

Ministère de l'éducation nationale  
Université de Bamako



République du Mali  
Un Peuple Un But Une foi

Faculté de médecine de pharmacie  
et d'odontostomatologie

Thèse N°.....



Année universitaire 2006-2007

### Titre

Prescription, dispensation et disponibilité des  
antibiotiques au Centre Hospitalier universitaire  
du point G

Thèse

soutenue et présentée publiquement le.../.../ 2007 devant la faculté de  
médecine, de Pharmacie et d'odontostomatologie.

Par Mr Kassoumou F. DIARRA pour obtenir le grade de Docteur en  
Pharmacie (Diplôme d'état).

### Les membres du jury

**Président** : Pr. Ibrahim I. MAIGA

**Membre du jury** : Dr. Sounkalo DAO

**Directeur de thèse** : Pr. Benoît Y. KOUMARE

**Codirecteur de thèse** : Dr. Seydou Moussa COULIBALY

**FACULTÉ DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-  
STOMATOLOGIE**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2006 - 2007**

**ADMINISTRATION**

DOYEN : **Anatole TOUNKARA** - PROFESSEUR

1<sup>ER</sup> ASSESSEUR : **Drissa DIALLO** -MAITRE DE CONFERENCES

AGREGE

2<sup>ème</sup> ASSESSEUR : **Sékou SIDIBE** - MAITRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL : **Yénimegué Albert DEMBELE** -  
PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE : **Madame COULIBALY Fatoumata TALL** -  
CONTROLEUR DES FINANCES

**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

Mr Alou BA

Mr Bocar SALL

Secourisme

Mr Souleymane SANGARE

Mr Yaya FOFANA

Mr Mamadou L. TRAORE

Mr Balla COULIBALY

Mr Mamadou DEMBELE

Mr Mamadou KOUMARE

Ophthalmologie

Orthopédie Traumatologie -

Pneumo-phtisiologie

Hématologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pharmacognosie

Mr Ali Nouhoum DIALLO

Mr Aly GUINDO

Mr Mamadou.M KEITA

Mr Siné BAYO

Histoembryologie

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Mr Abdoulaye Ag RHALY

Médecine interne

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Anatomie-Pathologie-

Santé Publique, Chef de D.E.R.

Médecine Interne

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE  
D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

## 1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie,
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie <b>chef de D.R.R.</b>
Mr Amadou DOLO	Gynéco - Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L
Mme Sy Assitan SOW	Gynéco – Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco – Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation

## 2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco - Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie – Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Traumatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale et Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie – Réanimation

## 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	O.R.L
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	O.R.L
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MAKALO	Orthopédie – Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynéco-Obstétrique
Mr Tiemoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	O.R.L

Mr Bouraïma MAIGA

Gynéco-Obstétrique

## **D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES**

### **1. PROFESSEURS**

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie <b>Chef de D.E.R</b>
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdourahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Mamadou KONE	Physiologie

### **2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou Bougoudogo	Bactériologie-Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F.M. TRAORE	Entomologie Médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie - Virologie

### **4. MAITRES ASSISTANTS**

Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mahamadou A.THERA	Parasitologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie – Virologie
Mr Cheik Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie

#### **4-ASSISTANTS**

Mr Mangara M. BAGAYOGO Médicale	Entomologie Moléculaire
Mr Guimogo DOLO Médicale	Entomologie Moléculaire
Mr Abdoulaye TOURE Médicale	Entomologie Moléculaire
Mr Djibril SANGARE Médicale	Entomologie Moléculaire
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Boubacar TRAORE	Immunologie
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Mamadou BA Entomologie Médicale	Biologie, Parasitologie

#### **D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**

##### **1. PROFESSEURS**

Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, <b>Chef de DER</b>
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-Entérologie-Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie

##### **2. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Bah KEITA	Pneumo-phtisiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-Entérologie
Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie

**3. MAITRES ASSISTANTS**

Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme DIARRA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépto-Gastro-Entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépto-Gastro-Entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies Infectieuses
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie

**D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES****1. PROFESSEUR**

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique <b>Chef de D.E.R.</b>

**2. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique

**3. MAITRES ASSISTANTS**

Mme Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Ababacar I. MAIGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique

**5. ASSISTANTS**

Mr Saïbou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire

## **D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE**

### **1. PROFESSEURS**

Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

### **2. MAITRE DE CONFERENCES**

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

### **3. MAITRES ASSISTANTS**

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique

Mr Adama DIAWARA Santé Publique

Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique

Mr Massambou SACKO Santé Publique

Mr Alassane A. DICKO Santé Publique

Mr Mamadou Souncalo TRAORE Santé Publique

### **4. ASSISTANTS**

Mr Sambou DIOP Anthropologie Médicale

Mr Seydou DOUMBIA Épidémiologie

Mr Oumar THIERO Biostatistique

Mr Seydou DIARRA Anthropologie Médicale

### **CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES**

Mr N'Golo DIARRA Botanique

Mr Boubou DIARRA Bactériologie

Mr Salikou SANOGO Physique

Mr Boubacar KANTE Galénique

Mr Souléymanne GUINDO Gestion

Mme DEMBELE Sira DIARRA Mathématiques

Mr Modibo DIARRA Nutrition

Mme MAIGA Fatoumata SOKONA Hygiène du Milieu

Mr Mahamadou TRAORE Génétique

Mr Yaya COULIBALY Législation

Mr Lassine SIDIBE Chimie Organique

## **ENSEIGNANTS EN MISSION**

Pr. Doudou BA  
Pr. Babacar FAYE  
Pr. Mounirou CISS  
Pr. Amadou Papa DIOP  
Pr Lamine GAYE

Bromatologie  
Pharmacodynamie  
Hydrologie  
Biochimie  
Physiologie



# Dédicace

## *Je dédie ce travail*

✚ **A Dieu** tout puissant clément et miséricordieux. Gloire et louange à Dieu qui m'a permis de terminer ce travail.

✚ Au prophète **Mahomet** paix et salut sur son âme.

✚ A tout ce que de près ou de loin qui n'ont ménagé aucun effort pour l'accomplissement de ce travail

✚ **A mes grands-parents**

Je ne vous ai pas du tout connus mais je sais que si vous étiez là ce travail aurait été davantage mieux fait, du fait de vos conseils et de vos encouragements, dormez en paix.

✚ A mon père feu **Falibo Diarra**.

Les mots me manquent pour illustrer combien de fois vous avez été cher pour moi. Je ne peux que dire, merci pour tous ceux que vous avez fait pour moi, car sans vous ce travail n'aurait pas vu le jour. Mais je vous assure père que vous m'avez légué une tâche immense après votre disparition. Certes, vous avez été pour nous un père exemplaire de par votre souci constant d'une bonne éducation. Vous nous avez appris les valeurs fondamentales de la vie : le sens du partage, le travail sans intérêt personnel, la discipline et la responsabilité. Vous avez de tout temps joué pleinement votre responsabilité de père. Ç'aurait été un plaisir pour nous de partager ces moments avec vous mais le bon Dieu en a décidé autrement. Dors en paix père **Dédé**.

✚ A ma mère **Massoum Diarra** aucun mot ne pourra exprimer mes sentiments envers vous. Ce travail est surtout le vôtre. Vous avez partagé avec moi l'angoisse des examens, le stress des résultats et la joie des réussites.

Votre dévouement dans le foyer votre esprit de partager, votre générosité votre courage, font de vous les qualités que je cherche d'une mère, merci encore une fois.

### A mes frères et soeurs

Je déplore le manque de mots adéquats pour vous témoigner l'amour et l'admiration que je vous porte. Considérez ce modeste travail comme une esquisse de chemin que je voudrai vous montrer à fin de susciter en vous beaucoup de courage. Que l'esprit de cohésion de nos parents nous anime tous, car notre force est dans l'union. Puisse la franchise, le courage l'amour du prochain et du travail bien fait avec lesquelles nous nous sommes aidés restes inaltérables.

### A tous mes tontons et tantes

Je ne peux jamais vous remercier assez pour tous ce que vous avez fait pour moi pendant ces longues années d'étude. Vos soutiens tant moraux que physiques m'ont été d'un apport inestimable. Soyez en sincèrement remerciés.

### A tous mes cousins et cousines

Restons unis, que le tout puissant puisse raffermir chaque jour nos liens.

### A mes nièces et neveux : **Batoma, Rokia, Mohamed, Sitan, Mimi, Awa, Mah, Baro, Hola, Bah, Djénébou dite Lavieille, etc.**

Je vous souhaite beaucoup de courage et un brillant avenir.

### A ma chère aimée Kadidiatou Togola

Je souhaite pour toi et pour nous deux des enfants pleins de vie de courage de respect de talent santé de réussite. Que notre foyer soit à la lumière de mon père et surtout du prophète paix et salut sur lui.

### A ma fille **Djénébou dite Massoum Diarra**, je te souhaite une bonne vie plein de courage, de réussite, le sens élevé du respect, de la fraternité, du dévouement et l'amour sincère de tes parents.

## REMERCIEMENT :

- ❖ A mon tonton **Oumar Diarra** pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis mon enfance.
- ❖ A mon tonton feu **Neguéba Diarra** et à sa femme feu **Fanta Koné (dite Hôla)** à mes frères **Ousmane** et sa femme **Aramata**, **Barou** et sa femme **Fatim**, **Boubacar** et sa femme **Kadidiatou**, **Salia**, **Sali**, **Mah**, **Korotoumou**, **Youssef**. Vous avez été pour moi plus qu'un tonton, des frères ou un simple tuteur, votre soutien inestimable en témoigne. Puisse Dieu le tout puissant faire en sorte que le lien qui nous unit reste inaltérable.
- ❖ A mon oncle **Dossoumin** et à sa femme **M'pènè**
- ❖ A mon grand frère feu **Drissa** je ne pourrais jamais vous oublier même à votre absence, certes la mort vous a arraché à notre affection mais votre esprit restera toujours à nous.
- ❖ A mon frère **Moussa Diarra** et sa femme **Safiatou Traoré** tu as été pour moi plus qu'un grands frère. Les mots me manquent en cette circonstance si bien émouvante.
- ❖ A mes soeurs **Awa**, **Diaminatou**, **Korotoumou**, **Fatoumata**, **Mariam**, feu **Setou**, **Nah**, **Maimouna**, **Aramata**, **Fanta**, **Aminata**, **Djéneba Diarra**
- ❖ A tous mes collègues et camarades de classe depuis le primaire jusqu'à la faculté en occurrence : **Boubacar N'golo Diarra**, **Modibo Coulibaly**, **Souleymane Coulibaly**...
- ❖ A ma tante **Mamou Niaré** les mots me manques ici pour témoigner combien de fois vous avez été chère pour moi, vous avez toujours été mon protégé merci pour tous ce que vous avez fait pour moi que Dieu garde en moi la reconnaissance envers mes frères que sont tes enfants.

- ❖ A toute la famille **Doumbia** de **Koulouba** : feu **Tènètiè**, **Sanamba Bagayogo**, **Youssouf**, **Abdoulaye**, **Seydouni**, **Ramata**, **Kamissa**, **Haby**, **Djibril**, **Souleymane**, **Sira Niaré**, **Mamou Diallo**,

J'ai été considéré comme un membre de cette famille et je ne me suis distingué qu'en cela. Vous m'avez toujours essuyés mes peines durant six années d'étude. Je prie le bon Dieu de ne jamais être ingrat envers les biens faits

- ❖ A **Kadiatou Togola** pour son soutien moral.
- ❖ A la famille **Doumbia** de **Sebenikoro** plus particulièrement mon père **Fabalan Doumbia** votre amitié avec mon père a été toujours sincères reçois ici mes sentiments les plus sincères ; à **Bastan**, **Maimouna**, **Seybou**, **Lassine**, **Moustapha**, **Cheick Omar**, **Mohamed**, et tous les membres de la famille.
- ❖ A tous mes collègues internes du service de la Pharmacie de l'hôpital du Point « G » particulièrement : **Dr Alassane Diamoutènè**, **Dr Augustin K.Kamaté**, **Dr Aminata T.Traoré**, **Dr Souleymane Coulibaly**, **Dr Youssouf Konaté**, **Alida Korotimi Dakouo**, **Abdoulaye R.Traoré**, **Bruno Dakouo**, **Mohamed El Béchir Naco**, **Mohamed Dakouo**, **Remone**, je vous remercie pour votre sens de collectivité d'amour de respect du prochain.
- ❖ A mon grand frère et collègue **Dr Youssouf Konaté** je reconnais sincèrement votre soutien, votre sympathie, votre générosité et l'impact positif de votre fraternité.
- ❖ A mes amis et compagnons de lutte : **Abdoulaye Rokia Traoré**, **Athanase Diawara**, **Mohamed Dicko**, **Ibrahim Guindo**, **Ichiaka Camara**, **Dramane Malle**, **Abdoulaye Zise**, **Tiemoko Traoré** ensembles, votre sincérité et votre disponibilité ne m'a jamais fait défaut.
- ❖ A mes frères **Dr Adama F**, **Bakary M**, **Fassoum**, **Dr Mama Mounkoro**, **Dr Souleymane S Diarra**.

Je reconnais l'impact positif des relations humaines sur la qualité du travail, je vous remercie sincèrement

❖ **A tous ceux qui m'ont enseigné depuis le primaire**

Sans vous je ne serais pas là aujourd'hui ; je vous remercie très sincèrement

❖ A tous les ressortissants de la région de **Koulikoro** particulièrement de **KODIAN, Diarrabougou, Nossombougou, Ouarala, Kolokani.**

A mon frère **Issa N Coulibaly** ici les mots me manquent pour témoigner combien de fois vous avez été cher pour moi.

A tous ceux qui, de loin ou de près ont contribué à l'élaboration de ce travail.

**A mes frères je cite :**

Drissa, Issa, Dramane, Chaka, Seybou, Boubacar, Bourahima, Moussa, Bourama, Abdoulaye, Iassine, Oumar, Zoumana, Faco Traoré.

Je vous dis merci et restons unis, sincères, dévoués, croyant pratiquants, travailleurs, et surtout généreux.

A mes sœurs : **Diaminatou, Korotoumou, Hawa, Fatoumata, Mariam, feu Assetou, Nah, Maimouna, Ramata, Fantani, Aminata, Djeneba** ; Certes vous avez quitté la famille par la grâce du mariage mais vous resterez toujours unis à nous.

**A mon ami Madou Diarra et sa femme Oumou**, je vous remercie et vous souhaite plein succès dans toutes vos entreprises.

A toute l'équipe du CSCOM. Tissi (Kayes) notamment : **Sekolin** le chef de poste, **Moussa G Diarra**, le gérant, **Aminata Touré** la matrone, je vous salut et vous remercie de votre soutien et en guise de reconnaissance c'est vous qui m'avez appris pour la première fois les soins infirmiers.

A la famille Kamaté de Kayes : **Youssouf Kamaté, Delphine Dembélé, Abou Dembélé, Kankoun, Solange, Batoma Kamaté, le Vieux, Papou**, je vous remercie pour votre sens de générosité et surtout de bon « Jatiguiya ».

A mes amis et compagnons du lycée je cite : **Salif K. Diarra, Lucien Niaré, Modibo B. Konaré, Salif K Coulibaly**, vous êtes et vous resterez toujours mes complices.

A la famille **Sissoko** de Kati plus particulièrement **Binta** et son fils **Solo**.

A ma belle famille de Koulouba, je vous dis merci pour tous les soutiens.

A ma belle Tante **Salimata Bagayogo**, vous avez été au centre de ce travail mes salutations et mes remerciements son à votre endroit.

A ma belle mère feu **Koumba Traoré**, je ne vous ai pas du tous connue, mais je ne vais pas vous oublier ni de près ni de loin « que la terre vous soit légère. »

A mes amis et camarades de lutte de Koulouba, particulièrement, **Dr Augustin Kamaté**, **Bourama Kamaté**, **Moussa Niangaly** et sa femme **Hawa Kamaté**, **Séko Mounkoro**, **Kana**, **Baba Dembelé**, **Chaka Diarra**, **Yakoro Diarra**, je vous dis merci pour votre soutien.

A ma très chère amie **Ténin Diarra**, je vous remercie pour les dures épreuves si bien passées.

A tous les ressortissants du cercle de Kolokani, **Cheick Diarra** et **Mme Fify Seydou D. Traoré**, **Etienne Coulibaly**, **Moussa dit Général**, **Amadou**, **Alou**, **Lassine**, **Tiemoko**, **Youssef**, **Demba**, **Kany**, **Touré**, **Bourama**, **Ousmane Bah**, **Lassine Coulibaly**, **Wory Bah...**

A toute l'équipe de la Pharmacie Hospitalière de Point G, **Mme Diarra**, **Mme Traoré**, **Binta Traoré**, **Mme Cly Lala**, **Kassim Kané**, **Kassim Ouolèguem**, **Hamidou**, **Kané**, **Niaré**, **Dr Loseny Bengaly**, **Dr Aissata Semega**, **Dr Aminata T. Traoré**, **Dr Seydou M. Coulibaly**, **Pr Benoit Y. Koumaré**, **Mme Dombia Oumou**, **Mme Cissé**, **Moussa Traoré**, **Moussa N'Diaye**.

A toute l'équipe de l'officine " Pharmacie Koulouba" **Dr Sangaré Hawa**, **Solomane Diarra**, **Seydou Camara**, **Abdoulaye R. Traoré**, **Kady...**

## **Hommage aux membres du jury**

*A notre maître et président du jury*

**Professeur Ibrahima I. MAIGA**

**Maître de conférence agrégé de bactériologie et de virologie à la Faculté de médecine de Pharmacie et d'odonto Stomatologie**

**Chef de service du laboratoire d'analyses médicales et d'hygiène Hospitalière du CHU du Point G.**

Cher maître, votre humanisme, votre disponibilité permanente, vos remarquables connaissances scientifiques et votre simplicité nous ont toujours impressionnés.

Vous n'avez ménagé aucun effort à nous conseiller et orienter sur la réalisation si bien rapide et importante de ce travail.

Veillez accepter notre entière considération.

*A notre maître et juge*

**Docteur Sounkalo DAO**

**Spécialiste en Pathologies infectieuses et Tropicales**

**Praticien hospitalier au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU du Point G**

**Maître assistant à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

Cher maître, vous avez accepté de juger ce travail malgré vos multitudes occupations.

Nous avons beaucoup apprécié votre bons sens et votre amour pour le travail bien fait.

Nous apprécions en vous l'homme de science modeste et vous restez un des espoirs de cette faculté.

Votre disponibilité, votre simplicité, votre abord facile, vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines font de vous un maître inoubliable et hautement respecté.

Soyez assuré de notre reconnaissance éternelle.



*A notre maître et directeur de thèse*

**Professeur Benoît Yaranga KOUMARE**

**Maître de conférence agrégé en chimie analytique à la Faculté de médecine de Pharmacie et d'odonto Stomatologie**

**Chef de service de la Pharmacie hospitalière du CHU du point G**

Cher Maître,

Vous avez initié et dirigé ce travail.

Nous ne savons comment vous témoigner notre immense gratitude.

Nous avons eu la chance de figurer parmi vos élèves et de bénéficier de vos remarquables qualités d'enseignant.

Votre amour du travail bien fait, votre intégrité font de vous un maître honoré et respecté.

Au sein de votre service vous nous avez toujours considéré comme un frère, vous nous aviez donné l'amour du travail bien fait, et du travail sans intérêt.

Veillez accepter notre entière considération.

*A notre maître et co-directeur de Thèse*

**Docteur Seydou Moussa Coulibaly**

**Pharmacien**

**Praticien Hospitalier au CHU du Point G**

**Chargé de radio pharmacie au CHU du Point G ;**

**Chargé de cours de Pharmacie à l'Institut de Formation en Sciences de la Santé ;**

Cher maître, les mots me manquent ici pour témoigner combien de fois vous avez été cher pour nous les jeunes à la Pharmacie.

Votre humanisme, votre disponibilité permanente, vos remarquables connaissances scientifiques et votre simplicité nous ont toujours impressionnés

Votre esprit de tout donner, votre rigueur couplée à votre expérience quotidienne, nous anime toujours.

Vous avez été l'auteur de ce travail car vous avez participé pleinement à sa réalisation.

Veillez recevoir toute notre gratitude pour l'insigne service.

### **La liste des abréviations :**

**ARN** : acide ribonucléique

**ADN** : acide Désoxyribonucléique

**BGN** : Bacille à Gram Négatif

**CHU** : Centre Hospitalo-universitaire

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DPM** : Direction de la Pharmacie et du Médicament

**HGT** : Hôpital Gabriel Touré

**G6PD** : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase

**LCR** : Liquide céphalo-rachidien

**MLS** : Macrolides, Lincosamides, Streptogramines

**PABA** : Acide Para Amino Benzoïque

**PPM** : Pharmacie Populaire du Mali

**THTA** : Acide Tétrahydrofolique

.

## TABLE DES MATIERES

<b>RUBRIQUES</b>	<b>PAGES</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>I- Objectif</b> .....	3
1. Objectif général.....	3
2. Objectifs spécifiques.....	3
<b>II- Généralités</b> .....	4
1. Définition et structure d'une bactérie.....	4
2. les antibiotiques :.....	12
2-1. Historiques.....	12
2-2. Effets .....	15
2-3. Sites d'actions .....	15
2-4. Spectre d'action .....	16
2-5. Classifications .....	16
2- 6.Résistance des bactéries.....	42
2-7. Associations.....	48
2-8.Les règles générales de prescriptions et de dispensations	50
2-9. Toxicité.....	53
<b>III. Méthodologie</b> .....	56
1. Lieu d'étude.....	56
2. Type d'étude.....	60
3. Période et durée de l'étude.....	60
4. Echantillonnage et collecte des données	61
5. Saisie et analyses des données.....	61
<b>IV. Résultats</b> .....	62
<b>V- Commentaires et discussion</b> .....	69
<b>VI. Conclusion et recommandations</b> .....	74
<b>VII. Références Bibliographiques</b> .....	77

<b>VIII. Résumé .....</b>	<b>85</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>88</b>

## **Introduction :**

Les infections sont des maladies causées par des micro-organismes invisibles à l'œil nu (bactéries, champignons, parasites, et également des virus). Elles sont très répandues dans le monde en particulier dans les pays en voie de développement dont le Mali. Elles sont responsables de 1,2 % de décès dans les pays développés contre 43 % de décès dans les pays en voie de développement [1]. Leur prise en charge cause un grand problème de santé publique malgré la découverte, les grands progrès de la biologie moléculaire dans la synthèse des médicaments anti-infectieux.

A chaque type d'infections correspond un traitement ; ainsi les infections dues aux bactéries sont traitées par les antibiotiques.

Les antibiotiques sont soit des substances antimicrobiennes produites par des bactéries et certains champignons soit des molécules obtenues par synthèse ou semi synthèse chimique et qui agissent sur les bactéries sans être toxiques pour les cellules de l'hôte [2].

La prescription consiste à administrer un ou plusieurs médicament(s) chez un sujet après examen clinique et / ou biologique. La prescription des antibiotiques occupe une place prépondérante en milieu hospitalier. Elle a représenté 18,5 % des dépenses en médicaments à Bamako, 25 % à Abidjan, 20 à 28 % en Algérie. [3,4]

Cette prescription doit tenir compte non seulement de l'effet recherché sur l'infection des malades traités mais aussi de leurs effets sur l'écologie bactérienne [3]. Pour ce faire une démarche doit être entreprise pour améliorer et rationaliser la prescription des antibiotiques et insister sur l'importance du respect de posologies suffisantes et de la durée du traitement [5].

La résistance des bactéries aux antibiotiques n'a cessé d'augmenter depuis l'utilisation de ces médicaments anti-infectieux.

Cette résistance est imputable à la mauvaise gestion des médicaments anti-infectieux ainsi qu'à l'émergence des mutants résistants.

Notre étude consistera à évaluer la pharmacie hospitalière du CHU du point G sur ses capacités en matière de gestion des médicaments anti-infectieux.

## I- Objectifs

**Les objectifs de notre étude étaient :**

### **1. L'objectif général :**

Etudier la prescription, la disponibilité et la dispensation des antibiotiques à la pharmacie hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

### **2. Les objectifs spécifiques :**

- Identifier le profil des prescripteurs ;
- Identifier les molécules les plus couramment prescrites ;
- Préciser les associations d'antibiotiques couramment utilisées ;
- Etudier le taux de disponibilité et de dispensation des antibiotiques prescrits à la pharmacie hospitalière ;
- Évaluer le coût des antibiotiques dispensés à la pharmacie hospitalière;



## II- Généralités : [7.8.]

### 2-1. Structure d'une bactérie :

#### 2-1.1. Définition des bactéries :[7]

Les microbes appelés micro-organismes dérivant d'un mot grec mikros : petit et bios : vie, sont des êtres vivants de très petites taille invisible à l'œil nu et seulement observable à l'aide d'un microscope; et responsables des infections microbiennes. Mais au sens strict du mot les microbes sont : les champignons microscopiques, les protozoaires, les algues unicellulaires, les bactéries et les virus. Cependant la microbiologie moderne s'intéresse essentiellement à l'étude des bactéries et des virus ; les autres sont étudiés par d'autres sciences.

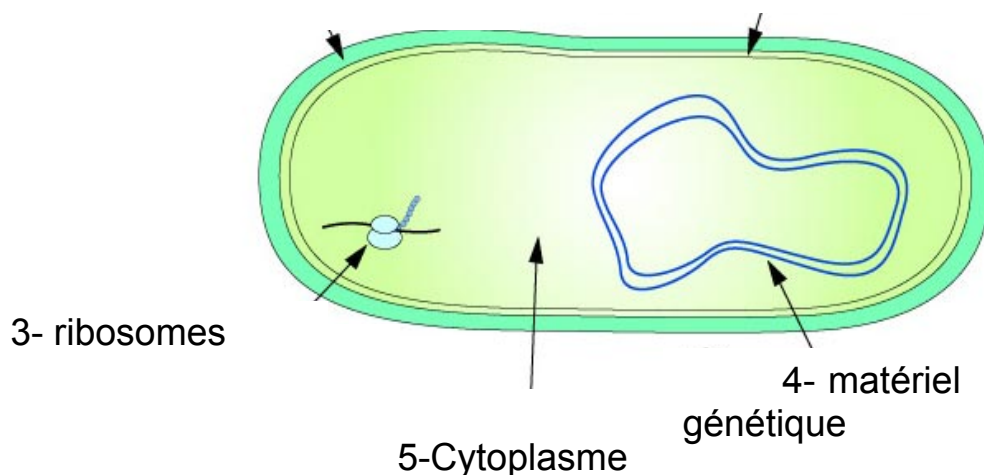
#### 2-1.2. Structure d'une bactérie :

Etre unicellulaire de petite taille (microorganisme, micron) de morphologie différente qui présente des caractéristiques propres (procaryote).

##### 2-1.2.1. Les principaux éléments : [7]

1- Paroi bactérienne

2- membrane cytoplasmique



**Figure- 1 Structure bactérienne [7]**

D'une façon générale, on ne peut pas parler de la structure d'une bactérie sans pour autant parler de microscope.

La première mise en évidence des bactéries a été possible avec un microscope simple fabriqué par **Anthonie van Leeuwenhœk**, drapier hollandais (1632-1723).

Cependant, il faut attendre les années 1950 avec l'avènement de la microscopie électronique, que les scientifiques ont pu déterminer la structure réelle d'une bactérie.

Les coupes ultrafines ont permis en particulier de découvrir la "structure fine" des bactéries. Cependant on classe les principaux éléments d'une bactérie en deux groupes : des constituants inconstants et des constituants constants.

#### **2-1.2.1.1. Les enveloppes :**

##### **a. Le glycocalyx :**

Ce sont des fibres polysaccharidique ou polymères extrêmement fréquentes entourant la bactérie et difficiles à visualiser en microscope électronique.

Il est responsable de l'attachement des bactéries aux cellules (cellules buccales, respiratoires...) ou à des supports inertes (plaque dentaire sur l'émail dentaire, bio-films sur cathéters, ou encore les prothèses dans le cas de bactéries d'intérêt médical). Il protège les bactéries du bio-film de la dessiccation, sert à concentrer ou modifier les éléments nutritifs exogènes et rend les bactéries résistantes : antiseptiques, désinfectants, antibiotiques.

Certaines structures sont plus grosses, protéiques, fibrillaires et rigides (fimbriae ou pili) qui permettent l'attachement spécifique des bactéries sur les cellules, phase essentielle dans certains pouvoirs pathogènes (*Escherichia coli* de certaines infections urinaires).

### **-La capsule :**

Ce constituant inconstant est le plus superficiel, Sa mise évidence s'effectue par **coloration négative** (le colorant, **encre de Chine** ou **Nigrosine** est repoussé par la capsule et apparaît en clair sur fond noir).

La capsule est constituée de **polysaccharides acides** (sucres sous formes d'acides uroniques tel l'acide galacturonique, l'acide glucuronique, mais aussi sous formes de sucres phosphorés), ce composant est liée à certains pouvoirs pathogènes, car il 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 aussi dans l'identification infra spécifique. Ce typage est une des méthodes de reconnaissance des épidémies.

Les polymères capsulaires purifiés sont la base de certains vaccins (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).

### **b. La paroi**

**b.1. Définition** :C'est une enveloppe rigide assurant l'intégrité de la bactérie, donc responsable de la forme des cellules de la bactérie. Elle protège des variations de pression osmotique (mer). Elle est absente chez les mollicutes (*Mycoplasma*). En dehors de bactéries halophiles ou thermophiles, la partie commune à toutes les parois bactériennes est le peptidoglycane, enveloppe la plus interne.

Le peptidoglycane est un hétéro polymère composé de chaînes glycidiques reliées les unes aux autres par des chaînons peptidiques (penta peptide).

### **b.2. Composition ou constituants de la paroi bactérienne :**

La chaîne polysaccharidique est formée de chaînons N-Acetyl Glucosamine Acide N-Acetyl Muramique.

Les chaînes peptidiques formées au minimum de quatre aminosides (par exemple L-Alanine-D-Glycine-L-Lysine-D-Alanine) sont toujours fixées sur l'acide muramique. L'enchaînement des aminoacides des séries D et L est une constante. Ces tétrapeptides sont reliés directement entre eux ou par une courte chaîne peptidique (chaîne « inter peptidique »).

La biosynthèse du peptidoglycane s'effectue par sous-unités dans le cytoplasme jusqu'à l'assemblage du disaccharide-pentapeptide (N-Acétyl Glucosamine Acide N-Acétyl Muramique-L-Alanine-D-Glycine-L-Lysine-D-Alanine-D-Alanine) qui traverse la membrane cytoplasmique fixé sur un transporteur phospholipidique puis est attaché à la chaîne glucidique de la paroi préexistante (réaction de transglycosylation).

Les chaînes peuvent être reliées pour former la molécule réticulée finale par liaison covalente entre les peptides (réaction de transpeptidation). D'autres enzymes sont nécessaires : hydrolases permettant de couper les chaînes glucidiques du peptidoglycane (rôle essentiel lors de la division), D,D carboxypeptidases coupant le dipeptide D -Alanine D- Alanine et réduisant le nombre des interconnexions.

Certaines étapes peuvent être entravées par certaines substances, des antibiotiques tels :  $\beta$ -lactamines, Glycopeptides ou encore par des enzymes (lysozymes).

La composition de la paroi varie selon l'espèce ou le groupe bactérien, il a été possible de distinguer des affinités tinctoriales différentes par coloration : Gram+ et Gram-

❖ **Paroi des bactéries à Gram positif** : le peptidoglycane est le constituant majeur. La muréine représente jusqu'à 30 % du poids sec d'une cellule. Le peptidoglycane est très solide, les liaisons croisées entre les chaînes glucidiques sont très nombreuses.

❖ **Paroi des bactéries à Gram négatif** : beaucoup plus complexe

Le peptidoglycane est en couche mince peu dense (< 15 % du poids sec). L'autre constituant essentiel est un lipide complexe (A) couplé à la glycosamine et à des résidus phosphore qui est amphiphile, possédant une partie hydrophobe et une hydrophile. Sur les résidus glucosamine, des polysaccharides complexes sont fixés et forment la partie la plus externe de la paroi. Ils sont essentiels pour la physiologie bactérienne dans les processus de pénétration de nutriments ou toxiques, ils sont spécifiques de sous-espèces ou de types et comportent des sucres originaux : antigènes O.

On trouve à l'intérieur, des phospholipides.

La membrane est successivement hydrophile (polysaccharide complexe), hydrophobe (lipide A et lipides des phospholipides), hydrophile (têtes hydrophiles des phospholipides).

Ils se trouvent enchâssées des protéines qui assurent la cohésion de la membrane, une liaison avec le peptidoglycane et des fonctions diverses de perméabilité sélective ou non. Ces porines, seules structures de transport des composés hydrophiles, sont essentielles à la vie de la bactérie mais aussi à l'action de certains antibiotiques

### **Autres propriétés de la paroi bactérienne**

**Coloration de Gram** : fondée sur l'action successive d'un colorant, le Cristal Violet, l'Iode puis d'un mélange d'alcool et d'acétone. Gram (1853-1938), a été inventeur de cette coloration en 1884. Son intérêt est de donner une information rapide et médicalement importante, car le pouvoir pathogène et la sensibilité aux antibiotiques est radicalement différente.

Les morphologies bactériennes sont variées. Les cellules peuvent être courtes, pratiquement sphériques (cocci ou coques) ou allongées (bacilles).

Les bacilles sont essentiellement des cylindres à extrémités hémisphériques mais on en connaît aussi à extrémités fines, pointues (formes en fuseau) ou au contraire planes (bacilles dits « à bouts carrés »). Certains corps bacillaires sont incurvés (*Vibrio*, *Campylobacter*) ou spiralés (*Leptospira*, *Treponema*).

-L'absence de paroi est habituellement létale pour les bactéries (Mollicutes exceptés). Les bactéries dépourvues d'enveloppes extérieures sont les « formes L » et les protoplastes, suite à l'action des antibiotiques ( $\beta$ -lactamines) ne semblent pas avoir un intérêt médical. . Enfin d'autres protéines servent à la captation d'ions (fer), ou de vitamines (facteurs de croissance)..

### **c. La membrane plasmique :**

C'est une membrane tri lamellaire formée de phospholipides dont les pôles hydrophobes sont face à face, entourant des protéines. Elle est à l'interface entre cytoplasme et structures externes. Certaines protéines, les perméases, ont un rôle important dans les échanges. D'autres protéines sont des enzymes respiratoires ou impliquées dans la production d'énergie (ATPase). La membrane a ainsi un rôle métabolique majeur : on y trouve la plupart des activités associées aux mitochondries dans la cellule supérieure. Les flagelles bactériens y sont fixés, c'est là que se génère leur mouvement tournant. Et est détruite par des antibiotiques (polypeptides, antiseptiques).

#### **c.1. Les constituants du cytoplasme**

A côté de diverses structures de stockage (mais jamais organisées), appareil nucléaire et ribosome sont présents dans le cytoplasme bactérien :

**.Appareil nucléaire** (chromosome) et plasmides.

## **.Ribosomes**

Constitués d'ARN et de protéines, les ribosomes bactériens comportent deux sous unités (30 S, 50 S). Fonctionnellement, il y a deux sites essentiels pour la synthèse des protéines : le site aminoacyl qui accueille l'acyl-ARNt et le site peptidyl qui accueille la chaîne d'acides aminés en cours de constitution.

Ils sont particulièrement présents à proximité de la membrane cytoplasmique, site de synthèse de la paroi et des protéines exportées. Ils n'ont pas la structure des ribosomes de cellules supérieures expliquant la spécificité propre au monde bactérien. Des antibiotiques perturbent la synthèse des protéines à leur niveau (Tétracyclines)

Les ribosomes sont constitués exclusivement d'ARN (63 %) et de protéines (37 %). L'ARNr représente 80 à 90 % de l'ARN total cellulaire.

### **2-1.2.1.2. Structures inconstantes :**

#### **a. Les plasmides :**

En plus de l'ADN chromosomique, on trouve souvent chez les bactéries des éléments génétiques extra chromosomiques.

Ce sont des plasmides et ils sont capables de répllication autonome dans le cytoplasme bactérien.

Les plasmides sont des brins circulaires d'ADN contenant des gènes supplémentaires.

On appelle **épisode** un élément extra chromosomique capable de se répliquer de façon autonome et de s'intégrer au chromosome bactérien. Le plasmide, lui, est incapable d'intégration.

#### **b. La spore bactérienne**

Certaines bactéries, entre autres d'intérêt médical (genre *Clostridium* et *Bacillus*), ont la propriété de se différencier en formes de survie appelées spores. Elle se présente sous une forme végétative métaboliquement inactive et non pathogène (forme sporulée).

La transformation de la forme végétative en spore est la sporulation :

**\*Temps de sporulation** : 6 à 8 heures à 37 °C pour *Bacillus subtilis*.

**\*Conditions de sporulation**: déclenchée par des modifications de l'environnement tel épuisement en matières nutritives.

**\*Etapas de sporulation** : déshydratation progressive du cytoplasme, par l'apparition de composés (dipicolinate de calcium), une densification des structures nucléaires et enfin la synthèse d'une paroi sporale épaisse et imperméable, donc hautement résistante (chaleur).

La spore intra bactérienne est libérée dans le milieu extérieur et y survit des années.

Dans les conditions favorables (nutritives, thermiques et chimiques), elle redonne une cellule végétative (germination).

**\*Intérêt médical** : avec les conserves familiales (Botulisme : *Clostridium botulinum*), avec des plaies souillées par la terre (Tétanos : *Clostridium tetani*).



## **II-2. Les antibiotiques [6,9-13]**

### **2- 2.1. Définitions et historique des antibiotiques :**

#### **2-2.1.1. Définition :**

Le mot antibiotique dérive d'un mot grec qui signifie **anti : contre et bios : vie.**

Les antibiotiques sont, dans le plus commun de ce terme, les médicaments des maladies infectieuses, bactériennes ou mycosiques, c'est-à-dire des agents antimicrobiens non ou relativement peu toxiques pour l'organisme, de sorte que l'on peut, au moins pour la plupart d'entre eux les administrer par voie générale, condition nécessaire au traitement de la majorité des infections.

Au sens strict ce sont des substances antibactériennes à activité sélective toxique pour la bactérie et non toxique pour les cellules de l'hôte et spécifique (site d'action définie la cible de l'antibiotique liées à un mécanisme d'action précis).

Ce sont des substances naturelles d'origines biologiques élaborées par des micro-organismes (champignons et bactéries), des substances chimiques de synthèses ou des dérivés semi synthétiques.

L'**effet antibactérien** des antibiotiques s'exerce à faible concentration c'est-à-dire de l'ordre du  $\mu\text{g/ml}$  et cet effet est relativement lent demandant quel que fois des heures et cette action peut être bactériostatique (inhibe la croissance des bactéries) ou bactéricide (détruit les bactéries).

#### **2-2.1.2-Historique :**

Toutes les découvertes médicales effectuées au cours du **XXe siècle** sont importantes. Néanmoins l'antibiotique, dans la mesure où il a fait reculer le taux de mortalité en permettant de guérir certaines maladies

infectieuses, est sans doute le médicament dont la découverte a le plus bouleversé la médecine et la démographie. Bien entendu, ces maladies n'ont pas disparu et sont encore la principale cause de mortalité. Généralement, quand on pense aux antibiotiques et à leur histoire, le premier nom qui vient à l'esprit est celui du **Britannique Alexander Fleming**. Pourtant, à partir de **1874, Roberts**, puis **Tyndall (en 1876), Pasteur** et de **Joubert (en 1877)**, enfin **Duchesne (en 1897-1898)**, amorcent la découverte de **Sir Alexander Fleming** par leurs réflexions sur la question des produits susceptibles d'entraver la multiplication des germes comme les moisissures (qui sont des champignons microscopiques se développant à l'humidité sur des milieux organiques). La découverte heureuse de **Fleming**, qui sans le vouloir met en contact des germes avec un milieu contenant des moisissures, va permettre de mettre en évidence le pouvoir d'inhibition de celles-ci sur la multiplication des bactéries appelées *Penicillium notatum*. En fait, l'histoire des antibiotiques commence en **1929**, date à laquelle on constate qu'une moisissure se développant naturellement sur des fruits ou des fromages empêche la prolifération du bacille de la diphtérie et de celui du charbon dans les boîtes où l'on cultive ces microbes, en laboratoire. On baptise le liquide de culture de cette moisissure *Penicillium notatum*, et on constate qu'elle n'est pas toxique pour la souris à laquelle on l'injecte. Malgré tout, cette découverte n'attire pas vraiment l'attention des chercheurs et reste sans lendemain. En **1935, l'Allemand Domagk** reprend les idées d'**Ehrlich** sur l'effet anti-infectieux de certains colorants qu'il avait mis au point en **1905**, en se servant d'un colorant pour traiter certaines infections par une bactérie appelée streptocoque. Le **Français J. Tréfouël** et sa femme, à l'Institut **Pasteur**, montrent que le produit actif appartient à une famille appelée sulfamide.

A partir de là, et pendant une quinzaine d'années, cette variété de médicaments sera employée contre les germes, reléguant du même coup à une seconde place les moisissures et autres produits susceptibles de posséder des capacités antibiotiques. Ce n'est qu'en **1939** que le **Français R. Dubos** découvre qu'une bactérie appelée *Bacillus brevis* est capable de produire une substance empêchant la multiplication de certaines bactéries. Grâce à un système de coloration qualifiée de «gram +» (d'après une méthode de coloration due au biologiste Danois **Hans Gram**), il met en évidence cette bactérie. La pénicilline était en train de naître, et depuis elle est devenue l'antibiotique le plus connu. Les antibiotiques découverts par la suite seront généralement de nature synthétique. Leur nombre deviendra tel qu'il faudra établir progressivement des règles de prescription que l'on appelle antibiothérapie.

En effet tous les médicaments antimicrobiens doivent posséder les mêmes propriétés à savoir :

- Activité antibactérienne ou antifongique ;
- Toxicité sélective ;
- Etre actifs en milieu organique puisqu'ils doivent atteindre les agents infectieux dans l'organisme, dans le sang et au sein des tissus ;
- Pouvoir être absorbés et diffuser dans l'organisme.

### **2-2.2. Effet des antibiotiques :**

En fonction de leur concentration et du temps de contact avec les bactéries, les antibiotiques peuvent être bactéricides ou bactériostatiques.

**L'effet bactéricide** : c'est l'action d'un antibiotique à inhiber définitivement les bactéries.

**L'effet bactériostatique** : c'est une substance qui bloque la croissance bactérienne.

L'effet d'un antibiotique peut être :

- **``Dose dépendant``** : il faut obtenir un pic suffisant d'antibiotique (ex : aminosides).
- **``Durée dépendant``** : il faut un taux continu suffisant d'antibiotiques (ex : Pénicilline).

L'**``effet post antibiotique``** est la persistance de l'action moléculaire de l'antibiotique sur la bactérie après son arrêt.

### **2-2.3.sites d'action des antibiotiques** :

Les antibiotiques répondent à quatre grands mécanismes d'action. Ainsi, ils peuvent :

- Perturber la formation de la paroi bactérienne : pénicillines, céphalosporines, vancomycine, polymyxines.
- Inhiber la synthèse protéique : Chloramphénicols, Streptomycine, Erythromycine...
- Bloquer la réplication de l'ADN bactérien : Quinolones, ou la synthèse de l'ARN : Rifampicine.
- Modifier le métabolisme énergétique de la bactérie : Sulfamides, Diaminopyrimidines.

### **2-2.4. Spectre d'activité** :

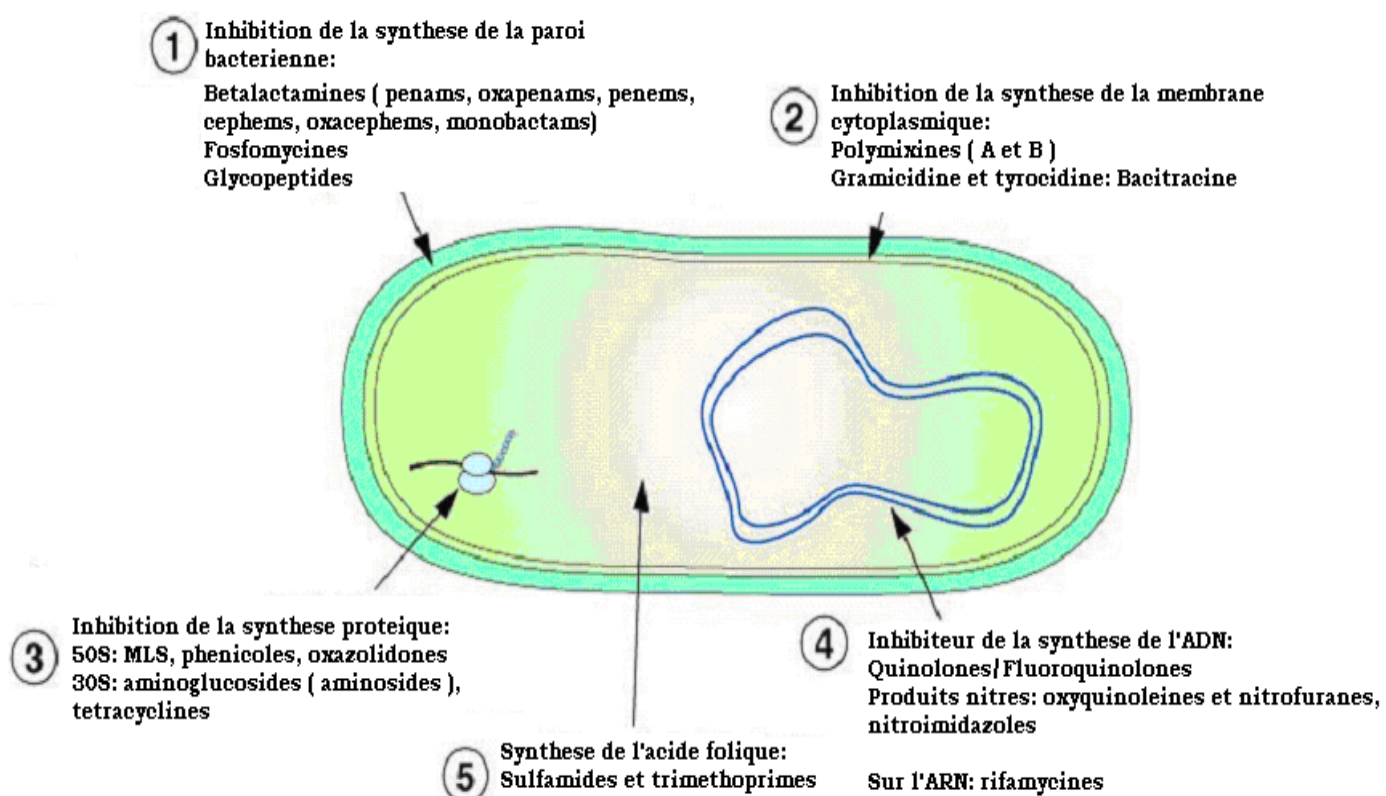
C'est l'ensemble des germes habituellement sensibles aux produits utilisés à dose thérapeutique.

Plus le nombre des germes sensibles est important plus le spectre antibactérien est large. Exemple : Gram +, Gram-

## 2-2.5. Classification des antibiotiques

[1, 3-6, 9, 10, 14-17, 20]

Dans la liste suivante sont regroupées les caractéristiques de chaque famille d'antibiotique, leurs structures de base, leurs propriétés pharmacologiques, leurs mécanismes d'actions, leurs indications, leurs principaux effets indésirables, leurs contre-indications, et éventuellement leurs toxicités. Les antibiotiques peuvent aussi être classés suivant la dénomination universellement reconnue qui est la Dénomination Commune Internationale (DCI) plus simple que la formule chimique et plus universelle que le nom de spécialité ou nom de marque enregistré par le fabricant (®= registered) variant selon les producteurs et les pays. Les différentes classes d'antibiotiques :



**Figure n°2:** site et mécanisme d'action des antibiotiques sur la structure bactérienne

## **2-2.5.1. Classification sommaire des antibiotiques :**

### **2-2.5.1.1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi**

#### **bactérienne :**

Inhibition de la synthèse de précurseurs de la paroi :

-la D-cycloserine

-la fosfomycine

Inhibition du transfert des précurseurs de la paroi sur un lipide porteur, permettant leur transport à membrane plasmique :

#### **-la bacitracine**

Inhibition de l'insertion des unités glycaniques, précurseurs de la paroi, et de la transpeptidation :

-les  $\beta$ -lactamines, qui inhibent la transpeptidase intervenant dans la synthèse de la paroi.

-les glycopeptides, qui se lient à un intermédiaire de synthèse du peptidoglycane.

### **2-2.5.1.2. Antibiotiques agissant au niveau de la membrane**

#### **cytoplasmique :**

-les polymyxines agissent comme des détergents cationiques : Grâce à leur caractère amphipathique pénètrent dans la cellule bactérienne et s'insèrent parmi les phospholipides de la paroi, perturbant la perméabilité membranaire.

- la thyrothrycine et substances apparentées.

### **2-2.5.1.3. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique :**

Différentes classes d'antibiotiques agissent en interférant avec la synthèse protéique bactérienne, et ce, au cours de l'une des trois étapes principales de la traduction :

- l'initiation
- l'élongation
- la terminaison

Les ribosomes procaryotes présentent un coefficient de sédimentation de 70 S (50 S pour la sous unité lourds et 30 S pour la sous- unité légère).

Inhibiteurs de la sous unité 50 S :

-macrolides, lincosamides, streptogramines, phenicoles, oxazolidinones.

Inhibiteurs de la sous-unite 30 S :

-tetracyclines, aminoglycosides

#### **2-2.5.1.4. Antibiotiques inhibiteurs du métabolisme des acides nucléiques :**

Inhibiteurs de l'ARN polymerase :

-ansamycines.

Inhibiteurs de l'ADN-gyrase et de la topoisomeresesIV :

- quinolones et fluoroquinolones.

Inhibiteur de la synthese de l'acide folique :

-sulfamides et diaminopyridines

#### **2-2.5.1.5. Antibiotiques agissant par inhibition compétitive (antimetabolites) :**

- analogues de vitamines (sulfamides).

### 2-2.5.2. Classification des antibiotiques selon leur mode d'obtention

**Tableau n°I :** Classification des antibiotiques selon leur mode d'obtention

<u>Origine biologique</u>	<u>Produits de synthèse</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Bêta –lactamines :</li> <li>❖ Penams, carbapénems et oxapénams</li> <li>❖ Cephems et oxacephems</li> <li>❖ Monobactams</li> <li>➤ Oligosaccharides ou aminosides</li> <li>➤ Groupe du chloramphénicol</li> <li>➤ Tétracyclines</li> <li>➤ Macrolides et apparentes</li> <li>➤ Rifamycines</li> <li>➤ Polypeptides</li> <li>➤ Glycopeptides</li> <li>➤ Fosfomycine</li> <li>➤ Novobiocine</li> <li>➤ Acide fusidique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Sulfamides/ Triméthoprim</li> <li>✚ Quinolones</li> <li>✚ Dérivés de l'oxyquinoleine</li> <li>✚ Dérivés des nitrofuranes</li> <li>✚ 5 nitro-imidazolés.</li> </ul>

**Ainsi nous avons :**

#### 1) les beta-lactamines

- a) les pénicillines du groupe G
- b) les pénicillines semi-synthétiques du groupe A encore appelés aminopenicillines
- c) les pénicillines du groupe M
- d) les céphalosporines



**2) les amino-glycosides** : comportant des substances à usage local exclusif et des antibiotiques à usage local parentéral

**3) les phénicolés**

**4) les tétracyclines**

**5) les macrolides et apparentés comprenant :**

- a) les macrolides
- b) les synergistines
- c) la lincomycine et la clindamycine

**6) les rifamicines**

**7) les polypeptidiques** : comportant les antibiotiques à usage local et parentéral

**8) des substances diverses** représentantes uniques de différentes familles : acide fusidique, vancocynine

**8) les sulfamides**

**10) les antibiométriques** comprenant :

- a) les quinolones
- b) les nitrofuranes
- C) les 5 nitro-imidazoles.

**2-2.5.3. Étude détaillée des classes d'antibiotiques :**

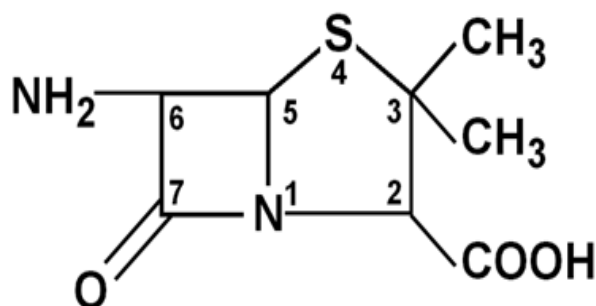
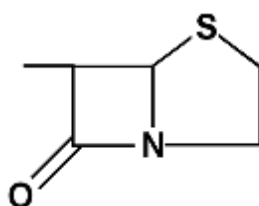
**2-2.5.3.1. Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane** : les beta-lactamines.

**a-) Les bêtalactamines<sup>1</sup> ou les pénicillines** : comprenant la pénicilline G (pénicilline V, pénicilline M, pénicilline A) sont des médicaments d'usage relativement courant dont les indications propres sont relativement larges :

Infections cardiaques, cutanées, broncho-pulmonaires, génitales, oto-rhino-laryngologiques, méningées, digestives, osseuses, articulaires, urinaires, Listériose, syphilis, etc.... Leurs principaux effets

indésirables sont d'éventuelles réactions allergiques, associées à une toxicité neurologique, rénale et digestive. Leur principale contre-indication est l'allergie.

Dans cette classe d'antibiotiques, les carbapénèmes (imipénème) sont réservés à l'hôpital pour les affections sévères qui résistent aux autres antibiotiques.



**Figure : 3** Acide 6-amino\_pénicillinique

### a-1. Les pénicillines

#### ❖ Groupe de la pénicilline G

**Spectre** : bactéries à Gram positif, coques à Gram négatif

Ces produits sont inactivés par les pénicillinases, notamment celle du staphylocoque

✓ Benzyl pénicilline : **Pénicilline G®**

**Ses formes retard** :

✓ Pénicilline – procaïne

- ✓ Bénéthamine - pénicilline
- ✓ Clémizole - pénicilline
- ✓ Benzathine – pénicilline (**Estencilline, Retarpen®**)

❖ **Groupe de la pénicilline V ou Pénicillines orales**

- ✓ Pénicilline v (**Oracilline® Oспен®, Starpen®**) :

Même spectre que pénicilline G mais administrable par voie oral, produit de référence dans les angines streptococciques

- ✓ Clométocilline

Pénicillines anti-staphylococciques

**Spectre** : celui de la pénicilline G; ces produits sont moins actifs que cette dernière, mais ils ne sont pas inactivés par la pénicillinase du staphylocoque. D'où leur **unique indication** : infection à staphylocoques producteurs de pénicillinase.

❖ **Les pénicillines du groupe M ou isoxazolylpénicillines :**

- ✓ Mécicilline (**non commercialisé**)
- ✓ Oxacilline (**Bristopen®**)
- ✓ Cloxacilline (**Orbenine® Cloxyphen®**)
- ✓ Dicloxacilline
- ✓ Flucloxacilline (**floxapen®**)

**Spectre** : Pénicillines à large spectre

Active aussi sur certains bacilles à Gram négatif; inactivées par les pénicillinases, y compris celle du **staphylocoque**.

Inactive sur **Pseudomonas aeruginosa** :

❖ **Les pénicillines du groupe A ou aminopénicillines**

- ✓ Ampicilline (**Totapen®**)

Bacampicilline

Pivampicilline } dérivés libérant de l'ampicilline in vivo  
Métampicilline  
Hétacilline

- ✓ Amoxicilline (**Clamoxyl®**, **Bactox®**, **Bristamox®** **Hiconcil®**, **Amodex®**, **Agram®**, **Ospamox®**...) : c'est l'analogue de l'ampicilline mais non transformés en ampicilline
- ✓ Epicilline : équivalents non transformés en ampicilline

### **Spectre :**

Elles possèdent un spectre large, actif sur pseudomonas aeruginosa

-les bactéries à Gram positif : **streptocoques**, **Clostridium perfringens**, et **Bacillus anthracis**.

-les bactéries à Gram négatif : **Salmonella**, **Neisseria méningitidis**, **Escherichia coli** etc.

### **a-2. Carboxypénicillines et ureidopenicillines :**

#### **❖ Les carboxypénicillines :**

- ✓ Carbénicilline
- ✓ Carfécilline (libère de la carbénicilline in vivo)
- ✓ Ticarcilline

#### **❖ uréido-pénicillines**

- ✓ Azlocilline
- ✓ Mezlocilline
- ✓ Pipéracilline
- ✓ Apalcilline

#### **➤ Amidinopenicillines**

**Spectre :** bacilles à Gram négatif (entérobactéries).

- ✓ Mécillinam (Amdinocilline)
- ✓ Pivmécillinam (libère du mécillinam in vivo)

## **Les pénicillines inhibitrices de $\beta$ -lactamase**

### ➤ **Pénicillines -sulfones**

- ✓ Sulbactam
- ✓ Tazobactam

Activité antibactérienne très faible ; utilisés comme inhibiteurs de **beta-lactamases** en association avec une autre beta-lactamine

- ✓ Ampicilline+ sulbactam (sultamicilline)
- ✓ Pipéracilline + tazobactam.

### ➤ **Carbapenems**

- ✓ Imipénème (N- formimidoyl thiénamycine)

**Spectre large.**

Grande stabilité vis-à-vis des diverses **beta-lactamases**.

### ➤ **Oxapénams ou clavams**

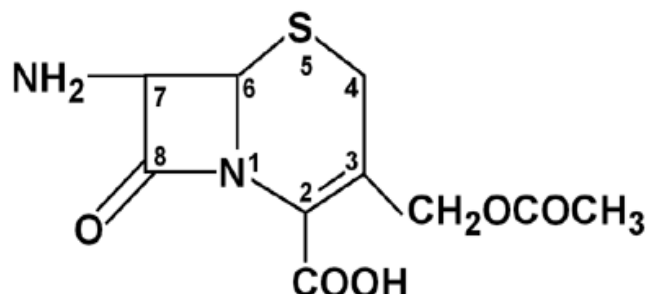
- ✓ Acide clavulanique

Activité antibactérienne très faible ; utilisé comme inhibiteur de beta-lactamases en association :

- ✓ Acide clavulanique + Amoxicilline : **AUGMENTIN®**
- ✓ Acide clavulanique + Ticarcilline : **CLAVANTIN®**

**b-) beta-lactamines 2 ou Les céphalosporines : (Céphèmes et oxacéphèmes)**

Les cephalosporines ont une indication anti-infectieuse très large semblable à celle des pénicillines. Les deuxièmes et troisièmes générations restent réservées aux soins à l'hôpital et aux infections sévères. Les principaux effets indésirables sont des réactions allergiques associées à des hémorragies



**Figure : 4 Acide 7-amino céphalosporanique**

❖ **céphems et oxacéphems** :

Les céphems correspondent aux céphalosporines au sens strict.

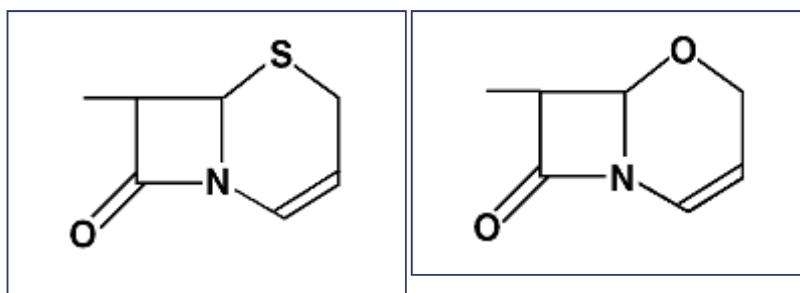
Certains céphems, les **7 $\alpha$  méthoxy céphalosporines**, sont individualisés sous le nom de **céphamycine**.

Les oxacéphems sont les **1 oxa 7 $\alpha$  méthoxy céphalosporines**.

En dépit de ces différences de structures. Ces divers produits sont souvent désignés globalement sous le terme de céphalosporines et classés, selon leurs propriétés antibactériennes, en quatre « générations ». Ce sont tous des produits à large spectre, mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.

Caractéristiques générales

- Evolution pour pallier au développement de la résistance bactérienne (staphylocoques puis BGN hospitaliers).



**Cycle céphèmes**

**Cycle oxacéphèmes**

**Figure : 5 céphèmes et oxacéphèmes**

**Les différentes générations de céphalosporines**

➤ **Céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération**

Relativement résistantes aux pénicillinases et pouvant ainsi être actives sur des souches résistantes aux pénicillines à large spectre ; détruites par les céphalosporinases de nombreux bacilles à Gram négatif.

Inactive sur *pseudomonas aeruginosa*.

- ✓ Céfalotine
- ✓ Céfaloridine
- ✓ Céfacétrile
- ✓ Céfazoline
- ✓ Céfapirine
- ✓ Céfradine
- ✓ Céfalexine
- ✓ Céfadroxil
- ✓ Céfaclor
- ✓ Céfatrizine

➤ **Céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération**

Se distinguent des précédents par une relative résistance à certaines céphalosporinases et un léger gain d'activité sur les souches sensibles.

**Inactive sur pseudomonas aeruginosa.**

- ✓ Céfamandole
- ✓ Céfuroxime
- ✓ Céfoxitine (céphamycine)

➤ **Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération**

Accentuent les avantages des précédentes : meilleure activité sur les souches sensibles et résistance accrue à l'inactivation par les céphalosporinases. Quelques-unes ont aussi une certaine activité contre Pseudomonas aeruginosa.

- ✓ Céfotaxime (Kéfotax®, Claforan®)
- ✓ Ceftriaxone (Rocephine®)
- ✓ Latamoxef
- ✓ Cefménoxime
- ✓ Ceftizoxime (oxacephèmes)
- ✓ Ceftazidime

➤ **Autres céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération**

Quelques molécules proches des céphalosporines de troisième génération sont moins actives sur les entérobactéries, elles présentent toutefois des avantages particuliers relatifs à leurs propriétés antibactériennes ou pharmacocinétiques.

- ✓ Céfopérazone
- ✓ Cefsulodine
- ✓ Céfotétan
- ✓ Céfixime
- ✓ Céfotiam.

➤ **Céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération :**



Elles se caractérisent par rapport aux précédentes par une meilleure stabilité vis-à-vis de certaines  $\beta$ -lactamases (céphalosporinases) ce qui leur confère une meilleure activité sur certaines espèces de Gram négatif telles que *Serratia sp.*, *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.* Et par une meilleure activité vis-à-vis des Gram positif (excepté les staphylocoques méticilline résistants). Leur activité vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* est presque similaire à celle de **ceftazidime** : **céfépime, cefpurone.**

### c.) Les monobactams

- ✓ **Spectre** : bacilles à Gram négatif aérobies, y compris *pseudomonas aeruginosa*. Exemple : **Aztréonam**

#### ❖ fosfomycine

**Spectre large** :

#### ❖ glycopeptides

**Spectre étroit** : bactéries à Gram positif (surtout staphylocoque et entérocoque). Utilisés uniquement en milieu hospitalier.

- ✓ Vancomycine
- ✓ Teicoplanine

#### ❖ bacitracine

**Spectre étroit** : bactéries à Gram positif.

### 2-4.3.2. Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

**Spectre étroit** : bacilles à Gram négatif sauf *proteus*, *providencia*, *Serratia*, *Bacteroides*.

- ❖ **Polymixine B**
- ❖ **Polymixine E ou colistine**
- ❖ **Gramicidines et tyrocidine**

**Spectre étroit** : bactéries à Gram positif.

### **2-2.5.3.3. Antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques**

**2-2.5.3.3-1. Les aminosides**, comprenant entre autres la streptomycine (utilisée contre la tuberculose) et la gentamicine, font partie des antibiotiques efficaces contre les infections urinaires et intestinales graves. Leur toxicité est principalement auditive et rénale (oreille et rein). Leurs principales contre-indications sont une anesthésie, une insuffisance rénale, la grossesse.

**Spectre étroit**, les streptocoques et les Listeria sont peu sensibles et les bactéries aérobies résistantes.

**Les molécules les plus couramment utilisées :**

Amikacine

*Dibékacine*

Gentamicine

Kanamycine

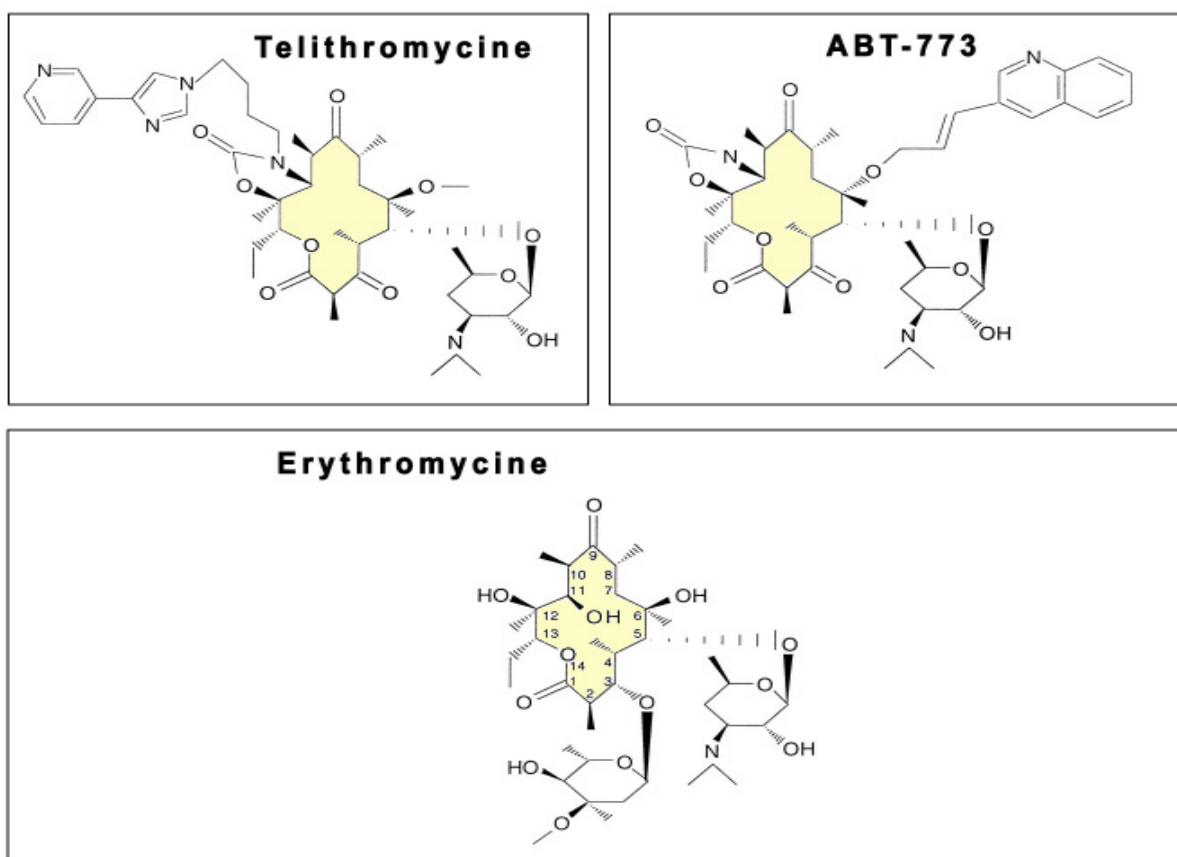
Tobramycine

Néomycine

### **2-2.5.3.3-2. Macrolides Lincosamides Streptogramines (M. L.S.)**

**a-) Les macrolides**, avec l'érythromycine et la josamycine, sont des médicaments d'usage courants indiqués principalement en cas d'infection génitale, oto-rhino-laryngologique, pulmonaire et en cas d'atteinte par la toxoplasmose. Les principaux effets indésirables sont des réactions allergiques et une toxicité hépatique et digestive. La principale contre-indication est **l'insuffisance hépatique**.

**b-) Les lincosamides**, dont la clindamycine fait partie, sont réservés à certaines affections sévères mais possèdent une toxicité digestive et hépatique. La principale contre-indication des lincosanides est **l'insuffisance hépatique**.



**Figure : 6 Structure des macrolides**

➤ **Macrolides :**

- ✓ Erythromycine
- ✓ Roxithromycine
- ✓ Oléandomycine
- ✓ Spiramycine
- ✓ Midécamycine
- ✓ Josamycine

❖ **Lincosamides :**

- ✓ Lincomycine
- ✓ Clindamycine

c-) **Streptogramines :** (excellents antistaphylococciques)

- ✓ Pristinamycine
- ✓ Virginiamycine

**2-2.5.3.3-4. Les tétracyclines**, avec la **doxycycline**, la **minocycline** et la **tétracycline**, sont des médicaments d'usage courant essentiellement indiqués dans les infections génitales, le choléra, le typhus, les affections pulmonaires. Les principaux effets indésirables sont des réactions allergiques, ainsi qu'une toxicité neurologique, rénale et digestive. Les principales **contre-indications** sont les **enfants avant huit ans**, une **insuffisance hépatique ou rénale**.

**2-2.5.3.3-5. Les phénocolés**, comprenant le Thiamphénicol, le Chloramphénicol, possèdent des indications dans les affections sévères et en cas d'échec des autres antibiotiques. Néanmoins, leurs principaux effets secondaires sont une toxicité digestive et sanguine. Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse, chez les nourrissons et dans les maladies hépatiques.

Antibiotiques électifs des fièvres typho-parathyphoidiques.

- ✓ Chloramphénicol
- ✓ Thiamphénicol : **Thiobactin®**

**2-2.5.3.3-6. Acide fusidique**

**Spectre étroit** : bactéries à Gram positif, surtout le staphylocoque (les streptocoques sont peu sensibles) et coques à Gram négatif.

**2-2.5.3.4. Les antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques**

**a-) Rifamycine**

**Spectre limité** : bactéries à Gram positif et coques à Gram négatif.

- ✓ Rifamycine sv

**Spectre large** :

- ✓ Rifampicine

**b-) Les Quinolones**

Les quinolones, avec l'acide nalidixique et l'acide pipémidique, sont indiqués dans les infections génitales et urinaires. Il faut se méfier des réactions allergiques. D'autre part, ils possèdent une certaine toxicité auditive (oreille

interne). Ils sont principalement contre-indiqués en cas d'épilepsie, dans certaines maladies psychiatriques, pendant la grossesse et chez le nourrisson. Ce sont des antibiotiques de synthèse chimique. En effet, en 1958, les chercheurs s'étaient aperçus de l'activité bactéricide d'un produit secondaire obtenu lors de la synthèse de la chloroquine (connue, elle, depuis 1939) : **la 7-chloroquinoline**.

En 1962, la première quinolone directement dérivée de la **7-chloroquinoline** vit le jour : **L'acide nalidixique**, indiqué pour le traitement des infections du tractus urinaire par certains bacilles Gram négatifs.

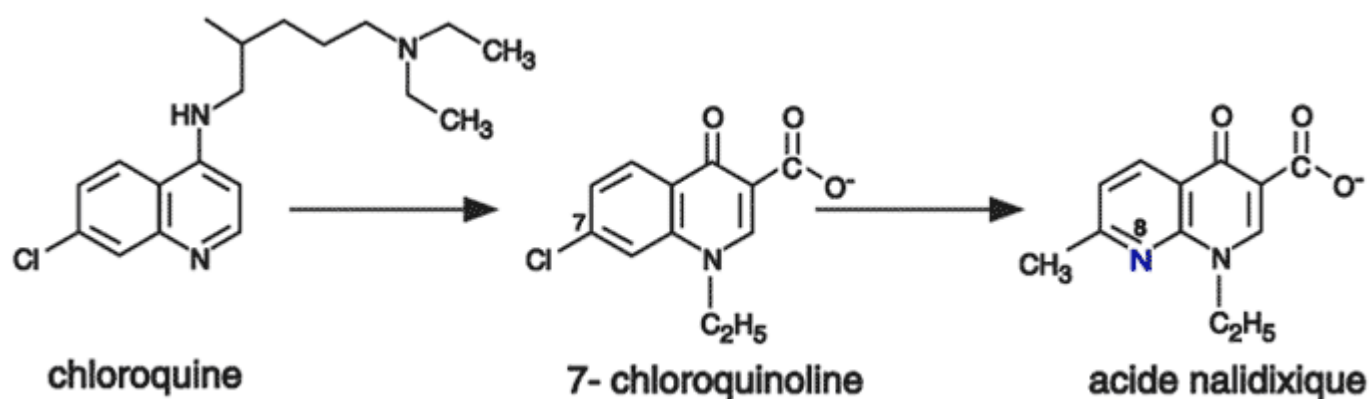
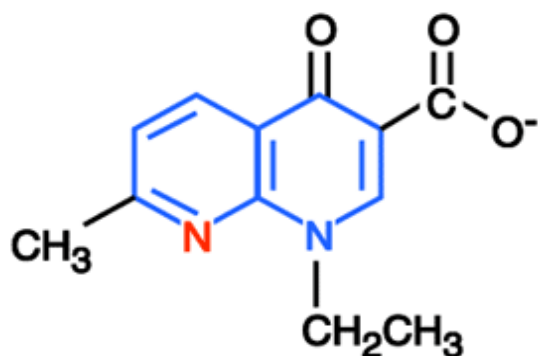


Figure 7

### Chloroquine, 7-chloroquinoline et acide nalidixique

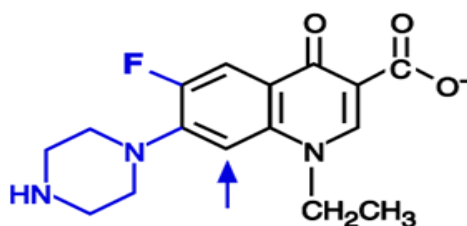
L'acide nalidixique présente une substitution de l'atome de carbone en **position 8 (en rouge, figure 8)** dans le **noyau quinoléine** par un atome d'azote.



**acide nalidixique**

**Figure 8**

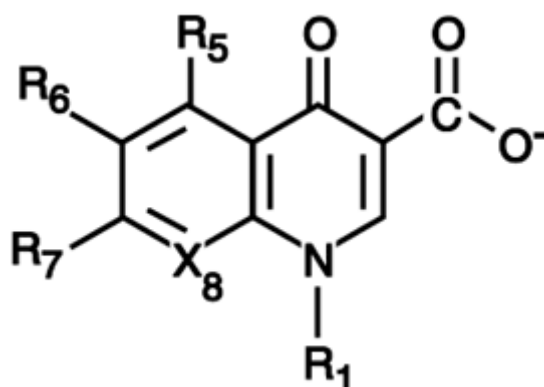
Ce n'est que dans les années 80 que virent le jour les **fluoroquinolones**, après incorporation d'un **atome de fluor en position 6** et un retour au noyau de type quinoléine. Ces composés ont montré une activité accrue envers les germes Gram (+).



**norfloxacine**

**Figure 9**

Les fluoroquinolones se sont diversifiés tout en conservant une structure de base qui est la suivante :



**Figure 10**

La présence d'une fonction **acide carboxylique** en position 3, ainsi que d'un atome d'**oxygène exocyclique** en position 4 sont nécessaires à l'activité de l'antibiotique et ces groupements ne sont jamais modifiés.

Tandis que l'addition d'un **fluor** en 6 et d'un cycle **diaminé** en 7 accroît très significativement l'activité par rapport aux dérivés originaux (acide nalidixique).

### **Plusieurs générations de quinolones on vu le jour :**

**exemple-1** : l'**acide nalidixique** (naphtyridine de 1ère génération) : principalement indiqué dans le traitement d'infections du tractus urinaire par des bacilles Gram (-).

**Exemple-2** : la **ciprofloxacine** (une fluoroquinolone) : Activité plus grande envers les micro-organismes Gram (-) (*Pseudomonas aeruginosa*), activité limitée envers les micro-organismes Gram (+). (Pneumocoque : CMI de 1-4 mg/l)

- Bonne activité envers les micro-organismes Gram (-) et Gram (+) (Pneumocoque : CMI de 0,25-0,5 mg/l), plus limitée envers *Pseudomonas aeruginosa*.

- Augmentation de l'activité envers les micro-organismes Gram (+) (Pneumocoque : CMI de 0,12-0,25 mg/l).

- Très grande augmentation de l'activité envers les micro-organismes Gram +

### **Mode d'action :**

Les quinolones ont pour cible la **topoisomérase IV** ainsi que l'**ADN-gyrase** bactérienne (enzyme de la classe des topoisomérase de type II).

### **Citons quelques molécules de quinolones et fluoroquinolones :**

#### **b.1)- Produits classiques**

**Spectre étroit** : bactéries à Gram négatif

**Indications** : infections urinaires essentiellement.

- ✓ Acide nalidixique ( **Négram®** )
- ✓ Acide pipémidique (**Pipram®**)
- ✓ Acide oxolinique (**Urotrate®**)

✓ Acide piromidique (**Purim®**)

✓ Fluméquine (**Apurone®**)

**b.2)- 6-fluoroquinolones** : ce sont des nouveaux dérivés des Quinolones classiques.

**Spectre large** :

✓ Péfloxacin (**Peflacine®**)

✓ Norfloxacin (**Noroxine®**)

✓ Ofloxacin (**Oflocet®**)

✓ Ciprofloxacin (**Ciflox®, Bactiflox®**)

✓ Enoxacin (**Enoxor®**)

✓ Rosoxacin

✓ Lomefloxacin (**Logiflox®**)

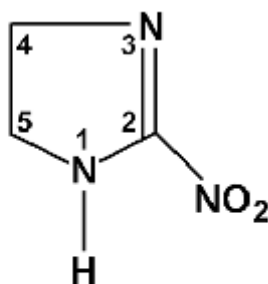
**c)- Novobiocine**

**Spectre étroit** : bactéries à Gram positif, surtout le staphylocoque ; coques à Gram négatif ; **hémophiles et pasteurelles.**

**e)- Les 5-nitroimidazolés** : comprenant le métronidazole, sont indiqués dans les infections secondaires à des bactéries anaérobies, c'est-à-dire pouvant vivre sans oxygène. Le principal effet indésirable est une fragilité digestive. La principale contre-indication est l'allergie à ces médicaments.

Ce sont des dérivés semi-synthétiques provenant de la modification d'un **2-nitro-imidazole**, Leur action antibactérienne a été découverte fortuitement, car les dérivés de l'imidazole étaient avant tous utilisés comme des composés **antiparasitaires.**

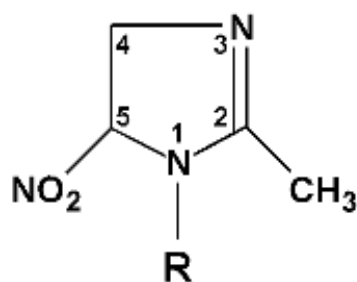




**2-nitro-imidazole**  
(azomycine)

**Figure 11**

En effet, le **métronidazole**, premier 5-nitro-imidazole commercialisé en 1959 pour le traitement des infections à *Trichomonas vaginalis* (et plus tard, utilisé contre *Entamoeba histolytica* et *Giardia lamblia*) s'est avéré être actifs envers les **bactéries anaérobies**. En réalité, les 5-nitroimidazoles sont spécifiquement dirigés contre les **organismes anaérobies** (dont certains protozoaires). Il faut donc leur associer d'autres antibiotiques afin de lutter contre les germes aérobies associés. Par rapport aux dérivés imidazolés qui possèdent uniquement une activité antifongique ou antiparasitaire, c'est l'addition d'un substituant nitro en position 5 qui confère à ces molécules l'activité antibactérienne ciblée spécifiquement sur les bactéries anaérobies.



**5-nitro-imidazoles**

**Figure 12**

Après pénétration dans la bactérie par simple diffusion, l'antibiotique est activé par réduction de son groupement -nitro (-NO<sub>2</sub>) en position 5. Cette réduction n'a lieu que chez les bactéries anaérobies qui sont à même d'opérer des réactions d'oxydo-réduction en absence d'oxygène

et à un potentiel rédox adéquat permettant la réduction du groupement -nitro. L'enzyme bactérienne **pyruvate-ferrédoxine oxydoréductase** est indispensable à cette réduction, qui se fait au dépend de celle d'autres composants de la chaîne de transfert d'électrons (NAD et NADP). Les nitro-imidazoles jouent en fait le rôle d'un piège à électrons.

Toutes les bactéries anaérobies sensibles aux 5-nitro-imidazoles expriment cette enzyme, alors que les anaérobies résistants naturellement en sont dépourvus. La production subséquente d'ions de type anion superoxyde et anion radical -nitro, est susceptible d'endommager l'ADN bactérien.

### **Les principaux 5-nitro-imidazoles :**

Cinq molécules sont utilisées en thérapeutique

- ✓ Métronidazole (**Flagyl®**)
- ✓ Secnidazole (**Flagentyl®**)
- ✓ Ornidazole (**Tiberal®**)
- ✓ Tinidazole (**Tinazol®**)
- ✓ Nimorazole (**Naxogyn®**)

### **f)- Nitrofuranes**

**Spectre large**, sauf proteus, Serratia, Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter.

### **Pour infections urinaires :**

- ✓ Nitrofurantoïne
- ✓ Hydroxyméthylnitrofurantoïne

### **Pour infections intestinales :**

- ✓ Furazolidone
- ✓ Nifuroxazide

### **2-2.5.3.5. antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates**

**2-2.5.3.5.1.) Les sulfamides**, qui peuvent s'associer ou pas avec le **triméthoprime**, dont la **sulfadiazine** fait partie ainsi que le **sulfaméthoxazole**, sont utilisés dans certaines infections urinaires congénitales mais également en cas d'échec des autres antibiotiques. Les principaux effets secondaires et indésirables sont des **réactions allergiques** et une *toxicité* au niveau du **sang** et des **reins**. Leurs principales contre-indications sont une **insuffisance rénale**, la **grossesse**, le **nourrisson**.

**Spectre large** sauf *Enterococcus faecalis* et *Lactobacilles* ; *Pseudomonas aeruginosa* est peu sensible.

#### **Pour infections générales :**

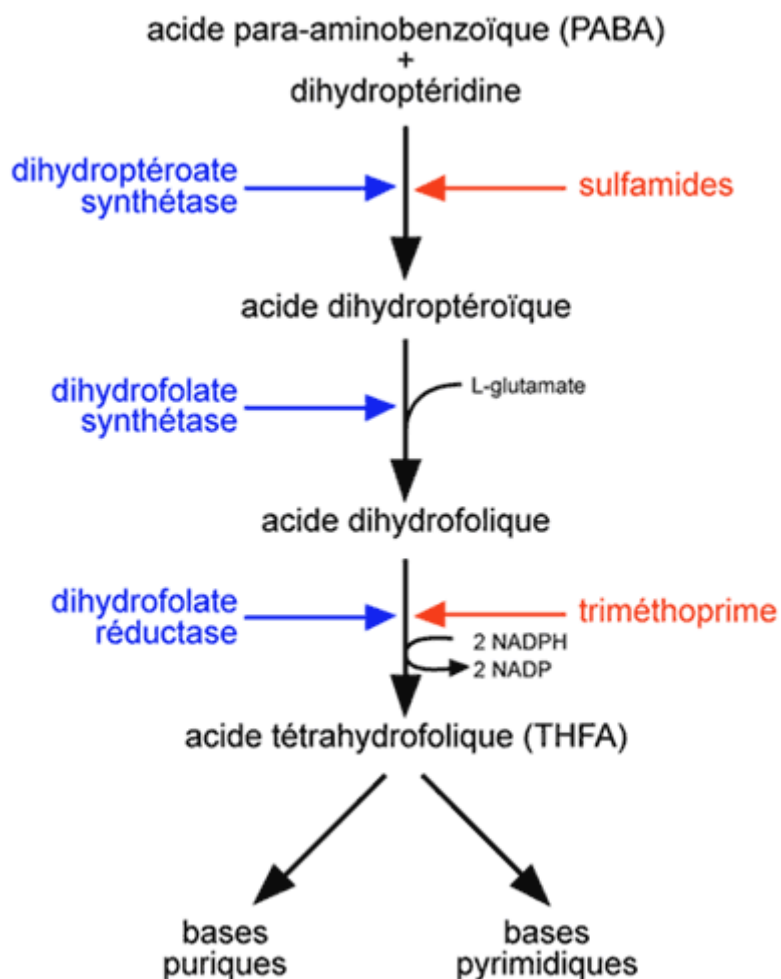
- **Composé à élimination rapide**
  - ✓ Sulfadiazine
- **Composés à élimination lente**
  - ✓ Sulfaméthoxydiazine
  - ✓ Sulfamoxole
- **Pour infections urinaires :**
  - ✓ Sulfaméthoxazole (**Gantanol®**)
  - ✓ Sulfaméthizol (**Rufol®**)
- **Pour infections intestinales :**
  - ✓ Sulfaguanidine (**Ganidan®**)
  - ✓ Succinylsulfathiazol
  - ✓ Salazosulfapyridine
  - ✓ Sulfadoxine (**Fanasil®**)

#### **2-2.5.3.5.2.) 2-4-diaminopyrimidines**

**Spectre large**, sauf *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Campylobacter*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus faecalis*.

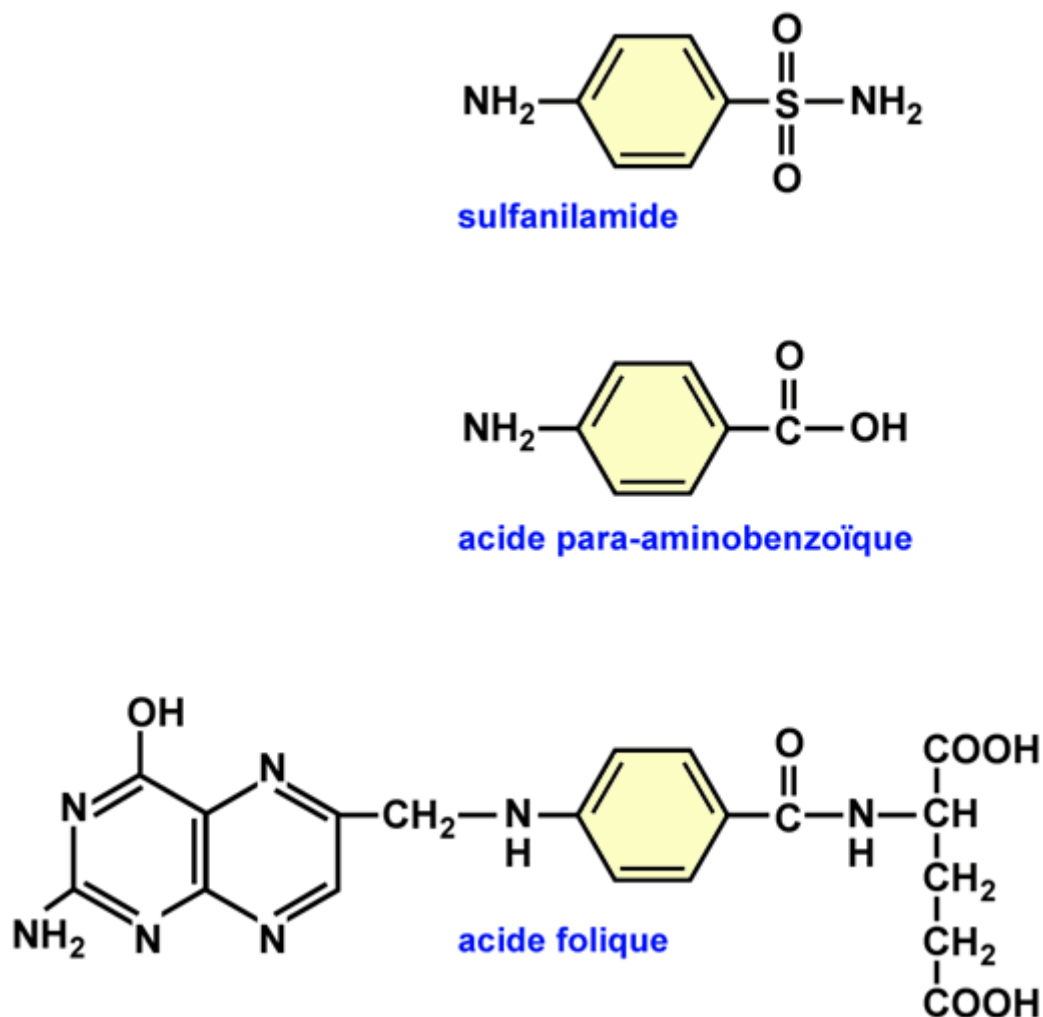
✓ Triméthoprim

### 2-2.5.3.5.3.) Associations sulfamides-diaminopyrimidines



Les **sulfamides** et les **diaminopyrimidines** agissent successivement au niveau de la **synthèse de l'acide folique** :

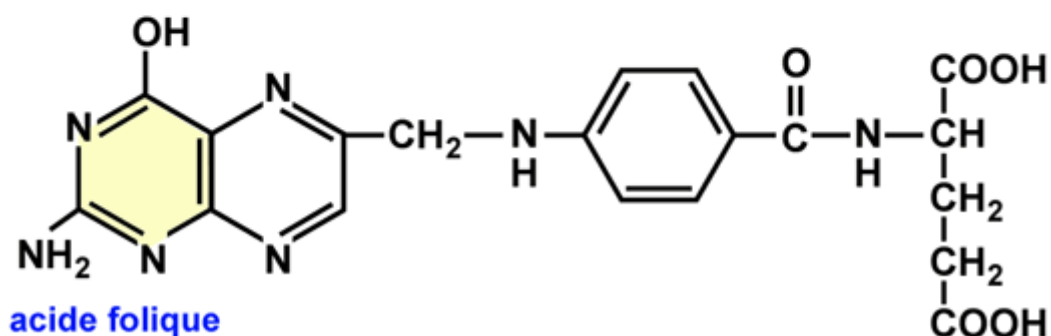
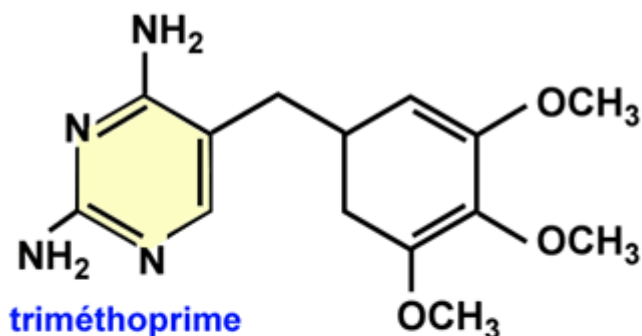
Les **sulfamides**, en tant qu'analogues de l'acide para-aminobenzoïque par leur groupe sulfanilamide, inhibent la synthèse d'**acidedihydroptéroïque** en inhibant de manière compétitive la **dihydroptéroate synthétase**.



**Figure 13**

**Comparaison de la structure de l'acide dihydrofolique, du PABA et de la sulfanilamide.**

- **les 2,4-diaminopyridines**, en tant qu'analogues de l'acide dihydrofolique, inhibent spécifiquement la **dihydrofolate réductase** bactérienne.



### Comparaison de la structure du thriméthoprimine et de l'acide dihydrofolique.

La **sélectivité d'action** des sulfamides provient du fait que les **bactéries** doivent **synthétiser** leur **acide folique** par cette **voie métabolique**, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation.

#### Exemple de molécules en association:

- Sulfaméthoxazole-triméthoprimine =cotrimoxazole :( **Bactrim®**)
- Sulfadoxine-pyrimethamine (**Fansidar®**)

#### 2-2.5.3.6. Les antibactériens urinaires et intestinaux

Chélateurs des ions métalliques.

Généralement utilisés dans les infections urinaires

- ✓ Nitroxoline (**Nibiol®**)

## **2-3. La résistance des micro-organismes (germes) aux antibiotiques : [1, 11]**

**2-3.1. Définition de la résistance:** la notion de résistance est relative et en pathologie infectieuse, on dit qu'une souche bactérienne est résistante à un antibiotique lorsqu'une modification de son capital génétique lui permet de tolérer une concentration qu'il est possible d'obtenir in vivo à la suite d'un traitement. En d'autre terme c'est la capacité pour une bactérienne de se multiplier dans une concentration d'antibiotique supérieure à celle qui inhibe la majorité des souches appartenant à la même espèce.

**Bactériologiquement** : cette concentration est inférieure à celle qui inhibe croissance de la majorité des souches appartenant à la même espèce bactérienne (in-vitro).

**Cliniquement** : elle est supérieure aux concentrations thérapeutiques, c'est-à-dire celles qui peuvent être obtenues in-vivo pour un traitement avec des doses usuelles de l'antibiotique.

### **2-3.2. comment un antibiotique agit sur une bactérie ?**

**Pour qu'un antibiotique soit actif, il faut :**

- a. qu'il pénètre ;
- b. qu'il ne soit ni modifié ni détruit ;
- c. qu'il se fixe à une cible.

#### **2-3.2.1. qu'il pénètre**

A / au niveau du foyer infectieux

Un antibiotique ne diffuse pas également dans tous les tissus de l'organisme. Les taux tissulaires sont le plus souvent inconnus parce que difficilement mesurables.

Bonne diffusion : pénicillines, cyclines, macrolides, fluoroquinolones

Diffusion médiocre : aminosides, polymyxines, vancomycine

Diffusion moyenne : beta-lactamines

Dans les poumons, les antibiotiques diffusent assez bien.

Dans le LCR, la diffusion est limitée puisque l'on retrouve en moyenne le 1/10<sup>e</sup> des taux sanguins. Pénicilline G, ampicilline et quelques C3G diffusent un peu mieux.

#### B / dans la bactérie

La paroi des bactéries à Gram positif est relativement perméable à la plupart des antibiotiques.

La paroi des bactéries à Gram négatif est en règle générale beaucoup moins perméable à cause de la membrane extérieure. La structure de cette membrane varie selon les espèces expliquant la perméabilité relative des cocci à Gram négatif.

La traversée de la membrane extérieure dépend des caractéristiques de la molécule telles que la taille, la solubilité et sa charge électrique. Ainsi les aminosides sont hydrosolubles et pénètrent par la voie des porines mais ils sont aussi chargés positivement ce qui leur permet de s'introduire en désorganisant la double couche lipidique.

La traversée de la membrane cytoplasmique peut se faire par simple diffusion passive ou "emprunter" un système de transport bactérien consommant de l'énergie. Les aminosides utilisent cette dernière technique en se fixant à une protéine associée à une chaîne transporteur d'électron naturellement absente chez les bactéries anaérobies, qui sont toutes résistantes aux aminosides. C'est sans doute par un mécanisme comparable que l'on peut expliquer la résistance des streptocoques - donc du pneumocoque - aux aminosides.



### **2-3.2.2. Qu'il ne soit ni modifié ni détruit**

#### **A / dans l'organisme**

La plupart des antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme. Certaines transformations aboutissent d'ailleurs à des formes encore actives.

#### **B / dans la bactérie**

De nombreuses enzymes codées par le chromosome bactérien ou par des plasmides sont capables de détruire ou de modifier la molécule de façon telle que la fixation à la cible est rendue impossible.

Une fois de plus, les bactéries à Gram négatif sont avantagées car la membrane extérieure délimite un espace périplasmique où pourront s'accumuler certaines de ces enzymes.

### **2-3.2.3. Qu'il se fixe à une cible**

Cibles principales que peuvent atteindre les antibiotiques :

Les membranes : extérieure et cytoplasmique

La voie de synthèse du mucopeptide de la paroi

La voie de synthèse des protéines

La voie de synthèse des acides nucléiques

Souvent, l'effet des antibiotiques ne dépend pas que de la fixation à une cible unique. Les beta-lactamines sont des antibiotiques bactériostatiques : l'effet bactéricide que l'on observe tient à l'activation excessive d'un système autolytique normal.

### 2-3.3. mécanismes de la résistance des germes aux antibiotiques

Si l'antibiotique doit :	La bactérie peut :
pénétrer	devenir imperméable ou s'opposer à son transport
ne pas être modifié ni détruit	synthétiser des enzymes qui le modifient ou l'hydrolysent
se fixer à une cible	protéger la cible

#### 2-3.3.1. L'imperméabilisation

Concerne la membrane extérieure (pour les bactéries à Gram négatif) ou la membrane cytoplasmique (pour toutes les bactéries).

C'est le mécanisme le plus souvent responsable de la résistance naturelle (qui est un caractère propre à l'espèce). Il peut concerner:

- Les beta-lactamines
- Les cyclines
- Les phénicoles
- Les macrolides

On peut rencontrer ce mécanisme dans la résistance mutationnelle (beta-lactamines, quinolones, aminosides, phénicoles) ou dans la résistance plasmidique (tétracycline).

#### 2-3.3.2. L'inactivation

C'est le mécanisme le plus souvent responsable de la résistance plasmidique. Il concerne particulièrement :

- Les beta-lactamines : pénicillinases, céphalosporinases hydrolysant la molécule

- Les aminosides : transférases qui phosphorylent, acétylent ou adénylent certains sites de la molécule

- Les phénicoles : transférase qui acétyle la molécule

On peut rencontrer ce mécanisme dans la résistance mutationnelle : certaines bactéries synthétisent des faibles quantités de beta-lactamases (ce qui suggère une fonction physiologique de ces enzymes dans la vie de la cellule). Une mutation altère le gène de régulation et provoque une synthèse accrue (beta-lactamase "déréprimée").

### **2-3.3.3. Modification de la cible**

C'est le mécanisme le plus souvent responsable de la résistance mutationnelle. La cible est légèrement modifiée par la substitution d'un acide aminé dans la protéine (s'il s'agit d'une enzyme ou d'une protéine ribosomale) ou la substitution d'un nucléotide (s'il s'agit de l'ARN ribosomal)

Il peut concerner :

- les beta-lactamines
- les aminosides
- les macrolides
- les quinolones

On peut rencontrer ce mécanisme dans la résistance plasmidique : dans le cas des macrolides, une méthylase modifie deux nucléotides du ribosome qui perd son affinité pour l'antibiotique. Dans le cas des sulfamides ou du triméthoprime, le plasmide code pour des iso-enzymes qui ne fixent pas ces molécules.

### **2-3.4. Le support génétique de la résistance aux antibiotiques**

La résistance aux antibiotiques est un caractère de la bactérie qui, en tant que tel, s'exprime par la synthèse de protéines.

- Dans la **résistance naturelle**, les protéines codées par le chromosome ont une structure telle qu'elles empêchent la pénétration de

l'antibiotique (les membranes sont imperméables, un système de transport est absent) ou l'inactivent (les beta-lactamases chromosomiques).

- Dans la **résistance mutationnelle**, une altération du chromosome se traduit par la synthèse de protéines modifiées : les membranes deviennent imperméables, un système de transport n'accepte plus l'antibiotique, la cible (enzyme ou ribosome) ne fixe plus l'antibiotique, un répresseur ne contrôle plus certains gènes (dérépression des beta-lactamases)

- Dans la **résistance plasmidique**, l'acquisition d'une information génétique supplémentaire permet la synthèse de protéines additionnelles dont la présence modifie les membranes ou dont l'activité enzymatique se révèle capable de modifier la cible ou d'inactiver l'antibiotique.

Cette classification traditionnelle ainsi proposée montre qu'en fait les mécanismes de résistance sont identiques. Le plasmide, élément génétique autonome peut aussi, comme le chromosome, subir des mutations. Ainsi sont apparues des  $\beta$ -lactamases modifiées qui ne sont plus inactivées par certaines beta-lactamines.

**Quel peut être le dénominateur commun ? C'est la transposition.** Il existe des gènes dont l'unique vocation est le déplacement : ils ne codent que pour une enzyme qui leur est spécifique, la transposase, qui assure leur migration. Certains éléments transposables sont dupliqués lorsqu'ils se déplacent. Le déplacement peut se faire sur le chromosome, entre chromosome et plasmide, entre plasmides.

Un gène de résistance encadré par deux éléments transposables devient un "module" capable de déplacement et de multiplication. La frontière entre résistance chromosomique et résistance plasmidique devient dès lors plutôt floue

## 2- 4. Association d'antibiotiques : (5,8,11,16,17, 20)

### Est-il utile d'utiliser des associations d'antibiotiques ?

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

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

Certaines associations peuvent aboutir à un résultat inverse de celui recherché, c'est-à-dire que l'effet obtenu est inférieur à l'effet de chaque antibiotique pris séparément ; on dit qu'il y a antagonisme.

*C'est ainsi qu'il ne faut jamais associer pénicilline et tetracycline ou pénicilline et chloramphénicol.*

Les **beta-lactamines** et les **aminosides** augmentent la vitesse de la bactéricidie ;

Les **beta-lactamines** et **quinolones** empêchent les recroissances tardives des bactéries.

Aucune association en effet, ne peut prétendre couvrir l'ensemble du monde bactérien. Toutes peuvent, par conséquent, sélectionner des souches résistantes.

Agir avec plus d'efficacité sur une bactérie donnée, au cours d'une infection définie, pour prévenir la résistance clinique, tel est le véritable but de l'utilisation des associations d'antibiotiques.

Cependant, l'association peut diminuer les risques de sélection d'un mutant résistant, éventualité rare mais possible ;

#### 2-4.1. Mécanismes des associations synergiques :

- **Facilitation de la pénétration**

Exp : Bêta – lactamine+ Aminosides

Vancomycine+Aminosides

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**

Exp : Association triméthoprimé – Sulfamides.

- **Inhibition de la synthèse de la paroi :**

Exp : Bêta – Lactamine + Vancomycine (synergie d'activité bactéricide dans le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

Bêta-lactamine + Fluoroquinolone (effet additif bactéricide)

#### 2-4.2. Association antagoniste :

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 jamais associer** :

⚡ Beta-lactamines et Tétracycline

⚡ Beta-lactamines et Macrolide, rifampicine

### Beta-lactamines et Phénicolés

Car les **beta-lactamines** 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.

Bêta – Lactamines – 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.

## **2-5. Règles générales de prescriptions et de dispensations des antibiotiques**

### **2-5.1. La prescription des médicaments : les antibiotiques**

A la suite de son diagnostic, le médecin va proposer au malade une prescription médicamenteuse. Celle-ci est un acte médical visant à une action sur le corps humain dans une intention curative.

La prescription est libre et doit répondre à des modalités précises.

Le médecin peut donc choisir l'objet de sa prescription. Ce choix se fait parmi les différentes catégories de médicaments existantes sur le formulaire thérapeutique national. En principe, il peut choisir n'importe quel produit dans cette liste.

Pendant, il existe des limites à cette liberté de prescription.

Le médicament générique dont l'introduction dans le code de la santé publique date de l'ordonnance du 24 avril 1996 Française, peut apparaître comme une limite à la liberté de prescription.

### **2-5.2. Modalités de prescription**

La prescription doit être prudente, elle doit être conforme à l'intérêt du malade et formellement claire.

### **Les règles de base lors de la prescription des antibiotiques**

#### **[10,11]**

La prescription d'un antibiotique est conditionnée par :

- a- la ou les bactéries en causes ;
- b- le type d'infection ;
- c- la pharmacocinétique et la toxicité de l'antibiotique ;
- d- le terrain ;
- e- l'environnement ;
- f- le prix.

Pour ce faire certains principes sont obligatoires à suivre :

- Limiter la prescription d'antibiotiques aux seules situations où une infection est suspectée ou documentée. Si elle n'est que suspectée, discuter en fonction de l'**état clinique** du patient (absence de sepsie sévère) et de la possibilité d'attendre des **résultats bactériologiques** convaincants avant d'instaurer le traitement.
- Effectuer les prélèvements bactériologiques nécessaires avant toute antibiothérapie.
- Assurer le drainage de toute collection.
- Réévaluer le traitement à 72 h, en fonction des résultats bactériologiques obtenus et de l'état clinique. Opter pour une



désescalade antibiotique (choix d'un autre antibiotique à spectre plus étroit) quand celle-ci est réalisable. En l'absence de documentation bactériologique, discuter de la possibilité d'arrêter le traitement antibiotique.

- Lors de l'instauration du traitement, prendre en considération : la fonction rénale, l'âge et le poids du patient ainsi que la pathogène (bactérie) suspectée afin de prescrire une posologie adéquate.
- Etablir d'emblée, dès le début de l'antibiothérapie, la durée prévue du traitement : Peu d'infections requièrent une durée de traitement au-delà de 10-14 jours. La persistance de signes infectieux ne doit pas faire poursuivre l'antibiothérapie au-delà de la limite fixée mais bien remettre en question le diagnostic initial.
- En cas d'échec de l'antibiothérapie initiale, ne pas ajouter à celle-ci une autre molécule mais réévaluer la situation. Si le diagnostic d'infection reste hautement probable, il est préférable de modifier complètement l'antibiothérapie, mais en discutant de l'utilité d'une fenêtre antibiotique (absence de critères de gravité) pour se donner la possibilité d'obtenir de nouveaux prélèvements bactériologiques de qualité.
- Envisager de façons systématiques la possibilité et le moment d'un relais oral ultérieur.

L'antibiotique est aussi choisi pour sa capacité à diffuser et à agir dans les cellules infectées.

## **2-6. Toxicité des antibiotiques :**

Employés d'une façon intensive et prolongée, les antibiotiques peuvent exercer sur l'organisme des effets néfastes :

- Les **manifestations allergiques** dépendent de la susceptibilité individuelle. Elles sont assez fréquentes avec la pénicilline, la streptomycine et les céphalosporines.
- **L'atteinte du nerf auditif** peut s'observer avec la streptomycine et la kanamycine.
- Les **accidents sanguins** dus aux chloramphénicols (agranulocytose)
- **Des accidents hépatiques** s'observent lors de traitements intensifs avec la Rifampicine et l'Aureomycine.
- **L'atteinte rénale** peut s'observer avec la Néomycine.
- **L'atteinte digestive** peut s'observer avec les tetracyclines et la lincomycine

**Tableau- II** : contre-indications des antibiotiques:(8,11)

<b>Terrain</b>	<b>Antibiotiques contre-indiqués</b>
<b>Femme enceinte</b>	Tétracyclines, kanamycine, streptomycine, gentamicine, chloramphénicol, sulfamides, novobiocine, amphotéricine B
<b>Nourrisson</b>	Chloramphénicol, tétracyclines, sulfamides
<b>Enfant de moins de 6 ans</b>	Tétracyclines
<b>Allergie</b>	Pénicillines, cephalosporines, sulfamides, amphotéricine, vancomycine
<b>Deficit en glucose-6-phosphate-deshydrogenase (G6PD)</b>	Sulfamides, chloramphénicol
<b>Insuffisance renale</b>	Kanamycine, cephalosporine, amphotéricine B, sulfamides, vancomycine, polymyxine, colistine
<b>Insuffisance hépatique sevére</b>	Chloramphénicol, érythromycine, spiramycine, oléandomycine, novobiocine, rifampicine, tétracyclines, sulfamides
<b>Myasthénie</b>	Chloramphénicol, vancomycine

### **III - Méthodologie**

#### **Définition de quelques termes**

##### **Dénomination Commune et Internationale (DCI) : [28,30]**

C'est le nom générique d'un médicament correspondant le plus souvent à une simplification du nom chimique (souvent très compliqué) destiné à faciliter les échanges et les transactions internationales et la sécurité de l'utilisation.

##### **Médicaments Génériques :**

C'est l'ensemble des copies d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles, notamment par le passage des brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection.

L'origine et l'importance de cette expression sont uniquement économiques. En effet, avec la fin d'exploitation conféré par le brevet d'invention (protection de la propriété industrielle) l'entité chimique (DCI) peut être exploitée par plusieurs exploitants, rendant possible une concurrence sur la DCI. Cette concurrence peut se faire sur copie stricte de la DCI, soit par amélioration de la copie (nouvelle formulation), soit par amélioration des propriétés physico-chimiques.

##### **Générique DCI :**

On parle de générique DCI quand les produits sont présents uniquement en nom DCI. C'est sur eux que joue pleinement la concurrence, ils peuvent donc présenter les meilleurs avantages du

point de vue coût. Quand la DCI est suivie de la marque du producteur, on parle de générique de marque ; c'est alors similaire à une spécialité. Ces produits ont en principe un coût plus élevé.

### **Prescription des médicaments :**

#### **Définition :**

La prescription consiste à administrer un ou plusieurs médicament(s) chez un sujet après examen clinique et/ou biologique.

#### **L'ordonnance :**

Aucun médicament ne peut être délivré sans ordonnance d'un médecin, d'un vétérinaire, d'un chirurgien-dentiste ou d'une sage-femme, les chirurgiens-dentistes et les sages-femmes ayant une capacité de prescription réduite (liste limitative arrêtée par le ministre de la santé). L'ordonnance doit mentionner le nom, l'adresse et le numéro de téléphone du prescripteur. Elle doit toujours être datée, signée et précisée la posologie, le mode d'administration du médicament, la quantité prescrite ou la durée du traitement ainsi que le nom, sexe et âge du malade.

Une ordonnance est un arrangement ou une disposition des médicaments selon un ordre par les praticiens après une consultation médicale et / ou biologique.

#### **Droit de substitution :**

Depuis 1999, le droit de substitution permet au pharmacien d'officine de remplacer un médicament prescrit à un patient par un générique, copie conforme du médicament original mais vendu moins cher car le brevet d'exploitation est tombé dans le domaine du public. Le médecin peut supposer à cette substitution en précisant sur

l'ordonnance « médicament non substituable ». Cette politique de substitution a pour objectif de diminuer les dépenses de santé.

### **Dispensation des médicaments :**

#### **Définition :**

La dispensation des médicaments, c'est donner le bon médicament (celui qui a été prescrit) au bon malade, au bon moment, et au meilleur coût, engageant la responsabilité du pharmacien à tous les lieux de détention des produits pharmaceutiques jusqu'au lit du malade.

La dispensation du médicament est l'acte thérapeutique du pharmacien par excellence. Cette activité fondamentale met en œuvre l'application des connaissances pharmacologiques qu'il doit régulièrement réactualiser.

#### **Analyse de l'ordonnance :**

Le pharmacien analyse l'ordonnance et transmet les informations nécessaires au bon usage des produits pharmaceutiques. Il peut déléguer la délivrance aux préparateurs, infirmiers ou interprètes habilités et placés sous sa responsabilité directe.

Les éléments permettant d'améliorer la qualité de la dispensation et de réduire les risques d'erreurs=

**-Disposer de la prescription** = il s'agit du dossier médical pour le malade hospitalisé, de l'ordonnance pour le malade externe. Le pharmacien doit s'assurer de la conformité (nom et signature du prescripteur), de la validité (date de la prescription).

**-Analyser l'ordonnance**= impliquer la connaissance des prescriptions les plus courantes et ce ci est rendu possible si la standardisation des protocoles de traitement est effective. Tout écart

de ces protocoles doit pouvoir être argumenté par le prescripteur lorsque le dispensateur l'interroge.

Le pharmacien doit pouvoir demander au prescripteur tout renseignement utile avant de délivrer le produit. Lors de la demande, un échange d'information entre prescripteur/dispensateur peut s'effectuer dont le rôle pédagogique n'est pas à négliger, chaque partie doit documenter ses arguments. Si le produit est prescrit en nom de spécialité et non en DCI, il doit substituer par la forme générique équivalente présente en stock.

Si le produit fait parti d'une liste dite « produits sensibles » (stock faible, prix élevé) le pharmacien peut au besoin interroger le prescripteur pour lui proposer un produit équivalent.

L'analyse permet de vérifier la cohérence de la prescription, d'identifier les médicaments inutiles ou redondants, de vérifier les doses rythme d'administration, identifier les incompatibilités, effets indésirables et précaution d'emploi. Cette analyse est facilitée dans le cadre de l'utilisation d'un nombre restreint et limité de médicament.

**Disponibilité du médicament** : c'est l'ensemble des médicaments ou dispositifs médicaux qui sont à la disposition d'une structure pharmaceutique en un temps donné.

### **3-1. Cadre de l'étude**

Notre étude s'est déroulée à la pharmacie hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

#### **3-1.1. Rappel historique et présentation :**

Le Centre Hospitalier Universitaire du Point G existe depuis le début du siècle passé ; Il est constitué à partir d'un hôpital militaire issu de la période coloniale et s'est développé grâce aux constructions progressives de 1906, 1937, 1955-1956, 1972-1973 et 1986-2000. Erigé en hôpital en 1959 et après avoir expérimenté l'autonomie de gestion il est transformé en 1992 en établissement public à caractère administratif doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion.

Le Centre Hospitalier Universitaire du Point G est l'un des centres nationaux de référence et est situé sur la colline du Point G dans la partie Nord de Bamako. Il constitue avec l'hôpital Gabriel Touré, les Centres Hospitalier Universitaires de Bamako et comprend :

**-Le service des urgences,**

**-Les services de médecine:** Médecine interne C et D, Hématologie, Oncologie, Cardiologie A, Cardiologie B, Néphrologie, Pneumologie, Neurologie, Infectiologie, Psychiatrie, Rhumatologie),

**-Les services de chirurgie :** Chirurgie A, Chirurgie B, Urologie, Gynéco-obstétrique, Anesthésie-réanimation) ;

**-Le service d'imagerie médicale et de médecine nucléaire ;**

**-Le service du laboratoire d'analyses médicales et d'hygiène hospitalière ;**



**-Le service de la pharmacie hospitalière ;**

**-Le service social ;**

**-Le service de maintenance ;**

**-La direction** constituée par ses composantes administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières.

### **3-1.2. Les missions de l'hôpital :**

Comme les autres CHU du Mali le CHU du Point G a pour missions :

- D'assurer des soins de référence de qualité produits aux meilleurs coûts à tous les patients et à toutes les femmes enceintes qui sollicitent ses services ou qui lui sont adressés ;

- De conduire des programmes de recherche ;

- D'assurer la formation des professionnels de santé ;

L'hôpital doit par ailleurs participer à la mise en œuvre de programmes de santé publique dans ses domaines de compétence.

### **3-2. Période d'étude :**

Notre étude a été menée du 15 novembre 2005 au 08 septembre 2006.

### **3-3. Lieu de l'étude**

Notre étude s'est déroulée à la pharmacie hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire du Point G. **Pharmacie hospitalière**

#### **3-3.1. Présentations et Structures**

La Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

Comprend :

- Quatre (4) bureaux de fonctions ;

- Un magasin de stockage et de la dispensation des produits de cessions aux services ;

- Un espace de traitement informatisé des ordonnances nominatives, l'encaissement des recettes et la dispensation des produits ;
- Une salle de garde pour la dispensation en dehors des heures ouvrables de travail.

### **3-3.2. Ressources humaines**

Le personnel comprend:

- Quatre (4) pharmaciens dont le chef de service ;
- Huit (8) étudiants faisant fonction d'internes en pharmacie ;
- Une assistante médicale spécialiste en santé publique qui s'occupe du magasin ;
- Un technicien supérieur de labo-pharmacie qui est le major du service ;
- Deux techniciennes : Un agent technique de santé et l'autre une technicienne chimiste qui s'occupent de la livraison des médicaments à la surface de vente.
- Une caissière ;
- Un aide comptable ;
- Trois (3) manœuvres

### **3-3.3. Les missions**

Le pharmacien hospitalier est chargé d'assurer, en relation avec l'ensemble des services hospitaliers, une prestation pharmaceutique axée sur la disponibilité, la sécurité, la qualité et une accessibilité financière pour le patient. Sa mission peut se définir comme la mise en œuvre d'une organisation générale des prestations délivrées par la pharmacie en optimisant les activités techniques et administratives du service, permettant de satisfaire les objectifs de soins des

malades, les orientations de l'établissement et la gestion optimale des ressources disponibles.

L'organisation générale et la gestion de la pharmacie répondent à plusieurs objectifs :

- Organiser le fonctionnement du service ;
- Animer l'équipe pharmaceutique en l'intéressant au projet de service et en assurant une formation adaptée aux fonctions ;
- Evaluer l'activité pharmaceutique du CHU afin de retroinformer les praticiens hospitaliers sur leurs activités, prestations cohérences et coûts, ainsi que les nouveautés en matière de médicament.

Ainsi la pharmacie assure :

- La disponibilité au sein du CHU des médicaments et dispositifs médicaux indispensables à la prise en charge des malades hospitalisés, des malades atteints d'une maladie sociale comme le VIH/SIDA, la dialyse chez les insuffisants rénaux... et suivis par un service au sein de l'hôpital et des malades admis en urgence.
- L'encadrement et la recherche opérationnelle
- Le ré conditionnement des médicaments et les préparations hospitalières.

Pour mener à bien ces activités la pharmacie procède de la façon suivante :

**- La commande des produits :**

La pharmacie hospitalière s'approvisionne auprès de la PPM ou auprès de tout autre fournisseur offrant le meilleur prix à qualité égale au cas où la PPM ne dispose pas des produits.

**-la réception des produits commandés :**

La réception des produits est toujours faite en présence d'au moins trois personnes : le pharmacien hospitalier, un agent du service comptable et une personne désignée par la direction.

**-Délivrance ou dispensation des produits :**

Les ordonnances sont présentées au niveau du secrétaire de saisi qui les enregistre dans le logiciel pharmahos.

Les ordonnances traitées sont imprimées et acheminées au niveau de la caisse. L'agent chargé de la caisse communique le montant de l'ordonnance. Il mentionne à l'aide d'un cachet la mention "payé" sur les ordonnances payées. Ces ordonnances sont ensuite remises aux dispensateurs pour la dispensation. Pour les médicaments en « vrac » (les boîtes de 1000 comprimés), ils sont reconditionnés dans des sachets en plastiques sur lesquels sont mentionnés : la quantité du produit/sachet déterminée en fonction des protocoles thérapeutiques pratiquées au CHU, nom, date de péremption, dosage, posologie du médicament.

Avant de délivrer les produits les dispensateurs vérifient s'il n'y a pas une erreur dans la dispensation, et en cas de besoins bien expliquer au patient les heures de prises du médicament et les quantités par prise.

-Dans le cas des produits de cession la délivrance est faite dans le magasin de cession, sur présentation d'un bon de commande du service demandeur : c'est ainsi que sont dispensés les produits de l'hémodialyse, de l'imagerie médicale, de l'Anesthésie réanimation, l'alcool, le coton et les gants d'examen.

-Pour la prise en charge des malades du VIH/SIDA un bureau est destiné à cette fin.

-La magasinier s'occupe de l'entrée et de la sortie des stocks à l'aide d'un support appelé fiche de stock.

-Après juste la fermeture de la surface de vente les internes s'occupent de la pharmacie de garde de 15 h à 8 h du lundi au jeudi, les vendredi à partir de 12 h et les jours fériés 24 h/24 h.

-Un pharmacien hospitalier s'occupe de la gestion des armoires d'urgence dans les services hospitaliers et des préparations hospitalières tels que : les antiseptiques.

Toutes les activités du service sont supervisées par le chef de service.

### **3-3.4. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude longitudinale portant sur les ordonnances contenant les prescriptions d'antibiotiques et présentées à la pharmacie hospitalière du Point G pendant la période d'étude.

### **3-6. Echantillonnage :**

#### **3-6.1. Critères d'inclusion**

Notre étude a porté sur toute prescription contenant des antibiotiques provenant de l'un des services du CHU du Point G et présentées à la pharmacie hospitalière de l'établissement.

#### **3-6.2. Critères de non inclusion.**

N'ont pas été pris en compte pour notre étude :

Toutes les prescriptions ne contenant pas d'antibiotiques ;

Et toutes les prescriptions contenant des antibiotiques non présentées à la pharmacie hospitalière du Point G.

### **3-7. Technique de collecte :**

Les données ont été collectées sur des fiches d'enquêtes élaborées par nous même et contenant les paramètres suivants :

- L'âge, le poids, et le sexe du patient ;
- Le prescripteur : son nom et prénom, n° de contact, signature, spécialité ; tampon du service ou du prescripteur.
- Etat de l'ordonnance : le nombre et la qualité des antibiotiques prescrits, dosage, forme galénique, quantité, posologie, famille, durée du traitement, le coût des antibiotiques prescrits.
- La disponibilité des produits à la pharmacie hospitalière, leur coût et leur dispensation

### **3-8. Matériels d'analyse et de rédaction:**

Les données ont été saisie sur le logiciel Excel et analysée par SPSS. La rédaction des textes a été faite à l'aide du logiciel Word.

#### **IV- Résultats**

Nous avons étudié 1000 ordonnances. Il s'est agit de toutes les ordonnances présentées pour paiement de médicaments à la pharmacie hospitalière pendant notre présence.

##### **1 Qualités des ordonnances étudiées**

**Tableau III** : répartition des prescriptions selon l'utilisation des ordonnanciers fourni par l'hôpital

<b>Etat de l'ordonnance</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Utilisation d'ordonnanciers	997	99,7
Non utilisation d'ordonnanciers	3	0,3
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

La presque totalité des prescripteurs utilisait l'ordonnancier de l'hôpital.

**Tableau IV** : Répartition des ordonnances selon la qualification du prescripteur

<b>Etat de l'ordonnance</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Médecins	383	38,3
Faisant fonction d'interne	438	43,8
Autres (techniciens, aides, externes)	179	17,9
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

Il ressort de ce tableau que les faisant fonction d'internes ont été les plus grands prescripteurs de l'hôpital avec 43,8 % suivi des médecins avec 38,3 %.

**Tableau V** : répartition des ordonnances comportant le poids du patient

<b>Poids</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Mentionné	6	0.6
Pas mentionné	994	99.4
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

Seulement 0,6 % des ordonnances avaient comporté le poids du patient.

**Tableau VI** : répartition des ordonnances selon qu'elles comportent l'âge du patient

<b>Age</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Mentionné	63	6,3
Pas mentionné	937	93,7
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

L'âge était mentionné sur seulement 6,3 % des ordonnances.



**Tableau VII :** Répartition des prescripteurs mentionnant l'âge du patient selon leur qualification et par spécialité médicale.

Qualification du prescripteur	Spécialité médicale		
	Médecine n=28	Chirurgie n=26	Urgence n=9
médecins	32,1	19,2	44,4
Faisant fonction d'interne	60,7	69,2	44,4
Autres (techniciens, aides, externes)	7,1	11,5	11,1
<b>Total</b>	<b>99,9</b>	<b>99,9</b>	<b>99,9</b>

**Tableau VIII :** répartition des ordonnances selon la provenance

Spécialité médicale	Fréquence	Pourcentage
Médecine	554	55.4
Chirurgie	334	33.4
Urgence	112	11.2
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

Plus de la moitié des ordonnances de notre étude provenaient des services de médecine. Les ordonnances provenant du service des urgences ont occupé 11,2% de notre échantillon.

**Tableau IX:** répartition des ordonnances selon la voie d'administration

Voie d'administration	Fréquence	Pourcentage
Orale	570	57,0
Injectable	383	38,3
Association : (orale+injectable)	45	4,5
Autres (voies locales)	2	0,2
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

La voie orale était la plus utilisée avec 57%.

**Tableau X :** répartition des ordonnances comportant la durée du traitement

<b>Durée du traitement</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
De 1 à 2 jours	17	1,7
De 5 à 7 jours	303	30,3
> à 7 jours	302	30,2
Non précisé	378	37,8
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

37,8 % de nos prescriptions ne comportaient pas la durée du traitement.

**Tableau XI:** répartition des ordonnances selon le type de médicament.

<b>Type de médicament</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Générique	937	93,7
Spécialité pharmaceutique	58	5,8
Générique + Spécialités pharmaceutiques	5	0,5
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

Les médicaments étaient prescrits en générique sur la majeure partie de nos ordonnances soit 93,7 %.

Les spécialités pharmaceutiques ont été substituées par leurs génériques disponibles à la pharmacie. Ces substitutions ont été toujours faites sous le contrôle des pharmaciens et/ou des faisant fonction d'interne présent au moment de la dispensation.

**Tableau XII:** répartition selon la notion de conseil médicamenteuse pendant la dispensation :

<b>Conseil</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Oui	859	85,9
Non	141	14,1
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

85,9 % des dispensations étaient accompagnées de conseil médical

**Tableau XIII :** répartition des ordonnances selon la disponibilité des médicaments prescrits à la pharmacie hospitalière

<b>Disponibilité du médicament</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Pas de rupture	655	65.5
Un seul médicament en rupture	304	30.4
2 médicaments en rupture	40	4
3 médicaments en rupture	1	0.1
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

Dans 65,5 % des cas les ordonnances étaient totalement dispensées.

Ceci pourrait être expliqué par le fait que souvent les prescripteurs sachant la disponibilité au niveau de la pharmacie hospitalière adressent deux ordonnances aux patients une pour la pharmacie hospitalière et une pour les officines comportant essentiellement des spécialités pharmaceutiques.

**Tableau XIV:** répartition selon le nombre d'antibiotiques par ordonnance

Nombre d'antibiotiques par ordonnance	Fréquence	Pourcentage
Ordonnance comportant un antibiotique	610	61,0
Ordonnance comportant deux antibiotiques	350	35,0
Ordonnance comportant trois antibiotiques	40	4,0
<b>Total</b>	<b>1000</b>	<b>100</b>

Les ordonnances comportant un antibiotique ont été les plus représentées avec 61 % des cas.

Les ordonnances comportant trois antibiotiques étaient souvent des ordonnances pré, pers et poste chirurgicales

**Tableau XV :** répartition selon la classe d'antibiotiques.

Classe d'antibiotiques	Fréquence	Pourcentage
Betalactamines	596	59.6
Quinolones/fluoroquinolones	328	32.8
Imidazole	288	28.8
Aminosides	80	8.0
Sulfamide	59	5.9

Les classes d'antibiotiques les plus prescrites par ordre décroissant étaient respectivement : Beta-lactamines avec 59,6 %, Quinolones / fluoroquinolones avec 32,8 %, Nitro-5-imidazolés avec 28,8 %, Aminosides avec 8 % et les Sulfamides avec 5,9 %.

**Tableau XVI** : répartition des ordonnances selon les génériques d'antibiotiques prescrits :

Antibiotiques prescrits (DCI)	fréquence	Pourcentage
<b>amoxicilline</b>	355	25.4
(pénicilline G et pénicilline V, oxacilline, benzathine 2,4)	43	3.1
Ampicilline	10	0.7
Ciprofloxacine	325	23.2
Métronidazole	286	20.4
ceftriaxone,	140	10.0
cefotaxime,	28	2.0
cefixime	1	0.05
Gentamicine	84	6.0
Cotrimoxale	59	4.2
Erythromycine	38	2.7
Doxycycline	18	1.3
Chloramphénicol	8	0.6
Colistine	4	0.3
Griseofuline	1	0.05
<b>Total</b>	<b>1400</b>	<b>100</b>

L'amoxicilline a été l'antibiotique la plus prescrites avec 25,4 % suivie par la ciprofloxacine avec 23,2 %.

Les associations amoxicilline / métronidazole, ciprofloxacine / métronidazole étaient les plus nombreuses.

**Tableau XVII** : Répartition selon le coût des antibiotiques dispensés sur l'ordonnance à la pharmacie hospitalière :

<b>Coût de l'ordonnance en fcfa</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
< ou = à 1000	205	25,5
> 1000-5000	471	58,7
> 5000	127	15,8
<b>Total</b>	<b>803</b>	<b>100</b>

Les ordonnances facturées entre [1000 –5000] FCFA étaient les plus fréquentes, soit 58,7 % des cas.

## **V. Commentaires et discussions :**

Les résultats obtenus au cours de notre étude nous ont permis de faire les commentaires et discussions suivants :

La majorité de nos ordonnances (55,4 %) ont été prescrites dans les services de médecine. Ce résultat est comparable à celui de **Kiouba**. [22] qui a trouvé 75,5 % d'ordonnances prescrites par le service de médecine interne.

Cette importance de prescription s'explique par le fait que les malades atteints d'infections se rencontrent le plus souvent dans les services de médecine que dans les services chirurgicaux, en plus c'est dans les services de médecine qu'on rencontre les plus longues durées de séjour à l'hôpital.

### **1. Au niveau de la qualité des ordonnances étudiées**

La presque totalité des prescripteurs utilisait des ordonnanciers fournis par l'hôpital.

L'âge était mentionné seulement sur 6,3 % des ordonnances. 0,6 % des ordonnances ont comporté le poids du patient. Ces insuffisances pourront s'expliquer par le fait que les ordonnanciers de l'hôpital du Point G ne présentent pas certains paramètres comme le nom du prescripteur, sa spécialisation, le nom du patient, son sexe, son poids et son âge. L'existence de ces paramètres est très capitale pour le pharmacien dispensateur puisqu'ils lui permettent de corriger certaines erreurs de prescriptions.

## 2. Taux et fréquence de prescriptions des antibiotiques

Les familles d'antibiotiques, les plus prescrites ont été les beta-lactamines 59,6 %, suivie par les quinolones avec les 32,8 %, des 5-nitroimidazolés 28,8 %, les aminosides 8 % et les sulfamides 5,9 %.

Nos résultats sont distincts de ceux obtenus par d'autres études réalisées au Mali. **Konate A.** [6] a trouvé à l'HGT une prescription des beta-lactamines 47,4 %, des aminosides 28,1 %, des quinolones 10,3 % et des 5-nitroimidazolés 8,5 %. Dans l'étude faite par **Ouedraogo** [23] les beta-lactamines ont occupé 60,7 %, les sulfamides 8,1 %, et les macrolides 7,5 %. **Sissoko** [24] a trouvé pour les beta-lactamines 39,3 % contre 22 % pour les aminosides et 20 % pour les 5-nitroimidazolés. **Kiouba** [22] a observé que les beta-lactamines occupaient 29 % des prescriptions d'antibiotiques, suivies par les quinolones 16 %, les 5-nitroimidazolés 14,8 %. Au **Niger**, les beta-lactamines étaient prescrites à 73,4 % [26]. En France, **Musey** a observé que les beta-lactamines représentaient 57,6 %, les quinolones 14,9 %, les 5-nitroimidazolés 5,9 % des antibiotiques prescrits [25].

Ces résultats sont inégalement repartit et généralement supérieurs aux nôtres, ceci s'explique par une forte admission de maladies infectieuses et la synergie qui est toujours obtenue lorsqu'on associe les beta-lactamines, antibiotiques bactéricides aux autres familles d'antibiotiques.



### **3. Association d'antibiotiques :**

La mono antibiothérapie était la plus utilisée soit 61 % de nos ordonnances comportaient une mono antibiothérapie contre 35 % pour l'association de 2 (deux) antibiotiques. La moyenne de l'association est de deux antibiotiques par ordonnance. L'association la plus fréquemment utilisée était l'amoxicilline/ métronidazole.

Nos résultats corroborent avec ceux de **Konaté A.** qui avait trouvé 52,9 % de mono antibiothérapie et 36,3 % de bi antibiothérapie (6).

Ces résultats sont contraires à ceux obtenus par **Kiouba** [22], qui avait trouvé plus de patients avec une association d'antibiotiques soit 58,5 % et 41,5 % seulement pour une mono antibiothérapie.

La présence d'un laboratoire de bactériologie et surtout la disponibilité des antibiogrammes à l'hôpital est surtout en faveur de cette mono antibiothérapie.

### **3- Formes et voies d'administrations :**

Les formes (solides, liquides) orales ont été les plus prescrites avec 57 % suivies de la forme injectable 33,4 %.

Nos résultats sont presque identiques à ceux **Konaté A.** [6] 62,9% pour la voie orale contre 37,1 % pour la voie parentérale. **Kiouba** [22] a trouve pour la voie orale 66,1 % et 31,5 % pour la voie parentérale. **Ouedraogo** [23] a observé 81 % pour la voie orale et 19 % pour la forme injectable.

**Sissoko** a trouvé que la voie parentérale est beaucoup utilisée 51,61 % suivie par la voie orale 42,38%. [24]

Ces résultats montrent que les patients externes étaient majoritaires et la voie orale est le mode de prédilection pour l'administration des antibiotiques.

#### **4- Prescription des génériques par rapport aux spécialités pharmaceutiques**

Les médicaments génériques ont été les plus prescrits 93,7 % et les spécialités pharmaceutiques 5,8 %. **Konaté A.**[6] a prouvé la prédominance des génériques 92,7 % par rapport aux spécialités pharmaceutiques 7,3 % par contre **Ouedraogo** [23] a observé une codominance des spécialités pharmaceutiques 51,84 % et des génériques 48,16 %.

L'écart de nos résultats avec ceux de **Ouedraogo** se justifie aisément par le lieu d'enquête, la pharmacie hospitalière de point-G dispense uniquement les médicaments génériques et les spécialités pharmaceutiques prescrites sont délivrées en génériques disponibles conformément à la politique des soins de santé primaires.

#### **5-Taux et fréquences de disponibilités :**

Les antibiotiques prescrits étaient disponibles dans 65,5 % des ordonnances.

Les prescriptions de l'hôpital ne sont pas uniquement honorées par la pharmacie hospitalière. Connaissant la disponibilité des produits à ce niveau, certaines ordonnances sont directement adressées à l'officine située à 100 m de l'hôpital. Ce facteur risque d'augmenter notre taux de disponibilité qui est de l'ordre de 65,5 %

## **6-dispensation**

Dans la majorité des cas il n'y a pas eu de problème dans la dispensation 85,9 % de dispensation ont été accompagnée de conseil médical, ce qui était prévisible quand on sait que la Pharmacie hospitalière de Point –G est gérée par quatre Pharmaciens et plus de huit faisant fonction d'internes en Pharmacie et accompagnant les techniciens dans les différentes activités de la Pharmacie.

### **Les antibiotiques prescrits :**

Trente molécules ont été prescrites. Parmi elle, dix huit (18) molécules sont disponibles à la pharmacie hospitalière.

L'amoxicilline était majoritairement prescrit avec 25,5 % suivie par la ciprofloxacine 23,4 %, le métronidazole 21,0 %, la ceftriaxone 10,1 %, et la gentamicine 6,0 %.

**Konaté A.** [6] montre la prédominance de l'amoxicilline 30,5 % suivie par la gentamicine 26,8 %, la ceftriaxone 13,1 %, la ciprofloxacine 9,2 %, et le métronidazole 8,5 %.

Au **Brésil**, ce sont l'ampicilline et le chloramphénicol qui sont beaucoup prescrits [28].

**N'DIAYE** révèle la prédominance de la pénicilline G 39,5 %, suivie par le cotrimoxazole 22 %, et le chloramphénicol 12,4 % [21].

Au **Zimbawe**, on admet que la pénicilline G, les sulfamides, et les cyclines sont prescrits dans l'ordre décroissant [27].

## **VI -Conclusion et recommandations :**

### **4-1. Conclusion :**

Du 15 Novembre 2005 au 8 Septembre 2006, nous avons mené une étude longitudinale sur la prescription, la dispensation, et la disponibilité des antibiotiques à la Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire du Point G.

Au terme de notre étude mille (1000) ordonnances ont été étudiées, il s'est agit de toutes les ordonnances présentées pour paiement de médicaments à la Pharmacie Hospitalière du CHU de Point G.

Après l'analyse de nos données, les résultats montrent que :

La majorité de nos ordonnances ont été prescrites par les services de médecine soit 55,4 % contre 33,4 % en faveur des services de la Chirurgie.

La presque totalité des prescriptions ne répondait pas aux qualités d'une bonne ordonnance, seulement sur 6,3 % de nos prescriptions l'age y était mentionné et sur 0,6 % le poids figurait.

Les familles d'antibiotiques, les plus prescrites ont été les  $\beta$ -lactamines avec 59,6 % suivis par les quinolones avec 32,8 %.

La mono antibiothérapie était la plus adoptée soit 61 %des prescripteurs l'utilisaient.

L'association d'antibiotiques la plus fréquemment utilisée était : amoxicilline / métronidazole.

La totalité des prescripteurs choisissaient les formes génériques soit 93,7 %de nos ordonnances.

Dans 65,5 % des cas les antibiotques prescrits étaient disponibles à la Pharmacie Hospitalière. L'amoxicilline était majoritairement prescrit

25,5 % suivi par la ciprofloxacine 23,4 % et par le métronidazole 21,0 %.

Pour faire une estimation pertinente des prescriptions, il faudrait connaître les posologies, le poids du patient, l'âge du patient et la durée des traitements ou disposer d'une standardisation des stratégies de prescription, ce qui n'existe pas au CHU du Point G.

#### **4-2. les recommandations :**

Les principales actions à mettre en place sont :

##### **Au ministère de la santé :**

- Former les prescripteurs à une meilleure prescription des médicaments essentiels génériques en particuliers les antibiotiques.
- Etablir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer les modalités de ce contrôle.
- Associer les praticiens à l'élaboration de schémas thérapeutiques adaptés.

##### **A la direction de l'hôpital :**

- Le magasin de stockage des produits est trop petit sinon inexistant. Procéder le plus rapidement possible l'instauration d'un magasin de stock et d'un magasin de produits périmés pour éviter les ruptures fréquentes des antibiotiques.
- Elargir la surface de vente et procéder à une multiplication des guichets pour éviter le rang.
- Veiller sur l'entrée et la sortie des antibiotiques fréquemment recherché et efficace.

- Procéder à l'élaboration et à l'utilisation correcte d'un formulaire thérapeutique pour le CHU du Point G.
- Procéder à la mise en place immédiate et l'instauration d'un comité de surveillance des infections nosocomiales et de la gestion de la résistance des bactéries aux antibiotiques.

### **Aux praticiens hospitaliers :**

- Respecter les règles générales de prescriptions des antibiotiques (choix adéquat, posologie, dosage, terrain du patient, et coût du traitement.)
- Informer et sensibiliser le public à l'usage abusive et incontrôlé des antibiotiques ; c'est-à-dire éduquer la population pour éviter ou diminuer l'automédication qui accumule fréquemment la résistance bactérienne.

### **A la population :**

- Respecter et suivre scrupuleusement les conseils médicaux.
- Rechercher toujours les centres de santé, les conseils médicaux ou toute structure sanitaire en cas de maladie et éviter en toute circonstance l'utilisation anarchique des antibiotiques.

Respecter toujours les heures de prise et la posologie des antibiotiques à prendre.

## **VII- Références Bibliographiques**

### **1-Sonafi avantis (ZOOM santé) : Prévention et traitements**

11.05.2004 ou encore [http:// WWW. ZOOM santé.](http://WWW.ZOOMsanté.com/content/1,,SFR_GENFRAFRASPF311SFR)

[com/content/1,,SFR GENFRAFRASPF311SFR](http://WWW.ZOOMsanté.com/content/1,,SFR_GENFRAFRASPF311SFR)

[100667...02 /08/2005.](http://WWW.ZOOMsanté.com/content/1,,SFR_GENFRAFRASPF311SFR)

2- Pichard E., Minta D.

Cours de maladies infectieuses – Bamako, FMPOS, 2006.

### **3- Carlet J., Cordonnier C., Acar J., Choutet P..**

Recommandations pour la pratique clinique ANAES août 1996

Le bon usage des antibiotiques a l'hôpital

Recommandation pour maîtriser le développement de la résistance

bactérienne. Page3, 4, 5,6/10

<http://www.med.univ->

[rennes1.fr/uv/snfcpr/pratique/recommandations/recommandation...31/07/2005.](http://www.med.univ-rennes1.fr/uv/snfcpr/pratique/recommandations/recommandation...31/07/2005)

4-Ouattara O.

- Contribution à l'étude de la consommation des médicaments au Mali.

Thèse Med, Bamako, 1990.

5-Pinchon TM, Emerique PDe, Mange C.

- Consommation d'antibiotiques et profil de la sensibilité de quelques microorganismes, dans un centre hospitalier général.

Med Mal Infect 1993 ; 23 : 360-6.

6- Konaté A.

- Etude de la prescription et de la distribution des antibiotiques à l'hôpital

Gabriel Toure. Thèse, Pharm. Bamako; 2003 ; 5.

7- PHILLIPON A.

Faculté de médecine Cochin- Port-Royal, université Paris -V

## Cours de bactériologie générale

ANATOMIE-STRUCTURE page 1.....8/9 :19/02/2006.

<http://www.microbes-edu.org/etudiant/anatomie.html>

<http://www.asmusa.org/mbrsrc/archive/SIGNIFICANT.htm#1956>

8 - DUVAL J., SOUSSY C. – J.

Abrégé d'antibiothérapie, 4<sup>e</sup> édition. Paris : Masson, 1990 ; 188P.

9-Vulgaris-Medical

- La connaissance médicale dans un langage accessible a tous.
- VulgarisMedical-Encyclopedie Antibiotique [generalites].htm

Date de dernière modification : 07/02/2005.

### **10 -CUCL : Cliniques Universitaires Saint-Luc.**

-Recommandations pour l'utilisation des antibiotiques. Janvier 2003 (1<sup>ère</sup> édition). Page 5, 12,13...

11-BERGOGNE-BEREZIN E. et DELLAMOU P.

Antibiothérapie en pratique clinique, 9<sup>e</sup> édition. Paris : Masson, 1996 ; 512p.

12- Chartier P.

Questions et réponses- D'ou vient la pénicilline ?

<http://www.cybersciences.com/cyber/2.0/Q2228.asp> page1/2...09/02/2005.

13-(Extrait de l'article du Dr J. L. Dallala. Revue<<Bien être et santé >>).

Les antibiotiques, date de dernière modification : 01/03/2000.

<File:///F:\les antibiotiques.htm> page1, 4,5/6. . . 03/03/2006

14- Responsables : Pr. P. Tulkens et A. Spinewine – Contact :

tulkens@facm.ucl.ac.be. et [anne.spinewine@facm.ucl.ac.be](mailto:anne.spinewine@facm.ucl.ac.be)

UCL : Université Catholique de Louvain

Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux.

Pharmacologie spéciale : les pénicillines ou



<http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLS/Beta-lactames/PLS-penicillines.html> dernière mise à jour : 05/08/2002.

15-Antandou et Somboro J M.

- Nature et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées au laboratoire de biologie médicale du centre National d'appui à la lutte contre la maladie en 2004, 28p-04.

16- BERCHE P.

Les bactéries responsables selon la localisation l'infection. In : BERCHE P, GAILLARD JL et SIMONET M, eds. Bactériologie : les bactéries des infections humaines. Paris ; Flammarion, 1988 ; 519-71.

17-Direction de la pharmacie et du médicament

Formulaire Thérapeutique National : liste national des médicaments essentiels. Bamako ; 2006.

18-DOROSZ P.

- Guide pratique des médicaments : eds. Antibiotiques et antibactériens. Paris ; 26<sup>ème</sup> édition; 2006 : 67-223.

19- Polard E.

- La pharmacovigilance des antibiotiques. Lett pharmacol 2005 ; 19 : 50-5.

20- Tankoua Y.

- Evaluation de l'antibiothérapie dans le service de médecine interne de l'hôpital national du point-G de Bamako, Mali. Thèse Pharm, Bamako; 1992.

21- N'diaye S.

-Utilisation des antibiotiques au service des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar –Thèse Pharm, Dakar, 24.

**22- Kiouba JC.**

-Usage des antibiotiques en milieu hospitalier.

Thèse Pharm, Bamako; 2003.

23- Ouedraogo M.

- Contribution à l'amélioration de l'antibiothérapie dans le district de Bamako : Analyse de la consommation des antibiotiques dans les officines Carrefour de Lafiabougou et les Hirondelles. Thèse Pharm, Bamako, 1997.

24-Sissoko R.

-Antibiothérapie dans le service de traumatologie de l'hôpital Gabriel Toure Thèse Pharm, Bamako, 2000.

25-Musey K, Akafomo K.

-Auto-contrôle de l'antibiothérapie: Evaluation d'un système de suivi informatisé. *Med Mal Infect* 1990 ; 20: 25-32.

26-Amadou H.

-Etude de la prescription médicamenteuse à Niamey Thèse Med, Niamey, 1992.

27-Morton DJ et Langtonsa

-Antibiotic prescribing in Zimbabwe, *Cent Afr J, Med* 1985; 31: 249-50.

**28- Qualité de la prescription et de la dispensation des médicaments au Mali. Rapport d'enquête 2000. Page 43, Juillet à septembre 2000, 9<sup>ème</sup> édition**

**29-Formation initiale et continue des prescripteurs et dispensateurs des médicaments. Guide du formateur annexes page 6 - 9.**

## Fiche signalétique

**Nom** : DIARRA

**Prénom** : KASSOUMOU F.

**Titre de la thèse** :

Étude de la prescription, de la disponibilité et de la dispensation des antibiotiques à la Pharmacie hospitalière du CHU de Point-G.

**Pays d'origine** : Mali

**Ville de soutenance** : Bamako

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie du Mali.

**Secteur d'intérêt** : thérapeutiques: Médecine interne ; services de chirurgies ; Pharmacie chimique, DPM, PPM

**Résumé**

Nous avons effectué une étude longitudinale allant du 15 Novembre 2005 au 8 Septembre 2006 à la Pharmacie hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire du Point G. Mille 1000 ordonnances ont été colligés. La plus grande majorité de nos ordonnances était prescrite dans les services de médecines avec 55,4 %. Les Faisant fonction d'internes étaient majoritaires pour les prescriptions soit 43,8 % contre 38,4 % les médecins. La majorité de nos ordonnances ne répondaient pas aux critères d'une bonne ordonnance. 6,3 % des prescriptions comportaient l'âge du patient et seulement dans 0,6 % le poids était mentionné. La durée du traitement n'était pas spécifiée dans la majorité des cas soit 37,8 %. Les formes orales furent les plus utilisées avec 57 %. Les médicaments génériques ont été les plus prescrits 93,7 %.

65,5 % des ordonnances étaient intégralement disponibles et dispensées à la pharmacie.

Les classes d'antibiotiques les plus prescrites étaient les  $\beta$ -lactamines 59,6 % suivis par les fluoroquinolones 32,8 % et les nitrothiazolés 28,8 %. La mono antibiothérapie était la plus adoptée avec 61 % de nos ordonnances. L'amoxicilline a été l'antibiotique la plus prescrit avec 35,5 % suivie de la ciprofloxacine 32,5 % et du métronidazole 28,8 %. Le coût moyen du traitement d'antibiotique a été compris entre 1000 et 5000fcfa.

**Mots clés** : Prescription- Dispensation- Antibiotiques- Hôpital.

Annexes:

**Tableau XVIII:** antibiotiques ayant une bonne diffusion selon les tissus :

Tissu	os	Urinaire	LCR	prostate	Bile
Ampicillines	Fluoroquinolone	Quinolones	Chloramphénicol	Quinolones	Ampicillines
Chloramphénicol	Rifamycines	Cotrimoxazole	Sulfamide	Cotrimoxazole	Ceftriaxone
Cyclines	Acide fusidique	Nitrofuranes	Ampicillines	Cyclines	Thiamprone
Macrolides	Fosfomycine	Aminosides	Fosfomycine		Doxycycline
Rifamycines	lincocine	Fosfomycine			Minocycline
Fosfomycine		Imidazoles			Rifamycines
Sulfamide					Pefloxacin
Quinolones					Acide fusidique
Imidazoles					
Acide fusidique					

**Tableau N°XIX : Eléments bactériologiques ou choix d'un antibiotique**

	Streptocoque	Staphylocoqu	Entérobactéries	Anaérobies	
	s	es		Gram +	Gram-
Pénicilline G	+++	-	-	+++	+/-
Pénicilline V					
Pénicilline M	+	+++	-	+	-
Pénicilline A	++	-	++	+	-
Amoxicilline + acide clavulanique	++	+	++	++	++
Céphalosporines 1 <sup>ère</sup> génération	+/-	+	++	-	-
Urédopénicillines	++	-	++	++	+
Céphalosporines 3 <sup>ème</sup> génération	+/-	-	+++	+	+
Aminosides	+/-	+	++	-	-
Macrolides	++	+	-	++	+/-
Synergistines	++	+++	-	++	+
Vancomycine	++	+++	-	+	-
Métronidazole	-	-	-	+	+++
Quinolones 2 <sup>ème</sup> génération	-	++	++	-	-
Sulfaméthoxazole + triméthoprim	++	-	++	+	+

+++ : très bonne activité, antibiotique de premier choix ; ++ : bonne activité, alternative au premier choix ; +/- : activité souvent adéquate, selon le contexte ; - ; inactif ou non recommandé.

**Tableau N°XX** : Responsabilités des germes en fonction de la localisation septique

<b>POUMONS</b>	<b>Sujet sain</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>pneumocoque</i> + + +</li> <li>• <i>haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>legionella pneumophila</i></li> <li>• <i>mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>• <i>chlamydia</i></li> </ul>
	<b>Pneumopathies D'&lt;&lt; inhalation&gt;&gt;</b>	<p><b><u>Anaérobies :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>clostridium</i></li> <li>• <i>fusobacterium</i></li> <li>• <i>peptostreptococcus</i></li> <li>• <i>Bactéroïdes melaninogenicus</i></li> <li>• <i>Staphylocoque</i></li> </ul>
	<b>Bronchitique chronique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pneumocoque</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i> + +</li> </ul>
	<b>Infections rhinopharyngées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptocoque A</i> + + + (C,G)</li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i> + +</li> </ul>
<b>SPHERE O.R.L</b>	<b>Otitis moyennes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pneumocoque</i></li> <li>• <i>Pneumocoque</i> + + +</li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Streptocoque A</i></li> <li>• <i>Entérobactéries</i></li> </ul>



**INFECTION DENTAIRE**

**Anaérobies**

**MENINGITES  
PURULENTES**

**Primitives**

- *Méningocoque* + + +
- *Pneumocoque*
- *Haemophilus influenzae (enfant)*

**Secondaires**

- *Staphylocoque doré*
- *Entérobactéries*

**Récidivantes**

- *Pneumocoque* + + +

**Bases chez la femme**

- *E. coli* + + +
- *Proteus mirabilis*
- *E. coll*

**INFECTIONS URINAIRES**

**Prostatites aiguës**

- *Klebsiella*
- *Streptocoque D*
- *Staphylocoque doré*
- *Bacilles Gram –*

**Infections urinaires hautes**

- *gonocoque*
- *chlamydia*
- *Mycoplasme T*
- *Trichomonas*
- *Staphylocoque doré* + + +
- *Entérobactéries* + +
- *Bacille pyocyanique*
- *Streptocoques A, B, D*

**ENDOCARDITES**

**Aiguës**

**Subaiguës**

- *Streptocoque hémolytiques* + + + (*sanguis, mitis, ...*)
- *Streptocoques D*

**Impétigo**

- *streptocoque A (C, G)*
- *Staphylocoque doré*
- *Streptocoque A (C, G)* + + +

**Erysipède  
Pustules Anthrax**

- *Staphylocoque doré*
- *bacille pyocyanique*
- *Streptocoque B*
- *Entérobactéries*

**INFECTIONS CUTANEO-MUQUESES**

**Tissus préalablement lésés**

**INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES**

- *Staphylocoque doré + + +*
- *Streptocoque B hémolytique*
- *Gonocoque*
- *Bacille pyocyanique*
- *Streptocoques D*
- *Bactéroïdes*

**Infections biliaires**

**INFECTIONS HEPATO-BILIAIRES ET DIGESTIVES**

**Suppurations Hépatiques  
Infections et toxico-infections  
Intestinales aiguës**

*(souvent en association)*

**Infection diverticulaires et péritonéales**

- *Streptocoques D*
- *Bactéroïdes*
- *Salmonelles + + +*
- *Shigelles + + +*
- *Colibacilles*
- *Yershinia enterocolitica*
- *entérobactéries*
- *streptocoque D*
- *Bactéroïdes*

Tableau N°XXI: contre indication des antibiotiques

ANTIBIOTIQUE	Femme enceinte	Femme allaitante	Insuffisance rénale	Myasthénie	Déficit en G6PD	Porphyries	Lupus érythémateux
Ac. NALIDISIQUE	X	X	RMP				
AMINOSIDES	T1, T2, T3		FRP	X			
CEPHALOSPORINES			RMP				
CHLORAMPHE NICOL	T1, T2, T3	X			X		
COTRIMOXAZOLE	T1, T2, T3	X	RMP		X	X	
CYCLINES	T1, T2, T3	X	X				
FOSFOMYCINE			RMP				
ISONIAZIDE	T1	X	RMP			X	
METRONIDAZOLE	T1	NON CONSEIL	RMP				
NITROFURANES	T3		RMP		X		
NOVOBIOCINE		X				X	
PENICILLINES			RMP				X
POLYPEPTIDES	X	X	RMP	X			
QUINOLONES	T1, T3	X		X	X		
RIFAMPICINE	T1					X	
SULFAMIDES	T1, T2, T3	X	RMP		X	X	
VANCOMYCINE			FRP				

(a) Grossesse : T1= 1<sup>er</sup> trimestre ; T2= 2<sup>ème</sup> trimestre ; T3= 3<sup>ème</sup> trimestre.

X= contre indication absolue ; FRP : Médicaments dont la posologie doit être fortement réduite chez l'insuffisant rénal ; RMP : Médicaments dont la posologie doit être faiblement réduite chez l'insuffisant rénal.

**Tableau XXII : Liste des antibiotiques disponibles avec prix de vente unitaire a la pharmacie hospitalière de point G entre Décembre 2005 et octobre 2006 :**

Désignation	Présentation et dosage	Prix de vente unitaire en FCFA
Amoxicilline	P/10gel / 500mg	350
Amoxicilline	Fl de 1g inject.	550
Amoxicilline	Fl de 500mg inject.	355
Amoxicilline	Sp. de 250mg	600
Amoxicilline	Sp. de 125mg	505
Ampicilline	Fl. De 1g inject.	125
Benzathine penicilline	Fl de 2,4 MUI	250
Benzathine penicilline	Fl de 1,2 MUI	125
Benzyl-penicilline	Fl de 1M	65
Ceftriaxone	Fl de 500mg	350
Ceftriaxone	Fl de 1g	1730
Chloramphenicol	sachet/20cp / 250mg	250
Chloramphenico Huileux	Fl de 500mg	1175
Cefotaxime(Kefotax)	Fl de 1g	3100

Mesporin	Fl de 1000mg	5365
Mesporin	Fl de 2000mg	10065
Penicilline v	P/20cp/ 250mg	225
Penicilline v (oracilline)	Sachet / 20cp/250mg	335
Oxacilline	P/10gel / 500mg	800
Ciprofloxacine	Fl de 200mg/100ml	1050
Ciprofloxacine	P/10cp / 500mg	800
Ciprofloxacine	Sachet/ 20cp/ 250mg	420
Cotrimoxazole	P/10cp / 480mg	170
Cotrimoxazole	Sachet/20cp/ 480mg	130
Cotrimoxazole	Sp. de 240mg /40ml	550
Doxycycline	Sachet/20cp / 100mg	150
Doxycycline	P/10cp / 100mg	225
Erythromycine	P/10cp / 500mg	595
Erythromycine	Sachet/20cp / 500mg	935
Gentamycine	Amp de 80mg	110
Gentamycine	Collyre 1fl	350
Griseofulvine	Sachet/20cp/ 500mg	830
Metronidazole	P/10cp / 250mg	125
Metronidazole	Sachet/20cp / 250mg	100
Metronidazole	Fl de500mg / 100ml	400
Metronidazole	Sp. de 100mg/ 100ml	365
Metronidazole	Sachet/14ovules	225

## **BONNES PRATIQUES DE PRESCRIPTIONS**

### **I. Le traitement :**

#### **Quelques règles générales de prescriptions :**

- 1- Etablir un diagnostic exact : pas de prescription sans interrogatoire et examens cliniques préalable.
- 2- décider si un traitement médicamenteux est nécessaire
- 3- choisir le meilleur médicament disponible
- 4- choisir la forme la mieux adaptée
- 5- prescrire en Dénomination Commune Internationale (DCI)
- 6- Prescrire le médicament en quantité suffisante
- 7- Assurer le suivi du traitement

### **II. Rédiger clairement l'ordonnance.**

#### **1- Recommandations générales**

- l'ordonnance doit être : lisible et compréhensible pour le patient et pour la personne en charge de dispenser les médicaments.
- Elle doit être rédigée sur une vraie feuille de papier.

#### **2-L' ordonnance doit comporter les mentions suivantes :**

- ✚ La date
- ✚ Nom et qualité du prescripteur,
- ✚ Le nom, le prénom, le sexe, l'âge, le poids, et l'état particulier du patient (grossesse, allaitement, allergies connues,...)
- ✚ Le nom du médicament, sans abréviation, sous sa DCI,
- ✚ La posologie,
- ✚ Rédigée de façon précise en indiquant :

- La présentation (comprimés, ampoules, pommade,...)
- Le dosage du médicament
- Le nombre de prise par jour
- La voie d'administration
- La durée du traitement,
- ET la dose totale prescrite si (nécessaire).

## 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 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 ma connaissance 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'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure!**