

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1998



THESE N° 30311

**OBSTRUCTION
DES ENDOPROTHESES BILIAIRES
Etude bactériologique et antibioprophylaxie**



THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 26 Janvier 1998

par

Eric DESVIGNES

né le 8 Octobre 1971 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur C. MÆSCH	PRESIDENT
Monsieur le Professeur J. BUXERAUD	JUGE
Monsieur le Professeur D. SAUTEREAU	JUGE
Monsieur le Docteur C. MARTIN	JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur GHESTEM Axel

ASSESEURS : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur DREYFUSS Gilles - Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

BERNARD Michel PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

BOSGIRAUD Claudine BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE
PARASITOLOGIE

BROSSARD Claude PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

CARDOT Philippe CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert PHARMACOGNOSIE

DELAGE Christiane CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE

GHESTEM Axel BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE

HABRIOUX Gérard BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard TOXICOLOGIE

MÆSCH Christian HYGIÈNE

LOUDART Nicole PHARMACODYNAMIE

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

A Monsieur le Professeur C. MÆSCH

Professeur des Universités en Hygiène, Hydrologie et Environnement

Vous nous avez inspiré ce travail et permis sa réalisation.

Vous nous avez soutenu, épaulé dans ce travail et dans nos études.

Votre grande disponibilité et votre enthousiasme ont toujours été de fait.

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BUXERAUD
Professeur des Universités, Chimie Organique et
Chimie Thérapeutique

Vous nous avez suivi dans nos études.

Vous nous avez guidé et formé au métier qui sera
le notre.

L'honneur que vous nous faites en jugeant cette
thèse est à la hauteur de l'estime que nous vous
portons.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus
profond respect.

A Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU
Professeur des Universités en Hépatologie et en
Gastro-Entérologie

Vous nous avez aidé dans notre travail et permis
sa réalisation.

Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité
et de beaucoup de gentillesse.

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance et
de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur MARTIN

Docteur en Pharmacie

Docteur ès Sciences

Vous nous avez apporté par vos connaissances
une précieuse aide.

Votre attention et votre disponibilité nous ont
beaucoup touché.

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance et
de notre sincère gratitude.

A ANNICK,

Ce travail est le tien. Tu m'as aidé, tu m'as soutenu par ton amour dans cette tâche. Toi qui m'apportes le bonheur, ce travail t'est dédié.

Avec tout mon amour.

A MAMIE,

Tant de choses auraient été différentes sans toi. Cette thèse, j'aurais aimé que nous la partagions, mais pour quelques années cette joie m'est enlevée. Toi qui resteras toujours dans mon coeur, ce travail t'est dédié.

Avec toute ma tendresse.

A mes Parents,

Vous m'avez poussé et soutenu dans mes études. Vous qui m'avez apporté tendresse et affection, recevez cette thèse en remerciement.

Avec ma profonde affection.

A mes Grands-Parents,

De longues études qui nous ont un peu éloignés.
Je souhaite maintenant pouvoir passer plus de
temps avec vous.

Avec toute ma tendresse.

A JEANNOT et JEANINE,

Avec toute mon affection.

A GASTON et MARRAINE,

Avec mon affection.

A toute ma Famille.

A Eliane,

Merci pour tout ce temps si gentiment consacré.
Tu es toujours disponible, toujours prête à aider,
tu ne regardes pas à la tâche.
Reçois toute mon affection pour cette amitié
chaque jour prouvée.

A JEAN-MARIE et ANNE-MARIE,

Mes maîtres de stages en pharmacie qui ont
largement contribué à mon diplôme.

Avec mon amitié.

A ARNAUD,

En souvenir de toutes ces années et de notre
complicité.

A ADELINE,

Pour les mêmes motifs...

A tous mes Amis de Faculté,

A tous mes Amis d'enfance

PLAN

INTRODUCTION

I. GENERALITES

I.1. RAPPELS

I.1.1. ANATOMIE HEPATIQUE

- I.1.1.1. Introduction
- I.1.1.2. Anatomie descriptive
- I.1.1.3. Vascularisation

I.1.2. ANATOMIE DES VOIES BILIAIRES

- I.1.2.1. Introduction
- I.1.2.2. Anatomie descriptive

I.1.3. LA BILE

- I.1.3.1. Composition
- I.1.3.2. Formation de la bile

I.2. ENDOPROTHESES BILIAIRES ET PATHOLOGIE HUMAINE

I.2.1. MISE EN PLACE DES PROTHESES PAR VOIE ENDOSCOPIQUE

I.2.2. NATURE DES ENDOPROTHESES ET COMPLICATIONS

- I.2.2.1. Les endoprothèses plastiques
- I.2.2.2. Les endoprothèses métalliques expansives
- I.2.2.3. Conclusion

I.3. LA LITHIASE BILIAIRE

I.3.1. PRINCIPAUX TYPES DE LITHIASES BILIAIRES

I.3.2. THEORIE BACTERIENNE SUR LA FORMATION DES DEPOTS PIGMENTAIRES BRUNS

I.3.3. MECANISME D'OBSTRUCTION DES ENDOPROTHESES BILIAIRES : ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

II. DONNEES BACTERIOLOGIQUES SUR LES ENDOPROTHESES BILIAIRES

II.1. LES GERMES RENCONTRES

II.1.1. COCCI GRAM POSITIF

II.1.1.1. *Micrococcaceae*

II.1.2. BACILLES A GRAM NEGATIF

II.1.2.1. *Enterobacteriaceae*

II.1.2.2. *Pseudomonas*

II.1.3. BACILLES A GRAM POSITIF

II.1.3.1. *Lactobacillus*

II.1.3.2. *Clostridium*

II.2. MECANISME DE L'INFECTION BACTERIENNE DANS LA SURVENUE DE L'OBSTRUCTION DES ENDOPROTHESES BILIAIRES

II.2.1. INVASION BACTERIENNE PAR LE SANG VEINEUX PORTAL

II.2.2. TRANSLOCATION BACTERIENNE LORS DES OBSTRUCTIONS CHRONIQUES DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES (VBEH)

II.2.3. DEFICIENCE DU SYSTEME ANTI-REFLUX DUODENAL (SPHINCTER D'ODDI)

II.3. SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ET DONNEES PHARMACOCINETIQUES

II.3.1. SENSIBILITE ET RESISTANCE : ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

II.3.1.1. *Staphylococcus*

II.3.1.2. *Streptococcus - Enterococcus*

II.3.1.3. *Escherichia coli*

II.3.1.4. *Klebsiella*

II.3.1.5. *Enterobacter*

II.3.1.6. *Proteus*

II.3.1.7. *Pseudomonas*

II.3.1.8. *Clostridium*

II.3.2. MECANISMES MOLECULAIRES DE LA BACTERICIDIE

II.3.2.1. Les β -lactamines

II.3.2.2. Les aminosides

- II.3.2.3. Les quinolones
- II.3.2.4. Macrolides - Lincosamides
- II.3.2.5. Le chloramphénicol
- II.3.2.6. Fosfomycine
- II.3.2.7. Les glycopeptides
- II.3.2.8. Sulfamides et triméthoprim
- II.3.2.9. La rifampicine
- II.3.2.10. Les tétracyclines
- II.3.2.11. Les polymyxines

II.3.3. DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES

- II.3.3.1. Amikacine
- II.3.3.2. Amoxicilline
- II.3.3.3. Ampicilline
- II.3.3.4. Céfotaxime
- II.3.3.5. Colistine
- II.3.3.6. Cotrimoxazole
- II.3.3.7. Rifampicine
- II.3.3.8. Vancomycine

III. PARTIE EXPERIMENTALE

III.1. POPULATION ETUDIEE

III.2. METHODES

III.2.1. RECUPERATION DES ENDOPROTHESES

III.2.2. ANALYSE BACTERIOLOGIQUE

- III.2.2.1. Traitement de la prothèse
- III.2.2.2. Mise en culture
- III.2.2.3. Identification des bactéries
- III.2.2.4. Antibiogramme

III.3. RESULTATS

III.3.1. GERMES RENCONTRES

IV. DISCUSSION

IV.1. MODALITES DE PRELEVEMENT ET CONTAMINATION MICROBIENNE

IV.2. POPULATION ETUDIEE

IV.3. CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE

IV.3.1. SENSIBILITE DES GERMES

IV.3.1.1. Monothérapie

IV.3.1.2. Bithérapie

IV.3.2. MODE D'ADMINISTRATION

IV.3.3. PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES

IV.3.4. PROBLEMES SECONDAIRES A LA THERAPIE ANTI-INFECTIEUSE

IV.4. COMPARAISON AVEC L'ETUDE DE POITIERS

IV.4.1. CONDITIONS DE PRELEVEMENTS

IV.4.2. LA FLORE

IV.4.2.1. Résultats bactériologiques de l'étude de Poitiers

IV.4.2.2. Comparaison

IV.4.2.3. Analyse statistique et facteurs d'obstruction

V. CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

C'est en 1979 que Soehendra et son équipe (1) mirent en place la première endoprothèse biliaire par voie endoscopique chez l'homme. Cette mise en place d'endoprothèses biliaires en polyéthylène est devenue, depuis, une modalité thérapeutique palliative reconnue lors de sténoses malignes non résecables de la voie biliaire principale (2).

Le principal inconvénient de ce traitement est l'obstruction tardive de la prothèse qui apparaît dans environ 70 % des cas à 6 mois, responsable d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables.

Les mécanismes aboutissant à l'obstruction font l'objet d'études diverses. Un consensus semble s'établir basé sur le développement initial d'un biofilm bactérien adhérant à la paroi interne de la prothèse et à partir duquel des concrétions solides pigmentaires brunes se déposeraient.

Le but de ce travail a été, dans l'hypothèse d'une étiopathogénie infectieuse de l'obstruction des endoprothèses biliaires, de définir les modalités d'une antibioprofylaxie destinée à accroître la durée de fonctionnement de ces prothèses. A cette fin, nous effectuerons quelques rappels sur l'anatomie des voies biliaires et du foie, sur la formation et la composition de la bile, sur l'utilisation des endoprothèses biliaires en pathologie humaine, ainsi que sur les lithiases biliaires.

Après quelques données bactériologiques sur les germes rencontrés dans notre étude, nous définirons les mécanismes de l'infection bactérienne dans la survenue de l'obstruction des endoprothèses biliaires, et nous effectuerons un bilan des connaissances actuelles sur la sensibilité de ces germes aux principaux antibiotiques.

Suite à l'obtention de résultats par regroupement de données dans un antibiogramme, nous discuterons des modalités de prélèvement, de la population, et du choix de l'antibiotique, afin de définir des propositions thérapeutiques.

Nous terminerons par une comparaison avec une étude effectuée sur le porc, modèle proche de l'homme.

GENERALITES

I. GENERALITES

I.1. RAPPELS

I.1.1. ANATOMIE HEPATIQUE

I.1.1.1. Introduction

Volumineux organe, le foie est situé dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale, dans l'étage sus-mésocolique. De forme extrêmement variable (foie en équerre, foie transversal...), sa surface est normalement lisse, de couleur rouge-foncé et de consistance modérément élastique. Il est entouré par une capsule fragile, la capsule de Glisson, qui engaine les éléments vasculaires et biliaires pénétrant dans le parenchyme hépatique et sur laquelle s'insèrent les ligaments qui assurent la fixation du foie.

Le foie est doué de fonctions métaboliques complexes, indispensables à la vie.

I.1.1.2. Anatomie descriptive

Il existe différents sillons qui parcourent les faces externes du foie permettant de délimiter plusieurs lobes, mais la distribution intra-hépatique des vaisseaux sanguins et des canaux biliaires permet de constater que la véritable division anatomique entre le lobe droit et le lobe gauche correspond à un plan virtuel sans repère visible au niveau de la surface hépatique. Cette scissure tendue entre le bord gauche de la veine cave inférieure supra-hépatique et le fond de la vésicule biliaire délimite deux hémi-foies absolument autonomes du point de vue vasculaire et biliaire (*Figure n° 1*) (3, 4).

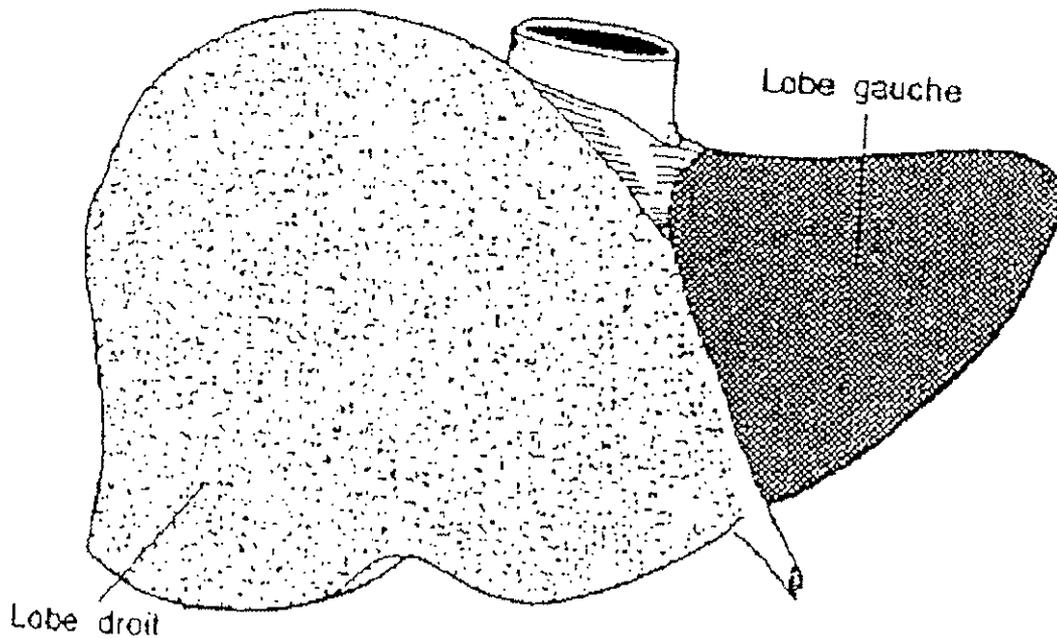


Figure n° 1 : Aspect morphologique du foie.

La segmentation hépatique de Couinaud permet de distinguer huit segments qui sont autant de territoires vasculaires, biliaires, parfaitement individualisés. Cette anatomie fonctionnelle, fondée sur la vascularisation à l'intérieur du parenchyme, est utilisée couramment en France par sa simplicité et sa facilité à définir les interventions d'exérèse hépatique.

Toutefois, cette disposition ne tient pas compte de la position anatomique du foie dans l'organisme (*Figure n° 2*) (5, 6).

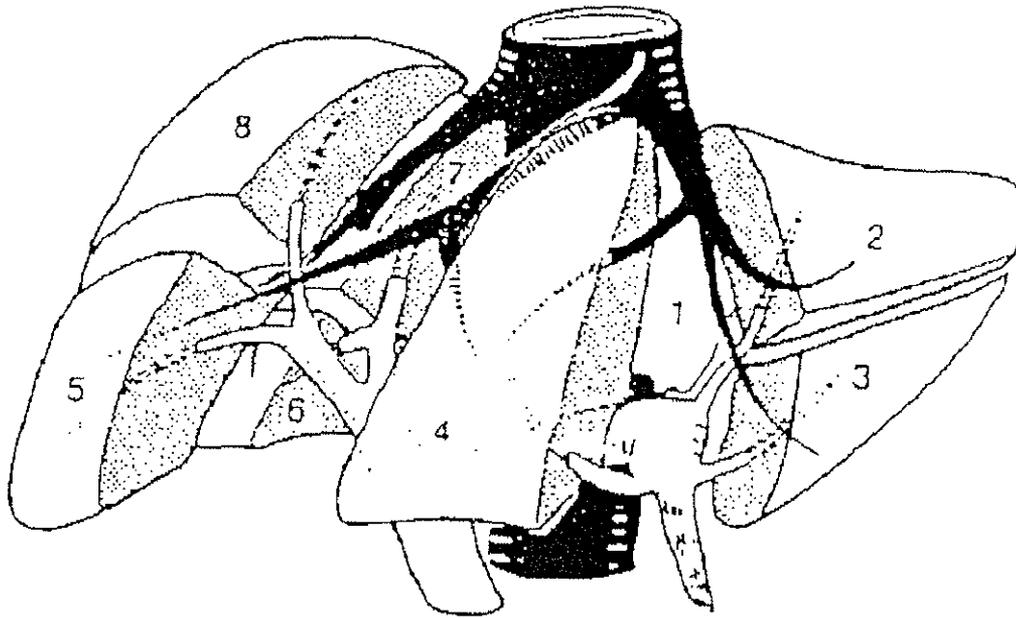


Figure n° 2 : Projection des divers segments du foie d'après Couinaud

I.1.1.3. Vascularisation

Le foie est un organe porte, c'est-à-dire interposé entre deux circulations veineuses : la circulation porte et la circulation cave par l'intermédiaire des veines sus-hépatiques. L'apport sanguin au foie est partiellement artériel (20 %) par l'intermédiaire de l'artère hépatique.

L'ensemble veine porte, artère hépatique et canal biliaire chemine à l'intérieur du parenchyme hépatique dans une émanation fibreuse de la capsule de Glisson, et constitue les pédicules glissoniens.

La veine porte amène au foie le sang veineux de la portion sous diaphragmatique du tube digestif, du pancréas et de la rate.

Au niveau du hile hépatique, la veine porte se divise en deux branches qui pénètrent à l'intérieur du parenchyme hépatique et s'y ramifient :

- ♦ une branche droite dont la direction continue celle du tronc principal,
- ♦ une branche gauche qui chemine dans le hile avant de pénétrer dans le foie.

Au cours de son trajet, la veine porte reçoit des collatérales :

- ♦ sur sa gauche : la veine coronaire stomachique et la veine pylorique,
- ♦ sur sa droite : la veine pancréatico-duodénale supérieure droite et les veines cystiques.

Le foie est également vascularisé par l'artère hépatique, née habituellement du tronc cœliaque à la hauteur de L1, qui est dite artère hépatique commune dans son premier segment puis qui donne ensuite l'artère gastroduodénale et l'artère hépatique propre qui chemine à l'avant du tronc porte et à gauche de la voie biliaire. Elle se divise à distance du hile du foie en deux branches, droite et gauche. En fait, il existe de nombreuses variations des artères hépatiques.

Le sang apporté au foie par l'artère hépatique et la veine porte, est drainé par les voies sus-hépatiques qui sont au nombre de trois, et qui vont se jeter dans la veine cave inférieure au-dessous de son orifice diaphragmatique.

Ainsi, la dissociation du mésoderme, et des afférences des veines vitellines et ombilicales au niveau du *septum transversum* par la prolifération de cordons endoblastiques, aboutit à la mise en place des unités fonctionnelles histo-physiologiques : les lobules hépatiques.

Le lobule hépatique se présente sous une configuration polyédrique dont chaque angle est occupé par un espace porte. Chaque espace porte contient une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un ou deux canaux biliaires. Les hépatocytes sont disposés en lames d'une cellule d'épaisseur. Ces lames délimitent des sinusoides à l'intérieur desquels se fait la circulation sanguine ; les sinusoides convergent vers le centre du lobule et se jettent dans la veine centrolobulaire. Les veines centrolobulaires forment par convergence les veines sus-hépatiques.

Les sinusoides sont bordés par des cellules endothéliales. L'espace compris entre les cellules endothéliales et les hépatocytes est désigné sous le nom de l'espace de Disse ; celui-ci communique avec la lumière du sinusoides par des fentes situées entre les cellules endothéliales. Les cellules de Küpffer sont des phagocytes, dont le cytoplasme contient de nombreuses inclusions, accrochées à la surface endothéliale, et faisant saillie dans la lumière des sinusoides (*Figure n° 3*).

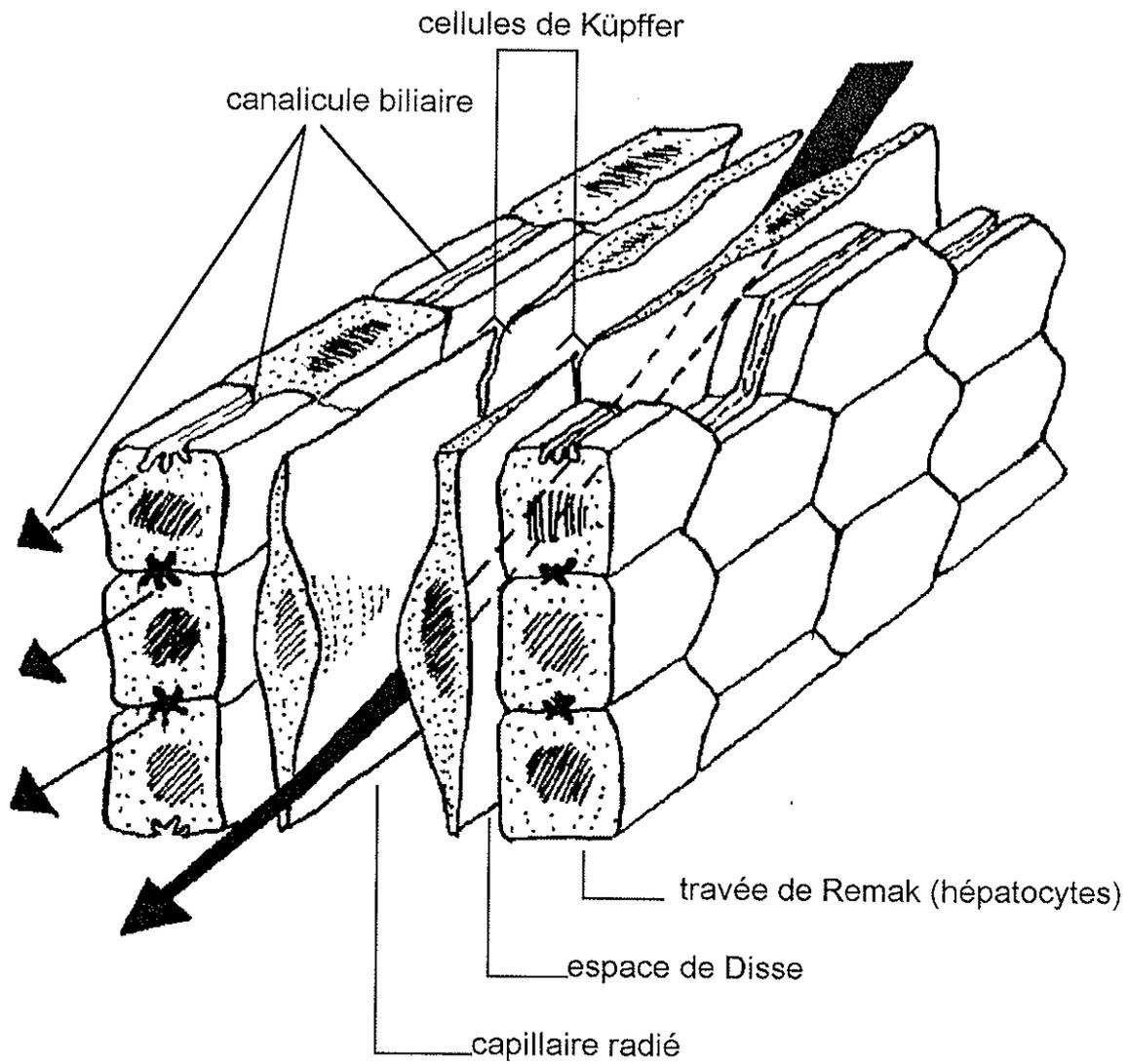


Figure n° 3 : Représentation tridimensionnelle des travées hépatocytaires, des capillaires radiaux, de l'espace de Disse et des canalicules biliaires.

Les hépatocytes sont des cellules polyédriques dont le diamètre moyen est de 20 à 30 μm . On estime qu'un foie normal contient 100 milliards d'hépatocytes. Les faces des hépatocytes sont en rapport soit avec les sinusoides par l'intermédiaire de l'espace de Disse (pôle vasculaire), soit avec un canalicule (pôle biliaire), soit avec un hépatocyte adjacent.

Le système biliaire commence en canalicule, espace sans paroi propre, simplement délimité par la membrane de deux ou trois hépatocytes adjacents (*Figure n° 4*).

De ce fait, les échanges entre le sang et les hépatocytes sont considérablement facilités. Pour 70 %, le réseau capillaire est de type veino-veineux (de la veine porte vers la veine centro-lobulaire et les veines sus-hépatiques). Les hépatocytes reçoivent ainsi le sang nécessaire pour assurer à eux seuls la presque totalité des fonctions hépatiques, tant exocrine (bile) qu'amphicrine en participant à la plupart des grandes voies métaboliques.

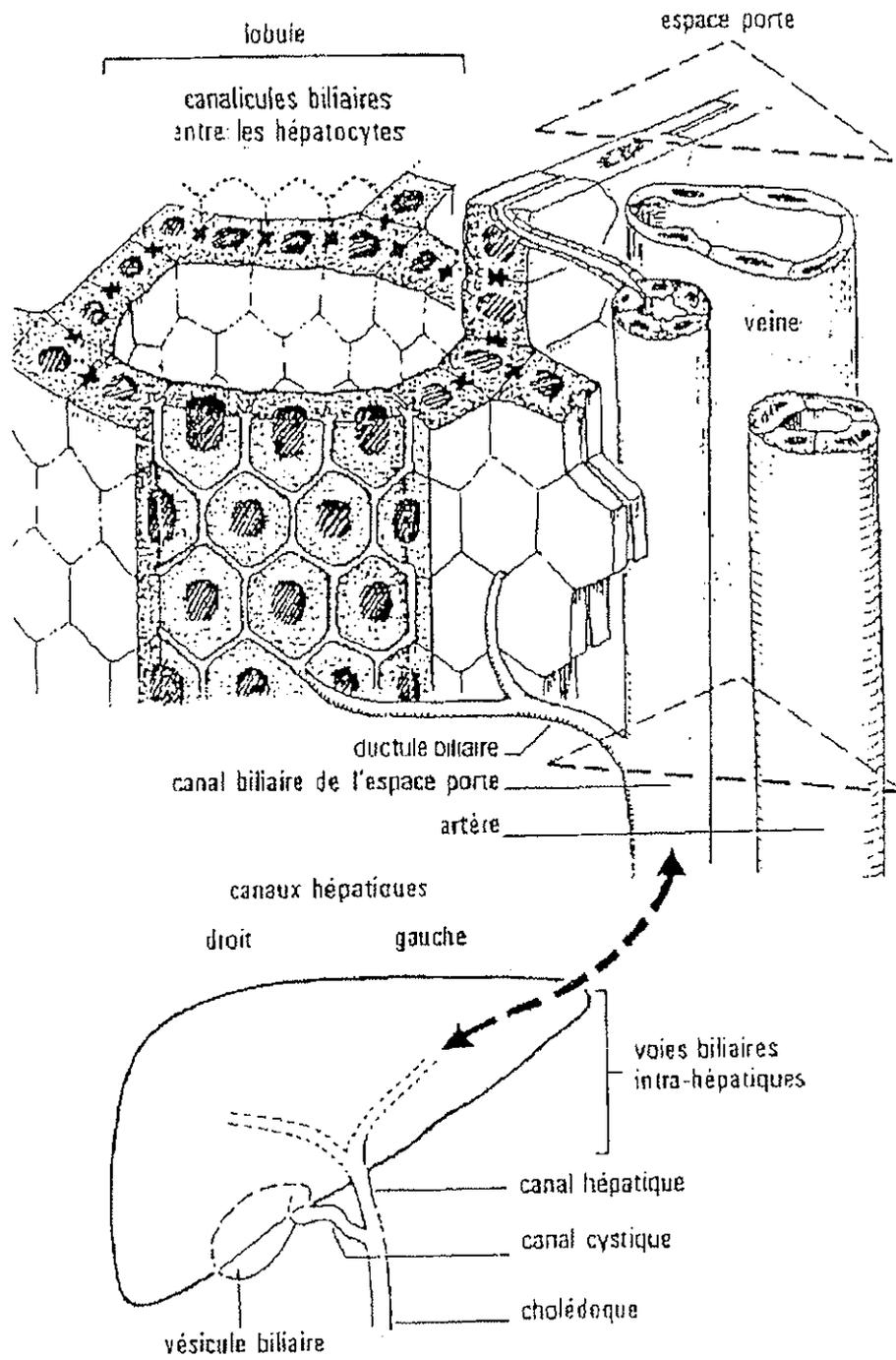


Figure n° 4 : Disposition anatomique et nomenclature des voies biliaires.

I.1.2. ANATOMIE DES VOIES BILIAIRES

I.1.2.1. Introduction

Les voies biliaires forment un système collecteur conduisant la bile, du hile du foie au duodénum. En effet, la bile sécrétée de façon permanente s'accumule dans un réservoir membraneux, la vésicule biliaire, branchée en dérivation sur les collecteurs principaux, et arrive par intermittence dans la lumière digestive.

Ainsi apparaît la notion de voie biliaire principale composée du canal hépatique et du canal cholédoque, et de voie biliaire accessoire composée de la vésicule biliaire et du canal cystique. La suppression sans dérivation de la voie biliaire principale est incompatible avec la vie, alors que la voie biliaire accessoire peut être supprimée (*Figure n° 5*) (7-9).

I.1.2.2. Anatomie descriptive

La bile sécrétée au pôle biliaire de l'hépatocyte va parcourir un réseau canalaire complexe intra-hépatique comportant :

- ♦ Des canalicules biliaires sans paroi propre mais formés par l'accolement des deux pôles biliaires des hépatocytes adjacents. Ils comportent de très nombreuses microvillosités, et à leur niveau sont localisées différentes activités enzymatiques, en particulier la 5-nucléotidase et les phosphatases alcalines.
- ♦ Des ductules biliaires reliant les réseaux canaliculaires inter-hépatocytaires au réseau canalaire portal intra-hépatique.
- ♦ Les canaux biliaires des espaces portes ou canaux inter-lobulaires comportant des cellules épithéliales cubiques reposant sur une membrane basale (paroi propre).
- ♦ Les canaux biliaires septaux formés par la réunion de plusieurs canaux inter-lobulaires.

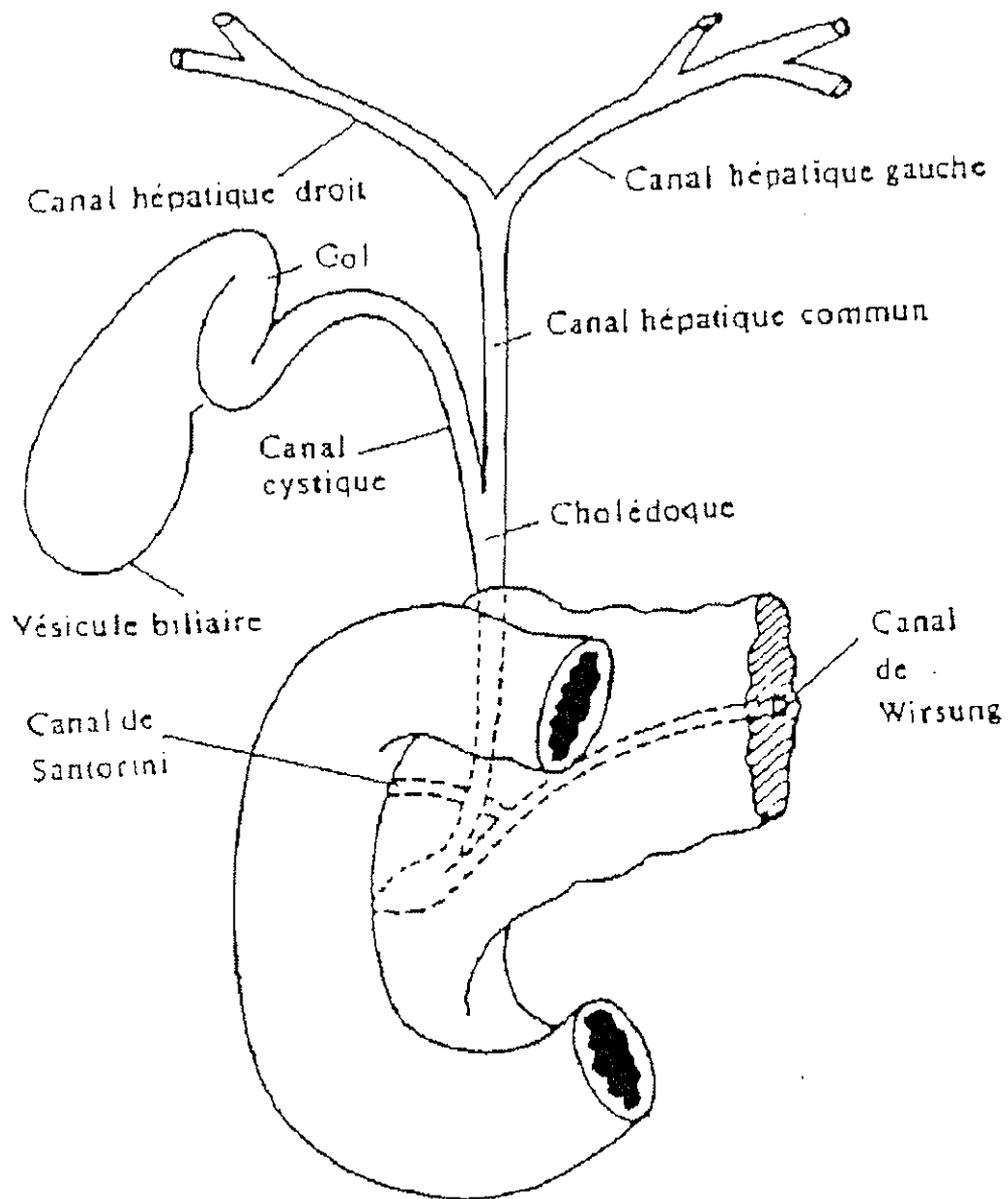


Figure n° 5 : Disposition des voies biliaires.

I.1.2.2.1. La voie biliaire principale

Elle trouve son origine au niveau du sillon transverse du foie (hile) où sont situées les deux racines du canal hépatique. La confluence des deux canaux se fait devant la partie haute de la veine porte. Le canal hépatique commun ainsi formé descend verticalement devant la veine porte puis progressivement sur le bord droit de cette dernière. Il est rejoint au-dessus du bord supérieur du premier duodénum par le canal cystique. La confluence des deux canaux forme le canal cholédoque. Le trajet du cholédoque s'incurve vers la droite pour gagner le bord interne du deuxième duodénum. Il s'abouche en principe au niveau de la partie inférieure de ce segment duodénal, dans l'ampoule de Vater (ampoule hépato-pancréatique), dilatation répondant à l'abouchement commun du canal pancréatique principal (ancien Wirsung) et du cholédoque. Au total, le canal hépatique commun a 3 cm de long et le cholédoque 6 cm.

Au niveau de l'abouchement de la voie biliaire accessoire dans le canal hépatique commun, il y a 2 cm d'accolement.

L'ampoule de Vater est munie d'un appareil sphinctérien complexe appelé sphincter d'Oddi (*Figure 6*), composé de fibres propres au cholédoque, de fibres propres au canal pancréatique principal et de fibres cravatant les deux canaux.

L'ampoule de Vater a pour rôle la régulation du flux biliaire duodénal et son système sphinctérien assure une fonction de valve anti-reflux (10, 11).

Le sphincter d'Oddi, par son mécanisme anti-reflux, limite la colonisation bactérienne du tractus biliaire à partir du duodénum et joue donc un rôle important comme barrière anatomique contre cette invasion bactérienne d'origine digestive. Sa destruction lors de la sphinctérotomie endoscopique ou chirurgicale est à l'origine de la forte colonisation bactérienne ascendante de la voie biliaire principale (12).

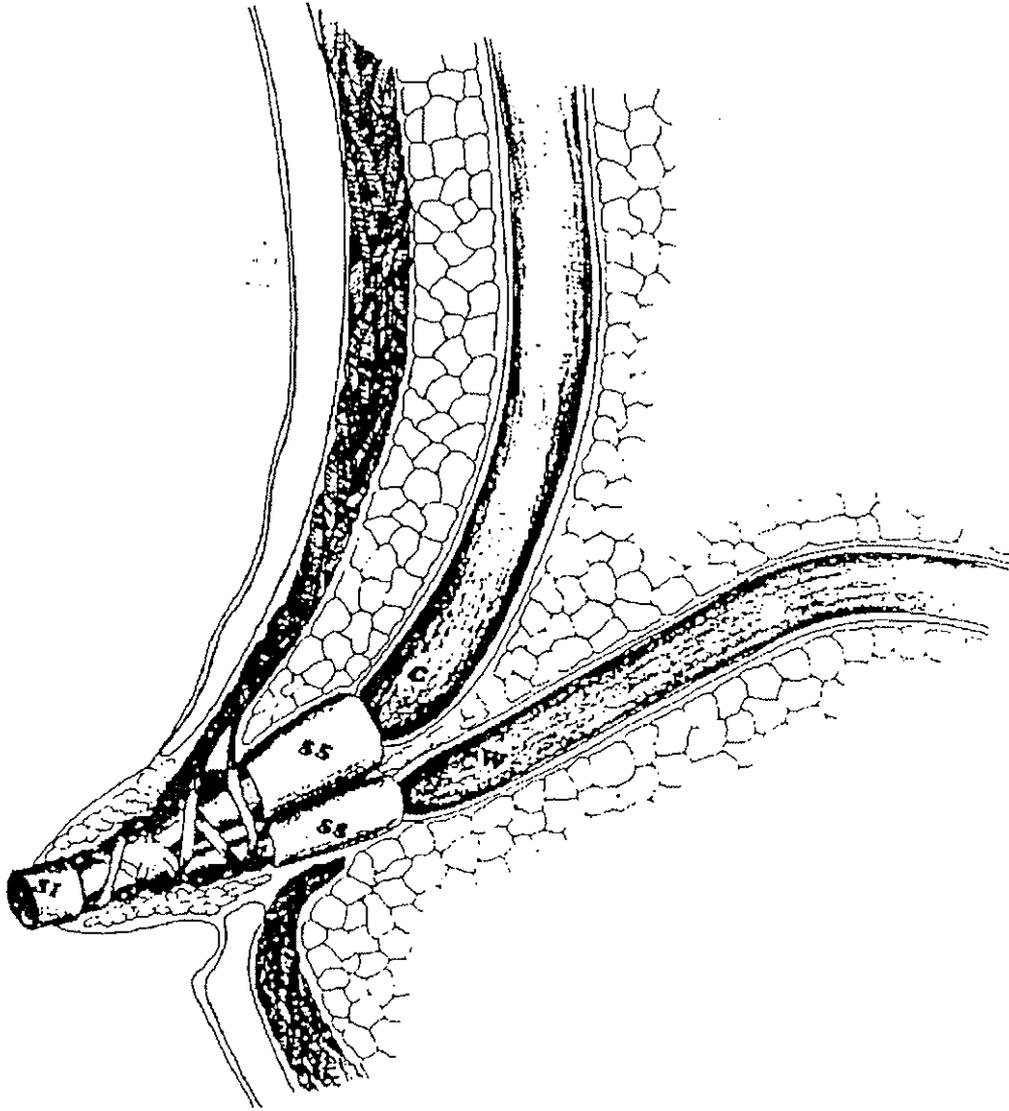


Figure n° 6 : Schéma du sphincter d'Oddi (C = cholédoque, W = canal de Wirsung, SS = sphincter supérieur, SI = sphincter inférieur).

I.1.2.2.2. La voie biliaire accessoire

La vésicule biliaire est un réservoir membraneux tapissé de péritoine, logée à la face inférieure du foie. Elle comprend 3 parties :

- ♦ **Le FOND** : mobile, recouvert de péritoine, en rapport avec la paroi abdominale.
- ♦ **Le CORPS** : c'est la partie adhérente, séparée du foie par la plaque vésiculaire. Le plan fibreux qui sépare normalement la vésicule de la fossette cystique contient des veinules portes accessoires.
- ♦ **Le COL** : ou bassinnet de Broca, portion dilatée qui est un lieu d'élection pour l'arrêt des calculs. A l'union du col et du canal cystique se trouve le sphincter de Lutkens.

La paroi vésiculaire est formée de trois tuniques :

- ♦ **Une couche externe séreuse** : le péritoine
- ♦ **Une couche moyenne, fibro-musculaire** : facteur de contractibilité sous la dépendance des sollicitations digestives.
- ♦ **Une couche interne muqueuse.**

Le canal cystique, long de 4,5 cm, se dirige obliquement et s'abouche sur la voie biliaire principale à laquelle il reste longuement accolé en canon de fusil.

I.1.3. LA BILE

I.1.3.1. Composition

I.1.3.1.1. La bile hépatique

La bile hépatique est un liquide jaune, limpide, sensiblement isotonique au plasma et renfermant 97 % d'eau. Elle est sécrétée par le foie, à raison de 600 ml par jour. On y trouve principalement :

- ♦ des électrolytes,
- ♦ des protéines,
- ♦ des phospholipides,
- ♦ du cholestérol,
- ♦ de la bilirubine,
- ♦ des sels biliaires
- ♦ des produits du catabolisme. (13-15)

I.1.3.1.2. La bile vésiculaire

La bile hépatique se transforme en bile vésiculaire grâce à des phénomènes de concentration et de sécrétion qui s'observent dans les voies biliaires ainsi que dans la vésicule biliaire.

La concentration de la bile repose sur une réabsorption d'eau, s'accompagnant d'une réabsorption des anions (Cl^- , HCO_3^-) et au contraire, d'un enrichissement de la bile en cations ; l'équilibre électrolytique étant maintenu par l'augmentation de la concentration en sels biliaires. L'agrégation de ces derniers en micelles explique qu'en définitive, la pression osmotique de la bile vésiculaire soit égale à celle de la bile hépatique, c'est-à-dire à celle du plasma.

I.1.3.1.3. Comparaison : Bile hépatique/Bile vésiculaire

	Bile hépatique	Bile vésiculaire
Osmolarité	284 mmol/kg	281 mmol/kg
pH	7,15	6,89
Bicarbonate	30 mmol/l	19 mmol/l
Chlorure	105 mmol/l	66,2 mmol/l
Phosphore	4,78 mmol/l	45 mmol/l
Potassium	4,8 mmol/l	12,8 mmol/l
Sodium	146 mmol/l	209 mmol/l
Calcium	2,6 mmol/l	3,7 mmol/l
Composés azotés	51 mmol/l	249 mmol/l
dont : - bilirubine	1,11 mmol/l	5,03 mmol/l
- protéines	1,8 g/l	4,5 g/l
Cholestérol	4,63 mmol/l	10,4 mmol/l
Phospholipides	3,2 mmol/l	33,3 mmol/l
Acides biliaires	13 mmol/l	75,3 mmol/l

Tableau 1 : Composition de la bile hépatique et de la bile vésiculaire : données physico-chimiques (16)

I.1.3.2. Formation de la bile

La formation de la bile par les hépatocytes, les canalicules et canaux biliaires représente la fonction exocrine du foie (17).

La sécrétion biliaire comporte trois composantes : deux composantes hépatocytaires ou canaliculaires, et une composante biliaire ayant son origine dans les voies biliaires.

La bile hépatocyttaire est élaborée par un processus de filtration osmotique, et est ensuite modifiée par réabsorption et sécrétion des ions organiques et inorganiques dans les canaux et canalicules (17). Elle est alors concentrée fortement au niveau de la vésicule biliaire où elle est stockée temporairement avant d'être libérée dans le duodénum en fonction de la demande digestive.

Le remplissage de la vésicule biliaire par la bile, sécrétée de façon permanente par les hépatocytes, se fait de manière passive grâce à un gradient de pression existant entre la vésicule et les voies biliaires en période interprandiale.

Lors des repas, l'arrivée d'aliments dans le duodénum déclenche, par voie neuro-hormonale, une contraction vésiculaire et une diminution du tonus du sphincter de l'ampoule hépato-pancréatique responsables de la vidange vésiculaire (18).

I.1.3.2.1. Formation de la bile hépatocyttaire

I.1.3.2.1.1. Fraction dépendante des acides biliaires

Elle est due au transport des acides biliaires, ceux-ci revenant par la circulation entéro-hépatique à l'hépatocyte. Dans la lumière canaliculaire s'établit un gradient osmotique le long duquel filtrent l'eau et les électrolytes. Il existe une relation linéaire entre l'excrétion des sels biliaires et la formation de bile.

Pour être transportés dans la bile, les acides biliaires doivent franchir successivement la membrane sinusoidale de l'hépatocyte, l'intérieur de

l'hépatocyte et la membrane canaliculaire. Ces différentes étapes nécessitent une captation, un transport intracellulaire et un transport canaliculaire.

I.1.3.2.1.2. Fraction indépendante des acides biliaires

En l'absence d'acides biliaires dans la bile, il persiste une sécrétion qui représente environ le tiers du débit total biliaire. Cette sécrétion serait liée en partie au transport dans la bile de glutathion.

I.1.3.2.2. Sécrétion biliaire des lipides

Un des rôles essentiels de la bile est d'excréter l'excès de cholestérol qui est une molécule insoluble dans l'eau. Sa solubilisation dans l'eau est mieux connue depuis l'élaboration de la théorie micellaire (19).

La sécrétion lipidique biliaire est régulée par la vitesse de sécrétion des sels biliaires, et par leur caractère hydrophobe.

I.1.3.2.3. Sécrétion biliaire des protéines

Les protéines biliaires ont pour rôle de servir d'inhibiteurs de cristallisation dans la prévention de la formation des microcristaux de cholestérol, ainsi qu'une fonction d'immunoprotection muqueuse en rapport avec les Ig A sécrétoires (17, 20).

Au total, les acides biliaires sont des détergents naturels dont le rôle est d'assurer la sécrétion biliaire des lipides et de participer activement à l'absorption intestinale des molécules insolubles dans l'eau.

I.2. ENDOPROTHESES BILIAIRES ET PATHOLOGIE HUMAINE

Les principales indications des prothèses biliaires sont les cancers inopérables de la tête du pancréas ou ceux de la voie biliaire principale.

La mise à sa place de ces drainages prothétiques peut être chirurgicale, percutanée, transhépatique ou endoscopique transpapillaire. Nous ne développerons, ici, que la voie endoscopique.

I.2.1. MISE EN PLACE DES PROTHESES PAR VOIE ENDOSCOPIQUE

L'abord endoscopique est pratiqué aussi souvent que possible, les indications du drainage percutané étant réservées aux échecs de la voie rétrograde.

Avant la mise en place d'une prothèse des voies biliaires, leur opacification est nécessaire. Elle s'effectue par voie endoscopique avec un endoscope à vision latérale. Il s'agit d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (technique sous anesthésie). Un produit de contraste (ex : TELEBRIX*) associé à un antibiotique (ex : CEFOBIS*) est injecté dans les voies biliaires par un cathéter passé dans l'endoscope. Le produit de contraste progresse sous contrôle de la scopie et, une fois les voies biliaires opacifiées et les clichés radiologiques développés, le choix de la longueur de la prothèse est déterminé.

La longueur de la prothèse varie suivant l'emplacement de la sténose : prothèse courte pour une sténose basse, prothèse longue pour une sténose haute. La mise en place d'une prothèse nécessite un endoscope avec un gros canal opérateur, et a lieu en quatre temps (21).

- ♦ Dans un premier temps, après sphinctérotomie, un fil-guide est introduit au-delà de la sténose toujours par l'intermédiaire de l'endoscope.
- ♦ Dans un deuxième temps, un guide-prothèse est glissé sur ce fil-guide. La prothèse est alors insérée sur ce guide.

- ◆ Dans un troisième temps, la prothèse est poussée dans la sténose à travers l'endoscope grâce à un pousse-prothèse. (*Figure 7*).

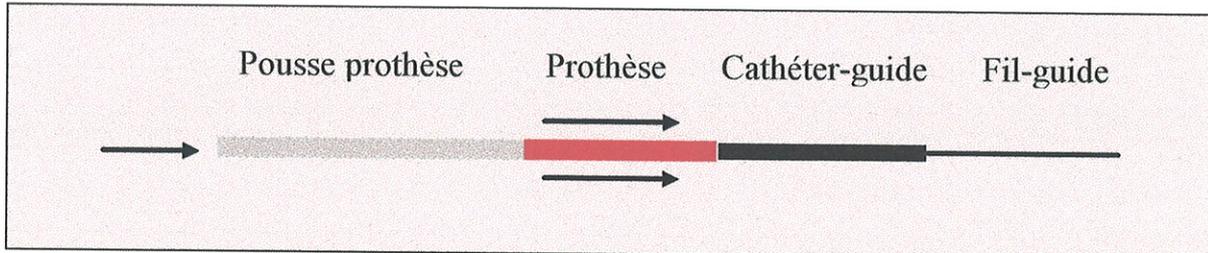


Figure n° 7 - Matériel d'insertion d'une prothèse biliaire en plastique.

- ◆ Dans un dernier temps, une fois la prothèse en place, le fil-guide et le guide-prothèse sont retirés. Un contrôle radiologique est alors effectué. Une prothèse en place doit dépasser de quelques millimètres dans le duodénum. Ainsi, elle peut être récupérée et changée facilement en cas d'obstruction. Pour cela, il suffit de prendre la prothèse obstruée avec une pince ou une anse à polype et de la remplacer par une nouvelle prothèse.

I.2.2. NATURE DES ENDOPROTHESES ET COMPLICATIONS

I.2.2.1. Les endoprothèses plastiques

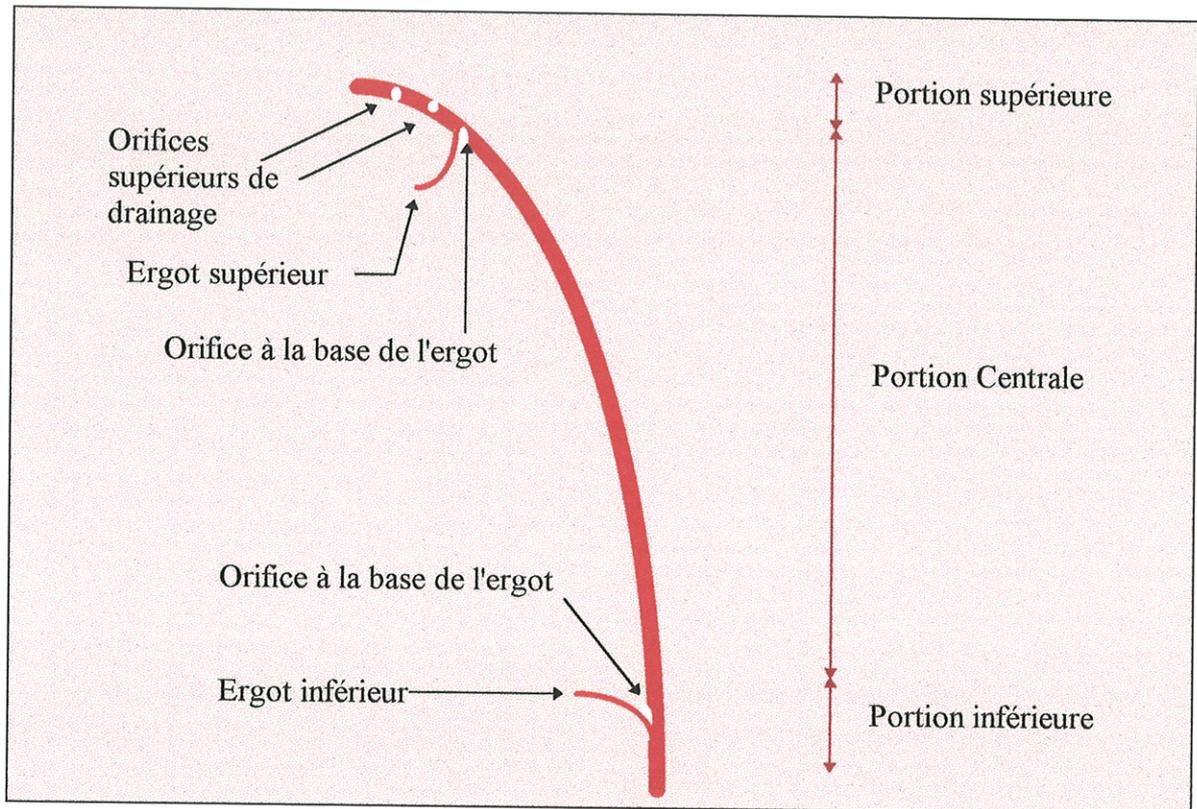


Figure n° 8 - Prothèse biliaire en plastique la plus utilisée

Le diamètre des prothèses est exprimé en French (un French = 0,33 mm). Il est intimement lié au diamètre du canal opérateur de l'endoscope, au caractère sténosant de la tumeur et à la sphinctérotomie.



Abondants dépôts pigmentaires bruns localisés à l'extrémité inférieure d'une endoprothèse biliaire en polyéthylène.

Rey et son équipe (22) ont montré *in vitro* que le flux biliaire était proportionnel au calibre interne de la prothèse, inversement proportionnel à la viscosité biliaire et à la longueur de la prothèse.

Les endoprothèses plastiques ont une longueur variant de 16 à 20 cm et un calibre de 7 à 10 French.

Le téflon fut initialement utilisé car sa surface interne était considérée comme parfaitement lisse, puis Lammer et son équipe (23) montrèrent que le taux d'occlusion des prothèses en téflon était supérieur à celui des autres matériaux. Les nouveaux copolymères (polyéthylène, polyuréthane, Percuflex*, silicone) sont plus souples et beaucoup plus lisses, et donc moins propices à la colonisation bactérienne ou à l'adhésion des protéines (23, 24).

Ces endoprothèses se divisent en trois parties :

- ◆ Une portion supérieure avec une extrémité effilée, siège d'orifices latéraux destinés au drainage des canaux biliaires secondaires.
- ◆ Une portion centrale de 5 à 7 cm de longueur.
- ◆ Une portion inférieure destinée à rester dans le duodénum.

Le taux de réussite du drainage endoscopique varie en fonction du niveau de la sténose. Les complications apparaissent dans 9 à 37,5 % des cas (25) et sont le plus souvent :

- ◆ **L'angiocholite** : elle est due à un mauvais drainage, soit par obstruction précoce de la prothèse, soit par impossibilité de drainer les différents lobes et segments dans les tumeurs du hile. La fréquence de l'angiocholite diminue après stérilisation du matériel et antibioprophylaxie. Elle diminue également en augmentant le diamètre des prothèses.
- ◆ **La perforation** : elle est due à la sphinctérotomie endoscopique ou à une fausse route du fil-guide.

- ◆ **L'obstruction** : précoce ou tardive, cette obstruction est observée dans les mois qui suivent la pose. Elle entraîne une angiocholite ou des perturbations du bilan hépatique. Le traitement le mieux adapté réside alors dans le remplacement du matériel prothétique.
- ◆ **La migration** : elle peut entraîner une obstruction secondaire voire une ulcération de la paroi externe du deuxième duodénum et/ou une perforation biliaire.
- ◆ **La fracture de l'endoprothèse.**
- ◆ **La sténose duodénale** : par accroissement du volume tumoral.
- ◆ **La cholécystite** : par obstruction du canal cystique.

I.2.2.2. Les endoprothèses métalliques expansives

Plus récentes, les prothèses métalliques expansives ont un diamètre interne après expansion qui avoisine 10 mm (contre 3,3 mm pour une prothèse plastique de 10 Frenchs), cette largeur étant l'atout essentiel dans l'efficacité du drainage (26, 27).

Les prothèses expansives sont constituées par une maille d'un métal biocompatible doué d'une mémoire flexible. Elles sont onéreuses et inextirpables. Deux catégories existent :

- ◆ Les endoprothèses à expansion par ballonnet (Strecker*)
- ◆ Les endoprothèses auto-expansives (Wallstent*)

Une 3ème catégorie, Endocoil*, est en cours d'évaluation.

(Figure n° 9)

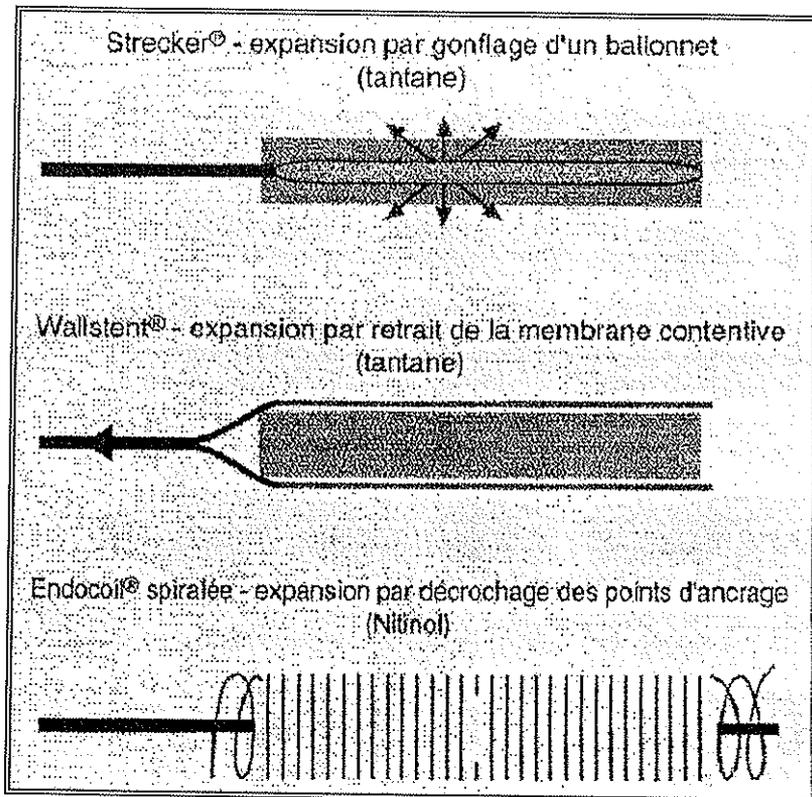


Figure n° 9 : Différents types de prothèses métalliques. (21)

Les problèmes liés à ce type de prothèses sont :

- ◆ Le raccourcissement de leur longueur.
- ◆ Leur coût, 20 fois supérieur à celui des prothèses classiques.
- ◆ Le risque de les positionner de façon non-adéquate.
- ◆ La présence d'un corps étranger métallique pouvant entraîner une hyperplasie épithéliale responsable d'une obstruction ou d'une érosion duodénale.
- ◆ La possibilité d'une expansion incomplète de la portion terminale de la prothèse et son envahissement tumoral.



Prothèse métallique autoexpansive après extraction.

Les bénéfices sont liés à leur calibre et à leur rigidité supérieure à celle des prothèses plastiques. L'obstruction survient plus tardivement qu'avec les prothèses classiques ; elle est liée à l'envahissement tumoral à travers les mailles de l'endoprothèse.

I.2.2.3. Conclusion

Les prothèses biliaires les plus utilisées actuellement sont en matière plastique, droites et d'un diamètre externe de 10 French (3,3 mm). Leur principal inconvénient est l'obstruction tardive qui apparaît dans environ 70 % des cas à 6 mois (21), en revanche elles sont d'un faible coût et leur extraction est relativement aisée.

I.3. LA LITHIASE BILIAIRE

I.3.1. PRINCIPAUX TYPES DE LITHIASES BILIAIRES

La lithiase biliaire est définie par la présence de calculs dans les voies biliaires. Il existe deux types de calculs biliaires :

- ♦ les calculs cholestéroliques
- ♦ les calculs pigmentaires.

Les calculs cholestéroliques contiennent en grande proportion du cholestérol auquel s'ajoutent des pigments biliaires.

Les calculs pigmentaires sont à base soit de polymères de bilirubine (calculs noirs), soit de bilirubinate de calcium (calculs bruns). Lors de l'obstruction d'endoprothèses biliaires, on retrouve dans de nombreux cas un matériau dont la composition physico-chimique est proche de celle des calculs pigmentaires, et notamment de celle des calculs bruns.

Ces deux types de calculs biliaires peuvent contenir du calcium. Quand la proportion de calcium dépasse 4 % en poids, les calculs deviennent opaques aux rayons X, donc spontanément visibles à la radiographie sans préparation. La calcification est fréquente dans les calculs pigmentaires noirs (environ 50 % des cas) et moins fréquente dans les calculs cholestéroliques (environ 10 à 20 % des cas), les calculs pigmentaires bruns étant radiotransparents (29).

I.3.2. THEORIE BACTERIENNE SUR LA FORMATION DES DEPOTS PIGMENTAIRES BRUNS

Des microcolonies bactériennes sont présentes au sein de la matrice dans plus de 80 % des calculs pigmentaires bruns. Elles semblent intervenir dans la physiopathologie de ces calculs de deux façons :

- ♦ Premièrement, par l'activité β -glucuronidasique bactérienne qui déconjugue la bilirubine glucuronoconjugée soluble pour former du bilirubinate de calcium amorphe qui précipitera.
- ♦ Deuxièmement, par l'activité phospholipasique A1 (lécithinases). Certaines bactéries comme *Escherichia coli* (*E. coli*) produisent une phospholipase A1 hydrolysant les lécithines et libérant alors les acides gras correspondants (acide palmitique, stéarique). Ces derniers pourront alors précipiter sous forme de sels de calcium insolubles.

Pour la majorité des auteurs (30-32), le bilirubinate de calcium représente plus de 50 % du calcul et le palmitate 20 à 25 % ; la présence de cholestérol en faible quantité (<10 %) peut être notée.

Pour Cetta (33) et Wetter (34), l'infection biliaire précède plus qu'elle ne suit la formation de ces calculs bruns et s'associe à la stase biliaire pour créer un véritable cercle vicieux. Cependant, Ho et son équipe (35) constatent que l'activité β -glucuronidasique endogène produite par le foie et retrouvée dans la bile humaine est plus importante en présence de calculs pigmentaires que dans un groupe contrôle alithiasique ou contenant des calculs cholestéroliques, et montrent en outre, qu'il existe un parallélisme entre le taux de déconjugaison de la bile et l'activité enzymatique endogène. Cette activité enzymatique endogène s'exercerait de façon optimale à un pH biliaire inférieur à celui de l'activité enzymatique bactérienne (pH = 5,2 vs 7 à 8) et jouerait un rôle majeur dans la formation de calculs bruns (35, 36).



Section transversale d'une endoprothèse biliaire en polyéthylène totalement obstruée par des dépôts pigmentaires bruns.

Enfin, l'activité anti-bactérienne des sels biliaires contribue à la stérilité de la bile. Elle serait fonction de l'hydrophobicité de ces molécules qui dépend du nombre et de l'orientation des groupes hydroxyles.

Sung (37) montre que les sels biliaires hydrophobes possèdent, *in vitro*, un pouvoir cytotoxique et bactériostatique supérieur aux sels biliaires hydrophiles. En outre, la lécithine, principal phospholipide de la bile, réduit les effets cytotoxiques des sels biliaires. Expérimentalement, les sels biliaires hydrophobes possèdent, de façon significative, un effet inhibiteur sur la croissance d' *E. coli*. *In vivo*, la forte proportion de sels biliaires hydrophiles dans la bile humaine, et la présence de formations micellaires mixtes contenant des sels biliaires et des phospholipides comme la lécithine expliquent la réduction significative du pouvoir bactériostatique des sels biliaires.

I.3.3. MECANISME D'OBSTRUCTION DES ENDOPROTHÈSES BILIAIRES : ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

Différents travaux (38-40) font état d'analyses par microscopie électronique à transmission, microscopie électronique à balayage et spectrophotométrie infrarouge à transformée de Fourier des dépôts obstruant les endoprothèses biliaires.

Il apparaît que le palmitate et le bilirubinate de Ca associés à la présence massive de mucoprotéines en sont les principaux constituants.

Les dépôts obstruant l'endoprothèse ne contiennent, en règle générale, pas de cholestérol et peu d'acides biliaires.

Il se forme initialement sur les parois prothétiques une matrice faite de débris cellulaires, de mucus sécrété par l'épithélium biliaire et surtout d'une substance amorphe constituée de protéines. Y sont parfois associées des structures fibrillaires (fibres alimentaires d'origine duodénale). Le développement de ce biofilm facilite l'adhésion de bactéries et se constitue en 6 à 12 semaines (32). Le glycocalix bactérien ainsi initié va favoriser la nidification et la multiplication bactérienne.



Endoprothèse biliaire en polyéthylène obstruée par des fibres alimentaires.

L'association microcolonies-substance amorphe formant le biofilm bactérien semble similaire au "sludge" biliaire à l'origine de la formation des calculs pigmentaires bruns.

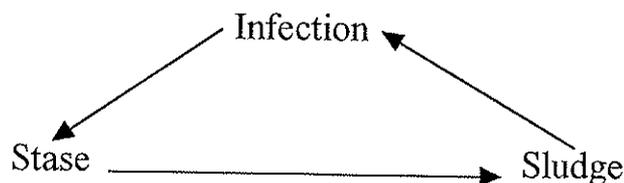
Les parois de l'endoprothèse sont rapidement enduites de protéines "hôtes", dont l'analyse révèle qu'il s'agit de protéines de haut poids moléculaire (13 et 16 kDa pour les deux plus importantes).

En résumé, la pathogénèse de l'obstruction des endoprothèses biliaires est initialisée par l'adhésion de bactéries à la surface de la prothèse par leur pili ou le glycocalix pour former un biofilm bactérien. Les activités bactériennes β -glucuronidasique et phospholipasique, sont alors à l'origine de la formation de bilirubinate de Ca amorphe et de sels calciques d'acides gras insolubles.

Avec le temps, la croissance du biofilm et l'agglomération progressive du "sludge" biliaire, entraînent l'occlusion de la lumière prothétique (32).

Le rôle majeur joué par les bactéries dans la genèse de l'obstruction des endoprothèses est, pour de nombreux auteurs (41-46), le mécanisme principal, de par l'adhésion initiale des bactéries sur la paroi interne mais aussi, du fait des activités β -glucuronidasique et phospholipasique engendrées par ces bactéries.

L'augmentation de la pression intra-luminale augmente la bactériémie locale (47) et crée ainsi un cercle vicieux :



Enfin, la paroi externe de la prothèse peut faire l'objet d'un dépôt dont la composition et le mécanisme de formation diffèrent peu de ceux des dépôts internes, excepté pour le rapport bilirubinate/palmitate de Ca (40). Cette différence serait expliquée par une stase biliaire accrue à l'extérieur de la prothèse.

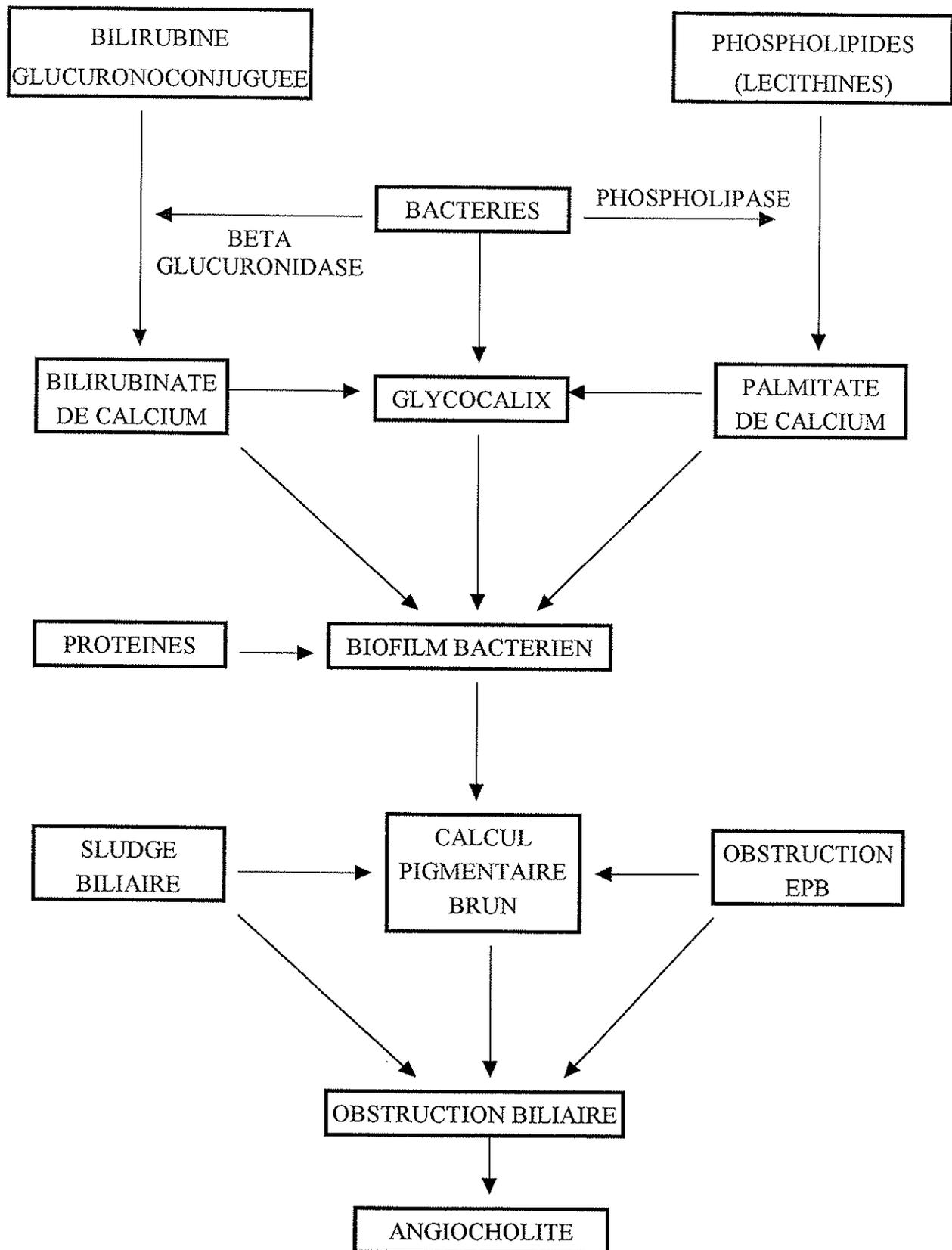


Tableau 2 : Biofilm bactérien, "sludge biliaire" et obstruction des prothèses biliaires d'après Sung (32).

**DONNEES
BACTERIOLOGIQUES SUR
LES ENDOPROTHESES
BILIAIRES**

II. DONNEES BACTERIOLOGIQUES SUR LES ENDOPROTHESES BILIAIRES

Ces données bactériologiques concernent les principaux germes rencontrés dans notre étude.

Ces germes sont référencés dans le tableau 3 de la partie expérimentale.

II.1. LES GERMES RENCONTRES

II.1.1. COCCIA GRAM POSITIF

II.1.1.1. *Micrococcaceae*

◆ *Staphylococcus*

Il s'agit de germes très répandus dans la nature. Ce sont des bactéries ubiquitaires.

Le germe rencontré, *Staphylococcus aureus*, fait partie de la flore normale de nombreux individus qui sont des "porteurs asymptomatiques", mais ces souches peuvent être à l'origine d'auto-infections ou contaminer d'autres individus.

Staphylococcus aureus va sécréter plusieurs toxines et enzymes. Parmi ces enzymes, on note :

- ⇒ Une coagulase libre qui provoque la coagulation du plasma humain.
- ⇒ Une coagulase liée.
- ⇒ La fibrinolysine ou staphylokinase qui est un activateur du plasminogène.
- ⇒ Une hyaluronidase.
- ⇒ Une nucléase (DNase)

On peut noter d'autres activités enzymatiques : notamment lipasiques, estérasiques, protéasiques, de même qu'une activité phosphatasique.

Les staphylocoques sont des cocci à gram positifs de 0,8 à 1 μm de diamètre disposés en amas, en diplocoques, en courtes chaînettes, voire en grappes typiques. Ils sont immobiles, asporulés, parfois capsulés. Les staphylocoques sont aéro-anaérobies facultatifs et produisent une catalase.

II.1.1.1.1. Streptococcaceae : Streptococcus et Enterococcus

Ce sont des cocci à gram positif de diamètre inférieur à 2 μm , sphériques ou ovoïdes, disposés en paires pour former des diplocoques et pouvant se présenter sous forme de chaînettes parfois longues. Ils ne sont pas sporulés, ne possèdent ni catalase, ni oxydase. Ils peuvent se développer en aérobiose, ont un métabolisme fermentatif et sont à considérer comme des anaérobies tolérant l'oxygène.

Les streptocoques non groupables sont ubiquitaires ; leur présence normale au niveau cutanéomuqueux explique qu'ils peuvent fréquemment être retrouvés dans les prélèvements.

Le développement d'une infection streptococcique dépend des capacités d'adhérence de la bactérie, celle-ci se fixant grâce aux fimbriae, aux protéines de surface, et aux acides lipoteichoïques.

Germes rencontrés : *Enterococcus faecalis*

Enterococcus faecium

Streptocoque non hémolytique

Streptococcus avium, *S. anginosus*, *S. mitis*, *S. oralis*

et deux *Streptococcus sp*

II.1.2. BACILLES A GRAM NEGATIF

II.1.2.1. Enterobacteriaceae

La famille des *Enterobacteriaceae* est constituée de genres bactériens qui sont rassemblés en raison de leurs caractères bactériologiques communs.

Ce sont des bacilles à gram négatif dont les dimensions varient de 1 à 6 µm de long et 0,3 à 1 µm de large, mobiles par une ciliature péritriche ou immobiles, se développant en aéro-anaérobiose, et ne possédant pas d'oxydase.

II.1.2.1.1. Escherichia coli

E. coli est une espèce commensale du tube digestif de l'homme. Dans l'intestin, *E. coli* est l'espèce aérobie quantitativement la plus importante. Cette espèce est le plus souvent mobile.

II.1.2.1.2. Citrobacter et Levinea

Les *Citrobacter* sont des bactéries commensales du tube digestif de l'homme.

Germes rencontrés : *Citrobacter freundii*
Citrobacter amalonaticus
Citrobacter diversus
Levinea

II.1.2.1.3. Klebsiella

Les *Klebsiella* sont des *Enterobacteriaceae* toujours immobiles, possédant une capsule et fermentant de nombreux glucides.

Germes rencontrés : *Klebsiella oxytoca*
Klebsiella pneumoniae

Ces espèces sont les plus souvent rencontrées. Elles sont présentes dans la flore fécale de l'homme et sont souvent présentes au niveau de la peau, des muqueuses et des voies respiratoires.

II.1.2.1.4. Enterobacter

Les *Enterobacter* sont des *Enterobacteriaceae* voisines des *Klebsiella* dont elles se distinguent par leur mobilité. Les *Enterobacter* sont des commensaux du tube digestif de l'homme. Ce sont des bactéries de l'hospitalisme.

Germes rencontrés : 3 *Enterobacter agglomerans*

1 *Enterobacter cloacae*

4 *Enterobacter sakazakii*

2 *Enterobacter aerogenes*

II.1.2.1.5. Proteus

Ces entérobactéries sont extrêmement répandues dans l'environnement. Ce sont des hôtes habituels du tube digestif de l'homme.

Germes rencontrés : *Proteus mirabilis*

Proteus vulgaris

Morganella morganii

Proteus mirabilis et *Proteus vulgaris* sont des bacilles très polymorphes. Dans une culture jeune, il peut exister des formes courtes et des formes longues. Les souches très mobiles sont pourvues de longs flagelles. *Proteus mirabilis* possède des pili qui permettent d'augmenter son adhérence.

II.1.2.2. *Pseudomonas*

Ce sont des bacilles à gram négatif, mobiles par une ciliature polaire, rarement immobiles, non sporulés, oxydase positif le plus souvent.

Aérobies strictes, ces bactéries sont chimio-organotrophes avec un métabolisme strictement respiratoire et comme accepteur terminal d'électrons l'oxygène en aérobiose. Ces germes sont très répandus dans la nature et caractérisés par leur résistance aux antibiotiques et aux antiseptiques.

Ce sont des bâtonnets droits et fins de 0,5 à 1,3 μm . Ils ont une mobilité très vive en aérobiose grâce à une ciliature polaire monotriche ou multitriche.

II.1.2.2.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Du grec Puon = pus et Kuanos = bleu foncé, le bacille pyocyanique est désigné sous le nom d'espèce *Pseudomonas aeruginosa*. C'est une bactérie qui vit normalement à l'état de saprophyte dans l'eau et le sol humide ou sur les végétaux. Elle peut vivre en commensale dans le tube digestif de l'homme.

Le bacille pyocyanique peut survivre et se multiplier dans une infinie variété de liquides et de milieux, sur des supports et des matériels surtout s'ils sont humides. C'est le germe type des infections hospitalières ou nosocomiales.

C'est un bacille à gram négatif de 1 à 3 μm de long et 0,5 à 1 μm de large. Parfois entouré d'une pseudocapsule appelée slime, sa caractéristique reste la production de pigments : la pyoverdine et la pyocyanine.

II.1.2.2.2. *Pseudomonas pickettii*

En raison de leurs exigences nutritives très modestes, les *Pseudomonas* peuvent survivre et se multiplier durant des mois dans un environnement humide.

II.1.3. BACILLES A GRAM POSITIF

II.1.3.1. Lactobacillus

Ce sont des bactéries à gram positif, anaérobies préférentielles. Elles sont immobiles, et se développent à pH acide (pH optimum de croissance à 5,5).

Ils sont très polymorphes, leur forme habituelle étant celle de bacilles fins et allongés. Leur métabolisme énergétique est fermentaire. *Lactobacillus* est retrouvé dans les produits laitiers : il est utilisé à la fois comme ferment acidifiant et comme producteur d'arôme. Il joue un rôle important dans la levée des pâtes à pain traditionnelles et est à l'origine du vieillissement des vins. Il participe à la conservation de certains aliments en abaissant le pH.

Plusieurs espèces font partie de la flore normale de la cavité buccale, du tractus intestinal et du vagin.

II.1.3.2. Clostridium

La plupart des espèces de *Clostridium* se retrouvent dans le milieu extérieur, mais aussi dans l'intestin et les selles de l'homme.

Ce sont des bacilles à gram positif, mobiles par ciliature péritriche ou immobiles. Ils produisent des endospores ovales ou sphériques qui peuvent déformer la bactérie.

Ce sont des bactéries anaérobies strictes dont la tolérance vis-à-vis de l'oxygène varie selon les espèces, quelques espèces pouvant pousser en présence d'oxygène.

Germe rencontré : *Clostridium sordellii*

Clostridium perfringens

Clostridium perfringens est présent dans la flore intestinale de l'homme. C'est un bacille à gram positif, trapu à bords parallèles et à bouts carrés de 1 µm sur 3-4 µm, immobile. Il est anaérobie strict, mais relativement tolérant à l'oxygène.

II.2. MECANISME DE L'INFECTION BACTERIENNE DANS LA SURVENUE DE L'OBSTRUCTION DES ENDOPROTHESES BILIAIRES

II.2.1. INVASION BACTERIENNE PAR LE SANG VEINEUX PORTAL

A l'état physiologique, la bile et son système de drainage sont stériles (12, 48).

Sung JY et son équipe (12), prolongeant les travaux initiaux réalisés sur le porc (49), confirment par une étude sur des chats, que la voie majeure d'invasion du tractus biliaire par des colonies d'*E. coli* est le sang veineux portal. Ils suggèrent de plus que les voies biliaires sont plus vulnérables à l'infection bactérienne lors d'obstruction chronique, du fait d'une sécrétion d'*E. coli* plus précoce et importante, et d'une diminution de l'activité phagocytaire des cellules de Küpffer à l'égard des bacilles à gram négatif.

II.2.2. TRANSLOCATION BACTERIENNE LORS DES OBSTRUCTIONS CHRONIQUES DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES (VBEH)

L'absence de bile dans l'intestin représente le premier facteur responsable de l'augmentation des endotoxines dans le sang veineux portal. Dans des conditions pathologiques comme l'obstruction biliaire, il existe une augmentation du passage des endotoxines à travers la barrière muqueuse intestinale. Deitch et son équipe (50) observent 33 % de translocation bactérienne dans les ganglions lymphatiques mésentériques après ligature de la voie biliaire principale, contre 5 % dans le groupe témoin de souris non opérées. Ils retrouvent le plus fréquemment *E. coli*, *Proteus mirabilis* ou *Staphylococcus*. La muqueuse intestinale sert de barrière vis-à-vis des endotoxines et des bactéries. Lors d'obstacles à l'écoulement biliaire, les bactéries du tractus gastro-intestinal vont traverser la barrière muqueuse et envahir les ganglions lymphatiques mésentériques. Cet envahissement bactérien intestinal, facteur majeur de la translocation bactérienne, est

favorisé par un dérèglement de l'écologie intestinale résultant d'une augmentation du nombre des bacilles à gram négatif, par une altération des défenses immunitaires (IgA), par des lésions de la muqueuse intestinale ou par une endotoxémie. Cette translocation bactérienne apparaît, pour Clements et son équipe (51), à un stade très précoce de l'obstruction biliaire, probablement en rapport direct avec une perturbation de la flore microbienne endogène du fait de l'absence de sels biliaires intra-intestinaux.

II.2.3. DEFICIENCE DU SYSTEME ANTI-REFLUX DUODENAL (SPHINCTER D'ODDI)

Le sphincter d'Oddi joue un rôle majeur de protection du tractus biliaire vis à vis de son invasion par la flore bactérienne duodénale. Sa destruction lors d'une sphinctérotomie endoscopique ou chirurgicale supprime cette barrière anti-reflux et favorise une colonisation bactérienne ascendante des voies biliaires (12).

De nombreux auteurs (32, 38, 52) mentionnent aussi un rôle important du sphincter vis-à-vis du reflux duodénal de fibres alimentaires, majorant ainsi les mécanismes obstructifs des endoprothèses.

Au total, la voie veineuse portale apparaît comme une source d'infection relativement importante, qui, associée à une diminution des capacités de détoxification bactérienne hépatique lors de l'obstruction biliaire, explique la vulnérabilité du tractus biliaire à l'invasion bactérienne (50).

II.3. SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ET DONNEES PHARMACOCINETIQUES

II.3.1. SENSIBILITE ET RESISTANCE : Etat des Connaissances actuelles

II.3.1.1. *Staphylococcus*

Les staphylocoques, notamment les souches méticilline-résistant (méti-R), posent de réels problèmes thérapeutiques car ils font partie, avec les bacilles à gram négatif aérobies, des principaux germes responsables d'infections nosocomiales. L'antibiothérapie des infections à souches méticilline-sensible (méti-S) est aisée ; elle associe le plus souvent une β -lactamine résistante à la pénicillinase (oxacilline) à un aminoside. Cette association, est constituée de deux molécules à activité bactéricide différée dans le temps : l'aminoside, concentration dépendant, est puissamment bactéricide durant la phase précoce (six premières heures), le relais est ensuite assuré par l'oxacilline, qui manifeste son activité bactéricide après 12 à 18 heures et empêche le développement de la population "moins sensible" aux aminosides. Si la souche possède un enzyme modificateur des aminosides, ces antibiotiques perdent leur intérêt principal d'où l'importance de détecter ces enzymes par une lecture interprétative de l'antibiogramme. Des propriétés analogues sont retrouvées dans l'association glycopeptides-aminosides sur les souches méticilline-sensibles. Les problèmes sont plus délicats dans le traitement des infections à staphylocoques méti-R. Ces souches échappent d'emblée à la puissante activité bactéricide des béta-lactamines et des aminosides. Il reste les glycopeptides, à activité bactéricide lente. Doit-on les associer à d'autres antibiotiques encore régulièrement actifs sur ces souches ? Les fluoroquinolones, lentement bactéricides sont intéressantes ; malheureusement, il reste aujourd'hui peu de souches méti-R encore sensibles à ces antibiotiques. Il en est de même de la rifampicine dont l'activité bactéricide semble très limitée. Plus intéressante est la fosfomycine encore régulièrement active sur ces souches. La plupart des souches de *S. aureus* méti-R sont, résistantes aux macrolides. L'activité des streptogramines est

diminuée pour ces souches puisque seul le composé n'appartenant pas à la catégorie des macrolides reste seul actif. L'activité bactéricide du cotrimoxazole est, elle, sujette à controverse à cause des dissociations observées *in vitro-in vivo*. L'activité bactéricide réduite de l'acide fusidique et la facilité avec laquelle il sélectionne des mutants résistants, font qu'il ne peut être utilisé que dans des cas particuliers.

II.3.1.2. Streptococcus - Enterococcus

Les entérocoques (*E. faecalis*, *E. faecium* et *E. durans*) sont relativement résistants aux antibiotiques.

Les pénicillines sont moins actives vis-à-vis des entérocoques que vis-à-vis des autres streptocoques. Les souches de *E. faecium* ont les CMI les plus élevées.

L'association de la pénicilline avec un aminoside demeure, en règle générale, synergique vis-à-vis de ces souches. Cependant, des souches de *E. faecalis* hautement résistantes à la gentamicine ont été décrites. En pratique, avant les résultats des examens de laboratoire, l'association pénicilline et gentamicine est la plus utilisée.

En l'absence de possibilité d'utiliser ces deux types d'association, il reste à employer un traitement comportant de la vancomycine.

II.3.1.3. Escherichia coli

Les souches de *E. coli* sont généralement sensibles aux antibiotiques actifs sur les bacilles à gram négatif : amino-pénicillines, céphalosporines, quinolones, aminosides, triméthoprime-sulfaméthoxazole.

II.3.1.4. Klebsiella

Les *Klebsiella* ont une résistance naturelle à l'ampicilline et la carbénicilline. Elles sont normalement sensibles aux céphalosporines. Des enzymes récemment caractérisées, CTX-1 et SHV-2, rendent les souches qui les produisent résistantes aux uréidopénicillines, à toutes les céphalosporines (excepté les céphamycines) et aux monobactames. Ces nouvelles β -lactamases plasmidiques (β -lactamases à spectre étendu) sont inhibées par l'acide clavulanique.

La majorité des souches héberge des plasmides R qui rendent ces souches résistantes à de nombreux antibiotiques.

II.3.1.5. Enterobacter

Les *Enterobacter* sont souvent très résistants aux antibiotiques. *E. cloacae* a une résistance naturelle à l'ampicilline et à la céfalotine. Un pourcentage important des souches est résistant à la carbénicilline, à la gentamicine, aux tétracyclines, au chloramphénicol, aux sulfamides et au triméthoprime.

Certaines souches de *E. cloacae* initialement sensibles au céfotaxime peuvent devenir résistantes aux céphalosporines de troisième génération au cours d'un traitement par une de ces céphalosporines. Il s'agit soit de l'induction d'une céphalosporinase chromosomique, soit de la sélection d'un mutant dérégulé produisant à haut niveau cette céphalosporinase.

L'enzyme en cause est une β -lactamase de la classe I de Richmond et Sykes. Elle inactive les molécules récentes à l'exception de l'imipénème. Elle n'est pas inhibée par l'acide clavulanique.

Ce mécanisme de résistance, fréquent chez *E. cloacae*, peut aussi être rencontré chez les principales espèces d'*Enterobacteriaceae* et chez *Pseudomonas aeruginosa*.

II.3.1.6. Proteus

Ces entérobactéries ont une résistance naturelle à la colistine et à la tétracycline.

Il est classique d'opposer les "*Proteus indole (-)*" (généralement plus sensibles aux antibiotiques, notamment aux β -lactamines) aux "*Proteus indole (+)*" souvent multirésistants. *P. stuartii* et *M. morgani* peuvent poser des problèmes difficiles d'antibiothérapie. Ils restent néanmoins généralement sensibles à l'amikacine et aux céphalosporines de 3^{ème} génération. A l'exception des souches de *Providencia* ; ces entérobactéries sont habituellement sensibles aux nouvelles fluoroquinolones.

II.3.1.7. Pseudomonas

P. aeruginosa n'est sensible qu'à quelques familles d'antibiotiques et le choix d'un traitement est donc important. Malgré l'efficacité de certains de ces antibiotiques, le succès n'est souvent que relatif et l'effort de lutte contre les infections à bacille pyocyanique doit passer avant tout par la prévention : mesures d'hygiène.

P. aeruginosa est résistant à de nombreux antibiotiques, (benzylpénicillines, aminopénicillines, céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} générations, phénicolés, tétracyclines, triméthoprime).

Le choix d'une β -lactamine pourra se faire en fonction de l'antibiogramme parmi les carboxypénicillines (ticarcilline), les acyluréidopénicillines (azlocilline, pipéracilline), acylpénicillines (apalcilline), certaines céphalosporines (céfaperazone, cefsulodine et ceftazidime étant les plus actives actuellement), monobactam (aztréonam), carbapénème (imipénème). En outre, l'association la plus efficace d'une bêta-lactamine à un aminoside sera souvent recherchée afin d'être rapidement bactéricide. Parmi les aminosides plusieurs phénotypes de résistance sont observés, l'amikacine restant la plus active. La diminution de la perméabilité aux β -lactamines affectant également les aminosides rend certaines souches particulièrement résistantes. *P. aeruginosa* est résistant à l'acide nalidixique mais la

nouvelle génération de quinolones a une activité intéressante : la péfloxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine, mais surtout la ciprofloxacine donnant les CMI les plus basses.

Les aminosides et certaines bêta-lactamines récentes souvent associés restent actuellement des antibiotiques de première intention dans le traitement des infections à bacille pyocyanique.

La sensibilité de *P. aeruginosa* à la colistine est pratiquement constante.

II.3.1.8. Clostridium

La prophylaxie, aux infections par *Clostridium*, se fait aujourd'hui par association d'une pénicilline au métronidazole.

Le traitement repose sur l'usage de la pénicilline G ou de l'ampicilline. Les céphalosporines ont une activité médiocre.

On a observé des résistances plasmidiques portant sur :

- ◆ tétracycline, chloramphénicol (plasmide transférable),
- ◆ macrolides, lincosamides (plasmide non transférable).

II.3.2. MECANISMES MOLECULAIRES DE LA BACTERICIDIE

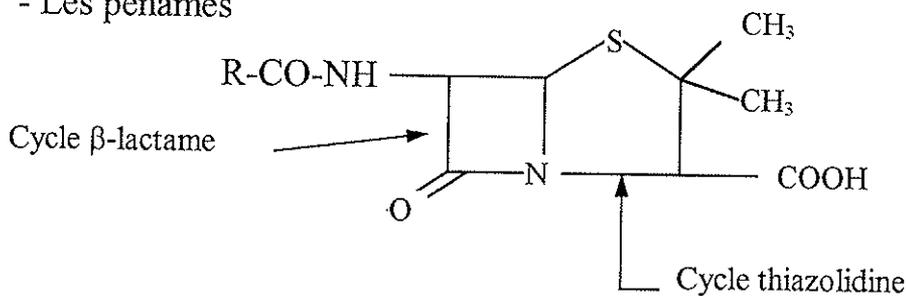
II.3.2.1. Les β-lactamines

Très tôt dans l'étude des mécanismes d'action des β-lactamines, il est apparu que leur effet antibactérien est dû en grande partie à l'interférence avec le métabolisme de la paroi cellulaire et, en particulier, avec celui de son principal constituant structural, le peptidoglycane. Ce peptidoglycane est un polymère de disaccharides. Chaque chaîne est constituée d'une alternance de N-acétyl-glucosamine et d'acide muramique. La formation de cette molécule linéaire, soluble dans l'eau n'est pas inhibée par les β-lactamines. Secondairement, les différentes chaînes sont reliées entre

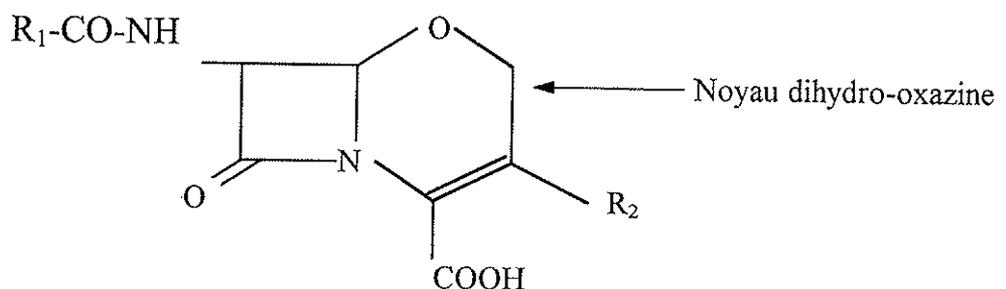
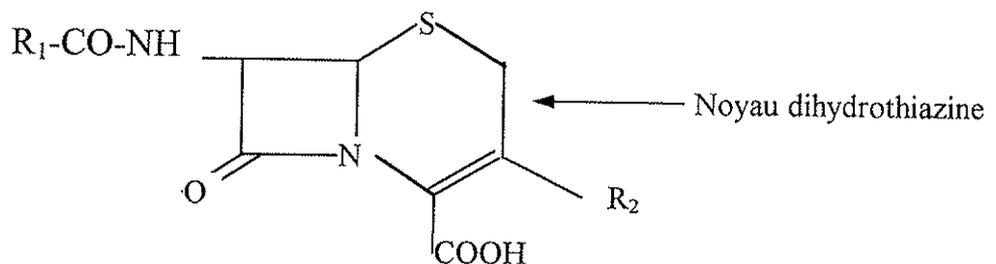
elles par des ponts interpeptidiques, avec formation de liaisons D-ala-D-ala entre les chaînes latérales de l'acide muramique. Dans cette réaction, le complexe acyl D-ala-enzyme réagit, soit avec le groupement aminé d'une autre chaîne, réalisant une transpeptidation, soit avec l'eau, réalisant une carboxypeptidation sans formation d'un pont interpeptidique. Cette étape est essentielle car elle permet la formation d'un polymère rigide et insoluble dans l'eau. Ainsi, les β -lactamines inhibent les stades finaux de formation de cette macro-molécule. Les conséquences cellulaires sont l'arrêt de la croissance, des changements morphologiques et souvent la bactéricidie avec lyse. Si les mécanismes moléculaires de la fixation des β -lactamines sur la "*pénicillin-binding protein*" (récepteur) ainsi que ceux de l'inhibition de la biosynthèse du peptidoglycane commencent à être élucidés, nous ignorons encore presque tout des bases moléculaires des corrélations entre ces phénomènes et les effets bactériostatiques et bactéricides ultérieurs qui en découlent.

Formules générales :

1° - Les pénames



2° - Les céphalosporines



II.3.2.2. Les aminosides

Les antibiotiques aminosidiques sont des molécules de petite taille (PM de l'ordre 500 à 1000) constituées de plusieurs cycles substitués par des fonctions amines et hydroxyles notamment, et dont certains sont des cycles sucrés. Ils sont utilisés en thérapeutique depuis la découverte de la streptomycine par Waksman en 1944. Ces composés sont largement utilisés en thérapeutique dans le traitement des infections bactériennes sévères, principalement en milieu hospitalier. Ils bénéficient du double avantage de présenter un large spectre associé à une puissante efficacité qui est très certainement due à l'appartenance de ces molécules à la classe des antibiotiques bactéricides. Les aminosides sont aussi indiqués chaque fois qu'il faut "frapper vite et fort" et notamment dans le cadre des infections nosocomiales. Par contre, leur toxicité est un facteur limitant la prescription.

Aminosides naturels	Aminosides synthétiques
Gentamicine	Amikacine
Streptomycine	Netilmicine
Tobramycine	
Kanamycine	

Les aminosides sont des inhibiteurs de la traduction dont les effets sont multiples et dépendent de la molécule considérée. Pour expliquer la bactéricidie, on note d'une part, une fixation irréversible au ribosome et, d'autre part, un certain nombre d'effets secondaires dont le principal est un blocage des systèmes de sécrétion avec altération de la membrane bactérienne (53).

II.3.2.3. Les quinolones

Depuis l'apparition sur le marché de la norfloxacine, de la péfloxacine, de l'ofloxacine et de la ciprofloxacine, l'intérêt suscité par les quinolones a connu un accroissement considérable (54, 55). La figure 10 qui montre des quinolones de première génération et des nouvelles quinolones, permet de voir que les modifications essentielles qui ont conduit à la nouvelle génération, dite des fluoroquinolones, est la présence d'un atome de fluor et d'un cycle pipérazinique sur le noyau aromatique.

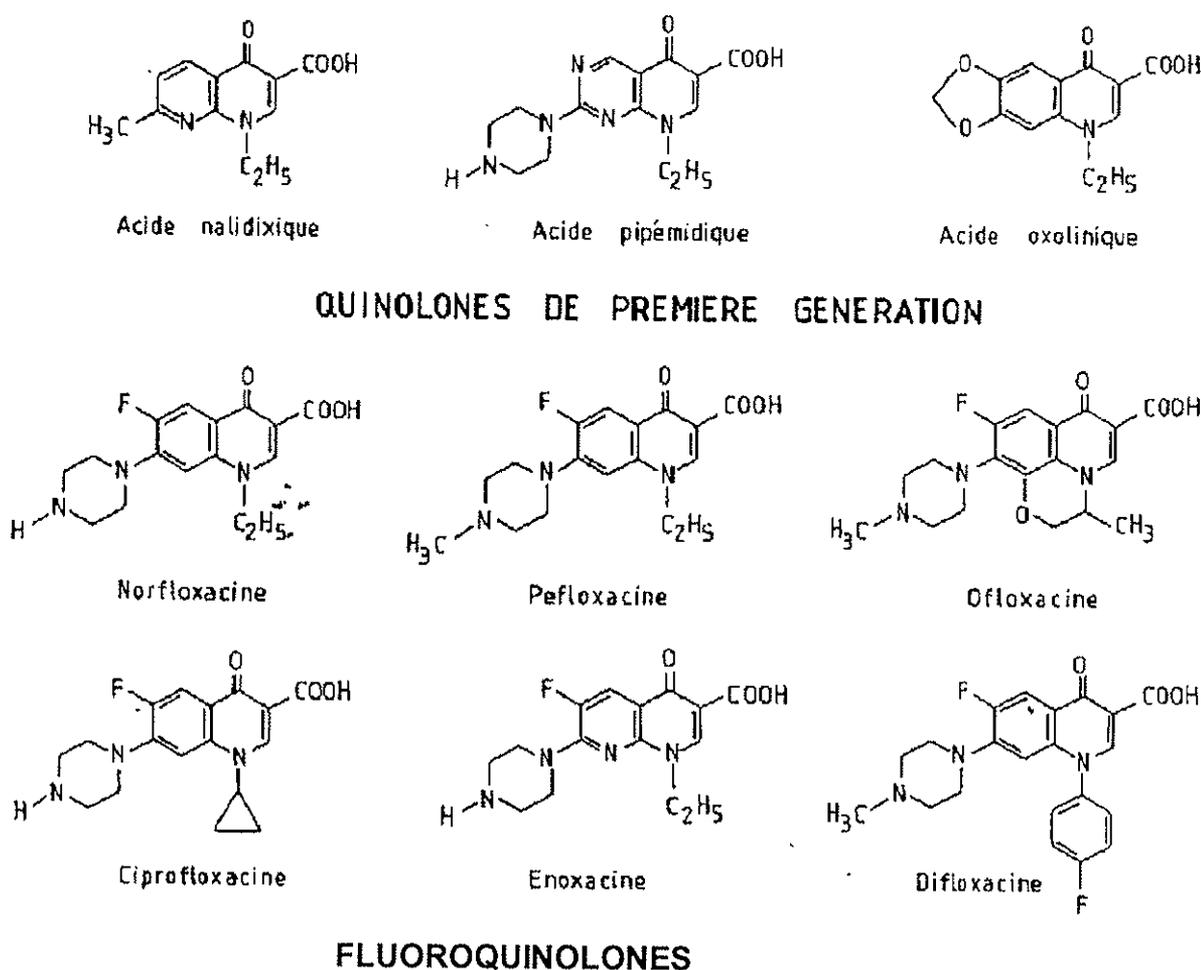


Figure n° 10 : Structure chimique de quelques quinolones.

Ces modifications ont amené une extension du spectre vers les bactéries à gram négatif et d'intéressantes propriétés pharmacocinétiques.

Bien que les éléments qui se produisent entre l'inhibition de la gyrase (enzyme bactérienne, seule capable d'introduire des super-tours négatifs dans l'ADN circulaire fermé) et la mort de la cellule ne soient pas encore tous élucidés, il est certain que le processus qui conduit à cette mort est un processus actif puisqu'il exige une synthèse d'ARN et de protéines efficaces (56). La gyrase est réellement la cible dont la perturbation par les quinolones conduit à la mort cellulaire. Mais l'action des quinolones n'est pas strictement équivalente à l'inactivation de la gyrase, et la simple inhibition de l'activité de surenroulement n'explique pas l'inhibition de la synthèse d'ADN.

Celle-ci vient de la formation de complexes quinolone-gyrase-ADN qui bloquent la fourche de réplication et/ou le mouvement de l'ADN, donc sa synthèse. Par ailleurs, ces complexes conduisent à la création de coupures des deux brins de l'ADN. A ce moment une séparation des brins se produit et l'ADN simple brin ainsi libéré agit comme un signal induisant le système SOS (gènes). Ce système a divers effets physiologiques dont l'arrêt de la respiration et de la division qui vont conduire à la mort de la cellule. Ce n'est donc pas l'inhibition du surenroulement qui est nécessaire, mais il suffit que de faibles quantités de quinolone produisent quelques coupures dans l'ADN pour que le processus SOS finalement létal se mette en route.

II.3.2.4. Macrolides - Lincosamides

Macrolides et lincosamides sont apparentés. En effet, l'apparition d'une résistance vis-à-vis d'un antibiotique du groupe rend la bactérie souvent réfractaire à tous les partenaires du groupe (57-59). Les membres de la famille des macrolides possèdent un macrocycle lactonique à 12, 14 ou 16 atomes. Les trois sous-groupes majeurs sont ceux de l'érythromycine, de la carbomycine et de la spiramycine. Les membres les plus connus de la famille des lincosamides sont la lincomycine et la clindamycine.

II.3.2.5. Le chloramphénicol

La molécule comprend trois parties : un noyau aromatique avec un groupement nitré en position para, une chaîne aminopropanediol et une chaîne dichloroacétyle (60) (Figure n° 11).

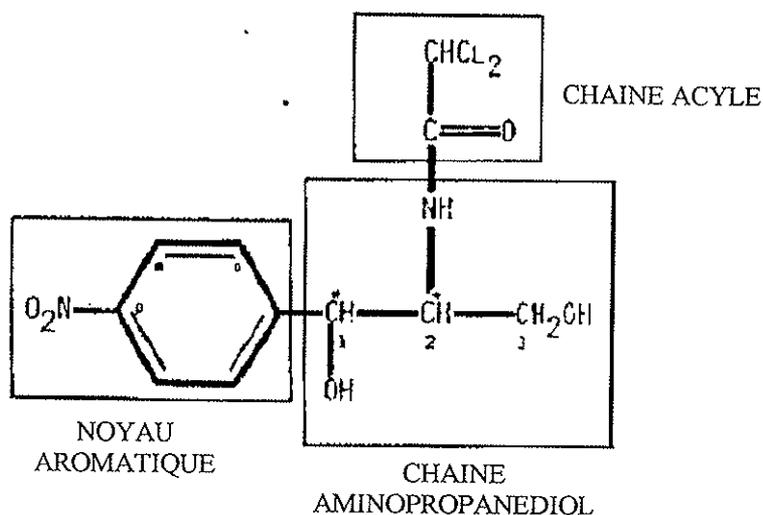


Figure n° 11 - Structure chimique du chloramphénicol
 (* = carbone asymétrique ; le thiamphénicol est obtenu en substituant $-\text{NO}_2$ par $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)

Grâce aux multiples possibilités de substitution offertes par la structure du chloramphénicol, de nombreux dérivés ont été synthétisés et ont permis de dégager des éléments de relation structure-activité (61, 62) suivants :

Noyau aromatique : les propriétés stériques du cycle ne sont pas essentielles pour l'activité ; le noyau lui-même et le groupement nitré peuvent être remplacés sans que l'activité soit supprimée. Cependant l'activité optimale est obtenue avec le groupement nitré en para ; aucun des nombreux dérivés obtenus ne possède le niveau d'activité intrinsèque du chloramphénicol.

Chaîne aminopropanediol : la chaîne aminopropanediol présente deux atomes de carbone asymétriques ; ainsi 4 stéréoisomères sont théoriquement possibles dont seul l'énantiomère D-thréo possède une activité intéressante. L'intégrité de la chaîne dans cette configuration est essentielle pour l'activité ; en effet, la substitution de l'un des deux groupes hydroxyles, la suppression ou l'allongement de l'alcool terminal et la méthylation sur le carbone 2 rendent la molécule bactériologiquement inactive ; d'ailleurs, la résistance au chloramphénicol est imputable à un plasmide bactérien qui code pour la formation d'une acétyl-transférase, elle-même responsable de l'acétylation des deux groupes hydroxyles de la chaîne propanediol. La substitution du groupe hydroxyle terminal par un atome de fluor est un moyen de contourner la résistance au chloramphénicol par l'obtention de produits à activité partiellement restaurée.

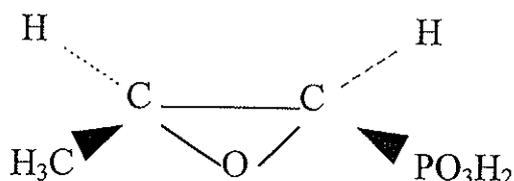
Chaîne acyle : le retrait de cette chaîne latérale entraîne une perte presque totale de l'activité. Les nombreuses substitutions effectuées sur la chaîne ont donné lieu à des produits moins actifs. En règle générale, l'activité est diminuée en fonction de l'allongement de la chaîne qui, en fait, réduit la pénétration de la molécule vers son site d'action à l'intérieur de la cellule bactérienne. Le chloramphénicol est un antibiotique qui agit essentiellement en bloquant la réaction de la peptidyl-transférase de la sous-unité 50S des ribosomes de cellules procaryotes. Il possède un large spectre d'activité avec un effet létal sur *Haemophilus*, *Neisseria* et *Salmonella typhi* à des concentrations voisines des concentrations minimales inhibitrices (CMI), mais n'est bactéricide vis-à-vis des staphylocoques et des entérobactéries qu'à des concentrations de l'ordre de 500 µg/ml. De ce fait, le chloramphénicol est généralement considéré comme un agent bactériostatique.

Cet effet bactériostatique pourrait s'expliquer par une liaison partiellement réversible avec le ribosome et par une action dans le cours de la deuxième étape d'élongation de protéosynthèse, alors que les aminoglycosides agissent sur la première étape d'initiation.

II.3.2.6. Fosfomycine

La fosfomycine est un antibiotique original de par sa structure chimique, son mode de pénétration dans la cellule bactérienne, son mécanisme d'action et son absence de toxicité sur les cellules humaines. La fosfomycine ou acide L-cis-1, 2 époxy-propyl-phosphorique comporte deux caractéristiques structurales rares chez les antibiotiques naturels : un noyau époxyde, et une liaison phosphore-carbone. Son faible poids moléculaire (PM = 138), son hydrosolubilité, et sa polarité favorisent la formation de sels de calcium et de sodium très stables (63).

Structure :



Son mode de pénétration dans la bactérie est particulier puisqu'il fait appel à des mécanismes de transport. Elle agit en inhibant une étape précoce de la biosynthèse du peptidoglycane présent comme constituant essentiel des parois bactériennes, mais absent des cellules humaines, ce qui présage une excellente tolérance chez l'homme (64).

La fosfomycine est un antibiotique bactéricide à large spectre, actif aussi bien sur les aérobies à gram positif et négatif que sur les anaérobies à gram positif, et souvent actif sur les bactéries multirésistantes isolées en milieu hospitalier (65).

L'émergence de mutants résistants sélectionnés par un mécanisme chromosomique interdit l'utilisation en monothérapie, cependant une synergie quasi-systématique avec les autres classes d'antibiotiques rend la fosfomycine parfaitement utile en traitement associé.

II.3.2.7. Les glycopeptides

Les glycopeptides connaissent aujourd'hui un regain d'intérêt dû à leur effet très prononcé contre un grand nombre de bactéries à gram positif souvent multirésistantes aux autres antibiotiques. Leur utilisation a pendant longtemps été limitée par une toxicité très élevée due à des difficultés de purification.

Ces problèmes ont pu être partiellement résolus grâce à l'amélioration des technologies d'extraction et à la découverte de nouvelles molécules. Les deux représentants de cette famille d'antibiotiques utilisés en clinique, sont la vancomycine et la teicoplanine (66, 67).

Les glycopeptides sont des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane, principal constituant de la paroi bactérienne, et le mécanisme exact de leur activité bactéricide n'est pas encore totalement élucidé.

II.3.2.8. Sulfamides et triméthoprime

Les sulfamides constituent un exemple parfait d'antimétabolites en raison de leur parenté structurale avec l'acide p-aminobenzoïque (PAB) et de la compétition avec ce substrat naturel.

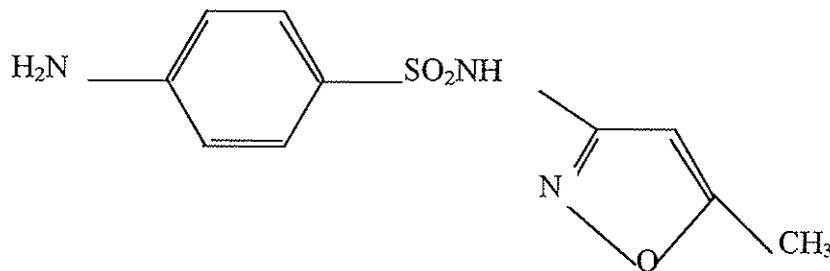
Ces propriétés les distinguent de la plupart des autres antibiotiques actuellement utilisés. Etant donné que presque tous les germes pathogènes synthétisent les folates de novo, les sulfamides possèdent un spectre antibactérien très large. Ils ont tous le même mécanisme d'action mais se différencient du point de vue de l'activité, de la solubilité et par leurs demi-vies d'élimination.

Les sulfamides sont bactériostatiques en limitant la croissance bactérienne par inhibition de la synthèse microbienne de l'acide folique. Ainsi, il y a diminution de synthèse des nucléotides bactériens et inhibition de la croissance. De tous les antagonistes des folates, qui possèdent une activité antibactérienne, le triméthoprime est le plus important. Il inhibe la synthèse des tétrahydrofolates par inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR) bactérienne. La spécificité de cette inhibition est puissante. La DHFR est,

en elle-même, une enzyme essentielle pour la cellule bactérienne. La délétion du gène *fol* est létale et ne peut pas être compensée par supplémentation de produits finaux du métabolisme de l'acide folique. Ainsi, la triméthoprine va potentialiser l'activité du sulfaméthoxazole par inhibition séquentielle de la synthèse.

Rarement utilisés seuls, le triméthoprine et le sulfaméthoxazole (association d'un inhibiteur de la DHFR avec un sulfamide) association nommée cotrimoxazole (DCI), représentent un agent thérapeutique à large spectre fréquemment utilisé (*Figure n° 12*).

Sulfaméthoxazole



Triméthoprine

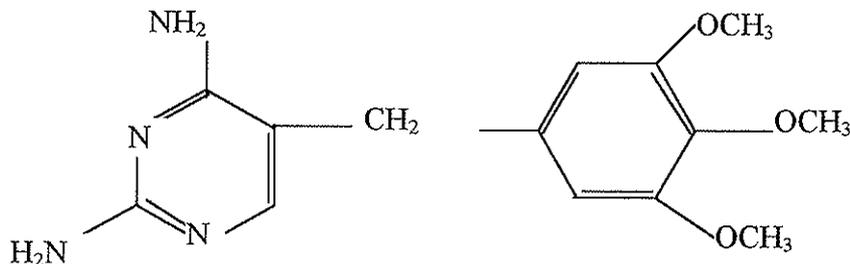


Figure n° 12 - Représentation plane du sulfaméthoxazole et du triméthoprine

II.3.2.9. La rifampicine

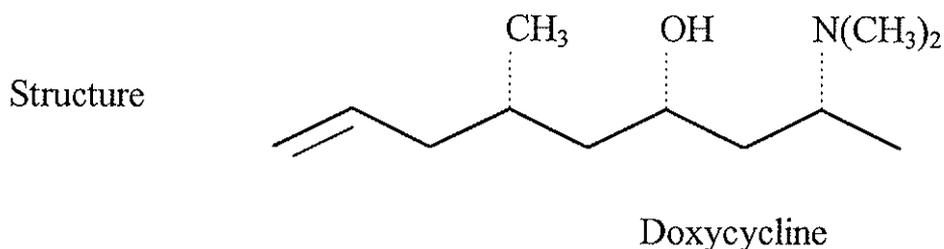
La rifampicine a une action bactéricide à très basse concentration sur la plupart des bactéries à gram positif (*cocci*, sauf entérocoques et bacilles) sur certaines bactéries à gram négatif (*cocci*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Legionella*) ainsi que sur les mycobactéries (68). Cet effet bactéricide a lieu même sur des bactéries en phase de repos. Antibiotique anciennement réservé à *Mycobacterium tuberculosis*, son spectre d'utilisation s'est vu élargi dans deux circonstances :

- ◆ Les infections difficiles à traiter à *Staphylococcus aureus* et *epidermidis* méticilline-résistants, parfois bacilles à gram négatif multirésistants.
- ◆ Dans les infections bactériennes des sites à bonne diffusion tissulaire et cellulaire en antibiotique : tissus osseux, endocarde avec prothèse, abcès (*Staphylococcus*), phagocytes (*Brucella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Listeria*), sécrétion des muqueuses de l'oropharynx en prophylaxie contre le portage de *Neisseria meningitidis* ou *Haemophilus influenzae* dans certains pays.

La forte bactéricidie aux doses thérapeutiques est un gage d'efficacité, mais l'association à un autre antibiotique, surtout en cas d'une concentration bactérienne élevée, est nécessaire pour prévenir l'apparition de bactéries mutantes résistantes. Le mécanisme d'action de la rifampicine est bien particulier : il est constitué essentiellement par une interaction entre la partie aliphatique de la molécule et de l'ARN-polymérase ADN-dépendante de la bactérie (69). La partie quinone-hydroquinone participerait à l'activité bactéricide par production de radicaux libres.

II.3.2.10. Les tétracyclines

Les tétracyclines forment une famille chimiquement assez homogène de neuf antibiotiques. Parmi les derniers composés synthétisés, la doxycycline a une excellente absorption orale (voisine de 95 %) et une bonne pénétration tissulaire et cellulaire.



Les tétracyclines sont actives sur de nombreuses bactéries (quelques cocci à gram positif, cocci à gram négatif, bacilles à gram négatif et à gram positif, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia*), mais la présence de résistance active de type plasmidique les font très souvent écarter de la prescription pour les staphylocoques et les entérobactéries. Leur usage est réservé au traitement d'infections dont les agents sont intracellulaires. Il est généralement admis que l'activité est essentiellement bactériostatique *in vivo* (70, 71). Cependant, on a démontré un effet bactéricide sur *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* à des concentrations supérieures à la CMI (72).

Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique en se fixant au niveau du ribosome, et donnent ainsi un effet bactériostatique. On a aussi mis en évidence une production de radicaux oxygénés qui pourraient intervenir, dans certaines conditions, pour donner un effet bactéricide (73).

II.3.2.11. Les polymyxines

Les polymyxines sont des polypeptides basiques d'un poids moléculaire d'environ 1200, contenant toutes de la L-thréonine et de l'acide L-n-diamino-butyrique.

Les molécules de polymyxines ont une charge électropositive, ce sont des composés cationiques et leur action a été rapprochée de celle des détergents cationiques. Elles se fixent sur la membrane cytoplasmique des bactéries, qu'elles altèrent, provoquant ainsi des troubles de perméabilité. Les polymyxines se combinent vraisemblablement aux phospholipides de la membrane. Une telle combinaison aboutit à une désorientation des couches de la membrane dont la fonction est aussi altérée, en particulier dans son rôle de barrière osmotique. L'équilibre osmotique de cette cellule est rompu, des constituants du contenu cellulaire sont libérés, ce qui conduit à la mort de la bactérie.

Ces antibiotiques sont actifs sur les bacilles à gram négatif, à l'exclusion toutefois des *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Bacteroides* et d'un grand nombre de *Fusobacterium*. Les bactéries à gram positif ainsi que les coques à gram négatif sont résistants. Il en est de même des mycobactéries. Ce sont des antibiotiques bactéricides.

ex : Polymyxine E ou colistine (DCI)

L'intérêt de la colistine est limité à un usage local soit sous forme aérosol pour les patients atteints de mucoviscidose, soit en lavage gastrique.

II.3.3. DONNEES PHARMACOCINETIQUES

II.3.3.1. Amikacine

Distribution : L'amikacine diffuse rapidement après injection parentérale.

La demi-vie sérique est en moyenne de 2 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 10 %.

Excrétion : L'élimination de l'amikacine se fait essentiellement par voie rénale et sous forme active (filtration glomérulaire). Plus de 90 % de la dose injectée est retrouvée dans les urines de 24 heures.

Parallèlement à cette élimination urinaire, il existe une très faible élimination biliaire.

II.3.3.2. Amoxicilline

Absorption : L'absorption digestive est élevée (environ 80 %) et est non influencée par la présence d'aliments.

Distribution : Elle diffuse dans la plupart des tissus et milieux biologiques. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 17 %. La demi-vie chez le sujet dont les fonctions rénales sont normales est de 1 heure en moyenne. Après injection intramusculaire, le produit est bien résorbé, et le pic sérique est atteint en 45 à 60 minutes.

Après injection intraveineuse, le pic sérique est atteint en une minute.

Biotransformation : L'amoxicilline est très partiellement transformée dans l'organisme en l'acide pénicilloïque correspondant (20 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous cette forme, correspondant à une dégradation in situ).

Excrétion : La fraction absorbée est excrétée sous forme active :

- ◆ dans les urines, en grande partie (en 6 heures environ, 70 à 80 % de la dose absorbée)
- ◆ dans la bile (5 à 10 %) ; la fraction non absorbée est éliminée par voie intestinale, sous forme inactive.

II.3.3.3. Ampicilline

Absorption : L'absorption digestive de l'ampicilline est de l'ordre de 40 % de la dose ingérée, les 60 % restant étant éliminés dans les fèces. L'absorption intestinale est diminuée par la prise d'aliments.

Distribution : La concentration sérique pour une dose de 500 mg par voie orale est atteinte en 2 heures. Les taux sériques sont proportionnels à la dose ingérée.

Après injection intramusculaire de 1g, le pic sérique est atteint en 1 heure environ.

Chez le sujet dont la fonction rénale est normale, la demi-vie plasmatique est de 1 heure en moyenne.

La diffusion se fait dans la plupart des tissus et milieux biologiques. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

Biotransformation : L'ampicilline n'est pratiquement pas métabolisée dans l'organisme.

Excrétion : L'élimination se fait principalement dans les urines (75 %) sous forme active (70 à 80 %). 20% de la dose d'ampicilline sont éliminés dans la bile.

L'élimination peut être retardée lors de l'administration de probénécide.

II.3.3.4. Céfotaxime

Distribution : Après injection de 500 mg par voie veineuse (en 15 minutes), on obtient une concentration maximale au bout de 20 minutes.

Après injection de 500 mg en intramusculaire, on obtient une concentration maximale à la trentième minute.

La demi-vie d'élimination, chez l'adulte, varie de 40 minutes (voie intraveineuse), à 80 minutes (voie intramusculaire).

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 à 40 %.

Biotransformation : Il existe dans le sang un dérivé désacétylé dont l'activité varie selon les germes de 1/2 à 1/10 de celle du céfotaxime. Au moins 20 % de la dose injectée sont retrouvés dans les urines dès 24 heures sous forme d'un dérivé désacétylé.

Excrétion : L'élimination urinaire, chez l'adulte, après injection de 500 mg par voie veineuse (en 15 minutes) est de 63 ± 9 % dans les 24 heures.

Au niveau biliaire : après injection intramusculaire de 500 mg toutes les 8 heures, on obtient un taux moyen de l'ordre de 2 $\mu\text{g/ml}$ dans la bile hépatique (5 sujets). Après injection intraveineuse de 1 g toutes les 6 heures, on obtient des taux moyens très supérieurs dans la bile vésiculaire (33,7 à 49,3 $\mu\text{g/ml}$), mais très faibles dans la paroi vésiculaire : 1 $\mu\text{g/g}$ (5 sujets).

II.3.3.5. Colistine

La colistine, administrée par voie orale, n'est que faiblement absorbée par la muqueuse intestinale normale (environ 0,5 %). Elle reste donc dans la lumière du tube digestif et s'élimine sous forme non transformée avec les selles.

Par voie parentérale :

- ◆ La concentration sérique maximale est obtenue en 1 à 2 heures.
- ◆ la demi-vie plasmatique d'élimination est de 2 à 3 heures.

- ◆ La liaison aux protéines plasmatiques est de 15 %.
- ◆ Elle ne subit pas de biotransformation métabolique.
- ◆ Elle est excrétée exclusivement par voie rénale sous forme active. On retrouve 70 à 80 % de la dose administrée dans les urines de 24 heures.
- ◆ La colistine ne se retrouve dans la bile qu'après administration d'une dose relativement élevée. D'après Hepp et Alluaume (74) il est nécessaire d'administrer 100000 UI/kg/j en perfusion veineuse pour obtenir une concentration biliaire efficace.

II.3.3.6. Cotrimoxazole

Absorption : administré par voie orale, le cotrimoxazole est rapidement absorbé à 90 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 4 heures.

Distribution : il diffuse rapidement dans les tissus et les sécrétions. La liaison aux protéines plasmatiques est de 66 % pour le sulfaméthoxazole et de 45 % pour le triméthoprim. La demi-vie du sulfaméthoxazole est de 9-11 heures et celle du triméthoprim de 10-12 heures.

Biotransformation : dans le sang et l'urine, on retrouve le sulfaméthoxazole sous sa forme initiale et sous forme métabolisée (environ 85 %) ; les métabolites seraient bactériologiquement inactifs. On retrouve le triméthoprim principalement sous forme non métabolisée (75 %) ; certains métabolites seraient bactériologiquement actifs.

Excrétion : elle est essentiellement urinaire. Une partie est excrétée par la bile où les concentrations sont proches des concentrations plasmatiques mais, étant donné la réabsorption intestinale,

seule une faible portion de triméthoprim (4 %) est éliminée dans les fèces.

II.3.3.7. Rifampicine

Absorption : La résorption digestive rapide et pratiquement totale est retardée par l'alimentation.

Distribution : La pénétration intracellulaire est bonne, et la diffusion tissulaire excellente dans le poumon, le foie et le rein ; elle est bonne dans les autres tissus. La liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 80 %. Les pics sériques se situent en moyenne entre la deuxième et la quatrième heure, lors d'une prise orale.

En perfusion intraveineuse, la résorption est totale et le pic plasmatique est atteint à la fin de la perfusion.

Biotransformation : La rifampicine est métabolisée principalement en désacétyl-rifampicine qui a la même activité antibactérienne.

Élimination : L'excrétion biliaire est prédominante (2/3 par la bile, 1/3 par les urines) ; la rifampicine est excrétée dans la bile, principalement sous forme de désacétyl-rifampicine, métabolite actif (85 %) mais aussi, avant que la transformation ne soit complète, sous forme de rifampicine (15 %) qui est à nouveau résorbée (cycle entérohépatique).

L'élimination urinaire se fait en partie sous forme active (50 %).

En administration répétée, la demi-vie de la rifampicine est d'environ 2 heures, pour une prise de 600 mg et d'environ 3 heures pour une prise de 900 mg. Elle n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale modérée.

II.3.3.8. Vancomycine

Absorption : la vancomycine prise par voie orale n'est pratiquement pas absorbée. Elle est donc administrée par voie veineuse pour le traitement des infections systémiques.

Distribution : la liaison aux protéines plasmatiques est de 55 % aux concentrations thérapeutiques. La demi-vie sérique est très variable d'un sujet à l'autre (3-12 heures) et en moyenne de 6 heures.

Biotransformation : la vancomycine n'est pas métabolisée dans l'organisme.

Excrétion : environ 90 % de la dose injectée est excrétée par le rein sous forme active (dont 75 % en 24 heures).

PARTIE EXPERIMENTALE

III. PARTIE EXPERIMENTALE

III.1. POPULATION ETUDIEE

Notre étude est basée sur 63 dossiers de patients hospitalisés de 1988 à 1997 dans le service d'Hépto-Gastroentérologie du CHU de Limoges (Professeurs B. Pillegand et D. Sautereau).

L'identification a permis la mise en évidence de 36 germes différents ainsi que de 3 levures (*tableau 7*).

III.2. METHODES

III.2.1. RECUPERATION DES ENDOPROTHESES

L'extraction des endoprothèses obstruées a eu lieu sous anesthésie, par voie endoscopique ; ce retrait s'accompagnait de la pose d'une nouvelle prothèse.

L'endoprothèse récupérée était alors sectionnée en deux parties. La partie supérieure placée dans une boîte de Pétri stérile était envoyée sur le champ dans le service de Bactériologie (Professeur F. Denis). La partie inférieure était transmise au Professeur C. Moersch pour une analyse physico-chimique de son contenu.

III.2.2. ANALYSE BACTERIOLOGIQUE

III.2.2.1. Traitement de la prothèse

Les endoprothèses, transmises au laboratoire de Bactériologie, étaient analysées dans les 2 à 3 heures après leur récupération.

A cette fin, l'intérieur de la prothèse était rincé par 1 ml de sérum physiologique stérile. Après homogénéisation du sérum recueilli, l'aspect

microscopique des germes était noté et une coloration de Gram permettait d'objectiver la présence et le type de bactéries.

III.2.2.2. Mise en culture

Différents milieux de cultures ont étéensemencés :

- ◆ gélose au sang incubée en aérobiose
- ◆ gélose au sang incubée sous CO₂ (anaérobiose)
- ◆ gélose au sang cuit incubée sous CO₂
- ◆ CLFD (pour les entérobactéries)
- ◆ milieu liquide de Rosenow en anaérobie

Puis ces milieuxensemencés ont été placés en incubation 48 heures à 37°C, avant lecture.

III.2.2.3. Identification des bactéries

L'identification est réalisée à l'aide de galeries biochimiques et de tests immunologiques rapides. Une étude de la sensibilité aux antibiotiques est réalisée par la technique de diffusion en milieu gelosé ou par galerie.

III.2.2.4. Antibiogramme

Il a été réalisé sur 47 dossiers parmi les 63, les dossiers les plus anciens ne comportant pas systématiquement ce type d'étude. Le rôle de l'antibiogramme était de définir la sensibilité à différents antibiotiques de chaque bactérie colonisant l'endoprothèse.

Tous les antibiogrammes ne sont pas identiques, ce qui complique une lecture globale des données. Cependant, on supposera que les antibiotiques ont été testés dans la limite de leur spectre d'activité.

104 bactéries ont donc été répertoriés en 20 classes et 52 antibiotiques ont été testés.

Les résultats apparaîtront ainsi :

S = sensibilité totale

R = résistance totale

I = réponse intermédiaire

Tableau 5 - Antibiogramme : bilan des 47 dossiers étudiés.

Germes Antibiotiques / Qté		Cocci à gram positif																	
		Enterococcus faecalis			Enterococcus faecium			Streptococcus non hémolytique			Streptococcus n° 1			Streptococcus n° 2			Staphylococcus aureus		
		15			3			4			1			1			1		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Pénicillines G et V		1	13	1			3	2	1	1		1			1				1
Oxacilline				9			1	2			1					1			1
Amoxicilline		2			2			2			1			1					
Amox + ac.clavulanique																			
Ampicilline		11	1			1		2											
Mezlocilline																			
Pipéracilline											1			1					
Pipér.+ Tazobactam																			
Ticarcilline		2		1		2		1		1									
Ticar. + ac. clavulanique																			
Azlocilline																			
Imipénème																			
Aztréonam																			
Céfalotine			12	3			3	2	1	1									
Céfazoline			1	2			2			2									
Céfamandole																			
Céfoxitine																			
Céfuroxime			1	1															
Céfépime													1			1			
Céfaperazone																			
Céfotaxime		2				2		1		1									
Céfotétan																			
Cefsulodine																			
Ceftazidime																			
Ceftriaxone																			
Latamoxef																			
Cefpirome													1			1			
Doxycycline		8	3	4		1	1	1	1	2									1
Amikacine				3		1	1		1	1									
Gentamicine			12	3	1	1	1	1	2	1									1
Nétilmicine				3		1	1		1	1									
Streptomycine			9	3			1		2										
Tobramycine				3			2		1	1									1
Kanamycine			8	4			1		2										1
Erythromycine		2	5	8	1		2	3		1			1	1					1
Lincomycine				12			1	2					1			1			1
Pristinamycine		3	1	9	3			4			1					1	1		
Virginiamycine		3	1	9	3			4											
Chloramphénicol		1	1	1	1	1		1		1									
Colistine																			
Ac. nalidixique																			
Ciprofloxacine																			1
Ofloxacine						1							1		1				1
Péfloxacine						1													1
Sulfaméthoxazole + triméthoprime		6	1	8	2		1	3		1							1		
Ac. fusidique												1				1			1
Fosfomycine		6	3	1		1		2					1			1			1
Rifampicine		11	3	1	3			4			1			1					1
Teicoplanine		2									1			1					
Vancomycine		12			1			2			1			1			1		
Nitrofurantoïne		1		1															
Spiramycine													1		1				

Antibiotiques / Germes		Bacilles à gram positif								
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Pseudomonas pickettii</i>			<i>Lactobacillus</i>		
		Qté			1			1		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R
Pénicillines G et V									1	
Oxacilline										
Amoxicilline				4			1			
Amox + ac.clavulanique				2			1			
Ampicilline								1		
Mezlocilline	3		1				1			
Pipéracilline	3				1					
Pipér.+ Tazobactam	1									
Ticarcilline	5		1		1					
Ticar. + ac. clavulanique	2									
Azlocilline	3				1					
Imipénème	5				1					
Aztréonam		1								
Céfalotine				4			1		1	
Céfazoline				4			1			
Céfamandole				3			1			
Céfoxitine				3			1			
Céfuroxime				2					1	
Céfépime	1									
Céfaperazone	3			1						
Céfotaxime	2			2			1			
Céfotétan				1						
Cefsulodine	5				1					
Ceftazidime	3	1			1					
Ceftriaxone	1									
Latamoxef	1			2		1				
Cefpirome	1									
Doxycycline		1		3			1	1		
Amikacine	5			1			1			
Gentamicine	4	1		1			1		1	
Nétilmicine	5			1			1			
Streptomycine									1	
Tobramycine	4			1			1			
Kanamycine									1	
Erythromycine								1		
Lincomycine								1		
Pristinamycine										
Virginiamycine										
Chloramphénicol		1		3			1			
Colistine	6				1					
Ac. nalidixique										
Ciprofloxacine	2									
Ofloxacine	3			1			1			
Péfloxacine	2			2			1			
Sulfaméthoxazole + triméthoprime				5			1			1
Ac. fusidique										
Fosfomycine	2			1	1					
Rifampicine								1		
Teicoplanine										1
Vancomycine										1
Nitrofurantoïne										1
Spiramycine										

TOTAL		
104		
S	I	R
3	17	6
3	0	12
17	1	66
26	12	27
14	2	0
24	10	15
28	11	13
8	1	1
23	0	35
2	0	0
23	12	15
23	0	0
2	1	
30	23	46
11	3	32
4	0	8
10	1	10
0	2	3
2	0	3
8	0	3
64	3	10
0	0	2
6	0	10
43	4	4
1	0	1
11	1	4
1	0	3
49	8	42
76	2	7
72	17	13
72	2	9
0	12	4
70	1	12
0	11	6
8	5	13
3	0	16
9	1	10
10	1	9
20	3	21
33	0	7
32	0	6
18	1	1
45	5	7
44	4	7
71	3	27
0	1	2
15	4	6
21	3	2
4	0	1
18	0	1
3	0	2
0	1	1

**Antibiogramme : réduction aux antibiotiques standards de
chaque classe bactérienne.**

Germes / Antibiotiques		Cocci à gram positif														
		Enterococcus faecalis			Enterococcus faecium			Streptococcus non hémolytique			Streptococcus n° 1			Streptococcus n° 2		
Qté		15			3			4			1			1		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Pénicillines G et V		1	13	1			3	2	1	1		1			1	
Amoxicilline		2			2			2			1			1		
Ampicilline		11	1			1		2								
Céfalotine			12	3			3	2	1	1						
Doxycycline		8	3	4		1	1	1	1	2						
Gentamicine			12	3	1	1	1	1	2	1						
Erythromycine		2	5	8	1		2	3		1			1	1		
Lincomycine				12			1	2					1			1
Pristinamycine		3	1	9	3			4			1					1
Virginiamycine		3	1	9	3			4								
Sulfaméthoxazole + triméthoprim		6	1	8	2		1	3		1						
Fosfomycine		6	3	1		1		2					1			1
Rifampicine		11	3	1	3			4			1			1		
Teicoplanine		2									1			1		
Vancomycine		12			1			2			1			1		

		Cocci à gram positif		
		<i>Staphylococcus aureus</i>		
Antibiotiques	Germes	Qté		
		S	I	R
				1
Pénicillines G et V				1
Oxacilline				1
Gentamicine				1
Doxycycline				1
Erythromycine				1
Lincomycine				1
Pristinamycine, Virginiamycine		1		
Ofloxacine, Ciprofloxacine, Péfloxacine				1
Sulfaméthoxazole + triméthoprim		1		
Ac. fusidique				1
Fosfomycine				1
Rifampicine				1
Vancomycine		1		

		Bacilles à gram négatif																																
Antibiotiques	Qté	Escherichia coli			Klebsiella oxytoca			Klebsiella pneumoniae			Enterobacter agglomérans			Enterobacter cloacae			Enterobacter sakazakii			Proteus mirabilis			Proteus morganii			Proteus Vulgaris			Citrobacter Freundii			Levinea		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Amoxicilline		7	1	17			8			10			1			10			1	2		5			2			3			3			1
Amox + ac.clavulanique		10	7	6	6	1	1	7	1			1			1	8			1	1	1	3			2	2					2			1
Pipéracilline		12	2	6	2	5	1	1	2	3				2	1	2			1	2	1		1					1	1					
Ticarcilline		4		9			5	1		5	1			3		5				2		2			1	2			1		2			1
Pipér.+ Tazobactam		4	1		2		1	1																										
Imipénème		8			3			2						3															1					
Aztréonam					1			1																										
Céfalotine, Céfazoline, Céfamandole		11	7	7	6	1	1	9	1				1			10			1	2		5			2			3			3			1
Céfoxitine		5	1	2	3			2								3															1			
Céfotaximen, Céfaperazone		24	1		8			9			1			5	2	2			1	6			2			2			2					1
Ceftazidime		18	2		7			7						1	1	3			1	3			1			1			1					
Amikacine		25			8			10			1			10			1			7			2			3			3			1		
Gentamicine		23		2	8			10			1			9		1	1			7			1		1	3			2		1	1		
Tobramycine		23		1	8			9			1			9		1	1			7			2			3			2		1	1		
Nétilmicine		25			7			9			1			9		1	1			7			2			3			2		1	1		
Chloramphénicol		1		6	1			4			1									2		2			1	2			2		1	1		
Colistine		8			1			4			1			8								4			1			2	3			1		
Ac. nalidixique		13		4	6		1	6						1		1	1			3			1			1								
Péfloxacin, Ciprofloxacine		17	1	2	6	1		8						4	1	1	1			3			1			1			1					
Sulfaméthoxazole + triméthoprime		17	2	6	7		1	10			1			9		1			1	7			2			3			2		1	1		

		Bacilles à gram positif					
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Pseudomonas pickettii</i>		
Antibiotiques	Qté	6			1		
		S	I	R	S	I	R
Ticarcilline	2						
Piperacilline	1						
Ticarcilline + ac. clavulanique	2						
Pipéracilline + Tazobactam	1						
Imipénème	5				1		
Aztréonam			1				
Ceftazidime	3		1		1		
Cefsulodine	5				1		
Cefpirome	1						
Amikacine	5			1			1
Gentamicine	4		1	1			1
Tobramycine	4			1			1
Nétilmicine	5			1			1
Chloramphénicol			1	3			1
Colistine	6				1		
Péfloxacin	2			2			1
Ciprofloxacine	2						
Fosfomycine	2			1	1		
Sulfaméthoxazole + triméthoprim				5			1

Tableau 6 - Antifongiques et levures

Levures			
Antifongiques	Germes	<i>Candida albicans</i>	
	Qté	3	
	S	I	R
5-Fluorocytosine	3		
Nystatine	3		
Amphotéricine B	3		
Kétoconazole	3		
Fluconazole	2		
Miconazole	2	1	
Econazole	1		
Clotrimazole	1		

Tableau 6 : "Antifongiques et levures"

III.3. RESULTATS

III.3.1. GERMES RENCONTRES

L'identification a permis la mise en évidence de 36 germes différents ainsi que de 3 levures (Tableau n° 7).

Germes rencontrés	Quantité	%
<i>Bifidobacterium sp</i>	1	0,64
<i>Candida albicans</i>	13	8,33
<i>Candida glabrata</i>	1	0,64
<i>Candida krusei</i>	1	0,64
<i>Capnocytophaga sp</i>	1	0,64
<i>Citrobacter amalonaticus (Levinea amalonitica)</i>	1	0,64
<i>Citrobacter diversus</i>	1	0,64
<i>Citrobacter freundii</i>	4	2,56
<i>Clostridium perfringens</i>	4	2,56
<i>Clostridium sordellii</i>	1	0,64
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,64
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	0,64
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	4,49
<i>Enterobacter sakazakii</i>	1	0,64
<i>Enterococcus sp</i>	2	1,28
<i>Enterococcus faecalis</i>	24	15,38
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0,64
<i>Escherichia coli</i>	29	18,59
Flore polymorphe	3	1,92
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	0,64
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0,64
<i>Hafnia alvei</i>	2	1,28
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	5,13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11	7,05
<i>Lactobacillus sp</i>	2	1,28
<i>Levinea sp</i>	1	0,64
<i>Morganella morganii</i>	2	1,28
<i>Prevotella buccae</i>	1	0,64
<i>Prevotella melaninogenica</i>	2	1,28
<i>Proteus mirabilis</i>	6	3,85
<i>Proteus vulgaris</i>	3	1,92
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1,28
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1,28
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	1	0,64
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0,64
<i>Streptococcus avium</i>	1	0,64
<i>Streptococcus D</i>	1	0,64
<i>Streptococcus faecium</i>	2	1,28
<i>Streptococcus mitis</i>	3	1,92
Streptocoque non hémolytique	5	3,21
<i>Streptococcus oralis</i>	1	0,64
	156	

Tableau 7 : Résultats de la bactériologie des endoprothèses biliaires.

L'analyse par endoprothèse nous apporte les résultats suivants :

Nombre de germes par endoprothèse	Nombre de dossiers	Pourcentage
1	14 dossiers	22,2 %
2	23 dossiers	36,5 %
3	18 dossiers	28,6 %
4	4 dossiers	6,3 %
5	1 dossier	1,6 %
6	1 dossier	1,6 %
7	1 dossier	1,6 %
8	1 dossier	1,6%

Tableau 8 : Analyse bactériologique par endoprothèse

Il apparaît que dans environ 22,2 % des cas, l'infection est monomicrobienne. Il s'agit donc, le plus généralement, d'une flore polymorphe, le nombre de germes étant au maximum de 4 dans environ 94 % des cas.

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

Notre étude nous amène à développer différents points importants dans le choix d'une antibioprophylaxie. Ainsi nous verrons les modalités de prélèvement, les risques de contamination de l'endoprothèse lors de sa récupération et la population étudiée.

Nous terminerons par une comparaison avec une étude déjà réalisée chez le porc au CHU de Poitiers par N. Maillot (75-77).

IV.1. MODALITES DE PRELEVEMENT ET CONTAMINATION MICROBIENNE

Les endoprothèses sont "extraites" par endoscopie. Elles vont donc lors de cette extraction, traverser le haut du duodénum, l'estomac, l'oesophage et la cavité buccale.

Pendant ce trajet, l'endoprothèse va se trouver à tout moment en contact avec la flore présente dans ces différentes zones, avec un risque de contamination bactérienne.

Ainsi, on peut supposer que les germes communs de la flore buccopharyngée retrouvés dans les endoprothèses, proviennent d'une contamination lors de leur retrait.

La prothèse étant retirée, est placée dans un flacon stérile après un court passage dans l'air ambiant. Ce passage peut aussi être une source de contamination extérieure mais on peut estimer ce risque bien inférieur à celui de la contamination lors du retrait endoscopique.

Ces germes sont principalement :

- ◆ *Capnocytophaga sp*
- ◆ *Haemophilus parainfluenzae*
- ◆ *Stomatococcus mucilaginosus*
- ◆ *Streptococcus* non hémolytique
- ◆ *Streptococcus anginosus*
- ◆ *Streptococcus mitis*
- ◆ *Streptococcus oralis*

Ces 7 espèces représentent en fait un total de 13 germes sur les 153 répertoriés. Parmi ces 13 germes, seuls 4 streptocoques non hémolytiques ont été testés sur un antibiogramme ; une interrogation subsiste pour les deux streptocoques dont l'identification au niveau de l'espèce n'a pas été effectuée.

Les modalités de prélèvement actuelles ne sont donc pas optimales pour mener une étude bactériologique précise. Chez l'homme, ces modalités semblent cependant difficilement améliorables, même si une définition plus précise du protocole de retrait de l'endoprothèse avec un souci de suivi bactériologique apparaît nécessaire.

IV.2. POPULATION ETUDIEE

L'absence de bactériogramme systématique dans les premières années de l'étude limite le nombre de dossiers exploitables dans cette étude. Ainsi, sur 89 dossiers de malades, seulement 63 ont fait l'objet d'une étude bactériologique qualitative et 47 d'un antibiogramme.

L'étude étant réalisée sur neuf années, deux problèmes supplémentaires sont apparus avec le temps.

- ◆ Le premier est la non uniformité des antibiogrammes réalisés que ce soit pour des bactéries différentes ou semblables.

Exemple : sur 15 *Streptococcus faecalis* seulement 2 ont été testés avec l'amoxicilline. Ces 2 bactéries y ont été sensibles, mais on ne peut pas extrapoler ce résultat aux 13 autres.

- ◆ Le deuxième est la mise en place, en cours d'étude, d'une prophylaxie par amoxicilline (CLAMOXYL*). Nous n'avons pas pu connaître le nombre de patients ayant bénéficié de ce traitement ni la posologie administrée, la durée et bien sûr l'observance. Cependant, il semblerait que cette prophylaxie n'ait touché qu'un nombre restreint de patients.

A ces deux problèmes, il convient peut-être de rajouter celui lié à la prise ponctuelle par les patients de traitements anti-infectieux susceptibles de modifier la flore bactérienne colonisant l'endoprothèse.

IV.3. CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE

Le traitement antibiotique aura un rôle préventif et devrait donc être administré aux patients dès la pose de la prothèse (78).

Ainsi, l'antibioprophylaxie, devrait comprendre un "flash" antibiotique avant l'intervention endoscopique, puis une antibiothérapie de "couverture" plus ou moins longue.

Le choix de l'antibiotique va être lié à plusieurs paramètres :

- ◆ sensibilité maximale vis à vis des germes en cause
- ◆ mode d'administration
- ◆ élimination biliaire sous forme active
- ◆ tolérance correcte

IV.3.1. SENSIBILITE DES GERMES

Deux modalités de traitements sont possibles : une monothérapie ou une bithérapie.

IV.3.1.1. Monothérapie

Nous recherchons, ici, l'antibiotique dont le spectre s'étend à la fois sur les *cocci* et les bacilles, et dont l'activité est maximale.

Cet antibiotique devra donc répondre à 3 critères :

- une sensibilité maximale des germes à l'antibiotique
- un spectre couvrant *cocci* et bacilles
- un nombre de tests suffisants.

Ainsi, après lecture de l'antibiogramme (*Tableau n° 5*) 2 possibilités apparaissent :

- ◆ Sulfaméthoxazole + triméthoprine ou cotrimoxazole (DCI)

Noms de spécialités : BACTRIM*, EUSAPRIM*,
BACTEKOD*.

S = 70 %

I = 3 %

R = 27 %

sur un ensemble de 101 germes.

Sur 104 bactéries, en considérant les germes non testés comme résistants : S = 68 %

◆ Céfotaxime

Nom de spécialité : CLAFORAN*

S = 83 %

I = 4 %

R = 13 %

sur un ensemble de 77 bactéries.

Sur 104 germes : S = 61,5 %

(Il s'agit d'une extrapolation où l'on considère les 27 bactéries non testés comme résistants).

IV.3.1.2. Bithérapie

Le nombre de possibilités apparaît énorme, aucun antibiotique n'ayant été testé efficacement sur toute une famille de bactéries.

Le but est d'associer un antibiotique actif sur les *cocci* à gram positif et un antibiotique actif sur les bacilles.

Sur les cocci à gram positif : (25 bactéries)

Vancomycine	S = 100 %	sur 18 bactéries	
Amoxicilline	S = 100 %	sur 8 bactéries	
Ampicilline	S = 85 %	sur 13 bactéries	(I = 15 %)
Rifampicine	S = 80 %	sur 25 bactéries	

Sur les bacilles : (79 bactéries)

Amikacine	S = 97 %	sur 78 bactéries
Netilmicine	S = 95 %	sur 76 bactéries
Tobramycine	S = 93 %	sur 75 bactéries
Céfotaxime	S = 86 %	sur 71 bactéries

IV.3.2. MODE D'ADMINISTRATION

Dans le cadre d'une bonne observance, il est important de définir un traitement facilement accepté par le patient.

Une administration orale apparaît comme la plus simple à réaliser, mais celle-ci risque d'amener des modifications de la flore commensale du tube digestif lors de prises au long cours ; d'où les désagréments qui en découlent (problèmes digestifs divers).

La voie parentérale est à elle seule un désagrément pour un traitement long.

Quelque soit le choix, les désagréments d'un traitement antibiotique quotidien nous amènent à prévoir un protocole moins contraignant. Par exemple, un traitement mensuel ou bimensuel d'une semaine semble réalisable.

Un tel protocole, court et espacé, permettrait d'envisager les différents modes d'administration sur un pied d'égalité.

IV.3.3. PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES

En regroupant les données précédemment développées, plusieurs possibilités antibioprophylactiques apparaissent :

- En monothérapie : Cotrimoxazole
- En bithérapie : 1°) Cotrimoxazole + Colistine
2°) Rifampicine + Amikacine

1°) DCI	Monothérapie	Bithérapie
	Cotrimoxazole	+ Colistine
<i>Noms de spécialités :</i>	BACTRIM*, EUSAPRIM*, BACTEKOD*	COLIMYCINE* injectable
<i>Mode d'administration :</i>	voie orale	IM ou perfusions IV lentes
<i>Posologie :</i>	1,6 mg de sulfaméthoxazole et 320 mg de triméthoprine en 2 prises par jour.	100 000 UI/kg/j en 2 ou 3 injections IM ou perfusions IV lentes.
<i>Exemple :</i>	BACTRIM FORTE* 1 cp matin et soir au cours des repas.	
<i>Contre-indications :</i>	⇒ Déficit en G6PD : risque de déclenchement d'une hémolyse. ⇒ Antécédents d'intolérance à l'un des composants et/ou à tout sulfamide.	⇒ Allergie aux polymyxines ⇒ Myasthénie

Précautions d'emploi :	<p>⇒ Un contrôle hématologique périodique est recommandé.</p> <p>⇒ Une surveillance biologique doit être effectuée en cas d'insuffisance hépatique (transaminases), d'antécédents hématologiques et d'insuffisance rénale.</p>	<p>⇒ la présence d'une insuffisance rénale nécessite une adaptation de la posologie et une surveillance particulière</p>
Interactions médicamenteuses :	<p>⇒ Anticoagulants de type coumarinique : renforcement possible de l'effet anticoagulant.</p> <p>⇒ Antidiabétiques oraux de type de sulfonylurée : risque d'hypoglycémie.</p> <p>⇒ Ciclosporine : atteinte réversible de la fonction rénale.</p> <p>⇒ Phénytoïne : potentialisation des effets.</p>	<p>⇒ Risque de néphrotoxicité en cas d'association colistine - hydroxydione.</p> <p>⇒ Associations déconseillées avec aminosides et céphalosporines (voie parentérale).</p>
Coût journalier	⇒ 4,68 Frs.	environ 18,90 Frs
Coût total	23,58 Frs par jour.	

Remarque : l'association du cotrimoxazole à la colistine permet d'accroître le spectre d'action aux *Pseudomonas*, et d'obtenir une sensibilité de 77 % (102 bactéries testés).

2°) DCI	Monothérapie	Bithérapie
	Rifampicine	+ Amikacine
<i>Noms de spécialité :</i>	RIFADINE*, RIMACTAN*	AMIKLIN*
<i>Mode d'administration :</i>	Voie orale	IM ou perfusion IV lente
<i>Posologie :</i>	8 à 12 mg/kg/j en une prise, de préférence à distance des repas	15 mg/kg/j en 1 à 3 prises
<i>Contre-indications :</i>	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Hypersensibilité aux rifamycines ♦ Porphyrries 	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Allergie à la famille des aminoglycosides ♦ Myasthénie
<i>Précautions d'emploi :</i>	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Si on réinstaura un traitement par rifampicine après un arrêt plus ou moins long, il convient d'administrer une posologie progressive (risque allergique important) ♦ Surveillance régulière des fonctions hépatiques et de l'hémogramme ♦ Attention aux nombreuses interactions médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> ♦ Attention à la néphrotoxicité et à l'ototoxicité ♦ Eviter d'associer l'amikacine aux diurétiques très actifs sur l'anse de Henlé
<i>Coût :</i>	environ 6,45 Frs par jour	Réservé à l'usage hospitalier

Remarque : Cette association nous offre le plus large spectre : S = 93 % sur 103 bactéries. Cependant, elle s'accompagne de nombreuses contraintes et de risques importants.

IV.3.4. PROBLEMES SECONDAIRES A LA THERAPIE ANTI-INFECTIEUSE

Sur l'ensemble de l'étude, 15 souches de *Candida* ont été trouvées. On peut imaginer que la thérapie anti-infectieuse mise en place sur l'endoprothèse risque de faciliter la colonisation de celle-ci par des levures. Il apparaît donc nécessaire d'associer au traitement antibiotique un traitement antifongique.

Dans l'étude, seulement trois isolats de *Candida albicans* ont été testés. Quatre antifongiques étaient efficaces sur les trois *Candida*, il s'agit des : 5-fluorocytosine, nystatine, amphotéricine B et kétoconazole.

Deux solutions apparaissent :

⇒ soit un traitement local du tube digestif

avec amphotéricine B

FUNGIZONE*

6 à 8 gélules par jour,

ou 3 à 4 cuillères à café de suspension orale/jour. (à distance des repas).

ou avec nystatine

MYCOSTATINE*

8 à 12 cp/jour (à distance des repas).

⇒ soit un traitement systémique avec du kétoconazole NIZORAL*

1 cp par 24 heures au cours des repas.

Il faudra tenir compte de l'hépatotoxicité de la molécule et de ses nombreuses interactions médicamenteuses (ex : précaution d'emploi avec la rifampicine : espacer les prises entre les deux d'au moins 12 heures).

Interactions médicamenteuses :

Antifongique	Antibiotique	Risque	Conduite à tenir
Amphotéricine B	Vancomycine	Néphrotoxicité accrue	Précautions d'emploi
Amphotéricine B	Aminoglycoside	Néphrotoxicité accrue Risque d'hypoglycémie Risque d'hypokaliémie	A prendre en compte
Amphotéricine B	Fosfomycine	Risque accru d'hypokaliémie	Précautions d'emploi
Amphotéricine B	Colistine	Néphrotoxicité accrue	Précautions d'emploi
Amphotéricine B	Erythromycine IV	Torsade de pointe	Déconseillé
Kétoconazole	Rifampicine	Diminution de la résorption de la rifampicine et du kétoconazole	Précautions d'emploi

IV.4. COMPARAISON AVEC L'ETUDE DE POITIERS

Une étude sur modèle animal a été récemment menée au CHU de Poitiers par N. Maillot (Service de Chirurgie Générale et d'Hépatogastro-Entérologie) (76). Elle avait pour but, la mise au point d'un modèle expérimental d'étude de l'obstruction précoce des endoprothèses biliaires en polyéthylène chez le porc. Le porc représente en effet l'animal dont l'anatomie des voies biliaires se rapproche le plus de l'homme.

IV.4.1. CONDITIONS DE PRELEVEMENTS

Devant la constatation de signes cliniques (asthénie, anorexie, amaigrissement ou stagnation du poids de l'animal, ictère) ou de manière systématique à 2 mois lorsque l'animal n'a présenté aucune complication, a été pratiqué un sacrifice de l'animal sous anesthésie générale, afin de réaliser un bilan préopératoire des lésions et de récupérer l'endoprothèse de façon "stérile". La voie d'abord utilisée a été la laparotomie médiane sus-ombilicale réalisée lors de la mise en place de la prothèse. La dissection du pédicule hépatique a permis de procéder, après cholécotomie, à l'extraction de la prothèse ou de constater sa migration. Les endoprothèses biliaires ainsi récupérées ont fait l'objet d'une double analyse comportant une étude bactériologique réalisée sur l'extrémité supérieure de l'endoprothèse biliaire, et une étude physicochimique réalisée sur l'extrémité inférieure.

En vue de l'analyse bactériologique, les prothèses ont été immédiatement stockées au congélateur à -80°C et acheminées, en moins d'une heure, au laboratoire de bactériologie du CHU de Poitiers, dans un récipient isotherme contenant de la carboglace où elles ont alors été stockées au congélateur.

Il apparaît deux différences notables par rapport à notre étude :

- ⇒ le mode de récupération, chirurgical, de l'endoprothèse, afin de limiter les risques de contamination.

⇒ le protocole strict entre l'extraction de l'endoprothèse et son étude bactériologique.

IV.4.2. LA FLORE

IV.4.2.1. Résultats bactériologiques de l'étude de Poitiers

117 bactéries et une levure ont été isolées sur 26 prothèses étudiées.

Toutes les prothèses ont été colonisées par au moins un germe (4 germes en moyenne par prothèse).

75 bactéries aéro - anaérobies et 42 bactéries anaérobies strictes ont été identifiées.

Parmi les 75 bactéries aéro - anaérobies analysées, il a été identifié :

- ⇒ 22 bacilles à gram négatif dont 15 *Escherichia coli*
- ⇒ 53 cocci à gram positif dont 10 *Staphylococcus*,
- ⇒ 43 *Streptococcus* et *Enterococcus*.

Pour les 42 bactéries anaérobies strictes, il a été identifié :

- ⇒ 21 bacilles à gram positif dont 17 *Clostridium perfringens*
- ⇒ 20 bacilles à gram négatif dont 16 *Bacteroides sp*
- ⇒ 1 cocci à gram négatif.

IV.4.2.2. Comparaison

	Poitiers	Limoges	Différence significative à P inférieur à
Nombre de bactéries	117	141	
Nombre de levures	1	15	
Pourcentage	0,8 %	10,6 %	10^{-2}
Aero-anaérobies			
Bacilles à gram négatif	18,8 %	56,7 %	10^{-9}
♦ <i>Escherichia coli</i>	12,8 %	20,6 %	ns
♦ <i>Klebsiella</i>	1,7 %	13,5 %	10^{-3}
Cocci à gram positif	45,3 %	31,2 %	5.10^{-2}
♦ <i>Staphylococcus</i>	8,5 %	1,4 %	10^{-2}
♦ <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i>	36,8 %	29,1 %	ns
Anaérobies strictes			
Bacilles à gram positif	17,9 %	5,7 %	
♦ <i>Clostridium perfringens</i>	14,5 %	2,8 %	
Bacilles à gram négatif	17,1 %	2,8 %	
♦ <i>Bactéroïdes</i>	13,7 %	0 %	
Cocci à gram négatif	0,8 %	0 %	

Tableau 9 : Comparaison des résultats bactériologiques des deux études
(P : test t de student ; ns = non significatif au seuil de 5 %)

Les deux types de flores apparaissent profondément différentes, avec entre autre, un taux de bacilles à gram négatif aéro-anaérobies bien supérieur chez l'homme que chez le porc (avec notamment une grande différence concernant *Klebsiella sp*), mais cette comparaison est difficile étant donné le mode de prélèvement et le moyen de conservation de la biopsie.

De plus, les protocoles d'extraction des endoprothèses étant différents, nous ne pouvons établir de comparaison entre les flores anaérobies strictes retrouvées dans les deux études.

NB : L'addition des bactéries à gram positif et à gram négatif n'aboutit pas à 100% dans notre étude. Ceci s'explique par la présence de 3 échantillons type "flores polymorphes" qui n'ont pas été identifiées.

IV.4.2.3. Analyse statistique et facteurs d'obstruction

L'étude de Poitiers a prouvé qu'il existait une différence statistiquement significative entre la survie des porcs et la présence d' *E. coli* et de bactéries anaérobies strictes (diminution de la durée de vie des porcs corrélée à la présence de ces bactéries).

Par contre, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre la présence de l'obstruction de la prothèse et celle d' *E. coli* ou de bactéries anaérobies strictes, et entre la présence de l'obstruction et le nombre de germes colonisant la prothèse.

Il ressort de ces résultats, que dans la physiopathologie de l'obstruction précoce des endoprothèses biliaires la composante bactérienne apparaît comme un facteur essentiel, tant au niveau de son développement très précoce au sein des prothèses que pour le rôle joué par certaines des bactéries isolées.

Pour N. Maillot, le rôle majeur tenu dans ce travail par les bactéries anaérobies n'est pas cité dans la littérature en clinique humaine, probablement du fait des difficultés techniques liées à leur recueil et à leur isolement mais peut être aussi du fait de la pathologie sous-jacente néoplasique chez l'homme.

La faible proportion de *Candida* trouvée dans l'étude de Poitiers (1 cas = moins de 1 %) contraste avec les chiffres retrouvés dans notre étude (environ 10 % de colonisations). Ce taux plus élevé en pathologie humaine pourrait être, pour N. Maillot, en relation avec l'utilisation fréquente d'une antibiothérapie associée.

CONCLUSION

V. CONCLUSION

La présence de germes semble systématique au sein des endoprothèses biliaires chez l'homme. Dans le cadre d'une étiopathogénie infectieuse de l'obstruction de ces endoprothèses, cette étude nous pousse à proposer un traitement prophylactique par une antibiothérapie à large spectre. Le choix de la mono ou de la bithérapie devrait toujours s'accompagner d'un traitement antimycosique.

La limite de ce travail repose sur l'impossibilité actuelle d'empêcher les contaminations extérieures lors du retrait de la prothèse et sur l'inconnu du proche passé antibiotique du malade.

Néanmoins cette étude permet d'offrir un choix thérapeutique destiné à augmenter la durée de fonctionnement des endoprothèses biliaires. Le protocole thérapeutique devrait, lui, faire l'objet d'une étude ultérieure.

BIBLIOGRAPHIE

1. **SOEHENDRA N., REIJNDERS-FREDERIX V.**
Palliative Gallengangdrainage. Eine neue Methode zur endoskopischen Einführung eines inneren Drains.
Dtsch. Med. Wschr., 1979, 104 : 206-207.
2. **MORRISSEY JF, REICHELDERFER M.**
Gastrointestinal endoscopy.
N. Engl. J. Med., 1991, 325 : 1214-22.
3. **BENHAMOU J.P., BIRCHER J., Mc INTYREN**
Hépatologie clinique.
Paris, Flammarion, 1993 : 1460 p.
4. **FOUET P.**
Gastroentérologie.
Paris, Masson, 1983 : 335 p.
5. **HJORSTOJO C.H.**
The topography of the intrahepatic duct systems.
Acta Anatomica, 1931, 11 : 599-606.
6. **COUINAUD C.**
Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales.
Paris, Masson, 1957 : 530 p.
7. **WRIGHT R., MILLWARD G., ALBERTI K.**
Liver and biliary disease
Londres, Baillière Tindall, 1979 : 1559 p.

8. **PARAF A., RAUTUREAU J., TRAD J.**
Foie, voies biliaires, pancréas.
Paris, Baillière, 1973 : 426 p.
9. **SHERLOCK S.**
Diseases of the liver and biliary system.
Londres, Blackwell, 1975 : 800 p.
10. **ALLESCHER HD.**
Papilla of Vater. Structure and function.
Endoscopy, 1989, 21 : 324-329.
11. **TEILUM D., RAVNBORG L.,**
Sphincter of Oddi and filling of the gallbladder. A necropsy study.
Endoscopy, 1989, 21 : 131-132.
12. **SUNG JY., SHAFFER EA.; OLSON ME., LEUNG JWC., LAM K.,
COSTERTON JW.**
Bacterial invasion of the biliary system by way of the portal-venous
system.
Hepatology, 1991, 14: 313-317.
13. **DIVE C.**
Les protéines de la bile.
Paris, Maloine, 1971 : 199 p.
14. **ERLINGER S., DHUMEAUX D.**
Mechanism and control of secretion of bile water and electrolyte.
Gastroenterol., 1974, 66 : 281-304.

15. **WHEELER H.O.**
Secretion of bile acids by the liver and their role in the formation of hepatic bile.
Arch. Int. Med., 1972, 130 : 533-541.
16. **LENTNER C.**
Geigy scientific tables
CIBA-GEIGY LIMITED, Basle, Switzerland, 1981.
Tome I, chapitre bile : 139-146.
17. **REINCHEN J.**
Formation de la bile et motricité de l'arbre biliaire.
Hepatologie, 1993 : Benhamou et al., 87-94.
18. **SALDUCCI J., GRIMAUD JC., THERVET L.**
Motricité vésiculaire et oddienne : physiologie et physiopathologie.
Encycl. Méd. Chir. (Paris-France) Foie - Pancréas, 7006 C¹⁰, 7-1989 : 4.
19. **ERLINGER S.**
Physiopathologie, épidémiologie et histoire naturelle de la lithiase biliaire.
Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Foie-Pancréas, 7047 A¹⁰, 9-1986 : 10.
20. **GEROLAMI A.**
Sécrétion biliaire.
Encycl. Méd. Chir. (Paris-France). Foie-Pancréas, 7006 B¹⁰, 9-1990 : 7
21. **LETARD JC., SAUTEREAU D.**
Les prothèses biliaires.
Hépto-Gastro., 1995, 5 (2) : 413-419.
22. **REY JF., MAUPETIT P., GREFF M.**
Experimental study of biliary endoprosthesis efficiency.
Endoscopy, 1985, 17 : 145-8.

23. **LAMMER J., STOFFLER G., PETEK WW., HÖFLER H.**
In vitro long-term perfusion of different materials for biliary endoprotheses.
Invest Radiol., 1986, 21 : 329-31.
24. **LEUNG JWC., DEL FAVERO G., COTTON PB.**
Endoscopic biliary prostheses : a comparison of materials.
Gastrointest. Endosc., 1985, 31 : 140.
25. **BETHGE N. WAGNER HJ., KNYRIM K.,
ZIMMERMANN HB. et al**
Technical failure of biliary metal stent deployment in a series of 166 applications.
Endoscopy, 1992, 24 : 395-400.
26. **DOMSCHKE W., FOERSTER E.**
Endoscopic implantation of a large bore self expanding biliary mesh stent
Gastrointest. Endosc., 1990, 36 : 55-7.
27. **REY JF., GREFF M., BIDART JM., OUZAN D.**
Traitement des obstacles de la voie biliaire principale par endoprothèses métalliques.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1992, 16 : A58.
28. **SLICKA A. CARR-LOCKE**
Therapeutic biliary endoscopy
Endoscopy, 1992, 24 : 100-19.
29. **DYER JR.**
Spectroscopie d'absorption appliquée aux composés organiques.
Paris, Masson, 1970 : 535 p.

30. **CETTA F.**
The role of bacteria in pigment gallstone disease.
Ann. Surg., 1991, 213 (4) : 315-326.
31. **MALET PF., DABEZIES MA., HUANG G., LONG WB., GADACZ TR., SOLOWAY RD.**
Quantitative infrared spectroscopy of common bile duct gallstones.
Gastroenterol., 1988, 94 : 1217-21.
32. **SUNG JY., LEUNG JWC., SHAFFER EA., LAM K., COSTERTON JW.,**
Bacterial biofilm, brown pigment stone and blockage of biliary stents.
J. Gastroenterol. Hepatology, 1993, 8 : 28-34.
33. **CETTA FM.**
Bile infection documented as initial event in the pathogenesis of brown pigment biliary stones.
Hepatology, 1986, 6 (3) : 482-489.
34. **WETTER LA., HAMADEH RM., GRIFFISS JMCL., OESTERLE A., AAGAARD B., WAY LW.**
Differences in outer membrane characteristics between gallstone-associated bacteria and normal bacterial flora.
Lancet, 1994, 343 : 444-48.
35. **HO HJ., HSU SC., CHEN JS., HO LHC.**
Human biliary β -glucuronidase : correlation of its activity with deconjugation of bilirubin in the bile.
Eur. J. Clin. Invest., 1986, 16 : 361-367.

36. **SKAR V., SKAR AG., STROMME JH.**
β-glucuronidase activity related to bacterial growth in common bile duct bile in gallstone patients.
Scand. J. Gastroenterol., 1988, 23 : 83-90.
37. **SUNG JY., SHAFFER EA., COSTERTON JW.**
Antibacterial activity of bile salts against common biliary pathogens : effects of hydrophobicity of the molecule and in the presence of phospholipids.
Dig. Dis. Sci., 1993, 38 (11) : 2104-2112.
38. **DOWIDAR N., KOLMOS HJ., LYON H., MATZEN P.**
Clogging of biliary endoprostheses. A morphologic and bacteriologic study.
Scand. J. Gastroenterol., 1991, 26 : 1137-1144.
39. **GROEN AK, OUT T., HUIBREGTSE K., DELZENNE B.,
HOEK FJ., TYTGAT GNJ.**
Characterization of the content of occluded biliary endoprostheses.
Endoscopy, 1987, 19 : 57-59.
40. **MÖESCH C., SAUTEREAU D., CESSOT F., BERRY P.,
MOUNIER M., GAINANT A., PILLEGRAND B.**
Physiochemical and bacteriological analysis of the contents of occluded biliary endoprosthesis.
Hepatology, 1991, 14 : 1142-1146.
41. **COENE PPLO., GROEN AK., CHENG J., OUT MMJ.,
TYTGAT GNJ., HUIBREGTSE K.**
Clogging of biliary endoprostheses : a new perspective.
Gut, 1990, 31 : 913-917.

42. **DOWIDAR N., KOLMOS HJ., MATZEN P.**
Experimental clogging of biliary endoprosthesis. Role of bacteria, endoprosthesis material and design.
Scand. J. Gastroenterol., 1992, 27 : 77-80.
43. **LEUNG JWC., LING TKW., KUNG JLS., VALLANCE-OWEN J.**
The role of bacteria in the blockage of biliary stents.
Gastrointest. Endosc., 1988, 34 : 19-22.
44. **MOLINARI G., PUGLIESE V., SCHITO GC., GUZMAN CA.**
Bacteria involved in the blockage of biliary stents and their susceptibility to antibacterial agents.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1996, 15 : 88-92.
45. **SPEER AG., COTTON PB., RODE J., SEDDON AM., NEAL CR.,
HOLTON J., COSTERTON LW.**
Biliary stent blockage with bacterial biofilm.
Ann. Intern. Med., 1988, 108 : 546-553.
46. **SUNG JJY.**
Bacterial biofilm and clogging of biliary stents.
J. Indus. Microbiology, 1995, 15 : 152-155.
47. **CARRASCO H., ZORNOVA J., BETCHEL WJ.,**
Malignant biliary obstruction : Complications of percutaneous biliary drainage.
Radiology, 1984, 152 : 343-346.
48. **CSENDES A., FERNANDEZ M., URIBE P.**
Bacteriology of the gallbladder bile in normal subjects.
Am. J. Surg., 1975, 129 : 629-631.

49. **DINEEN P.**
The importance of the route of the infection in experimental biliary tract obstruction.
Surg. Gynecol. Obstet., 1964, 119 : 1001-1008.
50. **DEITCH EA., SITTING K., LI M., BERG R., SPECIAN RD.**
Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut.
Am. J. Surg., 1990, 159 : 79-84.
51. **CLEMENTS WDB., PARKS R., ERWIN P., HALIDDAY MI., BARR J., ROWLANDS BJ.**
Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction.
Gut, 1996, 39 : 587-593.
52. **HAGEGE H., DE MONTIGNY S., FRITSCH J., CHOURY AD., LIGUORY C., ETIENNE JP.**
Ictère obstructif chez les malades ayant une tumeur hépatique. Résultat de drainage biliaire non chirurgical.
Gastroentérol. Clin. Biol., 1990, 14 : 115-119.
53. **DAVIS BD.**
Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides.
Microbiol., 1987, Rev. 51 : 341-350.
54. **BARREAU M., ROQUET F.**
Les quinolones antibactériennes de l'acide nalidixique à la péfloxacine.
Actua. Chim., 1987, juin-juillet : 197-202.
55. **FERNANDES PB., CHU D.T.W.**
Quinolones
Ann. Rep. Med. Chem., 1987, 22 : 117-126.

56. **CRUMPLIN G.C., KENWRIGHT M., HIRST T.**
Investigations into the mechanism of action of the antibacterial agent norfloxacin.
J. Antimicrob. Chemother., 1984, 13 suppl. B : 9-23.
57. **EL SOLH N., FOUAGE JM., SHALITA Z., BOUANCHAUD DH., NOVICK RP., CHABBERT YA.**
Epidemiological and structural studies of *Staphylococcus aureus* R plasmids mediating resistance to tobramycin and streptogramin.
Plasmid, 1980, 4 : 117-120.
58. **MALKE H.**
Conjugual transfer of plasmids determining resistance to macrolides, lincosamides and streptogramin-B type antibiotics among groupe A, B, D and H streptococci.
FEMS Microbiol., 1979, 5 : 335-338.
59. **WEISBLUM B. and DEMOHN V.**
Erythromycin-inducible resistance in *Staphylococcus aureus* : survey of antibiotic classes involved.
J. Bacteriol., 1969, 98 : 447-452.
60. **MAXWELL RE., NICKEL VS.**
The antibacterial activity of isomers of chloramphenicol.
Antibiot. Chemother., 1954, 4 : 289-295.
61. **HANN FE.**
Chloramphenicol
In HANN FE (ed.) Antibiotics, vol VI,
Springer-Verlag, New-York, 1983 : 34-35.

62. **PONGS O.**
Mechanism of action of antibacterial agents.
Chloramphenicol.
In HANN FE (ed.). Antibiotics, Vol I.
Springer-Verlag, New-York, 1979 : 26-42.
63. **PRIETO A.**
Fosfomycin : first phosphonic antibiotic used in the clinic.
Proceedings of International Symposium on Fosfomycin.
Mexico City, Mexico, 1986 : 1-5.
64. **BARON D., DRUGEON H.**
Fosfomycine.
Sem. Hôp, Paris, 1985, 63 : 2341-2349.
65. **SALHI A.**
Activité bactériostatique *in vitro* de la fosfomycine. Etude préliminaire
multicentre avant tout usage thérapeutique en France.
Méd. Mal. Infect., 1978, 12 : 677-684.
66. **PARENTI F.**
Structure and mechanism of action of teicoplanin.
J. Hosp. Inf., 1986, 7 (suppl. A) : 79-83.
67. **SHELDRIK GM., JONES PG., HENNARD O., WILLIAMS DH.,
SMITH GA.**
Structure of vancomycin and its complex with acetyl-D-alanyl-D-alanine.
Nature, 1978, 271 : 223-225.
68. **MOELLERING RC., WENNERSTEN C.**
Therapeutic potential of rifampicin in enterococcal infections.
Rev. Infect. Dis., 1983, 5, suppl. 3 : S 528 - S 532.

69. **HARTMANN GR., HONIKEL KO., KNUSEL F., NUESCH J.**
The specific inhibition of the DNA-directed RNA synthesis by rifamycin.
Biochim. Biophys. Acta., 1967, 145 : 843-844.
70. **DUVAL J., SOUSSY CJ.**
Antibiothérapie.
Paris, Masson, 1985.
71. **NEU HC.**
A symposium on the tetracyclines : a major appraisal.
Introduction. Bull. 1978, New-York.
Acad. Med., 54 : 141-155.
72. **HEMAN-ACKAH SM.**
Comparaison of tetracyclines action on *Staphylococcus aureus* and
Escherichia coli by microbial kinetics.
Antimicrob. Agents Chemother., 1976, 10 : 223-228.
73. **MARTIN JP., COLINA K., LOGSDON N.**
Role of oxygen radicals in the phototoxicity of tetracyclines towards
Escherichia coli.
B.J. Bacteriol., 1987, 169 : 2516-2522.
74. **HEPP J., ALLUAUME R.**
Essai d'antibiothérapie rationnelle en chirurgie biliaire.
Ann. Chir., 1965, 19 : C-244

75. **MAILLOT N., MÆSCH C., AUCHER P., SAUTEREAU D., GROLLIER G., ROBERT S., BON D., CARRETIER M., SILVAIN C., BAUCHANT M.**
 Mechanism of early biliary stent blockage in a porcine model.
 97 th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association,
 May 19-22, 1996, San francisco, USA.
 Abstract in *Digestive Disease week*, 1996 : A-1026,4102.
76. **MAILLOT N., BON D., RICHER J.P., MÆSCH C., DUGUE T., AUCHER P., HEBRARD W., CARRETIER M., BEAUCHANT M.**
 Etude de l'obstruction précoce des endoprothèses biliaires : modèle expérimental porcin.
 Journées Francophones de Pathologie Digestive, Strasbourg,
 15-19 mars 1997.
 Abstrat dans *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1997, 21 : A 32.
77. **MAILLOT N.**
 Obstruction précoce des endoprothèses biliaires en polyéthylène : mise au point d'un modèle chirurgical chez le porc.
Thèse Méd., 1997, Poitiers.
78. **MÆSCH C., SAUTEREAU D., CESSOT F., MENDLER M.M., DESVIGNES E., PLOY M.C., PILLEGAND B.**
 Etude bactériologique prospective des endoprothèses biliaires obstruées.
 Journées Francophones de Pathologie Digestive, Strasbourg,
 15-19 mars 1997.
 Abstract dans *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1997, 21 : A60.

TABLE des MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	14
<u>I. GENERALITES</u>	16
<u>I.1. RAPPELS</u>	16
I.1.1. ANATOMIE HEPATIQUE	16
I.1.1.1. Introduction.....	16
I.1.1.2. Anatomie descriptive.....	17
I.1.1.3. Vascularisation.....	19
I.1.2. ANATOMIE DES VOIES BILIAIRES.....	24
I.1.2.1. Introduction.....	24
I.1.2.2. Anatomie descriptive.....	24
I.1.2.2.1. La voie biliaire principale.....	26
I.1.2.2.2. La voie biliaire accessoire.....	28
I.1.3. LA BILE.....	29
I.1.3.1. Composition.....	29
I.1.3.1.1. La bile hépatique	29
I.1.3.1.2. La bile vésiculaire	29
I.1.3.1.3. Comparaison : Bile hépatique/Bile vésiculaire	30
I.1.3.2. Formation de la bile.....	31
I.1.3.2.1. Formation de la bile hépatocytaire.....	31
I.1.3.2.1.1. Fraction dépendante des acides biliaires.....	31
I.1.3.2.1.2. Fraction indépendante des acides biliaires	32
I.1.3.2.2. Sécrétion biliaire des lipides.....	32
I.1.3.2.3. Sécrétion biliaire des protéines.....	32
<u>I.2. ENDOPROTHESES BILIAIRES ET PATHOLOGIE HUMAINE</u>	33
I.2.1. MISE EN PLACE DES PROTHESES PAR VOIE ENDOSCOPIQUE.....	33
I.2.2. NATURE DES ENDOPROTHESES ET COMPLICATIONS	35
I.2.2.1. Les endoprothèses plastiques.....	35
I.2.2.2. Les endoprothèses métalliques expansives	38
I.2.2.3. Conclusion.....	41
<u>I.3. LA LITHIASSE BILIAIRE</u>	42
I.3.1. PRINCIPAUX TYPES DE LITHIASSES BILIAIRES	42

I.3.2. THEORIE BACTERIENNE SUR LA FORMATION DES DEPOTS PIGMENTAIRES BRUNS	43
I.3.3. MECANISME D'OBSTRUCTION DES ENDOPRO-THESES BILIAIRES : ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES.....	45
II. <u>DONNEES BACTERIOLOGIQUES SUR LES ENDOPROTHESES BILIAIRES</u>	50
II.1. <u>LES GERMES RENCONTRES</u>	50
II.1.1. COCCI A GRAM POSITIF	50
II.1.1.1. <i>Micrococcaceae</i>	50
II.1.1.1.1. <i>Streptococcaceae : Streptococcus et Enterococcus</i>	51
II.1.2. BACILLES A GRAM NEGATIF	52
II.1.2.1. <i>Enterobacteriaceae</i>	52
II.1.2.1.1. <i>Escherichia coli</i>	52
II.1.2.1.2. <i>Citrobacter et Levinea</i>	52
II.1.2.1.3. <i>Klebsiella</i>	52
II.1.2.1.4. <i>Enterobacter</i>	53
II.1.2.1.5. <i>Proteus</i>	53
II.1.2.2. <i>Pseudomonas</i>	54
II.1.2.2.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54
II.1.2.2.2. <i>Pseudomonas pickettii</i>	54
II.1.3. <u>BACILLES A GRAM POSITIF</u>	55
II.1.3.1. <i>Lactobacillus</i>	55
II.1.3.2. <i>Clostridium</i>	55
II.2. <u>MECANISME DE L'INFECTION BACTERIENNE DANS LA SURVENUE DE L'OBSTRUCTION DES ENDOPROTHESES BILIAIRES</u>	56
II.2.1. INVASION BACTERIENNE PAR LE SANG VEINEUX PORTAL	56
II.2.2. TRANSLOCATION BACTERIENNE LORS DES OBSTRUCTIONS CHRONIQUES DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES (VBEH)..	56
II.2.3. DEFICIENCE DU SYSTEME ANTI-REFLUX DUODENAL (SPHINCTER D'ODDI)	57
II.3. <u>SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ET DONNEES PHARMACOCINETIQUES</u>	58
II.3.1. SENSIBILITE ET RESISTANCE : ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES ..	58
II.3.1.1. <i>Staphylococcus</i>	58
II.3.1.2. <i>Streptococcus - Enterococcus</i>	59
II.3.1.3. <i>Escherichia coli</i>	59

II.3.1.4. <i>Klebsiella</i>	60
II.3.1.5. <i>Enterobacter</i>	60
II.3.1.6. <i>Proteus</i>	61
II.3.1.7. <i>Pseudomonas</i>	61
II.3.1.8. <i>Clostridium</i>	62
II.3.2. MECANISMES MOLECULAIRES DE LA BACTERICIDIE	62
II.3.2.1. Les β -lactamines	62
II.3.2.2. Les aminosides.....	64
II.3.2.3. Les quinolones.....	65
II.3.2.4. Macrolides - Lincosamides.....	66
II.3.2.5. Le chloramphénicol.....	67
II.3.2.6. Fosfomycine	69
II.3.2.7. Les glycopeptides	70
II.3.2.8. Sulfamides et triméthoprime.....	70
II.3.2.9. La rifampicine.....	72
II.3.2.10. Les tétracyclines	73
II.3.2.11. Les polymyxines	74
II.3.3. DONNEES PHARMACOCINETIQUES.....	74
II.3.3.1. Amikacine.....	74
II.3.3.2. Amoxicilline.....	75
II.3.3.3. Ampicilline.....	76
II.3.3.4. Céfotaxime	76
II.3.3.5. Colistine	77
II.3.3.6. Cotrimoxazole	78
II.3.3.7. Rifampicine.....	79
II.3.3.8. Vancomycine	80
III. <u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>.....	82
III.1. <u>POPULATION ETUDIEE</u>.....	82
III.2. <u>METHODES</u>.....	82
III.2.1. RECUPERATION DES ENDOPROTHESES.....	82
III.2.2. ANALYSE BACTERIOLOGIQUE.....	82
III.2.2.1. Traitement de la prothèse.....	82
III.2.2.2. Mise en culture	83
III.2.2.3. Identification des <u>bactéries</u>	83
III.2.2.4. Antibiogramme.....	83
III.3. <u>RESULTATS</u>	96
III.3.1. GERMES RENCONTRES.....	96

IV. <u>DISCUSSION</u>	98
IV.1. <u>MODALITES DE PRELEVEMENT ET CONTAMINATION MICROBIENNE</u>	98
IV.2. <u>POPULATION ETUDIEE</u>	99
IV.3. <u>CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE</u>	100
IV.3.1. SENSIBILITE DES GERMES.....	101
IV.3.1.1. Monothérapie.....	101
IV.3.1.2. Bithérapie.....	102
IV.3.2. MODE D'ADMINISTRATION.....	103
IV.3.3. PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES	104
IV.3.4. PROBLEMES SECONDAIRES A LA THERAPIE ANTI-INFECTIEUSE	107
IV.4. <u>COMPARAISON AVEC L'ETUDE DE POITIERS</u>	109
IV.4.1. CONDITIONS DE PRELEVEMENTS.....	109
IV.4.2. LA FLORE	110
IV.4.2.1. Résultats bactériologiques de l'étude de Poitiers.....	110
IV.4.2.2. Comparaison	111
IV.4.2.3. Analyse statistique et facteurs d'obstruction	112
V. <u>CONCLUSION</u>	114
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	116

BON A IMPRIMER N° 3

LE PRESIDENT DE LA THESE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

DESIGNES (Eric). — Obstruction des endoprothèses biliaires. Etude bactériologique et antibioprophylaxie. — 133 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1998).

RESUME :

La mise en place d'endoprothèses biliaires en polyéthylène est devenue, depuis la première mise en place chez l'homme en 1979, une modalité thérapeutique palliative reconnue lors des sténoses malignes non résecables de la voie biliaire principale. L'inconvénient majeur de ce traitement est l'obstruction tardive de la prothèse qui apparaît dans 70 % des cas à six mois et est responsable d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables. Un consensus sur les mécanismes aboutissant à l'obstruction semble s'établir, basé sur le développement initial d'un biofilm bactérien adhérent à la paroi interne de la prothèse.

Le but de ce travail a été, dans l'hypothèse d'une étiopathogénie infectieuse de l'obstruction des endoprothèses biliaires, de définir les modalités d'une antibioprophylaxie destinée à accroître la durée de fonctionnement de ces prothèses. Une étude bactériologique basée sur 63 dossiers de patients hospitalisés de 1968 à 1997 a permis l'identification de 36 bactéries différentes et de 3 levures. Il est apparu que l'infection n'était une monoinfection que dans 22,2 % des cas. Il s'agissait donc, le plus généralement, d'une flore multiple.

Un antibiogramme a été réalisé pour 47 prothèses parmi les 63. Cent quatre bactéries ont été répertoriées et 52 antibiotiques ont été testés. Les résultats ont été regroupés avec plusieurs paramètres : sensibilité maximale de l'antibiotique vis-à-vis des bactéries en cause, mode d'administration, élimination biliaire sous forme active, tolérance correcte.

L'analyse de ces données a permis d'établir plusieurs possibilités antibioprophylactiques en mono (cotrimoxazole) ou bithérapie (cotrimoxazole + colistine ou rifampicine + amikacine), devant toujours s'accompagner d'un traitement antimycosique. Un approfondissement de notre travail a été réalisé par comparaison avec une étude effectuée sur le porc, modèle proche de l'homme.

MOTS-CLES :

- Endoprothèse biliaire.
 - Obstruction.
 - Bactériologie.
 - Biofilm.
 - Antibioprophylaxie.
-

JURY : Président : Monsieur le Professeur C. MCESCH.
Juges : Monsieur le Professeur J. BUXERAUD.
Monsieur le Professeur D. SAUTEREAU.
Monsieur le Docteur C. MARTIN.
