

# Deuxième partie : Les bêta-lactamines, des antibiotiques ciblant la paroi bactérienne, nos alliés depuis plus d'un quart de siècle mais en péril face à l'adaptation bactérienne

## II.1) Paroi bactérienne et voies de synthèse du peptidoglycane

Les procaryotes sont des êtres unicellulaires dépourvus de noyau, pouvant vivre à l'état libre, et donc soumis aux forces osmotiques, mécaniques de leur environnement. L'intégrité structurale face à ses agressions est maintenue grâce à l'existence d'une paroi à la structure plus ou moins complexe. Cette paroi est aussi un lieu d'échange et de contact avec l'environnement et les cellules voisines. C'est une cible majeure des thérapies antibactériennes.

L'étude et la classification de ces bactéries s'est longtemps fondée, et se base toujours sur la réalisation simple et rapide d'une coloration dite coloration de Gram, qui repose sur des différences structurales majeures.

a) Gram+/Gram- et actinomycétale : quelles différences et quelles similarités ?

La paroi des bactéries à Gram positif est constituée majoritairement de peptidoglycane épais, organisé en un maillage dense sur plusieurs couches, et qui retient le violet de gentiane. Nous verrons par la suite la structure complexe de cet hétéropolymère. Des acides téichoïques, une capsule polysaccharidique, des protéines d'adhésion, de virulence ou des acides téichuroniques sont attachés de façon covalente à l'exosquelette de peptidoglycane et sont responsables entre autres de l'immunogénicité, de la colonisation, et du pouvoir pathogène.

La paroi des bactéries à Gram négatif est plus complexe avec une fine monocouche de peptidoglycane surmontée d'une membrane externe constituée entre autres de

lipopolysaccharide (LPS). Des lipoprotéines, comme la lipoprotéine de Braun chez *E.coli*, ancrent de façon covalente la membrane externe au peptidoglycane. Des protéines spécifiques, des porines et des sucres sont enchâssés dans cette membrane externe et permettent les contacts entre la bactérie et son milieu.

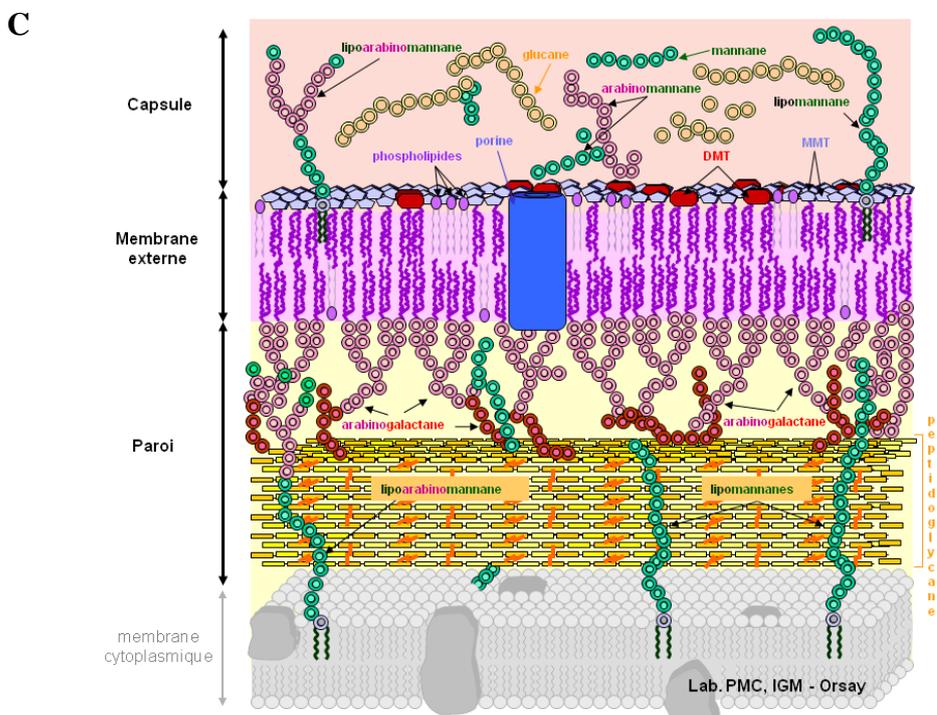
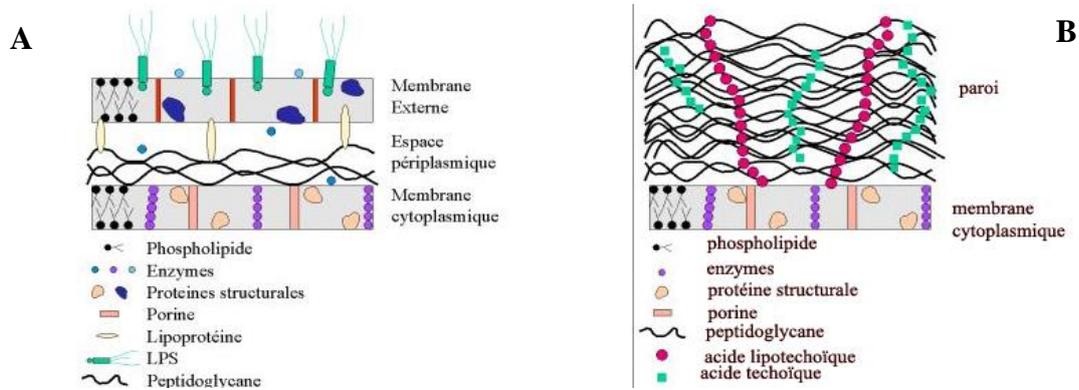
L'espace périplasmique est délimité par la membrane plasmique et la couche de peptidoglycane. C'est une zone de stockage, de métabolisation, de synthèse pour la bactérie.

La paroi des actinomycétales est la plus complexe. Le peptidoglycane est lié de façon covalente à un hétéropolysaccharide, l'arabinogalactane estérifié par des acides gras, les acides mycoliques. La taille et la composition des acides mycoliques permettent la classification chez les genres *Corynebacterium* et *Rhodococcus*. (Collins *et al.*, 1982) La capsule, la couche la plus externe, est un assemblage de sucres, de lipides et de protéines. Cette structure pariétale caractéristique très lipophile confère une faible perméabilité aux molécules hydrophiles. La coloration de Ziehl-Neelsen rend compte de cette acido-alcool-résistance pariétale.

La **figure 7** présente schématiquement la structure des parois bactériennes.

Figure 7 : Structures des parois bactériennes

(A : bactéries à Gram -, B : bactéries à Gram +, C : Mycobactérie) d'après <http://acces.ens-lyon.fr> et <http://www.igmors.u-psud.fr/>



Modèle de l'enveloppe des *Corynebacterineae*

## b) Structure et synthèse du peptidoglycane

En étudiant les interactions entre la pénicilline et les bactéries, Jean-Marie Ghuyesen et son équipe ont découvert que la matrice semi-rigide de la paroi bactérienne était constituée d'un polymère complexe jusqu'alors inconnu (Ghuyesen, 1968). En 1966, lors d'une table ronde

organisée pendant un symposium de l'« American Chemical Society », Jean-Marie Ghuysen propose le nom de peptidoglycane pour désigner cette structure.

Le peptidoglycane est une molécule géante qui entoure la membrane cytoplasmique des bactéries, qui permet le maintien de la forme et de l'intégrité de la cellule notamment contre les chocs osmotiques.

Le peptidoglycane est un hétéropolymère constitué de longues chaînes polysaccharidiques pontées ensemble par de courts motifs peptidiques dont les acides aminés constitutifs sont de configuration L ou D. **Figure 8**

Les chaînes polysaccharidiques sont formées par l'alternance de N-acétylglucosamine (GlcNac) et d'acide N-acétylmuramique (MurNac) ou de N-glycoylmuramique (MurNglyc) reliés par des liaisons de type  $\beta 1-4$ .

La voie classique de synthèse du peptidoglycane (**Figure 9**) repose sur trois étapes majeures : une étape cytoplasmique de synthèse du précurseur UDP-MurNac-pentapeptide, une étape membranaire avec la formation de l'undecaprenyl-pyrophosphoryl-MurNac (pentapeptide)-GlcNac, appelé communément lipide II, et enfin après translocation à travers la membrane cytoplasmique, une étape extra-membranaire de polymérisation du peptidoglycane.

Figure 8 : Structure du peptidoglycane d'après les sites internet geniebio et biologiemarine.com

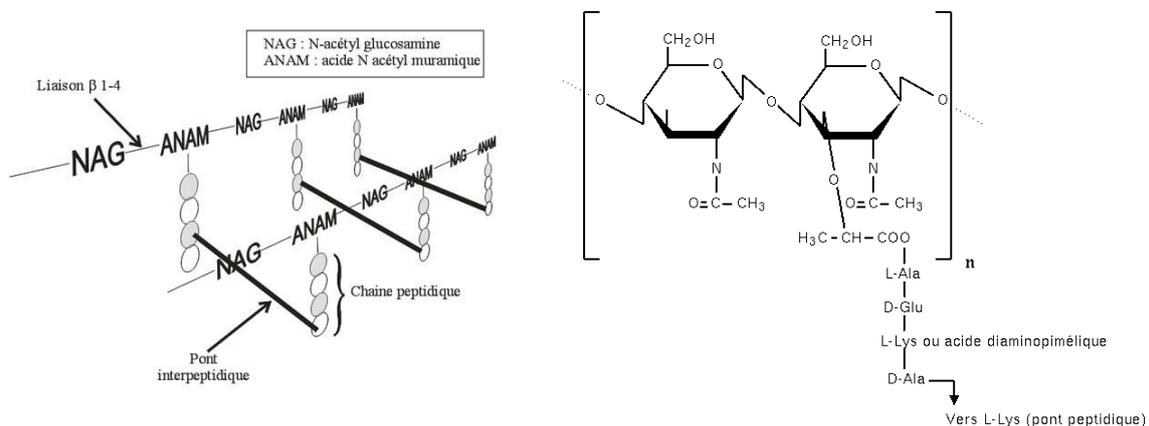
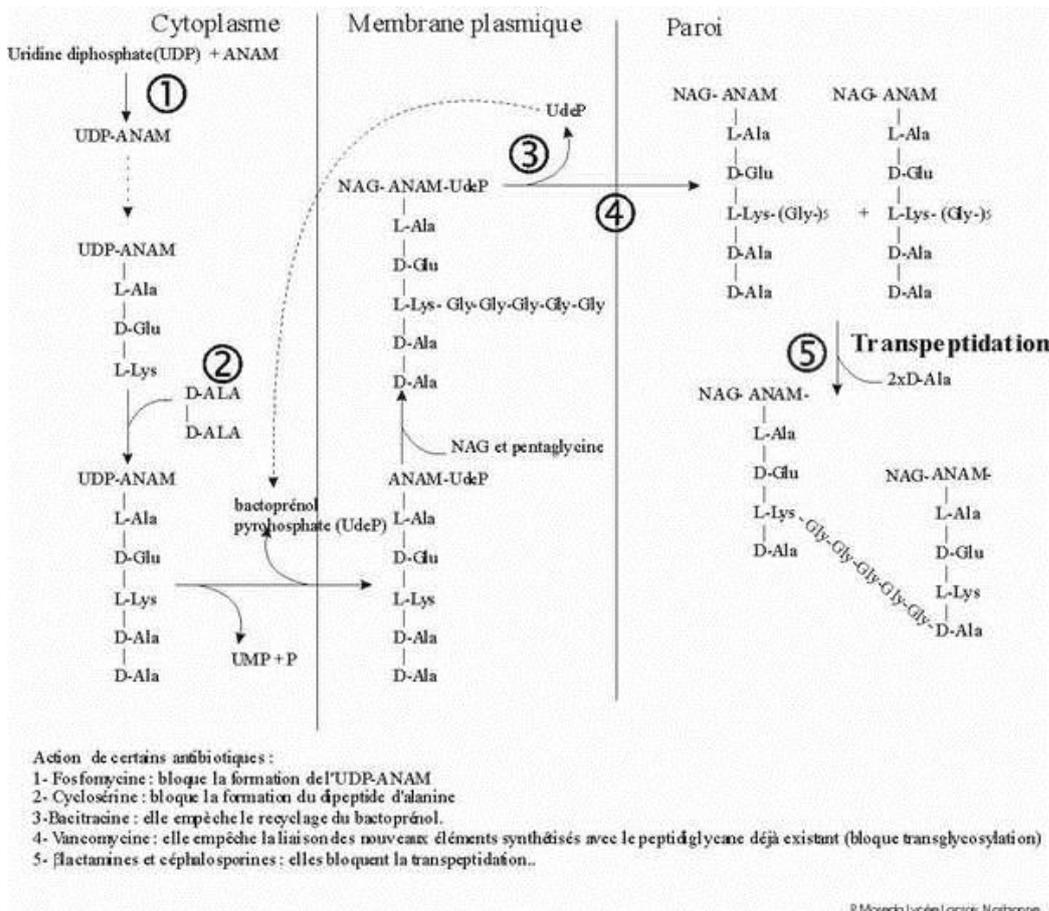


Figure 9 : Biosynthèse du peptidoglycane d'après le site internet geniebio



### Etape cytoplasmique

La première étape survient dans le cytoplasme et permet la formation du monomère UDP-N-acétylmuramate-pentapeptide (MurNAc-pentapeptide).

Elle correspond au transfert d'un résidu énoypyruvate du phosphoénolpyruvate (PEP) à la position 3 de l'UDP-N-acétylglucosamine (GlcNAc). Cette réaction est catalysée par l'enzyme MurA. Ensuite, MurB, une réductase, catalyse la réduction du groupement énoypyruvate en D-lactate, menant ainsi à la formation de l'UDP-N-acétylmuramate (MurNAc).

Finalement, MurC, MurD, MurE et MurF, des amides ligases dépendantes de l'ATP, catalysent l'ajout progressif d'acides aminés pour mener à la formation du MurNAc-pentapeptide. MurC permet l'ajout du résidu L-Alanine (L-Ala), MurD de l'acide D-Glutamique (D-Glu), MurE du résidu L-Lysine (L-Lys) dans le cas des bactéries à Gram positif d'intérêt clinique et de l'acide meso-diaminopimélique (mDAP) dans le cas des

bactéries à Gram négatif. Finalement, MurF ajoute le dipeptide D-Alanyl-D-Alanine (D-Ala-D-Ala). (Van Heijenoort, *et al.*, (2001) ; El Zoeiby *et al.*, (2003) ; Paquet-Bouchard (2006))

#### Etape membranaire

La deuxième étape se situe au niveau de la membrane cytoplasmique et implique le transfert du précurseur du cytoplasme à la membrane. La réaction de transfert est catalysée par un enzyme membranaire translocase *MraY* qui transfère le groupement phospho-MurNAc-pentapeptide de l'UDP-MurNAc-pentapeptide à l'accepteur membranaire, undécaprénol-phosphate, pour mener à la formation du MurNAc-pentapeptide-pyrophosphoryl-undécaprénol ou lipide I.

Par la suite, la transférase *MurG* ajoute un résidu GlcNAc au lipide I pour former le GlcNAc-MurNAc-pentapeptide-pyrophosphoryl-undécaprénol ou lipide II. Le lipide II, avec le transporteur membranaire en moins, correspond à un monomère. C'est l'unité de base du peptidoglycane.

Le lipide II, est ensuite transféré au périplasme par un mécanisme inconnu. On suspecte l'implication des flippases.

#### Etape périplasmique

La dernière étape de biosynthèse est catalysée par des PLP (protéines de liaison à la pénicilline) [ou PBPs (penicillin-binding proteins) dans la littérature anglo-saxonne] et implique des réactions de transglycosylation et de transpeptidation.

Nous utiliserons dans la suite du document le terme français de PLP.

#### c) PLP : classification et modalités d'action

Les PLP font partie de la superfamille des protéines appelées ASPRE pour « Active-site Serine Penicillin Recognizing Enzymes ». Ces protéines ont pour capacité commune celle de rompre la liaison amide du cycle  $\beta$ -lactame des pénicillines en établissant une liaison ester entre la sérine catalytique de leur site actif et l'antibiotique, ce qui résulte en la formation d'un complexe pénicilloyl-enzyme. (Carapito, 2006)

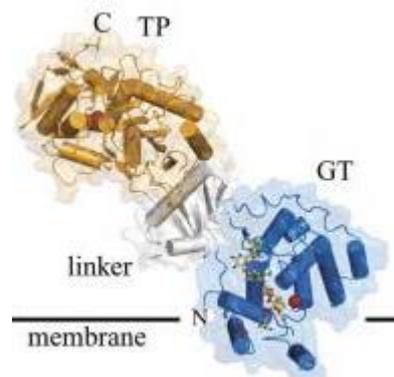
Les PLP sont classées en trois catégories en fonction de leur taille et de leurs domaines fonctionnels: les PLP de faible poids moléculaire (FPM) et celles de haut poids moléculaires (HPM) (classe A et classe B).

Les FPM, solubles non adhérentes à la membrane, dont le rôle se limite au remodelage du maillage du peptidoglycane au moyen d'une activité carboxypeptidase, ne seraient pas impliquées dans les phénomènes de résistance aux bêta-lactamines.

Les HPM, ancrés à la membrane (lipoprotéine) se divisent en deux groupes : les enzymes de classe A assurant une transglycosylation et une transpeptidation, et les enzymes de classe B assurant uniquement une transpeptidation.

Les PLP de classe A (**figure 10**) ont un domaine à activité glycosyltransférase composé de cinq motifs et un domaine de liaison à la pénicilline qui a une fonction transpeptidase. Les PLP de classe B ont un domaine de liaison à la pénicilline qui a une fonction transpeptidase (TP) ainsi qu'un autre domaine de fonction inconnue. Les PLP de bas poids moléculaire sont des D,D-endopeptidases et des D,D-carboxypeptidases.

Figure 10 : PLP de classe A d'après (Lavollay, 2009)



L'activité glycosyltransférase assure la polymérisation des unités disaccharides dans l'espace périplasmique. Elle a été démontrée pour plusieurs PLP : PLP1b et PLP1c de *E. coli*, PLP2a de *S. pneumoniae* et PLP2 de *S. aureus*.

La transglycosylation précède la transpeptidation. Ces 2 activités sont indépendantes chez les PLP de classe A. Ces étapes sont illustrées dans les **Figures 11 et 12**.

Figure 11 : Réaction de transpeptidation et de transglycosylation d'après (Macheboeuf *et al.*, 2009)

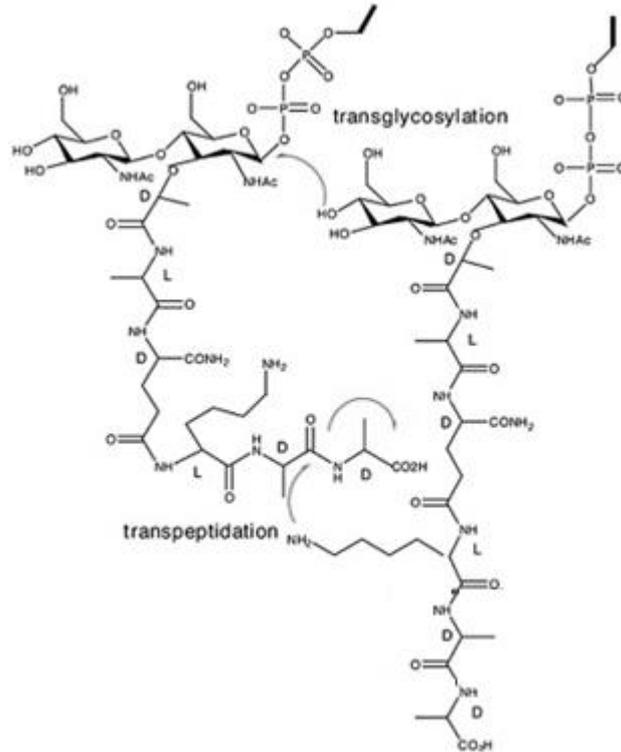
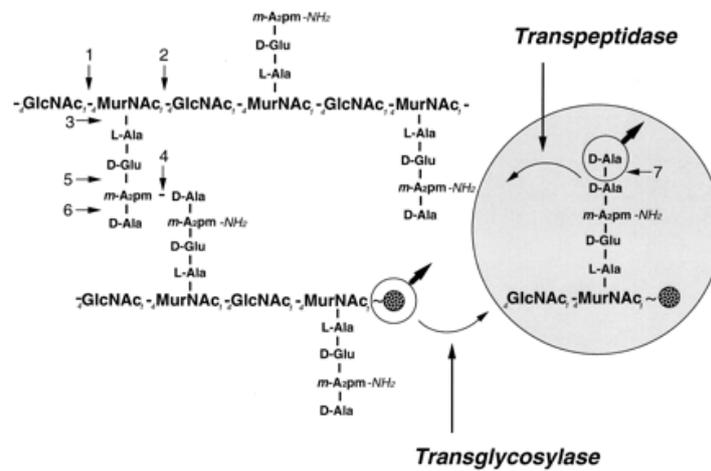


Figure 12 : Réaction de transpeptidation et de transglycosylation d'après Holjte, 1998



L'activité transpeptidase est commune aux PLP de classe A et B. Elle permet de réticuler le peptidoglycane en établissant une liaison covalente entre deux chaînes peptidiques voisines. La sérine active du domaine catalytique exerce une attaque nucléophile sur le carbonyle de

l'avant dernière D-alanine du pentapeptide. Ceci provoque la formation d'un complexe covalent acylenzyme entre le peptide donneur et la protéine avec le départ de D-alanine en C-terminal. Ce complexe subit ensuite une aminolyse par l'amine primaire portée par une chaîne peptidique voisine, le substrat accepteur, menant à la formation d'une liaison peptidique entre les deux peptides et à la libération de la sérine active de l'enzyme.

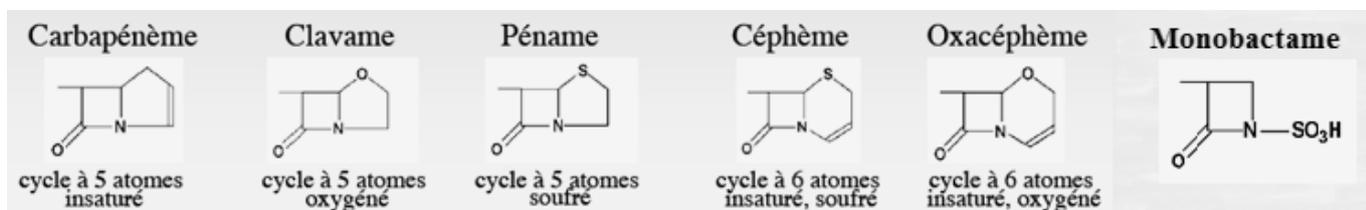
L'activité D,D-carboxypeptidase est du ressort des PLP de faible masse moléculaire. Ces dernières ne sont pas essentielles à la survie de la bactérie, mais leur inactivation provoque de sévères aberrations morphologiques. Elles interviendraient dans le remodelage du peptidoglycane et dans la production de térapeptides entrant dans une voie de synthèse alterne du peptidoglycane, la L,D-transpeptidation qui sera développée dans la partie concernant la résistance aux bêta-lactamines.

## II.2) Bêta-lactamines : Une classe thérapeutique majeure

### a) Structure

(Bryskier 1999) La famille des bêta-lactamines comprend quatre groupes principaux de molécules : les pénames (pénicillines), les pénèmes (carbapénèmes), les céphèmes (céphalosporines), et les monobactames. La structure de base des bêta-lactamines (**Figure 13**) est le noyau azétidinone (noyau bêta-lactame) qui contient la structure carbonyle lactame, indispensable à l'activité des molécules. Cette structure est fusionnée avec un cycle penta atomique saturé (pénames), insaturé (pénèmes), ou hexa-atomique (céphèmes). Aucun cycle n'est fusionné avec le noyau lactame dans le cas des monobactames.

Figure 13 : Structures des bêta d'après <http://www.microbe-edu.org>



### b) Les différentes Bêta-lactamines

Le **tableau 7** résume les principales caractéristiques des bêta-lactamines disponibles.

Tableau 7: Aperçu synthétique du monde des bêta-lactamines

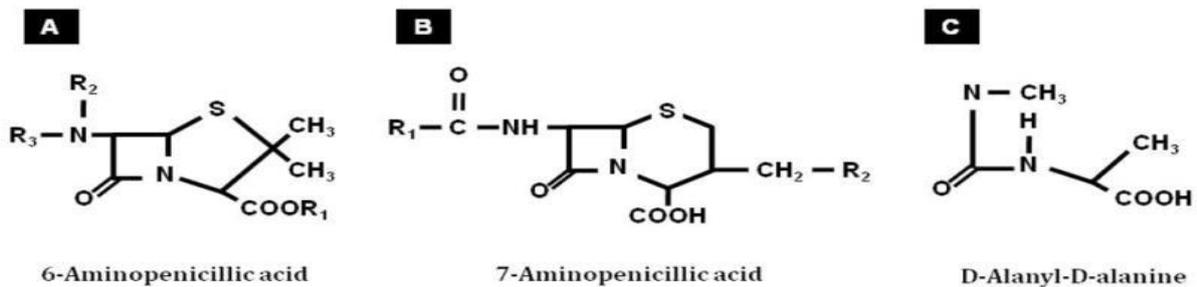
Famille	Molécules	Propriétés	Spectre bactérien
<b>Pénicillines</b>	Naturelle Pénicilline G	Sensible au pH (pas de forme orale) Sensible aux pénicillinases	<b>Gram +</b> non productrices de pénicillinases
	Semi synthétique : Pénicilline V Méticilline/Oxacilline Nafcilline Ampicilline/Amoxicilline	Stable à pH acide	<b>Gram +</b> <b>Gram +</b>  <b>Gram + et Gram -</b>
<b>Céphalosporines</b>	1ère génération : Céfalexine/Céphalotine/ Céfazoline	Néphrotoxicité rapportée Résistante aux pénicillinases	<b>Gram + et Gram -</b>
	2 <sup>ème</sup> génération : Céfuroxime/Céfoxitine/ céfotetan/Céfàclor...	Résistantes aux bêta- lactamases	<b>Gram +</b> Gram – et Anaérobies
	3 <sup>ème</sup> génération : Ceftiofur/Ceftriaxone/ Cefpodoxime/Céfotaxime	Très résistantes aux bêta- lactamases Pénètre dans le LCR	<b>Gram –</b> Gram + Spectre très large
	4 <sup>ème</sup> génération : Cefpirome/Cefquinome/ Céfépime		<b>Entérobactéries</b> hyper productrices de Céphalosporinases <b>Gram +</b>
<b>Carbapénèmes</b>	Imipénème/méropénème/ ertapénème/doripénème	Coadministration avec inhibiteur de peptidase (cilastatine) pour éviter une hydrolyse trop rapide	<b>Gram +</b> <b>Gram –</b> incluant <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> (sauf ertapénème)
<b>Monobactames</b>	Aztréonam		<b>Gram -</b> incluant <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>
<b>Inhibiteurs de bétalactamase</b>	Acide clavulanique/ Sulbactam/Avibactam	Fixation irréversible aux bétalactamases	

### c) Modalités d'action

Activité antibiotique :

Le site d'action des bêta-lactamines est la paroi bactérienne. On admet que les bêta-lactamines agissent sur la synthèse du peptidoglycane en se fixant de façon covalente au niveau du site catalytique des enzymes effectuant le branchement inter-peptidique, les PLP du fait d'une homologie structurale entre les bêta-lactamines et l'extrémité D-Ala,D-Ala du pentapeptide précurseur, substrat naturel des PLP (**Figure 14**). Cette fixation entre les PLP et les bêta-lactamines entraînent un arrêt de la synthèse du peptidoglycane.

Figure 14 : Analogie structurale entre bêta-lactamines et substrat des PLP



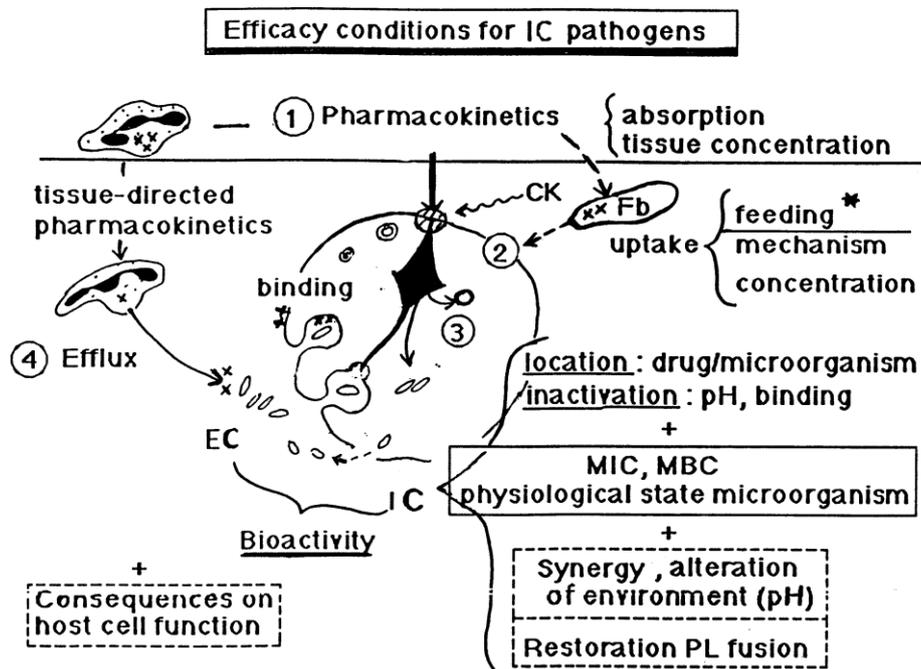
L'effet bactéricide résulte en un éclatement osmotique des bactéries. Ci-après un lien vers un film montrant les phénomènes de bactéricidie chez *E. coli* : <http://www.cellsalive.com/pen.htm>

Autres critères d'activité des bêta-lactamines :

#### Localisation intracellulaire?

L'activité intracellulaire des agents antibactériens dépend d'un grand nombre de facteurs : leurs caractéristiques chimiques (lipophile ?), l'existence de pompe d'efflux spécifique, la capacité à être endocyté, les conditions environnementales (pH, concentration), l'existence de mécanismes indirects permettant l'activation de la cellule et surtout la localisation intracellulaire des microorganismes et de l'antibiotique. Cet aspect est schématisé dans la **Figure 15**.

Figure 15: activités antibactériennes intracellulaires d'un agent chimique d'après (Labro, 1998)



En général, les bêta-lactamines ne sont pas reconnues comme des molécules ayant une forte pénétration intracellulaire définie par le rapport C/E (concentration cellulaire/extracellulaire.). Un système d'efflux, les propriétés chimiques intrinsèques (acides faibles) expliqueraient les faibles concentrations *in cellulo*. Cependant, ce rapport ne traduit pas toujours la bioactivité intracellulaire. Une fixation des bêta-lactamines sur les membranes phagocytaires ou un englobement du milieu extracellulaire dans la vésicule de phagocytose peut expliquer l'activité de certaines bêta-lactamines sur les bactéries phagocytées. (Labro, 2000 ; Van den Broek, 1991).

Lemaire *et al.* (2005), dans un modèle intracellulaire THP1 infectés par des SARM (*S.aureus* résistant à la méticilline) et SASM (*S.aureus* sensible à la méticilline) ont pu montrer une activité intracellulaire du ceftobiprole, de la céfoxitine, et de la ceftriaxone.

#### Synergie avec les systèmes de défense naturelle ?

L'interférence des agents antibactériens avec le système immunitaire, et ses implications cliniques potentielles, font l'objet d'une littérature abondante (Labro, 2002, 2004, 2011, 2012). Outre des effets délétères sur le système immunitaire (allergie, toxicité médullaire)

démontré notamment avec les pénicillines, on peut distinguer des effets directs sur les composants humoraux et cellulaires de l'immunité (stimulation, inhibition) et des effets indirects sur ces facteurs secondaires à une modification préliminaire de la bactérie.

Les interférences potentielles des agents anti-infectieux avec les systèmes de défense naturelle sont résumées dans le **Tableau 8** (Labro, 2011)

Tableau 8: Effets immunomodulateurs des agents anti-bactériens d'après Labro, 2011

Effets	Conséquences	Principaux AAB
<b>I- Effets directs des AA sur les cellules de l'hôte</b>		
Toxicité (directe ou après modification par l'hôte : métabolisme, oxydation, nitration)	Agranulocytose, granulopénie Auto-immunité	$\beta$ -Lactamines, chloramphénicol Sulfamides
Accumulation cellulaire	Bioactivité intracellulaire (directe-synergie)	Macrolides, quinolones, ansamycines
	Transport ciblé	aminoglycosides, cyclines
Modifications des fonctions des cellules du système immunitaire	Variations de l'activité cellulaire	Nombreux AAB
	Bactéricidie, inflammation	
Inhibition des enzymes- «scavenging » des oxydants	Protection cellulaire-tissulaire	Quelques $\beta$ -lactamines, cyclines, isoniazides ansamycines
Modifications des fonctions des cellules (hors système immunitaire)		
Modification de l'activité du système Immunitaire, expression des gènes		Macrolides ? Cyclines ? Ansamycines ?
Modification de la flore microbienne	Surinfections Toxines Déficit de la réponse immunitaire	? ? ?
<b>II- Effet indirect des AAB (modification des agents pathogènes)</b>		
Effet antibactérien (bactériostatique, bactéricide)	Diminution de l'inoculum infectieux (et de la réponse inflammatoire ?) Diminution de la réponse immune spécifique ?	Tous les AAB Antibiotiques bactéricides ?
Morphologie (filaments, sphéroplastés)	Résistance à la phagocytose ?	Antibiotiques (concentrations subinhibitrices)
Libération de médiateurs pro-inflammatoires	Inflammation, choc ?	$\beta$ -lactamines, quinolones ? Aminoglycosides
Production de facteurs de virulence	Augmentation de l'activité antibactérienne	Tous les AAB (concentrations sub-, supra inhibitrices)
Modification des structures antigéniques	Modification de la réponse spécifique (rechutes, inflammation chronique)	?
Liaison au LPS	Diminution de l'inflammation	Polymyxine B

Les  $\beta$ -lactamines représentent une famille complexe ; malgré de nombreuses données, aucun effet de classe ou de sous-groupe n'a été démontré.

Certaines  $\beta$ -lactamines (cefdinir, aminothiazolyl-céphalosporines, pénicilline, ampicilline) peuvent diminuer l'explosion oxydative des polynucléaires neutrophiles (PN) en bloquant certains oxydants (effet de « scavenging ») ou en inhibant la myéloperoxydase (MPO). L'effet des  $\beta$ -lactamines sur la production de cytokines est controversé. Le céfodizime a été qualifié de « modificateur de réponse biologique » en raison de ses multiples interférences avec les effecteurs de la réponse immune. La ceftriaxone est utilisée dans le cadre de maladie inflammatoire du système nerveux central de type sclérose latérale amyotrophique (SLA) par exemple. (Travnor *et al.*, 2006 ; Berry *et al.*, 2013)

#### d) Marché et vente

En pathologie humaine, la famille des bêta-lactamines est la famille la plus prescrite, ce qui a favorisé les phénomènes de résistance. Les **figures 16 et 17** illustrent ce phénomène où la France fait partie des pays prescrivant le plus d'antibiotique par jour et pour 1000 habitants. Cependant, des efforts ont été faits en ce domaine avec une réduction jusqu'à 25 % des prescriptions entre 2001 et 2007.

Figure 16: Consommation antibiotique humaine annuelle en 2009 d'après le rapport de l'EAAD (European Antibiotic Awareness Day) 2011

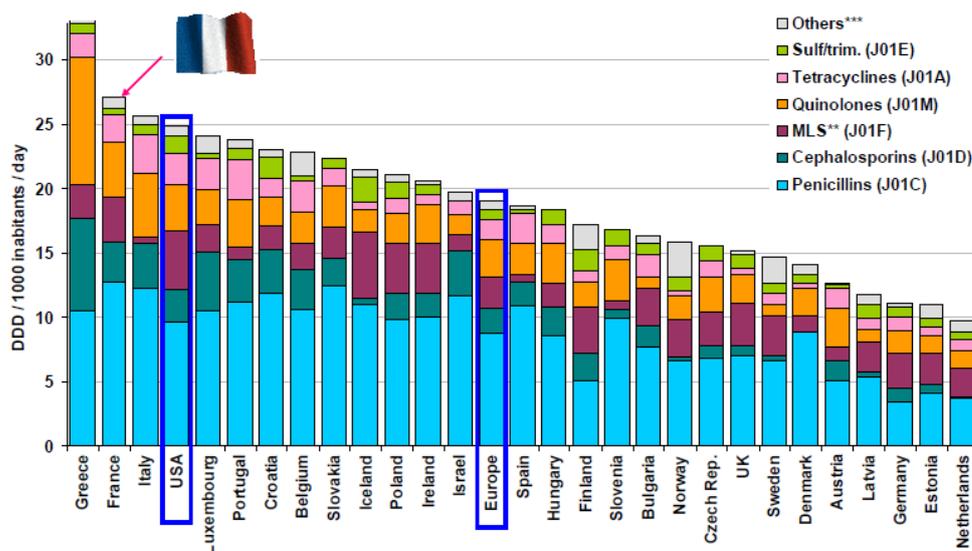
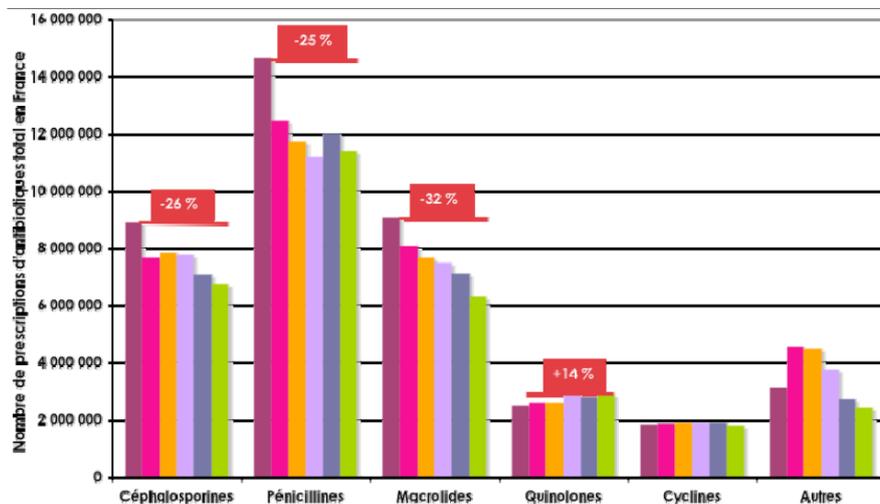


Figure 17: Evolution de la prescription antibiotique en France entre 2001 et 2007 d'après Laurent, 2009



Les données du marché du médicament vétérinaire montrent que la famille des bêta-lactamines est la troisième famille la plus utilisée après les tétracyclines et les peptides.

([http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/BE53\\_Epidemio\\_BD\\_v10\\_final\\_cle434616.pdf](http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/BE53_Epidemio_BD_v10_final_cle434616.pdf))

« En France, les laboratoires pharmaceutiques vétérinaires communiquent chaque année, les chiffres de ventes des médicaments vétérinaires contenant des antibiotiques à l'Anses-ANMV. Les données de ventes sont ensuite exprimées en quantité de matière active vendue et en poids vif traité, plus représentatif de l'exposition des animaux aux antibiotiques. Le tonnage d'antibiotiques vendus diminue (- 23 % entre 1999 et 2010), mais cette diminution ne correspond pas à une diminution de l'exposition des animaux aux antibiotiques ».

L'exposition des animaux aux antibiotiques qui avait augmenté entre 1999 et 2007, subit une diminution depuis 2008.

« Le marché français du médicament vétérinaire représente le premier marché européen avec 835 millions d'euros de chiffre d'affaires en France. Parmi les médicaments vétérinaires, les antibiotiques constituent la classe thérapeutique la plus utilisée. »

Alors que les tonnages de céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations et de fluoroquinolones utilisés en médecine vétérinaire semblent faibles, une expression des ventes en poids vif traité

révèle une utilisation non négligeable de ces familles. Ainsi, les céphalosporines de dernières générations représentent en 2010, 13 % des traitements administrés par voie parentérale chez les bovins, 15 % chez les carnivores domestiques et 10% chez les porcs. Les fluoroquinolones représentent en 2010, près de 9 % des traitements administrés par voie parentérale chez les bovins, 22 % chez les carnivores domestiques et près de 17% chez les porcs.

Les niveaux d'exposition aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de dernières générations ont été multipliés, respectivement, par 2 et par 2,5. (Rapport ANSES, 2012)

Ces données sont regroupées dans **les tableaux 9.**

En pratique équine, le choix d'un antibactérien est le plus souvent empirique, dicté par l'habitude et les moyens financiers des clients.

Sampieri *et al.* (2012) ont réalisé un sondage auprès des praticiens américains présents lors du 9eme ICEID (International Conference on Emerging Infectious Diseases) à San Francisco sur les habitudes de prescription des praticiens. La famille des bêta-lactamines est significativement la plus prescrite et parmi elle, le ceftiofur est de façon intéressante le plus prescrit juste devant la pénicilline G.

Une préoccupation récente porte sur l'utilisation et le doublement de la consommation de céphalosporine de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération comme le ceftiofur, corrélés avec la recrudescence d'entérobactéries porteuses de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), notamment dans les filières volaille et porcine.

Le plan Ecoantibio 2017 et le plan de modernisation de la loi de programmation agricole 2014 vont jusqu'à interdire la délivrance aux vétérinaires praticiens de ces antibiotiques critiques et à terme leur utilisation pur et simple en médecine vétérinaire.

Tableaux 9 Ventes vétérinaires par famille d'antibiotiques pour 2011 en ADD kg et évolution depuis 1999 (rapport Anses, 2012)

Tableau C1. Répartition des ventes en ADDkg de chaque famille d'antibiotiques par voie d'administration pour l'année 2011

	PREMELANGES MEDICAMENTEUX	POUDRES ET SOLUTIONS ORALES	AUTRES FORMES ORALES	INJECTABLES	TOTAL	POURCENTAGE
AMINOGLYCOSIDES	1 518 346	580 514	27 407	1 739 520	3 865 786	7,32%
CEPHALOSPORINES 12G	-	-	161 547	3 418	164 965	0,31%
CEPHALOSPORINES 34G	-	-	-	1 315 485	1 315 485	2,49%
DIVERS	-	793	246 463	17 803	265 059	0,50%
FLUOROQUINOLONES	-	258 783	122 986	809 947	1 191 716	2,26%
LINCOSAMIDES	680 310	446 071	15 149	64 852	1 206 383	2,26%
MACROLIDES	4 415 851	1 169 947	47 023	909 807	6 542 628	12,38%
PENICILLINES	748 608	2 558 530	257 177	2 522 434	6 086 749	11,52%
PHENICOLES	-	783	-	168 151	168 933	0,32%
PLEUROMUTILINES	1 476 066	237 376	-	2 025	1 715 467	3,25%
POLYPEPTIDES	6 007 449	7 355 166	47 698	252 196	13 662 509	25,86%
QUINOLONES	64 650	343 934	692	437	409 713	0,78%
SULFAMIDES	1 927 146	2 113 969	80 991	209 014	4 331 121	8,20%
TETRACYCLINES	5 516 544	9 062 790	67 941	476 364	15 123 638	28,62%
TRIMETHOPRIME	1 440 218	1 710 312	18 165	179 766	3 348 461	6,34%
TOTAL	21 766 520	23 760 695	770 619	6 542 211	52 840 047	100,00%
POURCENTAGE	41,19%	44,97%	1,46%	12,38%	100,00%	

Tableau D1. Evolution des ventes par famille en tonnage vendu de matière active

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
AMINOGLYCOSIDES	99,71	89,27	92,06	89,72	81,50	78,50	76,65	77,63	74,29	72,94	64,88	62,49	63,64
CEPHALOSPORINES 12G	5,25	5,30	5,24	6,19	6,84	6,71	7,13	6,41	7,16	7,20	7,01	5,94	6,48
CEPHALOSPORINES 34G	0,92	1,05	1,02	1,17	1,27	1,37	1,60	1,87	2,00	2,12	1,82	2,28	2,31
DIVERS	0,96	0,91	0,80	0,83	0,82	0,80	1,01	1,27	1,40	1,49	1,43	1,53	1,44
FLUOROQUINOLONES	3,30	3,69	4,06	4,18	4,43	4,28	4,36	4,81	4,68	4,89	4,89	5,19	5,23
LINCOSAMIDES	5,87	8,01	9,28	10,87	10,21	9,50	10,06	8,98	9,07	7,79	7,11	6,72	5,43
MACROLIDES	79,49	86,64	102,05	108,32	101,93	96,53	99,78	102,69	97,60	94,89	83,39	81,36	70,44
PENICILLINES	90,04	96,37	94,00	97,28	92,26	84,37	88,70	92,69	93,59	85,04	86,67	90,63	90,25
PHENICOLES	4,31	4,65	4,44	5,61	4,30	4,90	4,69	6,08	5,88	5,01	4,79	5,12	4,57
PLEUROMUTILINES	31,14	32,96	25,80	25,26	21,94	16,15	8,27	10,02	9,95	7,90	8,19	7,52	6,77
POLYPEPTIDES	67,16	70,39	71,94	67,84	67,30	63,07	66,34	66,88	73,83	65,73	66,40	65,04	60,72
QUINOLONES	18,77	15,61	14,34	15,59	13,99	12,50	13,29	13,44	10,91	7,93	7,48	8,03	6,24
SULFAMIDES	260,02	271,40	246,26	229,09	209,50	210,18	215,31	211,41	224,59	194,91	181,21	174,00	170,67
TETRACYCLINES	624,38	656,33	667,09	630,66	645,99	637,39	660,38	596,71	678,15	584,57	504,97	471,98	394,53
TRIMETHOPRIME	37,48	38,64	36,23	33,91	32,53	33,80	35,55	33,15	33,84	29,57	28,19	26,29	24,91
TOTAL	1 328,79	1 383,23	1 374,62	1 326,54	1 294,81	1 260,07	1 293,11	1 234,04	1 326,95	1 171,97	1 058,44	1 014,24	913,64

Tableau D2. Evolution des ventes par famille en tonnes de poids vif traité (WAT ou ACDkg)

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
AMINOGLYCOSIDES	1 069 163	1 109 547	1 138 990	1 105 060	1 056 829	1 084 578	1 071 736	1 063 199	1 023 753	980 978	876 242	846 400	849 782
CEPHALOSPORINES 12G	6 898	6 941	7 894	8 372	9 373	9 426	10 102	10 052	10 110	10 100	9 696	8 866	8 832
CEPHALOSPORINES 34G	152 480	183 466	178 153	204 801	224 450	231 218	269 488	310 335	329 122	355 234	295 174	356 470	352 268
DIVERS	41 188	38 815	31 738	32 100	31 652	30 889	36 038	42 043	45 594	47 869	44 170	47 371	43 658
FLUOROQUINOLONES	199 197	219 178	267 210	305 225	334 470	312 480	342 390	376 109	343 670	367 038	360 195	356 836	359 789
LINCOSAMIDES	123 885	176 815	217 407	251 546	221 519	197 175	191 262	174 859	161 403	153 856	136 625	126 280	105 194
MACROLIDES	824 506	895 348	990 517	1 080 556	1 035 657	992 416	1 047 882	1 077 242	994 051	979 878	962 374	1 025 662	1 014 977
PENICILLINES	1 677 703	1 809 346	1 787 498	1 707 805	1 683 525	1 575 483	1 681 317	1 741 319	1 746 193	1 575 329	1 581 754	1 658 733	1 666 224
PHENICOLES	107 144	116 123	110 815	139 419	106 993	121 861	116 663	151 399	146 576	124 849	123 760	130 961	118 668
PLEUROMUTILINES	460 743	494 714	392 911	386 194	351 494	264 428	143 738	149 321	153 407	124 846	127 316	116 934	98 695
POLYPEPTIDES	1 990 176	2 141 295	2 233 479	2 218 767	2 295 271	2 188 965	2 372 493	2 432 907	2 539 809	2 391 483	2 414 905	2 418 444	2 288 242
QUINOLONES	218 090	194 267	180 855	187 998	170 171	149 780	157 703	159 777	130 834	96 421	93 930	100 093	80 586
SULFAMIDES	1 099 026	1 155 622	1 087 764	1 018 886	931 617	921 262	903 921	865 912	917 382	818 100	736 433	713 779	711 987
TETRACYCLINES	3 240 784	3 392 636	3 706 451	3 826 595	4 102 759	4 076 263	4 320 765	3 961 657	4 172 158	3 518 007	3 326 647	3 125 150	2 851 822
TRIMETHOPRIME	791 283	838 181	802 481	744 273	703 439	714 006	723 124	678 220	705 304	625 852	578 277	551 477	532 607
TOTAL	9 962 162	10 675 422	11 100 212	11 325 554	11 460 601	11 063 495	11 583 198	11 454 848	11 673 479	10 541 067	10 199 196	10 165 871	9 669 120