérapeutiques de réserve, indiqués en cas d'infections sévères, en l'absence d'alternatives thérapeutiques et après avis expert.

	Classe A : KPC	Classe B: IMP VIM	Classe C : AmpC	Classe D : OXA 48
Ceftazidime avibactam				
Méropénème vaborbactam				
Imipénème relebactam				
Céfidérocol				

Figure 41 : Illustration issue de la vidéo « Enterobacterales productrices de carbapénèmases » du MOOG «GOAIR».

D'anciens antibiotiques sont aussi utilisés pour traiter les enterobacterales résistantes aux carbapénèmes à visée d'épargne tels que les polymyxines, le tigécycline ou la témocilline.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

La colistine est un antibiotique polypeptidique appartenant à la classe des polymyxines. Elle possède une action bactéricide contre un large spectre de bactéries Gram négatives par désorganisation de leur membrane externe. Elle est active sur toutes les enterobacterales sauf *Proteus sp, Providencia sp, Morganella morganii* (57).

La tigécycline est une antibiotique du groupe des glycyclines. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries en se fixant sur la sous-unité ribosomale 30S, empêchant l'incorporation des résidus acides aminés dans les chaînes peptidiques en formation. Elle est active sur toutes les enterobacterales sauf *Proteus sp, Providencia sp, Morganella morganii* ; comme la colistine (58).

La témocilline est une pénicilline dérivée de la ticarcilline ayant une activité ciblée sur les bactéries à Gram négatif. Elle résiste à l'hydrolyse de pratiquement toutes les bêta-lactamases chromosomiques et plasmidiques des enterobacterales (59).

Il est primordial de limiter autant que possible l'usage des carbapénèmes. En effet, le taux de résistance aux carbapénèmes est croissant depuis une dizaine d'années ; et il s'explique par le recours de plus en plus fréquent aux carbapénèmes pour traiter les bactéries résistantes aux céphalosporines. Il reste cependant néanmoins assez faible, inférieur à 1% en France.



Figure 42 : Taux de résistance aux carbapénèmes de Klebsielle pneumoniae en France entre 2006 et 2021, d'après l'ECDC (24).

En ce qui concerne les enterobacterales, elles peuvent acquérir une résistance aux carbapénèmes par d'autres moyens que la production d'une carbapénèmase. En effet, l'adjonction d'un mécanisme acquis d'imperméabilité à la présence d'une céphalosporinase hyper produite ou d'une BLSE, procurent à la bactérie une résistance aux carbapénèmes.

D. Résistances acquises aux autres classes d'antibiotiques

Les enterobacterales productrices de BLSE ou de carbapénèmases (EPC) sont fréquemment des bactéries multirésistantes. Elles cumulent des mécanismes de résistance à différentes classes

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

d'antibiotiques. Ceci est dû en partie du fait que les plasmides transportant les gènes codants pour les bêta-lactamases, transportent d'autres gènes conférant une résistance à d'autre classe d'antibiotiques.

a) Résistances aux aminosides

La résistances des Enterobacterales aux aminosides est fréquente, elle concernait en 2021 17,4% des souches de *Klebsiella Pneumoniae* isolées en France et,5,8% des souches *d'Escherichia Coli*. Ces taux de résistances sont beaucoup plus élevés dans d'autre pays européens et atteignent 69% en Grèce et en Bulgarie pour *Klebsiella pneumoniae* (24).

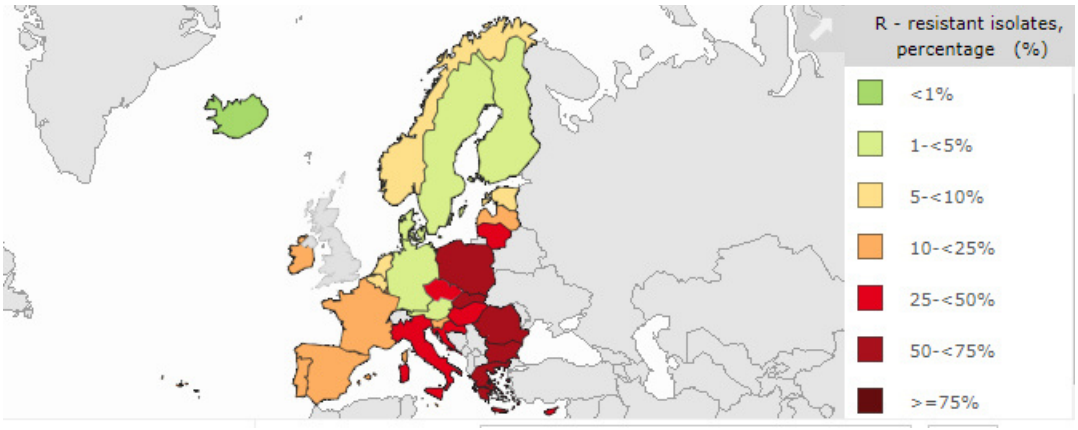


Figure 43 : Répartition géographique européenne des souches de Klebsiella Pneumoniae résistante aux aminoglycosides en 2021, d'après l'ECDC (24).

La résistance est médiée par l'acquisition de plasmides. Elle peut se faire par modification enzymatique de l'antibiotique, par efflux actif, par altération des porines, ou enfin par modification de la chaîne respiratoire.

b) Résistances aux fluoroquinolones

La résistance aux fluoroquinolones provient principalement d'une modification des topoisomérases par mutation et, par efflux ou protection de la cible (13). Elle concerne 25% des souches de *Klebsiella Pneumoniae* et 14,8% des souches *Escherichia Coli* en France en 202 1(24).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

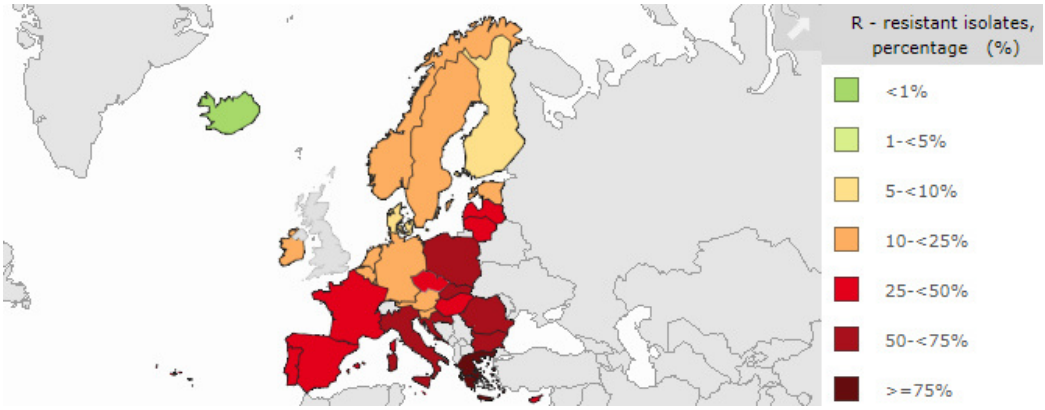


Figure 44 : Répartition géographique européenne des souches de Klebsiella Pneumoniae résistante aux fluoroquinolones en 2021, d'après l'ECDC (24).

E. Principes des traitements

a) Antibiothérapie probabiliste

Le traitement probabiliste d'une infection à enterobacterales associera une bêta-lactamine à un aminoside en cas de critère de gravité. Le choix de la bêta-lactamine devra prendre en compte le risque de bactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération en fonction du terrain du patient et de la pathologie incriminée. Du fait d'une prévalence de résistance déjà supérieure à 30% des enterobacterales isolées d'infections communautaires à l'amoxicilline, à la pipéracilline et aux céphalosporines de premières générations, ces antibiotiques ne peuvent être utilisés en traitement probabiliste (45).

Nous allons détailler en fonction du foyer infectieux, les situations devant mener à la prescription d'un carbapénème en probabiliste, du fait du risque d'infection à EBLSE, d'après les recommandations HAS (60).

- **Infections urinaires**

Il sera nécessaire de rechercher des facteurs de risque d'infection à Enterobacterales résistantes aux céphalosporines de troisième génération en cas de pyélonéphrite aigue ou d'infection urinaire masculine communautaire avec choc septique, et, en cas de pyélonéphrite aigue ou d'infection urinaire masculine associée aux soins, avec ou sans choc septique. Il sera nécessaire de rechercher des facteurs de risque d'infection à enterobacterales résistantes aux céphalosporines de troisième génération en cas de pyélonéphrite aigue ou d'infection urinaire masculine communautaire avec choc septique, et, en cas de pyélonéphrite aigue ou d'infection urinaire masculine associée aux soins, avec ou sans choc

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

septique.

Les facteurs de risques à identifier dans ces situations sont l'exposition à un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolones) dans les 3 mois précédents, un antécédent de colonisation ou d'infection à entérobactérie résistante aux C3G dans les 3 mois, un voyage à l'étranger dans les 3 mois dans les zones géographiques connues à risque (notamment le sous-continent indien, l'Asie du Sud-Est, le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord, le Bassin méditerranéen) et enfin une anomalie fonctionnelle ou organique de l'arbre urinaire.

En cas de facteur de risque identifié, l'antibiothérapie probabiliste se fera par une carbapénème, sauf en cas de documentation microbiologique d'une infection ou colonisation à EBLSE de moins de 3 moins. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est détaillé par les figures ci-dessous issues des recommandations HAS.

<table>
<tr><th colspan="4">Pyélonéphrite aiguë (PNA) ou infection urinaire (IU) masculine (hors cystite) communautaires
Antibiothérapie probabiliste</th></tr>
<tr><td colspan="2">Infection sans signes de gravité</td><td colspan="2">Infection avec signes de gravité * ou geste de drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)</td></tr>
<tr><td>Infection simple</td><td>Infection à risque de complication †</td><td>Pas de choc septique</td><td>Choc septique</td></tr>
<tr><td>Ciprofloxacine ou lévofloxacine ‡ (sauf si FQ < 6 mois)
ou céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone</td><td>Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone
ou ciprofloxacine ou lévofloxacine (sauf si FQ < 6 mois)</td><td rowspan="2">Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone + amikacine
Si allergie : aztréonam + amikacine
Sauf si ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois :
- choix selon la documentation microbiologique antérieure : pipéracilline-tazobactam + amikacine si souche sensible
- à défaut carbapénème (imipénème ou méropénème)</td><td rowspan="2">Céfotaxime (de préférence) ou ceftriaxone + amikacine
Si allergie : aztréonam + amikacine
Sauf si ATCD d'IU/colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois, ou amoxi-clav/C2G-C3G/FQ < 3 mois, ou voyage en zone d'endémie < 3 mois :
carbapénème (imipénème ou méropénème) + amikacine</td></tr>
<tr><td colspan="2">Si contre-indication : aminoside (amikacine, gentamicine ou tobramycine) ou aztréonam</td></tr>
<tr><td colspan="4">amoxi-clav : amoxicilline-acide clavulanique ; C2G : céphalosporine de 2e génération ; C3G : céphalosporine de 3e génération ; FQ : fluoroquinolone
* : choc septique ou infection avec dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital
† : toute anomalie de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent, etc.), grossesse, sujet âgé fragile, clairance créatinine < 30 ml/min, immunodépression grave. L'attention est attirée sur les conditions d'utilisation des antibiotiques prévues par l'AMM notamment chez la femme enceinte et le patient présentant une insuffisance rénale.
‡ : une actualisation du profil de risque et du cadre d'utilisation de ces antibiotiques a été effectuée selon des travaux menés en 2018 au niveau de l'Agence européenne du médicament (voir le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr).</td></tr>
</table>

Figure 45 : Illustration issu de la synthèse de bonne pratique de la HAS « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives » Mai 2019, mise à jour mars 2023 (60).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

<table>
<tr><th colspan="6">PNA ou IU masculine (hors cystite) associée aux soins*
Antibiothérapie probabiliste</th></tr>
<tr><td colspan="3">Infection sans signes de gravité</td><td colspan="3">Infection avec signes de gravité</td></tr>
<tr><td>Absence d'autre FDR d'EBLSE † que l'infection associée aux soins et d'ATCD d'IU ou colonisation urinaire à P. aeruginosa < 3 mois</td><td>Présence d'un autre FDR d'EBLSE † excepté l'IU ou la colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois</td><td>ATCD d'IU ou colonisation urinaire à EBLSE ou à P. aeruginosa < 3 mois</td><td>Absence de FDR d'EBLSE † et d'ATCD d'IU/ colonisation urinaire à P. aeruginosa < 3 mois</td><td>Antécédent d'IU /colonisation urinaire à P. aeruginosa < 3 mois</td><td>ATCD d'IU/ colonisation urinaire à EBLSE < 3 mois ou autre FDR d'EBLSE †</td></tr>
<tr><td>Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone</td><td>Pipéracilline-tazobactam</td><td>Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure</td><td>Céfotaxime de préférence, ou ceftriaxone, ou pipéracilline-tazobactam</td><td>Choix bêta-lactamine selon la documentation microbiologique antérieure</td><td>Carbapénème (imipénème ou méropénème)</td></tr>
<tr><td colspan="3">+ amikacine si drainage de l'appareil urinaire (hors sondage vésical simple)</td><td colspan="3">+ amikacine systématique</td></tr>
<tr><td colspan="6">* : infection survenant au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et n'étant ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge
† : antécédent d'IU/colonisation urinaire de moins de 3 mois, traitement par amoxicilline-acide clavulanique, C2G, C3G, fluoroquinolone dans les 3 mois, voyage en zone d'endémie EBLSE dans les 3 derniers mois, patient hospitalisé en long séjour et porteur d'une sonde vésicale à demeure ou d'une gastrostomie</td></tr>
</table>

Figure 46 : Illustration issu de la HAS « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives » Mai 2019, mise à jour mars 2023 (60).

- **Infections intra abdominales**

Une antibiothérapie par carbapénème devra être prescrite uniquement en cas d'infection intra abdominale associée aux soins et de la présence d'une colonisation ou d'infection documentée à EBLSE dans les trois derniers mois. Les recommandations thérapeutiques des infections intra abdominales sont détaillées si dessous.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Infection intra-abdominale communautaire – Antibiothérapie probabiliste	
Sans signes de gravité	Avec signes de gravité
C3G non active sur *P. aeruginosa* (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone) et métronidazole (ou ornidazole) ou amoxicilline-acide clavulanique et amikacine	Pipéracilline-tazobactam, associée à l'amikacine
Il est recommandé de ne pas utiliser de carbapénème	

Infection intra-abdominale associée aux soins – Antibiothérapie probabiliste	
Sans signes de gravité	Avec signes de gravité
Pipéracilline-tazobactam ou carbapénème (imipénème ou méropénème) - si traitement récent (moins de 1 mois) par la pipéracilline-tazobactam ou par une céphalosporine active sur *P. aeruginosa* - ou si colonisation ou infection à EBLSE ou à *P. aeruginosa* résistant à la pipéracilline-tazobactam dans les 3 derniers mois	Dans tous les cas, associer l'amikacine

Figure 47 : Illustration issu de la synthèse de bonne pratique de la HAS « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives » Mai 2019, mise à jour mars 2023(60).

- **Infections respiratoires**

L'antibiothérapie probabiliste devra couvrir les risques d'enterobacterales résistantes aux céphalosporines de troisième génération par l'usage d'une carbapénème en cas de pneumonie nosocomiale associée ou non à la ventilation mécanique lors d'une hospitalisation en réanimation en présence de signe de gravité ou d'un terrain d'immunodépression et en présence d'une colonisation à une entérobactérie BLSE rectale ou respiratoire.

Il est important de préciser qu'en l'absence de signe de gravité, ou d'un terrain d'immunodépression, une bithérapie sans carbapénème est possible ; mais devra comprendre l'amikacine.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

<table>
<tr><th colspan="6">Infections respiratoires acquises à l'hôpital associées ou non à la ventilation mécanique
Antibiothérapie probabiliste</th></tr>
<tr><td colspan="2">Pneumonie nosocomiale* hors réanimation (et donc sans signes de gravité)</td><td colspan="4">Pneumonie nosocomiale* en réanimation associée ou non à la ventilation mécanique (PAVM)</td></tr>
<tr><td>En l'absence d'antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) et de facteur de risque de P. aeruginosa † :

amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur P. aeruginosa (céfotaxime de préférence à la ceftriaxone)</td><td>Si antibiothérapie préalable dans le mois précédent (amoxi-clav ou C3G ou FQ) ou si facteur de risque de P. aeruginosa † :

céfépime ou pipéracilline-tazobactam</td><td rowspan="2">Si infection précoce (< 5 jours) et en l'absence de facteur de risque de P. aeruginosa† :

amoxicilline-acide clavulanique ou C3G inactive sur P. aeruginosa (céfotaxime de préférence ou ceftriaxone)</td><td rowspan="2">Si infection précoce avec facteur de risque de P. aeruginosa †
ou
si infection tardive (> 5 jours) et sans colonisation à EBLSE :

céfépime ou ceftazidime ou pipéracilline-tazobactam</td><td colspan="2">Pneumonie avec colonisation à EBLSE rectale ou respiratoire</td></tr>
<tr><td colspan="2">Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en dehors de la réanimation y compris chez les patients colonisés à EBLSE</td><td>Les carbapénèmes sont à éviter pour un premier épisode</td><td>Si signes de gravité, ou immuno-dépression :

carbapénème (imipénème ou méropénème)</td><td>En l'absence de signes de gravité ou d'immuno-dépression

possible bithérapie sans carbapénème comprenant l'amikacine</td></tr>
<tr><td colspan="6">* : infection associée aux soins contractée dans un établissement de santé
† : facteurs de risque d'infection à P. aeruginosa : BPCO sévère, dilatation des bronches, mucoviscidose, colonisation à P. aeruginosa</td></tr>
</table>

Figure 48 : Illustration issu de la synthèse de bonne pratique de la HAS « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives » Mai 2019, mise à jour mars 2023 (60).

- **Aplasie fébrile**

Les carbapénèmes sont recommandés en cas de choc septique avec antécédent de colonisation ou d'infection à EBLSE dans les 3 mois (60).

b) Antibiothérapie après réception de l'antibiogramme.

L'antibiothérapie ciblée sur documentation de l'antibiogramme sélectionnera l'antibiotique ayant la plus faible pression de sélection sur le microbiote. Il est recommandé d'effectuer une désescalade de l'antibiothérapie dès que possible.

- **Enterobacterales du groupe 3**

En cas d'entérobactérie du groupe 3 sauvage, on privilégiera parmi les céphalosporines de 3e génération la céfépime, car la céfotaxime et la ceftriaxone risquent de déprimer la céphalosporinase chromosomique. En cas d'enterobacterales du groupe 3 sauvage, on privilégiera parmi les

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

céphalosporines de 3e génération la céfépime, car la céfotaxime et la ceftriaxone risquent de déprimer la céphalosporinase chromosomique. Une intention particulière devra être portée en cas d'infection à *Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes, et Citrobacter freundii* qui sont considérées à risque important de produire une céphalosporinase déréprimée(61).

- **Enterobacterales résistantes aux céphalosporines de troisième génération**

En cas d'enterobacterales résistantes aux céphalosporines de troisième génération, les carbapénèmes sont réservés aux situations cliniques et microbiologiques où aucune autre alternative n'est envisageable. Il faut adapter dès que possible l'antibiothérapie. Les recommandation de la HAS sont synthétisées dans les tableaux ci-dessous (60).

		PNA ou IU masculine (hors cystite) documentée, avec une évolution favorable	
		Infection à EBLSE	**Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase et sans production de BLSE**
Ordre de préférence des antibiotiques	1er	Cotrimoxazole	Cotrimoxazole
	2e	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, par voie orale (ordre alphabétique)	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine par voie orale (ordre alphabétique)
	3e	Céfoxitine (pour *E. coli*) ou témocilline	Céfépime ou témocilline
	4e	Amoxicilline-acide clavulanique (pour PNA simple à *E. coli*) ou pipéracilline-tazobactam	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale (ordre de préférence)
	5e	Amikacine ou gentamicine ou tobramycine (ordre alphabétique), uniquement pour les PNA simples, pour une durée de 5 jours, à éviter en cas d'insuffisance rénale	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)
	6e	Un carbapénème (imipénème ou méropénème ou ertapénème)	-

Figure 49 : Illustration issu de la synthèse de bonne pratique de la HAS « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives » Mai 2019, mise à jour mars 2023 (60).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

<table>
<tr><th colspan="3">Pneumonie documentée</th></tr>
<tr><th colspan="2">Infection à EBLSE</th><th rowspan="2">Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE</th></tr>
<tr><th>En cas de traitement probabiliste par un carbapénème :</th><th>En cas de traitement probabiliste par pipéracilline-tazobactam :</th></tr>
<tr><td>Relais possible par pipéracilline-tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible à la pipéracilline-tazobactam (CMI ≤ 4 mg/L)</td><td>Poursuite possible du traitement par pipéracilline-tazobactam si évolution clinique favorable et souche sensible à la pipéracilline-tazobactam (CMI ≤ 4 mg/L)</td><td rowspan="3">Utiliser de préférence le céfépime à un carbapénème</td></tr>
<tr><td colspan="2">Relais possible par une fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine – par ordre alphabétique) si évolution clinique favorable et souche sensible à toutes les quinolones</td></tr>
<tr><td colspan="2">Utilisation possible de la témocilline et du cotrimoxazole sous réserve d'un avis spécialisé en antibiothérapie</td></tr>
</table>

Figure 50 : Illustration issu de la synthèse de bonne pratique de la HAS « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives » Mai 2019, mise à jour mars 2023 (60).

<table>
<tr><th colspan="3">Infection intra-abdominale</th></tr>
<tr><th colspan="2">Infection à EBLSE</th><th>Infection à entérobactérie résistante aux C3G par hyperproduction de céphalosporinase sans production de BLSE</th></tr>
<tr><td>Patient sans signe de gravité
et dont la source de l'infection est contrôlée :
poursuivre ou faire un relais par la pipéracilline-tazobactam</td><td>Patient en choc septique
ou dont la source de l'infection n'est pas contrôlée :
poursuivre ou faire un relais par un carbapénème (imipénème ou méropénème)</td><td>Céfépime associé à un antibiotique actif sur les anaérobies (métronidazole ou ornidazole)</td></tr>
</table>

Figure 51 : Illustration issu de la synthèse de bonne pratique de la HAS « Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives » Mai 2019, mise à jour mars 2023 (60).

Il est recommandé de ne pas utiliser les association ceftazidime-avibactam et ceftozolane-tazobactam dans le traitement des enterobacterales résistantes aux céphalosporines de troisièmes générations à visée d'épargne des carbapénèmes, bien qu'actives, afin de préserver leur activité respectivement sur les enterobacterales résistantes aux carbapénèmes et sur les souches de pseudomonas aeruginosa résistantes aux autres bêta-lactamines.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

- **Enterobacterales résistantes aux carbapénèmes**

En ce qui concerne les infections sévère aux enterobacterales résistantes aux carbapénèmes (EPC), il est recommandé par European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (62), de prescrire en première intention, sous réserve de sensibilité, le méropénem-vabrobactam ou la ceftazidime avibactam. (62), de prescrire en première intention, sous réserve de sensibilité, le méropénème-vaborbactam ou la ceftazidime avibactam. En présence d'une souche sécrétrice de métallo bêta-lactamase ou de souche résistante au méropénème-vaborbactam et à la ceftazidime-avibactam, le céfidérocol est alors recommandé. Une alternative au céfidérocol dans le cas des enterobacterales sécrétrices de métallo bêta-lactamases peut être la bi antibiothérapie par ceftazidime-avibactam et aztréonam.

Pour les infections non sévères, il est possible d'utiliser un ancien antibiotique (polymyxines, témocilline, tigécycline, fosfomycine, aminoglycoside) parmi ceux actifs in vitro en fonction de la source infectieuse et selon le terrain du patient.

2. Haemophilus influenzae

A. Présentation de la bactérie

a) Généralités

Haemophilus influenzae est un coccobacille Gram négatif, non mobile. Il existe 6 souches capsulées : Hia, Hib, Hic, Hid, Hie et Hif ; et des souches non capsulées appelées non typables.

b) Habitat

Haemophilus influenzae est une bactérie commensale des voies aériennes supérieures à la surface des muqueuses, présente exclusivement chez l'homme (63). Les souches non typables colonisent les voies aériennes supérieure dès la première année de vie et les voies aériennes inférieures des patients atteints de mucoviscidose ou bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (64).

c) Pathogénicité

Elle est transmise par voie aérienne. Les souches encapsulées sont responsables d'infections invasives telles que des épiglottites, des arthrites septiques, des méningites et des bactériémies touchant majoritairement les enfants de moins de 5 ans. La principale souche incriminée est l'Hib (65). Les souches non typables sont quant à elles responsables d'infections non invasives telles que des otites moyennes, des conjonctivites, des sinusites ou des bronchites ainsi que de rares infections invasives.

d) Facteurs de risques d'infections

Les facteurs de risques d'infections invasives secondaires à la souche capsulée Hib sont le jeune âge

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

inférieur à 5 ans, l'infection par le VIH, les déficits immunitaires avec les hypogammaglobulinémies, l'asplénie, les déficits en compléments et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (66). Les infections invasives à souches non typables sont exceptionnelles et surviennent chez des patients comorbides. Quant aux infections non invasives, elles interviennent sur de terrains de pathologies respiratoires chroniques, et sont favorisées par la tabagisme actif ou passif ainsi que par l'alcoolisme chronique (67).

B. Résistances naturelles

En tant que bactérie Gram négative, *Haemophilus influenzae* présente une résistance naturelle à l'oxacilline, aux glycopeptides, aux oxazolidinones, aux lipopeptides ainsi qu'aux lincosamides et streptogramines (32).

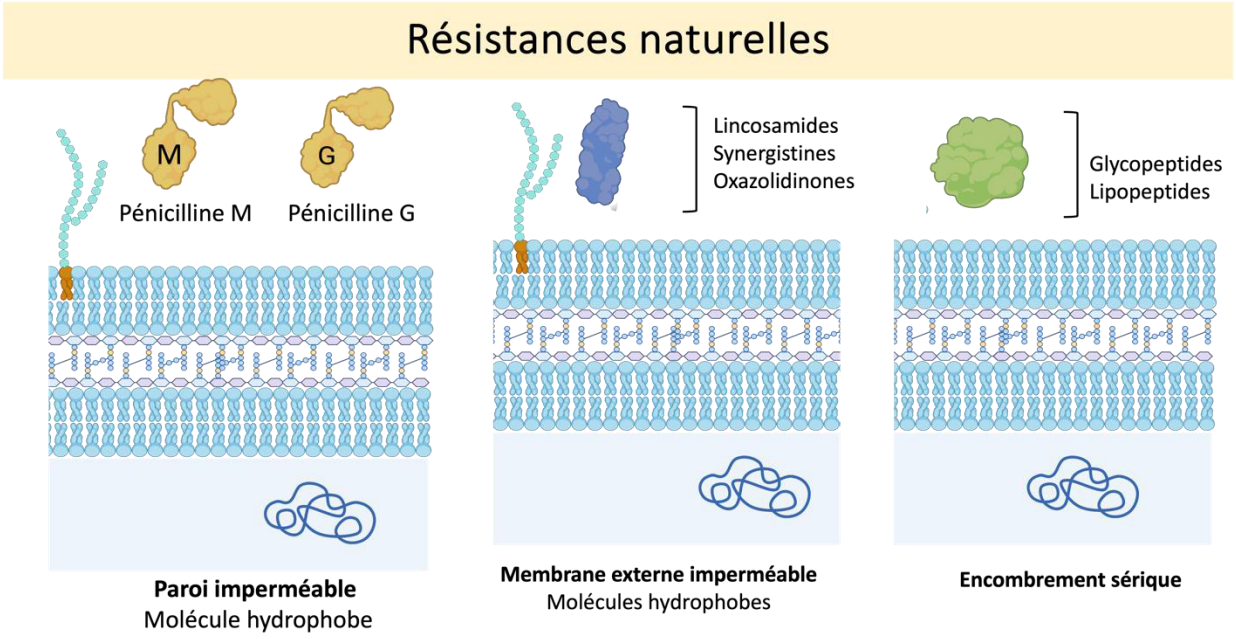


Figure 52 : Illustration issue de la vidéo « Haemophilus influenzae » du MOOC «GOAIR».

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

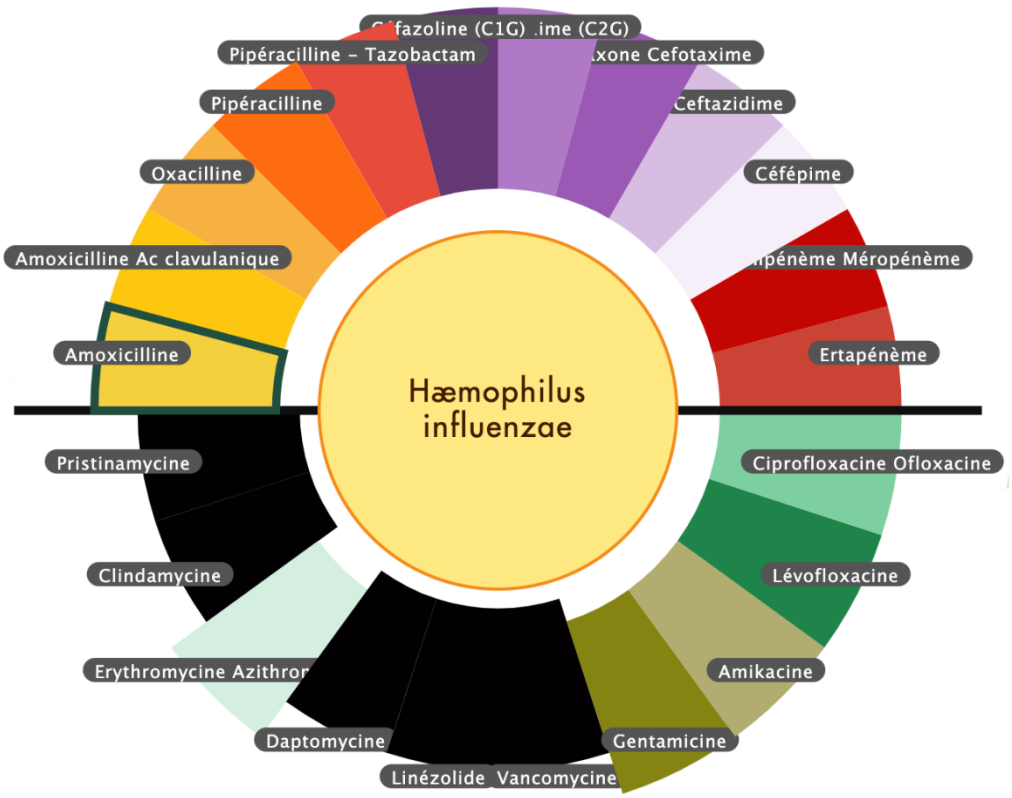


Figure 53 : Illustration issue du site internet « Drill de l'antibiothérapie ».

C. Résistances acquises

La résistance aux bêta-lactamines est médiée par deux mécanismes différents.

D'une part la production d'une pénicillinase plasmidique de type TEM 1 hydrolyse l'amoxicilline et est inhibée par l'acide clavulanique. Elle était présente chez 16% des souches invasives et 17% des souches non invasives étudiées par le CNR du méningocoque et du pneumocoque d'*Haemophilus influenzae* entre 2017 et 2021 (65).

D'autre part une modification de sa PLP, la PLP3, par altération du gène ftsl, confère une résistance aux bêta-lactamines dont les céphalosporines de troisième génération. L'utilisation de l'amoxicilline à posologie élevée peut restaurer l'efficacité de cet antibiotique chez les bactéries ayant acquis ce mécanisme de résistance.

Avec ces deux mécanismes confondus, les souches résistantes à l'amoxicilline représentent une proportion importante de souches non invasives (60%) et invasives (23%) (65).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

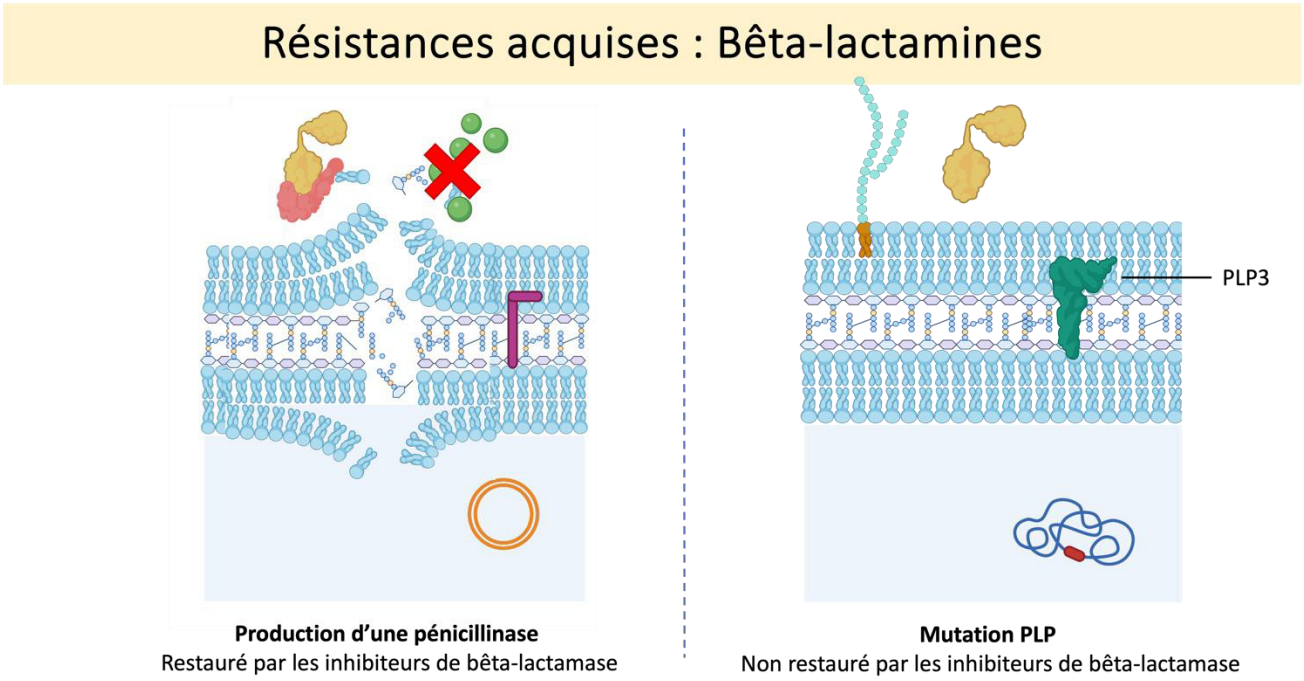


Figure 54 : Illustration issue de la vidéo « Haemophilus influenzae » du MOOC «GOAIR».

D. Principes des traitements

a) Traitement

Le traitement des formes invasives se fera par une céphalosporine de 3e génération injectable, secondairement adaptée à l'antibiogramme. Le taux de résistance des souches invasives à la céfotaxime est seulement de 3%. Le traitement des formes non invasives pourra se faire par une antibiothérapie per os, par amoxicilline ou amoxicilline – acide clavulanique (risque de 1/5 de présence d'une bêta-lactamase), une céphalosporine orale ou bien le cotrimoxazole (68).

b) Prophylaxie

En cas d'infection invasive à Hib chez un sujet contact non vacciné, il est recommandé de proposer une prophylaxie par rifampicine pendant 4 jours à la dose suivante : 20-40 mg/kg par jour sans dépasser l600 mg/j (63)

c) Prévention

La prévention des infections invasives est assurée par la vaccination. Les vaccins commercialisés à ce jour sont dirigés contre le Hib. La vaccination a pour but de prévenir les infections invasives notamment les méningites mais n'a pas d'impact sur les infections non invasives telle que les otites, sinusites ou surinfection de pathologie chronique pulmonaire, imputables aux souches non typables (67). La généralisation de la vaccination à partir des années 1992 en France a permis une nette

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

diminution des infections invasives liées au Hib.

3. Pseudomonas aeruginosa

A. Présentation de la bactérie

a) Généralités

Pseudomonas aeruginosa est l'espèce du genre pseudomonas la plus rencontrée en pathologie humaine. C'est une bactérie Gram négative non fermentante. Elle est aérobie stricte, mobile grâce à un cil polaire et capable de produire des pigments de pyocyanine.

b) Habitat

Comme toutes les espèces du genre pseudomonas, *Pseudomonas aeruginosa* est une espèce bactérienne ubiquitaire. Il est saprophyte des environnements chauds et humides. L'hôpital est donc un lieu propice à son développement. Sa transmission intra hospitalière dépend alors majoritairement du respect des procédures de soins. Il n'est jamais présent dans la flore résidente de l'homme mais peut coloniser un individu et alors devenir présent dans sa flore de manière transitoire ; au niveau de la flore digestive, pharyngée ou cutanée. La persistance de *Pseudomonas aeruginosa* dans les points d'eau (robinets, bondes d'évier) en fait un pathogène lié à des épidémies hospitalières difficile à maîtriser, nécessitant dans les cas extrêmes de faire des soins « sans eau ».

c) Pathogénicité

C'est un pathogène opportuniste, responsable d'infections variées pouvant être communautaires ou nosocomiales. Les infections communautaires sont principalement des broncho-pneumopathies chez des patients atteints de BPCO, de dilatation des bronches ou de mucoviscidose. Les infections nosocomiales peuvent être des pneumopathies chez les patients sous respirateurs, des infections urinaires chez les patients porteurs de sonde, des infections cutanées chez les grands brulés ou bien encore des infections ostéo articulaires sur matériel. L'infection peut être d'origine exogène par contamination ou endogène chez les patients porteurs de la bactérie dans leur flore transitoire (69).

Le *Pseudomonas aeruginosa* est associé à une morbi-mortalité importante. C'est le premier pathogène responsable de pneumonie nosocomiale en réanimation, le deuxième responsable des bactériémies nosocomiales et le quatrième en ce qui concerne toutes les infections nosocomiales

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

confondues, derrière *Escherichia coli*, le *Staphylococcus aureus* et l'*Enterococcus faecalis* (70).

d) Facteurs de risques d'infections

A titre individuel, l'immunodéficience, l'immunodépression, la présence de matériel étranger, la présence de plaies chroniques, d'inflammation des muqueuses, une longue durée d'hospitalisation ainsi qu'une antibiothérapie préalable inactive contre le *Pseudomonas aeruginosa*, constituent des facteurs de risques de portage du *Pseudomonas aeruginosa*. Après une phase d'adhésion et de colonisation, une seconde phase d'infection locale peut avoir lieu et se disséminer pour mener à une infection systémique. Des facteurs de risques collectifs en lien avec l'environnement du patient existent aussi. Ce sont notamment les colonisations des surfaces de travail ou dispositif médicaux mêlées à une défaillance des procédures d'hygiène qui peuvent être à l'origine de contaminations croisées (71,72).

B. Résistances naturelles

Pseudomonas aeruginosa est caractérisé par sa résistance naturelle à de nombreux antibiotiques**.**

a) Résistances naturelles aux bêta-lactamines.

Pseudomonas aeruginosa oppose une résistance naturelle à de nombreuses bêta-lactamines du fait d'une perméabilité membranaire médiocre, de la présence sur sa paroi de systèmes d'efflux actifs, de la sécrétion d'une oxacillinase de spectre restreint ainsi que de la production d'une céphalosporinase chromosomique inductible (46). Cette céphalosporinase hydrolyse les aminopénicillines, les céphalosporines de première et de seconde génération.

Les bêta-lactamines outre-passant ces mécanismes de résistances et gardant une action sur le *Pseudomonas aeruginosa* sont les carboxypénicillines (ticarcilline), les uréidopénicillines (pipéracilline), certaines céphalosporines (ceftazidime, céfépime), les carbapénèmes (imipénème, méropénème), les monobactames (aztréonam) (13,69).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

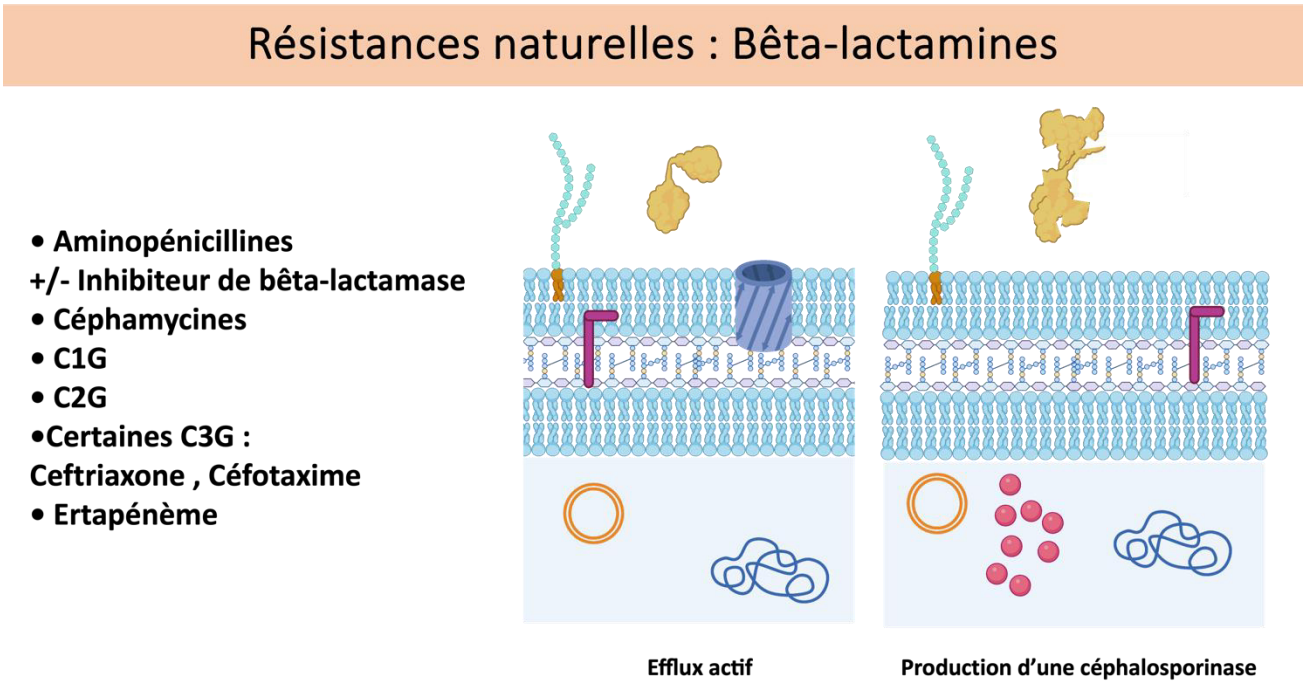


Figure 55 : Illustration issue de la vidéo « Pseudomonas æruginosa » du MOOC «GOAIR».

b) Résistances naturelles aux aminosides.

La kanamycine et la néomycine sont modifiées par l'enzyme chromosomique APH(3)-IIb, ce qui les rend inactives sur le *Pseudomonas aeruginosa* sauvage. La gentamicine, l'amikacine et la tobramycine restent sensibles, car non ciblées par l'enzyme.

c) Résistances naturelles aux autres catégories d'antibiotiques.

Du fait de sa membrane externe très peu perméable et de la présence des pompes d'efflux actif, le *Pseudomonas aeruginosa* possède une résistance naturelle aux macrolides et apparentés, glycopeptides, aux anciennes quinolones, aux cyclines, à la rifampicine, au chloramphénicol, triméthoprime-cotrimoxazole et à l'acide fusidique (32). Il présente une sensibilité naturelle à la ciprofloxacine et lévofloxacine ainsi qu'aux sulfamides, à la fosfomycine, et à la colistine**.**

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

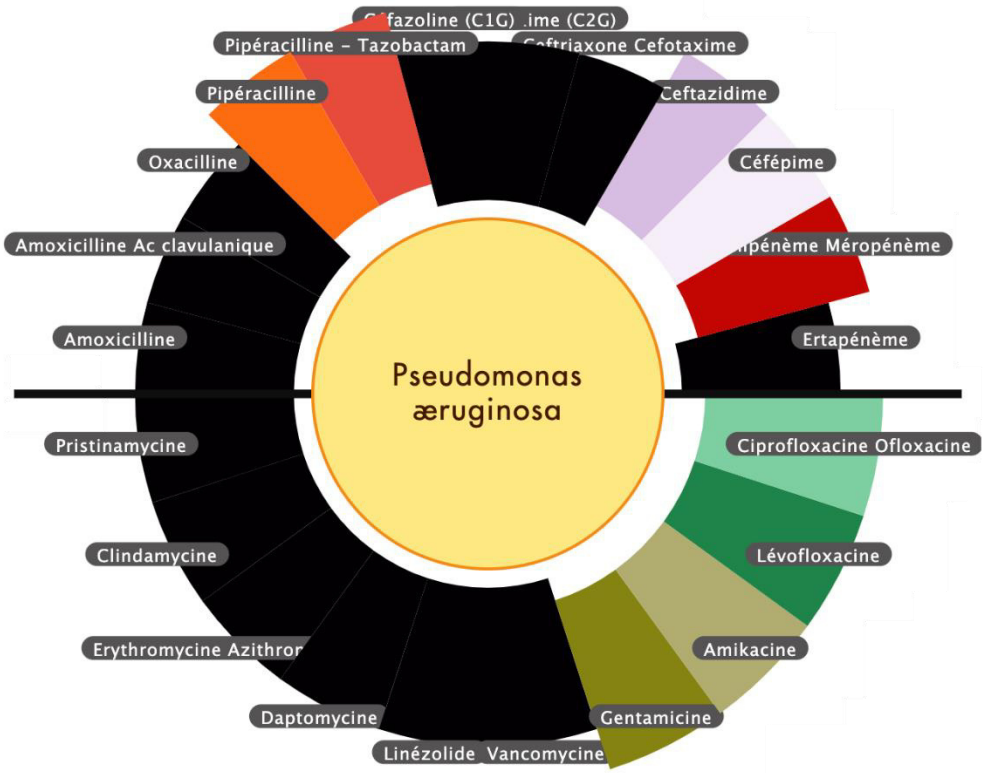


Figure 56 : Illustration issu du site internet « Drill de l'antibiothérapie »

C. Résistances acquises

a) Épidémiologie

D'après les données de 2023 du réseau européen EARS-Net le taux de résistance en France est de 17% pour la pipéracilline-tazobactam, 12,5% pour la ceftazidime, 4,9% pour les aminosides, et 14,1% pour les fluoroquinolones. La résistance combinée, définie comme la résistance à plus de trois antibiotiques, s'élève à 8,2%.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

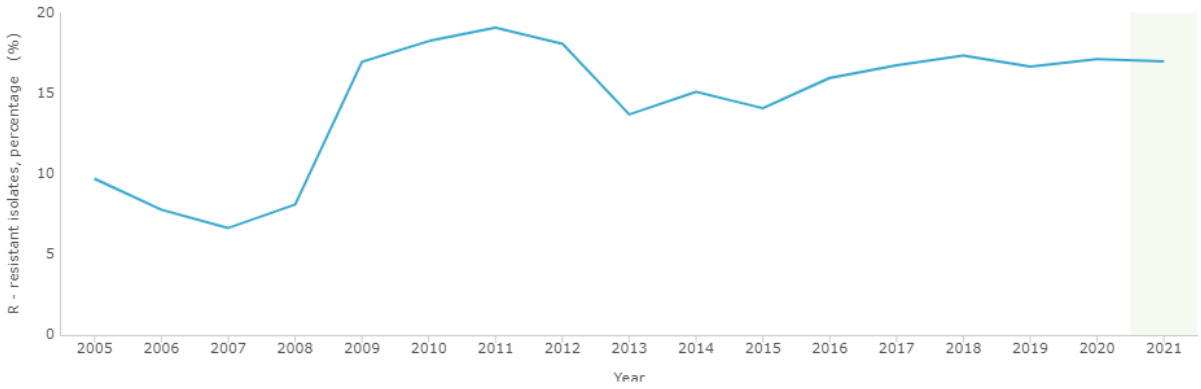


Figure 57 : Évolution du taux de résistance à la pipéracilline tazobactam du Pseudomonas aeruginosa en France, d'après « Surveillance Atlas of Infectious Disease », ECDC (24).

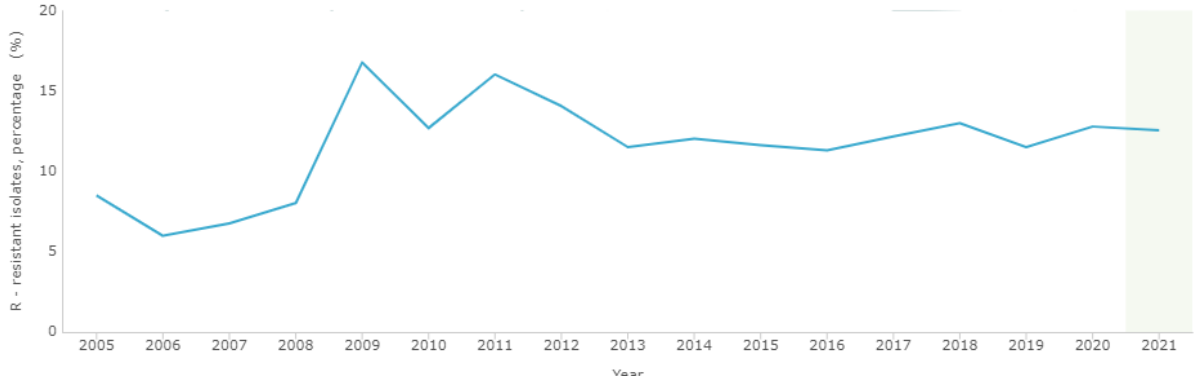


Figure 58 : Évolution du taux de résistance à la ceftazidime du Pseudomonas aeruginosa en France, d'après « Surveillance Atlas of Infectious Disease », ECDC (24).

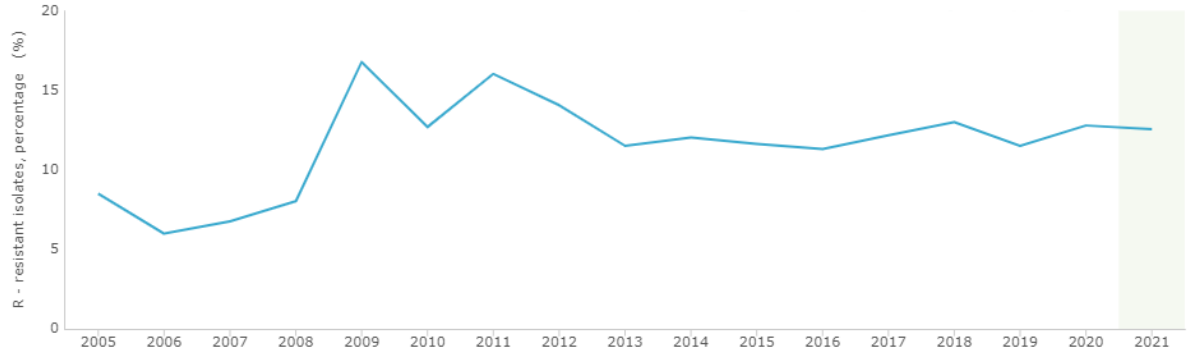


Figure 59 : Évolution du taux de résistance aux carbapénèmes du Pseudomonas aeruginosa en France, d'après « Surveillance Atlas of Infectious Disease », ECDC (24).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

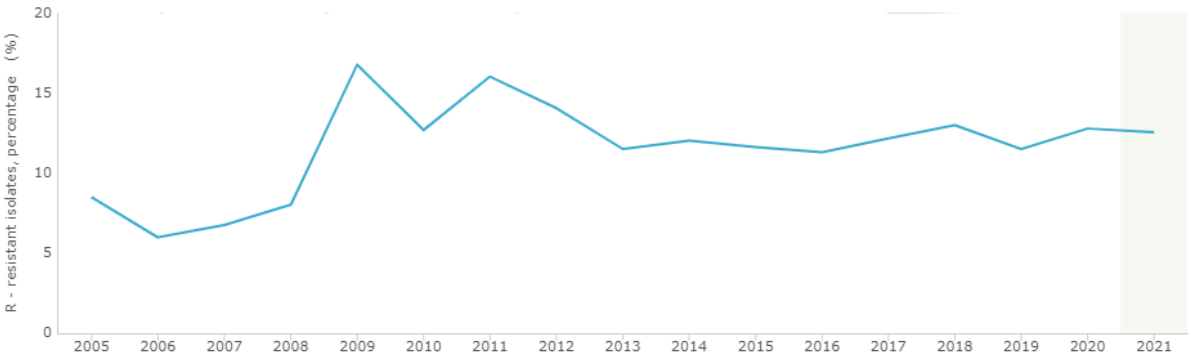


Figure 60 : Évolution du taux de résistance aux aminosides du Pseudomonas aeruginosa en France, d'après « Surveillance Atlas of Infectious Disease », ECDC (24).

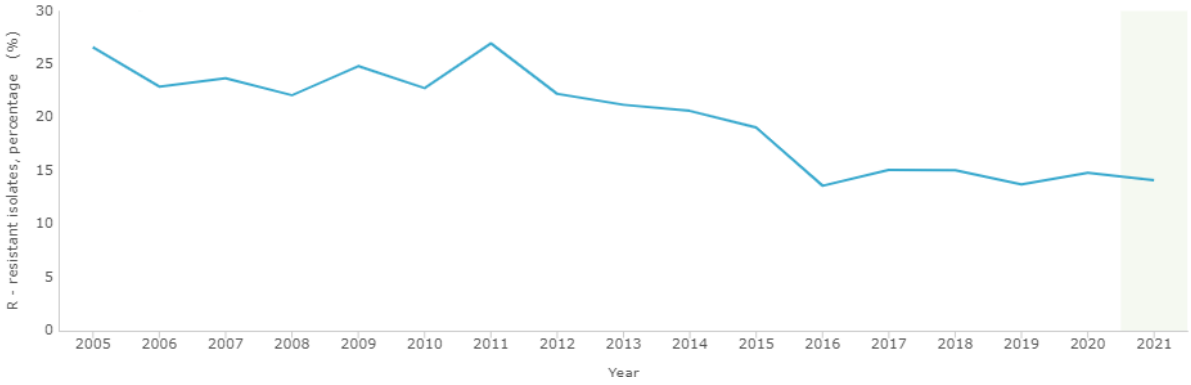


Figure 61 : Évolution du taux de résistance aux fluoroquinolones du Pseudomonas aeruginosa en France, d'après « Surveillance Atlas of Infectious Disease », ECDC (24).

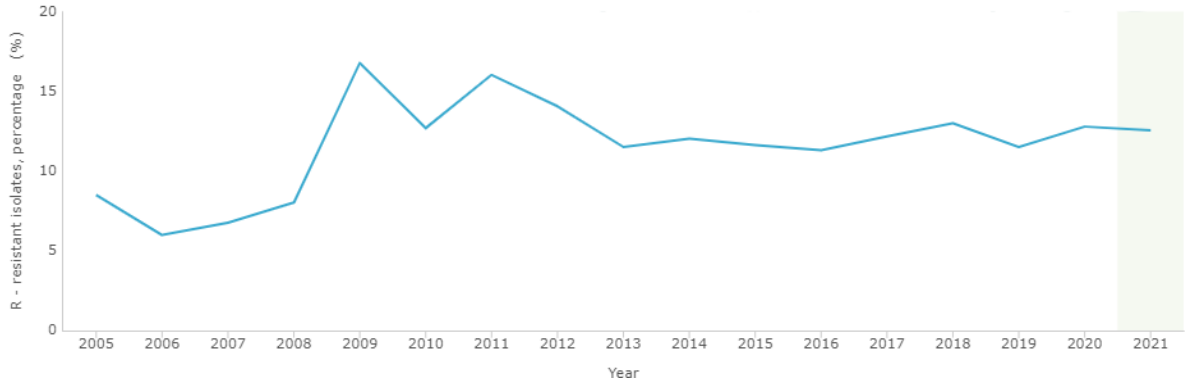


Figure 62 : Évolution du taux de résistance combinée (>3/5 antibiotique sus- cité) du Pseudomonas aeruginosa en France, d'après « Surveillance Atlas of Infectious Disease », ECDC (24).

La prévalence en France de souche de *Pseudomonas aeruginosa* de résistance combinée tend à se stabiliser après une diminution entre les années 2013 et 2016.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

b) Facteurs de risques

Le principal facteur de risque de développer une résistance à une souche habituellement sensible, est la prise antérieure d'antibiotiques naturellement actifs sur le *Pseudomonas aeruginosa*. Selon l'étude de Carmeli, le risque de développer une résistance est multiplié par 44 en cas de prescription d'imipenème, multiplié par 9,2 pour la ciprofloxacine, multiplié par 5,2 pour la pipéracilline et multiplié par 0,8 en cas de prescription de ceftazidime (73).

c) Résistances acquises aux bêta-lactamines.

La résistance aux bêta-lactamines est médiée par des mécanismes enzymatiques et non enzymatiques. Parmi les mécanismes enzymatiques on distingue l'hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique de l'acquisition de bêta-lactamases via des éléments génétiques mobiles.

L'hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique présente à l'état basal est secondaire à la mutation des gènes régulateurs. L'imipenème, les céphamycines ainsi que l'acide clavulanique peuvent induire cette céphalosporinase. Le spectre d'hydrolyse sera variable en fonction de la quantité produite, les carbapénèmes seront épargnés et la céfépime ne sera pas aussi active que dans le cas des céphalosporinases hyper-produites des enterobacterales. L'hyperproduction de la céphalosporinase chromosomique est le mécanisme de résistance majeur aux bêta-lactamines.

Les bêta-lactamases d'origines plasmidiques peuvent être des pénicillinases, des BLSE ou bien encore des carbapénèmases appartenant aux différentes classes de classification d'Ambler. Parmi les carbapénèmases, la métallo bêta-lactamase VIM est la plus fréquente (74).

Concernant les mécanismes non enzymatiques, on retrouve notamment la perte ou la diminution de la porine OprD qui provoque une résistance sélective à l'imipénème ainsi qu'une baisse de sensibilité aux autres carbapénèmes. La présence de mécanismes d'efflux actif se manifeste sur l'antibiogramme par une perte d'activité de la ticarcilline et de l'aztréonam (75). L'hyperactivité des systèmes d'efflux est associée à des résistances croisées à d'autres classes d'antibiotiques en fonction du système mis en cause, détaillé dans la figure ci-dessous.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

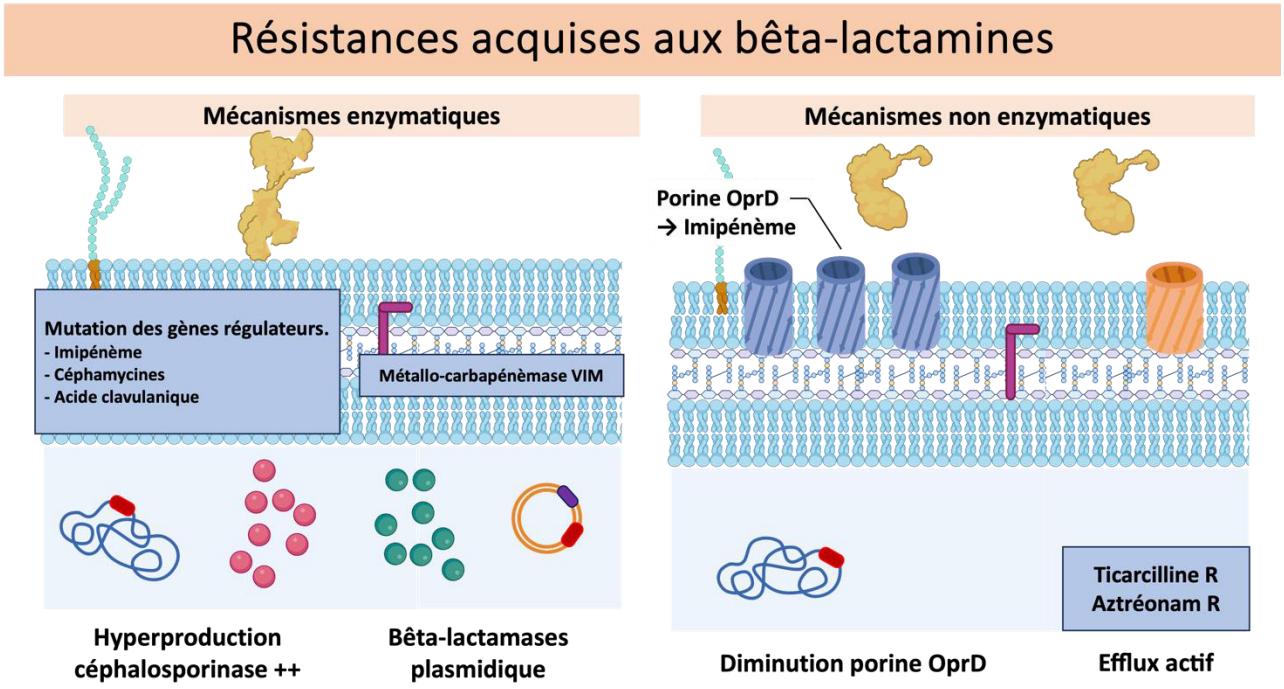


Figure 63 : Illustration de la vidéo « Pseudomonas æruginosa» du MOOC «GOAIR»

Principaux antibiotiques touchés par la surproduction des pompes à efflux chez *P.æruginosa*	
Système d'efflux	**Antibiotiques touchés** (sensibilité diminuée)
MexAB-OprM	Bétalactamines – Fluoroquinolones – Tétracycline – Triméthoprime.
MexCD-OprJ	Céfépime – Cefpirome – Fluoroquinolones – Tétracycline – Ertyhromycine.
MexEF-OprN	Fluroquinolones - Triméthorpime – Tétracycline
MexXY-OprM	Aminoside – Céfépime – Fluoroquinolones – Tétracycline - Erythromycine

Figure 64 : Mérens, Audrey, Frédéric Janvier, Hoan Vu-Thien, Jean-Didier Cavallo, et Katy Jeannot. « Phénotypes de résistance aux antibiotiques de Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia ». Revue Francophone des Laboratoires 2012, nº 445 (septembre 2012): 59-74. https://doi.org/10.1016/S773-035X(12)71677-5.

d) Résistances acquises aux aminosides

Le *Pseudomonas aeruginosa* est naturellement sensible à la gentamicine, l'amikacine et la tobramycine. Tout comme pour les bêta-lactamines, il existe des mécanismes de résistances enzymatiques et non enzymatiques, souvent associés.

Les mécanismes non enzymatiques par imperméabilité membranaire via la surexpression de pompe d'efflux diminuent l'activité de l'ensemble des aminosides. Les mécanismes enzymatiques par

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

production d'enzymes inactivatrices (AAC aminoacetyltransférases, ANT nucléotydiltransférases, APH phosphotransférases) provoquent différents profils de résistances de haut niveau en fonction de l'enzyme incriminée. Les gènes codant pour ces enzymes sont transmis par des éléments génétiques mobiles (76).

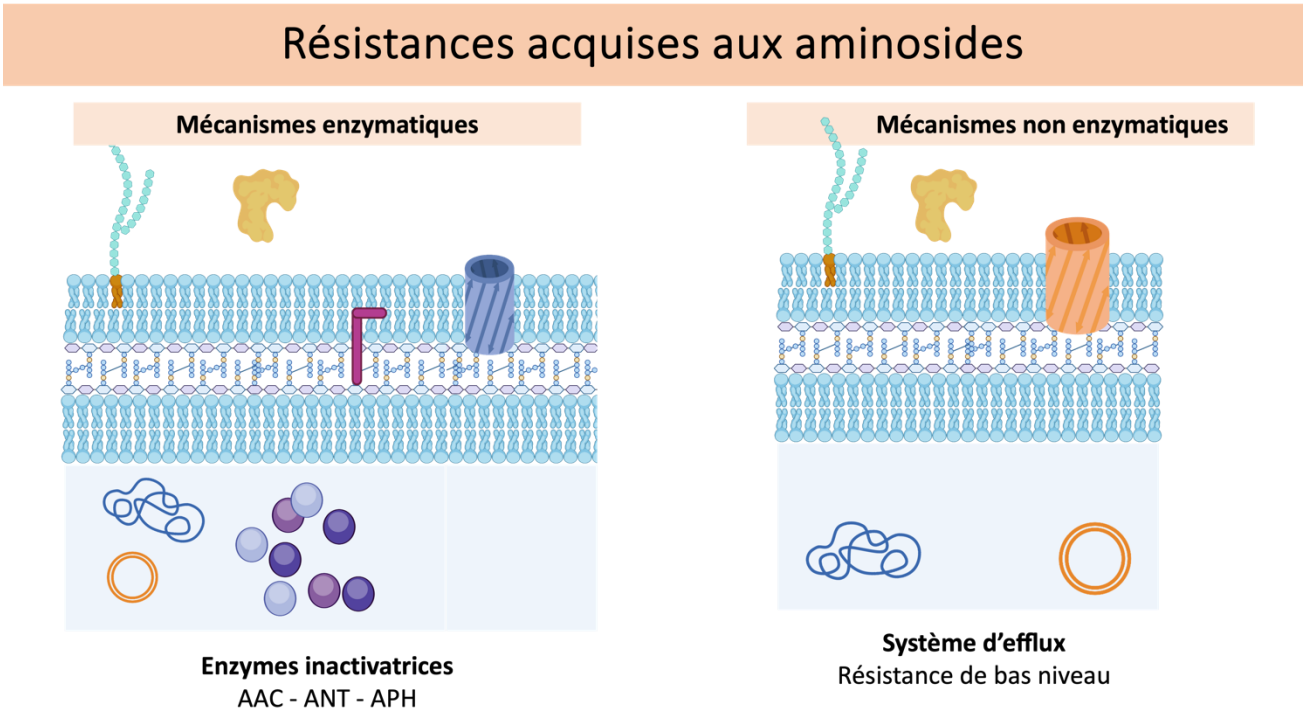


Figure 65 : Illustration de la vidéo « Pseudomonas æruginosa» du MOOC «GOAIR»

e) Résistances acquises aux fluoroquinolones.

La ciprofloxacine est la molécule la plus active parmi les fluoroquinolones.

Différents mécanismes de résistances peuvent se développer et coexister tels que la modification de la cible par mutation des gènes codant pour les topoisomérases (ADN gyrase et topoisomérase IV) conférant une résistance à haut niveau et l'efflux actif. N'étant pas spécifiques aux fluoroquinolones, les pompes à efflux entrainent des résistances croisées avec d'autres classes d'antibiotiques (75).

f) Souches multi-résistantes

Une souche multi-résistante est définie par la résistance à au moins trois des quatre principales classes d'antibiotiques actives sur le *Pseudomonas æruginosa* : les bêta-lactamines (pénicilline,

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

céphalosporine, monobactames), les carbapénèmes, les aminosides et les fluoroquinolones. Les souches multi-résistantes cumulent constamment plusieurs mécanismes de résistances, par acquisition ou mutation de gènes (77).

Pour lutter contre ces bactéries multi-résistantes menant à une impasse thérapeutique de nouveaux antibiotiques ou associations d'antibiotiques ont été développés tels que la ceftazidime-avibactam, le ceftozolane-tazobactam, l'imipénème-relebactam, le méropénème-vaborbactam et le céfidérocol. Leur prescription est réservée aux souches multi résistantes après avis expert.

Le ceftazidime-avibactam est une association entre une céphalosporine de troisième génération et un inhibiteur de bêta-lactamases non bêta-lactamine. L'avibactam inhibe les bêta-lactamases des classes Ambler A et C et certaines enzymes de classe D, dont les BLSE, les carbapénèmases KPC et OXA-48 et les enzymes AmpC. L'avibactam n'inhibe pas les enzymes de classe B et n'est pas capable d'inhiber de nombreuses enzymes de classe D (53).

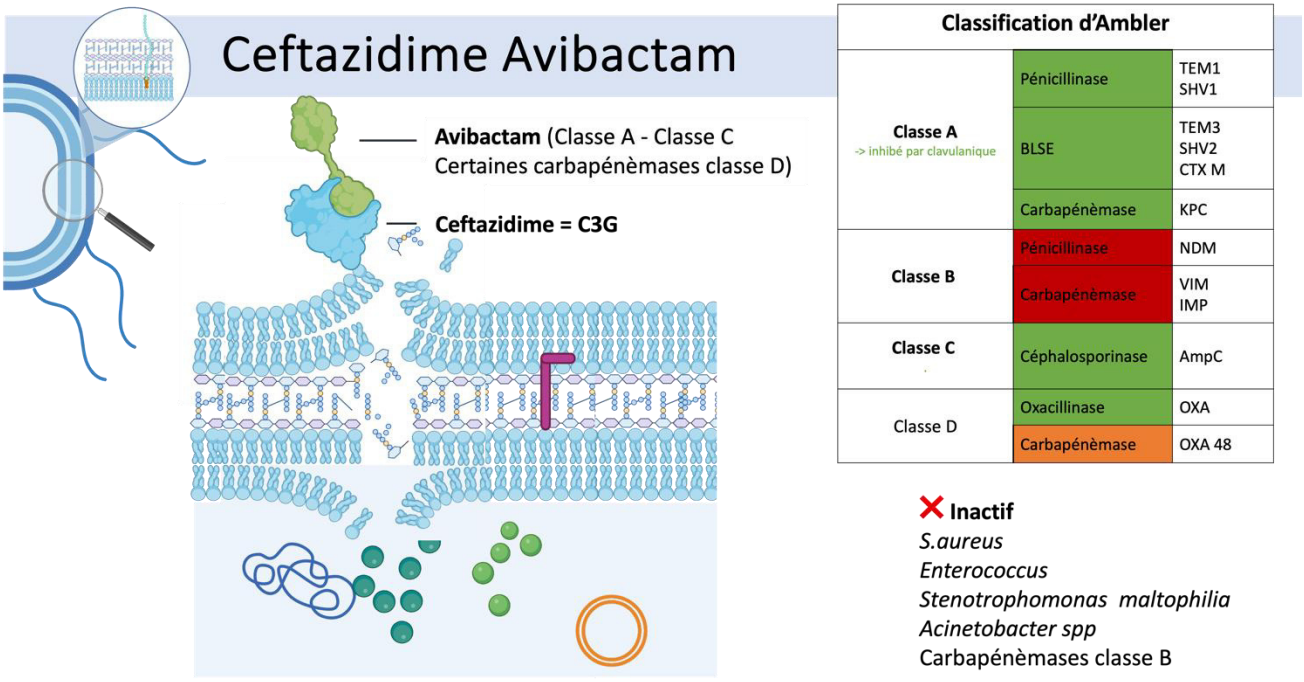


Figure 66 : Illustration de la vidéo « EPC traitements » du MOOC «GOAIR».

Le ceftozolane-tazobactam est une association entre une céphalosporine de cinquième génération et un inhibiteur de bêta-lactamases bêta-lactamine. Le ceftozolane est particulièrement actif sur les *Pseudomonas aeruginosa* y compris les souches présentant de multiples résistances (78). Le tazobactam inhibe de nombreuses bêta-lactamases de classe A mais n'a pas d'action sur les bêta-

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

lactamases de classe B et D ainsi que sur les sérines carbapénèmases (79).

Le méropénème-vaborbactam et l'imipénème-relebactam sont des associations entre une carbapénème et un inhibiteur de bêta-lactamases non bêta-lactamine. Le vaborbactam et le relebactam inhibent les sérines bêta-lactamases de classe A et de classe C. Ils n'ont pas d'action sur les enzymes de classe B et de classe D (54,55). Le vaborbactam n'augmente pas l'efficacité du méropénème sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes au méropénème. Le relebactam permet de restaurer la sensibilité de l'imipénème sur les souches résistantes par un mécanisme combiné d'imperméabilité et de surexpression de la céphalosporinase Ampc (80).

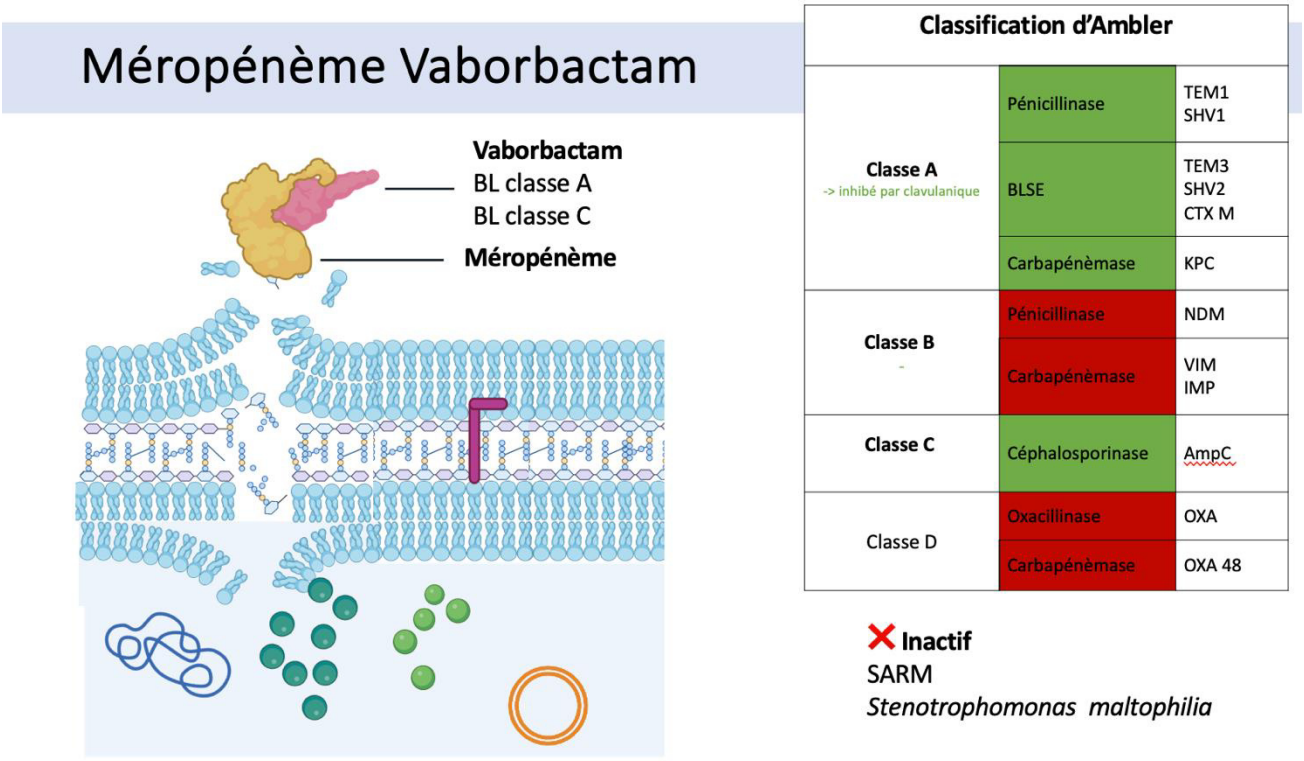


Figure 67 : Illustration de la vidéo « EPC traitements » du MOOC «GOAIR».

Le céfidérocol est une céphalosporine conjuguée à un sidérophore. Il a la capacité de se lier au fer libre extra-cellulaire et d'accéder par transport actif à l'espace péri plasmatique des bactéries Gram négatives grâce aux systèmes de chélation du fer. Il contourne ainsi les canaux de porine bactérienne en utilisant le propre système de transport du fer de la bactérie pour y être transporté. L'activité antibactérienne du céfidérocol sur les espèces habituellement sensibles n'est pas modifiée par la majorité des bêta-lactamases, y compris les métallo-bêta-lactamases de classe B (56). Il est actif sur l'ensemble des bacilles Gram négatifs y compris les *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistants.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

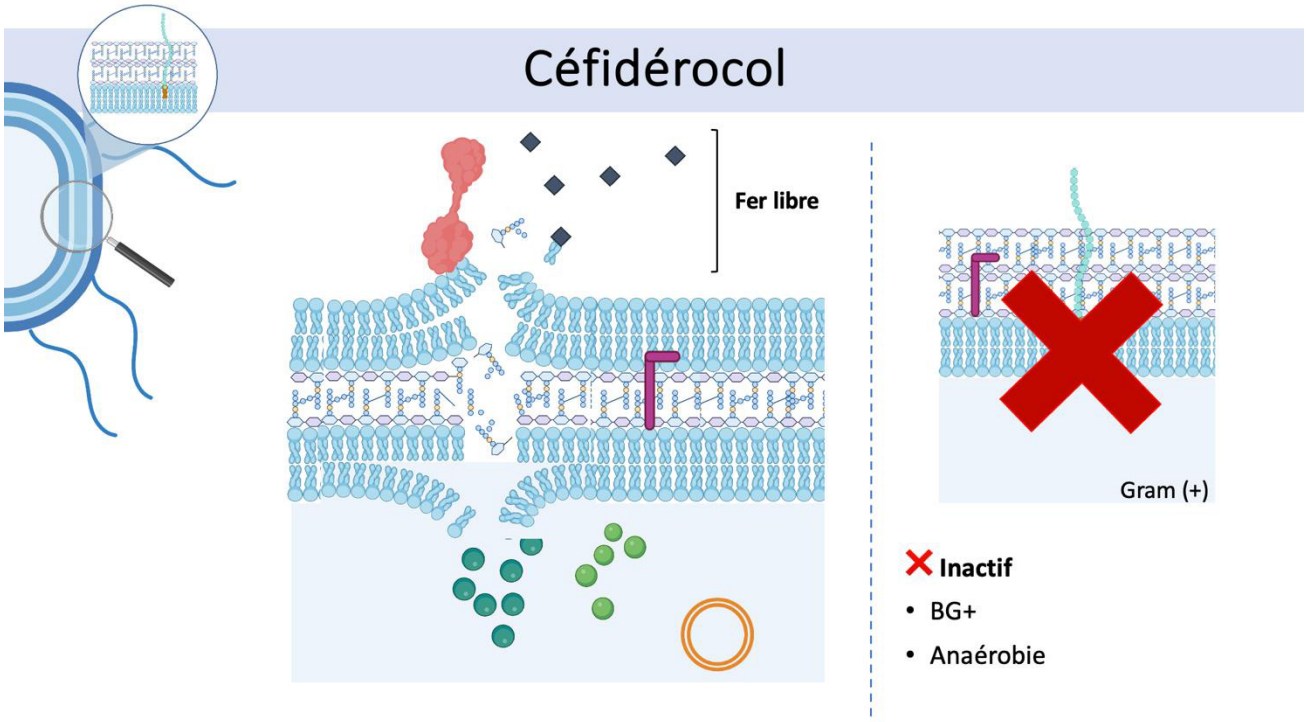


Figure 68 : Illustration de la vidéo « EPC traitements » du MOOC «GOAIR».

En fonction du mécanisme de résistance identifié, ces antibiotiques auront des profils différents de sensibilité, détaillés dans le tableau ci-dessous.

	AmpC +++	Efflux +++	Mutant OprD	MBL VIM
Ceftazidime/avibactam				
Ceftolozane/tazobactam				
Imipenem/relebactam				
Meropenem/varobactam				
Céfidérocol				

Figure 69 : Tableau issu de la présentation de Laurence Armand Lefèvre en octobre 2021 : « Principaux mécanismes de résistance des Enterobacterales et du Pseudomonas aeruginosa »(46).

D. Principes des traitements

a) Antibiothérapie probabiliste

Dans la cas d'une antibiothérapie probabiliste ciblant le *Pseudomonas aeruginosa*, il est recommandé de débuter par une bêta-lactamine active sur le *Pseudomonas aeruginosa* (ceftazidime,

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

céfépime, pipéracilline+/- tazobactam, aztréonam, imipénème ou méropénème) qui sera choisie en fonction des données d'épidémiologie locale, des lignes d'antibiothérapie déjà reçues et des données microbiologiques disponibles chez le patient. Le niveau de résistance associé à pipéracilline-tazobactam pour les infections nosocomiales de réanimation contraint son utilisation à l'obtention d'un antibiogramme. Il faudra éviter de prescrire un antibiotique qui aurait déjà été prescrit dans le mois précédant et d'épargner les carbapénèmes. En cas d'allergie aux bêta-lactamines classiques, l'aztréonam sera privilégié (60).

En cas d'infection avec signe de gravité, la bêta-lactamine sélectionnée devra âtre associée à un aminoside (amikacine ou tobramycine). Le bénéfice attendu de cette bi-association est d'abord l'obtention d'un effet synergique, ensuite l'amélioration de la vitesse de bactéricidie, puis la majoration des chances que le traitement initial soit efficace d'emblée sur la souche, et enfin la diminution du risque d'émergence de résistances (71). Il n'existe néanmoins aucune donnée de la littérature sur l'intérêt d'une association antibiotique pour le traitement du *Pseudomonas æruginosa*.

Les nouveaux antibiotiques et associations tels que la ceftazidime avibactam et le ceftozolane-tazobactam ne sont pas recommandés en traitement probabiliste.

L'antibiothérapie probabiliste devra cibler le *Pseudomonas aeruginosa* dans des situations cliniques précises, détaillées ci-dessous.

- **Choc septique sans foyer clinique identifié**

Dans le cadre d'un choc septique sans foyer identifié, on distingue le cas de l'infection communautaire de celui de l'infection nosocomiale.

En cas d'infection communautaire, une antibiothérapie efficace sur le *Pseudomonas aeruginosa* devra être choisie s'il existe un antécédent de colonisation ou d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans les 3 mois. En cas d'infection nosocomiale, l'antibiothérapie devra toujours couvrir le *Pseudomonas æruginosa*. Dans ces deux cas, il est important de rechercher l'antécédent de portage ou d'infection à EBLSE. S'il est présent, l'antibiothérapie devra couvrir à la fois le *Pseudomonas æruginosa* et l'EBLSE. La bêta-lactamine de choix pourrait être une carbapénème (sauf l'ertapénème) (81).

- **Infections urinaires**

Une antibiothérapie ciblant le *Pseudomonas aeruginosa* est nécessaire en cas de pyélonéphrite aigue ou d'infection urinaire masculine associée aux soins avec ou sans signe de gravité en présence d'un antécédant de colonisation ou d'infection urinaire à *Pseudomonas aeruginosa* dans les trois derniers mois. La bêta-lactamine devra être choisie en fonction de la documentation microbiologique antérieure (60).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

- **Infections respiratoires**

En cas de pneumopathie communautaire grave, la présence d'un facteur de risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* que sont l'antécédent de BPCO, de mucoviscidose, de bronchiectasie ou de colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*, doit mener à élargir l'antibiothérapie pour cibler le *Pseudomonas aeruginosa*. Elle associera une bêta-lactamine active sur le *Pseudomonas aeruginosa* parmi la pipéracilline-tazobactam, le céfépime, le méropénème ou l'imipenème ; avec un aminoside et à un antibiotique actif sur les bactéries intracellulaires (28). La ceftazidime n'est pas recommandée en raison d'une activité intrinsèque insuffisante sur le *Streptococcus pneumoniae*.

En cas de pneumopathies nosocomiales sans critère de gravité et en présence de facteurs de risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* l'antibiothérapie s'effectuera par céfépime ou pipéracilline-tazobactam (60).

En cas de pneumopathie nosocomiale associée ou non à la ventilation mécanique hospitalisée en réanimation une antibiothérapie ciblant le *Pseudomonas æruginosa* sera débutée en cas de facteur de risque identifié ou en cas d'infection tardive (>5 jours d'hospitalisation) (33).

- **Infections abdominales**

Dans le cadre d'une infection abdominale, l'antibiothérapie probabiliste devra couvrir le *Pseudomonas aeruginosa* en cas d'infection associée aux soins avec ou sans signe de gravité et en cas d'infection communautaire avec signes de gravité(60). La bêta-lactamine de préférence sera la pipéracilline associée au tazobactam. En cas de traitement par pipéracilline-tazobactam ou une autre céphalosporine active sur le *Pseudomonas aeruginosa* dans les 3 mois, un carbapénème sera préféré du fait du risque d'acquisition de résistance après l'antibiothérapie. De même, on choisira un carbapénème en cas de colonisation ou d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la pipéracilline-tazobactam dans les trois derniers mois.

- **Infections sur cathéter**

Comme mentionné dans la partie consacrée au *staphylococcus aureus*, les infections sur cathéters périphériques ou centraux sont dues principalement à des infections à *Staphylococcus aureus*, enterobacterales*, Pseudomonas aeruginosa*, entérocoques et levures (82).

Le traitement de première intention des bactériémies sur cathéter est de retirer systématiquement celui-ci lorsqu'il s'agit d'un cathéter périphérique ; ou en présence de signes de complications locales, loco régionales, systémiques ou identifiées à *Staphylococcus aureus* ou candida pour les cathéters centraux.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

L'antibiothérapie probabiliste devra être débutée après prélèvements microbiologiques en cas de choc septique, d'immunodépression, de la présence d'une prothèse vasculaire ou articulaire, ou bien d'un pacemaker. En dehors de la présence d'une endocardite, elle devra couvrir à la fois le *Pseudomonas aeruginosa* et le SARM. Il est possible d'associer la céfépime ou la pipéracilline-tazobactam avec la vancomycine. Un aminoside doit être adjoint en cas de choc septique (83).

b) Antibiothérapie après réception de l'antibiogramme

- **Généralités**

L'antibiothérapie doit être adaptée dès que possible aux résultats de l'antibiogramme en épargnant autant que possible les carbapénèmes.

Une bithérapie n'est pas recommandée en dehors d'une évolution clinique défavorable, de la présence d'un profil de résistance particulier de la souche ou des cas d'infections sur matériel ou d'infections non ou insuffisamment drainées. En dehors de ces cas, une monothérapie adaptée à l'antibiogramme suffit.

D'après les recommandations HAS, l'association ceftazidime-avibactam n'est pas à utiliser pour traiter une infection à *Pseudomonas aeruginosa*, étant une des rares molécules restant actives sur les enterobacterales productrices de carbapénèmases. Quant à l'association ceftozolane-tazobactam, il est recommandé de ne pas l'utiliser dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes, dans le but de préserver son efficacité. Sa prescription pourra être envisagée après avis expert pour des souches étant sensibles uniquement aux carbapénèmes et au ceftozolane-tazobactam (60).

- **Pseudomonas résistant aux carbapénèmes**

En ce qui concerne les traitement des souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux carbapénèmes, la molécule recommandée en cas d'infection sévère, somme toute avec un faible niveau de preuve, est le ceftozolane-tazobactam s'il est actif in vitro. Nous manquons de preuve quant à l'utilisation de l'imipénem-relebactam, de la ceftazidime-relebacctam et du céfiderocol dans ce cas.
Pour les infections non sévères à *Pseudomonas aeruginosa*, il est recommandé d'utiliser les « anciens » antibiotiques en fonction de leur sensibilité sur l'antibiogramme (62).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

4. Acinetobater baumannii

A. Présentation de la bactérie

c) Généralités

Acinetobacter baumannii est un bacille Gram négatif non fermentant, aérobie strict et immobile. C'est l'espèce d'acinetobacte*r* la plus fréquemment rencontrée chez l'homme. Il constitue un modèle d'adaptation en terme d'antibiorésistance. Initialement peu pathogène et sensible à la plupart des antibiotiques commercialisés, il est devenu résistant à un grand nombre d'antimicrobiens, pouvant mener à l'impasse thérapeutique. Sa capacité à développer de nouvelles résistances est due à son potentiel à intégrer du matériel génétique issu d'autres espèces.

d) Habitat

Acinetobacter baumannii est une bactérie ubiquitaire de l'environnement et très résistante aux conditions environnementales. Il a la capacité de survivre sur les surfaces sèches inanimées jusqu'à trente-trois jours et résiste à la dessiccation (84). On peut le retrouver au niveau des sols, des eaux potables, des denrées alimentaires ou des surfaces hospitalières. Il ne fait pas partie de la flore commensale de l'homme ; mais il peut coloniser les régions humides de la peau tels que les aisselles, l'aine et les orteils des patients hospitalisés ainsi que du personnel hospitalier (85).

e) Pathogénicité

C'est un pathogène opportuniste à l'origine d'épidémies hospitalières d'infections liées aux soins. Il provoque un large éventail d'infections dont les principales sont les pneumopathies, les infections sur cathéter, les infections urinaires, les méningites, les infections de sites opératoire et les bactériémies (86). Les pneumopathies sous ventilation mécanique sont les plus fréquentes. Cependant l'identification d*'Acinetobacter baumannii* dans des prélèvements microbiologiques locaux n'est pas suffisante pour établir le diagnostic de pneumonie nosocomiale, ce pathogène colonisant facilement les voies aériennes des patients de réanimation et pouvant ainsi être ainsi responsable de nombreux faux positifs.

f) Facteurs de risque d'infection

Le facteur de risque le plus fréquemment identifié est l'exposition antérieure à un traitement

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

antimicrobien à large spectre tel que les carbapénèmes ou la colistine. La ventilation mécanique, un long temps de séjour à l'hôpital, les procédures invasives ainsi que le non-respect des règles d'hygiènes sont d'autres facteurs de risque identifiés d'infection à *Acinetobacter baumannii* (87).

B. Résistances naturelles

a) Résistances naturelles aux bêta-lactamines

Tout comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* possède de nombreux mécanismes de résistances naturelles qui peuvent être dérégulés. À l'état naturel, *Acinetobacter baumannii* possède une céphalosporinase non inductible de type AmpC appelé céphalosporinase dérivé d'Acinetobacter (ADC)(88), une oxacillinase chromosomique de type OXA-51 ainsi qu'une faible perméabilité membranaire (89), ce qui lui confère une résistance à l'amoxicilline, amoxicilline – acide clavulanique, pénicillines G et M, céphalosporine de première et deuxième génération, à l'aztréonam et à l'ertapénème.

b) Résistances naturelles aux autres antibiotiques

La résistance naturelle est due à une faible perméabilité conséquence d'un nombre restreint de porines sur la membrane externe et de pompe à efflux AdeIJK (90) qui lui procurent une résistance à la triméthoprime, la fosfomycine, le chloramphénicol, aux tétracyclines, aux doxycyclines et aux furanes (32).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

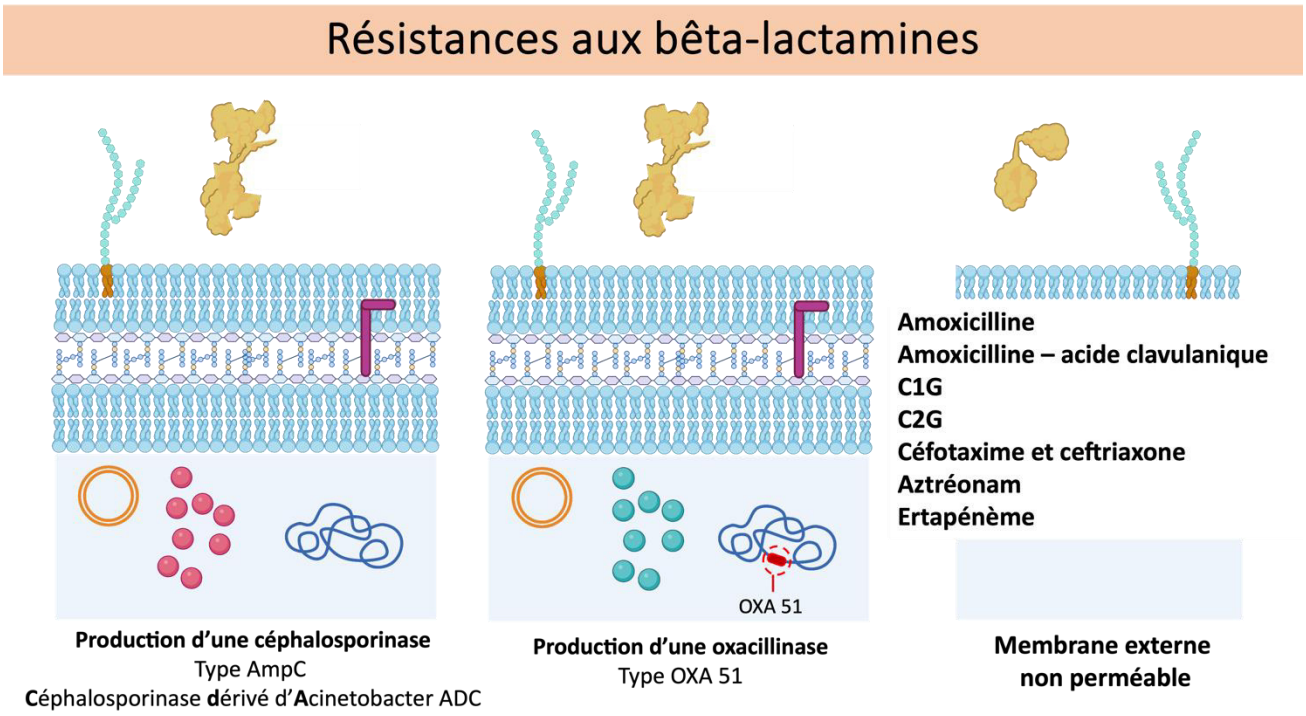


Figure 70 : Illustration de la vidéo « Acinetobacter baumannii » du MOOC «GOAIR»

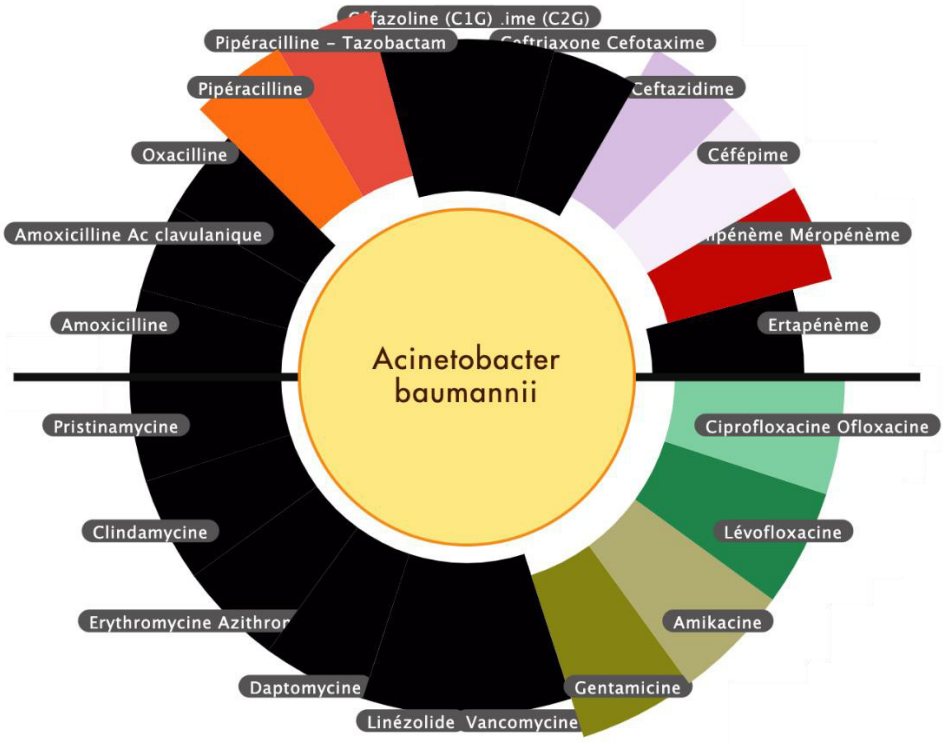


Figure 71 : Illustration issue du site internet « Drill de l'antibiothérapie »

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

C. Résistances acquises

a) Épidémiologie

D'après l'ECDC (24) la proportion d'*Acinetobacter baumannii* résistants aux carbapénèmes (ABRI) est de 3,1% en France, de 7,1% pour les fluoroquinolones, de 6,1% pour les aminosides ; et le taux de résistance combinées à ces trois classes d'antibiotiques est de 2,4% . Le taux de résistance aux carbapénèmes est variable d'un pays à l'autre, et atteint par exemple 86% en Italie et 93% en Roumanie (24). Au niveau mondial, un taux de résistance préoccupant fait de *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes en fait une priorité critique de l'OMS dans la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques (91).

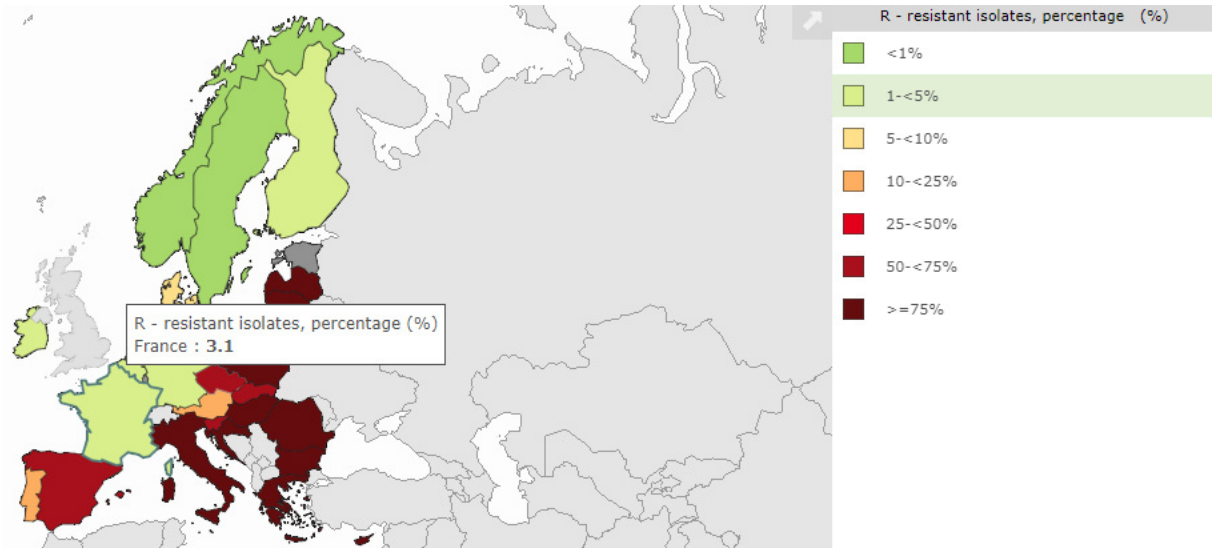


Figure 71 : Taux d'Acinetobacter résistants aux carbapénèmes en Europe en 2021, d'après les données de l'ECDC (24).

b) Mécanismes de résistances acquises

- **Résistances aux bêta-lactamines**

La résistance acquise aux bêta-lactamines est médiée majoritairement par des mécanismes enzymatiques, telles que l'acquisition de pénicillinase, de BLSE ou de carbapénèmases ; ainsi que l'intégration dans son génome d'un promoteur ISAba1 permettant de surexprimer la céphalosporinase chromosomique. Il existe également des mécanismes non enzymatiques comme la perte de porine, l'acquisition de pompe à efflux ou la modification des PLP. Ces deux types de mécanismes sont fréquemment associés. L'*Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème, appelé ABRI, génère sa

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

résistance par production de carbapénèmases de classe D principalement ou de classe B moins fréquemment, souvent associée à une modification de la perméabilité membranaire et des PLP. Ils peuvent être aussi co-résistants aux aminosides et aux fluoroquinolones. Ces souches sont appelées XDR, pour extensive drug resistant (87) .

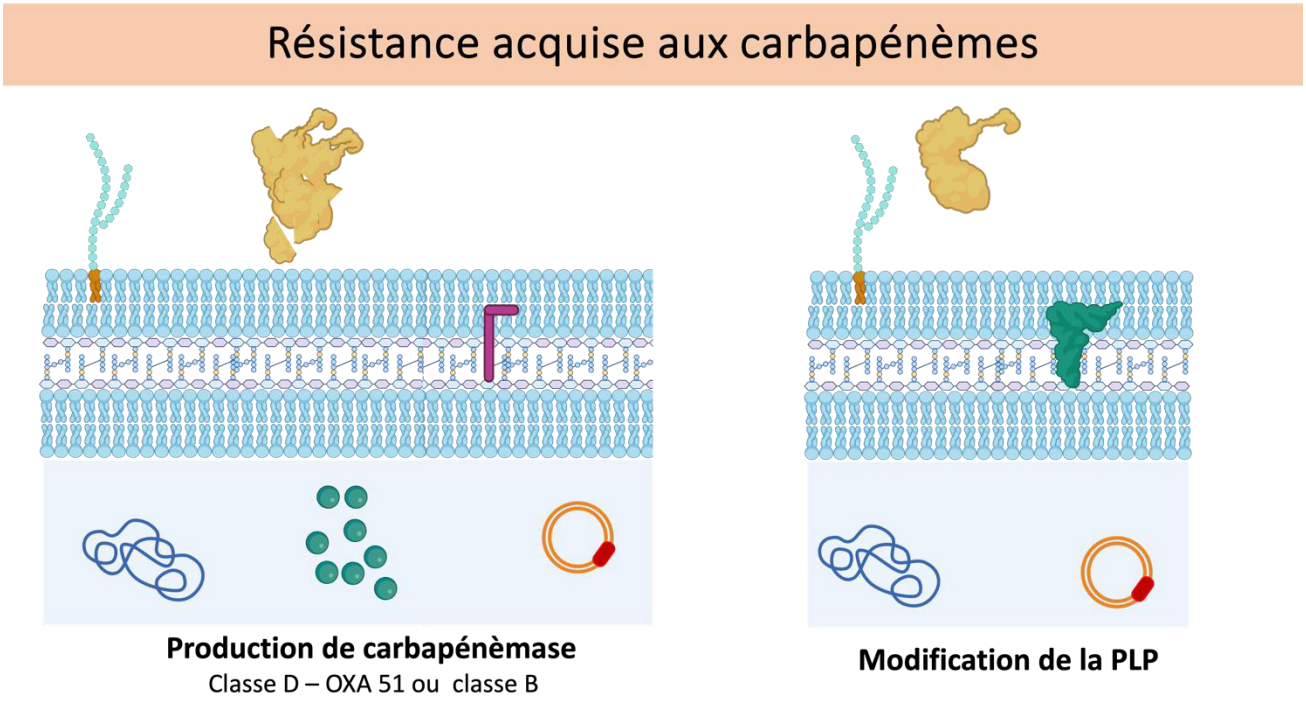


Figure 73 : Illustration de la vidéo "Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème" du MOOC «GOAIR»

- **Résistances aux aminosides**

La résistance aux aminosides provient majoritairement de la production d'enzymes modifiant les antibiotiques ou la cible tel que l'ARNr 16s méthylase, d'acétylase, adénylase ou phosphotransférase. Il peut être associé à la présence de pompe à efflux.

- **Résistances aux fluoroquinolones**

Les mécanismes de résistances sont essentiellement dus à des mutations chromosomiques de l'ADN gyrase et de la topoisomérase de type IV, associés ou non à de l'efflux actif.

- **Résistances à la colistine**

La résistance à la colistine est médiée par des modifications des lipopolysaccharides de la membrane

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

cellulaire bactérienne qui interfèrent avec la capacité de l'agent à se lier aux cibles bactériennes (92).

- **Résistance à la tigécycline**

Elle est due à une surexpression de la pompe d'efflux AdeABC, qui procure une résistance à plusieurs classes d'antibiotiques (6).

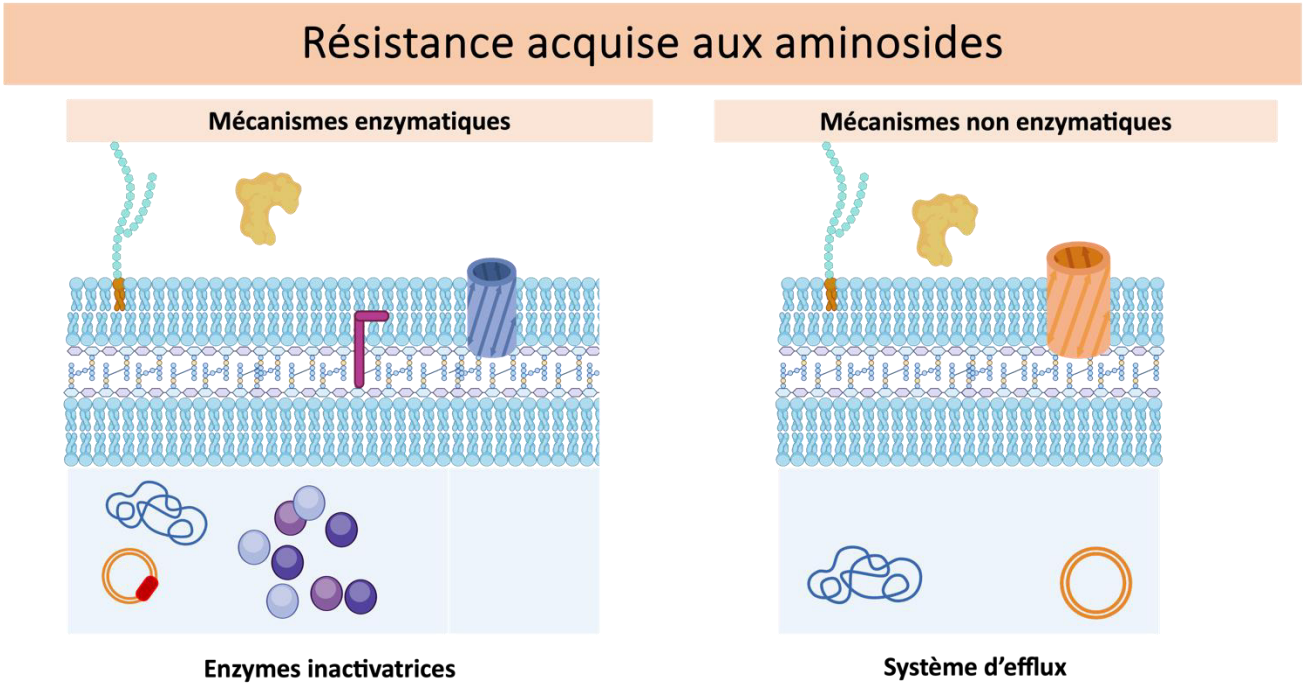


Figure 74 : *Illustration de la vidéo "Acinetobacter baumannii résistant à l'imipénème" du MOOC «GOAIR»*

D. Principes des traitements

a) Antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie doit toujours être ciblée selon les documentations d'un antibiogramme, car le nombre de molécules actives est limité.

b) Antibiothérapie après réception de l'antibiogramme

Il n'y a pas de consensus quant au choix de l'antibiothérapie, qui se fera après avis spécialisé. Une double association d'antibiotiques est préconisé du fait de la gravité des infections engendrées et du risque de sélection de mutant résistants. Classiquement, on associe une bêta-lactamine avec un

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

aminoside. Les antibiotiques pouvant être utilisés sont la ceftazidime, les carbapénèmes (sauf ertapénem), le sulbactam, la pipéracilline-tazobactam, les aminoglycosides, la rifampicine, la ciprofloxacine, la tigécycline, la colistine et le céfidérocol.

Les carbapénèmes sont privilégiés pour les souches d'*Acinetobacter baumannii* multirésistantes définies comme possédant une résistance aux pénicillines, aux céphalosporines (y compris avec inhibiteur), aux fluoroquinolones et aux aminoglycosides. L'imipenème serait à favoriser par rapport au méropénem (93).

Les souches d'*Acinetobacter baumannii* résistantes à l'imipénème (ABRI) sont fréquemment des souches multi-résistantes et possèdent des résistances associées aux fluoroquinolones ou aminosides. L'Infectious Diseases Society of America a récemment publié des pistes de prises en charges de ces bactéries (61). Elle suggère qu'une monothérapie peut être suffisante en cas d'infection non sévère, et qu'une bithérapie est nécessaire en cas d'infection sévère. L'ampicilline-sulbactam à haute dose serait le traitement à privilégier en cas de sensibilité, cette donnée étant confirmée par les recommandations européennes dans les cas des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (62). Dans l'hypothèse d'une souche résistante au sulbactam, l'alternative serait la colistine ou tigécycline à haute dose. L'utilisation du céfidérocol est déconseillée. Les associations polymixine-méropénem et polymixine rifampicine sont elles aussi déconseillées.

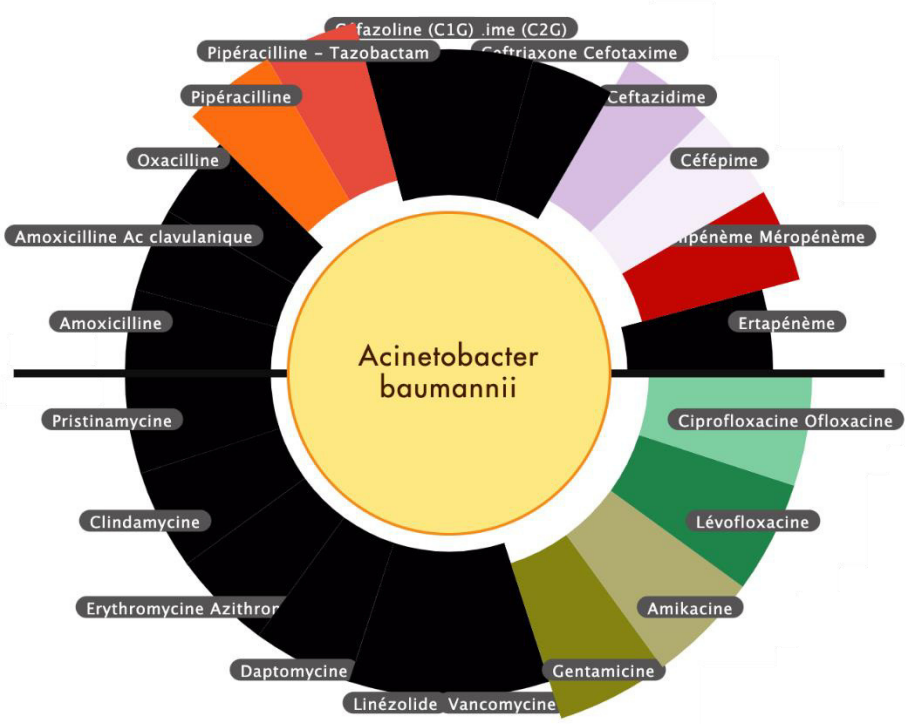


Figure 75 : Illustration issue du site internet « Drill de l'antibiothérapie ».

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

5. Stenotrophomonas maltophilia

A. Présentation de la bactérie

c) Généralités

Stenotrophomonas maltophilia est un bacille Gram négatif non fermentant, aérobie et mobile grâce à un ou plusieurs flagelles.

d) Habitat

Stenotrophomonas maltophilia est une bactérie ubiquitaire, largement retrouvée dans l'environnement naturel au niveau des eaux, des sols, des plantes, des aliments mais aussi dans l'environnement hospitalier au niveau des surfaces et des réseaux d'eau (94).

e) Pathogénicité

Stenotrophomonas maltophilia est une bactérie peu virulente mais opportuniste chez les immunodéprimés, capable de survivre dans un milieu hydrique ou sur un support inerte. Il est peu virulent mais possède une grande capacitée d'adhésion et de formation de biofilm. Il peut être à l'origine d'infections sévères telles que des pneumonies, infections urinaires, infections osseuses ou encore bactériémies (95). Il s'agit d'un pathogène redoutable, notamment chez les patients en service d'oncologie.

f) Facteurs de risques d'infections

Il existe de nombreux facteurs de risques d'infections que sont l'admission en unité de soins intensif, une durée d'hospitalisation prolongée, une néoplasie, une infection VIH, un antécédent de mucoviscidose, un antécédent de transplantation d'organe, la présence de cathéter, une ventilation mécanique, et enfin un traitement par corticoïde, ou immunosuppresseur et une antibiothérapie à large spectre (96).

B. Résistances naturelles

Stenotrophomonas maltophilia présente une multi résistance naturelle aux bêta-lactamines, aux aminosides, aux fluoroquinolones, aux macrolides, à la colistine et aux tétracyclines (32).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

a) Résistance aux bêta-lactamines.

La résistance aux bêta-lactamines provient de la production de deux bêta-lactamases,L1 et L2, ainsi que de la modification de protéines de membrane externe et d'efflux actif. Les deux bêta-lactamases sont chromosomiques inductibles.

L1 est une métallo-carbapénèmase présente chez 99% des souches, conférant la résistance à l'imipenème. Elle hydrolyse les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes mais pas l'aztréonam. (97).

L2 est une céphalosporinase de classe A, avec une activité céphalosporinase étendue ainsi qu'une capacité à hydrolyser l'aztréonam. Elle est inhibée par l'acide clavulanique (98).

La régulation dissociée de ces deux enzymes entraine des phénotypes de résistance variable. Par exemple, la ceftazidime peut rester sensible selon la quantité de L2 produite.

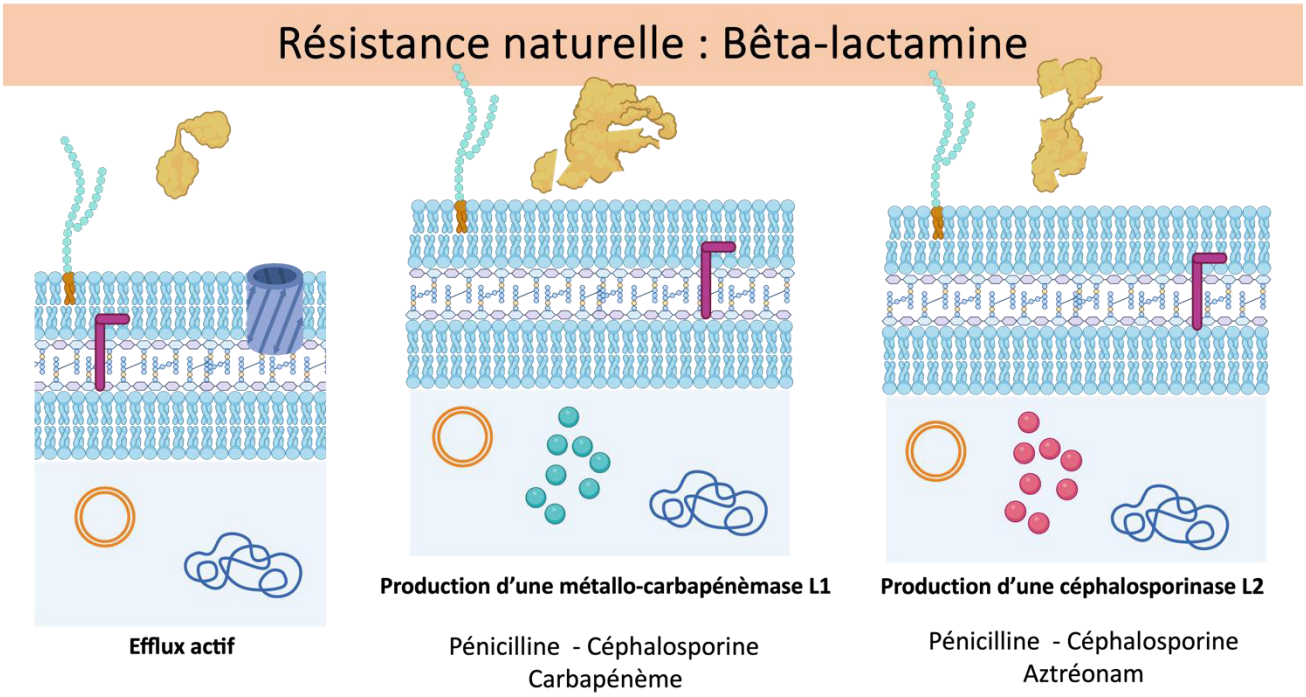


Figure 76 : Illustration de la vidéo « Stenotrophomonas maltophilia » du MOOC «GOAIR».

b) Résistance aux aminosides

La faible affinité de *Stenotrophomonas maltophilia* aux aminosides est médiée majoritairement par une enzyme chromosomique, l'aminoglycoside acétyl-transférase, qui modifie les aminosides en les rendant incapables de se fixer aux ribosomes ; ainsi que par des systèmes d'efflux actif. Du fait d'une modification de paroi température-dépendante, une fausse sensibilité peut être retrouvée à 37°, une incubation à 30° permettant de révéler la résistance (99).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

c) Résistance aux fluoroquinolones.

Les fluoroquinolones sont peu actives, la lévofloxacine restant la plus efficace avec une sensibilité entre 80% et 91% chez les patients naïfs de fluoroquinolones. La faible efficacité des autres quinolones est liée à la présence de pompes à efflux et à une faible perméabilité de la paroi (100).

d) Résistance aux autres molécules.

Les pompes à efflux multi-drogues (SmeDEF et SmeABC) ainsi que la faible perméabilité membranaire rendent *Stenotrophomonas maltophilia* résistant aux macrolides, au chloramphénicol et aux tétracyclines (101).

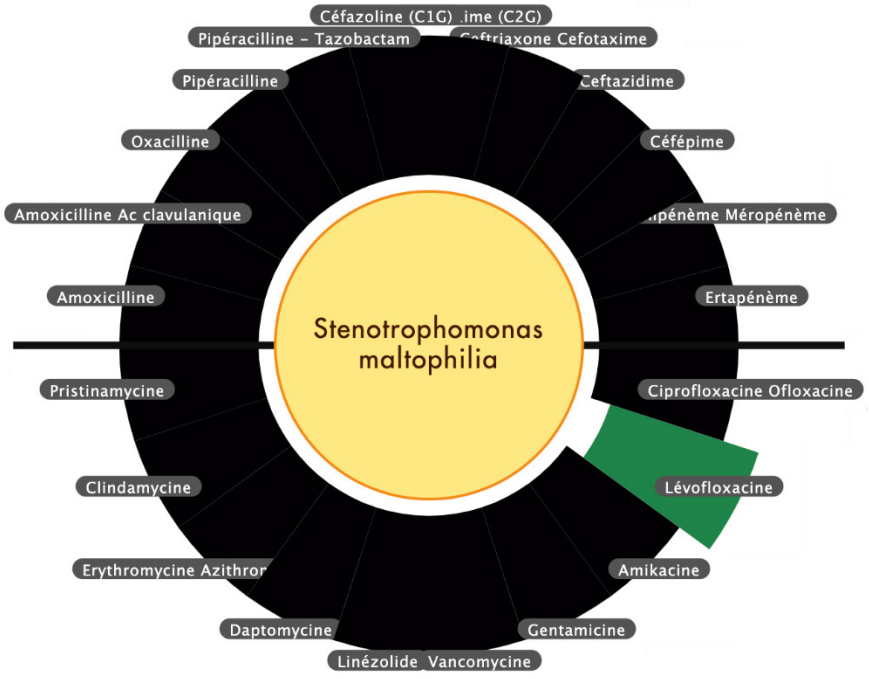


Figure 77 : Illustration issue du site internet « Drill de l'antibiothérapie ».

C. Résistances acquises

D'après la méta analyse de Dadashi et alii, la prévalence globale de *Stenotrophomonas maltophilia* résistants à la lévofloxacine est de 14,4% et de 9,2% au cotrimoxazole (102).

La résistance au cotrimoxazole passe par la surproduction de système d'efflux ou par la modification de la cible, médiée par des intégrons. La résistance aux fluoroquinolones résulte de l'acquisition d'un

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

gène de résistance Smnqr, qui interfère avec la liaison des fluoroquinolones à la gyrase et à la topoisomérase, entraînant une augmentation des CMI des fluoroquinolones. On retrouve par ailleurs une surexpression de pompes à efflux multi-résistantes (103).

D. Principes des traitements

Le cotrimoxazole est traditionnellement considéré comme le traitement de choix pour le *Stenotrophomonas maltophilia*. Il est actif dans 90% des cas. Le cotrimoxazole étant bactériostatique, il est recommandé d'utiliser des doses élevées : 15 mg/kg par jour (104).

D'après les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America Guidance (61), dans le cas d'une infection bégnine le cotrimoxazole, la minocycline (non disponible en France), la tigécycline, le céfidérocol et la lévofloxacine peuvent être prescrits en première intention. Le choix se portera de préférence sur le cotrimoxazole ou la minocycline. La colistine n'est pas efficace sur *Stenotrophomonas maltophilia*.

En cas d'infection modérée à sévère, trois possibilités sont évoquées par l'Infectious Diseases Society of America Guidance (61). La première réside dans une bi-antibiothérapie par cotrimoxazole et minocycline. La deuxième possibilité préconise de débuter par une monothérapie par cotrimoxazole et d'ajouter une seconde molécule en cas d'échec, parmi la minocycline de préférence ou la tigécycline, la lévofloxacine ou le céfidérocol. Enfin, la dernière possibilité en cas d'intolérance ou d'inactivité de cotrimoxazole et de la minocycline, est l'usage de l'association de ceftazidime-avibactam et aztréonam. L'avibactam va permettre d'inactiver la sérine β-lactamase L2, empêchant alors l'hydrolyse de l'aztréonam qui va pouvoir agir sur la bactérie, n'étant pas dans le spectre d'action de la métallo-β-lactamase L1.

Il faut utiliser prudemment la lévofloxacine en raison du risque de résistance par l'hyper expression des pompes à efflux et la présence de gène Smnqnr. De même le céfidérocol pour lequel on ne dispose pas pour l'instant de suffisamment de données sur le *Stenotrophomonas maltophilia* doit être prescrit avec précaution, en sauvetage chez les souches résistantes aux molécules sus citées.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

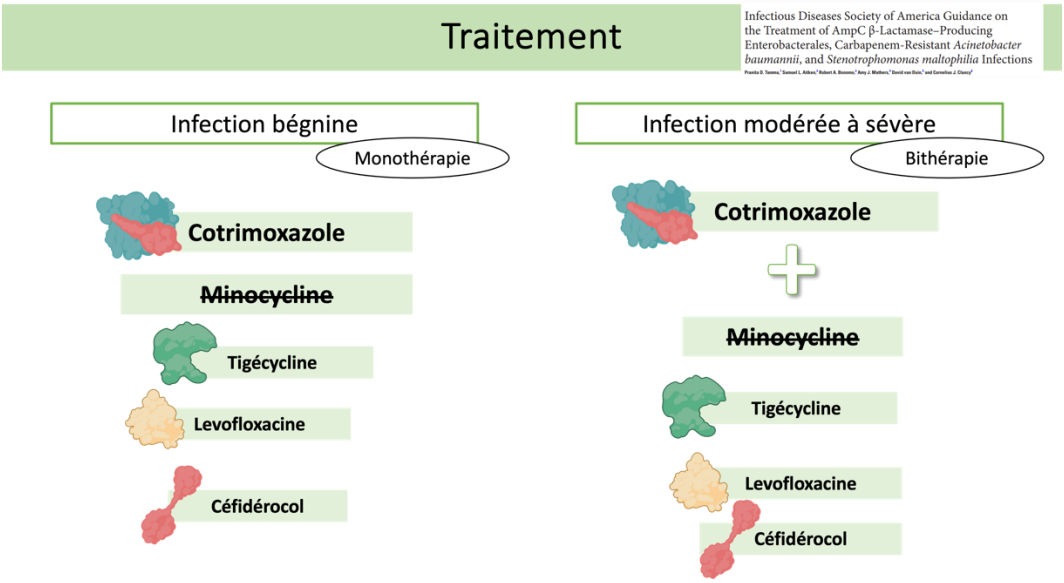


Figure 78 : Illustration issu de la vidéo « Stenotrophomonas maltophilia » du MOOC « »GOAIR» ».

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

V. Élaboration du MOOC «GOAIR»

1. Contexte à l'origine de la conception

Le MOOC «GOAIR» (Gestion Optimisation des Anti-Infectieux en Réanimation) a été initié en 2016 par le professeur Arnaud Friggeri, PU-PH aux Hospices Civils de Lyon et le Dr Alain Lepape, créateur de REA REZO (Ex REA RAISIN). Ce MOOC a pour objectif de promouvoir l'apprentissage et l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier chez les patients graves.

Il nous a été proposé en juillet 2022, de poursuivre la création du MOOC «GOAIR» dans le cadre d'un projet de thèse. En tant qu'internes en médecine d'urgence réalisant un semestre en réanimation, ce projet prenait tout son sens. En effet, le stage de réanimation, obligatoire dans la maquette de médecine d'urgence, est sans doute le stage le plus exigeant dans notre formation, tant sur le plan des connaissances théoriques que pratiques, dans des domaines jusqu'alors peu abordés et spécifiques aux soins intensifs, tels que la gestion d'une ventilation mécanique ou le maniement des nouveaux antibiotiques à visée des bactéries multi résistantes.

Acquérir ces connaissances suppose une formation personnelle en dehors des temps de présence hospitalière, en plus des enseignements du service. Il existe des supports d'apprentissage dans le domaine de la ventilation, tel que le MOOC « Ventilation artificielle : les fondamentaux » (105), qui rassemble en une douzaine d'heure de visionnage de vidéos les prérequis pour une compréhension de la ventilation mécanique. Pourtant il n'existe pas à ce jour de support d'infectiologie comprenant les bases de bactériologie et de la pharmacologie des principales bactéries et antibiotiques rencontrés en médecine intensive. Nous avons voulu créer ce support transversal, facilement accessible et gratuit à l'intention de tous les internes en médecine passant en stage de réanimation, ainsi qu'à toute personne étant amenée à prendre en charge des patients en suite de soins intensifs.

2. Avant- projet

En s'appuyant sur les conseils délivrés par Pickering, au travers de son article « Twelve Tips for Developing and Delivering a Massive Open Online Course in Medical Education » (106), nous avons défini les étapes clés à suivre pour la création du MOOC «GOAIR». L'élaboration du MOOC a donc été divisée en plusieurs étapes, comprenant la définition des objectifs pédagogiques, le public cible et enfin, l'évaluation de l'intérêt porté à notre projet auprès du public ciblé.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

A. Définition des objectifs pédagogiques

Les objectifs pédagogiques de ce projet sont multiples. Dans un premier temps, il a pour but de réactiver les bases de pharmacologie et de bactériologie enseignées actuellement en premier cycle, afin de comprendre les mécanismes d'action des antibiotiques et de résistances des bactéries. Ces rappels nous semblent essentiels afin de comprendre les soubassements du choix d'une antibiothérapie, dans le but d'établir un raisonnement logique, et aller ainsi au-delà de la mémorisation par cœur souvent imposée par les ressources actuelles d'apprentissage.
Dans un second temps, il a pour objectif l'assimilation des mécanismes de résistances naturelles puis acquises d'une sélection de bactéries d'intérêt en pathologie humaine, afin d'être capable de prescrire une antibiothérapie probabiliste adaptée aux bactéries ciblées.
Pour finir, ce projet a pour but de sensibiliser les étudiants aux différents facteurs de risques d'acquisition de résistances afin de limiter la problématique actuelle d'émergence de résistance bactérienne.

B. Définition du public cible

Le public cible de cette plateforme d'enseignement est principalement l'ensemble des internes en médecine amenés à effectuer un stage en soins-intensif. Cette plateforme peut aussi aider les étudiants en médecine désireux d'utiliser des modes d'apprentissage différents.
Plus largement, ce MOOC pourrait intéresser tout médecin amené à prendre en charge des patients sortants de soins intensifs, tant la compréhension de la prise en charge infectieuse de ces patients est cruciale pour mener à bien la suite des soins.

Le MOOC «GOAIR» a donc été conçu en niveaux de difficulté croissante. La première partie concernant les bases de bactériologie et de pharmacologie pourrait être proposée aux étudiants de premier cycle, la seconde concernant les résistances naturelles aux étudiants de second cycle, et la dernière partie concernant les résistances acquises, aux étudiants de troisième cycle. Chaque partie est accessible de façon indépendante ; ainsi, un médecin expérimenté pourra accéder directement aux parties concernant les bactéries très résistantes.

C. Intérêt suscité par le projet

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Afin d'évaluer l'intérêt de la création d'un MOOC pour l'apprentissage de l'antibiothérapie nous avons demandé aux étudiants en médecine, aux internes et aux docteurs en médecine de répondre à un questionnaire.

Le questionnaire s'articulait autour de 6 questions. Dans un premier temps, les questions s'orientaient vers un screening du participant sur sa fonction et sa spécialité, puis dans un second temps une auto-évaluation était proposé au sujet concernant son aisance à introduire une antibiothérapie, en probabiliste, avec un examen direct et enfin avec l'identification du germe sans antibiogramme. Pour finir, le sujet devait définir sur une échelle de 1 à 5 l'intérêt porté à la création d'un support d'apprentissage pour l'antibiothérapie. L'ensemble des sujets avaient accès à une vidéo de présentation du MOOC «GOAIR» et du «Drill de l'antibiothérapie ».

Au total nous avons collecté 72 réponses. Le screening des participants révèle une majorité d'internes avec 65,3%, puis 9,7% d'étudiants de premier et deuxième cycle. Sur l'ensemble des internes, on retrouve une majorité relative d'urgentiste avec 45,8%. Sur le plan de l'auto-évaluation, seulement 25% des personnes interrogées se sentent « à l'aise » ou « très à l'aise » avec l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste. Pour les questions concernant la mise en place d'une antibiothérapie avec l'examen direct, 37,5% d'utilisateurs se disent « pas du tout à l'aise » ou « pas à l'aise » et 43% des participants ne se sentent « pas du tout à l'aise » ou « pas à l'aise » pour débuter une antibiothérapie avec seulement l'identification du germe, sans l'antibiogramme. Pour finir, la majorité des participants porte de l'intérêt à la création d'une plateforme d'apprentissage, avec 90,2% des utilisateurs qui seraient « intéressé » ou « très intéressé ». *(tableaux en annexe)*

3. Phase de conception et de production des ressources pédagogiques

A. Choix du nom

Le nom du MOOC avait été déposé par le Professeur A.Friggeri en 2016 lors de sa création. L'abréviation «GOAIR» signifie Gestion Optimisation des Anti-Infectieux en Réanimation.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

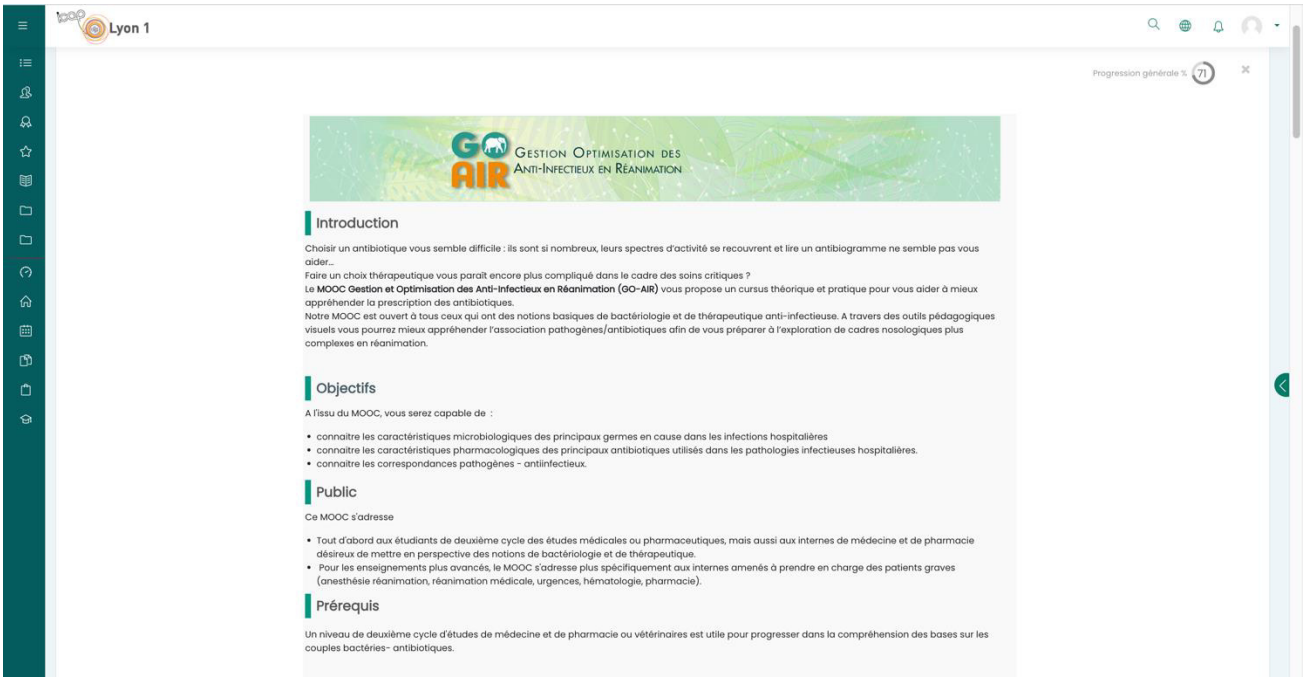


Figure 79 : Capture d'écran du site internet « foad.univ-lyon1.fr »

B. Sélection des bactéries étudiées

La sélection de bactéries d'intérêt était primordiale devant la multitude de bactéries identifiées actuellement. Nous nous sommes basées sur des données épidémiologiques pour sélectionner les bactéries d'intérêt clinique. Pour se faire, nous nous sommes appuyées sur le rapport de la mission SPARES (22), sur les données épidémiologiques bactériologiques des différentes pathologies les plus fréquentes, ainsi que sur les bactéries sujettes à l'émergence de résistances sous surveillance (91). Nous avons donc sélectionné, le *Staphylococcus aureus*, le *Streptococcus pneumoniæ*, *l'Enterococcus fæcalis*, l'*Enterococcus fæcium*, les enterobacterales, l'*Haemophilus influenzae*, le *Pseudomonas aeruginosa*, l'*Acinetobacter baumannii* et le *Stenotrophomonas maltophilia*.

C. Structure du MOOC

Le MOOC s'articule en quatre parties distinctes, accessibles de manière indépendante, afin de satisfaire les objectifs personnels de chaque participant. En effet, en fonction de l'attente de l'utilisateur, chaque partie est accessible de manière indépendante, et est donc adaptée au niveau de l'étudiant qui souhaite débuter le MOOC . La durée moyenne de chaque partie est d'environ 4 heures, réparties entre le visionnage des vidéos et la réalisation des évaluations. Nous avons fait le choix de séparer les parties en fonction du degré de résistance plutôt qu'en fonction des bactéries, afin de pouvoir créer des éléments de répétition favorisant la mémorisation.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

La première partie du MOOC est consacrée aux rappels de bactériologie et de pharmacologie. Elle comprend deux séances, l'une centrée sur la bactériologie et l'autre sur la pharmacologie.

La deuxième partie du MOOC est dédiée aux bactéries d'intérêt sous leur phénotype sauvage, segmentée en 3 séances : les cocci Gram positifs, les bacilles Gram négatifs fermentants et les bacilles Gram négatifs non fermentants.

La troisième partie concerne le phénotype très résistant des bactéries cocci Gram positives et des bacilles Gram négatives fermentants, en deux séances dédiées.

Enfin, **la dernière partie** du MOOC est consacrée aux phénotypes très résistants, divisée en trois séances, similaire à la première partie.

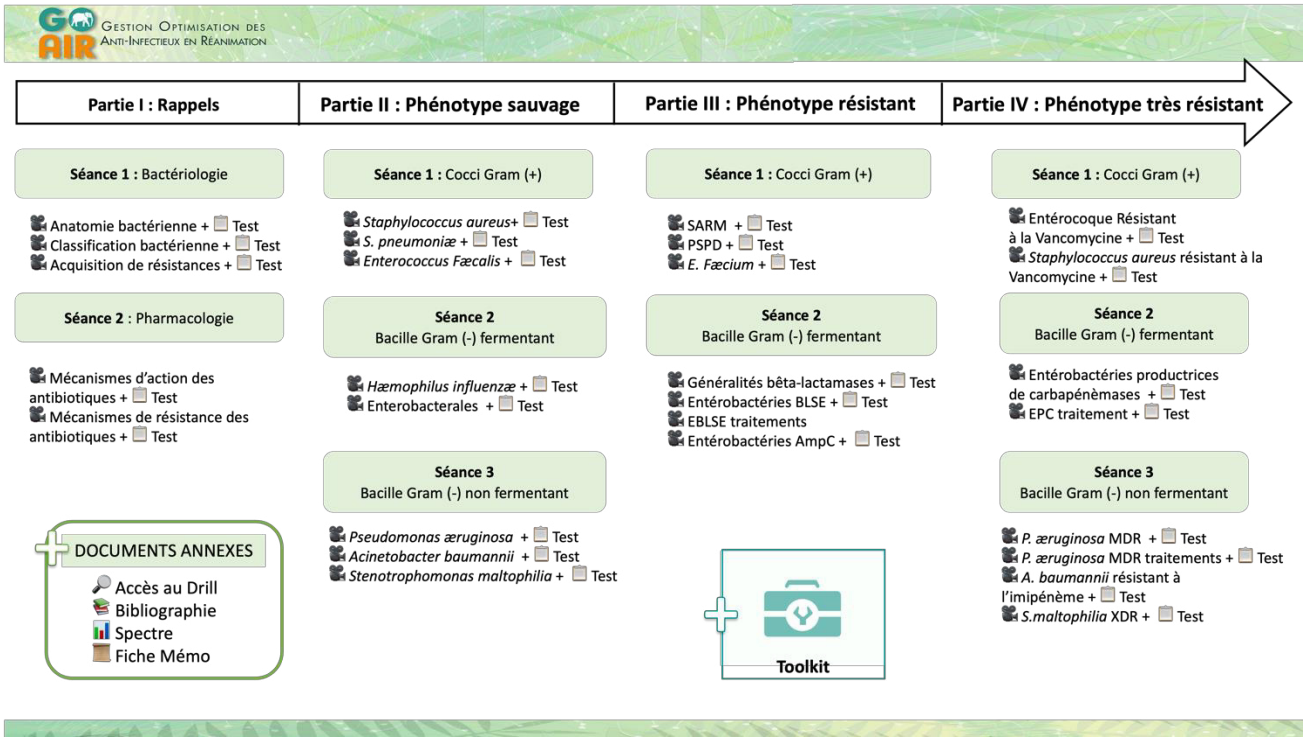


Figure 80 : Illustration du sommaire du MOOC «GOAIR»

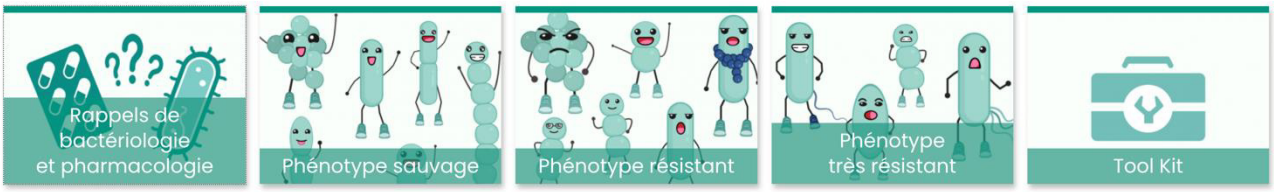


Figure 81 : Illustration des tuiles de progression du MOOC «GOAIR»

Chaque séance contient des vidéos explicatives d'une durée inférieure à dix minutes, ainsi qu'une

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

activité de mémorisation permettant de valider les connaissances essentielles des vidéos. Par ailleurs, des documents annexes sont présents dans chaque partie tels que des fiches mémoires, reprenant les informations essentielles de la vidéo, un lien direct vers le site internet du «Drill de l'antibiothérapie», ou des documents bibliographiques, apportant des connaissances complémentaires.
Les fiches mémoires ont été réalisées en reprenant le contenu des vidéos explicatives et s'articulent autour des informations essentielles.

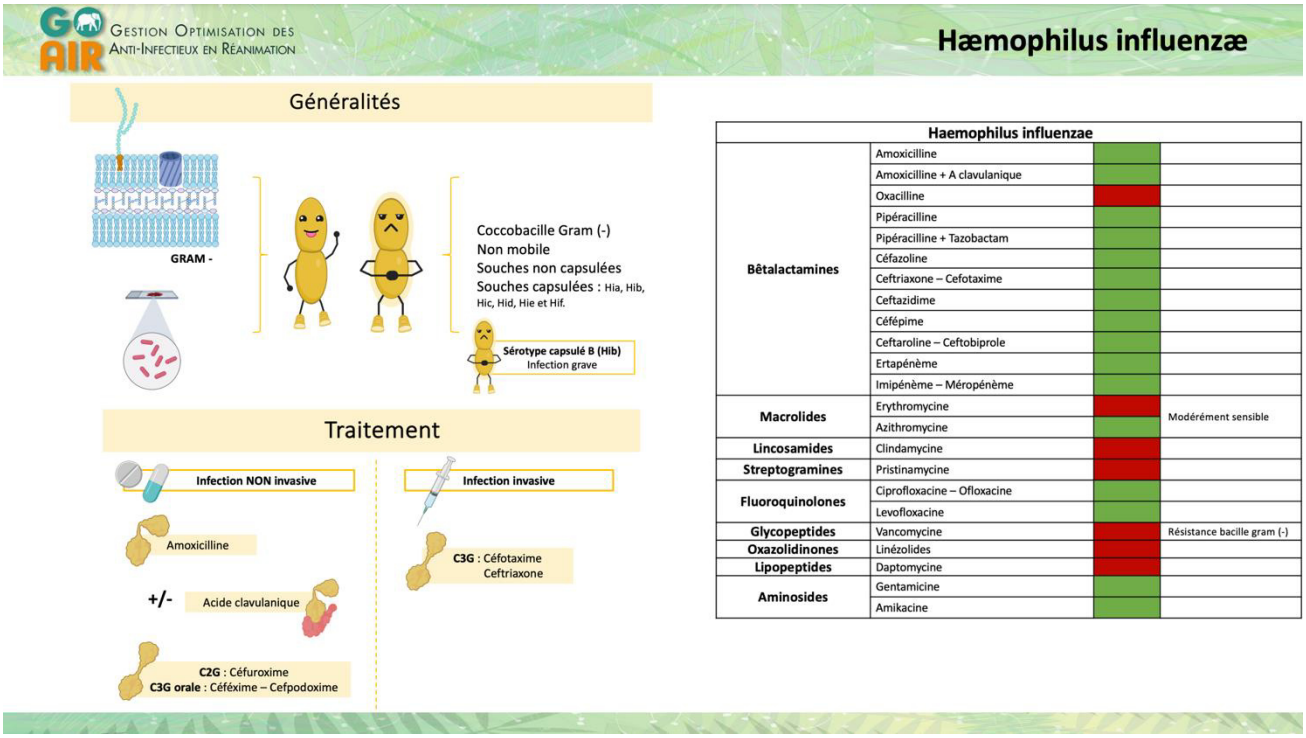


Figure 82 : Illustration d'une « fiche mémo » issue du MOOC «GOAIR»

Nous avons créé des badges, qui accompagnent l'utilisateur tout au long de la réalisation du MOOC. Il existe quatre badges qui correspondent aux 4 parties et un cinquième badge correspondant aux utilisateurs ayant réalisé l'ensemble de ces 4 parties. L'introduction de badges dans ce cursus de formation doit permettre d'accroître l'intérêt de l'utilisateur pour le contenu du MOOC, ainsi que l'ancrage de l'étudiant dans la formation(107).

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

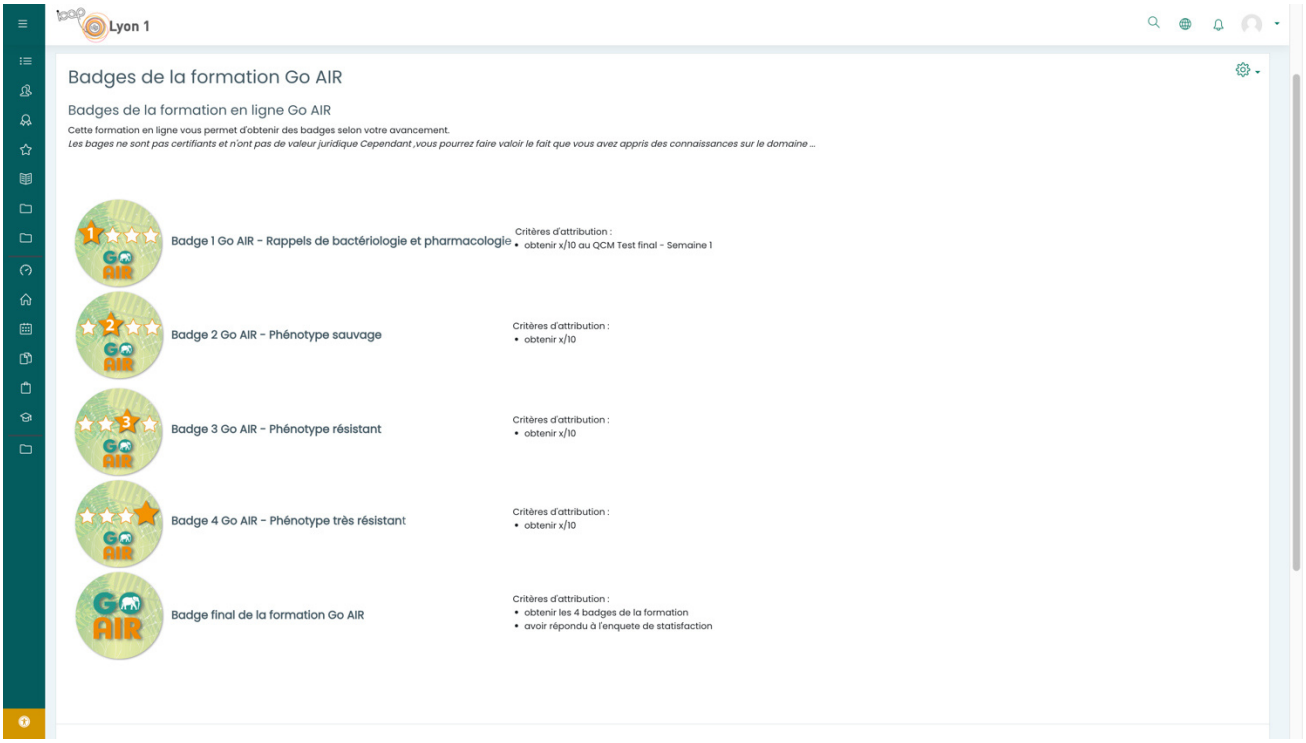


Figure 83 : Capture d'écran du site internet « foad.univ-lyon1.fr » concernant les badges du MOOC «GOAIR»

Enfin, nous avons ajouté à la fin du MOOC, un page intitulé « Toolkit » qui rassemble des liens utiles pour la prescription en pratiques des antibiotiques. Cette partie est accessible à tout moment du MOOC. Elle contient des liens internet, notamment vers les site Antibioclic.com et Antibiogarde.org, le site GPR qui permet une adaptation des antibiotiques à la fonction rénale des patients, le site abxbmi.com, qui permet une adaptation des antibiotiques chez les patients obèse et le site du CRAT pour l'usage des antibiotiques chez les femmes enceintes. On retrouve dans cette partie Toolkit des liens concernant les recommandations actuelles principales concernant l'antibiothérapie, ainsi que des liens vers les ressources accessibles concernant la bactériologie et les antibiotiques, tel que le ePOPI(108–112).

D. Préparation des supports

Nous avons débuté par l'écriture des contenus des vidéos en se fondant sur des ouvrages de références tel que le PILLY dans sa version papier et informatique, le Vidal, les recommandations de la Haute Autorité Sanitaire (HAS), les recommandation des sociétés savantes, (Société Française Anesthésie-Réanimation (SFAR), Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF)), les conseils

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

d'experts, les rapport épidémiologiques nationaux et internationaux, ainsi que des articles scientifiques publiés, recherchés par PubMed ou Google scholar.

Après avoir rédigé les contenus des vidéos, la création d'animations a été réalisée en veillant à respecter les bonnes pratiques pédagogiques. En effet, nous avons privilégié des vidéos courtes, comme préconisé par Guo et al 2014 (113), de sept minutes environ. Nous avons établi un code couleur, correspondant à chaque classe de bactérie : vert pour les cocci Gram positifs, jaune pour les bacilles Gram négatifs fermentants et orange pour les bacilles Gram négatifs non fermentants. En outre, l'ensemble de la pharmacologie a pour code couleur le bleu.

Nous avons ensuite veillé à ce que les animations soient soutenues par du texte et de la narration, en adoptant un style conversationnel (114). Des figures animées ont été insérées afin de personnaliser chaque bactérie par un personnage de fiction ludique. Enfin, tout au long du MOOC, certaines informations essentielles sont répétées, notamment les mécanismes d'action ou de résistance des antibiotiques, permettant un ancrage des connaissances.

Afin de parfaire l'apprentissage, nous avons créé des activités de mémorisation pour chaque vidéo, sous la forme d'évaluations. Ces évaluations en forme de quiz se présentent comme des Questions à Réponses Multiples, des images à légender, des donnés à relier ou des Questions à Réponse Courte. Chaque quiz contient une correction précise avec des commentaires ou des images en lien avec les vidéos qui correspondent, permettant à l'apprenant un ancrage de ses connaissances. Enfin, nous avons veillé à ce que les évaluations soient les plus concrètes possibles, pour que l'apprenant puisse se projeter dans une situation clinique qu'il pourrait rencontrer et entretenir ainsi l'intérêt pour cette formation.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

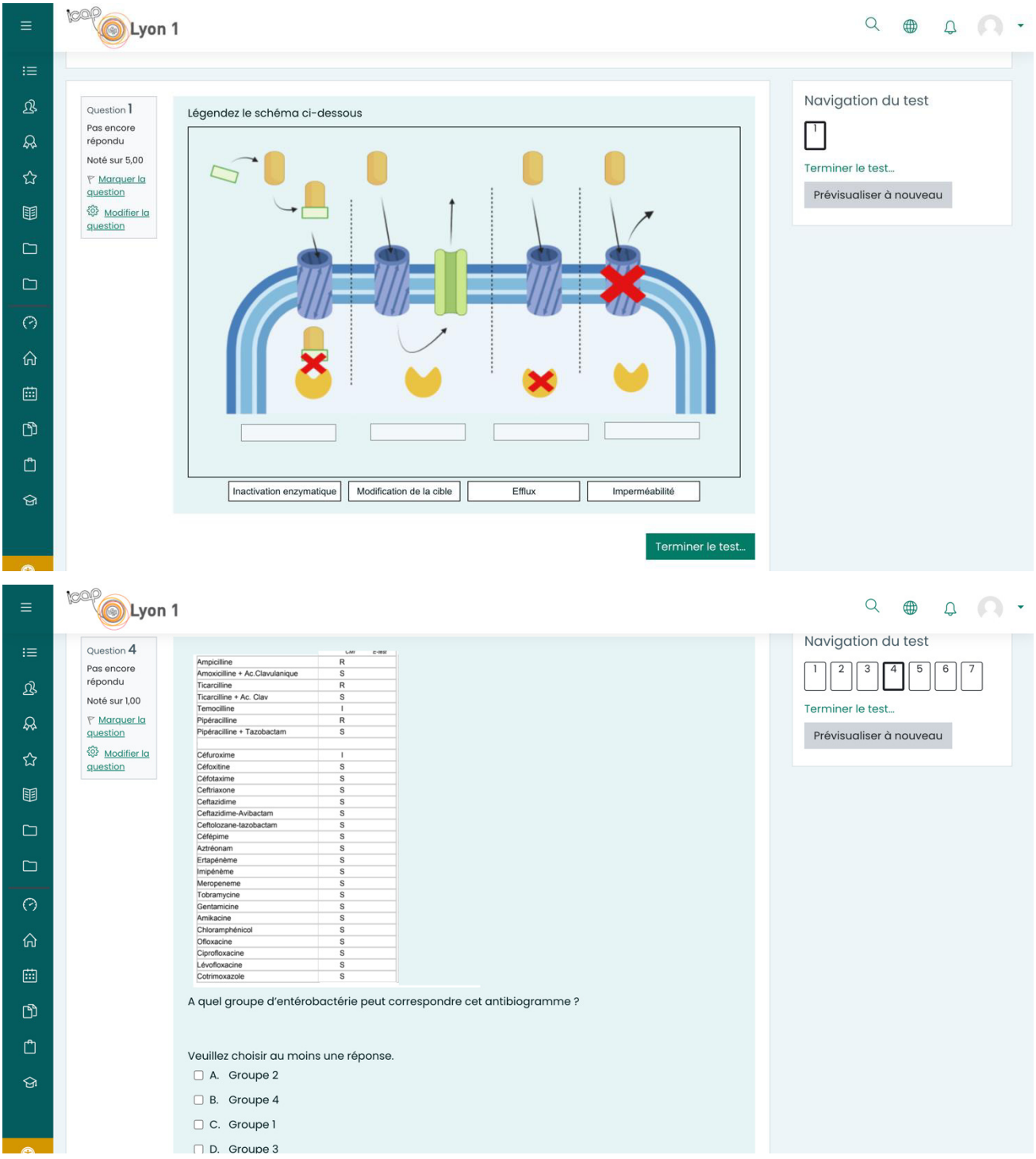


Figure 84 : Capture d'écran de différentes évaluations dans le MOOC «GOAIR»

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

E. Utilisation des logiciels informatiques

La création des vidéos explicatives pour chaque séance a été réalisée via le logiciel PowerPoint, permettant d'introduire des images et des animations, ainsi qu'une narration audio pour chaque diapositive. L'ensemble des diapositives a été ensuite exporté en format vidéo. Nous avons par la suite créé sur le site YouTube une chaîne privée, MOOC «GOAIR», qui rassemble l'intégralité des vidéos, et qui permet un format adéquat pour la plateforme FOAD UCBL. En effet les vidéos présentées sur la plateforme YouTube sont non répertoriées et donc introuvables sur un moteur de recherche. Le MOOC a été initié sur l'ancienne plateforme de l'université Lyon 1, Claroline Connect, puis après changement de plateforme par l'université, nous avons donc migré la structure du MOOC sur le nouveau site « FOAD UCBL »(115). Cette nouvelle plateforme permet un accès à toutes personnes en dehors de la faculté de Lyon.

En ce qui concerne la création des animations du MOOC, l'ensemble des images a été réalisé à l'aide du logiciel BioRender (116). Ce logiciel est un outil de création d'animations et d'illustrations scientifiques dans le domaine de la santé, pour des présentations ou des articles médicaux. Nous nous sommes donc procuré une licence BioRender nous permettant une publication des images contenues dans la banque de données de ce logiciel.

En ce qui concerne le contenu du MOOC «GOAIR», nous avons déposé une licence (CC BY-NC-ND 4.0) qui mentionne que tous les contenus de formation proposés sur ce site sont mis à disposition selon les termes de la « Licence Creative Commons Attribution », c'est-à-dire sans utilisation à des fins commerciale, avec interdiction de modification.

Nous souhaitons souligner l'aide fournie par le services des informaticiens d'ICAP (117)(Innovation Conception et Accompagnement pour la Pédagogie) de la faculté Lyon 1, et en particulier de Mme Nora VAN-REETH, qui nous ont accompagnées pour la conception du MOOC sur la plateforme FOAD durant l'année précédent notre thèse.

4. Perspectives et diffusion du projet.

Le MOOC étant récemment finalisé, la prochaine étape du projet consistera à le faire valider par un comité d'expert, avant sa mise en ligne pour le grand public. Un second temps, sera dédié à une phase test par le public cible, afin de collecter des informations concernant la performance en termes d'apprentissage, ainsi que l'accessibilité ou l'utilité en pratique. Dans ce cadre, nous avons ajouté un premier questionnaire à l'ouverture du MOOC « GOAIR » ainsi qu'à la fin de la formation, permettant à long terme une collecte de données. Enfin, les étapes suivantes consisteront en une mise à jour

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

régulière des données concernant l'épidémiologie, l'innovation thérapeutique en termes d'antibiothérapie et les performances diagnostic des infections. Une adresse mail est mise à disposition des utilisateurs pour pouvoir nous contacter en cas de demandes de renseignements supplémentaires ou de questions concernant le contenu du MOOC : moocgoair@univ-lyon.fr. Enfin, un forum a été créé au sein du MOOC «GOAIR», afin de permettre aux utilisateurs d'échanger au sujet des différentes parties de l'apprentissage.

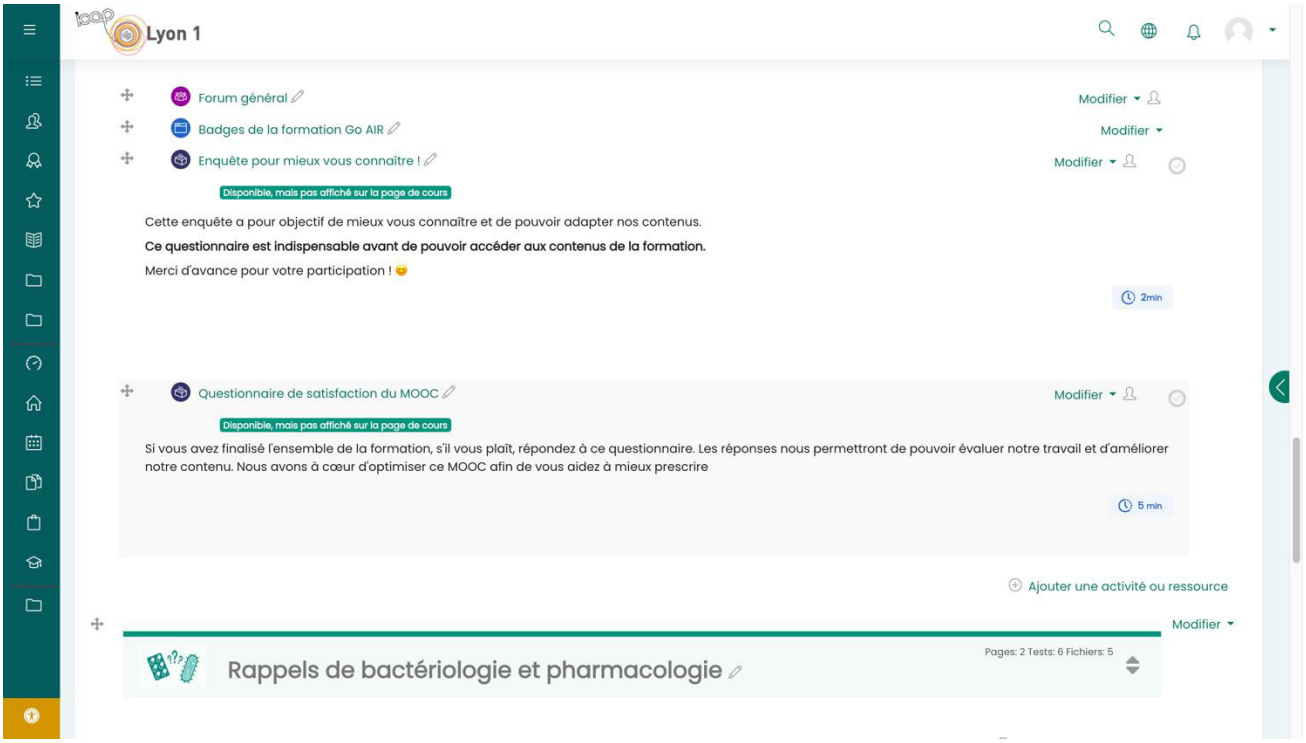


Figure 85 : Capture d'écran des questionnaires de début et de fin du MOOC «GOAIR» ainsi que du forum général.

Le MOOC «GOAIR» est un projet avant tout facultaire, développé avec l'aide des services informatique et numérique de la faculté Lyon 1. Le premier canal de diffusion est donc l'ensemble des étudiants de la faculté de médecine de Lyon 1, ayant accès, par la plateforme « FOAD » au MOOC. Afin de donner de la visibilité au projet, nous allons contacter l'association des étudiants de médecine de la faculté de Lyon EST, ainsi que celle de la faculté de Lyon SUD, pour qu'ils diffusent aux étudiants de deuxièmes cycle le lien du MOOC «GOAIR». Dans la même approche, nous allons contacter le Syndicat Autonome des Internes des Hôpitaux de Lyon (SAIHL)(118) afin qu'il communique sur l'existence et la possibilité de s'inscrire au MOOC. Enfin, ce support de formation pourra être proposé au sein des services de réanimations, comme outils complémentaire à la formation,

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

ce qui est déjà envisagé dans le service de réanimation de l'hôpital de Lyon Sud. A ces canaux de diffusion locale, se rajoute l'utilisation des réseaux sociaux, permettant une plus large diffusion auprès des étudiants de troisième cycle ainsi que des docteurs en médecine au niveau national. Dans ce cadre-là, l'objectif à terme sera de proposer la diffusion de notre plateforme d'apprentissage à plus large échelle, notamment sur le site internet de la SPLIF : infectiologie.com.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

VI. Élaboration du « DRILL de l'antibiothérapie ».

1. Contexte à l'origine de la conception

Le site internet « Drill de l'antibiothérapie » a été initié par le Professeur Arnaud Friggeri, PU-PH aux Hospices Civils de Lyon (HCL), en 2016, aidé du Dr Alain Lepape. Le site internet a été développé comme une plateforme d'apprentissage avec un objectif d'amélioration des connaissances de l'antibiothérapie, adaptée à un germe sélectionné.

Le projet du site « Drill de l'antibiothérapie » nous a été présenté en juillet 2022, lors de notre stage en réanimation, et il nous a été proposé de poursuivre la création du site internet. Ce site a pour vocation d'être une ressource d'apprentissage facile d'accès, rapide, permettant une mémorisation par répétition. Il est en lien direct avec le MOOC «GOAIR» précédemment décrit. En effet il constitue une ressource complémentaire pour l'apprentissage, l'auto-évaluation des étudiants et la mémorisation. Il a donc été développé en parallèle du MOOC et intégré dans celui-ci. Certes il existe déjà des plateformes proposant des jeux interactifs concernant l'antibiothérapie, comme « Le Panier de Crobes » (119) développé par l'université Paris Descartes, ou comme « AntibioGame » (120) développé suite à un appel à projet de l'ANSM en 2016. Ces plateformes sont essentiellement destinées aux étudiants de premiers et deuxièmes cycles, et ne contiennent pas d'explications poussées concernant les résistances bactériennes.

2. Description générale et objectifs

A. Description générale

Le site « Drill de l'antibiothérapie » a été dessiné par le service informatique d'ICAP de la faculté de médecine Lyon 1 en 2016. Il est en libre accès sur toute les plateformes de recherche internet. Le site du Drill permet l'accès à un support d'apprentissage et à l'auto-évaluation de l'étudiant.

La première partie concernant l'apprentissage se présente sous la forme d'une roue interactive divisée en plusieurs sous-parties. Nous avons fait le choix de confectionner 8 roues différentes : les roues antibiotiques divisées pour chaque phénotype en sauvage, résistant et très résistant et les roues germes divisées de manière semblable. On retrouve dans le site internet du « Drill de l'antibiothérapie», les molécules et les germes d'intérêt choisis pour le MOOC «GOAIR», ainsi que les différentes parties concernant les phénotypes sauvages, résistants et très résistants, ce qui en fait un

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

outil complémentaire d'apprentissage du MOOC.

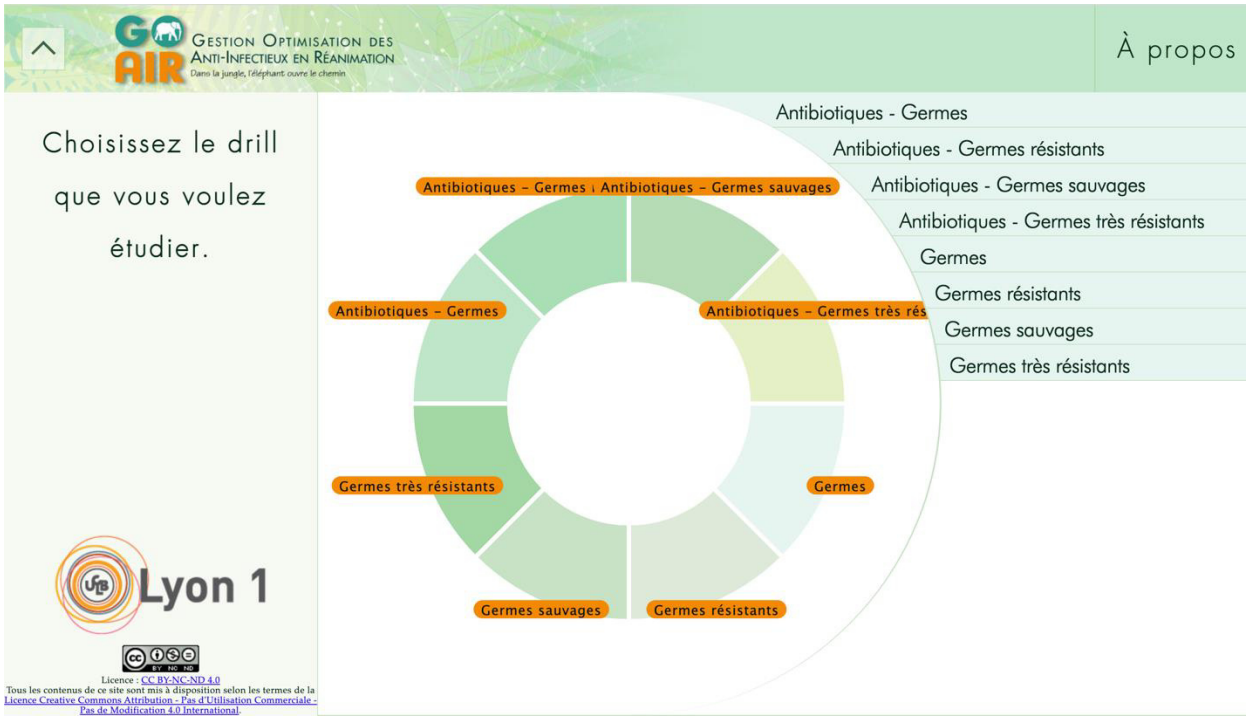


Figure 86 : Capture d'écran du site internet «https://drill.univ-lyon1.fr », page d'accueil.

La deuxième partie concernant l'auto-évaluation de l'étudiant comprend une roue vierge et la liste des germes ou des antibiotiques à disposition de l'étudiant. Ce dernier choisit un germe ou un antibiotique qu'il doit placer au centre de la roue. Ensuite, l'utilisateur doit sélectionner la sensibilité correspondant au germe ou à l'antibiotique choisi. A la fin, une validation de l'utilisateur permet d'accéder à une correction sur la roue ainsi qu'à des encarts correspondant à chaque entité, antibiotique ou germe, selon le choix initial du participant.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

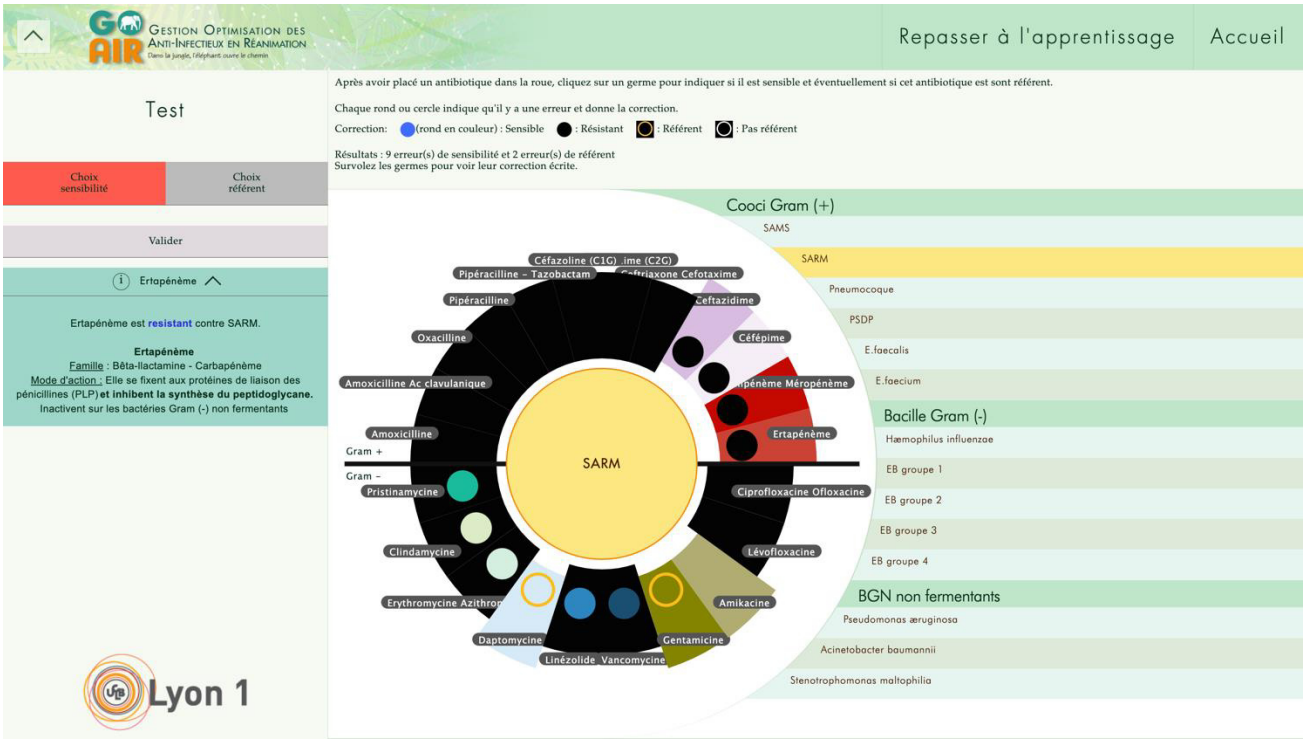


Figure 87 : Capture d'écran du site internet «https://drill.univ-lyon1.fr », page d'auto-évaluation.

B. Objectifs

Les objectifs du site internet du « Drill de l'antibiothérapie » sont multiples. Premièrement il constitue un outil complémentaire d'apprentissage au MOOC «GOAIR». Deuxièmement il fournit aux étudiants une plateforme d'auto-évaluation et d'entraînement illimité. Et troisièmement il propose un outil libre d'accès et facile d'utilisation à l'ensemble de la population par son accès libre sur les moteurs de recherche que ce soit sur un ordinateur ou un téléphone mobile.

Le « Drill de l'antibiothérapie » a été créé en parallèle du MOOC «GOAIR» afin qu'il constitue un outil complémentaire, reprenant les connaissances, les données essentielles ainsi que les germes d'intérêts sélectionnés et les molécules thérapeutiques évoquées dans le MOOC. C'est pourquoi on retrouve le lien du site internet du «Drill de l'antibiothérapie » dans chaque partie correspondante au MOOC «GOAIR». Un page « à propos » a été ajouté sur la page d'accueil du «Drill de l'antibiothérapie » afin de donner les sources concernant le contenu du « Drill de l'antibiothérapie », ainsi qu'un lien vers le MOOC «GOAIR» et une présentation du site internet. La partie d'auto-évaluation constitue un outil supplémentaire d'entraînement pour les étudiants, qu'ils peuvent utiliser de manière autonome. Ce système d'entraînement permet un ancrage des connaissances essentielles pour une mémorisation à long terme. Par ailleurs, l'accès à une correction et des explications complémentaires facilitent la mémorisation des utilisateurs.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE



Figure 88 : Capture d'écran du site internet «https://drill.univ-lyon1.fr », page « à propos »

3. Élaboration du contenu du site internet « Drill de l'antibiothérapie »

A. Généralités

Le contenu du site internet « Drill de l'antibiothérapie » provient de plusieurs textes de références concernant la bactériologie, l'antibiothérapie et les résistances bactériennes actuelles. La majorité des ressources utilisées le sont de manière commune avec le MOOC «GOAIR», dans un objectif de complémentarité entre ces deux plateformes.

B. Sélection des bactéries et des antibiotiques étudiés

De même que pour le MOOC «GOAIR», la sélection de bactéries d'intérêt a été réalisée en se basant sur les données épidémiologiques actuelles, d'après la pertinence clinique ainsi que les résistances bactériennes qui touchent actuellement les services hospitaliers (2,22,91). Par ailleurs, pour une meilleure utilisation conjointe et complémentaire du site du « Drill de l'antibiothérapie » et du MOOC «GOAIR», on retrouve les même germes dans les deux plateformes. En se basant sur les données actuelles de la pharmacologie (121), les antibiotiques d'intérêts ont été choisis de manière similaire, sur les critères de l'utilisation pratique (122) et des recommandations des autorités sanitaires. Nous avons fait le choix de retenir 29 antibiotiques et 27 germes d'intérêts pour le site du «Drill de

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

l'antibiothérapie».

C. Structure du site « Drill de l'antibiothérapie »

Comme décrit dans la partie « Description générale », le site internet « Drill de l'antibiothérapie » est divisé en plusieurs roues de différents niveaux.

La première partie des roues s'intitule « Antibiotique », et décline pour les différents phénotypes les germes d'intérêt. L'utilisateur choisit ensuite un antibiotique dans la liste d'intérêt. Lorsque l'utilisateur choisit une association antibiotique / germe, apparaît à l'écran l'action ou l'inaction de l'antibiotique vis-à-vis du germe. Enfin, deux encadrés s'affichent à l'écran, concernant d'une part l'antibiotique et d'autre part les germes qui ont été sélectionnés, et qui reprennent les notions essentielles.

La deuxième partie des roues s'intitule « Germes »,décline de la même manière que pour les roues antibiotiques, les différents phénotypes : sauvages, résistants et très résistants. L'utilisateur choisit ensuite un germe dans la liste, pour le placer au centre d'une roue d'antibiotiques ; et s'affiche ensuite la sensibilité du germe ou la résistance face à l'ensemble des antibiotiques.

Par ailleurs, dans certains cas particuliers, le germe ou l'antibiotique concerné s'affichera avec un liseré vert, et l'utilisateur retrouvera dans l'encadré correspondant une explication concernant ce cas particulier.

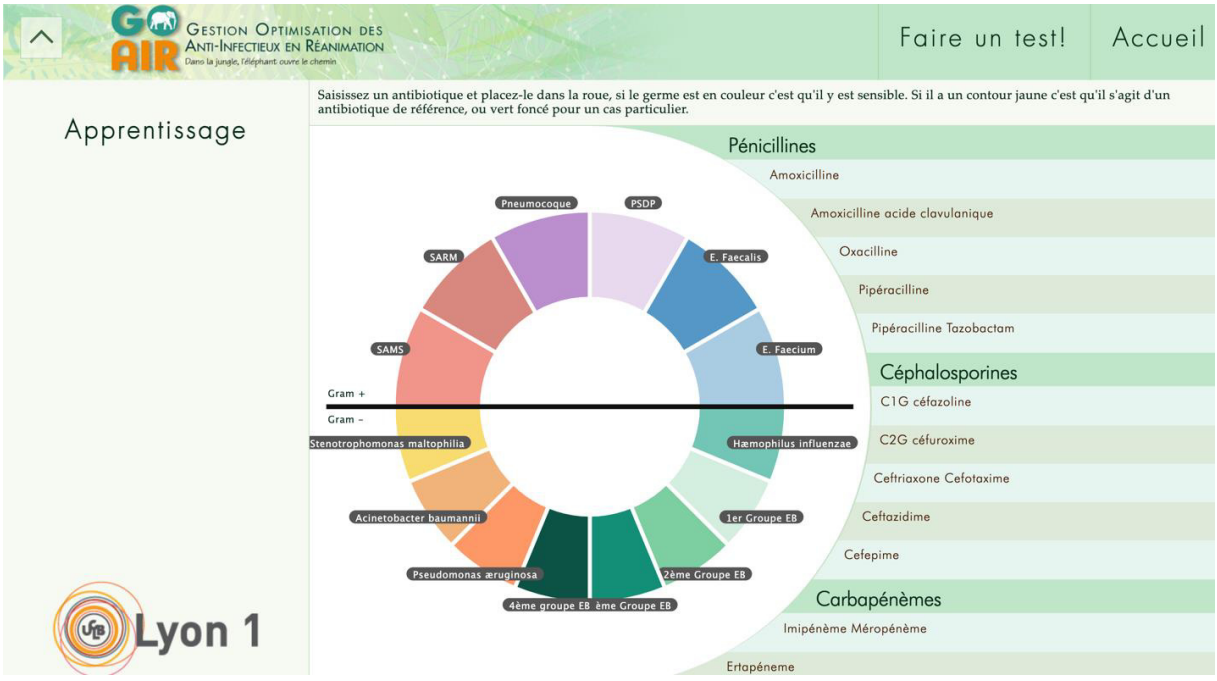


Figure 89 : Capture d'écran du site internet «https://drill.univ-lyon1.fr », roue « Antibiotiques ».

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

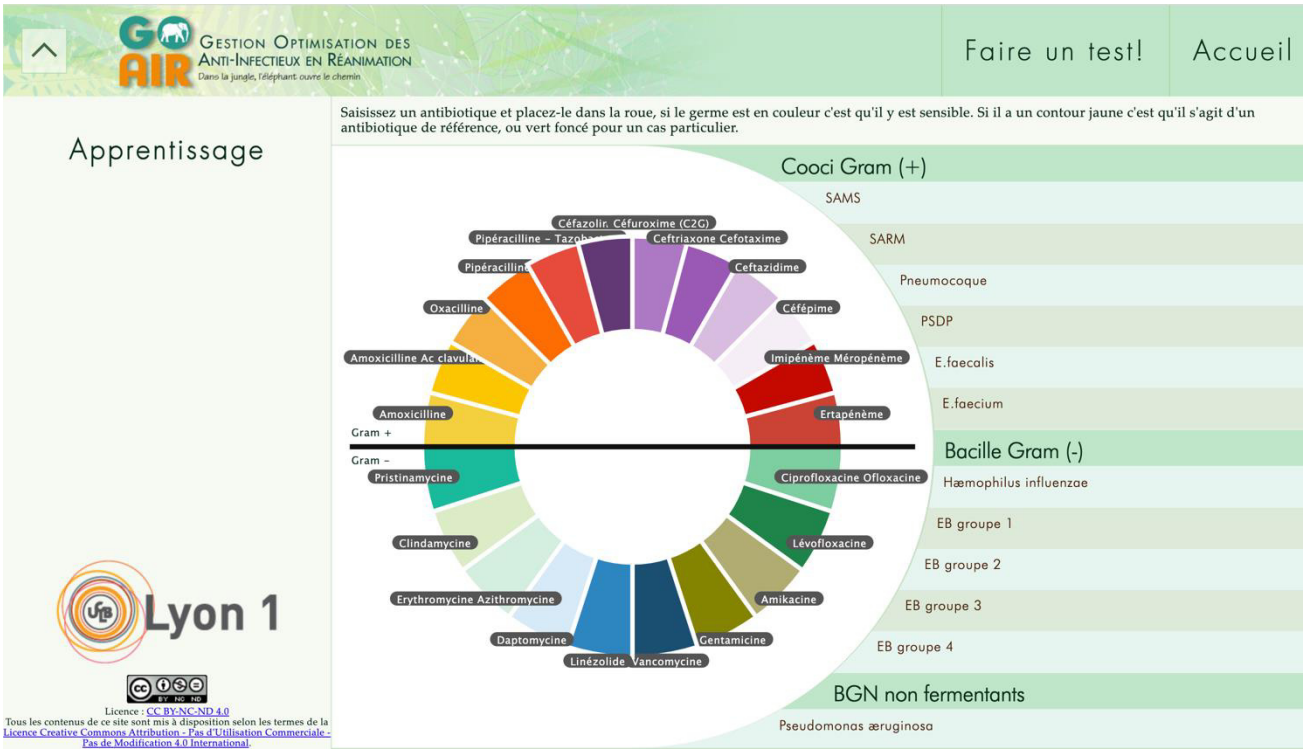


Figure 90 : Capture d'écran du site internet «https://drill.univ-lyon1.fr », roue « Germes ».

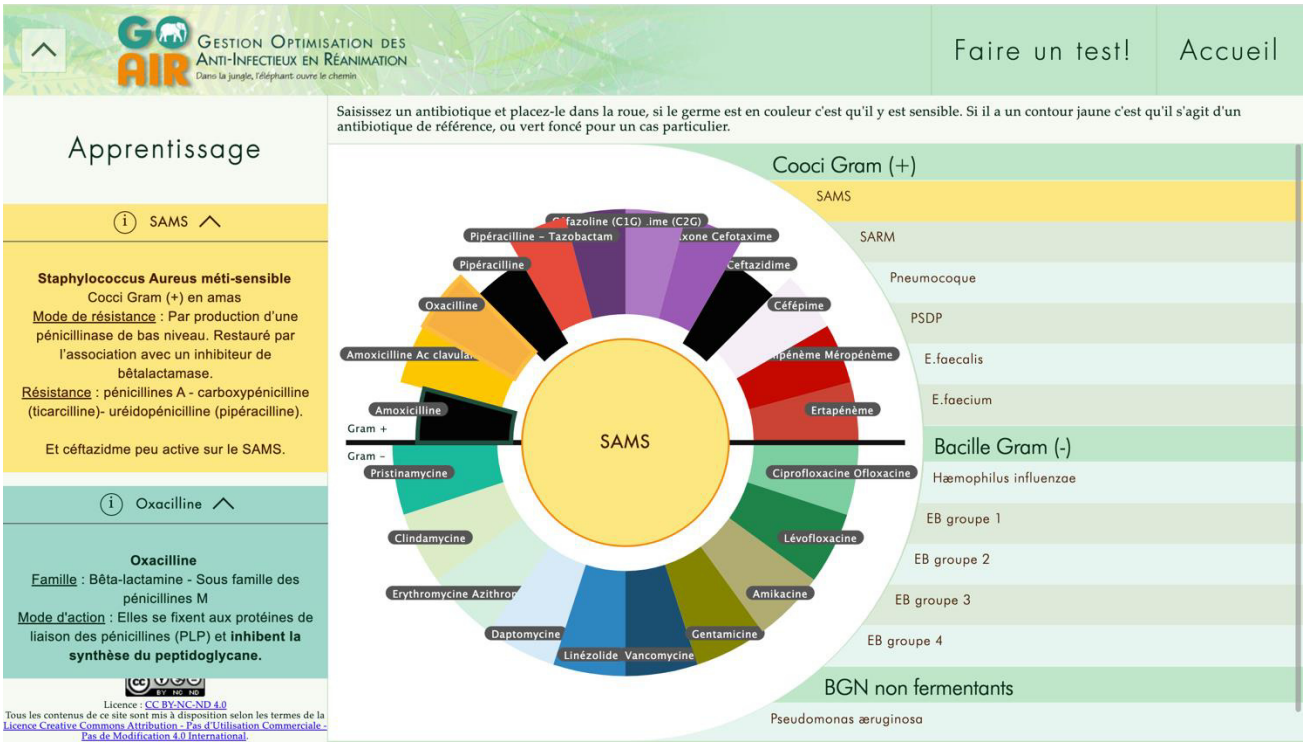
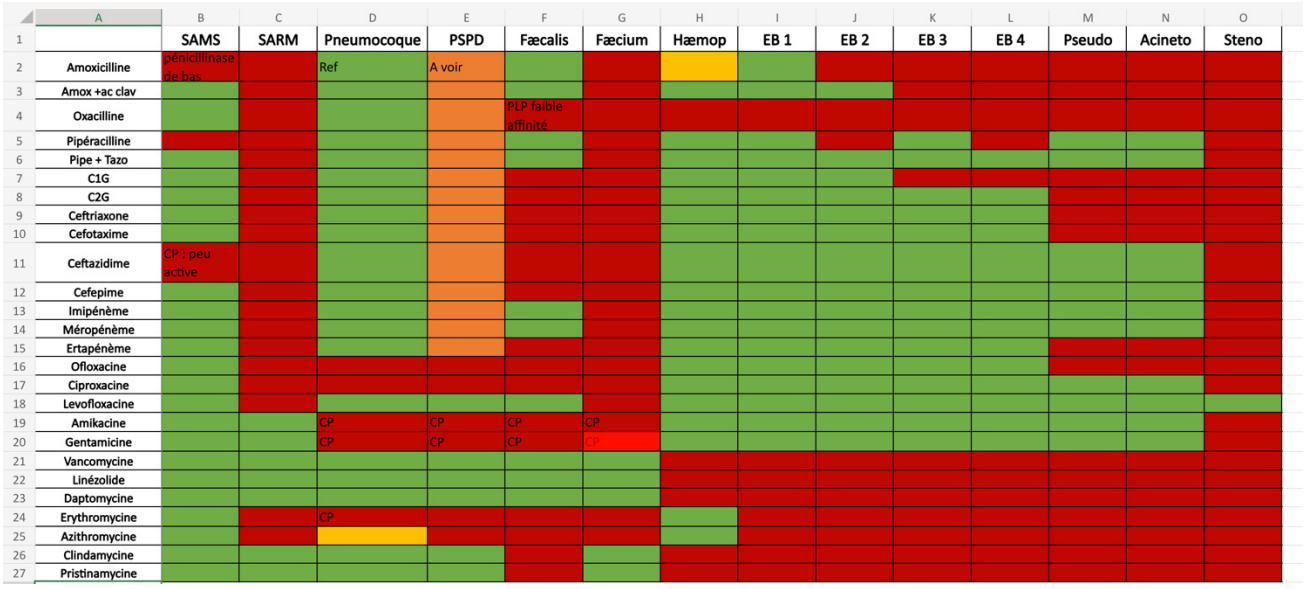


Figure 91 : Capture d'écran du site internet «https://drill.univ-lyon1.fr », roue « Germes », la bactérie sélectionnée étant le Staphylococcus aureus méti-sensible.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

D. Préparation des supports

Avant la mise en ligne du site internet, nous avons réalisé des tableaux récapitulatifs des différentes sensibilités ou résistances, de chaque germe, en modifiant et adaptant nos tableaux en fonction des ressources rassemblées.



	SAMS	SARM	Pneumocoque	PSPD	Fæcalis	Fæcium	Hæmop	EB 1	EB 2	EB 3	EB 4	Pseudo	Acineto	Steno
Amoxicilline	pénicillinase de bas		Ref	A voir										
Amox +ac clav														
Oxacilline					PLP faible affinité									
Pipéracilline														
Pipe + Tazo														
C1G														
C2G														
Ceftriaxone														
Cefotaxime														
Ceftazidime	CP : peu active													
Cefepime														
Imipénème														
Méropénème														
Ertapénème														
Ofloxacine														
Ciproxacine														
Levofloxacine														
Amikacine			CP	CP	CP	CP								
Gentamicine			CP	CP	CP	CP								
Vancomycine														
Linézolide														
Daptomycine														
Erythromycine			CP											
Azithromycine														
Clindamycine														
Pristinamycine														

Figure 92 : Capture d'écran du tableau « Antibiotiques » pour la préparation du site internet du «Drill de l'antibiothérapie».

Après avoir finalisé, et fait relire nos tableaux par notre directeur de thèse, le professeur Arnaud Friggeri, nous avons retranscrit ces tableaux sur le site internet du «Drill de l'antibiothérapie». De même chaque encadré correspondant aux antibiotiques ou aux germes a été préalablement rédigé et relu, avant d'être intégré dans le site.

E. Création du DRILL

a) Choix du nom

Le choix du nom « Drill de l'antibiothérapie » a été fait en 2016 lors de la création du site internet, par le Professeur Arnaud Friggeri. Il fait référence au mot anglais « Drill » qui signifie « entrainement ». Drill en allemand veut dire entrainement militaire, c'est par principe la répétition *ad nauseam* d'exercices qui *in fine* deviennent automatiques. D'après Wikipédia : « Le terme drill s'appliquait aux méthodes d'entraînement mécanique de l'armée prussienne de Frédéric II […] À l'époque contemporaine, c'est le terme utilisé par tous les corps qui ont besoin d'un entraînement composé d'une série d'exercices qui permet, par leur répétition acharnée, de rendre les soldats, pompiers, ou autres corps semblables, aptes à exécuter sans hésitation, rapidement et sans faute, les manœuvres correspondantes dans les situations de stress extrême (incendie, combat sous le feu de

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

l'ennemi ou bataille mal engagée » (123).
Le « Drill de l'antibiothérapie » permet ainsi de répéter les exercices d'association germe/antibiotique (et vice versa), grâce à une interface ludique, une organisation spatiale choisie et des indications colorimétriques.

b) Plateforme informatique

Le site internet a été créé et mis en ligne par le service d'informatique ICAP de la faculté de Lyon en 2016. Il est intégré à l'ensemble des sites internet de la faculté de Lyon. L'accès en tant qu'administrateur nous a été donné en juillet 2022 par les services informatiques, afin de pouvoir modifier le contenu du site internet. La modification dans le codage de la page internet, ainsi que la gestion des problèmes informatiques que pourrait rencontrer le site internet sont donc pris en charge par le service informatique ICAP. Le site internet « Drill de l'antibiothérapie » est accessible via l'ensemble des plateforme internet, sans nécessité d'identification de l'utilisateur.
Afin de protéger les données contenu dans le site internet du «Drill de l'antibiothérapie», une « Licence Creative Common Attribution »(CC BY-NC-ND 4.0) stipule que tous les contenus de formation proposés sur le site sont mis à disposition avec interdiction d'utilisation commerciale, ni modification.

c) Choix du thème et des couleurs

La création artistique du MOOC, par le choix du thème, des couleurs, de l'agencement et de sa mise en page a été créé dans un premier temps par le service informatique, en collaboration avec le Pr Arnaud Friggeri. Le choix d'une roue vient de la nécessité d'organiser spatialement une association linéaire. Ces roues visualisent les données d'une colonne de tableur. La roue permet ainsi de mettre au centre l'élément principal, celui qui nous questionne et d'y associer les éléments multiples interrogés dans sa périphérie. Cette organisation spatiale s'apparente à une carte heuristique de la pensée.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

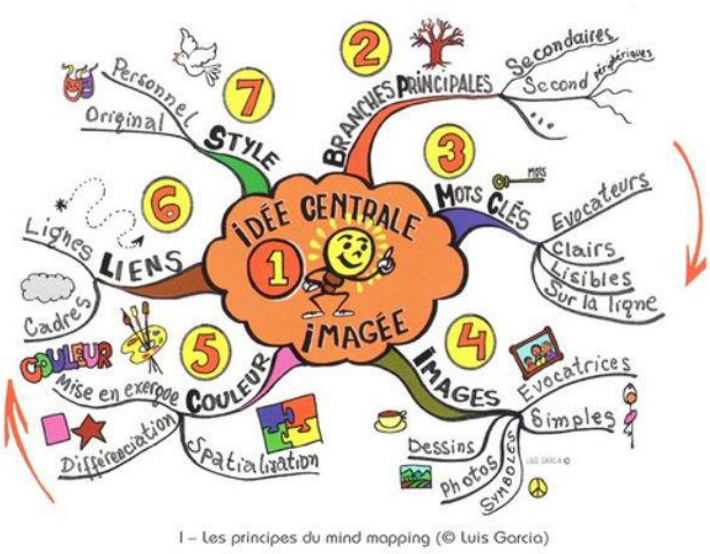


Figure 93 : Illustration de Luis Garcia
issue du livre « Organisez votre temps avec le Mind Mapping »

De plus chaque case peut être agrémentée d'informations supplémentaires dans des cartouches pour préciser certains points d'intérêt. L'utilisation spatiale et colorimétrique permet de stimuler la mémoire et de classer germes et antibiotiques selon d'autres paramètres, la position, la couleur. Le choix des couleurs des antibiotiques et des germes, a été réalisé dans le but de créer un ancrage des connaissances, par une mémorisation visuelle. Les grandes familles sont rassemblées dans la même gamme de couleurs. Par ailleurs, ce choix de couleur tente d'augmenter la durée de connexion des utilisateurs, ainsi que la lisibilité et l'attractivité du site (124).
Le thème choisi correspond à la maquette initiale de la création du MOOC «GOAIR». On y retrouve donc le logo et la banderole du MOOC et pour épigraphe : « Dans la jungle, l'éléphant ouvre la voie »



Figure 94 : Illustration de la banderole du site internet du «Drill de l'antibiothérapie».

4. Perspectives et diffusion du projet du « Drill de l'antibiothérapie »

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Le site internet « Drill de l'antibiothérapie » étant récemment finalisé, la prochaine étape du projet consistera à le faire valider par un comité d'expert. Une fois cette validation obtenue, il conviendra de soumettre ce projet à des tests auprès du public cible, afin de collecter des informations concernant la performance en termes d'apprentissage, ainsi que l'accessibilité ou l'utilité en pratique. Cette collecte de données pourra faire l'objet de futur travaux de thèse, par exemple. Les étapes suivantes consisteront en une mise à jour régulière des données concernant l'épidémiologie, et l'innovation thérapeutique en termes d'antibiothérapie. On peut envisager que le site internet du « Drill de l'antibiothérapie » devienne une plateforme d'apprentissage complémentaire dans le cursus universitaire, ou au cours de la formation continue des docteurs en médecine.
Afin d'améliorer l'accessibilité en ligne, on peut envisager la mise en place future d'une application mobile pour le site internet « Drill de l'antibiothérapie ».

La diffusion du site internet passe en premier lieu par l'intermédiaire du MOOC «GOAIR», où les utilisateurs ont accès au lien dans l'introduction du MOOC « GOAIR » ainsi que dans chaque partie du MOOC. Par ailleurs, l'accès au site internet du « Drill de l'antibiothérapie » est en accès libre sur l'ensemble des moteurs de recherche, avec le mot clé « Drill des antibiotiques » ou « Drill de l'antibiothérapie ». Les deux outils étant complémentaires et liés, la promotion du « Drill de l'antibiothérapie » se fera de façon conjointe à celle du MOOC «GOAIR». Dans ce cadre-là, nous avons intégré l'adresse mail « moocgoair@univ-lyon.fr » sur la page principale du site internet, afin que les utilisateurs puissent nous contacter en cas de demande de renseignements ou de questions concernant le site internet du «Drill de l'antibiothérapie».

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

VII. Conclusion

Le MOOC «GOAIR» (Gestion et Optimisation des Anti-Infectieux en Réanimation) est un e-learning à destination des internes en médecine réalisant ou allant réaliser un stage en réanimation. Fondé sur une synthèse bibliographique, il présente sous la forme de vidéos courtes les caractéristiques microbiologiques des principales bactéries rencontrées en pathologie humaine ainsi que les mécanismes de résistances développées par ses dernières à la suite de décennies d'usage d'anti-infectieux. Le but est d'acquérir des notions en microbiologie et en pharmacologie afin de pouvoir échanger de façon éclairée avec un expert en infectiologie lors de la demande d'un avis ainsi que d'être capable de prescrire une antibiothérapie probabiliste adaptée au risque d'infection à bactéries résistantes en fonction du terrain du patient et de la pathologie incriminée. Le MOOC «GOAIR» est disponible sur le site https://foad.univ-lyon1.fr/. Il est divisé en quatre parties, une première consistant en des rappels de premier cycle de bactériologie et de pharmacologie, la seconde concernant les phénotypes sauvages de bactéries sélectionnées, la troisième les phénotypes résistants et pour finir les phénotypes très résistants. Chaque partie étant de consultation indépendante, l'étudiant pourra ainsi débuter l'enseignement en fonction de ses besoins. Les bactéries étudiées dans ce MOOC ont été choisies en fonction de leur prévalence en pathologie humaine et en fonction du risque d'émergence de résistances menant à des impasses thérapeutiques. Chaque partie est divisée en séances comprenant de courtes vidéos, des tests favorisant la mémorisation et des documents annexes tels que des fiches de mémorisations, des articles scientifiques ou des recommandations d'expert. La durée totale de réalisation du MOOC «GOAIR» est estimée à environ une vingtaine d'heure, qui comprend le visionnage des vidéos ainsi que les différents test et entraînement de l'utilisateur. Il est accessible sur simple inscription et entièrement gratuit.

Le « Drill de l'antibiothérapie » est un site internet complémentaire disponible à l'adresse suivante : https://drill.univ-lyon1.fr/. Il permet de retrouver rapidement les informations développées dans le MOOC «GOAIR», ce qui constitue un outil pratique face à une situation clinique concrète. Il se présente sous forme de roues dont chaque rayon est un antibiotique communément utilisé en pratique clinique à l'intérieur desquelles il est possible de faire glisser en son centre une bactérie choisie parmi une sélection. Cette manipulation permet de mettre en surbrillance les antibiotiques ayant une action sur la bactérie et de ternir les antibiotiques n'étant pas actifs. Il existe aussi des roues inverses où les bactéries sont au niveau des rayons et les antibiotiques au centre. Pour chaque antibiotique, il est possible de faire apparaitre en le sélectionnant un encadré détaillant son mode d'action et ses résistances naturelles. En outre pour les bactéries, les mécanismes d'action et de

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

résistances développées dans le MOOC sont présentés de façon succincte. On retrouvera dans ces encadrés des liens hypertexte conduisant aux recommandations en relation avec la bactérie sélectionnée. Le « Drill de l'antibiothérapie » dispose d'une version apprentissage permettant de tester et de maintenir ses connaissances sans nécessairement devoir visionner à nouveau le MOOC «GOAIR». Elle se présente sous la forme de roues où le participant fait glisser en son centre la bactérie sur laquelle il souhaite se tester, puis il sélectionne les rayons de roues correspondant aux antibiotiques actifs sur cette bactérie. S'ensuit une correction automatique et détaillée.

Le « MOOC «GOAIR» » et le « Drill de l'antibiothérapie » ont été finalisés récemment. Après cette étape de création, s'ensuivra une phase de validation puis de développement. Nous diffuserons dans un premier temps les liens d'hébergement de ces deux sites via les réseaux locaux : enseignants facultaires, association d'étudiants des facultés de médecine Lyon Est et Lyon Sud, Syndicat Autonome des Internes des Hôpitaux de Lyon et réseaux sociaux. Des questionnaires de satisfaction sont intégrés au MOOC et une adresse mail est à disposition des utilisateurs pour toute remarques et suggestions, dans le but d'améliorer le contenu et l'ergonomie de ces deux sites.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

VIII. Bibliographie

1. Rapport final et recommandations du Groupe spécial de coordination inter-institutions sur la résistance aux antimicrobiens [Internet]. Bulletin OMSA. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://bulletin.woah.org/?officiel=2019-1-iacg-amr-fr&lang=fr

2. Résistance aux antibiotiques [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance

3. unsdcf-amr-guidance-web-final-fr.pdf [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://www.woah.org/app/uploads/2021/10/unsdcf-amr-guidance-web-final-fr.pdf

4. Lutte contre la résistance aux anntimicrobiens: le Conseil adopte une recommandation [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://www.consilium.europa.eu/fr/press/press-releases/2023/06/13/tackling-antimicrobial-resistance-council-adopts-recommendation/

5. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. [Internet]. LU: Publications Office; 2022 [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://data.europa.eu/doi/10.2900/73460

6. iacg-final-report-fr.pdf [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-gcp-tjs/iacg-final-report-fr.pdf?sfvrsn=14e8012_6

7. strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_nationale_2022-2025_prevention_des_infections_et_de_l_antibioresistance.pdf

8. Dyar OJ, Nathwani D, Monnet DL, Gyssens IC, Stålsby Lundborg C, Pulcini C, et al. Do medical students feel prepared to prescribe antibiotics responsibly? Results from a cross-sectional survey in 29 European countries. J Antimicrob Chemother. 1 août 2018;73(8):2236-42.

9. Dyar OJ, Howard P, Nathwani D, Pulcini C, ESGAP (the ESCMID [European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases] Study Group for Antibiotic Policies). Knowledge, attitudes, and beliefs of French medical students about antibiotic prescribing and resistance. Med Mal Infect. oct 2013;43(10):423-30.

10. van der Voort T, Brinkman DJ, Benemei S, Böttiger Y, Chamontin B, Christiaens T, et al. Appropriate antibiotic prescribing among final-year medical students in Europe. Int J Antimicrob Agents. sept 2019;54(3):375-9.

11. da Silva VR, Vieira ML. Evaluation of student engagement through knowledge elaboration and the use of comics in Microbiology education. FEMS Microbiol Lett. 28 oct 2022;369(1):fnac097.

12. Arrêté du 21 avril 2017 relatif aux connaissances, aux compétences et aux maquettes de formation des diplômes d'études spécialisées et fixant la liste de ces diplômes et des options et formations spécialisées transversales du troisième cycle des études de médecine - Légifrance [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur:

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000034502881

13. Penven M, Cattoir V. Résistance bactérienne aux antibiotiques : définitions, mécanismes et évolution. 2022;(10):17.

14. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol. janv 2015;13(1):42-51.

15. CNR sites web (10-01-2020 08:26) - Centre National de Référence des Staphylocoques [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/icap_website/2332/41525

16. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. Lancet Infect Dis. 1 déc 2005;5(12):751-62.

17. Sharma H, Smith D, Turner CE, Game L, Pichon B, Hope R, et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Staphylococcal Toxic Shock Syndrome in the United Kingdom. Emerg Infect Dis. févr 2018;24(2):258-66.

18. Fraser JD, Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. Immunol Rev. oct 2008;225:226-43.

19. Pérez S, Liaudet A, Favrat B, Cornuz J, Greub G. Staphylocoques dorés producteurs de leucocidine de Panton-Valentine : notions en pratique clinique. Rev Med Suisse. 31 oct 2018;625:1946-50.

20. Rammelkamp CH, Maxon T. Resistance of Staphylococcus aureus to the Action of Penicillin. Proc Soc Exp Biol Med. 1 déc 1942;51(3):386-9.

21. Mainardi JL. Mécanismes de résistance des cocci à Gram positif. :9.

22. SPF. Surveillance de la consommation d'antibiotiques et des résistances bactériennes en établissement de santé. Mission Spares. Résultats 2021 [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-de-la-consommation-d-antibiotiques-et-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante.-mission-spares.-resultats-2021

23. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. Clin Microbiol Rev. oct 2018;31(4):e00020-18.

24. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [cité 12 août 2023]. Disponible sur: https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx

25. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of Staphylococcus aureus. J Clin Invest. 1 mai 2003;111(9):1265-73.

26. CMIT, Chirouze Catherine, Epaulard Olivier. E.PILLY 2020 Maladies infectieuses et tropivales. Alinéa Plus; 2020.

27. Choc toxique staphylococcique :: Infections :: ePOPI [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=937&cat_id=1504

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

28. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. Médecine Mal Infect. mai 2011;41(5):221-8.

29. Centre National de Référence des Pneumocoques [Internet]. [cité 13 août 2023]. Rapports/Publis. Disponible sur: https://cnr-pneumo.com/rapports-publis

30. Chardon H. L'antibiogramme du pneumocoque. Rev Francoph Lab. déc 2008;2008(407):45-59.

31. Pneumocoques (Streptococcus pneumoniae) :: Microorganismes :: ePOPI [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=52&cat_id=1149

32. Comité de l'Antibiograme de la Société Française de Microbiologie [Internet]. Société Française de Microbiologie. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/comite-de-lantibiograme-de-la-sfm-casfm/

33. Admin B. Pneumonies associées aux soins de réanimation - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2017 [cité 15 août 2023]. Disponible sur: https://sfar.org/pneumonies-associees-aux-soins-de-reanimation/

34. CC-meningites-2018_diaporama.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: https://www.sfmu.org/upload/consensus/CC-meningites-2018_diaporama.pdf

35. Chidiac C, Leport C, Lina B, Perronne C, Pouchain D, Quinet B, et al. SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE (SPILF) Président : Jean-Paul Stahl Maladies infectieuses et tropicales. CHU de Grenoble – BP 217, 38043 Grenoble Cedex Tél : 04 76 76 52 91 - Fax : 04 76 76 55 69.

36. Stucki K, Harbarth S, Nendaz M. Infections à entérocoques : du plus simple au plus complexe…. Rev Médicale Suisse. 2014;5.

37. García-Solache M, Rice LB. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment. Clin Microbiol Rev. 30 janv 2019;32(2):10.1128/cmr.00058-18.

38. Cattoir V. The multifaceted lifestyle of enterococci: genetic diversity, ecology and risks for public health. Curr Opin Microbiol. févr 2022;65:73-80.

39. Fiore E, Van Tyne D, Gilmore MS. Pathogenicity of Enterococci. Microbiol Spectr. juill 2019;7(4).

40. Entérocoques :: Microorganismes :: ePOPI [Internet]. [cité 14 août 2023]. Disponible sur: https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=409&cat_id=1081

41. HCSP. Maîtrise des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2009 févr [cité 14 août 2023]. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=134

42. Bourdon N. Épidémiologie de la résistance aux antibiotiques chez les entérocoques en France. J Anti-Infect. 1 mars 2011;13(1):2-11.

43. Enterococcus faecalis (Edition 2007).pdf [Internet]. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Enterococcus%20faecalis

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

%20(Edition%202007).pdf

44. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. N Engl J Med. 21 juill 1988;319(3):157-61.

45. M.Etienne, A. Lesourd. Infections à entérobactéries. In: EPILLY Maladies Infectieuses et Tropicales. Alinéea Plus. Paris; 2020. p. 720.

46. du-tai-grenoble-2022-23-resistances-des-bacilles-gram-negatif-y-caspar.pdf [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/du/grenoble/du-tai-grenoble-2022-23-resistances-des-bacilles-gram-negatif-y-caspar.pdf

47. Naas T, Oueslati S, Bonnin RA, Dabos ML, Zavala A, Dortet L, et al. Beta-lactamase database (BLDB) - structure and function. J Enzyme Inhib Med Chem. déc 2017;32(1):917-9.

48. Cattoir V. LES NOUVELLES BETA-LACTAMASES A SPECTRE ETENDU (BLSE).

49. Bush K. Past and Present Perspectives on β-Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. oct 2018;62(10):e01076-18.

50. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-Determined AmpC-Type β-Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. janv 2002;46(1):1-11.

51. Nordmann P. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Overview of a major public health challenge. Médecine Mal Infect. 1 févr 2014;44(2):51-6.

52. SPF. Episodes impliquant des EPC en France. Situation épidémiologique du 31 décembre 2015 [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/infections-associees-aux-soins/episodes-impliquant-des-epc-en-france.-situation-epidemiologique-du-31-decembre-2015

53. zavicefta-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_fr.pdf

54. vaborem-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_fr.pdf

55. recarbrio-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_fr.pdf

56. fetcroja-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fetcroja-epar-product-information_fr.pdf

57. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0212006.htm

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

58. Résumé des caractéristiques du produit - TIGECYCLINE VIATRIS 50 mg, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68350199&typedoc=R

59. CT-14132_NEGABAN_PIC_INS_Avis2_CT14132.pdf [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14132_NEGABAN_PIC_INS_Avis2_CT14132.pdf

60. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 24 août 2023]. Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à Pseudomonas aeruginosa chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives

61. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β-Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 6 juill 2022;74(12):2089-114.

62. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Clin Microbiol Infect. 1 avr 2022;28(4):521-47.

63. Institut Pasteur [Internet]. 2016 [cité 15 août 2023]. La maladie - Recommandations CNR Méningocoques et haemophilus influenzae. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae/la-maladie-recommandations

64. Simpson JL, Baines KJ, Horvat JC, Essilfie AT, Brown AC, Tooze M, et al. COPD is characterized by increased detection of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae and a deficiency of Bacillus species. Respirology. 2016;21(4):697-704.

65. Institut Pasteur [Internet]. 2016 [cité 15 août 2023]. Rapports d'activité du CNR des Méningocoques et haemophilus influenzae. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/meningocoques-haemophilus-influenzae/rapports-d-activite?language=fr

66. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 Patients with Common Variable Immunodeficiency. Clin Infect Dis. 15 mai 2008;46(10):1547-54.

67. Lefebvre M, Melica G. Haemophilus influenzae. Rev Mal Respir Actual. 1 nov 2020;12:A14-6.

68. Haemophilus influenzae :: Microorganismes :: ePOPI [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=415&cat_id=1085

69. Pseudomonas aeruginosa (Edition 2011).pdf [Internet]. [cité 19 mai 2023]. Disponible sur: https://www.ctcb.com/documentation/Fiches%20techniques%20BAC/Pseudomonas%20aeruginosa%20(Edition%202011).pdf

70. SPF. Principaux résultats de l'enquête nationale de prévalence 2022 des infections nosocomiales

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

et des traitements anti-infectieux en établissement de santé [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/import/principaux-resultats-de-l-enquete-nationale-de-prevalence-2022-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissement-de-s

71. Gellen-Dautremer J. Bactériémies à Pseudomonas aeruginosa. Mise au point. Antibiotiques. juin 2010;12(2):75-81.

72. Alhussain FA, Yenugadhati N, Al Eidan FA, Al Johani S, Badri M. Risk factors, antimicrobial susceptibility pattern and patient outcomes of Pseudomonas aeruginosa infection: A matched case-control study. J Infect Public Health. 1 janv 2021;14(1):152-7.

73. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother. juin 1999;43(6):1379-82.

74. conf-1-mecanismes-de-resistances-l-armand-lefevre-2021108.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2023]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2021/seminaire-octobre-2021/vendredi-810-t.5/conf-1-mecanismes-de-resistances-l-armand-lefevre-2021108.pdf

75. Mérens A, Janvier F, Vu-Thien H, Cavallo JD, Jeannot K. Phénotypes de résistance aux antibiotiques de Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia. Rev Francoph Lab. sept 2012;2012(445):59-74.

76. Mérens A, Delacour H, Plésiat P, Cavallo JD, Jeannot K. Pseudomonas aeruginosa et résistance aux antibiotiques. Rev Francoph Lab. sept 2011;2011(435):49-62.

77. Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa*: Vers l'impasse thérapeutique ? médecine/sciences. nov 2010;26(11):960-8.

78. Boisson M, Mimoz O. Les nouveaux antibiotiques : qu'apportent-ils aux cliniciens ? Prat En Anesth Réanimation. oct 2018;22(5):289-95.

79. zerbaxa-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_fr.pdf

80. Lob SH, Karlowsky JA, Young K, Motyl MR, Hawser S, Kothari ND, et al. Activity of imipenem/relebactam against MDR Pseudomonas aeruginosa in Europe: SMART 2015–17. J Antimicrob Chemother. 1 août 2019;74(8):2284-8.

81. 552801_22_DM_DAM_guide_antibiotherapie_version_mai_2022.pdf [Internet]. [cité 27 août 2023]. Disponible sur: https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/min/552801_22_DM_DAM_guide_antibiotherapie_version_mai_2022.pdf

82. 20190417-RFE-Abords-vasculaires.pdf [Internet]. [cité 13 août 2023]. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2019/04/20190417-RFE-Abords-vasculaires.pdf

83. Société Française D'Anesthésie Et. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. Ann

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Fr D'Anesthésie Réanimation. oct 2004;23(10):1020-6.

84. Jawad A, Snelling AM, Heritage J, Hawkey PM. Exceptional desiccation tolerance of Acinetobacter radioresistens. J Hosp Infect. 1 juill 1998;39(3):235-40.

85. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M. Distribution of Acinetobacter species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. J Clin Microbiol. nov 1997;35(11):2819-25.

86. Acinetobacter spp :: Microorganismes :: ePOPI [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=42&cat_id=1034

87. Manchanda V, Sanchaita S, Singh N. Multidrug Resistant Acinetobacter. J Glob Infect Dis. 2010;2(3):291-304.

88. Decré D. Acinetobacter baumannii et résistance aux antibiotiques: Un modèle d'adaptation. Rev Francoph Lab. avr 2012;2012(441):43-52.

89. Sato K, Nakae T. Outer membrane permeability of Acinetobacter calcoaceticus and its implication in antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother. juill 1991;28(1):35-45.

90. Damier-Piolle L, Magnet S, Brémont S, Lambert T, Courvalin P. AdeIJK, a resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother. févr 2008;52(2):557-62.

91. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed

92. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. Int J Antimicrob Agents. janv 2005;25(1):11-25.

93. Eliopoulos GM, Maragakis LL, Perl TM. Acinetobacter baumannii: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. Clin Infect Dis. 15 avr 2008;46(8):1254-63.

94. Stenotrophomonas maltophilia :: Microorganismes :: ePOPI [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=495&cat_id=823

95. Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. Stenotrophomonas maltophilia: an emerging opportunist human pathogen. Lancet Infect Dis. 1 mai 2009;9(5):312-23.

96. Mokhtari M. Pneumopathies à Stenotrophomonas maltophilia en réanimation: épidémiologie, microbiologie et pronostic. Etude RETROSTENO.

97. Avison MB, Higgins CS, von Heldreich CJ, Bennett PM, Walsh TR. Plasmid location and molecular heterogeneity of the L1 and L2 beta-lactamase genes of Stenotrophomonas maltophilia. Antimicrob Agents Chemother. févr 2001;45(2):413-9.

98. Walsh TR, MacGowan AP, Bennett PM. Sequence analysis and enzyme kinetics of the L2 serine beta-lactamase from Stenotrophomonas maltophilia. Antimicrob Agents Chemother. juill 1997;41(7):1460-4.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

99. Nicodemo AC, Paez JIG. Antimicrobial therapy for Stenotrophomonas maltophilia infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1 avr 2007;26(4):229-37.

100. Ba BB, Feghali H, Arpin C, Saux MC, Quentin C. Activities of ciprofloxacin and moxifloxacin against Stenotrophomonas maltophilia and emergence of resistant mutants in an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother. mars 2004;48(3):946-53.

101. Zhang L, Li XZ, Poole K. Multiple Antibiotic Resistance in Stenotrophomonas maltophilia: Involvement of a Multidrug Efflux System. Antimicrob Agents Chemother. févr 2000;44(2):287-93.

102. Dadashi M, Hajikhani B, Nazarinejad N, Noorisepehr N, Yazdani S, Hashemi A, et al. Global prevalence and distribution of antibiotic resistance among clinical isolates of Stenotrophomonas maltophilia: A systematic review and meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 9 mars 2023 [cité 8 août 2023]; Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716523000395

103. Said MS, Tirthani E, Lesho E. Stenotrophomonas Maltophilia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 8 août 2023]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572123/

104. Zelenitsky SA, Iacovides H, Ariano RE, Harding GKM. Antibiotic combinations significantly more active than monotherapy in an in vitro infection model of Stenotrophomonas maltophilia. Diagn Microbiol Infect Dis. 1 janv 2005;51(1):39-43.

105. FUN MOOC [Internet]. [cité 14 août 2023]. Ventilation artificielle : les fondamentaux. Disponible sur: http://www.fun-mooc.fr/fr/cours/ventilation-artificielle-les-fondamentaux/

106. Pickering JD, Henningsohn L, DeRuiter MC, de Jong PGM, Reinders MEJ. Twelve tips for developing and delivering a massive open online course in medical education. Med Teach. juill 2017;39(7):691-6.

107. Cieply S, Grand I. Quels usages pour les Open Badges dans l'enseignement supérieur ? Analyse de la diffusion d'une innovation à l'IAE Caen. Manag Avenir. 2019;113(7):15-38.

108. ABXBMI [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://abxbmi.com/

109. SiteGPR [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Accueil. Disponible sur: http://sitegpr.com/fr/

110. Accueil :: ePOPI [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://www.epopi.fr/

111. Antibioclic : Antibiothéraphie rationnelle en soins primaires [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://antibioclic.com/

112. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: https://www.le-crat.fr/

113. Guo P, Kim J, Rubin R. How video production affects student engagement: An empirical study of MOOC videos. 2014. 41 p.

114. Mayer RE. Applying the science of learning: evidence-based principles for the design of

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

multimedia instruction. Am Psychol. nov 2008;63(8):760-9.

115. Tableau de bord [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: https://foad.univ-lyon1.fr/my/

116. Scientific Image and Illustration Software | BioRender [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: https://www.biorender.com/

117. ICAP - Innovation Conception et Accompagnement pour la Pédagogie [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: https://icap.univ-lyon1.fr/

118. SAIHL | Syndicat Autonome des Internes des Hôpitaux de Lyon [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://internatlyon.org/

119. Panier de Crobes – LBN [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: https://lebonnumero.fr/panier-de-crobes/

120. Tsopra R, Courtine M, Sedki K, Eap D, Cabal M, Cohen S, et al. AntibioGame®: A serious game for teaching medical students about antibiotic use. Int J Med Inf. avr 2020;136:104074.

121. ANSM [Internet]. [cité 28 août 2023]. En bref. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/

122. conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-02/conseils_prescription_antibiotiques_rapport_d_elaboration.pdf

123. Drill (éducation). In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Drill_(%C3%A9ducation)&oldid=192495496

124. Ettis SA. La couleur de l'atmosphère des sites web marchands et le comportement d'approche : rôle médiateur de la stimulation et rôle modérateur des motivations hédonistes. Rev Gest Organ. sept 2016;8(2):75-86.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

IX. Annexes

1. Questionnaire sur l'attractivité du projet

Thèse création d'un MOOC sur l'antibiothérapie

Bonjour,
Nous sommes deux internes en médecine d'urgence.
Notre thèse consiste en l'élaboration d'une plateforme d'apprentissage sur le format d'un MOOC à réaliser en quelques heures.
Ce MOOC s'adresse aussi bien aux étudiants en médecine pour acquérir les bases de la bactériologie qu'aux médecins travaillant en service de médecine, d'urgences ou de soins intensifs , confrontés à des bactéries multi résistantes.

Vous trouverez en fin du questionnaire une vidéo de présentations des deux plateformes.
Le but de ce MOOC est d'acquérir des compétences dans le choix d'une antibiothérapie , qu'elle soit probabiliste ou documentée , que les bactéries soient considérées comme sauvages ou résistantes. Pour ce faire , nous aurions besoin d'évaluer l'intérêt que vous portez à ce projet et le niveau d'aisance des médecins de diverses spécialités à débuter et à adapter une antibiothérapie.
Le questionnaire est entièrement anonyme, et ne vous prendra que quelques minutes.
Il nous sera d'une aide précieuse.
Si vous avez des questions, nous restons disponible pour vous répondre.

Hortense Laurent (hortense.laurent@chu-lyon.fr)
Anne-Marie Darrasse (annemarie.darrasse@chu-lyon.fr)

* Indique une question obligatoire

1. Je suis : *

Une seule réponse possible.

- ◯ Externe
- ◯ Interne - Docteur Junior
- ◯ Sénior

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

2. Ma spécialité : *

Une seule réponse possible.

- Externe
- Allergologie
- Anatomie et cytologie pathologique
- Anésthésie - Réanimation
- Cardiologie
- Dermatologie
- Endocrinologie
- Génétique
- Gériatrie
- Gynécologie médicale
- Hématologie
- Hépato-gastro-entérologie
- Maladie infectieuse
- Médecine du travail
- Médecine générale
- Médecine interne
- Médecine nucléaire
- Médecine physique et réadaptation
- Médecine d'urgence
- Néphrologie
- Neurologie
- Oncologie
- Pédiatrie
- Pneumologie
- Psychiatrie
- Radiologie
- Rhumatologie
- Santé publique
- Chirurgie maxillo-facial
- Chirurgie pédiatrique
- Chirurgie vasculaire
- Chirurgie viscérale et digestive
- Gynécologie obstrétrique
- Médecine légale
- Neurochirurgie
- Ophtalmologie
- ORL
- Chirurgie cervico-faciale
- Orthopédie
- Urologie

3. Comment évaluez-vous votre aisance pour introduire une antibiothérapie **probabiliste**

Une seule réponse possible.

	Pas du tout à l'aise
1	
2	
3	
4	
5	
	Très à l'aise

4. Comment évaluez-vous votre aisance pour adapter votre antibiothérapie **AVEC L'EXAMEN DIRECT** : *
Par exemple, lorsque le laboratoire rend "Cocci Gram positif, ou Bacille Gram négatif"

Une seule réponse possible.

	Pas du tout à l'aise
1	
2	
3	
4	
5	
	Très à l'aise

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

5. Comment évaluez-vous votre aisance pour adapter votre antibiothérapie avec l'identification du germe **SANS l'ANTIBIOGRAMME** : *
Par exemple le laboratoire vous rend "S.pneumoniæ" sans l'antibiogramme.

Une seule réponse possible.

	Pas du tout à l'aise
1	
2	
3	
4	
5	
	Très à l'aise

6. Quel intérêt portez-vous à la création d'un support d'apprentissage ? *

Une seule réponse possible.

	Très peu d'intérêt
1	
2	
3	
4	
5	
	Beaucoup d'intérêt

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

2. Synthèse des réponses au questionnaire

Fonction	Nombre	Pourcentage
Externe	18	25%
Interne – Docteur junior	47	65,3%
Chef sénior	7	9,7%
Total	72	100%

Tableau 1 : Répartition de la population selon leur fonction hospitalière.

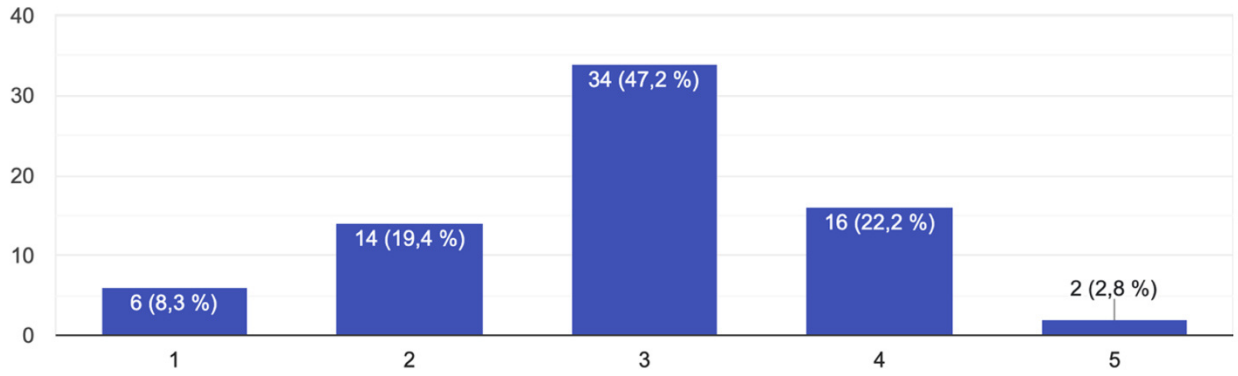
Spécialité	Nombre	Pourcentage
Médecine d'urgence	33	45,8%
Anesthésie-Réanimation	4	5,6%
Maladie infectieuse	2	2,8%
Externe	18	25%
Médecine générale	6	8,3%
ORL	2	2,8%
Dermatologie	1	1,4%
Médecine interne	1	1,4%
Neurologie	1	1,4%
Pédiatrie	1	1,4%
Chirurgie vasculaire	1	1,4%
Chirurgie viscérale et digestive	1	1,4%
Urologie	1	1,4%
Total	72	

Tableau 2 : Répartition de la population en fonction de la spécialité médicale.

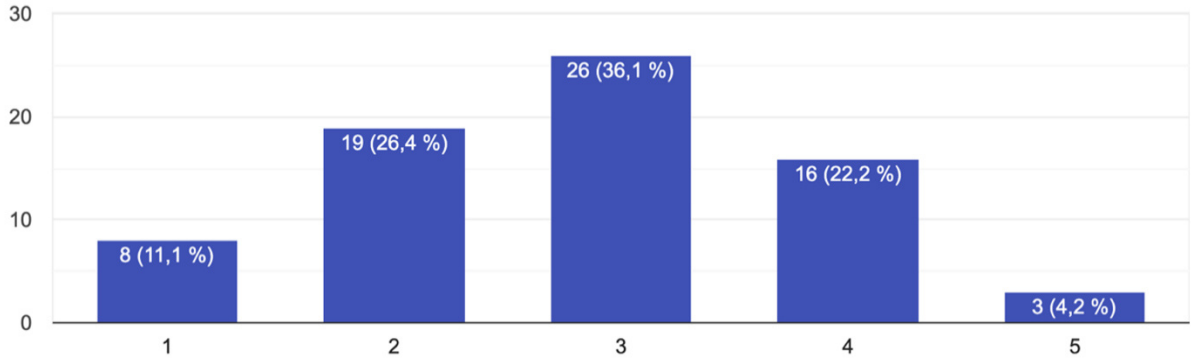
Intérêt du participant	Nombre de réponses	Pourcentage
1 - Très peu d'intérêt	0	0%
2	2	2,8%
3	5	6,9%
4	9	12,5%
5 - Beaucoup d'intérêt	56	77,8%
Total	72	100%

Tableau 3 : Répartition des sujets selon leur intérêt à la création d'un support d'apprentissage pour l'antibiothérapie.

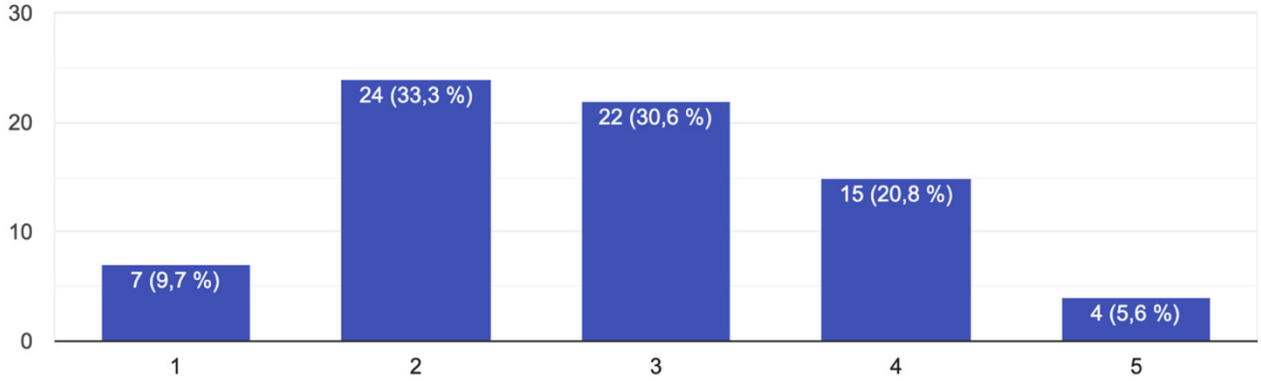
(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE



Graphique 1 : Répartition des sujets selon leurs aisance à introduire une antibiothérapie probabiliste. En ordonnée le nombre de réponses et en abscisse l'aisance du participant de 1 « pas du tout à l'aise » à 5 « très à l'aise »



Graphique 2 : Répartition des sujets selon leurs aisance à introduire une antibiothérapie en ayant un examen direct sur l'examen. En ordonnée le nombre de réponses et en abscisse l'aisance du participant de 1 « pas du tout à l'aise » à 5 « très à l'aise »



Graphique 3 : Répartition des sujets selon leurs aisance à introduire une antibiothérapie en ayant un l'identification du germe sans l'antibiogramme. En ordonnée le nombre de réponses et en abscisse l'aisance du participant de 1 « pas du tout à l'aise » à 5 « très à l'aise »

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Faculté de Médecine et de Maïeutique
Lyon Sud - Charles Mérieux

Nom, prénom du candidat : Anne-Marie DARRASSE

CONCLUSIONS

Le MOOC GO AIR (Gestion et Optimisation des Anti-Infectieux en Réanimation) est un e-learning à destination des internes en médecine réalisant ou allant réaliser un stage en réanimation. Fondé sur une synthèse bibliographique, il présente sous la forme de vidéos courtes les caractéristiques microbiologiques des principales bactéries rencontrées en pathologie humaine ainsi que les mécanismes de résistances développées par ses dernières à la suite de décennies d'usage d'anti-infectieux. Le but est d'acquérir des notions en microbiologie et en pharmacologie afin de pouvoir échanger de façon éclairée avec un expert en infectiologie lors de la demande d'un avis ainsi que d'être capable de prescrire une antibiothérapie probabiliste adaptée au risque d'infection à bactéries résistantes en fonction du terrain du patient et de la pathologie incriminée. Le MOOC GO AIR est disponible sur le site https://foad.univ-lyon1.fr/. Il est divisé en quatre parties, une première consistant en des rappels de premier cycle de bactériologie et de pharmacologie, la seconde concernant les phénotypes sauvages de bactéries sélectionnées, la troisième les phénotypes résistants et pour finir les phénotypes très résistants. Chaque partie étant de consultation indépendante, l'étudiant pourra ainsi débuter l'enseignement en fonction de ses besoins. Les bactéries étudiées dans ce MOOC ont été choisies en fonction de leur prévalence en pathologie humaine et en fonction du risque d'émergence de résistances menant à des impasses thérapeutiques. Chaque partie est divisée en séances comprenant de courtes vidéos, des tests favorisant la mémorisation et des documents annexes tels que des fiches de mémorisations, des articles scientifiques ou des recommandations d'expert. La durée totale de réalisation du MOOC GO AIR est estimée à environ une vingtaine d'heures, qui comprend le visionnage des vidéos ainsi que les différents tests et entraînements de l'utilisateur. Il est accessible sur simple inscription et entièrement gratuit.

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE

Le « Drill des antibiotiques » est un site internet complémentaire disponible à l'adresse suivante : https://drill.univ-lyon1.fr/. Il permet de retrouver rapidement les informations développées dans le MOOC GO AIR, ce qui constitue un outil pratique face à une situation clinique concrète. Il se présente sous forme de roues dont chaque rayon est un antibiotique communément utilisé en pratique clinique à l'intérieur desquelles il est possible de faire glisser en son centre une bactérie choisie parmi une sélection. Cette manipulation permet de mettre en surbrillance les antibiotiques ayant une action sur la bactérie et de ternir les antibiotiques n'étant pas actifs. Il existe aussi des roues inverses où les bactéries sont au niveau des rayons et les antibiotiques au centre. Pour chaque antibiotique, il est possible de faire apparaitre en le sélectionnant un encadré détaillant son mode d'action et ses résistances naturelles. En outre pour les bactéries, les mécanismes d'action et de résistances développées dans le MOOC sont présentés de façon succincte. On retrouvera dans ces encadrés des liens hypertexte conduisant aux recommandations en relation avec la bactérie sélectionnée. Le « Drill des antibiotiques » dispose d'une version apprentissage permettant de tester et de maintenir ses connaissances sans nécessairement devoir visionner à nouveau le MOOC GO AIR. Elle se présente sous la forme de roues où le participant fait glisser en son centre la bactérie sur laquelle il souhaite se tester, puis il sélectionne les rayons de roues correspondant aux antibiotiques actifs sur cette bactérie. S'ensuit une correction automatique et détaillée.

Le « MOOC GO AIR » et le « Drill des antibiotiques » ont été finalisés récemment. Après cette étape de création, s'ensuivra une phase de validation puis de développement. Nous diffuserons dans un premier temps les liens d'hébergement de ces deux sites via les réseaux locaux : enseignants facultaires, association d'étudiants des facultés de médecine Lyon Est et Lyon Sud, Syndicat Autonome des Internes des Hôpitaux de Lyon et réseaux sociaux. Des questionnaires de satisfaction sont intégrés au MOOC et une adresse mail sera à disposition des utilisateurs pour toutes remarques et suggestions, dans le but d'améliorer le contenu et l'ergonomie de ces deux sites.

Le Président de jury,
Nom et Prénom
Signature

PR BENAMAR BELAROUSSI
17/9/2021

VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux

Professeur Philippe PAPAREL

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 20/09/2021

(CC BY-NC-ND 2.0) DARRASSE