

UNIVERSITE DE BAMAKO
Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-
Stomatologie

Année Universitaire 2007-2008

Thèse N^o /...../

TITRE

**ANTIBIOTHERAPIE DANS LE SERVICE DE
CHIRURGIE GENERALE DU CHU GABRIEL
TOURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le / / /2008 à ...devant la Faculté
de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali

Par Monsieur Antarou LY
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

Jury

Président : Professeur Flabou BOUGOUDOGO
Membre : Docteur Lassana KANTE
Co-directeur : Docteur Dramane KONE
Directeur : Professeur Gangaly DIALLO

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Avant de commencer nos dédicaces rendons grâce a DIEU et à son prophète Mohamed (Paix et Bénédiction de Dieu sur Lui) de nous avoir permis de réaliser ce travail.

Je dédie ce travail à :

Feu Le Dr Hama Boubacar Yobi

Tonton, je te dédie personnellement ce travail, malgré ton absence tu restes et resteras présent dans nos esprits et cela pour toujours .Dort en paix et que Dieu te bénisse.

Mes chers parents (Aminata Boubakar Yobi et Samboal Amadou)

Pour votre grande affection et vos prières

Pour les efforts consentis et pour les conseils que vous m'avez prodigué

Je vous dis infiniment merci.

Puissiez-vous bénéficier encore longtemps de ce modeste travail dont le fruit est le vôtre.

Ma grand-mère chérie

Aï, les mots me manquent pour t'exprimer tout l'amour que je te porte. Merci pour tes prières et tes conseils.je t'aime tellement.

Mes oncles et tantes (Yobi Kadidia, Yobi Djenneba, Yobi Antarou, Yobi Awa, Djénéba Amadou et Ramata Amadou)

Pour vos conseils et vos encouragements et pour le soutien moral et matériel, trouvez ici ma sincère reconnaissance.

Mes frères et sœurs (Bouba, Fadima, Ibrahim, Kadidia, Hamidou, Idrissa, Welhorê)

Merci pour tout votre soutien durant ces longues années d'étude. Ce travail est aussi le vôtre. Restons solidaires.

Tous mes cousins et cousines

Toumani Sidibé et Kalifa Doumbia

Plus que des amis nous sommes devenus des frères. On a passé des moments merveilleux ensemble. Restons solidaires et bonne carrière professionnelle à vous.

Issa Sidibé

Pour toutes ces années passées ensemble, pour ton soutien et ta sympathie je te dis merci professeur.

Dahirou Tall

On s'est connu à un moment difficile de notre thèse, mais par la grâce de Dieu tout a fini par s'arranger. Bonne carrière professionnelle mon frère.

Mes amis

Ibrahim, Claude, Yacouba, Herman, Alou, Modibo, Dramane, Ousmane, Zongo... pour ces années passées ensemble et pour votre sympathie.

Mes amies

Coumbo, Aïda, Kazirath, Mireille, Nicole, Awa, Patricia, Houreratou, Sira, Linda... pour votre amitié et vos encouragements.

La promotion Drissa Diallo

Pour toutes ces belles années que nous avons passé ensemble au cours de notre formation. Courage et plein succès dans vos carrières respectives.

Toute la communauté Burkinabê de Bamako

Au peuple Malien

Pour l'accueil fraternel que j'ai reçu et pour l'hospitalité.

Mes remerciements les plus sincères s'adressent à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail :

Au corps professoral de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) de Bamako,

Pour l'enseignement et la formation reçue.

Au Professeur Gangaly Diallo,

Pour m'avoir accepté dans votre service et pour l'encadrement reçu.

Au Docteur Dramane Koné

Votre amour pour le travail et votre esprit d'ouverture ont suscité notre admiration, nous avons pu bénéficier de vos connaissances et de votre encadrement. Recevez toute notre gratitude et notre reconnaissance.

Aux Docteur Kallé Awa Dembélé et Souaré Salimata Sissoko

Sincères remerciements pour votre contribution à la réalisation de ce travail et pour l'ambiance qui a régné durant les mois que nous avons passé dans votre service.

Au Docteur Lassana Kanté

Pour votre disponibilité et pour l'encadrement reçu.

A tout le Personnel de la Pharmacie du CHU Gabriel Touré en l'occurrence **Tonton Bah, Tonton Salim, Moussa Traoré, Keïta, Camara, Mme Keïta, Angéline, Mariama Traoré, Major Maïga, Sidibé, Wara.**

A tous les étudiants stagiaires à la Pharmacie du CHU Gabriel Touré (**Mody Cissé, Achille Mavoah, Sylvestre, Haïdara, Kanta, Salam, Ibrim, Lassi**)

Courage et plein succès dans vos carrières respectives.

A la famille Sidibé

Merci de m'avoir accueilli parmi vous. Soyez rassurés de ma profonde gratitude et de ma grande reconnaissance.

A ma voisine Halima et son mari, sa fille Fatouma et sa sœur Azahara

Pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble, plein succès dans vos études et vos carrières respectives.

Aux honorables membres du Jury

A notre maître et président du jury le Professeur Flabou BOUGOUDOGO

- **Professeur en Bactériologie et Virologie,**
- **Directeur Général de l'INRSP,**
- **Responsable du cours de Bactériologie et Virologie à la FMPOS**
- C'est un grand plaisir et un honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré votre calendrier très chargé.
- Nous avons été profondément marqués par votre abord facile, votre générosité, votre disponibilité et votre sollicitude.
- Nous sommes fiers de l'enseignement de qualité que vous nous avez délivré.
- Vos conseils et remarques ont été d'une grande utilité à l'amélioration de ce travail,
- Qu'il nous soit permis cher maître de vous exprimer notre profonde gratitude.
-

A notre Maître et Directeur de thèse

Le Professeur Gangaly DIALLO

Professeur Titulaire en Chirurgie Viscérale

Médecin Colonel des Forces Armées du Mali

Chirurgien des Armées

Chef de Service de Chirurgie Générale du CHU Gabriel Touré

Chevalier de l'Ordre National de la Santé

Cher Maître :

Nous tenons à vous dire toute notre reconnaissance pour avoir accepté de diriger ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre abord facile, votre simplicité, votre sollicitude ainsi que vos qualités humaines et scientifiques n'ont d'égal que notre admiration.

Nous sommes fiers de compter parmi vos étudiants.

Soyez assuré ici de notre profonde gratitude.

A notre maître et Co-directeur de thèse le Docteur Dramane KONE
-Pharmacien hospitalier au CHU-Gabriel Touré de Bamako,
-Pharmacien spécialisé dans la dispensation des antirétroviraux au CHU-
Gabriel Touré de Bamako,

Cher maître

C'est un honneur et un grand plaisir que vous nous faites d'avoir accepté de co-diriger ce travail dont vous êtes d'ailleurs l'instigateur.

Tout au long de notre cheminement vous nous avez montré l'intérêt ainsi que le sens de la précision et de la rigueur dans le travail. Nous avons été fascinés par votre patience, votre sens de la responsabilité, votre disponibilité, votre amour du travail bien fait. Chaque échange avec vous était une occasion d'enrichissements.

Soyez assuré cher maître de nos sentiments de profond respect.

SOMMAIRE

1-INTRODUCTION	1
2-Objectifs	3
2-1-Objectif général	3
2-2-Objectifs spécifiques	3
3-GENERALITES	5
3-1-Définition de quelques termes	6
3-2-Historique des antibiotiques	7
3-3-Définition des antibiotiques	9
3-4-Classification des antibiotiques	11
3-5-Dispositions relatives à la prescription des antibiotiques	24
3-5-1-Règles d'utilisation des antibiotiques	28
3-5-2-Règles générales de prescription des antibiotiques	31
4-METHODOLOGIE	35
4-1-Matériel	35
4-1-1-Cadre de l'étude	35
4-2-Méthode	36
4-2-1-Type et période de l'étude	37
4-2-2-Population de l'étude	37
4-2-2-1-Critères d'inclusion	37
4-2-2-1-Critères de non inclusion	37
4-2-3-Echantillonnage	37
4-2-4-L'enquête	38
4-2-5-Saisie et analyse des données	38

5-RESULTATS	39
6-COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	56
7-CONCLUSION et RECOMMANDATIONS	64
8-REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	67
9-ANNEXES	75

1- INTRODUCTION

Depuis que les médicaments anti-infectieux sont utilisés, la résistance des micro-organismes (bactéries, champignons, parasites mais également virus) à ces médicaments n'a cessé d'augmenter. Cette évolution a été particulièrement spectaculaire pour les antibiotiques (ATB) depuis une vingtaine d'années. En 2000, on comptait environ 50% de souches résistantes en France [1].

La pathologie infectieuse reste relativement élevée surtout dans les pays en voie de développement comme le Mali [2]. Les antibiotiques (ATB) constituent une part importante de la prescription médicamenteuse [3].

Les antibiotiques sont des substances chimiques qui ont une action spécifique avec un pouvoir destructeur sur les micro-organismes. En 1928, débute l'ère des ATB par la découverte de la pénicilline par **FLEMMING**. Suivirent plus tard les découvertes d'autres molécules [4, 5, 6, 7].

Les ATB ont ouvert une nouvelle voie dans la lutte contre de nombreuses maladies qui étaient considérées comme incurables à l'époque. L'utilisation judicieuse de ces médicaments a permis d'améliorer la durée et la qualité de la vie humaine. Aujourd'hui, la pratique de l'antibiothérapie à travers le monde suscite de sérieuses inquiétudes. Des études ont montré que plus de 50% des prescriptions d'agents antibactériens sont inappropriés [8]. La prescription des ATB sur des critères de suspicion pose différents problèmes qui sont :

- les effets secondaires ;
- le risque de dépenses inutiles
- et surtout l'émergence des germes multi résistants [9, 10, 11].

La pratique des examens bactériologiques reste relativement peu élevée. Les auteurs d'Abidjan estiment à 39% cette pratique au CHU de Cocody [12, 13].

Les ATB représentent 18,5% des dépenses en médicaments à Bamako, 26% au Bangladesh, 26,2% à Remiremont et 20 à 28% en Algérie [14].

Le Mali à l'instar des autres pays en développement de l'Afrique subsaharienne connaît de sérieuses difficultés économiques qui influencent négativement la qualité des prestations de soins.

Les inconvénients de l'antibiothérapie sont majorés en milieu hospitalier où on retrouve :

- un taux de prescriptions plus important;
- des pathologies plus graves
- des germes multi résistants [2, 15 ,16].

L'Hôpital Gabriel Touré est un centre hospitalier universitaire, assurant la formation des étudiants en médecine et pharmacie et du personnel infirmier. Aucune étude globale sur l'antibiothérapie n'avait encore été faite dans le service de Chirurgie Générale.

Notre étude réalisée dans ce service avait pour but d'analyser l'antibiothérapie chez les patients hospitalisés. Les résultats attendus étaient une meilleure connaissance de la prescription des ATB dans ce service en vue de faire d'éventuelles propositions de prise en charge des patients.

Nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

OBJECTIFS

2-OBJECTIFS DE L'ETUDE

2-1-Objectif général

Etudier l'antibiothérapie chez les patients hospitalisés dans le service de chirurgie générale du C.H.U.G.T

2-2-Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence de prescription des antibiotiques ;
- Décrire les pathologies rencontrées
- Identifier les antibiotiques prescrits et leurs classes thérapeutiques
- Identifier les formes galéniques et les voies d'administration des antibiotiques ;
- Déterminer le coût moyen du traitement à base des antibiotiques.

GENERALITES

3-GÉNÉRALITÉS

3-1- DEFINITION DE QUELQUES TERMES :

La médecine :

C'est l'ensemble des connaissances concernant les maladies, les traumatismes, les infirmités et leurs traitements.

La médecine se préoccupe aussi bien des causes des maladies, de leurs modes de contamination que de leur fréquence, de leur diagnostic, de leur évolution, de leur prévention et de leur traitement [17].

La pharmacie : Pharmakon (poison, remède)

Branche des sciences médicales qui a trait à la conception, à la préparation et à la distribution des médicaments.

La pharmacie est exercée exclusivement sous la responsabilité de pharmaciens diplômés, dans les pharmacies de ville, les hôpitaux, l'industrie pharmaceutique et dans le circuit de distribution des médicaments (grossistes, notamment).

Les pharmaciens biologistes réalisent des analyses médicales à visée diagnostique et pronostique.

C'est la science qui concerne la recherche, l'étude de la préparation et la mise en circulation des médicaments [17].

Le médicament :

Substance dont l'administration à un patient prévient une maladie (chimio prophylaxie, vaccination, sérothérapie), corrige un symptôme, traite la cause d'une affection de l'organisme ou sert à établir un diagnostic (produit de contraste...) sans trop produire d'effets indésirables [18].

Le dispositif médical :

Le terme dispositif médical est utilisé pour remplacer l'appellation de Matériel médicochirurgical [19].

On entend par dispositif médical :

« Tout instrument, appareil ou équipement, matière ou autre article

- Utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci,
- Destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme, uniquement ou principalement à des fins :
 - de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
 - de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
 - d'étude ou de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
 - de maîtrise de la conception,

Et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques, ni par le métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens »^[20]

3-2-HISTORIQUE

L'historique des antibiotiques a débuté en 1875 avec la classification des bactéries de COHN.

Dans les années 1880, **LOUIS PASTEUR** constata que les cultures des bactéries charbonneuses poussaient difficilement lorsqu'elles étaient souillées par certaines bactéries saprophytes.

Cette notion de concurrence vitale est à l'origine de la découverte des antibiotiques (anti =contre, bios =vie).

Le médecin britannique Sir Alexandre Fleming fit des recherches, remarquables en bactériologie et en chimiothérapie. Cependant, ce fut le 3 septembre 1928

qu'il découvrit que les bactéries ne croissaient pas en présence de la moisissure *pénicillium*.

Le bactériologue constata que la moisissure étudiée à l'aide d'un microscope appartenait à la famille du *Pénicillium notatum*.

Dix ans plus tard, **Howard Walter Florey**, pathologiste britannique, et **Ernst Boris Chain** biochimiste et pathologiste d'origine allemande réussirent à isoler l'agent actif de la pénicilline à l'aide d'une fraction de moisissure. Ils obtenaient les premiers résultats positifs en injectant ce premier antibiotique à des Hommes.

Ce n'est qu'à la fin de la deuxième guerre mondiale que la pénicilline est devenue le premier antibiotique à être utilisé, de façon, répandue, dans le traitement des septicémies à staphylocoque et dans les méningites en intrarachidiennes.

En 1935, l'allemand **Domagk** a utilisé le premier anti métabolite produit synthétiquement (la sulfanilamide). Cet antibiotique fut employé pour traiter les fièvres puerpérales et les septicémies post partum à streptocoques fréquentes et fatales à cette époque.

En 1944, **Schatz, Bugie et Wakeman** ont découvert la substance antibactérienne à spectre plus large que la pénicilline, la streptomycine, premier antituberculeux efficace.

Entre 1945 et la fin des années 1980, le rythme de la création de nouveaux antimicrobiens devançait la progression de la résistance que développaient les bactéries. Dans les années 1950 et 1970, on a découvert de nouvelles catégories d'antibiotiques, le chloramphénicol actif sur le bacille typhique sera utilisé dans le traitement des fièvres typhoïde et paratyphoïde ; les tétracyclines ont été synthétisées à partir du *Streptomyces albo-niger* par **Duggar** ; la méthylcycline (1961), la doxycycline (1965).

Ainsi, la méticilline et l'oxacilline ont été obtenues en 1960, la dicloxacilline en 1965. La pénicilline G ayant un spectre étroit, des pénicillines à spectre large ont été synthétisées : métampicilline (1967) amoxicilline (1971).

La science médicale a alors utilisé les antibiotiques non seulement pour traiter les maladies, mais aussi pour donner accès à des interventions chirurgicales qui auraient été trop risquées sans la disponibilité d'antibiotiques permettant de combattre le risque accru d'infection.

A titre d'exemple, lors de greffes d'organes, on se fie aux antibiotiques pour combattre l'infection.

La recherche continue et on découvre de nouvelles thérapies tous les ans. Cependant, les bactéries vont inmanquablement développer une résistance aux nouveaux médicaments et ces derniers seront aussi inefficaces tôt ou tard.

3-3-DEFINITIONS DES ANTIBIOTIQUES [21,22] :

On a longtemps appelé antibiotiques toutes substances chimiques produites par un micro-organisme (bactérie ou champignon) et capable d'inhiber la croissance ou de détruire d'autres micro-organismes.

A l'heure actuelle, cette définition trop restrictive doit être abandonnée, car des substances obtenues par synthèse chimique possèdent les mêmes propriétés.

On appelle antibiotique toutes substances chimiques quelle que soit son origine, agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (antibiotiques antibactériens) ou des champignons (antibiotiques antifongiques).

Antiseptiques et Désinfectants :

Ce sont les agents antimicrobiens chimiques dont la toxicité brutale et peu sélective limite l'emploi.

- Les antiseptiques sont destinés à l'usage externe et sont capables d'entraîner la destruction de la flore de contamination (in vivo).
- Les désinfectants sont destinés à la désinfection des matériels et matière inerte in vitro.

Leur action est plus rapide que celle des antibiotiques. Il s'exerce à des concentrations élevées et ont une toxicité élevée pour être utilisés par voie générale.

3-3-1-Effets des antibiotiques [21] :

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 un antibiotique qui inhibe définitivement les bactéries.

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

3-3-2-Sites d'action des antibiotiques [21] :

Ces médicaments répondent à quatre grands mécanismes d'action. Ils peuvent ainsi :

(1) Perturber la formation de la paroi bactérienne : Pénicilline, Céphalosporines, Vancomycine, Polymyxine.

(2) Inhiber la synthèse protéique : Chloramphénicol, Streptomycine, Erythromycine...

(3) Bloquer la réplication de l'ADN bactérien : Quinolones, ou la synthèse de l'ARN : Rifampicine.

(4) Modifier le métabolisme énergétique de la bactérie : Sulfamides, Triméthoprime.

3-3-3-Notion de spectre [21] :

Les antibiotiques antibactériens ne sont pas indistinctement actifs sur toutes les espèces bactériennes. Il est donc nécessaire de définir leur spectre d'activité, c'est-à-dire la liste des espèces sur lesquelles ils sont actifs. Certains agissent sur la majorité des espèces pathogènes à gram positif et gram négatif : ils ont un spectre large.

D'autres ont une action plus limitée (antibiotique des bactéries à gram positif; antibiotique des bactéries à gram négatif) voire un spectre très étroit (antibiotique antistaphylococcique; antibiotique antituberculeux).

3-3-4-Antibiogramme [22] :

C'est l'étude in vitro de la sensibilité d'une souche bactérienne déterminée à l'égard de divers antibiotiques.

3-4-CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES [23] :

Les antibiotiques sont classés suivant leur structure de base, leur mécanisme d'action, leur activité et leurs propriétés pharmacologiques.

3.4.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane :

3.4.1.1 Les bêta-lactamines :

3.4.1.1.1 Pénicillines :

Les pénicillines du groupe G et V :

Il s'agit des molécules suivantes :

- Benzylpénicilline
- Forme retard : Benzathine pénicilline
- Pénicillines orales ou phénoxy-pénicillines : pénicilline V ou phénoxy-méthylpénicilline

Le spectre est étroit et limité aux bactéries à Gram positif (sauf staphylocoque producteur de pénicillinases) et cocci à Gram négatif comme les gonocoques et les méningocoques.

La pénicilline G est détruite par l'acidité gastrique et passe faiblement à travers la barrière méningée. Elle est éliminée sous forme active dans les urines environ 60%, c'est une élimination rapide.

Ces molécules se fixent sur les protéines dites PLP (protéines Liant les Pénicillines). L'effet bactéricide des bêta-lactamines résulte d'une lyse bactérienne conséquence de l'activation des enzymes qui s'ajoutent à l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane.

Les pénicillines du groupe M ou isoxazolylpénicillines :

- Mécicilline
- Oxacilline
- Cloxacilline
- Flucloxacilline

Encore appelées pénicillines résistantes à la pénicillinase du staphylocoque, ces molécules présentent un spectre étroit limité aux bactéries à Gram positif y compris les staphylocoques producteurs de pénicillinase et cocci à Gram négatif comme le gonocoque, méningocoque.

Les pénicillines du groupe A ou aminopénicillines :

- **Ampicilline et dérivés :**

Bacampicilline

Métampicilline

Pivampicilline

- **Analogues :** Amoxicilline; nombreux génériques

Elles présentent un spectre large qui comprend :

+ **Les bactéries à Gram positif :** les *streptocoques*, les *Clostridium perfringens*, et *Bacillus antracis*.

+ **Les bactéries à Gram négatif :** *Salmonella*, *Neisseria méningitidis*, *Escherichia coli* etc.

Les carboxypenicillines et ureidopenicillines :

Les carboxypenicillines :

- Carbenicilline
- Ticarcilline

Leur spectre comprend les cocci à Gram positif : les streptocoques des groupes A et D, staphylocoque non producteur de pénicillinase et les cocci à Gram négatif (*Neisseria*, *Haemophilus influenza*). Ces molécules sont bactéricides.

Les ureidopenicillines :

- Azlocilline
- Mezlocilline
- Piperacilline

Ils présentent un spectre d'activité identique à celui des carboxypenicillines. L'association d'un inhibiteur des bêta-lactamases (Tazobactam) à la piperacilline élargit le spectre aux staphylocoques oxacilline-sensibles, à l'ensemble des germes anaérobies et à certaines espèces de Gram négatif sécréteurs des bêta-lactamases telles que *Escherichia coli*, *Morganella morganii* etc [22].

3.4.1.1.2 Les céphalosporines : cepheids et oxacepheids :

Céphalosporines de 1^{ère} génération :

Elles sont classées en deux groupes suivant la voie d'administration :

Molécules inactives par voie orale (intra-musculaire IM et intraveineuse IV) :

Céfaloridine
Céfalotine
Céfazoline
Céfaceptrile
Céfapirine

Molécules actives par voie orale (pers os) :

Cefalezine
Cefadroxil
Cefaclor
Cefadrine
Cefatrizine

Elles ont un spectre large mais l'intérêt des céphalosporines réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif producteurs des céphalosporinases. Les céphalosporines sont inactives sur le *Bacille pyocyanique* et le *Pseudomonas aeruginosa*.

Céphalosporines de 2^{ème} génération :

Molécules inactives par voie orale :

Cefamandole

Cefoxitine

Cefotetan

Cefotiam

Molécule active par voie orale :

Cefuroxime

Le spectre est identique à celui de la 1^{ère} génération et il comprend le *Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, entérobactéries et les anaérobies etc.

Céphalosporines de 3^{ème} génération :

Molécules administrées par voie IM et IV :

Cefotaxime

Ceftriaxone

Ceftazidime

Cefoperazone

Ceftizoxime

Cefsulodine

Cefpirome

Molécules actives par voie orale :

Cefixime

Cefpodoxime

Leur spectre est davantage élargi sur les Gram négatif et il est globalement similaire ou inférieur aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération vis-à-vis des Gram positif (inactivité sur les entérocoques et staphylocoques résistants à l'oxacilline). Ces molécules sont actives sur la plupart des anaérobies de la flore buccale et digestive haute mais elles sont totalement dépourvues d'activité sur *Clostridium difficile* et *Bacteroides fragilis* [23].

Céphalosporines de 4^{ème} génération : céfépime

Elles se caractérisent par rapport aux précédentes par une meilleure stabilité vis-à-vis de certaines bêta-lactamases (céphalosporinases) ce qui leur confère une meilleure activité sur certaines espèces de Gram négatif telles *Serratia sp.* , *Entérobacter sp.*, *Citobacter sp.* et par une meilleure activité vis-à-vis des Gram positif (excepté les staphylocoques – oxacilline résistant). Leur activité vis-à-vis de *P. aeruginosa* est presque similaire à celui de la ceftazidime [23].

Oxacephem :

Un seul produit est disponible actuellement, c'est le (lactamoxef) inactif par voie orale.

Monobactam :

Inactif par voie orale :

Aztreonam

3.4.2. Inhibiteurs des bêta - lactamases :

- Acide clavulanique
- Tazobactam
- Sulbactam

Leur mécanisme est identique à une action suicide. En effet l'enzyme bêta-lactamase reconnaît son inhibiteur comme substrat. L'inhibiteur se lie à la serine du site actif de manière irréversible et provoque une double inactivation : sa propre inactivation et celle de l'enzyme. L'antibiotique bêta-lactamine non inactivé se fixe sur les PLP (protéines liant les pénicillines) et exerce son activité pharmacologique [23].

Association :

Amoxicilline + acide clavulanique

Ampicilline + sulbactam

Piperacilline + tazobactam

Ticarcilline + acide clavulanique

Fosfomycines :

- Fosfomycin
- Fosfomy trometamol

Le spectre est étroit et limité à staphylocoques résistants à l'oxacilline ou aux bactéries à Gram positif. La teicoplanine ne s'indique en remplacement de la vancomycine qu'en cas d'insuffisance rénale ou en relais pour un traitement prolongé d'infection de « site difficile » (ostéite) [23].

3.4.3 Antibiotiques alternant les membranes de l'enveloppe bactérienne :

3.4.3.1 Polymixines : deux molécules sont utilisées en thérapeutique :

- La colistine
- La polymixine B

Elles présentent un spectre étroit et limité aux bactéries à Gram négatif à l'exclusion des *proteus*, *Providencia*, *Serratia* et les anaérobies. Les molécules de polymixine ont une charge électropositive et agissent comme des détergents cationiques.

Elles se fixent sur les membranes externe et cytoplasmique des bactéries à Gram négatif. L'altération de ces deux membranes entraîne un trouble de perméabilité et une sortie des constituants intracellulaires, d'où l'effet bactéricide.

3.4.3.2 Bacitracine et Tyrothricine :

Ce sont des polypeptides cycliques actifs seulement sur les bactéries à Gram positif. Trop toxique pour être utilisés par voie générale, ils sont surtout utilisés dans les traitements locaux.

3.4.4 Antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques :

3.4.4.1 Aminositides : On a trois groupes :

- Aminosides administrables par voie générale : Streptomycine, Dihydrostreptomycine, Gentamycine, Tobramycine, Amikacine, Netilmycine, Sisomycine, Kanamycine, Dibékacine.
- Aminosides administrables par voie locale : Néomycine, Framycetine, Paromomycine.
- Aminocyclitols : Spectinomycine

Seuls trois aminosides sont disponibles : l'amikacine, la tobramycine et la gentamycine.

Le spectre est large et les aminosides ont une activité bactéricide. Elles se fixent au niveau du ribosome 30S et perturbent la lecture du code génétique lors de la synthèse.

3.4.4.2 Macrolides - Lincosamides – Streptogramides (MLS) :

- **Les macrolides** : ils sont classés en deux groupes.

Les molécules classiques :

- . Erythromycine
- . Oléandomycine
- . Spiramycine
- . Midécamycine
- . Josamycine
- . Roxythromycine

Les molécules nouvelles :

- . Clarithromycine
- . Azithromycine
- . Dirithromycine

- **Les lincosamides** : deux molécules seulement sont utilisées en thérapeutiques.

Il s'agit :

- . Clindamycine
- . Lincomycine

- **Les Streptogramides ou synergistines (A + B)** : Deux molécules sont actuellement utilisées en thérapeutique :

- . Pristinamycine
- . Virginamycine

Les MLS sont des antibiotiques bactériostatiques. Ils ont un spectre étroit et limité aux bactéries à Gram positif, en général les cocci (*staphylocoque*,

gonocoque...). Les lincosamides et les streptogramides sont essentiellement anti staphylococciques.

Les MLS agissent sur le ribosome bactérien 50S en empêchant la fixation du chloramphénicol (action antagoniste).

3.4.4.3 Tétracyclines :

Elles sont classées en deux groupes :

- Tétracyclines classiques :

- . Chlortétracycline
- . Lymécycline
- . Oxytétracycline
- . Rolitétracycline
- . Métacycline
- . Dimethylchlortétracycline

- Tétracyclines nouvelles :

- . Doxycycline
- . Minocycline

Ces deux molécules sont actuellement les plus utilisées en raison de leurs avantages pharmacocinétiques et bactériologiques (plus liposolubles et moins toxiques).

Le spectre est large et les germes sensibles sont :

- Les cocci à Gram positif et négatif
- Les bacilles à Gram négatif (*Brucella*, *Haemophilus*, les entérobactéries)
- Les bacilles à Gram positif
- Les *Chlamydia*, les *Mycoplasma*, les *Rickettsia*.

Antibiotiques bactériostatiques, ils inhibent la synthèse protéique par fixation à la fraction 30S et secondairement à la fraction 50S des ribosomes bactériens.

Les tétracyclines forment des chélates avec les cations des métaux bivalents (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+}), provoquant l'inhibition de nombreux systèmes enzymatiques bactériens.

3.4.4.4 Les phénicolés :

- Le chloramphénicol
- Le thiamphénicol

Le spectre est large et concerne les bactéries à Gram positif et négatif, les anaérobies et aérobies. Ils inhibent la synthèse des protéines par fixation au niveau du ribosome 50S. Cette activité est bactériostatique.

Le chloramphénicol est indiqué de préférence dans le traitement de la fièvre typhoïde ainsi celui des méningites à méningocoque et *Haemophilus influenza*.

3.4.4.5 Acide fusidique :

C'est le seul antibiotique de structure stéroïde utilisé en thérapeutique. Son spectre est étroit et limité aux bactéries à Gram positif en particulier le staphylocoque. La sélection rapide des souches résistantes fait que cet antibiotique est souvent associé avec les pénicillines du groupe M ou les aminosides.

3.4.5 Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques :

3.4.5.1 Quinolones :

Ce sont des molécules de synthèse utilisées surtout dans le traitement des infections urinaires. Elles sont réparties en deux groupes :

- Les quinolones de 1ère génération :

- . Acide nalidixique
- . Acide piromidique
- . Acide pipemidique
- . Acide oxolinique
- . Flumequine

Ces molécules sont actives sur les bacilles à Gram négatif principalement les entérobactéries.

- Les quinolones de 2^{ème} génération ou Fluoroquinolones :

- . Norfloxacin
- . Ciprofloxacine
- . Ofloxacine
- . Péfloxacin
- . Enoxacin
- . Sparfloxacine
- . Lomefloxacine

Ce sont des antibiotiques à spectre large et effet bactéricide. De façon générale, les fluoroquinolones ont une bonne activité vis à vis de nombreux Gram négatif ainsi que sur certains germes atypiques tels *Chlamydia sp.*, *Legionella sp.* Elles présentent par ailleurs une activité médiocre sur l'ensemble des Gram positifs et sont totalement dépourvues d'activité sur les anaérobies [23].

3.4.5.2 Les 5 Nitro-imidazolés :

Cinq molécules sont utilisées en thérapeutique :

- . Métronidazole
- . Secnidazole
- . Ornidazole
- . Tinidazole
- . Nimorazole

Ces produits sont connus comme antiparasitaires, actifs sur les amibes, les trichomonas. Ils sont actifs également sur la plupart des bactéries anaérobies comme les *Bactériodes*, *Fusobactérium*, *Clostridium*, *Veillonella* et sur d'autres bactéries comme *Gardenella vaginalis*, *Campylobacter*.

3.4.5.3 Nitrofuranes :

- Nitrofuranes urinaires :

- . Nitrofuratoine
- . Nifurtoinol

- Nitrofuranes intestinaux :

- . Nifuroxazide
- . Nifurzide
- **Traitements locaux :**
 - . Nifuratel
 - . Nifurfoline

Ce sont des antibiotiques à spectre large qui concerne le *Bacille pyocyannique*, les *Proteus* et les *Serratia*.

3.4.5.4 Rifampicines :

Deux produits sont utilisés en thérapeutique :

- . Rifampicine SV
- . Rifampicine

Leur spectre concerne les bacilles à Gram positif, les cocci à Gram négatif, bacilles Gram négatif et les mycobactéries.

3.4.6 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates :

3.4.6.1 Sulfamides :

Ce sont les premiers agents antibactériens de synthèse. On distingue les produits suivants :

- Sulfamides pour infections générales

- . Sulfadiazine
- . Sulfamoxole
- . Sulfamethoxyypyridazine

- Sulfamides pour infections urinaires :

- . Sulfamethizole
- . Sulfamethoxazole

- Sulfamides pour infections intestinales :

- . Sulfaguanidine
- . Sulfadoxine
- . Salazosulfapyridine

- Sulfamides pour infections Oto-rhino-laryngologies (ORL) :

- . Sulfafurazole
- . Sulfasuccinamide

Le spectre est large et concerne les cocci à Gram positif, les bacilles à Gram négatif dont les entérobactéries, *Chlamydia trachomatis*, des protozoaires (*Plasmodium*, *Toxoplasma*).

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques.

3.4.6.2 Diaminopyrimidines :

Le produit le plus utilisé est le Triméthoprime. Le spectre est large et son activité est bactériostatique. Il est surtout utilisé en association avec les sulfamides et cette association est bactéricide par effet synergique.

3.4.6.3 Associations :

- . Triméthoprime + Sulfamethoxazole
- . Triméthoprime + Sulfamoxole
- . Triméthoprime + Sulfametrol
- . Triméthoprime + Sulfadiazine
- . Sulfadoxine + pyrimethamine

3.4.7 Antituberculeux :

Ce sont des médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose. Six molécules sont principalement utilisées en thérapeutique :

- . Rifampicine
- . Isoniazide
- . Pyrazinamide
- . Streptomycine
- . Ethambutol
- . Thiacetazone

Ces molécules peuvent être associées entre elles. Trois associations sont commercialisées :

- . Ethambutol + Isoniazide
- . Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide

. Rifampicine + Isoniazide

Ces antibiotiques sont actifs sur les mycobactéries : *Mycobactérium tuberculosis*, *Mycobactérium bovis*, *Mycobactérium humanis*, *Mycobactérium africanum* etc.

3.4.8 Antifongiques :

- **Amphotericine B**

Deux molécules sont actuellement disponibles : l'Amphotericine B et l'Amphotericine B complexe lipidique.

Son spectre comprend *l'Aspergillus fumigatus*, les levures ou les champignons résistants aux dérivés azolés (fluconazole, itraconazole) [23].

- **Nystatine**

Cet antibiotique est actif sur les champignons levuriformes et filamenteux dont *Candida* et *Géotrichum*.

- **Griséofulvine**

Son spectre concerne le *Trichophyton* et *l'Epidermophyton* responsables des dermatophytes.

Leur activité est fongistatique.

3-5- DISPOSITIONS RELATIVES A LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

3.5.1 Règles d'utilisation des antibiotiques :

Le rôle du laboratoire est essentiel dans l'utilisation des antibiotiques :

- Orienter pour le meilleur choix de l'antibiotique (antibiogramme CMI : Concentration Minimale Inhibitrice, CMB : Concentration Minimale Bactéricide, et associations d'antibiotiques, cinétique de bactérie).
- Surveiller l'activité et l'efficacité de l'antibiotique (dosage d'antibiotique).

Les antibiotiques sont des médicaments destinés à traiter des infections bactériennes ou fongiques. L'utilisation d'un antibiotique ne doit s'envisager qu'après avoir posé un diagnostic de certitude ou au moins de forte présomption d'infection bactérienne [24,25].

Le choix de l'antibiotique est fonction de 6 critères : bactériologique, pharmacologique, individuel (lié au patient), toxicologique, écologique et économique.

Les trois premiers critères sont des critères majeurs et doivent être obligatoirement respectés.

3.5.1.1 Critère bactériologique :

- Le pari bactériologique : il consiste, à partir des données cliniques (Interrogatoire, examen clinique et para clinique), à présumer, avec une forte probabilité, de la (ou éventuellement des) bactérie (s) en cause [25].

Le choix d'un antibiotique dépend avant tout de la bactérie en cause ce qui implique au minimum que les prélèvements bactériologiques nécessaires soient effectués avant toute antibiothérapie.

- Le pari thérapeutique : en antibiothérapie empirique, c'est à dire en l'absence d'antibiogramme, le choix tient compte :

*de la connaissance des spectres d'activité bactérienne;

* du pourcentage de souches habituellement résistantes à l'antibiotique envisagé;

* de la gravité d'une situation clinique qui incite à utiliser l'antibiotique pour lequel le risque de résistante est le plus faible.

- L'antibiothérapie adaptée : après identification du germe et obtention de l'antibiogramme, il convient de recourir à une antibiothérapie adaptée.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus faible concentration d'antibiotiques capable d'inhiber toute culture visible de la souche étudiée. Elle s'exprime en mg/L ou µg/L.

Une souche est sensible pour un antibiotique si la CMI est inférieure à la consommation critique inférieure (c).

Elle est intermédiaire si : $(c < CMI < C)$ avec C concentration critique supérieure. Elle est dite résistante si la CMI est supérieure à la concentration critique supérieure (C) [26].

La CMB (concentration minimale bactéricide) est la concentration d'antibiotique laissant après 24 heures d'incubation moins de 0.01% de germes survivants :

L'antibiotique est bactériostatique si la CMB > à la CMI.

L'antibiotique est bactéricide si sa CMB est voisine CMI [27]

3.5.1.2 Critère pharmacologique :

Un deuxième objectif essentiel de l'antibiothérapie est d'être efficace au site de l'infection. Il faut donc que la concentration tissulaire de l'antibiotique soit au moins égale à la CMI (et si possible à la CMB) du germe visé.

Cette condition dépend de plusieurs paramètres qui constituent la pharmacocinétique de l'antibiotique tels que l'absorption, la liaison aux protéines, les taux sériques, le volume apparent de distribution, la demi-vie d'élimination, la division (tissulaire et cellulaire), l'élimination (urinaire ou biliaire).

3.5.1.3 Critère individuel :

Ce critère est basé sur le terrain.

- chez le nouveau-né et le nourrisson, sont contre-indiqués les phénicolés, les sulfamides, les fluoroquinolones et on utilise de préférence les macrolides, les bêta-lactamines et, en cas de nécessité seulement, les aminosides.
- chez la femme enceinte, seuls les bêta-lactamines et les macrolides sont indiqués en toute sécurité à tous les stades de grossesse.
- chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, il faut utiliser les macrolides et les cycliques (doxycycline).
- Chez le sujet âgé, il faut tenir compte de la diminution physiologique de la fonction rénale.

3.5.1.4 Critère toxicologique :

A efficacité identique, il faut toujours choisir l'antibiotique le moins toxique. Avant d'administrer les antibiotiques, vous devez vous assurer de connaître exactement la toxicité que l'antibiotique a sur le patient. La streptomycine peut par exemple provoquer la surdité du nourrisson et d'une femme enceinte [28].

3.5.1.5 Critère écologique :

Les antibiotiques à spectre large peuvent rompre l'équilibre de l'écosystème en détruisant la flore bactérienne, principalement au niveau cutané et digestif. Ces antibiotiques sont inducteurs de résistance plasmidique, entraînant la prolifération des bactéries multi résistantes, pathogènes et épidémiques. Chaque fois que cela est possible, il faut donc utiliser les antibiotiques à spectre étroit et éviter ceux à spectre large (amino-pénicillines, cyclines, phénicolés, céphalosporines et aminosides).

3.5.1.6 Critère économique :

A efficacité et tolérance égale, il faut préférer l'antibiotique le moins coûteux.

Rapin a proposé une classification en quatre des antibiotiques pour l'exercice en France, selon ce critère [29, 30 ,31] :

- **Antibiotiques à spectre étroit précis, peu toxiques, respectant les conditions écologiques et économiques** : les pénicillines (G-V-M) et les quinolones de première génération.

- **Antibiotiques à spectre large mais avec des risques de dommage écologiques** : les aminosides et les céphalosporines de troisième génération.

- **Antibiotiques à spectre large mais coûteux, parfois toxiques** : les aminosides et les fluoroquinolones.

- **Autres antibiotiques à éviter, sauf indications précises** : la vancomycine

la fosfomycine et les phénicolés.

Cet exercice basé sur la pathologie et l'économie est à adapter dans chaque pays.

3.5.2. Règles générales de prescription des antibiotiques :

La prescription d'antibiotique doit être le résultat d'une étude méthodiquement menée. La démarche thérapeutique se fait par étapes successives :

Il faut répondre aux questions suivantes :

- 1) Faut-il prescrire l'antibiothérapie ?
- 2) Quel antibiotique choisir ?
- 3) Faut-il utiliser une mono-antibiothérapie ou une association d'antibiotiques ?
- 4) Quelle posologie prescrire ?
- 5) Quelle durée de traitement ?
- 6) Faut-il considérer les effets indésirables ?

1)- Faut-il prescrire l'antibiothérapie ?

a- L'indication :

Le problème se pose dans deux types d'éventualités : le traitement d'une infection déclarée et l'utilisation préventive des ATB.

a-1-L'antibiothérapie curative :

Certes, il est difficile d'être très dogmatique en ce domaine ; un cas d'apparence bénigne peut rapidement s'aggraver.

Néanmoins, il est capital de souligner que l'indication de tout traitement antibiotique doit être réfléchi et justifié. En aucun cas, sa prescription ne doit être une attitude automatique devant toute maladie fébrile car il existe des fièvres non infectieuses et que les antibiotiques n'ont aucune action sur les maladies virales.

Deux raisons majeurs doivent conduire à une utilisation raisonnée de l'antibiothérapie (29).

La première réside dans la toxicité de certains produits, même si la fréquence des accidents est faible, il est illicite de courir ces risques sans indications précises.

La deuxième, toute aussi sérieuse, tient au fait que l'utilisation intensive des ATB aboutit à une diminution de leur activité car elle sélectionne les souches bactériennes résistantes. Seule une meilleure politique d'utilisation de ces médicaments, la limitation de leur usage, la suppression des antibiothérapies dites <<de découverte>>, peuvent limiter ce risque.

La décision de prescrire ce traitement doit donc être fondée sur des arguments réels, tirés de l'examen clinique et si nécessaire des examens biologiques, ayant permis au mieux d'établir un diagnostic précis, à défaut une hypothèse diagnostic vraisemblable. De ce diagnostic dépendent l'indication, puis le choix et la prescription.

a-2-L'antibioprophylaxie

C'est très certainement à son propos que sont soumise les erreurs les plus nombreuses dans l'utilisation des antibiotiques.

Bactériologiquement, il est tentant de prescrire un traitement antibiotique avant qu'une infection ne se déclare, soit chez un sujet qui se trouve dans une situation pathologique l'exposant à un risque infectieux grave, soit que l'on redoute une infection secondaire à un acte chirurgicale ou à une manœuvre instrumentale.

L'indication licite de l'antibioprophylaxie réside dans le domaine médical et en milieu chirurgical ou de réanimation.

Dans le domaine médical la prévention des rechutes du rhumatisme articulaire aigu par la pénicillinothérapie au long cours a fait la preuve de son efficacité.

Dans le milieu chirurgical ou de réanimation, c'est en ce domaine que la tentation est la plus grande. Pourtant l'antibioprophylaxie est très souvent plus nuisible qu'utile. Il faut l'utiliser lorsque du fait de la nature de l'acte chirurgicale, le risque potentiel de surinfection est grand et ses conséquences particulièrement redoutables : chirurgie orthopédique.

2)- Choix de l'antibiotique :

Ce choix nécessite la connaissance de cinq points fondamentaux :

- a) La connaissance des antibiotiques mis à notre disposition : de leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et leurs modes d'action.
 - b) La connaissance de la nature de l'infection et de la sensibilité du germe vis-à-vis des antibiotiques : permet de choisir l'antibiotique le plus actif.
 - c) La localisation de l'infection : permet de choisir les antibiotiques actifs sur le germe identifié celui qui parvient à forte concentration au site même de l'infection.
 - d) La connaissance des modes d'administrations des antibiotiques : elle dépend de la présentation du médicament et des possibilités d'administration chez le patient. En cas d'urgence et/ou vomissement, la meilleure voie d'administration des antibiotiques est la voie parentérale (intraveineuse lente et intramusculaire).
- Pour les autres cas, la voie orale (per os) est la plus utilisée et elle nécessite la répétition des doses unitaires.
- e) La connaissance du terrain : elle se traduit par la toxicité du médicament et l'état du patient.

A titre d'exemple : le terrain au service de pédiatrie, ce sont des enfants de 0 à 14 ans.

3-Association d'antibiotiques

Même si l'idéal et la règle restent la monothérapie, certaines circonstances exigent la prescription d'une association d'ATB.

-Buts des associations :

Ce sont :

.l'élargissement du spectre en cas d'infection polymicrobienne ou non documentée bactériologiquement.

.le souci de réduire l'émergence de souches bactériennes résistantes

.l'obtention d'une synergie et d'une bactéricidie beaucoup plus rapides (exemple : bêta-lactamine + aminoside), il est alors inutile de continuer la bithérapie au delà de quelques jours, sauf situation particulière.

L'association peut être également régie par :

.le site de l'infection

.le terrain

.l'écologie locale

-Règles d'utilisation des associations :

Il faut rappeler que l'association de deux ATB peut donner chacun des quatre effets suivants :

.un effet indifférent : l'effet de l'association est identique à l'effet de l'ATB le plus actif pris isolément.

.un effet additif : l'effet de l'association est la simple somme des effets de chaque ATB isolément pris.

.un effet synergique : l'effet de l'association est supérieur à la somme des effets de chaque ATB isolément pris.

.un effet antagoniste : l'effet de l'association est inférieur à l'effet de l'ATB le plus actif pris isolément.

L'étude des associations in vitro à l'égard de certaines bactéries a permis de déterminer des règles générales de prescription. Toutefois, ces règles restent générales et des exceptions sont possibles. Ces règles sont les suivantes :

1-Ne pas prescrire une association comportant plus de deux ATB. Si l'on peut prévoir l'action de deux ATB associés sur un germe donné, il est impossible de connaître l'effet de trois, voir quatre ATB. La possibilité d'un antagonisme dévient majeure et les inconvénients généraux comme les risques toxiques sont multipliés ;

2-Toujours associer deux ATB appartenant à des familles différentes, ayant un spectre et surtout un mode d'action distincts : ceci permet d'agir sur plusieurs points d'impact de la bactérie.

3-Schémas d'utilisation pratique :

-L'association de deux ATB bactéricides entraîne souvent une synergie, parfois une addition jamais un antagonisme ;

-L'association de deux ATB bactériostatiques (macrolides, cyclines, phénicolés) n'entraîne ni antagonisme, ni synergie, mais en générale une addition ;

-L'association d'un ATB bactéricide avec un ATB bactériostatique détermine des effets différents selon les modalités d'action de l'ATB bactéricide :

.s'il est bactéricide sur les germes en phase de repos (aminosides, polypeptidiques), l'association provoque une addition.

.s'il est bactéricide sur les germes en phase de croissance bactérienne (bêta-lactamine, vancomycine, ristocétine), elle détermine un antagonisme :c'est le cas de l'association pénicillines+cyclines qui a révélé l'antagonisme dans l'association des ATB.

4) - Quelle posologie prescrire ?

Pas de sous-dosage pour les infections sévères.

La posologie est écrite sur la fiche médicale des malades hospitalisés. Pour les patients externes, c'est inscrit sur l'ordonnance.

5) - Quelle durée de traitement ?

Elle est variable et fonction :

-de l'infection : localisation, intensité et germe en cause ;

-de l'ATB : nature et toxicité ;

-du malade : terrain, tolérance et évolution ;

-de la bactériologie et de l'écologie locale.

Elle est plus souvent dictée par la clinique, mais peut être conditionnée par la bactériologie (stérilisation des urines au cours du traitement d'une infection urinaire).Le traitement doit être poursuivi au moins trois jours après la disparition des signes infectieux, notamment cessation de la fièvre ; mais parfois durant plusieurs semaines comme dans les endocardites bactériennes, voire plusieurs mois dans la tuberculose.

Elle dépend de la bactérie en cause de l'infection. La durée minimum est de 7 jours.

6) -Les principaux effets indésirables des antibiotiques :

Bêta-lactamines : allergie, convulsions (pénicilline à très forte dose)

Fluoroquinolones : myalgies, arthralgies

Phénicolés : hémato-toxicité

Aminosides : néphrotoxicité, oto-toxicité [25].

METHODOLOGIE

4-METHODOLOGIE

4-1MATERIELS

4-1-1Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée au Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré (CHUGT) de Bamako dans le service de Chirurgie générale.

Le CHUGT, érigé en 1959 à la mémoire d'un jeune médecin de la génération des premiers africains mort en 1934, reçoit les malades de Bamako et ceux évacués des régions environnantes.

4-1-1-1-Situation géographique

L'hôpital Gabriel Touré est situé au centre administratif de la ville de Bamako. On trouve à l'est le quartier Médina coura, à l'ouest l'Ecole National d'Ingénieurs, au nord la Garnison de l'Etat Major de l'armée de terre, au sud le TRANIMAX (société de dédouanement et de transit).

Dans l'enceinte de cet établissement, on trouve à l'angle sud-ouest, le service des urgences chirurgicales(SUC) et au nord, à l'étage du pavillon Benitieni Fofana, le service de Chirurgie Générale et pédiatrique.

4-1-1-2-Le personnel et les locaux du service de chirurgie générale

4-1-1-2-1-Le personnel

Il est composé de :

-8 chirurgiens dont un professeur agrégé en chirurgie viscérale qui est le chef de service et un coopérant cubain ;

-1 infirmier d'Etat qui est le major ;

-4 infirmiers du premier cycle ;

-3 aides soignants.

-2 techniciens de surface

-une secrétaire médicale qui est placée auprès du chef de service

Le service de chirurgie générale comprend également :

Les étudiants en fin de cycle de la faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie (FMPOS) faisant fonction d'interne.

Les étudiants stagiaires de la FMPOS, de l'ESS (Ecole secondaire de santé) de l'EIPC (Ecole des Infirmiers du Premier Cycle).

Les médecins inscrits au C.E.S (Certificat d'Etudes Spécialisées) de chirurgie générale.

4-1-1-2-2-Les locaux

Le service de chirurgie générale comprend :

a-32 lits d'hospitalisation repartis dans 9 salles numérotées de G à O, 6 bureaux, une salle de pansement

b-les blocs opératoires au nombre de 3 que toutes les spécialités chirurgicales partagent (orthopédie, traumatologie, urologie)

c-une salle de stérilisation est contiguë au bloc opératoire

Les Activités

-Le service de chirurgie générale

Les consultations externes ont lieu du lundi au jeudi, les hospitalisations se font tous les jours.

La visite aux malades hospitalisés se fait chaque matin par des chirurgiens.

Les interventions chirurgicales ont lieu du lundi au jeudi. La visite générale a lieu chaque vendredi après le staff hebdomadaire des services de chirurgie et est dirigée par le chef de service.

4-2METHODE

4-2-1-Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective réalisée dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré. L'étude a été réalisée de Septembre 2006 à Février 2007 soit une période de 6 mois.

4-2-2-POPULATION DE L'ETUDE

Les patients adultes hospitalisés des deux sexes dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré.

4-2-2-1-Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude, tous les patients adultes hospitalisés dans le service de Chirurgie générale ayant bénéficié d'une antibiothérapie.

4-2-2-2-Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude :

- tous patients adultes hospitalisés n'ayant pas bénéficié d'une antibiothérapie
- les patients non hospitalisés et les enfants.

4-3-3-L échantillonnage :

Il s'agit d'une étude exhaustive qui a porté sur tous les patients adultes hospitalisés dans le service de chirurgie générale et qui ont bénéficié d'une antibiothérapie.

Les critères d'inclusion nous ont permis de recruter 201 patients adultes ayant reçu une antibiothérapie.

4-3-4-L'enquête :

Pour la réalisation de notre travail, nous avons suivi les étapes suivantes :

4-3-4-1-Confection de la fiche d'enquête

Une fiche d'enquête a été élaborée par nous mêmes, corrigée par le Directeur de thèse et le Co-directeur et comporte :

- Une partie portant sur l'identité du patient :
 - Age, sexe, profession, nationalité, ethnie, mode de recrutement
- Une partie portant sur le diagnostic clinique
- Une partie portant sur les différents antibiogrammes réalisés
- Une partie portant sur l'antibiothérapie et les changements effectués
- Une dernière partie sur le coût de la prise en charge de l'antibiothérapie et l'évolution de l'état du malade.

4-3-4-2-La collecte des données :

Les données ont été collectées à partir des dossiers des malades.

4-3-5-Saisie et analyse des données :

Le document de thèse a été saisi sur le logiciel world 2007 et analysé sur le logiciel Epi-info version 6.04. Pour comparer nos résultats, nous avons utilisé le test de khi2.

RESULTATS

5-Résultats

5-1 Fréquence de prescription des ATB :

Pendant la période de notre étude, de septembre 2006 à février 2007, soit une durée de 6 mois, 427 patients ont été hospitalisés dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré. Notre étude a porté sur 201 patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie soit une fréquence de 47,07%.

5-2-Caractéristiques des patients

Tableau I : Répartition des malades selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	113	56,22
Féminin	88	43,78
Total	201	100

Le sex-ratio a été de 1,2 en faveur des hommes

Tableau II : Répartition des patients selon l'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
15-30	79	39,5
31-45	46	21,5
46-60	49	24,5
>60	27	14,5
Total	201	100

Les patients âgés de 15-30 ans étaient les plus nombreux soit 39,5%. La moyenne d'âge de nos malades a été de 39 ans avec les extrêmes allant de 15 ans pour le plus jeune et 85 ans pour le plus âgé et un écart type de 17,56.

Tableau III : Répartition des malades selon la résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage
Bamako	110	54,73
Kayes	12	5,97
Sikasso	15	7,46
Koulikoro	18	8,96
Ségou	17	8,46
Mopti	16	7,96
Toumbouctou	6	2,99
Gao	7	3,47
Total	201	100

La majorité de nos malades résidaient à Bamako soit 54,73% de l'effectif.

Tableau IV : Répartition des patients selon l'activité menée.

Activité menée	Effectif	Pourcentage
Ménagères	72	35,8
Fonctionnaires	24	12
Elève-étudiants	19	9,5
Paysans	41	20,2
Ouvriers	22	11
Commerçants	21	10,5
Retraités	2	1
Total	201	100

Les ménagères étaient les plus nombreuses soit 37,8% de notre échantillon.

Tableau V : Répartition des patients selon le mode de recrutement

Mode de recrutement	Effectif	Pourcentage
Urgence	110	54,7
Consultation ordinaire	91	45,3
Total	201	100

Les patients référés par le service des urgences chirurgicales étaient les plus représentés soit 54,7% des cas.

5-3-Diagnostic ou la pathologie rencontrée.

Tableau VI : Répartition des patients selon la pathologie rencontrée.

Pathologie rencontrée	Effectif	Pourcentage
Tumeur	49	24,5
Péritonite	39	19,5
Hernie étranglée	11	5,5
Appendicite	32	16
Fibrome	12	6
Brûlure	8	4
Occlusion	16	8
Plaie nécrotique	8	4
Goitre	4	2
Abcès du foie	9	4,5
Eventration	3	1,5
Hemopneumothorax	2	1
Cholécystite	2	1
Fistule anale	6	6,5
Total	201	100

Les patients souffrant de tumeurs étaient les plus représentés soit 24,5% suivi de ceux souffrant de péritonites 19,5%.

5-4-Traitement antibiotique antérieur

Tableau VII : Répartition des patients selon un antécédent d'antibiothérapie

Antécédent d'antibiothérapie	Effectif	Pourcentage
Non	191	95,02
Oui	10	4,98
Total	201	100

Un antécédent d'antibiothérapie a été retrouvé chez 4,98% de nos patients.

Tableau VIII : Répartition des patients ayant subi un antécédent d'antibiothérapie en fonction des molécules utilisées

Molécules utilisées	Effectif	Pourcentage
Métronidazole	7/10	70
Amoxicilline	3/10	30
Ciprofloxacine	3/10	30
Ceftriaxone	1/10	10
Erythromycine	1/10	10
Ampicilline	1/10	10

Les patients ayant pris le métronidazole étaient les plus nombreux soit 70% des cas.

5-5-Antibiothérapie avec les données de l'antibiogramme

Tableau IX : Répartition des patients en fonction de l'antibiogramme prescrit

Antibiogramme demandé	Effectif	Pourcentage
Oui	12	5,97
Non	189	94,03
Total	201	100

L'antibiogramme a été prescrit chez 12 patients soit 5,97% des patients.

Tableau X : Répartition selon les germes en fonction des résultats des antibiogrammes effectués

Germes	Effectif	Pourcentage
Eschecheria coli	5	50
Staphylococcus aureus	2	20
Enterobacter agglomera	1	10
Pas de germes	2	20
Total	10	100

Sur les 12 antibiogrammes prescrits, 10 ont été effectués. Les patients chez qui Eschecheria coli a été identifié étaient les plus représentés soit 50%

5-6- ANTIBIOTHERAPIE PRATIQUEE

Tableau XI : Répartition des antibiotiques par famille

Familles	Molécules	Effectif	Pourcentage
Bêta-lactamines	Amoxicilline	178/201	88,56
	Amoxicilline+ A.C	2/201	1
	Ceftriaxone	16/201	7,96
Imidazolés	Métronidazole	144/201	71,64
Aminosides	Gentamycine	70/201	34,83
Quinolones	Ciprofloxacine	39/201	19,4
Phénicolés	Chloramphénicol	3/201	1,49
Sulfamides	Cotrimoxazole	2/201	1
Macrolides	Erythromycine	1/201	0,5

Chez nos patients les bêta-lactamines étaient largement prescrits soit 97,52% de notre effectif.

Tableau XII : Répartition des patients selon la nature des ATB prescrits

ATB	Effectif	Pourcentage
Amoxicilline	178/201	88,56
Metronidazole	144/201	71,64
Gentamycine	70/201	34,83
Ciprofloxacine	39/201	19,4
Ceftriaxone	16/201	7,96
Amoxicilline+acide clavulanique	2/201	1
Chloramphénicol	3/201	1,49
Cotrimoxazole	2/201	1
Erythromycine	1/201	0,5

L'ATB le plus prescrit était l'amoxicilline (88,56%).

Tableau XIII : Répartition des patients en fonction des formes galéniques des antibiotiques

Formes	Effectif	Pourcentage
Injectables	118/201	58,71
Comprimés ou Gélules	144/201	71,64

Les patients ayant utilisés les formes comprimées ou gélules étaient les plus nombreux soit 71,64% de nos patients.

Tableau XIV : Répartition des patients selon la voie d'administration des antibiotiques

Voie d'administration	Effectif	Pourcentage
IV	118/201	58,71
IM	70/201	34,83
VO	144/201	71,64

La voie VO a été la plus utilisée soit un taux de 71,64%.

Tableau XV : Répartition des patients selon le type d'antibiothérapie

Type	Effectif	Pourcentage
Mono-antibiothérapie	32	15,92
Bi-antibiothérapie	114	56,72
Tri-antibiothérapie	55	27,86
Total	201	100

Les patients ayant reçu l'association de deux antibiotiques (bi-antibiothérapie) ont été les plus nombreux soit 56,72%.

NB : a été considérée comme association l'utilisation d'au moins deux molécules différentes.

Tableau XVI : Répartition des patients selon la nature des molécules utilisées en mono-antibiothérapie

Mono-antibiothérapie	Effectif	Pourcentage
Amoxicilline	21/201	10,45
Ciprofloxacin	5/201	2,49
Ceftriaxone	3/201	1,49
Amoxicilline+Acide clavulanique	2/201	1
Erythromycine	1/201	0,5
Chloramphénicol	1/201	0,5

Parmi les patients mis sous mono-antibiothérapie, ceux ayant reçu l'amoxicilline étaient les plus nombreux soit 10,45% de notre effectif.

Tableau XVII: Répartition des patients selon la nature des molécules associées en bi-antibiothérapie

Bi-antibiothérapie	Effectif	Pourcentage
Amoxicilline-Métronidazole	80/201	39,8
Ciprofloxacine-Métronidazole	12/201	5,97
Amoxicilline-Ciprofloxacine	9/201	4,48
Amoxicilline-Gentamycine	9/201	4,48
Ceftriaxone-Métronidazole	2/201	1
Amoxicilline-Ceftriaxone	1/201	0,5
Ceftriaxone-Gentamycine	1/201	0,5
Métronidazole-Gentamycine	1/201	0,5
Amoxicilline-Cotrimoxazole	1/201	0,5

Parmi les patients mis sous bi-antibiothérapie, ceux ayant reçu l'association Amoxicilline-Métronidazole étaient les plus nombreux soit 39,8% de notre échantillon.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon la nature des molécules associées en tri-antibiothérapie

Tri-antibiothérapie	Effectif	Pourcentage
Amoxicilline-Metronidazole-Gentamycine	43/201	21,39
Amoxicilline-Gentamycine-Ciprofloxacine	4/201	1,99
Ciprofloxacine-Metronidazole-Gentamycine	2/201	1
Amoxicilline-ciprofloxacine-Métronidazole	1/201	0,5
Amoxicilline-Métronidazole-Chloramphénicole	1/201	0,5
Ceftriaxone-Gentamycine-Métronidazole	1/201	0,5

Parmi les patients mis sous tri-antibiothérapie, ceux ayant reçu l'association Amoxicilline-Métronidazole-Gentamycine étaient les plus nombreux soit 21,39% de notre échantillon.

5-7-CHANGEMENT THERAPEUTIQUE

Tableau XIX : Répartition des patients en fonction des changements thérapeutiques effectués

Changements thérapeutiques	Effectif	Pourcentage
Oui	19	9,45
Non	182	90,55
Total	201	100

Les changements thérapeutiques ont été effectués chez 19 de nos patients soit 9,45%

Tableau XX : Répartition des patients selon le motif du changement et les molécules en cause du changement

Molécules en Cause	Molécules en Remplacement	Motif du changement	Effectif	Pourcentage
Amoxicilline	Ciprofloxacine	Echec thérapeutique	4	21,05
Ciprofloxacine	Ceftriaxone	Echec thérapeutique	2	10,53
Ciprofloxacine	Amoxicilline	Vomissement	2	10,53
Amoxi-Méto	Ceftriaxone-Genta	Incompatibilité avec les germes	5	26,32
Cipro-Amoxi	Ceftriaxone-Genta	Incompatibilité avec les germes	3	15,79
Amoxi+Acide clavulanique	Amoxi-Méto-Genta	Accessibilité économique	1	5,26
Cipro-Amoxi	Chloramphénicol	Incompatibilité avec le germe	1	5,26
Amoxi-Genta	Erythromycine	Incompatibilité avec le germe	1	5,26
Total			19	100

La ceftriaxone a été la molécule la plus utilisée après changement suite à la sensibilité de nos germes identifiés à cet antibiotique.

Tableau XXI : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

Durée	Effectif	Pourcentage
1-7J	110	54,5
8-15J	67	33,5
16-25J	11	5,5
26J et plus	13	6,5
Total	201	100

Les patients ayant séjourné de 1 à 7 jours étaient les plus représentés soit 54,5%. La durée moyenne d'hospitalisation est de neuf (9) jours avec les extrêmes allant de 1 à 42 jours. La durée médiane était de 7 jours.

5-9-Coût et évolution

Tableau XXII : Répartition des patients selon le coût des antibiotiques

Coût	Effectif	Pourcentage
1050-5000	95	47,3
5005-15000	81	40,2
15005-30000	18	9
30005-43890	7	3,5
Total	201	100

Le coût moyen de l'antibiothérapie a été de 7855Fcfa. Le coût médian était de 5320 Fcfa avec les extrêmes allant de 1050 Fcfa pour l'antibiothérapie la moins chère à 43890 Fcfa pour l'antibiothérapie la plus chère.

Tableau XXIII : Répartition des patients selon l'évolution clinique à la sortie de l'hospitalisation.

Evolution à la sortie de l'hospitalisation	Effectif	Pourcentage
Favorable	194	96,5%
Décès	4	2,0%
Evadés	3	1,0%
Total	201	100,0%

L'évolution clinique était favorable chez 96,5% des patients à la sortie de l'hospitalisation et on notait 2% de décès.

COMMENTAIRES
&
DISCUSSIONS

6-COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

6-1-La méthodologie

Nous avons mené une enquête prospective sur les dossiers des patients hospitalisés de Septembre 2006 à Février 2007. Elle a porté sur 201 patients adultes hospitalisés dans le service de Chirurgie Générale du CHU Gabriel Touré chez lesquels une antibiothérapie a été pratiquée. L'avantage particulier de cette étude est qu'elle nous a permis d'apprécier les ordonnances effectivement exécutées et les pathologies ayant fait l'objet d'une prescription d'antibiotiques.

Cependant nous avons rencontré certaines difficultés qui sont :

- l'inexploitation de certains dossiers fautes d'informations suffisantes ;
- le manque de moyens financiers de nos malades et la perte des ordonnances ont diminué notre possibilité d'action.

6-2-Résultats

6-2-1-Données sociodémographiques

Notre étude qui a porté sur 201 patients a révélé les caractéristiques suivantes : l'échantillon était composé de 113 hommes et 88 femmes pour un sex-ratio de 1,2 en faveur des hommes ; la moyenne d'âge était de 39 ans ; l'âge médian était de 36 ans avec des extrêmes de 15 ans et de 85 ans ; les ménagères étaient les plus représentées dans notre étude (35,8%).

Plusieurs indicateurs se sont dégagés de cette étude dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré.

6-2-2-Fréquence de prescription des antibiotiques:

Auteurs	Effectif	Fréquence	Test statistique
MUSEY, France, 2002 (33)	150	21,1%	P=0,00016
MUSEY, USA, 2002 (33)	168	29,4%	P=0,00054
AMADOU.H, Niger, 2004(34)	300	39,7%	P=0,08
SISSOKO.R, MALI, 2000(32)	200	40,82%	P=0,24
Notre étude, Mali, 2007	201	47,07%	

De nombreuses études ont été effectuées afin de connaître l'impact des antibiotiques dans les hôpitaux et dans la consommation médicamenteuse.

En France et aux Etats-Unis (33), la prescription des ATB dans ces hôpitaux est largement inférieure à la nôtre (P=0,00016 et P=0,00054).

Cela pourrait s'expliquer par la meilleure utilisation de ces médicaments, l'existence d'un système de contrôle de l'antibiothérapie et les conditions d'hygiène dans ces pays.

Par contre nos chiffres se rapprochent des taux obtenus au Niger (34) et à Bamako (32). Cela peut s'expliquer par la forte prévalence des infections dans ces hôpitaux ou par un manque de système de rationalisation des antibiotiques.

6-2-3-Fréquence de prescription des familles d'antibiotiques :

Auteurs	VICTORIA, Brésil, 2004 (35) N=170	MUSEY, France, 2002 (33) N=150	SISSOKO, Mali, 2000(32) N=200	Notre étude, Mali, 2007, N=201
Famille d'antibiotiques par ordre décroissant	Bêta- lactamines 39,5%	Bêta- lactamines 57,6%	Bêta- lactamines 39,3%	Bêta- lactamines 97,52%
	Sulfamides 22%	Imidazolés 28%	Aminosides 22%	Imidazolés 71,64%
	Phénicolés 12,4%	Aminosides 14,4%	Imidazolés 20%	Aminosides 34,83%

Dans toutes les études, les bêta-lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus utilisée.

La différence entre nos résultats et les autres s'expliquent par le fait que dans le service de Chirurgie Générale les associations de deux antibiotiques (Amoxicilline-Métronidazole) voir trois antibiotiques (Amoxicilline-Métronidazole-Gentamycine) ont été les plus constatées après intervention chirurgicale.

L'utilisation des Imidazolés en Chirurgie générale peut s'expliquer par la fréquence des complications infectieuses de la chirurgie abdominale.

La prédominance de tel ou tel antibiotique dépend des habitudes des prescripteurs mais surtout de la diversité des infections qui est fonction du milieu.

6-3-3-Prescription comportant des associations :

Les associations étaient plus fréquentes que la mono-antibiothérapie dans notre étude. Les cures variaient de 1 à 3 ATB par personne avec une moyenne de 2 produits.

Chez 55 malades (27,86%), une tri-antibiothérapie a été appliquée.

La grande majorité des patients 114 (56,72%) a reçu une bi-antibiothérapie.

Nos résultats se rapprochent de ceux de SISSOKO [32] qui avait trouvé que 25% des patients ayant fait l'objet d'une tri-antibiothérapie avec $P=0,67$ et 40% d'une bi-antibiothérapie avec $P=0,09$.

Les associations faites dans ces cas étaient fonction de la clinique, de la sensibilité des germes et de l'effet synergique possible.

L'association la plus fréquente dans notre étude était :Amoxicilline-Métronidazole.

6-3-4-Formes et voies d'administration des ATB

La voie orale a été la plus utilisée (71,64%) suivie de la voie intra-veineuse et de la voie intra-musculaire avec respectivement 58,71% et 34,83 %.

Les formes « comprimés ou gélules » ont été les plus prescrites (71,64%).

OUEDRAOGO [36] a trouvé que la voie orale était la plus prescrite 81% contre 19% pour la voie parentérale.

TANKOUA [26] trouve que la voie orale est le mode de prédilection pour l'administration des ATB.

SISSOKO [32] a trouvé que la forme injectable (51,61%) a été la plus prescrite suivie de la forme comprimé ou gélule (42,38%).

Bien que la voie IV soit mieux indiquée, car elle permet d'avoir une antibiohémie constante et un passage tissulaire meilleur [37], il ne faut pas négliger le sur-coût des présentations parentérales, les risques nosocomiaux des

perfusions et le faible niveau de surveillance de cette voie d'administration par le personnel infirmier.

Au cours de notre étude on n'a relevé 4,98% de prescription abusive des ATB. Ce taux est comparatif à celui de TANKOUA qui trouve 5,5% de prescription abusive avec $p=0,62$. Ce résultat est du même ordre qu'en Tunisie (5%) avec $p=0,97$ [38].

ASWAPOKIE à Bangkok, AVORN, BARRIERE, EVANS font la même constatation après des études réalisées dans les hôpitaux. La plus part des ATB sont prescrits de façon exagérée et parfois injustifiée [39,40,41,42]. Pour cela la plus part des auteurs qui ont étudié le sujet aux Etats-Unis [40,41,42,43], en Asie [39,45], en Europe [46,48,49] et en Afrique [50,51] s'accordent sur la nécessité de la mise en place d'un système de contrôle de l'antibiothérapie dans les hôpitaux et de l'utilisation des molécules efficaces et moins chères.

Certains proposent comme au Danemark, le contrôle strict par un pharmacien des ordonnances, rédigeables seulement par les médecins [52]. Ce système permettrait de rationaliser l'utilisation des ATB et de guider les prescripteurs dans leur choix qui devient de plus en plus difficile avec le nombre de molécules disponibles.

Au Mali la situation est extrême, même en milieu hospitalier les cliniciens, les étudiants stagiaires, les infirmiers sont pratiquement libres de prescrire les antibiotiques de leur choix. Cette attitude doit être révisée. La prescription d'ATB est un acte médical majeur qui ne peut se faire que sous la responsabilité directe de médecin et de pharmacien théoriquement toujours présent en permanence dans les hôpitaux de référence.

6-3-5-Examens de laboratoire

Auteurs	Effectif	Fréquence	Test statistique
KATZ, USA, 2003 (53)	218	60%	P=0,000001
SISSOKO, Mali, 2000, (32)	200	19,5%	P=0,000078
Notre étude, Mali, 2007	201	5,97%	

Au cours de notre étude, 12 patients avaient bénéficié d'un antibiogramme soit 5,97% de l'échantillon. Ce taux est négligeable en comparaison au taux obtenu aux USA [53] avec P=0,000001

SISSOKO [32] a trouvé un taux de 19,5% de son échantillon ayant bénéficié d'un antibiogramme avec P=0,000078

La différence entre nos résultats et ceux des autres études s'explique par le fait que les examens ont porté sur tous les produits pathologiques présents: urine, pus, liquide céphalorachidien etc... tandis que dans notre étude les examens n'ont porté que sur le pus. L'antibiogramme n'était demandé qu'après suppuration de la plaie au cours de notre étude.

Les prélèvements ont été effectués dans des conditions stériles (8 types de germes ont été isolés dans les 10 prélèvements).

Dans les pus on a identifié par ordre de fréquence Eschecheria coli, Staphylococcus aureus et Enterobacter agglomera.

Les principales molécules prescrites chez nos patients sont par ordre de fréquence : l'amoxicilline, le métronidazole, la gentamycine, la ciprofloxacine et la ceftriaxone.

Cependant il faut noter que nos germes isolés étaient sensibles à la gentamycine, la ciprofloxacine et à la ceftriaxone. Ils étaient résistants à l'amoxicilline.

Dembélé [54] en 2005, dans son étude sur l'antibioprophylaxie dans le même service, avait fait la même constatation.

6-3-6-Coût du traitement

Le coût moyen de l'antibiothérapie a été de 7855 Fcfa par malade. TANKOUA (26) avait trouvé dans son étude que le coût moyen était de 21077 Fcfa. Cette différence pourrait s'expliquer par la forte prescription des génériques par rapport aux spécialités dans notre étude.

6-3-7-Evolution

La majorité de nos patients avait une évolution favorable au bout de deux semaines 96,5% et seulement 2% de nos patients sont décédés au cours de notre étude. Ce pourcentage de décès s'explique par le fait que nos patients sont venus dans un état très avancé de la maladie et décède quelques temps après l'intervention.

CONCLUSION
&
RECOMMENDATIONS

7- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7-1-Conclusion

Les antibiotiques sont largement prescrits et souvent de manière anarchique dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré. Trop peu d'antibiogrammes ont été demandés. Les associations d'antibiotiques étaient très souvent pratiquées chez nos patients.

Un protocole d'utilisation des antibiotiques doit être envisagé dans le service pour harmoniser la prise en charge des patients. Il permettra de limiter les résistances, les effets secondaires des antibiotiques et réduire le coût des dépenses de médicaments.

7-2-Recommandations :

Après cette étude, les recommandations suivantes s'imposent pour une meilleure utilisation des ATB.

-AU MINISTERE DE LA SANTE

L'organisation des rencontres entre Médecins et Pharmaciens pour l'élaboration des stratégies d'utilisation des ATB.

-AUX AGENTS DE LA SANTE

Réservation de la prescription des antibiotiques aux seuls prescripteurs agréés (médecins, sage-femmes, infirmiers d'état).

Le respect à la règle par les prescripteurs des principes de l'antibiothérapie (choix adéquat, posologie respectée, tenir compte du terrain et faire un bon suivi).

-AUX AUTORITES DU CHUGT

La rationalisation de la prescription par un recyclage permanent des prescripteurs.

Le renforcement des équipements du laboratoire permettant la réalisation des antibiogrammes au sein de l'hôpital.

L'approvisionnement de la pharmacie hospitalière en médicament à coût réduit en évitant les ruptures.

BIBLIOGRAPHIE

8-BIBLIOGRAPHIE

1.MALVY D, GRANBASTIEN B, CRENN I, MEUNIER Ph, BARRUET R, CHOUTET P et les membres de la commission des anti-infectieux du CHR de Tours.

Consommation des antibiotiques au CHR de Tours.

Méd. Mal. Infect. 1998;22:1159-65.

2. Ministère de la santé du Mali. D.E.P.Statistiques sanitaires 1999,2000 :104p.

3. DEBOSCKER Y et MOUTON Y. Critères de choix d'un antibiotique. Encycl. Méd. Chir.

Paris, Thérapeutique, 25005, B10, 2-1998, 18p.

4-MALBRUNOT C, BASSET D et BOUVET A. Sulfamides et associations. Encycl. Méd. Chir.

Paris, Thérapeutique, 25012, b10, 2002, 7p.

5-CARON F, HUMBERT G.

Aminoglycosides.

Encycl. Méd. Chir, Paris, Maladies infectieuses, 8-004, D10, 1993, 3p.

6-COHEN R, BINGEN E.

Critères de choix d'un antibiotique.

In : Aujard Y, Autret E, eds.

Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques, Paris : Flammarion, 1992 :144-148.

7-LUCHT F.

Tétracyclines.

Encycl. Méd. Chir., Paris, Maladies infectieuses, 8-004, E10, 1993, 6p.

8- SANOU G.

L'antibiothérapie de première intention.

La lettre du CEDIM ; 4-5(2) :27-36.

9-KATHRYN M.E.

Resisting the urge to prescribe.

J Pedar, 1996 ;128 :729-730

10- O.M.S.Rapport sur la santé dans le monde 1996.Génève 1996 :137p.

11-SENGA P, BETHO VMF, Loukaka JC, Mouko A.

Prescription et consommation des antibiotiques dans un service de pédiatrie.

Médecine d'Afrique Noire, 1993, 40 :187-191.

12- DIE-KACOU H, KHONTE-ADVOKA L, YAVO J.C, DOSSO M, KOFFI A, MANLAN K.L.

L'antibiothérapie et la pratique d'examens bactériologiques.

Publications Médicales Africaines 1990 ; 108 :55-6.

13-SENGA P., BETHO V., LOUKAKA JC., MOUKO A.

Prescription et consommation des antibiotiques dans un service de pédiatrie.

Médecine d'Afrique Noire, 1993, 40 :187-191.

14-OUATTARA O.

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

Thèse. Med. Bamako.1990, 2, 95p.

15-JUPEAU-VESSIERES et SCAVIZZI M.R.

Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Encyl. Méd. Chir. Paris. Maladies infectieuses.8-006.0-10.1994.16p.

16- Le POPI.

Guide de traitement des maladies infectieuses. Association des professeurs de pathologies infectieuse et tropicale.4ème édition, Montmorency : Agence 2M2, 2001 :335p.

17- HARLAY A.

Dictionnaire de sciences médicales 2003, 166p.

18- ATTISSO M. A.

Dispositifs Médicaux et leurs accessoires : notions réglementaire de base- Cours de Formation au D.U de formation Spécialisée en gestion Pharmaceutique Appliquée au secteur Publique- Université Montpellier 1/OMS – septembre 1999.

19- Directive Européenne 93/42/CEE du 29/07/93,

Journée Officielle des communautés Européennes L 220 du 30/08/93 -1993.

20- FERRON A.

Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine.

12^{ème} édition.

Paris : Edition C. et R. 79, rue Faidherbe 59110, la Madeleine, 2006, 370p.

21- Encyclopédie avec hachette multimédia, 2003.

22- CUCL.

Cliniques Universitaires Saint Luc. Recommandations pour l'utilisation des antibiotiques.

Janvier 2003 (1^{ère} édition).

**23- BEUCAIRE G., ALFANDARI S., GUERY B., ROUSSEL M.,
LEMAITRE N., DU ROCHER A.**

Faculté de médecine, Université Lille II.

Prescription et surveillance des antibiotiques.

CSCTU : Enseignements dirigés N°2 et 10, 2001-2002.

24- BRION J.P-1995.

Consultation du corpus médical : Maladies infectieuses et parasitaires.

Antibiotiques : Règles d'utilisation.

File : //A: \Antibiotiques règles d'utilisation.htm.

25-LE MACON.

Yahoo! Encyclopédie- Les antibiotiques en France.

pages 1 à 8.

26- 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; 2001, 23, 109p.

27- HUBBARD Communications Office

Saint hill Manor, East Grinstead, Sussex.

HCO Bulletin du 29 Mars 1975.

Scientologie et antibiotiques : la médecine illégale et les inepties médicales de la secte.

[http:// www.antisectes.net/ médecine-antibi.htm](http://www.antisectes.net/médecine-antibi.htm).

28- RAPIN M-, BRUN BUISSON C.

Stratégies antibiotiques chez l'adulte : Considérations générales Conc. Med. 5

Mai 1984,

1631-1633.

29- RAPIN M-, BRUN BUISSON C.

Stratégies antibiotiques dans les infections respiratoires.

Conc.Med. 5 Mai 1984, 1635-1637.

30- RAPIN M-, BRUN BUISSON C.

Stratégies antibiotiques des infections neuro-méningées.

Conc. Med. 23 Juin 1984, 2373-2374.

31- DUVAL J., SOUSSY C. J.

Comment choisir et prescrire un traitement antibiotique. In : Abrégé d'antibiothérapie.

Masson ed. Paris. 1977, 65-71.

32-SISSOKO S.

L'Antibiothérapie dans le service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie de l'HGT.

Thèse Pharmacie ; Bamako ,2000.

33-MUSEY K.L., AKAFAMO K., BEUSCAR T., HOURIEZ S. et al.

-autocontrôle de l'antibiothérapie. Evaluation d'un système de suivi informatique.

Méd. Mal infect, 2002 : 25-32.

34-AMADOU H.

Etude de la prescription médicamenteuse à Niamey.

Thèse Méd. Niger. 2004, 69 p.

35-VICTORIA C., FACCINI L.A., GRASSI-FLIHOM.

Drug usage in southern Brasilia hospitals.

Trop doct, 2004.12:231-235.

36-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 Pharmacie, Bamako, 1997. 23p

37-AUMANGAUD M.-Choix d'un antibiotique.

Encycl,Med.Chir.Paris-19-1976, Mal infect.8005 B 50.

38-ABROUG F., BELGHUITH M., NOURA S., BOUCHOUCHA S.

Evaluation de la prescription antibiotique en milieu hospitalier tunisien.

Méd. Mal. Infect. 2003-05, 595-9.

39-ASWAPOKEEN.,VAITHAYAPICHET S.,HELLER R.F.

Patter of antibiotic use in medical wards of a university hospital, Bangkok,Thailand.

Rev.Infect.Dis.1990, 12, 136-141.

40-AVORN J.,SOUMERAI S. B.,TAYLOR W.,WESSELS M.R.,JANAUSEK J.,WEINER M.

Reduction of incorrect antibiotic dosage through a structural educational oder from.

Arch.Intern.Med.1988, 148, 1720-1724.

41-BARRIERE S.L.

Cost-Containment of antimicrobialtherapy.

Drug.Intell.Clin.Pharm, 1985, 19, 278-281.

42-EVANS R.S.,LARSEN R.A.,BURKE J.P.,GARDNER R.M.,MEIER R.K.,JACOBSON J.A.,CONN M.J.,HULSE R.K.

Computer surveillance of hospital-acquired infection and antibiotic use.

JAMA. 1986, 256, 1007-1011.

43-KUNIN C.M.

Problem of the antibiotics usage, definitions, causes and proposed solution.

Ann.Intern.Med.1978, 89, 802-805.

44-FLETCHER C.V.,METZLER D.,BORCHARDT,PHELPS P.,RODMAN J.H.

Patterns of antimicrobial use and expensitures during 7 years at a university hospital.

Pharcotherapy.1990, 10, 199-204.

45-ZOEBELEIN E.,LEVYM.,GREENWALD R.A.

The effect of quality assurance review on implementation of an automatic stop-order policy.

Q.B.R.1982,12-17.

46-EIJSTEN A.,LUTHY R.,AKOVBIANTZ A.

Use of antibiotics in a surgical clinic. A prospective study of the word commuty hospital,Zurich.

Sshw. 1996, 98-104.

47-PESTONIC S.L.,EVANS R.S.,BURKE J.P.,GARDNER R.M.,CLASSEN D.C.

Therapeutic antibiotic monitoring:surveillance using a computerized expert system.-Am.J.Med.1990,88,45-48.

eiz.Med.Wochenschr, 1979,109, 1931-1936.

48-RECCO R.A.,GLADSTONE J.L.,FRIEDMAN S.A.,GERKEN E.H.

Antibiotic control in a municipal hospital.

JAMA.1979,241,2283-2286.

49-SWINDELL P.J.,REEVES D.S.,BULLOCK D.W.,DOVIES A.J.,SPENCE C.E.

Audit of antibiotic prescribing in a Bristol Hospital.

Br.Med.J.(Clin,Res.)1983,286,118-122.

50-GNASSOUNOU J.P.,BESSARD G.M.

Etude des prescriptions médicamenteuses à Abidjan.

Rev.Med.de côte d'Ivoire.1983,72,14-21.

51-GRN P.,KENNEBO I.

Erros in prescriptions and control of prescription in South Africa.

Ugeskr, 1992. 22:18-28.

52-FRÜ S.H.,BROF.,MABECK C.E.,VEJLS GAAG R.

Use of antibiotic in general pratice in Danemark in 1987.

Scand J.Infect Dis,1989.21:22-25.

53-KATZ P.R., BEAN T.R., Jr., BRAND F., BOYCE K.

Antibiotic use in the nursing home. Physicians practice patterns.

Arch.Intern.Med.2003, 150, 1465-1468.

54-DEMBELE D. Antibioprophylaxie dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré.

Thèse Med. Bamako, 2005. 207m

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

**ANTIBIOTHERAPIE DANS LE SERVICE DE CHIRURGIE
GENERALE**

SERVICED'HOSPITALISATION...../...../

No FICHE/...../...../...../

I-IDENTITE

No Dossier du malade...../...../...../...../

Nom et Prénom(s).....

Age...../...../...../

Sexe...../...../

1 : Masculin 2 : Féminin

Adresse.....

Résidence...../...../

1 : Bamako 2 : Ségou 3 : Mopti 4 : Kayes

5 : Sikasso 6 : Gao 7 : Kidal 8 : Tombouctou

9 : Koulikoro 10 : Autres 11 : Indéterminée

Si autres à préciser.....

Nationalité/...../

1 : Malienne 2 : Autres

Si autre à préciser.....

Profession...../...../

1 :Cadre sup 2 :Cadre moyen 3 :Commerçant 4 :Ouvrier

5 :Manœuvre 6 :Ménagère 7 :Elève étudiant 8 :Autres

9 :Indéterminée

Si autres à préciser.....

Ethnies...../...../

1 :Bambara 2 :Peulh 3 :Sonrai 4 :Tamachek 5 :Dogon

6 : Sarakolé 7 :Bozo 8 :Minianka 9-Kassonké 10 :Autres

Si autres à préciser...../...../

Mode de recrutement...../...../

1 : Urgence 2 : Consultation ordinaire

II-DIAGNOSTIC

Date d'entrée...../.../.../.../.../

Date de sortie...../.../.../

Diagnostic retenu...../.../

Durée d'hospitalisation...../.../.../

Motif d'hospitalisation...../...../

**1 :Fissure anale 2 :Goitre 3 :Appendicite 4 :Fibrome utérin
5 :Occlusion intestinale 5 :Hémorroïde 6 :Hernie 7 :Éviscération
8 :Tumeur 9 :Péritonite 10 :Fistule 11 :Autres**

Si autres à préciser...../...../

III-TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE ANTERIEUR

1 : Oui 2 : Non

Si Oui le ou lequel(s)...../...../

IV-ANTIBIOGRAMME

Antibiogramme demandé...../...../

1 : Oui 2 : Non

Réalisé.....

1 : Oui 2 : Non

Germes identifiés...../.../

**1 :E.coli 2 :S.aureus 4 :Lactobacillus 5 :Pseudomonas aerogynosa
6 :Streptocoque alpha 7 :Neisseria saprophytes 8 :Bactéroïdes 9 :Autres**

Si autres à préciser.....

Sensibilité aux médicaments...../.../

**1 : Tétracyclines 2 :Novobiocine 3 :Ciprofloxacin 4 :Rifampicine
5 :Chloramphénicol 6 :Amoxicilline 7 :Cotrimoxazole8 :Ceftriaxone
9 :Indéterminée 10 :Autres**

Si autres à préciser...../...../

Résistances aux médicaments...../...../

**1 :Tétracyclines 2 :Novobiocine 3 :Ciprofloxacin
4 :Rifampicine 5 :Chloramphénicol 6 :Amoxicilline 7 :Cotrimoxazole
8 :Ceftriaxone 9 :Indéterminée 10 :Autres**

Si autres à préciser...../...../

V-ANTIBIOTHERAPIE

Antibiotiques prescrits

No	Désignation	Forme Galénique	Voie d'administration	Posologie	Durée du traitement
1					
2					
3					
4					

L'observance du traitement...../...../

1 : Aucune 2 : Bien adaptée 3 :Mal adaptée

VI-CHANGEMENT DE TRAITEMENT

No	Désignation	Forme galénique	Voie d'administration	Posologie	Durée du traitement
1					
2					

VI-COUT

	Coût		Coût
Ordonnance 1		Ordonnance 4	
Ordonnance 2		Ordonnance 5	
Ordonnance 3		Ordonnance 6	

VII-EVOLUTION

Les suites du traitement...../...../

1 : Favorable 2 : Complication 3 :Décès 4 :Inconnu 5 :Evadé

Nom : LY

Prénom : ANTAROU

Titre de la thèse : L'antibiothérapie dans le service de chirurgie générale de l'Hôpital Gabriel Touré.

Année : 2007-2008

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Burkina Faso

Lieu de dépôt : Bibliothèque

F.M.P.O.S.

Secteur d'intérêt : Antibiothérapie ; Chirurgie Générale.

RESUME

Nous avons menée une étude prospective sur l'utilisation des antibiotiques dans le service de chirurgie générale de l'hôpital Gabriel Touré. Elle a porté sur l'analyse de la prescription médicale.

Nous avons enregistré 427 malades hospitalisés de septembre 2006 à Février 2007. Notre échantillon était de 201 patients soit une fréquence de 47,07%. Le sex-ratio était de 1,2 en faveur des hommes. La moyenne d'âge était de 39 ans, les patients résidant à Bamako étaient les plus représentés (54,73%)

L'antibiotique le plus utilisé était l'amoxicilline (88,56%) et la famille d'antibiotique la plus prescrite était les bêta-lactamines (96,52%). Le germe le plus fréquemment rencontré était E. coli (62,5%).

Les raisons de changement d'antibiotiques constatés lors des traitements étaient liées à l'état clinique du malade. L'antibiotique le plus prescrit lors de ces changements de traitement a été la ceftriaxone (42,11%). L'association de deux antibiotiques a été la plus constatée (56,72%) et la voie orale la plus utilisée (71,64%). Le coût moyen du traitement a été de 7855 Fcfa.

L'évolution l'état clinique des patients a été favorable dans 96,5%.

Mots Clés : antibiotiques, prescription, chirurgie générale.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure