

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**



**RÉPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi**

UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES, ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO.

Faculté de Pharmacie(FAPH)



Année Universitaire 2013 /2014Thèse N°...../2014

THÈSE DE PHARMACIE

**ANALYSE PHARMACEUTIQUE DE LA PRESCRIPTION DES
ANTIBIOTIQUES A LA PHARMACIE HOSPITALIERE DU CHU
POINT. G**

***Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de
Pharmacie, le 2014***

Par Monsieur Jean Claude EPOTE EWANE

***Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLÔME D'ÉTAT)***

JURY :

PRESIDENT : Professeur Sounkalo DAO

MEMBRE : Docteur Jean Paul DEMBELE

CO-DIRECTEUR : Docteur Sékou BAH

DIRECTEUR : Professeur Saibou MAIGA

**LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS
ENSEIGNANT A LA FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013-2014.

ADMINISTRATION

DOYEN : M. Boubacar TRAORE – MAITRE DE CONFERENCES

VICE-DOYEN : M. Ababacar I .MAIGA-MAITRE DE CONFERENCES

**SECRETAIRE PRINCIPAL : M. Seydou COULIBALY –
ADMINISTRATEUR CIVIL**

**AGENT COMPTABLE : M. Famalé DIONSAN - CONTROLEUR DES
FINANCES**

LES PROFESSEURS HONORAIRES

M. Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
M. Boukassoum	H Aidara	Législation
M. Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
M. Daouda	DIALLO	Chimie générale & minérale
M. Massa	SANOGO	Chimie Analytique
M. Moussa	HARAMA	Chimie organique
M. Abdourahamane S.	MAIGA	Parasitologie
M. Bréhima	KOUMARE	Bactériologie-Virologie

DER DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. Professeur/Directeur de recherche

M. Bakary M.	CISSE	Biochimie
M. Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie Chef de DER
M. Alassane	DICKO	Santé publique

2. Maître de conférences

M. Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
M. Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie
M. Mounirou	BABY	Hématologie
M. Bourèma	KOURIBA	Immunologie
M. Mahamadou	DIAKITE	Immunologie
M. Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
M. Ousmane	KOITA	Parasitologie-Moléculaire
M. Abdoulaye	DJIMDE	Microbiologie-Immunologie
M. Abdoulaye	TOURE	Entomologie Moléculaire-Médicale
M. Akory AG	KNANE	Santé publique/Nutrition

3. Maître assistant

Mme Fanta	SANGHO	Santé Communautaire
M. Aldjouma	GUINDO	Hématologie

4. Assistant/Attaché de recherche

M. Seidina Aboubacar Samba	DIAKITE	Immunologie
M. Charles	ARAMA	Immunologie
M. Modibo	DAOU	Immunologie
M. Issa	DIARRA	Immunologie
M. Klétigui Casmir	DEMBELE	Biochimie clinique
M. Yaya	GOITA	Biochimie clinique
M. Samba Adama	SANGARE	Bactériologie-Virologie
M. Modibo	DIARRA	Nutrition

DER DES SCIENCES DU MEDICAMENT

1. Professeur/Directeur de recherche

M. Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie chimique
M. Elimane	MARIKO	Pharmacologie Chef de DER

2. Maître de conférences

M. Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie analytique
M. Ababacar I.	MAIGA	Toxicologie

3. Maître assistant

M. Sékou	BAH	Pharmacologie
----------	-----	---------------

4. Assistant/Attaché de recherche

M. Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
M. Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
M. Mahamadou	TANDIA	Chimie analytique
M. Madani	MARIKO	Chimie analytique
M. Tidiane	DIALLO	Toxicologie
M. Blaise	DACKOUO	Chimie analytique

DER DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. Professeur/Directeur de recherche

M. Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
-----------	--------	----------------

2. Maître de conférences

M. Saibou	MAIGA	Législation Chef de DER
Mme Rokia	SANOGO	Pharmacognosie
M. Alou Amadou	KEITA	Galénique

3. Maître assistant

M. Yaya	COULIBALY	Législation
M. Loséni	BENGALY	Pharmacie Hospitalière

4. Assistant/Attaché de recherche

M. Bacary	Moussa	CISSE	Galénique
M. Bourama		TRAORE	Législation
M. Hama	Boubacar	MAIGA	Galénique
M. Hammadou	Abba	TOURE	Bromatologie
M. Adama		DENOU	Pharmacognosie
M. Mahamane		H Aidara	Pharmacognosie
M. Issa		COULIBALY	Gestion
M. Souleymane		DAMA	Sciences Pharmaceutiques
M. Antoine		DARA	Sciences Pharmaceutiques
M. Balla	Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
M. Karim		TRAORE	Sciences pharmaceutiques

DER DES SCIENCES FONDAMENTALES

1. Professeur/Directeur de recherche

M. Mahamadou		TRAORE	Génétique
M. Mamadou		KONE	Physiologie
M. Sékou	Fantamady	TRAORE	Biologie-Génétique-Zoologie

2. Maître de conférences

M. Mouctar	DIALLO	Biologie/Parasitologie
M. Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
M. Lassana	DOUMBIA	Chimie minérale
M. Mamadou	CISSE	Biologie Végétale

3. Assistant/Attaché de recherche

M. Moussa	KONE	Chimie organique
M. Amidou	DOUCOURE	Chimie organique
M. Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie
M. Oumar	GUINDO	Biochimie
M. Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

M. Bouba	DIARRA	Bactériologie
M. Boubacar	KANTE	Galénique
M. Yaya	KANE	Galénique
M. Moussa	SACKO	Biologie
M. Atimé	DJIMDE	Bromatologie
M. Boubacar	ZIBEIROU	Physique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr Babacar	FAYE	Pharmacodynamie
Pr Amadou	DIOP	Biochimie
Pr Pascal	BONNABRY	Pharmacie Hospitalière
Pr Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique (en disponibilité)

DEDICACES

Je dédie ce travail

- DIEU tout puissant
- A mon papa M. EWANE
- A ma mère Mme EWANE Monique
- A mes frères, René, Serges, et Patrice
- A ma sœur Christelle
- A mes grand-mères, paternelle et maternelle
- A Mon cher ami Serges AHANOGBE
- A mes compagnons de tous les jours Magui, Angèle, Laurent, Rollyne,
Erick Esso

Ce travail est le votre. Vos apports ont largement contribué à la réalisation de ce document

REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements

A DIEU tout puissant et miséricordieux qui a su me donner la force et le succès durant mes années d'étude au Mali. Seigneur je te rends grâce pour tous tes bienfaits.

A la terre malienne, pour son hospitalité, et au peuple malien pour son accueil et son amitié envers les étrangers. Je garde le sentiment d'appartenir à ce pays frère.

A mon père M. EWANE. Tu nous inculqué l'amour du travail bien fait, et le sens de la discipline. Tes conseils ont été très bénéfiques pour moi, que Dieu te donne longue vie.

A ma mère Monique EWANE. Tu n'as pas faillit à ta mission. Tu es au centre de toutes mes réussites. Soit infiniment bénie

Au docteur Sékou BAH. Je ne cesserai de vous exprimer toute ma gratitude pour vos précieux conseils. Vous êtes un modèle de carrière et de vie sociale. Puisse le tout puissant vous récompenser pour vos œuvres.

Au docteur Nouhoum COULIBALY. Vos paroles on toujours été dans le sens de nous conseiller et de nous encourager. Soyez en remercié.

Au docteur Mohamed TOURE. Votre arrivée à la pharmacie hospitalière a été un grand tournant dans ce travail. Merci pour votre disponibilité inconditionnelle et pour votre apport.

Au docteur Serges AHANOGBE. Mon frère et ami, même un livre entier ne suffirait pas pour t'exprimer tout le bien que je pense de toi. Merci pour l'intérêt portée à ce travail qui est aussi le tient.

A ma jolie petite famille de Bamako. Chacun de vous a contribué à mon épanouissement.

- A mes sœurs Angèle et Magui, toujours inséparables. Vous avez toujours été présent pour moi. Dieu vous bénisses
- A mon frère et ami Neld. Notre complicité ne peut être décrite.
- A mon petit frère Erick ESSO. Soit patient ca finira par payer.
- A ma petite sœur Andréa. J'ai eu la chance de t'avoir dans mon entourage. Je te souhaite plein de succès dans tes études
- A Flore, Nadine, Amélie, Charlène, Arnold, merci pour votre sincérité et votre considération.

A Rollyne KAMKUMO. Tu as été ma plus grande complice. Merci pour ton soutien. Ton esprit combatif est l'une des choses que j'ai apprises de toi. Que l'amour de DIEU t'accompagne.

A mon fiston Hermann. Certes nous n'avons pas beaucoup passé du temps ensemble, mais il n'en faut pas beaucoup pour savoir que tu es quelqu'un de bien. Bon courage pour la suite

A Yvette et Tatiana. Vous êtes un modèle d'amitié sincère. Que le tout puissant protège cette amitié des mauvaises langues.

A mes amis Duval et Sonia. Ce fut un grand plaisir de vous côtoyer. J'ai apprécié, votre franchise et votre sincérité.

A mes potes Dr Leonel TCHAMO, Dr Hermann NOUMBISSI, Dr Espoir JONGO, Dr Marius KOUNGANG. J'espère que nous aurons beaucoup d'occasions de collaborer.

Au personnel de la pharmacie hospitalière du Point G. Dr TOUNKARA, Dr DAO, Dr SIAKA, Dr SANGARE, Dr Aminata, Mme DIARRA, Mme BOLLY,

tanti OUMOU, Mme SIDIBE, Kassim, et aux internes Kalif, Tidiane, Doucouré, Jean, Mastan, Mariam, Abdoul, Floribert, merci pour votre hospitalité.

Au personnel de la pharmacie la Cathédrale, merci pour votre soutien.

A mes voisins Goliath, Danny, Anicia. Merci pour cette belle cohabitation

A mes pères de Bamako, Francis, Armand, Christian. Vous avez facilité mon intégration au Mali. Vos conseils m'ont beaucoup aidé, je vous souhaite une très grande carrière professionnelle.

A ma promotion DEGAULE. Merci de m'avoir accepté inconditionnellement parmi vous. Ce slogan « born to win » que nous avons en commun a su me galvaniser. Je vous souhaite bonne chance à tous

A ma promotion Ousmane DOUMBIA. Ce que je retiens surtout c'est l'harmonie et l'esprit de fraternité qui régnait entre nous. Que les liens d'amitié puissent continuer au-delà de notre formation.

A mes amis Emmanuel, Ridwan, Tony, Guillaume, Marcel, notre amitié n'a pas connu de frontière, merci pour votre considération.

A mes condisciples « Galien » Floribert Sonia, Rollyne, Ulrich, Dimitri, Flaure, Natacha, Erick, Berthold, Gisèle, Gaëlle, Estelle, Tatiana, Danielle. La filière pharmaceutique est ce que nous avons en commun de précieux. Merci pour votre considération.

Aux promotions SPARTE, ASTURIE, STATE, TROIE, ROME, PARIS. Vive l'AEESCM

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

PROFESSEUR SOUNKALO DAO

- ❖ **Professeur titulaire en maladies infectieuses**
- ❖ **Chef du DER des maladies infectieuses à la FMOS**
- ❖ **Chef de service des maladies infectieuses et tropicales**
- ❖ **Investigateur clinique au centre de recherche et de formation sur le VIH et la tuberculose, SEREFO/FMOS/NIAD**
- ❖ **Président du SOMAPIT (société malienne de pathologies infectieuses et tropical)**
- ❖ **Membre de la SAPI et SPIF (société de pathologies infectieuses en langue française)**

Cher maitre,

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Votre simplicité et votre grand sens de l'humanisme nous forcent l'estime et l'admiration.

Puisse ALLAH vous donner longue vie.

A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY

DOCTEUR JEAN PAUL DEMBELE

- ❖ **Médecin spécialiste des maladies infectieuses et tropicales**
- ❖ **Praticien hospitalier au CHU Point G**
- ❖ **Secrétaire aux relations extérieures et aux affaires sociales de la
SOMAPIT**
- ❖ **Membre de la SAPI**
- ❖ **Enseignant vacataire à la FMOS**

Cher maître,

Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, mais aussi, la simplicité avec laquelle vous nous avez accueillis, votre courtoisie et votre attention à notre endroit,

Recevez ici cher maître, l'expression de notre attachement et surtout de notre profonde reconnaissance

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

PROFESSEUR SAIBOU MAIGA

- ❖ Maître de conférences en législation pharmaceutique à la FAPH (faculté de pharmacie)**
- ❖ Membre du comité national d'éthique**
- ❖ Membre du comité national de pharmacovigilance**
- ❖ Chevalier de l'ordre du mérite de la santé du Mali**

Vous nous avez fait un honneur en acceptant de diriger ce travail.

Votre souci du travail bienfait, votre disponibilité, votre lutte pour la cause des études pharmaceutiques et de la profession pharmaceutique au Mali force notre admiration.

Par ailleurs, nous nous réjouissons d'avoir bénéficié de vos cours de législation que vous avez toujours dispensés avec clarté et bienveillance.

Veillez accepter cher maître, nos sentiments d'estimes, de respect et de reconnaissance

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR

DOCTEUR SEKOU BAH

- ❖ **Maitre assistant de pharmacologie à la FAPH**
- ❖ **Titulaire d'un master en santé communautaire international**
- ❖ **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU Point G**
- ❖ **Membre du comité de pharmacovigilance**

Nous saurions jamais vous témoigner avec exactitude ce que nous ressentons, car il n'ya pas de mots pour le faire.

Vous avez su nous guider tout au long de cette étude. Vos propos ont toujours été encourageants et stimulant. Malgré vos multiples occupations, vous avez toujours fait preuve de disponibilité et d'attention particulière à notre égard.

Trouvez ici, chers maitre l'expression de notre profond respect et nos remerciements sincères.

SIGLES ET ABREVIATIONS

%: pour cent

+: positif

30S: trente Svedberg

A.A.S: acide acétylsalicylique

ATB: antibiotique

A.D.N: acide désoxyribonucléique

A.I.N.S: anti inflammatoire non stéroïdien

Amoxi. + acclav: amoxicilline plus acide clavulanique

A.M.M: autorisation de mise sur le marché

A.N.S.M: agence national de sécurité du médicament

A.R.N: acide ribonucléique

A.R.V: antirétroviraux

A.T.: acide téichoïque

AVK: anti vitaminique K

B.G.N: bacille à Gram négatif

B.G.P: bacille à Gram positif

C1G: céphalosporine de première génération

C2G: céphalosporine de deuxième génération

C3G: céphalosporine de troisième génération

CAT: conduite à tenir

CHU: centre hospitalier universitaire

CMB: concentration minimale bactéricide

CMI: concentration minimale inhibitrice

CSP: code de santé publique

CTA: combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

CYP450: cytochrome P450

DCI: dénomination commune internationale

DHFR: di-hydro folate réductase

DHPS: di-hydro ptéroate synthétase

FAF: fer acide folique

INH: isoniazide

IV: intraveineuse

J: jour

Kg: kilogramme

LT: lipotéichoïque

MDCT: médicament

Méti-R: méticillino résistant

Méti-S: méticillino sensible

Mg: magnésium

MUI: millième d'unité internationale

MST: maladie sexuellement transmissible

NN: nouveau né

ORL: oto-rhino-laryngologie

PABA: acide para aminobenzoïque

PLP: protéine liant les pénicillines

RAA: rhumatisme articulaire aigu

RCP: résumé caractéristique du produit

RMO: référence médicale opposable

SAMR: *Staphylococcus auréus* méticillino résistant

SAMS: *Staphylococcus auréus* méticillino sensible

SMIC: salaire minimal interprofessionnel de croissance

SP: sulfadoxine-pyrimétamine

VIH: virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: toxicité des antibiotiques.....	20-21
Tableau II: répartition des ordonnances par service.....	52
Tableau III: fréquence de prescription des antibiotiques.....	54
Tableau IV: répartition des AB prescrits selon la voie d'administration.....	55
Tableau V: répartition des ordonnances selon que l'âge du patient y figure.....	55
Tableau VI: répartition des ordonnances selon que le poids du patient y figure.....	56
Tableau VII: répartition des ordonnances selon que la posologie des AB soit mentionnée.....	57
Tableau VIII: répartition des ordonnances selon que la durée du traitement AB soit mentionnée.....	58
Tableau IX : Répartition des ordonnances selon l'appréciation de la conformité.....	59
Tableau X: répartition des ordonnances selon le mode d'utilisation des antibiotiques.....	59
Tableau XI: fréquence de prescription des antibiotiques en bi-antibiothérapie au CHU Point G.....	60-61
Tableau XII: fréquence de prescription des ATB en tri-antibiothérapie.....	62
Tableau XIII: associations d'antibiotiques présentant un risque d'antagonisme d'effet.....	63

Tableau XIV: répartition des ordonnances selon l'association des antibiotiques à d'autres médicaments.....	65-66
Tableau XV: répartition des ordonnances selon la présence d'interaction entre antibiotique et médicament associé.....	67
Tableau XVI: Fréquences des interactions AB – médicaments associés.....	67
Tableau XVII: répartition des antibiotiques prescrits selon la nature.....	68
Tableau XVIII: répartition des ordonnances selon le cout de l'antibiothérapie...	69

LISTE DES FIGURES

Figure1: structure générale d'une bactérie.....	8
Figure2: organes cibles des bactéries.....	14
Figure3: répartition des ordonnances selon l'origine.....	51
Figure 4: répartition des antibiotiques prescrits par famille.....	53
Figure 5: répartition des ordonnances selon la qualité de l'identification du patient.....	56
Figure 6: répartition des ordonnances selon la qualité de l'identification du prescripteur.....	57
Figure7: répartition des ordonnances par qualité de l'identification des antibiotiques prescrits.....	58
Figures8: répartition des ordonnances selon le nombre de médicaments associés.....	64

SOMMAIRES

I-	INTRODUCTION.....	1
II-	OBJECTIFS.....	3
III-	GENERALITES	4
IV-	METHODOLOGIE.	43
V-	RESULTATS.....	51
VI-	COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	70
VII-	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.	81
VIII-	REFERENCES.....	83
IX-	ANNEXES.....	i

INTRODUCTION

Les bactéries pathogènes pour l'homme sont à l'origine de multiples maladies infectieuses. Chaque année plus de vingt millions de patients meurent dans le monde d'une maladie infectieuse [1]

La lutte contre les infections émergentes est fondée sur la surveillance, l'expertise microbiologique de haut niveau et la capacité de réponse du système de santé publique [2].

Une antibiothérapie est un traitement ayant pour but de lutter contre les infections bactériennes. Comme il existe plusieurs espèces de bactéries, l'antibiotique à prescrire doit être parfaitement adapté à sa cible [3].

La démarche conduisant un médecin à prescrire un antibiotique à un patient est unique en son genre et constitue, du moins en théorie, l'acte idéal en médecine. Cette spécificité de la démarche et l'assurance quasi certaine d'une guérison complète, sont responsables du succès des antibiotiques, bien au-delà de leur incontestable et irremplaçable efficacité. Malheureusement, la pratique quotidienne a depuis longtemps dévié du postulat idéal de départ.

La prescription inappropriée d'antibiotiques a des conséquences néfastes qui sont parfaitement connues. Outre l'impact économique d'une surprescription le principal problème est l'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques [4].

L'apparition et l'extension rapide de phénomènes de résistance aux antibiotiques assombrissent le tableau prometteur [1]. Les antibiotiques perdent de leur efficacité. Les maladies que l'on croyait éradiquées sont réapparues.

Jusqu'alors, la recherche apportait régulièrement de nouvelles molécules qui contournaient les résistances. Or, la recherche de nouveaux antibiotiques est à l'heure actuelle limitée, sur ce vient s'ajouter l'arrêt de la production de certains vieux antibiotiques. [5]

Pour éviter la situation qui prévalait avant la découverte des antibiotiques, les différents acteurs de la santé doivent veiller à la protection du panel d'antibiotiques encore disponible, en veillant au respect des règles de bon usage.

Selon l'ancienne formulation de l'article R. 6111-1 du code de la santé publique, modifié le 12 novembre 2010, chaque établissement de santé devrait organiser en son sein [...] la prévention de la résistance bactérienne aux antibiotiques et élaborer un programme annuel d'action tendant à assurer « le bon usage des antibiotiques » [6].

Vu l'importance des antibiotiques dans le traitement des infections et dans le but d'améliorer leur utilisation, il nous a paru nécessaire de faire une étude sur la prescription des antibiotiques sur la base des ordonnances médicales reçues à la pharmacie hospitalière du CHU Point G.

OBJECTIFS

1. OBJECTIF GENERAL

- Analyser la qualité de prescription des antibiotiques à la pharmacie hospitalière du Point G

2. OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Déterminer les fréquences de prescription d'antibiotiques reçus à la pharmacie.
- Apprécier la qualité des ordonnances reçues.
- Identifier les associations d'antibiotiques fréquemment prescrites
- Identifier les interactions courantes, générées par l'association des antibiotiques à des médicaments d'une autre classe thérapeutique.

I- GENERALITES

3.1. Généralités sur les bactéries[7, 8, 9]

3.1.1. Définition d'une bactérie

Une bactérie est un être unicellulaire (**procaryote**) de petite taille, de morphologie variable qui présente des caractéristiques propres. La taille d'une bactérie varie entre 1 à 10 µm. Le poids d'une bactérie est d'environ 10-12 g. Elle contient 70% d'eau. Rapporté au poids sec, une bactérie est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de lipopolysaccharides (3%), de peptidoglycane (3%), de ribosomes (40%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%).

3.1.2. Structure d'une bactérie

3.1.2.1. Les enveloppes

❖ La paroi

C'est une **enveloppe rigide** assurant l'intégrité de la bactérie, donc responsable de la forme des cellules. Elle protège des variations de pression osmotique. La partie commune à toutes les parois bactériennes est le **peptidoglycane** (ou **muréine**), enveloppe la plus interne.

La biosynthèse du peptidoglycane s'effectue par sous unité dans le cytoplasme jusqu'à l'assemblage du disaccharide-pentapeptide qui traverse la membrane cytoplasmique. Elle fait intervenir des réactions de transglycosylation et de transpeptidation sous le contrôle de nombreux enzymes (transpeptidase, carboxypeptidase, hydrolase).

La composition de la paroi varie selon l'espèce et le groupe bactérien.

Chez les Gram+ la paroi est constituée majoritairement de peptidoglycane. Elle contient des A.T. liés au peptidoglycane et aux lipides membranaires. Les acides L.T. retiennent le violet lors de la coloration de Gram.

La paroi des Gram- est beaucoup plus complexe. Le peptidoglycane est mince et peu dense. Le constituant essentiel est le lipide A couplé à la glucosamine et à des résidus phosphores. On y trouve des phospholipides et des protéines enchâssées, assurant la cohésion avec la membrane, la liaison avec le peptidoglycane, la perméabilité ou non. Les porines sont essentielles à la vie des bactéries mais aussi à l'action des ATB.

❖ **La membrane plasmique**

C'est une structure interne à l'interface entre le cytoplasme et les structures externes. Elle a une structure trilamellaire formée d'une bicouche de phospholipide associée à des protéines. Certaines protéines, les **perméases**, ont un rôle important dans les échanges. D'autres, les **PLP** ont un rôle dans la synthèse du peptidoglycane. D'autres sont des enzymes respiratoires, ou alors impliquées dans la production d'énergie (**ATPase**).

La membrane plasmique assure des fonctions principales de perméabilité sélective et de transport, de respiration et d'excrétion d'enzymes hydrolytiques.

3.1.2.2. Le contenu

❖ **Le cytoplasme**

On y retrouve des ARN solubles (ARN messenger et ARN de transfert) et ribosomales, environ 15000 ribosomes constitués de protéines ribosomales et d'ARN divisés en sous unité. Une variété importante d'inclusions existe dans le cytoplasme. Elles servent à emmagasiner des réserves organiques ou inorganiques.

❖ L'appareil nucléaire

Le chromosome de la cellule procaryote est situé dans une région de forme irrégulière appelée nucléoïde. Le chromosome est le plus souvent unique. C'est le support de l'information génétique. Il s'agit d'une formation en double hélice circulaire (parfois linéaire), surenroulée grâce aux topo-isomérases. Il est composé d'ADN (60%), d'ARN (30%) et de protéines (10%).

❖ L'ADN extra chromosomique

Non indispensable à la vie

❖ Les plasmides

Ce sont des molécules d'ADN double brin qui se **répliquent indépendamment** du chromosome, qui **peuvent s'intégrer** à celui-ci et qui sont **transmissibles**. Ils sont porteurs de caractères de fertilité (**Facteur F**), et de résistance aux antibiotiques (**Facteur R**),

❖ Les éléments transposables

Ce sont des fragments d'ADN qui se déplacent dans le génome de la bactérie par transposition, d'où le nom de **transposon**. Le transposon est **incapable de se répliquer**.

❖ Les ribosomes

Les ribosomes bactériens comprennent deux sous unités, 50S et 30S. Fonctionnellement, il ya deux sites pour la synthèse des protéines. Le site Aminoacyl qui accueille l'acyl-tARN et le site peptidyl qui accueille la chaîne d'aminoacides en cours de constitution.

Ils sont particulièrement présents à proximité de la membrane cytoplasmique, au niveau du site de synthèse de la paroi et des protéines exportées. Certains antibiotiques perturbent la synthèse des protéines à leur niveau.

3.1.2.3. Les structures inconstantes

❖ La capsule

La capsule est une structure inconstante, superficiel, constitué de **polysaccharides acides**. Elle est liée à certains pouvoirs pathogènes, car elle **empêche la phagocytose**. Elle peut se trouver à l'**état soluble** dans les liquides de l'organisme (emploi dans le diagnostic = recherche d'antigène soluble). Elle intervient dans l'**identification infra-spécifique**. Ce typage est une des méthodes de reconnaissance des épidémies.

❖ Le glycocalyx

Ce sont des polymères de **nature polysaccharidique** extrêmement fréquents entourant la bactérie et difficiles à visualiser, sauf en microscopie électronique. Le glycocalyx est aussi appelé *slime* car il englué les cellules. Il est **responsable de l'attachement des bactéries** aux cellules et à des supports inertes.

❖ Les flagelles

Ils sont de nature protéique. Ils sont ancrés dans le cytoplasme par une structure complexe. Ils jouent un rôle dans la **mobilité** et dans le pouvoir **antigénique** utilisé pour la différenciation des espèces bactériennes.

❖ Les pili ou fimbriae

Ce sont des structures fibrillaires et rigides situées à la surface des bactéries à Gram- et exceptionnellement chez les Gram+. Ces structures sont plus fines que des flagelles. On distingue deux types, les pili communs, qui peuvent attacher spécifiquement des bactéries à la surface des cellules eucaryotes et les pili sexuels codés par des plasmides (**facteur F**), et jouant un rôle dans l'attachement des bactéries entre elles (conjugaison) et **dans l'adhérence bactérienne**.

❖ La spore bactérienne

C'est la forme de survie. Elle se présente sous une forme végétative métaboliquement active et potentiellement pathogène ou métaboliquement inactive et non pathogène (forme sporulée).

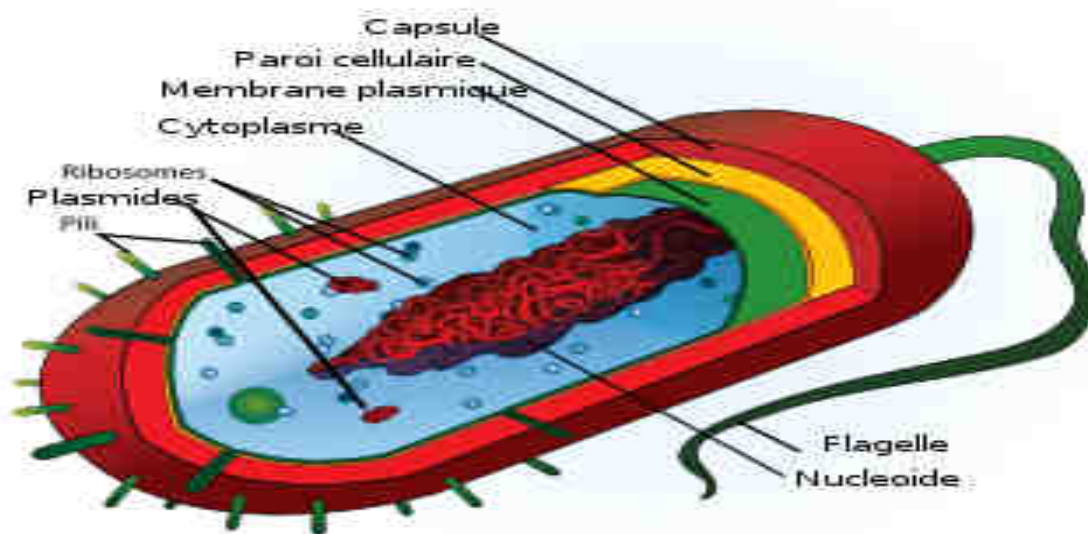


Figure1: schéma de la structure d'une bactérie [fr.wikipedia.org]

3.2. Généralité sur les antibiotiques

3.2.1. Définition d'antibiotique WAKSMAN 1944

« Substances d'origine naturelle, produites par des microorganismes qui à très faible concentration ont le pouvoir d'inhiber la croissance voire de détruire les bactéries ou d'autres microorganismes »

Cette définition :

- restreint les antibiotiques aux seuls composés naturels ;
- établit une distinction arbitraire avec les substances artificielles douées en réalité des mêmes propriétés biologiques [10].

3.2.2.Éléments de classification

Pour pouvoir mieux connaître les antibiotiques afin qu'ils soient utilisés à bon escient, on a procédé à leur classification selon certains critères:

- les antibiotiques ayant une même structure chimique, à l'origine de leur mécanisme d'action, se classent dans une même famille ;
- au sein d'une même famille, les antibiotiques peuvent se différencier par leur spectre d'activité et sont réunis alors dans des groupes ;
- au sein du groupe, l'activité antibactérienne est identique mais les antibiotiques peuvent se différencier par leur propriété pharmacologique ou leur tolérance. [11]

3.2.3. Activité des antibiotiques

3.2.3.1. Spectre des antibiotiques

Les espèces bactériennes sont, vis-à-vis d'un antibiotique donné, classées en quatre catégories :

- habituellement sensible, plus de 90% des souches de l'espèce sont sensibles ;
- résistantes (au moins 50% des souches de l'espèce sont résistantes) ;

- modérément sensible ou de sensibilité intermédiaire : l'antibiotique est modérément actif in vitro. Des résultats cliniques satisfaisants pourront être obtenus si l'antibiotique atteint une concentration suffisante au site de l'infection (utilisation d'une posologie élevée)
- inconstamment sensible : un pourcentage variable (de 10 à 50%) a acquis un caractère de résistance. La sensibilité est imprévisible en l'absence d'antibiogramme. [11]

3.2.3.2. Notion de CMI et de CMB

L'activité antibactérienne d'un antibiotique est caractérisée en pratique par la CMI et par la CMB. Une bactérie est considérée comme sensible à un antibiotique si la CMI est inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec des posologies usuelles. En augmentant la concentration au-delà de la CMI, on atteint une concentration qui tue la bactérie, c'est la CMB. L'antibiogramme bactériostatique réalisé de façon courante en boîte de Pétri, par la méthode des disques, ou par automates permet de les évaluer. [12, 13]

3.2.3.3. Effet des antibiotiques

Les ATB dont les concentrations sanguines excèdent généralement les CMB des agents pathogènes communs sont classés comme **bactéricides**, tandis que les ATB dont les concentrations excèdent facilement les CMI mais non les CMB sont classés comme **bactériostatiques** [13].

Les antibiotiques bactéricides sont les bêtalactamines, les quinolones, les aminosides, les nitro-imidazoles, les associations sulfamides – triméthoprime. Les antibiotiques bactériostatiques sont les cyclines, les macrolides, les phénicolés [14].

3.2.3.4. Cinétique bactéricide [11]

L'activité des antibiotiques est schématiquement de deux types :

- Antibiotiques **concentration-dépendants**, dont l'activité est fonction de la concentration (**ex** : aminosides)
- Les antibiotiques **temps-dépendants** dont l'activité est très influencé par le temps d'action. Une augmentation de la concentration' des lors que celle-ci est bactéricide n'améliore pas l'action de l'antibiotique (**exemple** : céphalosporines)

3.2.3.5. Action in vivo [11].

L'action antibactérienne des ATB in vivo dépend de la sensibilité de la souche mais également d'autres critères qui peuvent être groupés en deux :

- La diffusion et la pénétration de l'antibiotique au niveau du foyer infectieux ;
- Les facteurs propres à la bactérie ; dans quelques cas, des populations bactériennes paraissent manifester une véritable « indifférence » vis-à-vis de concentrations pourtant élevées d'antibiotiques

3.2.3.6. Mode d'action des antibiotiques [15]

Les ATB agissent à un niveau précis de structures bactériennes dénommé site d'action. Les ATB actuels peuvent se diviser en cinq groupes, en fonction de leur cible pharmacologique.

❖ Antibiotiques actifs sur la paroi:

Plusieurs classes d'antibiotiques prennent pour cible des enzymes intervenant dans la synthèse de cette paroi.

Dans cette catégorie, nous trouvons:

- les **bêtalactamines**, qui inhibent la transpeptidase intervenant dans la synthèse de la paroi;
- les **glycopeptides**, qui se lient à un intermédiaire de synthèse;
- fosfomycine, cyclosérine, bacitracine, acide fusidique, polymyxine et, dans une certaine mesure, la néomycine se lient à quelques molécules d'intérêt mineur.

❖ **Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique**

Le coefficient de sédimentation des ribosomes procaryotes est de 70S. 50S pour la sous-unité lourde et 30S pour la sous-unité légère.

Il existe des inhibiteurs :

- de la sous-unité 50S, qui empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne en croissance (**phénicolés**), ou le transfert de la chaîne en croissance du site A vers le site P (**macrolides, lincosamides, streptogramines**).
- de la sous-unité 30S, qui empêchent ou perturbent la liaison des aminoacyl-ARNt aux ribosomes (**tétracyclines, aminoglycosides**).

❖ **Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs**

On distinguera les antibiotiques actifs d'une part sur la synthèse des ARN et d'autre part, sur la synthèse des ADN ou de leurs précurseurs.

- Les inhibiteurs de l'ARN polymérase sont représentés par la classe des **ansamycines**, tandis que les inhibiteurs de l'ADN-gyrase regroupent les **quinolones**. Ces deux familles d'antibiotiques doivent leur spécificité d'action aux différences qui existent entre les enzymes procaryotes et eucaryotes et qui permettent la reconnaissance spécifique d'un type de cible exclusivement.

- Les **sulfamides** agissent sur la synthèse de l'acide folique, un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques à incorporer dans les acides nucléiques. Leur spécificité d'action provient du fait que les eucaryotes ne synthétisent pas d'acide folique.
- Les **diaminopyridines** inhibent la réduction de l'acide folique en tirant partie de la différence de sensibilité de la dihydrofolate réductase bactérienne par comparaison avec l'enzyme des cellules eucaryotes.

❖ **Antibiotiques inhibiteurs des voies métaboliques**

Chez les procaryotes, le métabolisme procède de voies très variées car ils ont acquis une capacité d'adaptation à la vie dans des milieux nutritifs et des conditions de survie très différents des eucaryotes. Malgré ce fait, le nombre de molécules d'antibiotiques agissant à ce niveau et utilisables en clinique est très réduit.

❖ **Antibiotiques anti-anaérobies**

Certaines bactéries sont capables de vivre en anaérobie en utilisant des voies d'oxydoréduction indépendantes de l'oxygène, et peuvent atteindre des niveaux de potentiel redox nettement plus bas que chez les eucaryotes. Ceci permet l'activation métabolique spécifique de certaines molécules, comme les **nitroimidazoles**, et leur confère un effet particulier sur ces organismes.

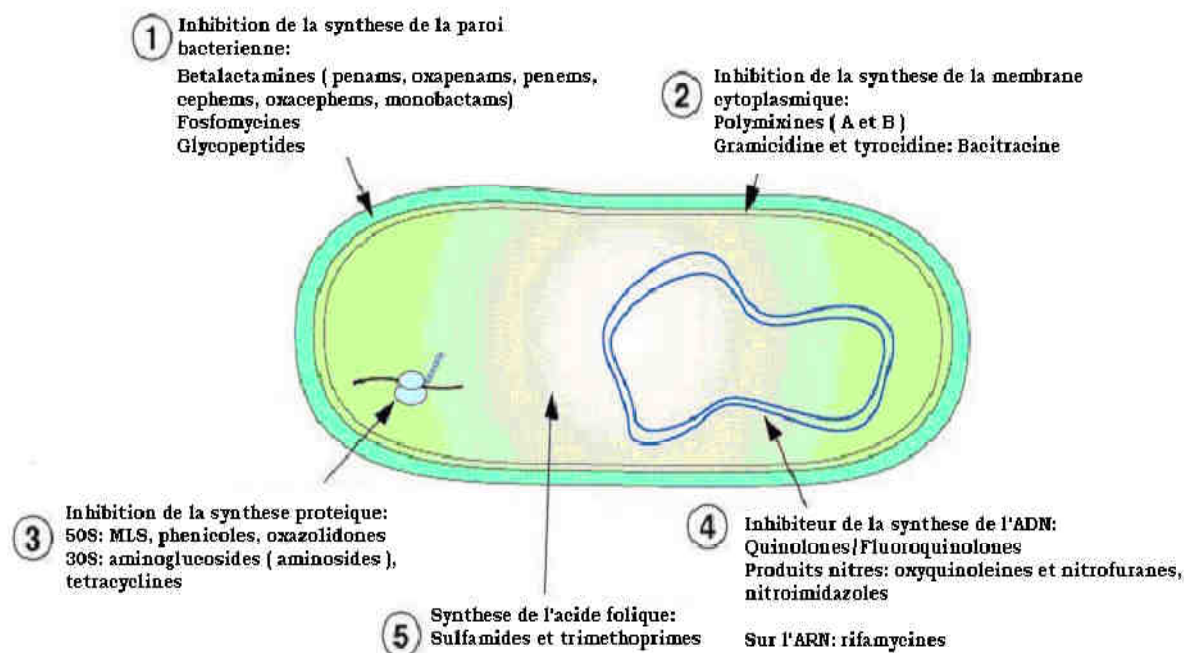


Figure2: organes cibles des ATB [antibio2010.e-monsite.com]

3.2.4. La résistance bactérienne

3.2.4.1. La résistance naturelle [16]

La résistance dite naturelle est présente dans toutes les souches de l'espèce considérée et préexiste à l'usage des antibiotiques. Elle constitue une caractéristique propre à l'espèce et délimite le spectre d'activité d'antibiotiques.

3.2.4.2. La résistance acquise [17, 18, 19]

Cette résistance n'est présente que chez quelques souches d'une espèce sensible et apparaît étroitement liée à l'utilisation des antibiotiques. Cette forme de résistance est portée le plus souvent par les éléments mobiles tels que les plasmides (mini-chromosomes circulaires présents dans les bactéries) ou transposons (morceau d'ADN qui présente la particularité de pouvoir se déplacer du chromosome bactérien vers un plasmide et d'un plasmide à un autre).

Porteurs de gènes résistants, les transposons jouent un rôle majeur dans la dissémination de résistance entre bactéries d'espèces éloignées.

Deux mécanismes génétiques ont été identifiés :

- une mutation spontanée peut survenir sur le chromosome bactérien. Dans ce cas la résistance est transmise uniquement à la descendance (transmission verticale).
- l'autre mécanisme est prépondérant dans l'émergence des résistances. Les bactéries acquièrent une information génétique (plasmide ou transposons) provenant d'une autre bactérie déjà résistante. Dans ce cas de figure, la résistance se transmet d'une bactérie à l'autre par simple contact (transmission longitudinale) mais aussi d'une espèce à l'autre.

3.2.5. La pharmacocinétique des AB [11]

3.2.5.1. La résorption

Décrit le passage de l'ATB dans la circulation générale. Certains antibiotiques ne sont pas résorbés par voie orale et ne peuvent être administrés que par voie parentérale (exemple: aminosides).

❖ La voie orale

Elle est réservée aux infections à priori bénignes ou comme relais de la voie parentérale. L'ATB doit traverser la muqueuse intestinale et ne pas être inactivé dans la lumière digestive. Il faudra tenir compte des interférences aliments-ATB

❖ La voie parentérale

La résorption est rapide voire immédiate, c'est la voie réservée au traitement des infections graves.

3.2.5.2. La distribution

Les antibiotiques comme de nombreux autres médicaments, se fixent en partie aux protéines plasmatiques ; la fraction libre est la seule active et peut être évaluée par la mesure des taux sériques ; ces derniers sont intéressants à connaître en pratique pour surveiller la concentration d'antibiotique qui conditionne l'efficacité du traitement et qui renseigne sur sa toxicité éventuelle dans le cas d'insuffisance rénale ou hépatique (surveillance des taux d'aminoside chez l'insuffisant rénal).

La diffusion tissulaire est variable selon les antibiotiques. Certains antibiotiques ont une bonne diffusion tissulaire : quinolones, bêtalactamines, macrolides.

Les tétracyclines, le chloramphénicol peuvent par ailleurs diffuser à l'intérieur des cellules.

Enfin les taux tissulaires varient beaucoup, pour un même antibiotique, en fonction de l'organe à atteindre : les plus difficilement accessibles étant les os, la prostate, le liquide articulaire, les méninges.

3.5.2.3. Le métabolisme

Certains antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme. Ils sont éliminés inchangés, sous forme active, par exemple : pénicillines, certaines céphalosporines, aminosides, tétracyclines, polymyxines.

D'autres au contraire, subissent des transformations au niveau hépatique qui peuvent aboutir à leur inactivation totale ou partielle ; dans le cas d'une insuffisance rénale la toxicité de ces antibiotiques peut être majorée (chloramphénicol, érythromycine, rifampicine).

La dégradation hépatique peut être augmentée ou diminuée par certaines conditions physiologiques :

- diminution dans le cas de l'immaturation des processus enzymatiques hépatiques. Dans ce cas la toxicité de l'antibiotique augmente (exemple: « Grey syndrome » rencontré avec le chloramphénicol chez le nouveau-né) ;
- augmentation de la dégradation hépatique et réduction d'activité par interaction avec des inducteurs enzymatiques comme la rifampicine, les barbituriques, la phénytoïne...

3.5.2.4 L'élimination

L'élimination des antibiotiques se fait par deux voies principales : urinaire et biliaire.

❖ Elimination rénale

De nombreux antibiotiques sont éliminés par le rein: pénicilline, céphalosporines, aminosides, chloramphénicol, quinolones, sulfamides.

Les antibiotiques dont l'élimination se fait sous forme active seront prescrits dans le traitement d'infections urinaires ou rénales. En cas d'insuffisance rénale, la posologie est à adapter en fonction de la clairance de la créatinine. Certains antibiotiques réputés néphrologiques sont à éviter chez l'insuffisant rénal: aminosides, polymyxines, vancomycine.

L'âge peut jouer un rôle dans l'excrétion rénale ; le nouveau né ou vieillard présente une diminution de l'élimination et un risque de toxicité accrue, nécessitant une réduction de la posologie.

❖ **Élimination biliaire**

Le traitement des infections biliaires nécessite l'utilisation d'antibiotiques éliminés sous forme active par voie biliaire (thiamphénicol par exemple)

❖ **Élimination par le lait**

Cette voie peut présenter un intérêt pour le traitement de l'abcès du sein (exemple: spiramycine). A l'inverse, certains antibiotiques diffusant dans le lait sont à éviter lors de l'allaitement (sulfamides, tétracyclines, quinolones, chloramphénicol, nitroimidazoles).

3.2.6. Effets secondaires des ATB [20]

❖ **Au plan individuel**

Toute la gamme des effets indésirables médicamenteux peut se voir, pour les antibiotiques.

- Pour la plupart, ils ont plusieurs **effets dose-dépendants**. Ils peuvent être soit pharmacologiques (les macrolides ont un effet « motiline-like », et augmentent le transit ; les aminosides ont un effet curarisant), soit toxiques (par exemple, les aminosides ont une toxicité rénale et cochléaire qui conditionnent en partie le mode d'administration).
- Certains antibiotiques sont **inhibiteurs** (exemple: macrolides), d'autres sont **inducteurs enzymatiques** (exemple: rifampicine) et ils peuvent donc modifier l'effet d'autres médicaments présents dans l'organisme en même temps qu'eux.
- **Des réactions de mécanismes immuno-allergiques**, non prévisibles par l'expérimentation animale, peuvent être induites. Certaines classes (bêtalactamines, sulfamides) sont plus souvent que d'autres à l'origine de telles réactions ;

Les manifestations possibles d'une réaction immuno-allergique humorale ou cellulaire médicamenteuse vont de la réaction anaphylactique à une atteinte cytotoxique de n'importe quel organe ou système.

- **Les fièvres** : les antibiotiques, comme d'autres médicaments, peuvent parfois induire des fièvres, dont le mécanisme est souvent immuno-allergique (bêtalactamines), en général rythmées par les prises. C'est très gênant pour un antibiotique, dont on suit souvent l'efficacité sur... la température !

- Enfin, il peut exister des effets indésirables, résultant de **l'efficacité sur les germes** soit liés à la libération de substances variées par les bactéries tuées, soit une colonisation d'un organe par un germe sélectionné : c'est le cas de la colite pseudomembraneuse due au *Clostridium difficile*, induite par de nombreux antibiotiques.

❖ **Au plan collectif: l'émergence de résistances.**

Cela peut aboutir à : une modification du site d'action de l'antibiotique, une modification des membranes que l'antibiotique doit traverser, ou dans lesquelles il doit rester un temps suffisant pour être à bonne concentration à son site d'action, une production d'enzyme(s) inactivant l'antibiotique.

Tableau I – toxicité des antibiotiques [11]								
		Réactions allergiques	Toxicité rénale	Toxicité auditive	Toxicité nerveuse	Toxicité hépatique	Toxicité hémato-logique	Divers
Beta-Lactamines	Pénicillines		1		2			
	Céphalosporine		3					
Aminosides								Perfusion en continue à proscrire Blocage neuromusculaire
Tétracycline			4	5		6		Intolérance digestive Dent jaunes chez ENF < 8 ans photosensibilisation
Chloramphénicol								Contre indiqué chez NN et prématuré
Polypeptides			7					
Macroïdes vrais								Intolérance digestive Troubles du rythme cardiaque pour l'érythromycine IV
Macrolides Apparenté	Synergistine							
	Lincosamides							Colite pseudomembraneuse
Rifamycine								Coloration orangé des urines
Glycopeptides								Toxicité veineuse (phlébite)
Acide fusidique								

Sulfamides et association					8		Syndrome de Lyell-toxidermie Photosensibilisation des hypoglycémians et anticoagulants administré per os
Fluoroquinolones							Intolérance digestive Troubles du rythme cardiaque Arthralgie et tendinopathies
Nitrofurantoïne							Intolérance digestive Toxicité pulmonaire Coloration brunâtre des urines
Métronidazole							Eviter la prise d'alcool Intolérance digestive

1= Quelques accidents de toxicité rénale avec les pénicillines anti staphylococcique (Méticilline)

2= La pénicilline G à fortes doses peut entrainer des convulsions en perfusion veineuse

3= toxicité rénale pour la céphaloïde et la céphalodrine

4= Pour les tétracyclines périmées

5= Toxicité vestibulaire de la minocycline

6= Atteintes hépatiques mortelles à forte dose (IV) chez la femme enceinte ou chez l'insuffisant rénal

7= insuffisance rénale réversible à fortes doses ou en usage prolongé ou chez l'insuffisant rénal

8= toxicité hépatique rare (hépatite immunoallergique, granulome hépatique)

□ Pas de toxicité

□ Toxicité moyenne

■ Toxicité importante

3.2.7. Les interactions médicamenteuses

3.2.7.1. Interactions pharmacocinétiques [21]

Elles sont observées au cours des différentes phases de la pharmacocinétique

❖ ABSORPTION

La prise alimentaire, des changements du pH ou de la motilité gastrique, une compétition au niveau des transporteurs dans la paroi gastrique ou intestinale, peuvent, influencer la vitesse d'absorption et/ou la quantité d'ATB absorbée. La présence de calcium dans l'estomac, par ingestion de produits laitiers par exemple, diminue considérablement l'absorption des quinolones comme la Ciprofloxacine et la Norfloxacine.

❖ DISTRIBUTION

La liaison aux protéines plasmatiques et la compétition entre deux substances fortement liées peuvent influencer l'exposition à un médicament. Les antibiotiques sont peu touchés par ce problème.

Les ATB fortement liés à l'albumine sont les pénicillines, les sulfamides, la doxycycline, la clindamycine. Leur association à d'autres médicaments fortement liés à l'albumine comme la phénytoïne, l'aspirine, les anticoagulants oraux entraîne une augmentation de la fraction libre du médicament toxique.

❖ METABOLISME

Les cytochromes sont des enzymes intervenant dans le métabolisme des substances endogènes et exogènes. Les plus connus font partie du système des cytochromes p450, présents surtout dans le foie, mais aussi dans la paroi intestinale [22].

Ces enzymes métabolisent de nombreux médicaments, notamment les ATB en les rendant hydrosolubles pour permettre leur élimination par voie rénale principalement. Certains ATB sont inhibiteurs, d'autres inducteurs enzymatiques, diminuant ou augmentant ainsi le métabolisme d'autres médicaments.

Les **inducteurs enzymatiques** (rifampicine) entraînent une activation hépatique de biotransformation. Associés à des médicaments fortement métabolisés au niveau du foie, il en transforme leur élimination au point de les rendre moins actif ou former des métabolites toxiques. Dans le premier cas, sauf association à éviter, on majore la dose du médicament associé. Dans le second cas il peut y avoir contre indication [23].

Les **inhibiteurs enzymatiques** (macrolides, quinolones, doxycycline, métronidazole), inhibent la biotransformation des médicaments au niveau hépatique, pouvant entraîner un surdosage toxique notamment avec les médicaments à faible marge thérapeutique [24].

❖ ELIMINATION

Les interactions au cours de la phase d'élimination peut être dues à une compétition au niveau des transporteurs ou par blocage de ces transporteurs. C'est le cas de la probénicide qui bloque la sécrétion des substances acides tels que les pénicillines retardant leur élimination.

La clarithromycine inhibe la p-glycoprotéine qui excrète la digoxine pouvant provoquer une intoxication à la digoxine.

3.2.7.2 Interactions pharmacodynamiques: Association d'antibiotiques [25, 26, 27, 28]

❖ **But des associations**

Il est souvent utile de recourir à une association d'antibiotique qui permet :

- **de renforcer l'action de chaque antibiotique** (on dit qu'il y a synergie d'association) et d'obtenir un effet thérapeutique supérieur ;
- **d'éviter une résistance du germe ;**
- **de lutter contre une affection pluri microbienne.**

❖ **Les synergies d'association**

Mécanismes possibles

▪ **Facilitation de la pénétration**

Exemple: Bêtalactamine+ Aminoglycosides

Vancomycine+Aminoglycosides

Cet effet synergique a été démontré pour les entérocoques, streptocoques, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *E. coli* mais il n'est pas constaté pour toutes les souches de ces espèces.

▪ **Inhibition séquentielle d'une même voie métabolique**

Exemple: Association Triméthoprim – Sulfamides.

▪ **Inhibition de la synthèse de la paroi :**

Exemple: Bêtalactamines + Vancomycine (synergie d'activité bactéricide dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*).

Bêtalactamines + Fluoroquinolone (effet additif bactéricide), ils empêchent les recroissances tardives de la bactérie.

❖ Les associations antagonistes

Certaines associations peuvent aboutir à un résultat inverse de celui recherché avec un effet inférieur à l'effet de chaque antibiotique pris séparément : on dit qu'il y a **antagonisme**. C'est ainsi qu'**il ne faut pas associer** :

- Bêtalactamine et Tétracycline ; Bêtalactamine et Macrolide ; Bêtalactamines et Phénicolés, car les Bêtalactamines agissent sur les germes **en période de multiplication** alors que les 3 autres ATB **ralentissent** cette **multiplication**.

- Macrolides-chloramphénicol ; Macrolides-lincosamides ; Macrolides-macrolides, conduisent à une compétition pour la fixation sur la sous unité 50S des ribosomes.

- Bêtalactamines – Bêtalactamines

Conduit à inhibition si l'une est inductrice.

- Aminoside – Phénicolé ou Tétracycline ;

Cette association inhibe le mécanisme de transfert actif nécessaire à la pénétration de l'aminoside dans la cellule bactérienne

3.2.8. Quelques monographies des antibiotiques [13, 19, 29, 30, 31, 32, 33, 34]

3.2.8.1. Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne

LES BETALACTAMINES

❖ Mécanisme d'action

Agissent sur la paroi des bactéries en phase de croissance par inhibition des transpeptidases, en empêchant les liaisons interpeptidiques.

Cible: les PLP

❖ Activité: bactéricide temps dépendant

❖ Classification

Selon la structure et le spectre les bêtalactamines regroupent:

A- LES PENICILLINES

❖ Classification

▪ **Les pénicillines du groupe G**

▪ **Représentant:** pénicilline G et V

▪ **Spectre:** Cocci Gram+ (sauf *staphylococcus aureus* producteur de pénicillinase) et Gram-, Bacilles Gram+, Treponème, Leptospire.

▪ **Indication:** Endocardite à SAMS non producteur de pénicillinase, infection à streptocoques, angine bactérienne β hémolytique à *streptococcus*, septicémie et méningite à *listéria monocytogenes*, syphilis, diphtérie gangrène gazeuse, prévention des rechute des RAA, listeriose, maladie de lyme, leptospirose.

▪ **Les pénicillines du groupe M**

▪ **Représentants:** Mécicilline, Oxacilline. Cloxacilline, Flucloxacilline

▪ **Spectre:** celui de la pénicilline G y compris les SAMS

▪ **Indications:** infections graves à SAMS, infection cutanée non compliquées à SAMS, infection urinaire et broncho pulmonaire, antibioprophylaxie des infections ostéo-articulaire dans les chirurgies orthopédiques et en neurochirurgie.

▪ **Les pénicillines du groupe A**

▪ **Représentants:** Ampicilline, Amoxicilline, Bacampicilline, Pivampicilline

▪ **Spectre:** celui de la pénicilline G, élargi vers les bacilles Gram- sauf *pseudomonas aeruginos*, *proteus mirabilis*, *seratia...*

▪ **Indications:** infection des voies respiratoires supérieures et inférieures, infections urinaires à bacille Gram négatif, infection biliaires hépatiques et urogénitale, éradication de *helicobacter pylori*, méningite à *Niesseria méningitidis* et *streptococcus pneumoniae* sensible à la pénicilline.

- **Les carboxypénicillines et les uréidopénicillins**

- **Représentants:**

Carboxypénicillines: Carbénicilline Ticarcilline

Uréidopénicilline: Mézlocilline, Azlocilline, Pipéracilline

- **Spectre:** celui de la pénicilline A, élargi vers *pseudomonas aeruginosa*, *proteus mirabilis seratia...*

- **Indications:** infection grave à bacille à Gram négatif dont *pseudomonas aeruginosas*, infection abdominale urogénitale et pelvienne, septicémie, endocardite, syndrome méningé.

- **Les inhibiteurs de betalactamases**

- **Représentant:** acide clavulanique, sulbactam, tazobactam

- Ne possèdent pas d'activité antibiotique

- **Principales associations-indications**

Amoxicilline + Ac. Clavulanique: indiqué dans les otites moyennes aiguës, les infections des voies respiratoires inférieures, les infections urinaires et les autres germes résistants à l'Amoxicilline seule

Ticarcilline + Ac clavulanique: réservée à l'usage parentérale en milieu hospitalier pour le traitement des infections pulmonaires, urinaires intra-abdominales et gynécologiques.

Ampicilline + Sulbactam: utilisé dans le traitement des infections abdominales, gynécologiques, des tissus mous et des os

Pipéracilline + Tazobactam: utilisé dans le contrôle des infections graves en particulier les infections à germes multi résistants contractés en milieu hospitalier, les septicémies et les méningites encore non documenté.

B- LES CEPHALOSPORINES

❖ Classification

▪ **Les cephalosporines de 1^{ère} génération**

▪ **Représentants:** selon la voie d'administration

C1G à usage parentérale: Cefazoline Cefalexine, Cefapirine, Cefalotine

C1G à usage orale: Cefuroxime, Cefaclor, Cefatrizine, Cefradine

▪ **Spectre:** limité aux cocci Gram+ (y compris les SAMS) et quelques bacilles Gram- (entérobactéries, *Haemophilus influenzae*.)

▪ **Indications:** infection communautaire, infection cutanée ORL et urinaire, en prophylaxie dans les infections post-opératoires pour la céfazoline.

▪ **Les cephalosporines de 2^{ème} génération**

▪ **Représentants:**

C2G à usage parentérale: Cefotetan, Cefamandol, Cefoxitine, Cefuroxime

C2G à usage orale: cefuroxime-axetil

▪ **Spectre:** spectre élargi vers les entérobactéries, mais activité antistaphylococcique moindre. Bonne activité sur les anaérobies pour la cefoxitine.

▪ **Indications:** pathologies récidivantes, infection ORL pulmonaire bronchique chez les patients à risque (âgée, diabétique). antibioprofylaxie en chirurgie digestive gynécologique urologique et stomatologique pour la Céfoxitine

▪ **Les cephalosporines de 3^{ème} génération**

▪ **Représentants:**

C3G à usage parentérale: Cefotaxime, Cefopérazone, Cefsulodine, Cefotiam, Cef tazidime, Ceftriaxone, Cef tizoxime.

C3G à usage orale: cefpodoxime-proxétyl, Cefixime, Cefotiam-hexetil

- **Spectre:** importante activité vis-à-vis des bacilles Gram- y compris les souches multi résistantes. Bonne activité sur les bacilles pyocyaniques pour la Ceftazidime.
- **Indications:**
En prescription communautaire: infection respiratoire sévère à BGN et à Pneumocoque chez les sujets à risque. Poussées aiguës de bronchite chronique (si échec de l'amoxicilline). Infection urinaires, otite moyenne.
En prescription hospitalière: infections sévères à BGN souvent multi-R. Infections nosocomiales, septicémies, endocardites, syndromes méningées. Infection à pyocyaniques multi-R pour la Ceftazime.
- **Les cephalosporines à large spectre**
- **Représentants:** Cefepime et Cefpirome
- **Spectre:** grande résistance vis-à-vis des céphalosporinase des entérobactéries et du bacille pyocyanique
- **Indication:** infection documenté pour préserver leur efficacité

C- LES CARBAPENEMES OU TIENAMYCINE

- **Spectre:** exceptionnellement large contre les CGP (sauf *staphylococcus aureus* Méti-R) BGN et BGP
- **Représentants:** Imipénème (associé à la cilastatine, inhibiteur de la déhydropeptidase rénale), Méropénème, Ertapénème
- **Indication:** infection grave en milieu hospitalier.

D- LES MONOBACTAMES

- **Spectre:** limité aux cocci et aux bacilles Gram- aérobies y compris le bacille pyocyanique
- **Représentant:** Aztréonam

- **Indication:** infections graves à BGN, infections urinaires graves, prostatites, urétrite gonococcique, septicémies, infection pulmonaires, intra abdominale et gyneco obstétricale.

- ❖ Effets secondaires des bêtalactamines

- Manifestations allergiques
- Troubles digestifs
- Troubles neurologiques
- Troubles hépatiques.

- ❖ Contre-indications des bêtalactamines

- Hypersensibilité aux bêtalactamines
- Mononucléose, traitement à l'allopurinol pour la Pénicilline A

- ❖ Interactions médicamenteuses

- **Bénéfique:**

Synergie bactéricide avec les aminosides, l'acide fusidique. Synergie additive ou indifférence avec les quinolones.

Modification de la cinétique par la Probenécide pour les pénicillines du groupe A.

- **Négative:**

Antagonisme avec les bactériostatiques

Augmentation de l'effet du méthotrexate et des anticoagulants.

Augmentation de l'effet allergisant de l'allopurinol.

LES GLYCOPEPTIDES

- ❖ Mécanisme d'action

Au même titre que les bêtalactamines, ils inhibent la synthèse de la paroi, mais leur action est différente.

Ils se fixent par leur fraction aglycone aux extrémités D-Ala-D-Ala du précurseur lipopeptidique et inhibent, par l'encombrement stérique qu'ils créent, l'action subséquente de la transpeptidase et de la transglycosylase.

- ❖ Activité: bactéricide
- ❖ Représentants: Vancomycine et Teicoplanine
- ❖ Spectre: cocci à Gram+ (y compris les SAMR et les entérocoques)
- ❖ Indication: infection à Gram+
- ❖ Effets secondaires: néphro et ototoxicité, phlébite, hypotension
- ❖ Interactions: avec les médicaments néphro et ototoxiques qui majorent leur effet

AUTRES ATB ACTIFS SUR LA PAROI

- **Fosfomycine**
- **Bacitracine**

3.2.8.2. ATB actifs sur la membrane

LES POLYMIXINES: la colistine

- ❖ Mécanisme d'action:

Ce sont des détergents cationiques. Elles s'insèrent parmi les lipides et détruisent la membrane bactérienne.

Elles sont capables de diffuser à travers la paroi épaisse des Gram+, mais se lient rapidement aux lipides de la membrane externe des Gram-, avant de rejoindre le cytosol.

- ❖ Spectre: réduit aux Gram- y compris *pseudomonas aeruginosa*
- ❖ Indications: traitement des infections nosocomiales à germes multi résistants

- ❖ Effet secondaire: néphrotoxicité

3.2.8.3. ATB actifs sur la synthèse protéique

LES AMINOSIDES

- ❖ Mécanisme d'action:

Inhibition de la synthèse protéique de la cellule bactérienne en se fixant à la sous unité 30s des ribosomes

- ❖ Activité: effet bactéricide concentration dépendant avec effet post antibiotique prolongé
- ❖ Classification
 - **Groupe 1: groupe de la Streptidine**
Streptomycine, produit naturel isolé de streptomyces griseus
 - **Groupe 2: groupe de la 2-désoxy-streptamine**
Substitution en 4,5: Néomycine et Framycétine (sont à usages locales)
Substitution en 4,6: le groupe de la Kanamycine (Tobramycine, Amikacine) et le groupe de la Gentamycine (Gentamycine, Nétilmicine)
 - **Groupe 3: groupe de la Spectinomycine**, qui n'est pas un aminoside à proprement parlé.
- ❖ Spectre: **large** couvrant les BGN les SAMS, *pseudomonas*, *seratia*, *campylobacter*, *listeria*, *Mycobacterium tuberculosis* (pour l'Amikacine et la streptomycine). Méningocoques, tréponème, anaérobie, streptocoques, enterocoques, bactéries intracellulaires sont résistants.
- ❖ Indication: dans les infections hospitalières, toujours en association dans le traitement des infections nosocomiales, des infections pulmonaires, articulaires, cutanées, des septicémies et endocardites à streptocoque, des infection à *Pseudomonas aeruginosa*, des infections graves à listéria

(Gentamicine + Ampicilline), des infections abdomino-pelviennes (Aminosides + ATB actifs sur les anaérobies), des infections sévères à SAMS (Aminosides + C1G ou Pénicilline M), infections sévères à SARM (Aminosides + Vancomycine), des méningites

- ❖ Effets secondaires: Néphrotoxicité, troubles auditifs, allergies, troubles neuromusculaire (effet curare-like), myasthénie
- ❖ Contre-indications: allergie aux aminosides, myasthénie, associations d'aminosides
- ❖ Interactions
 - **Bénéfiques**:
Synergie bactéricide Avec les bêtalactamines, les glycopeptides et les fluoroquinolones
 - **Négatives**: avec les médicaments néphrotoxiques et ototoxiques les curarisants et d'autres aminosides

LES TETRACYCLINES

- ❖ Mécanisme d'action:

Inhibition de la synthèse protéique au niveau des ribosomes en se liant à la sous-unité 30s

- ❖ Activité: bactériostatique
- ❖ Spectre: large couvrant les Gram positif et négatif (mais nombreuses résistances des BGN), *Brucella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Pasteurella*, *Leptospire*, *Treponème*, *Haemophilus influenzae*.
- ❖ Classification:
 - **Les dérivés naturels**: Tétracycline, Oxytétracycline, Lymécycline
 - **les dérivés hemisynthétiques**: Doxycycline, Minocycline, Métacycline

❖ Indications:

Thérapie de choix: MST à *Chlamydia trachomatis* et mycoplasme, infections à germes atypique, mycobactérioses atypiques.

Traitement alternatif: morsures d'animaux, diarrhée à *Champylobacter*, *Yersina*, *Vibrio sp.* Acné, actinomycoses, prostatites...

❖ Effets secondaires: Intolérance digestive, perturbation de la flore commensale, nécrose de l'œsophage, troubles hématologiques, allergies tropisme pour les tissus osseux (retard de croissance) et les bourgeons dentaires (dyschromies dentaires, hypoplasie de l'émail)

❖ Contres indications: grossesse, allaitement, enfant de moins de 8 ans, allergie, déficit en G6PD,

❖ Interactions: anticoagulant, antiacides, rétinoïdes, antiépileptiques

LES MACROLIDES

❖ Mécanisme d'action:

Inhibition des synthèses protéiques ARN-dépendante au niveau des ribosomes en se liant à la sous unité 50s

❖ Activité: bactériostatique à faible concentration, bactéricide à forte dose sur certaines bactéries

❖ Classification: Ils sont répartis en quatre groupes

▪ Les macrolides vrais:

Renferment 4 molécules principales: (Erythromycine, Spiramycine, Josamycine, Midécamycine), et des molécules plus récentes synthétisées à partir de l'Erythromycine (Roxithromycine, Clarithromycine, Dirithromycine, Azithromycine)

- Les macrolides apparentés
 - Lincosamides: Lincomycine et Clindamycine
 - Synergistine: Pristamycine et Quinupristine + dalfopriline
 - Les ketolides: Teilithromycine
- ❖ Spectre: staphylocoque méti-S, streptocoques et pneumocoques, *Bordetella pertussi*, *Helicobacter pylori*, *corynebacterium diphteria*, Legionella, Chlamydia, Mycoplasmes, Rickettsies, Tréponèmes, Borella, Leptospires, Toxoplasma, anaérobie.
- ❖ Indications: Infections génitales: possibilité d'administration en une dose, infection ORL, infections broncho pulmonaire, prophylaxie chez les patients VIH, infections du tractus gastro-intestinal, infections dentaires et oculaires, infections cutanées et des tissus mous
- ❖ Effets secondaires: intolérances digestives, troubles hépatiques, allergie, troubles transitoires de l'audition
- ❖ Contres indications: hypersensibilité et insuffisance hépatique grave
- ❖ Interactions: par inhibition enzymatique **des CYP**
 - Association donnant lieu à des contres indications absolues
 - Avec les dérivés de l'Ergot de seigle, produits entraînant des torsades de pointe, statines avec la Teilithromycine
 - Association déconseillé
 - Avec les agonistes dopaminergiques, les BDZ, la Cyclosporine, Théophylline.....
 - Action synergique avec l'Amoxicilline sur *Helicobacter pylori*

LES PHENICOLES

- ❖ Mécanisme d'action: inhibition de la synthèse des protéines en se liant à la sous unité 50s des ribosomes

- ❖ Activité: bactériostatique
- ❖ Spectre: large, bactéries à Gram positifs et négatifs
- ❖ Représentants: Chloramphénicol et Thiamphénicol
- ❖ Indication: Méningites, Abscès cérébraux, Fièvre typhoïde
- ❖ Effets secondaires: anémie aplasique, anémie hémolytique
- ❖ Contres indications: antécédent d'insuffisance médullaire, enfants, femme enceinte
- ❖ Interactions : par son effet inhibiteur sur les enzymes hépatiques, le chloramphénicol peut augmenter la demi-vie de médicaments métabolisés par le foie, tels que le tolbutamide (hypoglycémiant oral), la phénytoïne (antiépileptique) ou les coumariniques (anticoagulants oraux). Inversement, les inducteurs du métabolisme hépatique (barbituriques, phénytoïnes) augmentent le métabolisme du chloramphénicol et réduisent donc sa demi-vie.

3.2.8.4. ATB actifs sur la synthèse des AN et de leurs précurseurs

LES QUINOLONNES

- ❖ Mécanisme d'action:

Agissent à différentes étapes de la synthèse de l'ADN par inhibition de sa réplication

Cible: ADN gyrase et les Topoisomérase IV

- ❖ Activité: bactéricide concentration et temps dépendant avec effet post antibiotique
- ❖ Classification
 - **Les quinolones de 1^{ère} generation (Q1G)**
 - **Spectre**: limité aux germes à Gram- (entérobactéries)

- **Représentants:** Acide Nalidixique, Acide Pipémidique, Fluméquine (seul Q1G fluoré) Rosacine
- **Indication:** infection urinaire, gonococcies (pour Fluméquine et Rosacine)
- **Les quinolones de 2^{ème} generation ou fluoroquinolone de 1^{ère} generation (FQ1G)**
- **Spectre:** élargi vers les SAMS, *pseudomonas aeruginosa*. bactérie intracellulaire (chlamydia....)
- **Représentants:**
 - FQ1G à tropisme urinaire:** Enoxacine, Norfloxacin, Lomefloxacin, Ofloxacin.
 - FQ1G pour le traitement des infections systémiques:** Pefloxacin, Ciprofloxacin.
- **Les quinolones de 3^{ème} generation ou fluoroquinolones de 2^{ème} generation (FQ2G)**
- **Spectre:** élargissement du spectre vers les streptocoques et diminution de l'activité anti pseudomonas.
- **Représentants:** Levofloxacin et Moxifloxacin utilisé pour le traitement des infections systémiques.
- **Précaution d'emploi:** exposition au soleil
- ❖ Effets secondaires communes aux quinolones: troubles ostéoarticulaires, troubles digestifs, troubles neurologiques, troubles cutanées, troubles hépatiques troubles hématologiques, troubles cardiaques troubles rénaux
- ❖ Contre indications: hypersensibilité, enfant de moins de 15ans, antécédent de tendinopathies, déficit en G6P, grossesse (relative), allaitement
- ❖ Interactions médicamenteuse
 - Interactions modifiant l'absorption des quinolones** avec les, anti H2 les IPP la Didanosine et les préparations à base de fer.

Interactions métaboliques: effet inhibiteur de la CYTP450 avec augmentation de l'effet de la théophylline et les anticoagulants.

- **Autres interaction avec:** les corticoïdes les antidépresseurs les anti-arythmiques

LES SULFAMIDES ET APPARENTES

❖ Mécanisme d'action:

Les sulfamides inhibent synthèse de l'acide folique par inhibition compétitive de l'enzyme métabolique, la DHPS en se substituant au PABA. Du fait de nombreuses résistances ils sont utilisés en association avec les inhibiteurs de la DHFR (Trimétoprime, Pyrimétamine)

❖ Activité: bactériostatique

❖ Spectre: large mais nombreuses résistance (entérobactéries en particulier), *Toxoplasma, Narcodia, Pneumocysti*.

❖ Classification: basée sur le mode d'utilisation

- Les sulfamides d'action générale: Sulfadiazine
- Les sulfamides urinaires: Sulfaméthizol
- Les sulfamides intestinaux: Salazosulfapyrine
- Les associations à la Trimétoprime: le **Cotrimoxazole** (Association synergique bactéricide)

❖ Indication: infections urinaires, respiratoires, gastro-intestinales (choléra, shigellose), neuroméningées (à *listéria monocytogenes*), la toxoplasmose, les endocardites infectieuses et prostatiques.

❖ Effets secondaires: troubles gastro-intestinales, troubles rénaux, toxicité hématologiques, allergie

- ❖ Contres indications: déficit en G6PD, hémopathie, insuffisance rénale et hépatique sévère
- ❖ Interactions:
 - Augmente la toxicité hématologique du Méthotrexate
 - Anémie mégalo-blastique en association avec la Pyrimétamine
 - Augmentation du taux de Phénytoïne
 - Toxicité rénale avec la cyclosporine
 - Effet hypoglycémiant avec les AVK et les Sulfamides hypoglycémiantes

3.2.8.5. AB anti-anaérobies

- ❖ Mode d'action et spectre: ce sont les antibiotiques actifs contre les germes anaérobies comme Clostridium, Fusobacterium, Streptococcus, bacteroides, contre les parasites comme *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, qui possèdent un équipement enzymatique capable de transformer les nitroimidazolés en dérivés toxiques qui altèrent l'ADN
- ❖ Les représentants: le Métronidazole et l'Ornidazole
- ❖ Indications: traitement préventif des infections à germe sensible lors des interventions chirurgicales à haut risque, vaginites non spécifiques, trichomonoses urogénitales, giardiase et amibiase.
- ❖ Effets secondaires: troubles digestifs, signe cutanéomuqueux, troubles neurologiques, leucopénies, neuropathies sensitives, coloration brunâtre des urines
- ❖ Contres indications: hypersensibilité, grossesse, allaitement.
- ❖ Interactions médicamenteuses:
 - Association déconseillée avec le Disulfirame et l'alcool
 - Association à surveiller avec les AVK

3.3. LES REGLES DE PRESCRIPTION DES ATB [34]

La prescription d'une antibiothérapie exige une approche clinique préalable afin de préciser un diagnostic d'infection bactérienne avérée ou présumée.

C'est sur la base d'un diagnostic clinique complété par des connaissances épidémiologiques que vont se fonder la décision et le choix d'une antibiothérapie.

3.3.1. Examen bactériologique préalable

Les examens bactériologiques sont essentiels pour identifier l'(les) agent(s) responsable(s) et préciser sa (leur) sensibilité aux antibiotiques quand le pronostic vital ou fonctionnel est en jeu. Dans l'attente des résultats bactériologiques, un premier traitement antibiotique est prescrit sur des arguments cliniques (antibiothérapie « empirique ») qui permettent de présumer des agents infectieux en cause (antibiothérapie « probabiliste »).

Ailleurs, les examens bactériologiques sont facultatifs. L'antibiothérapie alors empirique et probabiliste est justifiée dès lors que le tableau clinique suggère une infection bactérienne. Quand la bactérie est reconnue pathogène, l'antibiothérapie sera éventuellement révisée en fonction des données de l'antibiogramme.

3.3.2. Choix de l'antibiotique et la dose

Le choix doit tenir compte de trois paramètres :

- le site de l'infection, ce qui exige un diagnostic clinique ;
- la bactérie responsable, ce qui exige des connaissances épidémiologiques ;
- le terrain, prenant en compte des notions comme allergie, âge, grossesse, fonctions rénale et hépatique, ce qui exige des connaissances pharmacologiques.

Pour la dose :

Le plus souvent, il suffit de se conformer aux règles d'utilisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ; on peut cependant être amené à utiliser une posologie plus élevée.

3.3.3. Monothérapie ou association

Une monothérapie suffit dans la majorité des situations. Le rationnel pour une association d'antibiotiques est donné dans le chapitre consacré aux interactions médicamenteuses. L'association d'antibiotiques n'est pas sans inconvénient :

- coût plus élevé qu'une monothérapie ;
- antagonisme parfois in vitro mais pas de corrélation in vitro in vivo
- faux sentiment de sécurité (le thérapeute risque de poursuivre l'association d'antibiotiques, sans avoir tout fait pour parvenir à un diagnostic qui eut permis de passer à une monothérapie) ;
- toxicité (deux antibiotiques peuvent cumuler leur toxicité vis-à-vis du foie ou des reins) ;
- la « super infection » (une association au spectre large bouleverse les flores naturelles de l'hôte et sélectionne des pathogènes multi résistants qui peuvent être responsables de « super infections »).

3.3.4. Durée optimale de traitement

Le choix de la durée d'un traitement antibactérien reste la question la plus difficile dans la mesure où il n'existe aucun critère absolu de guérison d'une maladie infectieuse. Le seul critère de guérison est a posteriori, à savoir l'absence de rechute suivant l'arrêt du traitement antibiotique. La prolongation d'un traitement antibiotique majore le risque toxique, favorise la sélection de souches multi résistantes et représente le facteur principal du coût du traitement. Il apparaît donc légitime d'envisager un raccourcissement de l'antibiothérapie chaque fois que possible. A l'opposé, dans certaines infections, un traitement trop court peut entraîner une rechute. Toutefois, les données sur la durée de l'antibiothérapie tirées de l'expérience clinique doivent toujours être modulées en fonction du malade.

De nombreux facteurs peuvent modifier la réponse au traitement et donc sa durée : délai d'institution du traitement, état des défenses naturelles, présence d'un corps étranger, collection suppurée inaccessible à un geste chirurgical, pouvoir bactéricide du traitement tenant compte de la sensibilité bactérienne et de la diffusion de l'antibiotique dans le site infecté.

METHODOLOGIE

4.1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au CHU du point G.

L'hôpital du Point G a été construit en 1906. Il est situé sur une colline à laquelle il emprunte son nom. Il a été fonctionnel en 1912 sous l'administration de médecins militaires relevant de la section mixte des médecins et infirmiers coloniaux basés à Dakar (Sénégal). Erigé en hôpital national en 1959, l'hôpital du Point « G » a eu le statut d'établissement public à caractère administratif (EPA) en 1992 doté de personnalité morale et de l'autonomie financière suivant la loi 92.025/A.N.R.M du 05/10/92. En 2002 il est devenu un établissement public hospitalier (EPH) suivant la loi 02-048 du 22 juillet 2002.

Géographiquement l'hôpital est bâti sur une colline située au nord de la ville de Bamako à 8 km du centre ville, face à la colline de Koulouba, et il reçoit beaucoup de parturientes référées. Il couvre une superficie de 25 hectares.

Il comprend :

- l'unité des urgences,
- les services de médecine : Cardiologie, Hémato oncologie, Maladies infectieuses, Médecine Interne, Néphrologie, Neurologie, Pneumo Phtisiologie, Psychiatrie,
- les services de chirurgie : anesthésie réanimation, chirurgie (A et B), gynéco obstétrique, urologie, Anatomie pathologie.
- Les services techniques et laboratoires : imagerie médicale et de médecine nucléaire, laboratoire d'analyse médicale et la pharmacie hospitalière, le service

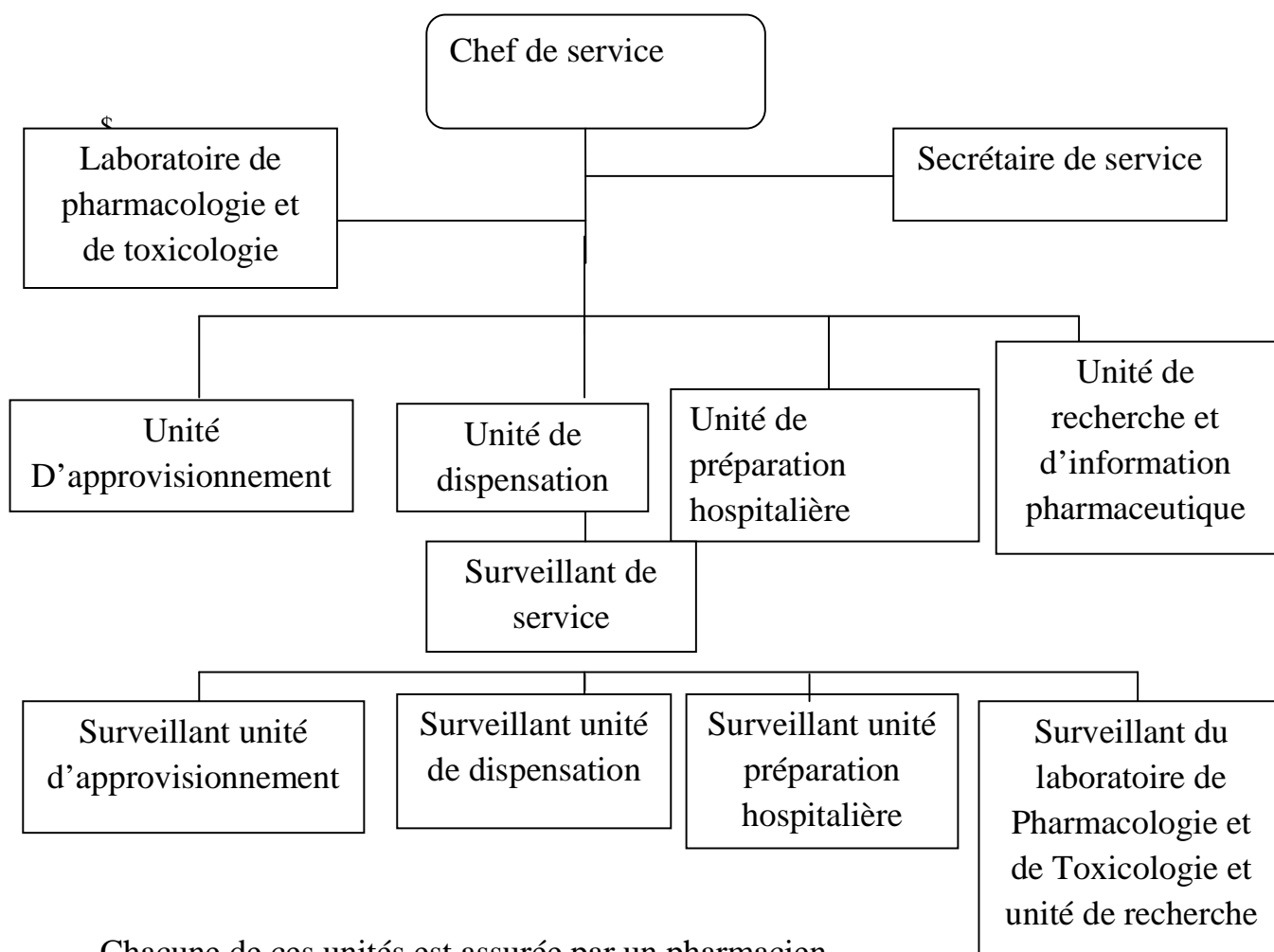
social, le service de maintenance, la direction constituée par ses composantes administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières.

L'hôpital a un bloc opératoire comprenant cinq salles d'opérations dont une salle pour le service de gynécologie obstétrique. Le bloc opératoire comprend également une unité de stérilisation centrale.

4.2. Lieu d'étude: la pharmacie hospitalière

❖ Présentation du service de la pharmacie hospitalière

- Proposition du schéma de l'organigramme



Chacune de ces unités est assurée par un pharmacien.

- Les infrastructures

La pharmacie du CHU du point G comprend les unités suivantes:

- une unité de dispensation des anticancéreux
- une unité de dispensation des ARV,
- une officine de jour
- un magasin de stockage et de dispensation des produits de cession aux services ;
- une unité d'approvisionnement ;
- une unité de pharmacologie et de toxicologie.

- Les ressources humaines

Le personnel comprend :

- sept (7) pharmaciens (dont un interne et un pharmacien d'appui du fond mondial).
- un assistant médical major du service
- une assistante médicale
- une technicienne de chimie industrielle ;
- un secrétaire ;
- un aide comptable faisant état d'office de caissière
- trois techniciens de surface (manœuvres).
- onze (11) étudiants faisant fonction d'internes en pharmacie.

4.3. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, analytique et descriptive.

4.4. Période d'étude

Notre étude s'est déroulée du 1^{er} janvier 2014 au 30 juin 2014. Les différentes étapes ont été:

- La validation du protocole
- Elaboration et validation d'une fiche d'enquête
- Collecte des données au niveau de la surface de vente
- Saisie et analyse des données
- Rédaction du document.

4.5. Echantillonnage

Ce sont les ordonnances médicales récoltées au niveau de l'espace réservée au traitement informatisé des ordonnances nominatives, à l'encaissement des recettes et à la dispensation qui ont constitué notre échantillon. La taille de l'échantillon a été fixée à 1000 ordonnances

4.6. Critères d'inclusion

Ont été incluses:

- Toutes ordonnances dans lesquelles figure au moins un ATB
- Toutes ordonnances prescrites au CHU Point G,

4.7. Critères de non inclusion

N'ont pas été incluses

- Les ordonnances sans ATB
- Les ordonnances établies dans d'autre structure sanitaires
- Les ATB délivrés sous conseil ou sous automédication

4.8. Technique de collecte

Les données ont été récoltées sur une fiche de collecte individuelle établie pour l'occasion. Ce questionnaire comprenait trois parties essentielles:

- **L'identification du patient**, qui nous a permis de vérifier la présence effective du nom, de l'âge et du poids du patient sur l'ordonnance
- **L'identification du prescripteur**, qui nous a permis de vérifier la présence effective du titre du prescripteur, de sa signature, du cachet et de la date de la prescription sur l'ordonnance.
- **Partie réservée aux ATB et médicaments associés**, destinée à vérifier si les noms des ATB sont correctement écrits, si la posologie y figure, si la quantité à délivrer est indiquée, si la durée du traitement est définie. Cette partie aura également servi à relever des interactions médicamenteuses et à déterminer les médicaments en cause.

4.9. Définition des variables

❖ La prescription médicale

La prescription est un ordre de délivrance et d'administration de médicaments, en un mot c'est l'acte par lequel le prescripteur rédige une liste de produits ou de mesures hygiéno-diététiques, ou tout autre conseil, susceptible d'atténuer ou de guérir l'affection en cours, ou si cela est possible, de soulager le patient [28]. La prescription est assurée par un professionnel habilité après l'interrogatoire et l'examen du malade (clinique, biologique et complémentaire). On distingue 3 catégories de prescripteur:

- **Prescripteurs sans limitation de la prescription**: médecins praticiens hospitaliers
- **Prescripteurs délégués**: internes et résidents, **Faisant Fonction d'Internes (FFI)**. Ils exercent leurs fonctions par délégation et sous la responsabilité directe du praticien dont ils relèvent (chef de service, responsable de structure).
- **Prescripteurs avec limitation de prescription**: les sages femmes et les chirurgiens dentistes.

❖ **L'ordonnance médicale**

Une ordonnance est un **document légal** rédigé, daté et signé par un prescripteur autorisé, remis à un patient pour son traitement et qui comporte les modalités et les conditions d'utilisation des médicaments.

Pour être honorée elle doit comporter les éléments suivants:

- **Concernant le prescripteur** : son nom, son numéro de téléphone, sa qualité de prescripteur, sa signature, l'identité de l'établissement sanitaire et du service, la date de la rédaction de l'ordonnance.
- **Concernant le patient** : ses noms et prénoms, son sexe, son âge et éventuellement son poids s'il s'agit d'un enfant.
- **Concernant le médicament** : la dénomination correcte du médicament ou du produit prescrit, sa posologie, son mode d'administration, la durée de traitement (ou le nombre d'unité de conditionnement). Le nombre de renouvellement doit être indiqué si nécessaire par le prescripteur selon la classe des médicaments.

❖ **Médicament**: est une préparation utilisée pour prévenir, diagnostiquer, soigner une maladie, un traumatisme ou pour restaurer, corriger, modifier, les fonctions organique de l'organisme.

❖ **Type de médicament**: il s'agit de médicament en DCI ou de médicament en spécialité.

❖ **Voie d'administration**: il s'agit de l'ensemble des moyens d'administration d'un médicament.

❖ **Posologie**: ensemble des modalités d'administration et de prise d'un médicament.

❖ **Mono-antibiothérapie**: prescription contenant une seule molécule d'antibiotique.

- ❖ **Bi-antibiothérapie:** prescription contenant deux molécules d'antibiotiques.
- ❖ **Tri-antibiothérapie:** prescription contenant trois molécules d'antibiotiques.
- ❖ **Interactions médicamenteuse:** modification des effets d'un médicament par un autre médicament.

4.11. Catégorisation de l'échantillon

▪ La qualité de prescription

Pour juger la qualité de prescription, nous avons subdivisé l'ordonnance en trois rubriques:

- L'identification du patient
- L'identification du prescripteur
- L'identification des ATB prescrits

Chacune de ses rubriques a été notée sur 1 point

a) L'identification du patient

Pour cette rubrique, trois éléments devaient figurer sur l'ordonnance (noms, âge et poids). L'identification du patient était dite bonne si au moins deux des trois éléments figurent sur l'ordonnance.

b) L'identification du prescripteur

Pour cette rubrique, quatre éléments devaient figurer sur l'ordonnance (titre du prescripteur, signature, cachet, date de l'établissement de l'ordonnance). L'identification du prescripteur était jugée bonne pour toute ordonnance ayant pris en compte au moins trois des quatre éléments.

c) L'identification des ATB prescrits

Pour cette dernière rubrique quatre éléments devaient figurer sur l'ordonnance (noms des ATB, quantités prescrites, posologies, durée de traitement). Seules les ordonnances ayant pris en compte tous les quatre éléments, étaient jugées bonnes quant à l'identification des ATB prescrits

d) Conformité de l'ordonnance

Les ordonnances récoltées ont été groupées en trois ainsi on entend par:

- Ordonnance conforme, toute ordonnance ayant obtenu la note de 3/3
- Ordonnance acceptable, toute ordonnance ayant obtenu la note de 2/3
- Ordonnance non conforme, toute ordonnance ayant obtenu moins de 2/3

▪ **Association d'ATB**

Les associations d'ATB ont été classées en 2 selon le mode d'association, et en 2 groupes selon l'appréciation. Dans cette dernière on distingue:

- Les associations recommandées, qui sont celles ne présentant aucun risque antagoniste
- Les associations non recommandées, qui sont celles pouvant induire un effet antagoniste des ATB

▪ **Interaction ATB- médicaments associés**

Seules les interactions à risque ont été prises en compte. Elles ont été classées selon la conduite à tenir. Ainsi on distingue:

- Les précautions d'emploi
- Les associations à prendre en compte
- Les associations déconseillées.

4.11. Considérations éthiques

- Confidentialité

Les fiches de collecte étaient anonymes. Nous avons pris le soin de n'enregistrer aucune information concernant les noms adresse et contact des patients propriétaires des ordonnances et des prescripteurs qui les avaient établies. Toutes les informations retenues sur notre fiche étaient celles qui figuraient sur les ordonnances et qui étaient essentielles pour notre étude. Nous avons au préalable obtenu le consentement verbal des titulaires des ordonnances ou des personnes ayant été déléguées.

- Approbation du chef de service et encadreur

Nous avons au préalable obtenu l'accord du chef de service de la pharmacie hospitalière pour débiter l'enquête. Les fiches ont été établies sous son encadrement. Et tous les résultats obtenus ont au préalable été approuvés avant d'être utilisés.

4.12. Saisies et analyse des données

La saisie des données s'est faite à l'aide du logiciel Microsoft Word office version 2007. Quant à l'analyse des données, elle s'est faite à l'aide du logiciel SPSS 19.0 pour Windows.

RESULTATS

5.1. Les fréquences de prescription

5.1.1. Origine des prescriptions

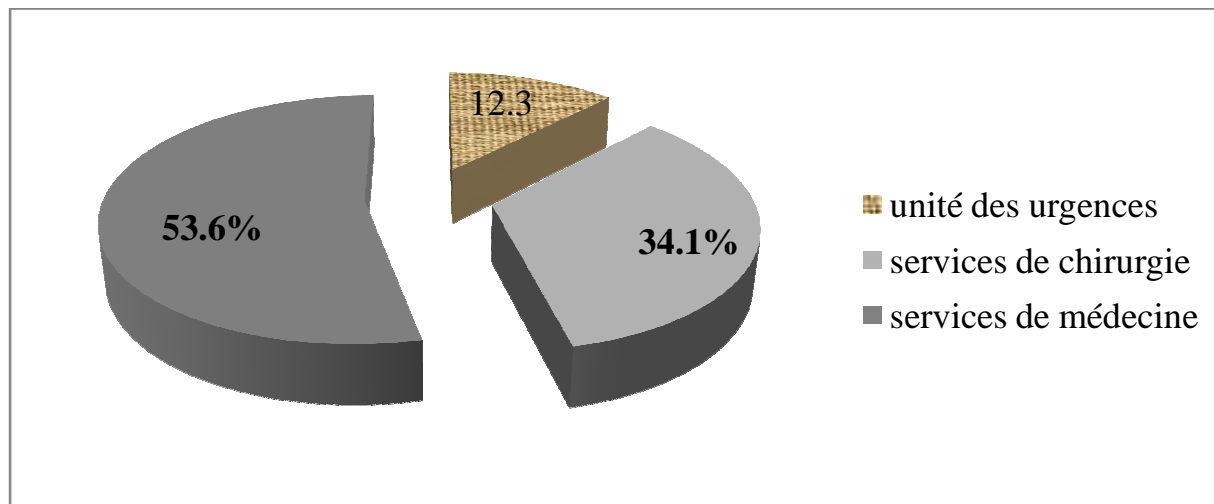


Figure3: répartition des ordonnances récoltées selon leur provenance

Plus de la moitié des ordonnances soit **53.6%** provenaient des services de médecines et spécialité médicales.

Tableau II: répartition des ordonnances reçues par service au CHU Point G

Service de provenance	Effectifs	Pourcentages(%)
Maladies infectieuses	263	26.3
Urgences	123	12.3
Chirurgie A et B	102	10.2
Gynécologie	87	8.7
Pneumologie	73	7.3
Médecine interne	68	6.8
Cardiologie	61	6.1
Néphrologie	51	5.1
Hématologie	48	4.8
Urologie	47	4.7
Anesthésie réanimation	44	4.4
Neurologie	17	1.7
Psychiatrie	10	1.0
Rhumatologie	3	0.3
Ophtalmologie	3	0.3
Total	1000	100

Le service des maladies infectieuses avait le plus prescrit avec **26.3%** des prescriptions

5.1.2. Fréquence de prescription des ATB

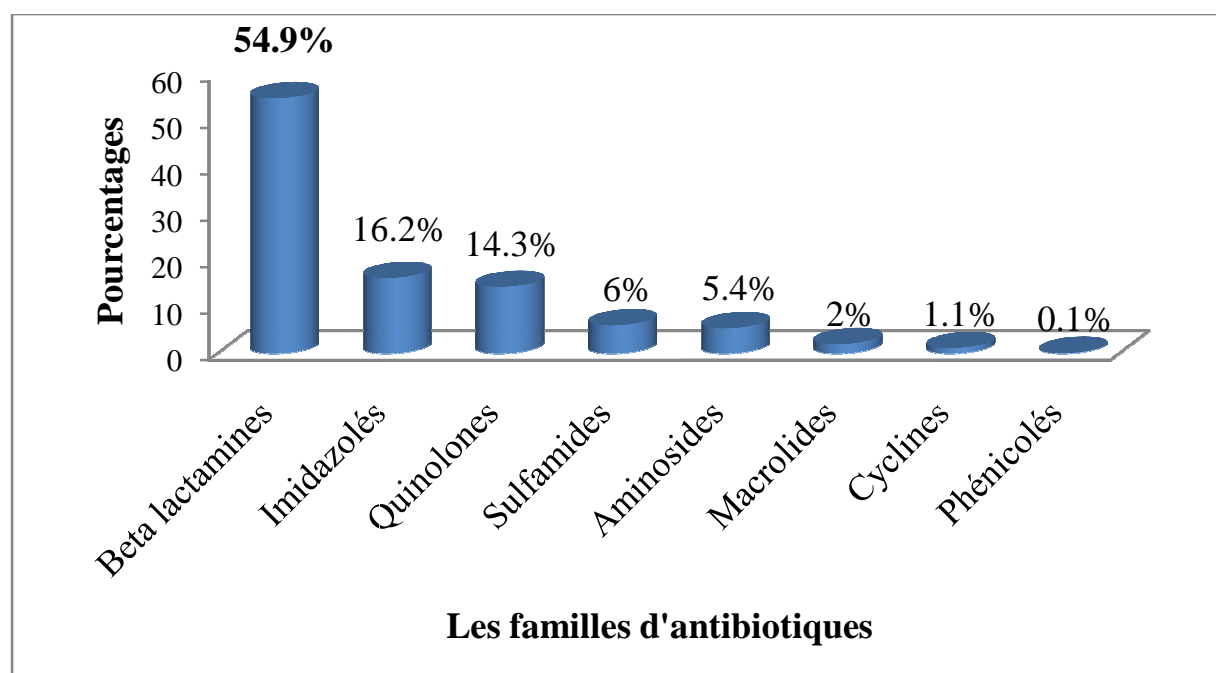


Figure 4: répartition des antibiotiques prescrits par famille et analysés à la pharmacie hospitalière du CHU Point G

Les bêtalactamines ont été les plus représentés avec **54.9%** des ATB prescrits.

Tableau III: fréquence de prescription des antibiotiques au CHU Point G au vu des ordonnances analysées à la pharmacie hospitalière du CHU Point G

	Effectif	Pourcentage(%)
Amoxicilline+acide clavulanique	227	16.3
Métronidazole	225	16.2
Ceftriaxone	219	15.8
Amoxicilline	204	14.7
Ciprofloxacine	197	14.2
Cotrimoxazole	83	6.0
Gentamicine	75	5.4
Cefazoline	46	3.3
Cefotaxime	36	2.6
Erythromycine	18	1.3
Doxycycline	15	1.1
Benzylpénicilline	13	1.0
Cefixime	5	0.4
Clarythromycine	4	0.3
Spiramycine	6	0.4
Ceftazidime	3	0.2
Benzanthinepénicilline	3	0.2
Autres*	10	0.6
Total	1389	100

Autres: Imipénème, Méropénème, Ofloxacine, Thiamphénicol, Phenoxybenzylpénicilline, Cefadroxil.

L'association Amoxicilline+ac.clavulanique a été la plus prescrite avec **16.3%**

5.1.3. Les voies d'administrations utilisées

Tableau IV: Répartition des ATB prescrits et dont l'ordonnance a été analysée à la pharmacie hospitalière du CHU Point G selon la voie d'administration choisie

	Effectif	Pourcentage(%)
Intraveineuse	875	63.0
Voie orale	477	34.3
Intramusculaire	23	1.7
Oculaire	12	0.9
Vaginale	2	0.1
Total	1389	100

La voie intraveineuse a été la plus utilisée pour **63%** des ATB prescrits.

5.2. La qualité de prescription

5.2.1. Identification du patient

▪ L'âge du patient

Tableau V: Répartition des ordonnances récoltées à la pharmacie hospitalière du CHU Point G selon que l'âge y figure.

Présence de l'âge	Effectif	Pourcentage(%)
Oui	134	13.4
Non	866	86.6
Total	1000	100

L'âge du patient a figuré sur 13.4 % des ordonnances récoltées.

▪ **Le poids du patient**

Tableau VI: Répartition des ordonnances récoltées à la pharmacie hospitalière du CHU Point G selon que le poids du patient y figure.

Présence du poids	Effectifs	Pourcentage(%)
Oui	52	5.2
Non	948	94.8
Total	1000	100

Seules 5.2% des ordonnances récoltées ont donné le poids du patient

▪ **Qualité de l'identification du patient**

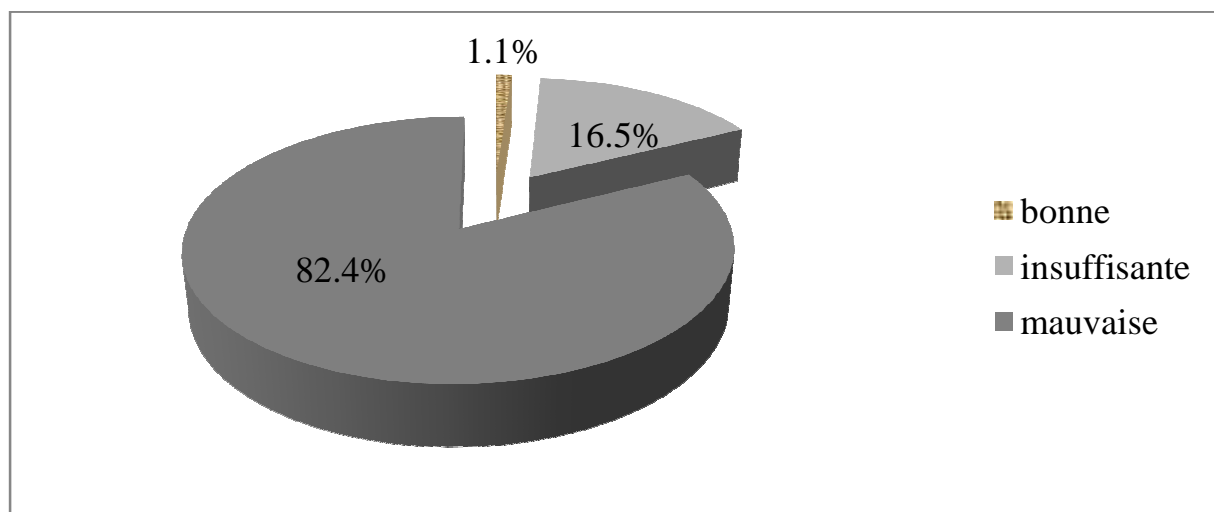


Figure 5: répartition des ordonnances collectées à la pharmacie hospitalière du CHU Point G selon la qualité de l'identification du patient

La majorité des ordonnances, soit 82.4% a été jugé insuffisante.

5.2.2. Identification du prescripteur

▪ Qualité de l'identification

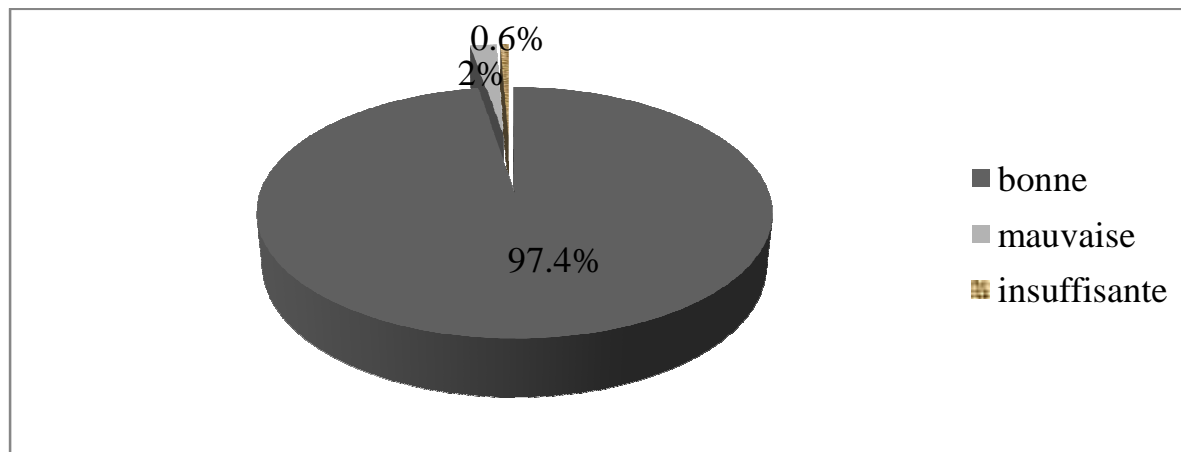


Figure 6: répartition des ordonnances récoltées à la pharmacie hospitalière du CHU Point G selon la qualité de l'identification du prescripteur.

La qualité de l'identification du prescripteur a été jugée bonne pour 97.4% des ordonnances.

5.2.3. Identification des ATB

▪ La posologie

Tableau VII: Répartition des ordonnances analysées à la pharmacie hospitalière du CHU Point G selon que la posologie des antibiotiques soit mentionnée.

Présence de la posologie	Effectif	Pourcentage(%)
Oui	579	57.9
Non	421	42.1
Total	1000	100

La moitié soit 57.9% des ordonnances avaient mentionné la posologie des ATB

▪ **La durée du traitement**

Tableau VIII: Répartition des ordonnances analysées à la pharmacie hospitalière du CHU Point G selon que la durée de traitement des antibiotiques soit mentionnée.

Présence de la durée	Effectif	Pourcentage
Oui	591	59.1
Non	409	40.9
Total	1000	100

Plus de la moitié des ordonnances soit 59.1% avait inscrit la durée du traitement par ATB.

▪ **Qualité de l'identification des ATB**

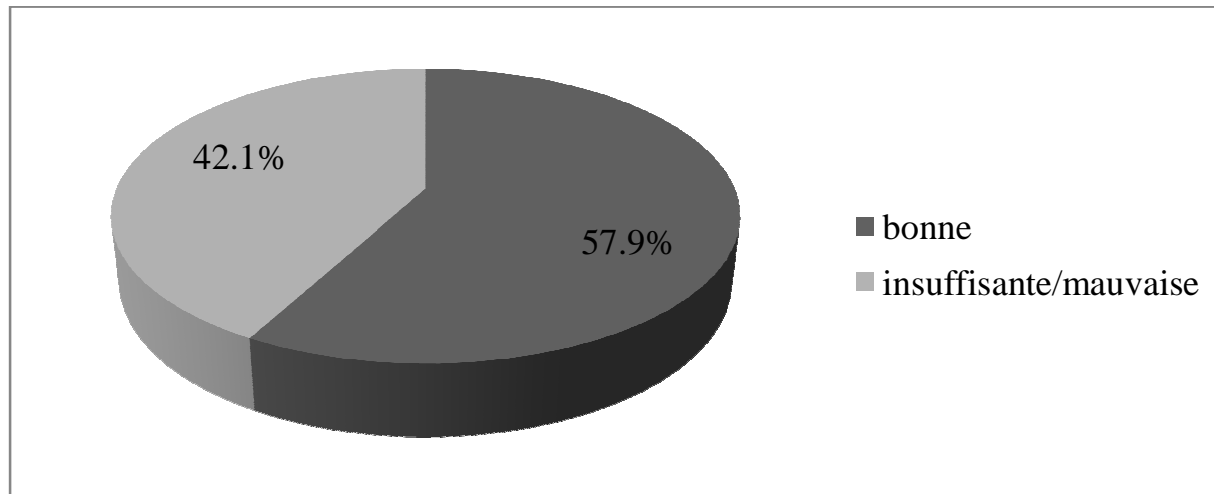


Figure7: répartition des ordonnances collectées selon la qualité de l'identification des ATB.

Plus de la moitié des ordonnances soit **57.9%** a été jugée bonne quant à l'identification des ATB.

5.2.4. Conformité de l'ordonnance

Tableau IX: répartition des ordonnances collectées selon la conformité.

Appréciation	Effectifs	Pourcentages
Ordonnances conformes	162	16.2
Ordonnances acceptables	815	81.5
Ordonnances non conformes	23	2.3
Total	1000	100

La plus part des ordonnances soit **81.5%** a été jugée acceptable quant à la conformité.

5.3. Association des ATB

- **Mode d'utilisation**

Tableau X: répartition des ordonnances analysées selon le mode d'utilisation des antibiotiques

Mode d'utilisation	Effectifs	Pourcentages
Mono antibiothérapie	642	64.2
Bi antibiothérapie	327	32.7
Tri antibiothérapie	31	3.1
Total	1000	100

La majorité des prescriptions soit 64.2% était des mono-antibiothérapies.

▪ **La bi-antibiothérapie**

Tableau XI: fréquence de prescription des antibiotiques en bi-antibiothérapie au CHU Point G.

Antibiotique 1	Antibiotique 2	Effectifs	Pourcentages
Amoxi + ac. Clav	Ciprofloxacine	10	3.1
	Cotrimoxazole	8	2.5
	Ceftriaxone	3	0.9
	Gentamicine	13	4.0
	Metronidazole	28	8.6
	Spiramycine	2	0.6
	Thiamphenicol	1	0.3
Ceftriaxone	Ciprofloxacine	34	10.4
	Gentamycine	18	5.5
	Amoxicilline	1	0.3
	Doxycycline	3	0.9
	Cefixime	1	0.3
	Métronidazole	24	7.4
Amoxicilline	Gentamicine	13	4.0
	Doxycycline	7	2.2
	Métronidazole	35	10.7
	Erythromycine	4	1.2
	Spiramycine	1	0.3
	Ciprofloxacine	3	0.9
	Cotrimoxazole	20	6.1

Ciprofloxacine	Doxycycline	3	0.9
	Gentamicine	3	0.9
	Cefotaxime	1	0.3
	Métronidazole	67	20.5
Metronidazole	Clarithromycine	3	0.9
	Cotrimoxazole	3	0.9
	Cefazoline	4	1.2
	Gentamicine	1	0.3
	Cefotaxime	3	0.9
	Ofloxacin	1	0.3
Gentamycine	Cefazoline	3	0.9
	Cefotaxime	5	1.5
Cotrimoxazole	Erythromycine	1	0.3
Total		327	100

L'association ciprofloxacine – métronidazole était la plus représentée avec 20.5% des bi-antibiothérapies.

▪ La tri-antibiothérapie

Tableau XII: fréquence de prescription des ATB en tri-antibiothérapie

Antibiotiques associés	Effectifs	Pourcentages
Cefazoline-Ciprofloxacine-Métronidazole	11	35.5
Amoxicilline-Gentamicine-Métronidazole	5	16.2
Ceftriaxone-Gentamicine-Métronidazole	3	9.6
Amoxicilline-Cotrimoxazole-Métronidazole	2	6.5
Amoxicilline-Cotrimoxazole-Ceftriaxone	2	6.5
Ceftriaxone-Ciprofloxacine-Métronidazole	2	6.5
Amoxicilline.ac clav-Ciprofloxacine-Métronidazole	1	3.2
Amoxicilline.ac clav-Ciprofloxacine-Spyramycine	1	3.2
Amoxicilline.ac clav-Métronidazole-Clarythromycine	1	3.2
Ciprofloxacine-Métronidazole-Gentamicine	1	3.2
Amoxicilline.ac clav-cefotaxime-ciprofloxacine	1	3.2
Imipénème-Amoxicilline-Metronidazole	1	3.2
Total	31	100

L'association Cefazoline – Métronidazole – Ciprofloxacine a été la plus représenté avec 35.5% des associations.

▪ **Les associations inappropriées d'ATB**

Tableau XIII: fréquence de prescription des ATB en association, pouvant induire un antagonisme d'effet

Association d'ATB	Effectifs	Pourcentages
Betalactamine+Cycline	10	34.5
Betalactamine+Macrolide	9	31
Betalactamine+Betalactamine	9	31
Betalactamine+Phenicolé	1	3.5
Total	29	100

La plus part des associations soit 20% des associations pouvant induire un antagonisme d'effet concernait les associations Bêtalactamines-Cyclines.

5.4. Interactions avec d'autres médicaments

▪ Nombre de médicaments associés aux ATB par ordonnance

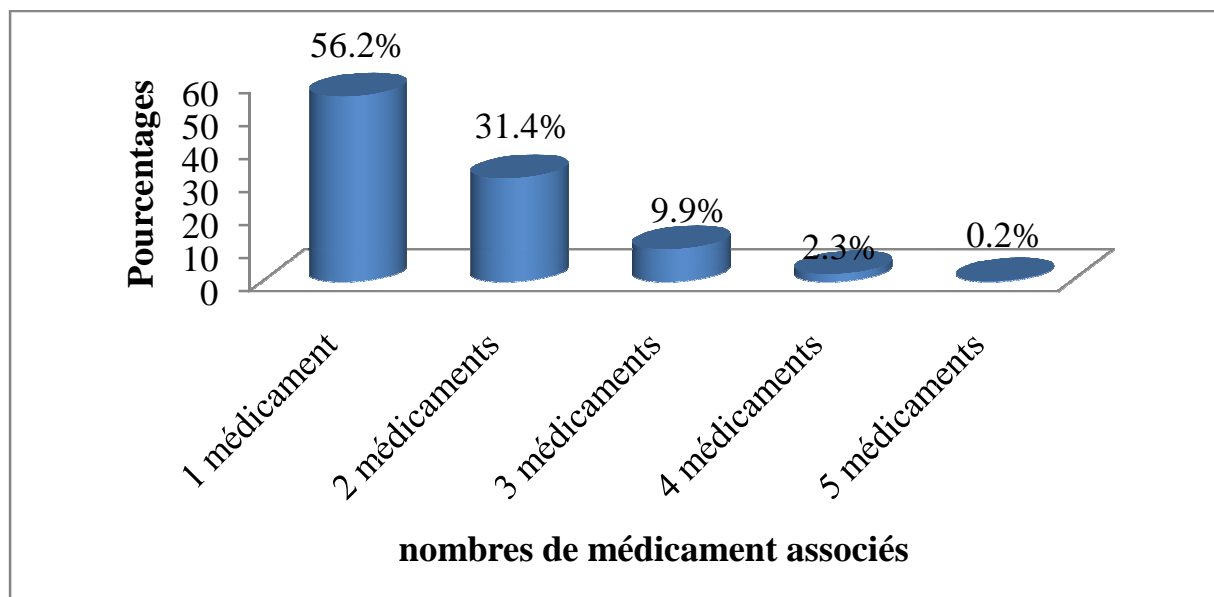


Figure8: répartition des antibiothérapies selon le nombre de médicaments associés

La moitié des ordonnances, soit 56.2% des ordonnances ayant associé les ATB à d'autres médicaments contenait un seul médicament.

▪ Les médicaments fréquemment associés aux ATB

Tableau XIV: Répartition des ordonnances reçues, selon l'association des antibiotiques à d'autres médicaments

Classe thérapeutique	Nom DCI	Effectifs	Total	Pourcentages
Antalgiques	Paracetamol	193	250	25.5
	Paracetamol+codeine	3		
	Tramadol	51		
	Nefopam	3		
AINS	Noramidopyrine	77	110	11.2
	AAS	5		
	Diclofénac	2		
	Ac. Niflumique	2		
	Acéclofénac	1		
	Kétoprofen	3		
	Ibuprofen	20		
Antihypertenseurs	Amlodipine	4	25	2.5
	Captopril	11		
	Prazosine	1		
	Clonidine	1		
	Méthyl dopa	1		
	Nicardipine	2		
	Nifédipine	5		
Corticoides	Méthylprednisolone	84	112	11.4
	Bétaméthasone	1		
	Dexaméthasone	19		
	Hydrocortisone	8		
Diurétique	Furosémide	53	55	5.6
	Spirolactone	1		
	Mannitol	1		

Antipaludique	CTA	16	94	9.6
	S.P	6		
	Quinine	72		
Oligoéléments et vitamines	Ac. folique	2	114	11.6
	Complexe vitaminés	71		
	Ac. folinique	27		
	Fer	12		
	Calcium	2		
Antiulcéreux+topique	Hydroxyde d' Al et de Mg	9	47	4.8
	Misoprostol	2		
	Oméprazole	28		
	Pantoprazole	1		
	Ranitidine	5		
	Attapulgate	2		
Antidiabétique oral	Gliclazide	2	2	0.2
Autres	Chlorpromazine, Clonazepam, Diazepam, gélatine, Midazolam, Amphotéricine B, Carbocysteine ect		167	17.9
Total		980	980	100

Les antalgiques ont été fréquemment prescrits en association avec les ATB, soit 25.5% des médicaments associés. Le paracétamol occupe la première position des médicaments les plus associé aux ATB

▪ **Interactions médicamenteuses**

Tableau XV: Répartition des ordonnances selon la présence d'interaction entre antibiotique et médicament associé.

Présence d'une interaction ATB-médicament associé	Effectifs	pourcentages
Oui	49	4.9
Non	951	95.1
Total	1000	100

Des ordonnances récoltées, 4.9% ont présenté une interaction à risque entre ATB et médicaments associés

Tableau XVI: Fréquences des interactions ATB – médicaments associés

Interaction AB-MDT	CAT	Effectifs	Pourcentages
Ciprofloxacine-Méthylprednisolone	A prendre en compte	36	73.5
Ciprofloxacine-Hydrocortisone			
Ciprofloxacine-Dexaméthasone			
Cotrimoxazole-Glicazide	Précaution d'emploi	12	24.5
Cotrimoxazole-Sulfadoxine			
Gentamicine-Furosemide			
Cotrimoxazole-Captopril	Déconseillée	1	2.0
Total		49	100

La plus part des interactions observées soit 73.5% ne nécessitait qu'une simple prise en compte.

5.5. Nature de la prescription

Tableau XVII: répartition des antibiotiques prescrits au CHU Point selon la nature de la prescription.

Nature de la prescription de l'ATB	Effectifs	pourcentages
DCI	1192	85.8
Spécialité	197	14.2
Total	1389	100

La plus part des ATB, soit 85.8% était prescrite en DCI.

5.6. Cout des ATB

Tableau XVIII: répartition des ordonnances selon le cout de l'antibiothérapie

Cout total des ATB par ordonnance en FCFA	effectifs	Pourcentages
De 150 à 1000	113	17
De 1005 à 2000	149	22.4
De 2005 à 3000	83	12.5
De 3005 à 4000	74	11.1
De 4005 à 5000	37	5.5
De 5005 à 6000	87	13.2
De 6005 à 7000	17	2.5
De 7005 à 8000	13	2
De 8005 à 9000	29	4.3
De 9005 à 10000	3	0.4
Plus de 10000	60	9.1
Total	665	100

Le cout total des ATB était situé entre 1000 et 2000 FCFA dans la plupart des cas, soit 22.4 % des ordonnances chiffrées

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6.1. Les fréquences de prescription.

▪ Origine des ordonnances

La moitié des ordonnances que nous avons collectées, soit **53.6%** provenait des services de médecine et de spécialités médicales. Nos résultats concordent avec ceux de DIARRA [35], qui trouvait 55.4% dans une étude similaire réalisée au CHU Point G en 2007.

Le service des maladies infectieuses est celui qui avait le plus prescrit les antibiotiques avec **26.3%** des ordonnances. 12.3% provenaient de l'unité des urgences et 10.2% des services de chirurgie (A et B).

En effet, au CHU Point G, ces trois services prescrivent quotidiennement les antibiotiques. Le service des maladies infectieuses est un service de référence en matière de prise en charge et de suivi des malades atteints d'une maladie infectieuse. Ce qui pourrait justifier que ce service soit autant représenté dans notre étude.

Aux urgences, la prescription des antibiotiques repose le plus souvent sur une logique probabiliste, généralement initiée en situation d'urgence lié à la gravité clinique.

L'un des objectifs de l'antibiothérapie en chirurgie est de réduire l'incidence des infections post opératoire. La fréquence de prescription des ATB serait liée à la fréquence et à la nature septique des interventions chirurgicales.

▪ Prescription des antibiotiques

De Janvier à Mai 2014, nous avons recensé 1389 antibiotiques prescrits. Un peu plus de la moitié des antibiotiques, soit **54.9%** appartenait à la famille des Bêtalactamines. 16.2% était des dérivés imidazoles et 14.3% appartenait à la famille des quinolones.

SISSOKO [36] en 2000 au CHU Gabriel Touré et MUSEY [37] en 2002 en France trouvaient également que les bêtalactamines étaient les plus prescrits respectivement à 39.3% et 57.6%.

La prescription courante des bêtalactamines en médecine communautaire ou hospitalière serait en rapport avec leur spectre large qui conditionne leur efficacité dans le traitement de nombreuses infections bactériennes. Sur ce s'ajoute leur grande sécurité d'emploi. En effet outre des manifestations allergiques et des troubles digestifs bénins, ces antibiotiques sont en général bien tolérés.

L'antibiotique le plus représenté dans notre étude combinait l'amoxicilline à l'acide clavunique, soit **16.3%** des ATB prescrits. Ont suivis, le métronidazole avec **16.2%**, le ceftriaxone avec **15.8%**, l'amoxicilline avec **14.7%**, le ciprofloxacine avec **14.2%**.

Ces 5 antibiotiques sont fréquemment prescrits en milieu hospitalier. En cause leurs diverses indications en matière d'infections bactérienne.

KIOUBA [38] en 2002 au CHU Point G trouvait que l'amoxicilline était l'antibiotique le plus prescrit avec **19.4%** des prescriptions. L'association amoxicilline – acide clavulanique n'obtenait **2.6%** des prescriptions.

KONATE [39] en 2004 trouvait que l'amoxicilline était le plus prescrit avec **30.5%** des prescriptions.

Les travaux de KIOUBA et KONATE en 2002 et 2004 ont montré une préférence pour l'amoxicilline. En 2014, notre étude a révélé que l'amoxicilline était beaucoup moins prescrit que la forme associée à l'acide clavulanique. L'élément pouvant être attribué à cette baisse de consommation serait la possible émergence des bactéries résistantes à l'amoxicilline employé seul, d'où l'intérêt porté à son association avec l'acide clavulanique. En effet l'acide clavulanique est un substrat suicide qui inhibe de façon irréversible les bêtalactamases produites par des germes résistants, rétablissant ainsi l'activité de l'amoxicilline.

▪ **Les voies d'administration**

Dans notre étude, nous avons constaté une préférence pour la voie intraveineuse. En effet, 63% des antibiotiques prescrits étaient administré par cette voie. Globalement, la voie parentérale était la plus utilisée, avec 64.7% des antibiotiques pris en compte.

KIOUBA en 2002 au CHU Point G trouvait que la voie orale était la plus utilisé avec 54.1%. KONATE en 2005 au CHU Gabriel Touré montrait également une préférence pour la voie orale avec 57.6% [38, 39].

La différence des résultats observée, serait liée à certains qui pouvaient influencer l'échantillon. En effet la voie d'administration des antibiotiques aurait été choisie:

- sur la base de l'état clinique des patients au moment de la réalisation de notre enquête (Exemple: patient n'offrant pas de possibilité pour la voie orale)
- en rapport avec la forme disponible au moment de l'étude
- en rapport avec l'état d'urgence clinique des patients fréquentant le CHU au moment de l'étude, considérant que la voie parentérale est une voie rapide.

6.2. Conformité des ordonnances

6.2.1. L'identification du patient

▪ L'âge du patient

L'âge du patient n'avait été indiqué que 13.4% des ordonnances récoltées. KONATE en 2005 trouvait que l'âge du patient ne figurait que sur 8.3% des ordonnances. LY [40] trouvait également 8.3% en 2008.

▪ Le poids du patient

Seules 5.2% des ordonnances récoltées avaient pris en compte le poids du patient. KONATE et LY trouvaient que le poids ne figurait que pour 0.6% et 7.6% des ordonnances [39, 40].

Cette faible fréquence observée dans ces trois études, résulteraient du fait que le poids ne soit pas toujours systématique pour la prescription. Exception faite chez les personnes obèses et les jeunes enfants chez qui le poids permettrait l'adaptation posologique des antibiotiques.

▪ Appréciation de la qualité de l'identification du patient

Pour apprécier la qualité de l'identification du patient, nous avons pris en compte trois éléments important à savoir le nom, l'âge et le poids du patient. Il convient de signaler que dans toutes les ordonnances qui ont constitué notre échantillon, le nom du patient avait bel et bien été inscrit.

Nous avons constaté après analyse que, seules 16.5% des ordonnances étaient satisfaisantes quant à l'identification du patient. La majorité, soit 83.5% ne donnait que peu de satisfaction.

Sur ces ordonnances n'était inscrit l'âge ou le poids du patient. Ces éléments sont importants pour la dispensation. Ils permettent au pharmacien de contrôler si les doses à délivrer correspondent au malade identifier.

6.2.2. L'identification du prescripteur

▪ Appréciation de la qualité de l'identification du prescripteur

L'identification du prescripteur a été jugée bonne pour la plus part des ordonnances. En effet 97.4% des ordonnances avait pris en compte tous les éléments permettant l'identification du prescripteur.

Pour notre étude, quatre éléments servaient à identifier le prescripteur. Il s'agissait du titre du prescripteur, son cachet, sa signature et la date de la prescription. Ce sont des éléments qui permettent au pharmacien d'entrer en contact avec le médecin en cas de doute ou d'incompréhension concernant la prescription. Ils permettent par ailleurs de vérifier l'authenticité et la provenance des ordonnances à dispenser.

6.2.3. Identification des antibiotiques prescrits

▪ La posologie

Elle englobe l'ensemble des modalités de prise d'un médicament. Elle indique au patient comment prendre ses médicaments.

La posologie des antibiotiques était effective sur **57.9%**des ordonnances. DOUDE [41] trouvait **65.5%** en 2009 dans une étude similaire réalisée à l'hôpital liberté de Ndjamena.

Dans la plupart des cas, ce sont les ordonnances contenant des préparations injectables qui n'avaient pas donné la posologie des antibiotiques prescrits.

Les médicaments administrés par voie parentérale sont très souvent destinés aux malades hospitalisés. Ces malades bénéficient d'un suivi particulier par le médecin lui-même qui contrôle l'administration des ATB et vérifie par la même occasion les modalités de prise. Ceci pourrait justifier pourquoi **40.1%** d'ordonnances n'avait pas mentionné la posologie.

▪ **La durée du traitement**

Plus de la moitié des ordonnances, soit **59.1%** avait indiqué la durée de traitement. KONATE [39] en 2005 trouvait que 50.4% des ordonnances avait inscrit la durée du traitement.

En réalité la durée d'un traitement antibiotique est variable. Elle dépend du type d'infection traitée, mais aussi de l'évolution de la maladie. Il est donc souvent difficile de définir avec exactitude la durée d'un traitement antibiotique.

▪ **Appréciation de la qualité de l'identification des antibiotiques prescrits**

Globalement la moitié, soit 57.9% des ordonnances que nous avons prises en compte était jugée satisfaisante quant à l'identification des antibiotiques prescrits. Ces ordonnances avaient correctement indiquées les noms des molécules prescrites, les quantités à prescrire, la posologie et la durée du traitement.

Nous avons qualifié d'insuffisante, 42.1% des ordonnances concernant l'identification des ATB prescrit. Cela pourrait avoir un impact sur l'observance observance et retarder par là, le processus de guérison.

6.2.4. Conformité des ordonnances

Les ordonnances conformes ont représenté **16.2%** des ordonnances retenues dans notre étude. Ces ordonnances avaient obtenu la note globale de 3 points sur 3. La plus part des ordonnances, soit **81.5%** était jugée acceptable sur la base de leur conformité.

6.3. Les associations d'antibiotiques

▪ Mode d'utilisation des antibiotiques

C'est la mono-antibiothérapie qui a été le plus souvent observé dans notre étude, avec une fréquence de 64.2% des ordonnances. Les associations d'antibiotiques ont représenté 35.8% des ordonnances.

Les résultats de KIOUBA [38] en 2002, montraient plutôt une préférence pour les associations avec 58.5% des cas.

Ces différents résultats montrent que les antibiotiques sont fréquemment utilisés en association en milieu hospitalier.

En bi-antibiothérapie, c'est l'association ciprofloxacine – métronidazole qui a été le plus souvent rencontré avec 20.5% des bi-antibiothérapies. En théorie, c'est une association synergique, qui unie deux antibiotiques bactéricides. Ces deux antibiotiques agissent à des niveaux différents sur le processus de synthèse des acides nucléiques. Il s'agit d'une potentialisation de l'effet, traduite par une accélération de la vitesse de bactéricide.

Par ailleurs l'addition de leur spectre respectif permet de couvrir plusieurs bactéries et donc d'avoir un maximum de chance de traiter l'infection.

L'association ciprofloxacine-métronidazole a été fréquemment utilisée aux urgences, certainement pour une antibiothérapie probabiliste. Nous avons également constaté qu'elle a été fréquente en chirurgie, probablement dans un but prophylactique pour réduire l'incidence des infections post opératoires

Pour LY en 2008, l'association ciprofloxacine – métronidazole ne représentait que 5.97%. Ses travaux ont montré plutôt un intérêt pour l'association amoxicilline – métronidazole. Tout comme l'association ciprofloxacine – métronidazole, cette association est synergique, mais contrairement à la première, amoxicilline et métronidazole agissent sur des cibles différentes, l'un sur la paroi et l'autre sur L'ADN. C'est également une association que nous avons retrouvée dans notre étude. Elle représentait 10.7% des bi-antibiothérapies.

La tri-antibiothérapie a été également observée dans notre étude. La plus fréquente a été l'association céfazoline – ciprofloxacine – métronidazole qui représentait 35.5% des tri-antibiothérapies.

En règle générale l'association de trois antibiotiques est déconseillée car elle augmente le risque d'antagonisme entre les molécules. Le recours à cette forme d'association nécessite une justification suffisante.

▪ **Les associations d'antibiotiques à risque**

Les associations d'antibiotiques confortent et sécurisent le prescripteur dans son choix thérapeutique. Cependant elle ne se limite pas seulement à une addition ou une amplification de l'effet.

En effet l'association d'antibiotique peut aboutir à un échec par antagonisme d'action ou alors augmenter le risque des effets indésirables.

En règle générale, l'association d'un ATB bactéricide actifs sur les germes en croissance à un ATB bactériostatique est déconseillée. Cette forme d'association expose au risque d'antagonisme avec de lourdes conséquences pour le patient. L'effet antagoniste qui en découle est lié à un mécanisme de compétition. En effet les ATB bactériostatiques inhibent la multiplication des bactéries alors que les ATB bactéricides sur les germes en croissance nécessitent cette multiplication pour être actif.

Dans notre étude, l'antagonisme d'effet a concerné les associations bêtalactamines-cyclines à hauteur de 33.4%, bêtalactamines-phéniols 3.3% et bêtalactamines-macrolides 31%, bien que cette dernière soit régulièrement utilisée pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

L'effet antagoniste peut également découler d'une inhibition par induction enzymatique. C'est le cas l'association entre deux bêtalactamines. Celles-ci ont concerné 31% des associations antagonistes.

Certaines associations rencontrées dans notre étude, nécessitaient une prudence d'utilisation. Il s'agissait des associations macrolides – sulfamides qui favoriseraient la survenue des manifestations cutanées par un mécanisme de potentialisation, et des associations gentamycine-céphalosporines qui augmenteraient la toxicité rénale.

6.4. Association des antibiotiques à d'autres médicaments

Certaines associations entre antibiotiques et médicaments associés ont retenu notre attention. En effet 4.9% des ordonnances traitées présentaient une possible interaction à risque.

Nous avons recensé trois catégories d'interaction.

Les premières soient 73.5%, étaient des interactions à prendre en compte. Il s'agissait des associations ciprofloxacine- corticoïdes qui peuvent induire un risque accru de tendinopathies. Ce type d'interaction nécessite que le prescripteur soit prudent. Généralement le respect de la posologie et l'application des conseils suffisent pour prévenir les manifestations cliniques dues à ce type d'interaction.

Les secondes étaient dans la catégorie des précautions d'emploi. Elles ont concerné 24.5% des interactions à risque. Il s'agissait des associations entre cotrimoxazole-sulfamide qui augmenterait l'effet hypoglycémiant, et des associations furosémide-gentamycine qui potentialise la toxicité rénale. Des précautions peuvent être prises pour minimiser les effets de ce type d'interaction, notamment l'adaptation de la posologie, de la durée du traitement et du rythme des prises.

La dernière catégorie a concerné l'association cotrimoxazole-captopril. C'est une association déconseillée, car elle entrainerait une baisse de la kaliémie avec des conséquences graves chez le malade. Le recours à cette association nécessite des précautions strictes notamment, la surveillance étroite du malade, l'adaptation posologique, des analyses spécifiques et si nécessaire un régime.

Toutes ces interactions ne sont pas toujours significatives en clinique. D'autres facteurs (état physiologique, régime alimentaire) peuvent favoriser la survenu des signes cliniques. Le médecin après examen minutieux du malade peut choisir de poursuivre le traitement avec ces interaction si risque encouru est jugé faible.

6.5. Nature de la prescription.

L'étude a révélé que la prescription des antibiotiques était principalement faite en DCI, soit 85.8% des ATB. Diarra et Konaté trouvaient également que la prescription en DCI était importante respectivement à 99.4% et 92.7% [35, 39]. Les DCI coutent relativement moins chères que les spécialités pharmaceutique. Leur accessibilité financière serait la principale raison de leur prescription préférentielle.

6.6. Le coût du traitement antibiotique

Le coût moyen du traitement a été évalué à 4516 FCFA avec des valeurs allant de 175FCFA à 156455FCFA. La méropénème a été l'antibiotique le plus chère.

Le mode a été de 5400FCFA. Bien que le cout moyen soit inférieure au SMIC du Mali (28456FCFA) nous ne saurions nous avancé sur l'accessibilité financière des ATB, étant donné que tout dépend de la situation sociale de chaque malade.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7. Conclusion et recommandations

7.1. Conclusion

Notre étude s'est déroulée de Janvier 2014 à Mai 2014 au CHU Point G, à la pharmacie hospitalière au niveau de la surface de vente, où nous avons récolté 1000 ordonnances contenant les ATB.

Au CHU Point G tous les services prescrivent les antibiotiques que ce soit en préventif ou en curatif. Le service de maladie infectieuse, en tant que service de référence en matière de traitement des infections a occupé la première position des services prescripteurs d'ATB avec 26.3% des ordonnances collectées. Les bêtalactamines ont été les antibiotiques les prescrits. Leur sécurité d'emploi et leur efficacité justifie leur large prescription. Les ordonnances que nous avons reçues à la pharmacie durant la période d'étude ont globalement été jugées acceptables. Nous avons constaté que le poids du patient y figurait rarement et l'âge n'avait été mentionné que sur 13.4% des ordonnances traitées. La posologie et la durée du traitement ne figurait que sur la moitié des ordonnances traitées. Concernant les associations d'antibiotiques, toutes ne sont toujours justifiées. Certaines sont antagoniste avec comme conséquence l'échec du traitement. C'est le cas des associations bêtalactamines – cyclines, bêtalactamines - macrolides et bêtalactamines – phénicoles qui représentaient respectivement 33,4%, 30% et 3% des associations inappropriées. Bien que n'étant pas forcément significative il était important de signaler quelques interactions antibiotiques – médicaments associés que nous avons rencontré dans notre étude. En effet 73.5% des interactions était à prendre en compte. Elle concernait l'association de ciprofloxacine à un corticoïde avec comme effet le risque de tendinopathie.

Les prescriptions étaient majoritairement faites en DCI. Bien qu'à priori moins chère par rapport aux spécialités leur accessibilité dépendra en parti des capacités financières de chaque malade.

7.2. Recommandations

Nous ne saurions terminer notre travail sans formuler quelques recommandations

7.2.1. Aux autorités sanitaires

- De renforcer la surveillance des antibiotiques, par mise en place d'un système de suivi de la consommation des antibiotiques
- De promouvoir la tenue des rencontres scientifiques dans le cadre de renforcer la formation des prescripteurs hospitaliers

7.2.2. Aux prescripteurs hospitaliers

- De mettre plus de rigueur dans la rédaction de l'ordonnance en inscrivant tous les éléments qui caractérisent le patient, le prescripteur, et les médicaments prescrits.
- De s'assurer de la bonne observance des patients à travers des conseils prodigués aux malades sur les règles de bon usage des antibiotiques.
- De privilégier la prescription en DCI et de s'informer régulièrement sur l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques.

7.2.3. Aux biologistes

- De rendre accessible les données de laboratoires

7.2.4. Aux pharmaciens

- De jouer leur rôle d'éducateur de santé, en sensibilisant les professionnels de santé et les usagers des risques liés au mauvais usage des antibiotiques
- De s'assurer de la disponibilité des antibiotiques à la pharmacie

7.2.5. Aux patients

- De prendre correctement leur traitement antibiotique en respectant scrupuleusement la prescription du prescripteur
- De demander toujours conseil au pharmacien ou au médecin en cas d'incompréhension.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **BERTRAND X., COSTA, PINA P.** Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les bactériémies. Med. Mal. Infect. , 2005 vol 35 n°6 pp 329-334
2. **J-C. DESENCLOS, H De VALK,** Médecine et Maladies infectieuses, vol 35 n°2 pages 49-61 (Fev. 2005)
3. <http://www.wikipedia.fr/antibiothérapie>[visité le 15 février à 14h 30min]
4. **Pierre HAUSFATER,** L'usage rationnel des antibiotiques dans les infections communautaire. Service d'accueil des urgences, CHU Pitié-Salpêtré, Paris, France.
5. [http://www.leem.org/Problématique des antibiotiques](http://www.leem.org/Problématique_des_antibiotiques), [consulté 18 février 2014, à 11 h 22 min]
6. **Réseau antibiotique Raisin,** Surveillance de la consommation des antibiotiques, résultats 2010.
7. **Collégiale des enseignants, bactériologie – virologie – hygiène.** Structure et physiologie de la bactérie. Anatomie – structure, 2014
8. **TONY HART, PAUL SHEARS.** Atlas de poche de microbiologie. Edition 1997
9. **Pr.P. BERCHE.** Bactériologie générale. P.C.E.M.2 2002/2003
10. **Groupe des professeurs de Bactériologie des Facultés et Ecoles de Médecine d'expression française.**1984. Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine. 12ème édition, La Madeleine : C et R : 376p.
11. **MARC TALBERT, GERARD WILLOQUET, ROSELYNE GERVAIS,** GUIDE PHARMACO, 7^{ème} édition, 2006.
12. **BROUQUIS,** Antibiothérapie: principes généraux, Module Antibiotiques, Faculté de Marseille, Avril 2005.
13. **Georges CHEYNOL,** Pharmacologie intégrée, 1^{ère} édition, 1997

14. **Chantal BAUDRY, Huguette, BREZELLEC,** Microbiologie, immunologie, 2^{ème} édition, 2006
15. **A. HERSCHUELZ et coll.,** Pharmacologie et Pharmacothérapie infectieuse, année 2007-2008, pp 212.
16. **Lemeland J.F.** Les bêtalactamines : mécanisme d'action et de résistance bactérienne. Rév. Méd., 1979, 20, pp.108-123.
17. **Cohen M. L.** Epidemiology of drugs resistance implications for a post antimicrobial Era. Science, 1992, 257, p.1055.
18. **Courvalain P, Goldstein F, Philippon A, Sirot J.** L'antibiogramme. MPC / Vigot 1^{ère} édition 2^e tirage 1985.
19. **Jarlier V, Simegre M, Bismuth R, Nguyen J.** Relation entre la sensibilité des bacilles à gram négatif aux antibiotiques et à la consommation d'antibiotiques. New. Press. Med; 1981, 10, pp. 35-45.
20. **Phillipe Le Chat,** Pharmacologie DECM₁, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université de Paris VI, mis à jour le 18 octobre 2006.
21. **MARKUS HODEL, DANIEL GENE,** Antibiothérapie: interactions médicamenteuses et alimentaires, revue médicale suisse, 2009, 1979-1984.
22. **ANSM,** augmentation de l'action des cytochromes: antibiotiques inducteurs enzymatiques, année 2009
23. **Catherine MAUTRAIT, Robert RAOULT,** Les interactions médicamenteuses, 3^{ème} édition, 2008.
24. **Jean Pierre DUPERON,** interactions médicamenteuses et ordonnances: pièges à éviter, 2^{ème} édition, 2009
25. **Consommation d'antibiotiques et profil de sensibilité de quelques microorganismes dans un centre hospitalier général.** Med. Mal. Infect., 1993.
26. **DUVAL J., SOUSSY C-J.** Abrégé d'antibiothérapie, 4^{ème} édition, Paris Masson, 1990 188 p.

27. **BERGOGNE-BEREZIN et DELLAMOU P.** Antibiothérapie en pratique clinique, 9^{ème} édition, Paris: Masson 1996, 512p
28. **BERCHE P.GAILLARD J.L. SIMONET M.** Bactériologie: les bactéries des infections humaines, Paris, Flammarion, 1988: 519-71.
29. **Cohen M. L.** Epidemiology of drugs resistance implications for a post antimicrobial Era. Science, 1992, 257, p.1055.
30. **Koutny E, Langouet A, Lelievre I, Roncalez D, Laplatte G, Cerfon J., et al.** Prescription des antibiotiques à l'hôpital : « de la consommation à la raison » Expérience des hôpitaux civils de Colmar. Med. Mal. Infect. 2001, vol. 31, n°11, pp 656-669.
31. **Dictionnaire thérapeutique.** Edition du Vidal 25^{ème} édition. 2010
32. [http://www.pharmaetudes/généralités sur les antibiotiques](http://www.pharmaetudes/généralités_sur_les_antibiotiques) [visité le 16Mai 2014 à 17h10min]
33. Comment choisir et prescrire les antibiotiques: in abrégé, l'antibiothérapie, Massou, édition Paris 1990.
34. **Collègue des universitaires de Maladies infectieuses et tropicales, e-Pilly trop,** Maladies infectieuses et tropicales, 2012 975p.
35. **Kassoum F. DIARRA,** Prescription, dispensation et disponibilité des antibiotiques au Centre Hospitalier universitaire du point G, thèse de pharmacie 2007
36. **Sissoko R.** Antibiothérapie dans le service de traumatologie de l'hôpital Gabriel Toure Thèse Pharm, Bamako, 2000.
37. **MUSEY K.L., AKAFAMO K., BEUSCAR T., HOURIEZ S. et al.** autocontrôle de l'antibiothérapie. Evaluation d'un système de suivi informatique. Méd. Mal infect, 2002: 25-32.

38. **Jean-Claude KIOUBA**, l'usage des antibiotiques en milieu hospitalier, thèse de pharmacie, 2002.
39. **Ndaw Aissata KONATE**, Etude de la prescription et de la dispensation des antibiotiques à l'hôpital Gabriel Touré, thèse de pharmacie, 2004-2005
40. **Antarou LY**, Antibiothérapie dans le service de chirurgie général du CHU Gabriel Touré thèse de pharmacie, 2008.
41. **Hassan DOUDE**, Evaluation de la prescription et de la dispensation des antibiotiques à l'hôpital de la liberté de N'djamena THAD. Thèse de pharmacie, 2009.

ANNEXES

ANNEXE N° I: fiche d'enquête

1- Collecte des données figurant sur l'ordonnance

Service de provenance.....

Date de la collecte:../.../....

I- Conformité de l'ordonnance

- Identité du patient

1. L'ordonnance comporte t'elle les noms et prénoms du patient ?

Oui

Non

2. L'âge du patient figure t'il sur l'ordonnance ?

Oui

Non

Si oui quel est l'âge du

patient ?.....

3. Le sexe du patient est il inscrit sur l'ordonnance ?

Oui

Non

Si oui quel est le sexe du patient ?

Masculin

Féminin

4. Le poids du patient est il inscrit sur l'ordonnance ?

Oui

Non

- Identité du prescripteur

5. Le titre du prescripteur est il inscrit sur l'ordonnance ?

Oui

Non

6. L'adresse du prescripteur figure t'il sur l'ordonnance ?

Oui

Non

7. Le cachet du prescripteur figure t'il sur l'ordonnance ?

Oui

Non

8. L'ordonnance est elle signée par son auteur ?

Oui

Non

- Date et qualité de l'ordonnance

9. La date de l'établissement de l'ordonnance est elle inscrite sur l'ordonnance ?

Oui

Non

10. Les dimensions de l'ordonnance obéissent elles aux normes internationales ?

Oui

Non

11. L'ordonnance est elle lisible ?

Oui

Non

II- Analyse de la prescription

	Antibiotiques prescrits		
Présentation – dosage			
Voie(s) d'administration(s)			
Posologie(s)			
Quantité(s) totale(s) prescrite(s)			
Durée de l'antibiothérapie			
Disponibilité			
Médicaments associés l'antibiothérapie			

Cout de l'antibiothérapie		% COUT (ATB/ATB) =
Cout total du traitement		

12 sous quelle(s) forme est/sont prescrit(s) les antibiotiques ?

DCI Spécialité

13 Quel est le nombre d'antibiotiques prescrits sur l'ordonnance ?

1 2 3 Plus de 3

14 Ya t-il des interactions médicamenteuses entre les antibiotiques et les autres médicaments prescrits ?

Oui Non

Si oui quels sont les interactions antibiotiques- médicaments rencontré sur l'ordonnance ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

15 Quels est le type d'interaction établi ?

.....

.....

.....

MENTIONSPARTICULIERES

.....
.....
.....
.....

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOMS: EPOTE EWANE

PRENOMS: Jean Claude

TITRE: ANNALYSE PHARMACEUTIQUE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES A LA PHARMACIE HOSPITALIERE DU CHU POINT G

VILLE: Bamako

PAYS D'ORIGINE: MALI

LIEU DE DEPOT: FAPH –MALI

SECTEUR D'INTERET: Santé publique

RESUME

L'étude s'est déroulée de Janvier à Mai 2014. Il en ressort que 56.3% des ordonnances provenaient des services de médecine. L'âge du patient ne figurait que sur 13.4% des ordonnances, le poids sur 5.2% et l'identification globale du patient n'avait été jugée satisfaisante que pour 1.1% des ordonnances. Nous avons constaté que 97.4% des ordonnances avaient bien identifié le prescripteur. Concernant les antibiotiques prescrits, 63% ont été administrés par voie intraveineuse. La posologie des antibiotiques a été précisée sur 57.9% des ordonnances, la durée de traitement sur 59.1% et les antibiotiques ont été bien identifiés pour 57.9% des ordonnances. Concernant la conformité, seules 16.2% des ordonnances étaient conformes. Les antibiotiques ont été associés sur 37.8% des ordonnances. 4.9% des ordonnances ont montré des interactions possibles entre les antibiotiques et les médicaments associés. Globalement, les bêta-lactamines ont été les antibiotiques les plus prescrits avec 54.9% des antibiotiques recensés dans notre étude.

Mots clés qualité, prescription, antibiotique, interaction, association. Mali

Abstract

The study was conducted from January to May 2014. It appears that 56.3 % of the prescriptions were from health services. Age of patient appeared only on 13.4 % of prescriptions, weight about 5.2 % of prescriptions, and overall patient identification had not been satisfactory for 1.1 % of prescriptions. We found that 97.4 % of prescriptions had clearly identified the prescriber. On prescribed antibiotics, 63% were administered intravenous. The dosage of antibiotics was specified on 57.9 % of prescriptions, duration of treatment 59.1 % and antibiotics have been well identified for 57.9 % of prescriptions. Regarding compliance, only 16.2 % of prescriptions were compliant. Antibiotics were associated in 37.8 % of prescriptions. 4.9 % of prescriptions showed possible interactions between antibiotics and related drugs. Overall beta-lactams were the most widely prescribed antibiotics, with 54.9 % of the antibiotics identified in our study.

Keywords: quality, prescription, antibiotic, interaction, association. Mali

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure!