

Ministère de l'Enseignement,  
Supérieur et de la Recherche scientifique

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi

-----  
Université de Bamako



**UNIVERSITE DE BAMAKO**

**Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**



Année Universitaire 2009/2010

Thèse N°...../2010

***TITRE :***

**EVALUATION DE LA PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUE DANS LE SERVICE DE CHIRURGIE  
ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE DE L'HOPITAL GABRIEL TOURE**

Thèse présentée et soutenue publiquement le ----/-----/2010

devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

***Par M. SEKOU DEMBELE***

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat).

***Jury :***

**PRESIDENT :** Pr Moussa HARAMA

**MEMBRES :** Pr Elimane MARIKO

Dr Cheick DAGNOKO

**DIRECTEUR DE THESE :** Pr Tiéman COULIBALY



# DEDICACES ET REMERCIEMENTS

## DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Avant de commencer les dédicaces, rendons grâce à Dieu et au prophète Mohamed (Paix et salut sur Lui) de nous avoir permis de réaliser ce travail.

Je dédie ce travail à :

### **Mon père feu Bréhima DEMBELE**

« Les morts ne sont pas morts, ils sont parmi nous » a dit le poète.

Ce n'est pas émotion que j'évoque ici ta mémoire. En nous quittant pour toujours, tu nous as laissés un peu trop tôt.

De ton vivant tu as toujours œuvré pour notre réussite et voilà que tu ne peux pas assister à ce grand jour, fruit de tes efforts.

Aujourd'hui nous te pleurons encore, dans notre cœur, l'oubli n'a pas de place pour toi, cher père.

Que ton âme repose en paix.

### **Ma maman Alhousna DICKO**

Je ne pourrais te remercier assez pour tes sacrifices, tes souffrances et tes privations à notre égard. Cela témoigne le réel amour que tu as placé en nous. Puisse ce travail te donner toute satisfaction et le couronnement d'une mission accomplie.

Que le Tout Puissant te bénisse et te garde le plus longtemps possible à nos cotés.

### **Mes frères et sœurs : Bassirou ,Modibo, Mahamadou, Fatoumata et Bintou.**

Pour votre affection et vos soutiens dans les dures moments, les mots me manquent pour vous exprimer l'amour que je vous porte. Puissez-vous bénéficier encore longtemps de ce travail dont le fruit est le vôtre.

### **Mon tonton Mohamed DICKO et son épouse Ramata DIALLO :**

Votre apport a été inestimable. Vous, qui avez tout mis en place pour la réussite de ce travail. Vous qui m'avez tant soutenu. Pour les efforts consentis et pour les conseils que vous m'avez prodigués. Je vous dis infiniment merci. Retrouvez ici ma sincère reconnaissance.

### **Tous mes parents**

Pour vous témoigner mon attachement, que chacun trouve ici l'expression de ma sincère gratitude pour le soutien moral et matériel que j'ai reçu en eux et auprès d'eux dans toutes les circonstances surtout les plus critiques.

**Bréhima COULIBALY et toute sa famille :**

Plus qu'un voisin, vous avez été un père, un conseiller, un repère pour moi. Tu as su m'essuyer les larmes. Tu m'as beaucoup supporté dans les durs moments. Merci pour les consolations, les conseils, les soutiens moral et matériel.

**Tout le personnel de la chirurgie orthopédique et traumatologique du CHU Gabriel Touré.****Tout le personnel de la pharmacie de l'IOTA :Bani Touré, Dr Sidibé, Bagayogo, Bama, et Benoit.**

Je vous remercie infiniment pour tout c que vous avez fait pour moi.

**Amadou DJIGUIBA**

On s'est rencontré dans les durs moments. On a évolué dans la galère. On a souffert ensemble. On a pleuré ensemble. Dieu merci tout a fini par s'arranger. Je te remercie infiniment et te souhaite une bonne carrière professionnelle mon frère.

**Mes collègues Dr Makan KONE, Dr Drissa KONE, Dr SAMAKE**

Je vous dis merci.

**Salimata TRAORE**

Ta rencontre a été pour moi plus que benéfique. Tu m'a beaucoup aidé dans les mauvais moments. Retrouve ici toute ma gratitude.

**Tous amis Nos, Sira, Adama TOGOLA, Abdoulaye DIARRA, Adama TRAORE, Mano**

Vous avez toujours été de cœur avec moi.

Tous ceux qui m'ont aidé dans la vie d'une façon ou d'une autre, ne serait qu'un instant toute ma reconnaissance.

# AUX MEMBRES DU JURY

## Aux membres du jury

### A notre maître et président du jury

Pr Moussa HARAMA :

Professeur à la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie,

Professeur de chimie organique.

Honorable maître : Nous avons eu la chance de figurer parmi vos élèves et de bénéficier de vos remarquables qualités d'enseignant. Cher maître, votre rigueur pour le travail bien fait, votre simplicité font de vous un pédagogue émérite. Nous sommes très honorés de vous avoir comme président de ce jury et en profitons pour vous assurer de notre entière disponibilité.

**A notre maître et juge**

Professeur Elimane MARIKO

Professeur de pharmacologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Chargé de mission au ministère de la défense et des forces armées.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations. Votre abord facile et votre rigueur sont des atouts qui nous fascinent.

Homme aux dimensions sociales inestimables, vous avez réussi avec modestie à concilier en vous l'homme et le grand maître que vous êtes.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

**A notre maître et juge**

Dr Cheick Dagnoko

Pharmacien gérant à l'officine Djan Sidibé à Magnambougou

Cher maître, vous faites un grand honneur et réel plaisir pour nous en acceptant de siéger ce jury.

Votre simplicité et votre rigueur scientifique ont toujours été à la disposition de la jeune génération pour le grand bien de la santé.

Nous vous en sommes reconnaissants et vous remercions pour votre disponibilité.



**A notre maître et directeur de thèse**

Professeur Tièman COULIBALY

Chef de service de la chirurgie Orthopédique et Traumatologique du CHU Gabriel Touré

Chirurgien orthopédiste et traumatologue au CHU Gabriel Touré

Membre de la Société Malienne de chirurgie orthopédique et traumatologique

Membre de la Société Internationale de Chirurgie orthopédique et traumatologique

Maître de conférences à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako

Cher maître : Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long de ce travail. Nous avons été séduits par vos qualités d'accueil et d'encadrement. Homme de principe, votre rigueur scientifique fait de vous un maître exemplaire et reconnu de tous. Votre souci du travail bien fait nous a amené à croire en nos propres capacités. Nous vous prions d'accepter ici l'expression de notre profond respect et de notre profonde gratitude.

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ARN:** Acide ribonucléique

**ADN :** Acide désoxyribonucléique

**CHU :** Centre Hospitalier Universitaire

**CES :** Certificat d'Etude Spécialisé

**HGT :** Hôpital Gabriel Touré

**Atb :** Antibiotique

**IV :** Intraveineuse

**IM :** Intramusculaire

# SOMMAIRE

## SOMMAIRE

I Introduction .....	1
2. Objectifs.....	4
3. Généralités.....	6
3-1.Définitions de quelques termes.....	7
3-2.Historique des antibiotiques.....	8
3-3.Définition des antibiotiques.....	9
3-4.Classification.....	10
3-5.Résistances bactériennes aux antibiotiques.....	27
3-6.Indications de l'antibiothérapie.....	28
4. Matériel et Méthode.....	36
4-1.Cadre de l'étude.....	37
4-2.Type, lieu, période d'étude.....	38
4-3.Population d'étude.....	38
4-4.Collecte des données.....	39
4-5.Echantillonnage.....	39
4-6.Déroulement de l'enquête.....	40
4-7.Variables de l'étude.....	40
4-8.Traitement et analyse des données.....	41
4-9.Ethique.....	41
4-10.Contraintes et difficultés.....	41
5. Résultats. ....	42
6. Commentaires et discussions.....	56
6-1.Caractéristiques des prescripteurs.....	57
6-2.Taux de prescription globale.....	58
7. Conclusion. ....	62

8. Recommandations. ....	64
9. Bibliographie.....	66
10. Annexes. ....	71

# 1. INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des substances antimicrobiennes synthétiques ou produites par des bactéries et certains champignons d'activité sélective, toxiques pour les bactéries ayant un site d'action bien défini et un mécanisme précis permettant leur utilisation dans le traitement de la majorité des infections [1]. Les antibiotiques restent après plusieurs décennies d'utilisation un outil majeur de prescription quotidienne. Ce sont eux qui ont fait décroître la morbidité, la mortalité de la majorité des infections. L'antibiothérapie est une discipline en mouvement constant du fait de la mise sur le marché chaque année de nouvelles molécules.

La prescription consiste à administrer une ou plusieurs molécules (médicaments) à un malade après examens cliniques et/ou biologiques. Ces médicaments constituent une part importante de la prescription médicamenteuse : une ordonnance sur quatre comprendrait un antibiotique [2]. Le bon usage des antibiotiques est maintenant un objectif primordial du fait de l'augmentation de la résistance de nombreuses espèces bactériennes, de l'évolution des flores commensales et de celles de l'environnement [3]. Les antibiotiques figurent parmi les médicaments les plus puissants et les plus importants sur le marché, les médecins les prescrivent pour anéantir les bactéries et guérir les infections. Ils servent à traiter les différentes infections bactériennes, depuis les infections potentiellement mortelles comme la méningite, jusqu'aux problèmes les plus courants comme l'acné. La diversité des différents groupes et familles d'antibiotiques rend difficile la prescription. Ces difficultés sont majorées par des conjonctures socio-économiques dans nos pays et le faible pouvoir d'achat des populations. Il convient donc de faire un choix judicieux des antibiotiques pour que la prescription soit adaptée à la maladie et au pouvoir d'achat de nos populations avec l'intention d'obtenir un résultat satisfaisant.

Le Mali à l'instar des autres pays en développement connaît de sérieuses difficultés économiques qui influencent négativement la qualité de la prescription des soins. Par ailleurs l'insuffisance numérique en médecins (un pour vingt cinq mille quatre cent treize habitants) [4], l'insuffisance de pharmaciens et d'infrastructures ont pour conséquence une insuffisance en moyens diagnostique clinique et para-clinique. La prescription abusive et souvent erronée d'antibiotiques, les sous dosages, les traitements empiriques non adaptés à la microbiologie bactérienne, le nombre de prescripteurs non qualifiés ; voilà autant de facteurs qui contribuent à la mise en place de la résistance bactérienne aux antibiotiques [5]. Si la tendance actuelle se

poursuit, les médecins pourraient se trouver dans les toutes prochaines années désarmés face aux pathologies les plus banales .Delà découle notre étude : une évaluation de la prescription d'antibiotiques. Pour cela nous nous sommes fixés les objectifs suivants :



## 2. OBJECTIFS

## OBJECTIFS

### 1) Objectif général :

-Etudier la prescription des antibiotiques dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du centre hospitalier universitaire Gabriel Touré ;

### 2) Objectifs spécifiques :

-Déterminer la fréquence de la prescription des antibiotiques ;

-Analyser les indications et les posologies des antibiotiques prescrits ;

-Apprécier les connaissances des prescripteurs sur l'utilisation des antibiotiques ;

-Proposer des mesures d'amélioration de la qualité de la prescription des antibiotiques.

# 3. GENERALITES

## GENERALITES

### 1-)Définition de quelques termes :

**a)La pharmacie** : Pharmakon (poison, remède)

C'est la science qui concerne la recherche, l'étude, la préparation et la mise en circulation des médicaments, c'est aussi le magasin où l'on vend les médicaments, des produits d'hygiène, de diététique etc.

**b) La médecine** : C'est la science qui concerne l'étude des maladies et leur traitement.

**c)Le médicament** :est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit destiné à être administré à l'homme ou à l' animal en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer ,corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

**d) L'ordonnance** : Elle est définie comme la feuille ou le papier ou tout autre support sur lequel se trouve la prescription rédigée et signée par le médecin.

Elle doit répondre à des normes de forme et contenu :

-date de prescription

-identification du malade (nom, prénom, âge et sexe)

-identification du ou des médicament(s)

-le dosage du ou des médicament(s)

-la durée du traitement

-le renouvellement de l'ordonnance en toute lettre

-la posologie : elle désigne le tableau des doses auquel un médicament doit être administré compte tenu de l'âge, du sexe et de l'état du malade.

-identification du prescripteur (nom, prénom, statut, signature, cachet, numéro de téléphone)

**e)La mortalité** : C'est le nombre de décès par rapport à une population donnée pendant un temps donné.

**-f) La morbidité** : C'est le nombre de personnes malades ou de cas de maladies enregistrées pendant une période déterminée d'une population.

**-g) La maladie** : C'est l'état dans lequel se présente l'organisme d'un individu au sein duquel est intervenue une rupture de l'équilibre du système biologique et physiologique. Cet état se caractérise par l'ensemble des symptômes et signes propres avec leur évolution dans le temps.

## 2-) Historique des antibiotiques : [3; 6; 7]

L'histoire des antibiotiques est liée à la découverte des microorganismes (bactéries). Le début remonte à **1887** avec les travaux de **Pasteur** et **Joubert** qui constatèrent que les cultures des bactéries de charbon poussaient difficilement lorsqu'elles étaient au contact des bactéries aérobies saprophytes. Ils conclurent qu'il était possible d'obtenir des médicaments à partir de cette expérience. En **1897**, **Duchesne** aboutit aux mêmes conclusions.

Plus tard, **Vuilleman** émit la théorie de l'antibiose après avoir constaté que les êtres vivants pour survivre se livraient à la lutte.

Ces notions de concurrence vitale ne restèrent pas vaines, car elles permirent la découverte de la pénicilline par **Alexander Fleming**, bactériologue britannique. En effet **A. Fleming** remarqua en **1929** que l'action du *penicillium notatum* était liée à une moisissure verte qui provoquait la lyse des colonies de staphylocoques. Dix ans plus tard, l'équipe d'Oxford dirigée par **Loray** et **Chain** réussirent à préparer en petite quantité stable et purifiée, la pénicilline. Elle sera utilisée dans le traitement de l'infection à staphylocoque et dans les méningites intrarachidiennes.

En **1935**, l'allemand **Domagk** a utilisé le premier antimicrobien 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**, **Schwartz**, **Bugie**, et **Waksman** ont découvert les substances antibactériennes à spectre large comme la pénicilline, la streptomycine, premier antituberculeux efficace.

En **1945** et à la fin des années **80**, le rythme de la création de nouveaux antimicrobiens devançait la progression de la résistance que développaient les bactéries.

Dans les années **50** et **70**, on a découvert de nouvelles catégories d'antibiotiques, notamment le chloramphénicol actif sur les bacilles typhiques qui sera utilisé dans le traitement des fièvres typhoïde et para typhoïde ; les tétracyclines ont été synthétisées à partir de *streptomyces albo Niger* par Duggar : la méthylcycline (**1961**), la doxycycline (**1965**).

Ainsi, la pénicilline 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 ; la métampicilline (**1967**) l'amoxicilline (**1971**).

Sur 2500 molécules obtenues par la recherche systématique, une centaine seulement est utilisée en thérapeutique.

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 des 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) Définition des antibiotiques [1, 7,8]

#### 3-1. Définition

Les antibiotiques sont des substances antimicrobiennes à activité sélective, synthétiques, produites par des bactéries et certains champignons qui agissent sur les bactéries ayant un site d'action bien défini et un mécanisme précis permettant leur utilisation dans le traitement de la majorité des infections.

#### **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 matières inertes in vitro.

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

#### 3-2 Effets 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 un antibiotique qui inhibe définitivement les bactéries.
- . L'effet bactériostatique : c'est une substance qui bloque la croissance bactérienne.

#### 3-3 Sites d'action des antibiotiques :

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

- a. Perturber la formation de la paroi bactérienne** : Pénicillines, Céphalosporines, Vancomycine, bacitracine, cycloserine.
- b. Augmenter la perméabilité de la membrane cellulaire** : polymyxine, tyrothricine.
- c. Inhiber la synthèse protéique** : Chloramphénicol, Streptomycine, Erythromycine...

**d. Bloquer la réplication de l'ADN bactérien :** L'acide désoxyribonucléique (ADN) sert de matrice pour la synthèse des acides ribonucléiques (ARN). Les ARN gouvernent la synthèse de protéines et permettent ainsi la croissance cellulaire. Une néo-synthèse d'ADN est la condition d'une division cellulaire.

-Inhibiteurs de la gyrase : Quinolones

L'enzyme gyrase (topoisomérase II) permet d'introduire de façon ordonnée un chromosome bactérien long d'environ 1000µm dans une cellule bactérienne longue d'environ 1µm.

-Les dérivés du nitro-imidazole : Métronidazole

ou la synthèse de l'ARN : Rifampicine.

**e. Modifier le métabolisme énergétique de la bactérie :** Sulfamides, Triméthoprime.

### **3.4 Spectre d'activité :**

C'est l'ensemble des germes habituellement sensibles aux produits utilisés à dose thérapeutique. Plus le nombre de germes sensibles est important plus le spectre antibactérien est large. Certains antibiotiques sont limités aux Gram positif ou aux Gram négatif, ils sont de spectre étroit. D'autres ont un spectre très étroit, c'est-à-dire ayant un spectre intéressant quelques germes bactériens comme le staphylocoque, bacille tuberculeux, bacille pyocyanique.

### **3.5 Antibiogramme :**

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

## **4 -CLASSIFICATION [5, 6, 9,10]**

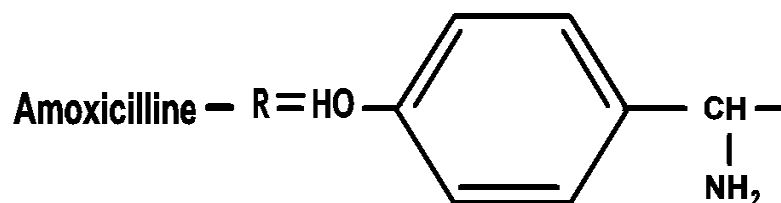
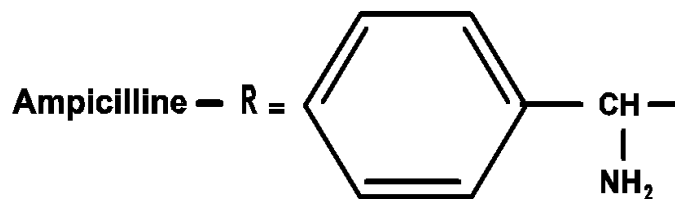
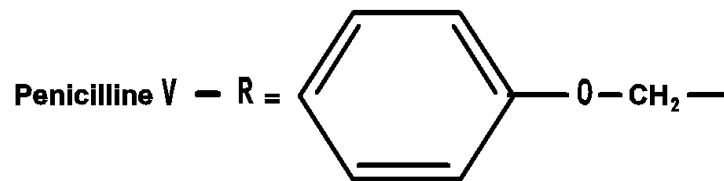
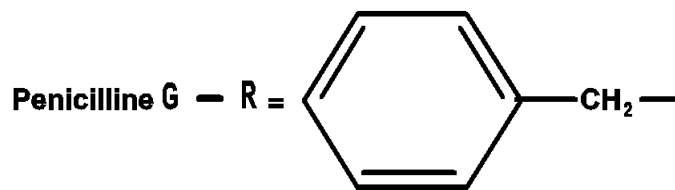
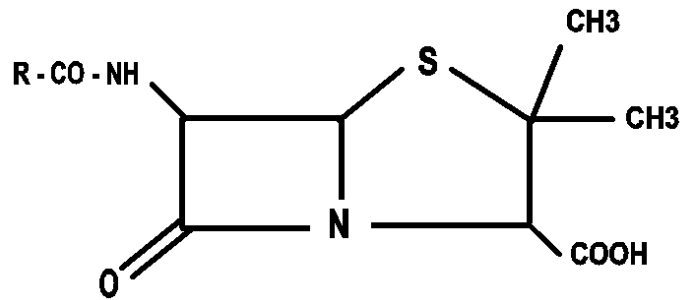
### **4.1 CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES :**

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

#### **4.1.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane :**

##### **4.1.1.1 Les bêta-lactamines :**

###### **4.1.1.1.1 Pénicillines**

NOYAU PENICILLINEFig 1 :Structure chimique des pénicillines :



➤ Les pénicillines du groupe G et V

Il s'agit des molécules suivantes

-Benzylpénicilline (pénicilline G®)

\*Forme semi-retard : Bénéthamine pénicilline (Biclinocilline®)

-Forme retard :

Benzathine pénicilline (Extencilline®)

-Pénicillines orales ou phénoxygénicillines :

Pénicilline V ou phénoxygénicilline (Oспен®, Starpen®, Oracilline®)

Le spectre est étroit et limité aux bactéries à Gram positif (sauf staphylocoque producteur de pénicillinases) et les 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 à 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 isoxazolygénicillines :

-Méticilline (non commercialisée)

-Oxacilline (Bristopen®)

-Cloxacilline (Orbenine®, Cloxypen®)

-Flucloxacilline (Floxapen®)

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 pénicillinases et cocci à Gram négatif comme le gonocoque, le méningocoque.

➤ Les pénicillines du groupe A ou aminopénicillines :

-Ampicilline (Totapen®) et dérivés

Bacampicilline (Bacampicine®)

Métampicilline (Suvipen®)

Pivampicilline (Pro-ampi®)

-Analogues :

Amoxicilline (Clamoxyl®) ; nombreux génériques

Elles présentent un spectre large qui comprend :

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

-Les bactéries à Gram négatif : Salmonella, Neisseria méningitidis, Escherichia Coli etc.

#### **4.1.1.1.2 Les carboxypénicillines et ureidopénicillines :**

➤ Les carboxypénicillines :

-Carbenicilline (Pyopen®)

-Ticarcilline (Ticarpen®)

Leur spectre comprend les cocci à Gram positif : Les streptocoques des groupes A et D, staphylocoques non producteurs de pénicillinase et les cocci à Gram négatif (Neisseria, Haemophilus influenzae). Ces molécules sont bactéricides

➤ Les ureidopenicillines

Azlocilline (Securoopen®)

Mezlocilline (Baypen®)

Piperacilline (Piperilline®)

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

#### **4.1.1.1.3 Les céphalosporines : céphèmes et oxacéphèmes**

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

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

\*Molécules inactives par voie orale (intramusculaire IM et intraveineuse IV) :

Céfaloridine

Céfalotine (Keflin®)

Céfazoline (Kefzol®)

Céfaceptrile

Céfapirine

\*Molécules actives par voie orale (per os)

Céfalezine (Ceporexine®)

Cefadroxil (Oracefal®)

Cefaclor (Alfatil®)

Cefadrine (Kelsef®)

Cefatrizine (Cefaperos®)

Elles ont un spectre large mais l'intérêt des céphalosporines réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif producteurs de céphalosporinases. Les céphalosporines sont inactives sur le bacille pyocyanique ( Pseudomonas aeruginosa), Proteus mirabilis, Klebsiella.

➤ **Céphalosporines de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération :**

**-Céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération :**

\*Molécules inactives par voie orale :

Cefamandole (Kefandol®)

Cefoxitine (Mefoxin®)

Cefotetan (Apacef®)

\*Molécule active par voie orale :

Cefuroxime (Zinnat®)

Le spectre est identique à celui de la 1<sup>ère</sup> génération et il comprend le Staphylococcus aureus, Bacillus anthracis, entérobactéries et les anaérobies etc....

**-Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération :**

\*Molécules administrées par IM et IV :

Cefotaxime (Claforan®)

Cefotiam(Pansporine® )

Ceftriaxone (Rocephine®, Mesporin®)

Ceftazidime (Fortum®)

Cefoperazone (Cefobis®)

Ceftizoxime (Cefizox®)

Cefsulodine (Pyocefal®)

Cefpirome (Cefrom®)

\*Molécules actives par voie orale :

Cefixime (Oroken®)

Cefpodoxime (Orelox®)

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

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

Céfépime (HF)

Elles se caractérisent par rapport aux précédentes par une meilleure stabilité vis-à-vis de certaines bêta-lactamases (céphalosporines) ce qui leur confère une meilleure activité sur certaines espèces de Gram négatif telles *Serratia* sp, *Enterobacter* sp, *Citobacter* sp. Et par une meilleure activité vis-à-vis des Gram positif (excepté les staphylocoques oxacilline résistants). Leur activité vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* est presque similaire à celle de la Cefotaxime.

Oxacephem :

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

**4.1.1.1.4 Monobactam :**

Inactif par voie orale :

Aztreonam (Azactam®)

**4.1.1.1.5 Inhibiteurs des beta-lactamases :**

-Acide clavulanique

-Tazobactam

-Sulbactam

Leur mécanisme est identique à une action suicide. En effet l'enzyme bêta-lactamases 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 et exerce son activité pharmacologique [9].

## Associations

Amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin®, Curam®)

Ampicilline + Sulbactam (Unacim®)

### 4.1.1.2 Fosfomycines

-Fosmycine (Fosfocine®)

-Fosfomycine trométamol (Monuril®)

Le spectre est large et comprend les streptocoques, les entérocoques, Haemophilus etc. ...

### 4.1.1.3 Glycopeptides :

Vancomycine (Vancocine®)

Teicoplanine (Targocid®)

Le spectre est étroit et limité aux staphylocoques 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) [9].

## 4-1-2 Antibiotiques altérant les membranes de l'enveloppe bactérienne :

### 4.1.2.1 Polymyxines :

Deux molécules sont utilisées en thérapeutique :

La colistine (Polymyxine E)

La polymixycine 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 polymyxine ont une charge électropositive et agissent comme les 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.

**4.1.2.2. Bacitracine et Tyrothricine** : Ce sont des polypeptides cycliques actifs seulement sur les bactéries à Gram positif.

Trop toxiques pour être utilisés par voie générale, ils sont surtout utilisés dans les traitements locaux [6].

## 4.1.3. Antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques :

### 4.1.3.1. Aminosides

On distingue trois groupes :

-Aminosides administrables par voie générale

Streptomycine, Dihydrostreptomycine, Gentamycine, Tobramycine, Amikacine, Netilmicine, Kanamycine, Dibékacine.

-Aminosides administrables par voie locale :

Néomycine, Framycetine, Paromomycine.

-Aminocyclitols :

Spectinomycine (Trobicine®)

Seuls trois aminosides sont disponibles au formulaire :

L'amikacine, la Tobramycine et la gentamicine. 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.

#### **4.1.3.2 Macrolides-Lincosamides-Streptogramines (MLS)**

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

a) Les molécules classiques :

-Erythromycine (Erythrocin®)

-Oléandomycine(TAO®)

-Spiramycine (Rovamycine®)

-Midécamycine (Midecacin®)

-Josamycine (Josacin®)

-Roxythromycine (Rulid®)

b) Les molécules nouvelles :

-Clarithromycine (Naxy®)

-Azithromycine (Zithromax®)

-Dirithromycine (Dynabac®)

**Les lincosamides:**

Deux molécules sont seulement utilisées en thérapeutique: Il s'agit:

-Clindamycine (Dalacine®)

-Lincomycine (Lincocine®)

### **Les Streptogramines ou synergistines (A+B)**

Deux molécules seulement sont utilisées en thérapeutique. Il s'agit :

-Pristinamycine (Pyostacine®)

-Virginamycine (Staphylocine®)

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

#### **4.1.3.3 : Tétracyclines :**

Elles sont classées en deux groupes :

\*Tétracyclines classiques :

-Chlortétracycline (Auréomycine®)

-Lymécycline (Téyralysal®)

-Oxytétracycline (Terramycine®)

-Rolitétracycline (transcycline®)

-Dimethylchlortétracycline

\*Tétracyclines nouvelles :

-Doxycycline (Vibramycine®)

-Minocycline (Minocine®)

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 ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ), provoquant l'inhibition de nombreux systèmes enzymatiques bactériens.

#### **4.1.3.4 Phénicolés :**

-Le chloramphénicol (Tiphomycine®)

-Le thiamphénicol (Thiobactin®)

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 que celui des méningites à méningocoque et Haemophilus influenza.

#### **4.1.3.5 Acide fusidique (Fucidine®)**

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 [5].

#### **4.1.4 Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques :**

##### **4.1.4.1 Quinolones :**

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

**-Les quinolones de 1<sup>ère</sup> génération :**

Acide nalidixique (Negram®)

Acide piromidique (Purim®)

Acide pipemidique (Pipram®)

Acide oxolinique (Urotrate®)

Flumequine (Aporone®)

Ces antibiotiques sont actifs sur les bacilles à Gram négatif principalement les entérobactéries.

**-Les quinolones de 2<sup>ème</sup> génération ou Fluoroquinolones :**



Norfloxacine (Noroxine®)

Ciprofloxacine (Ciflox®, Bactiflox®)

Ofloxacine (Oflocet®)

Pefloxacine (Peflacine®)

Enoxacine (Enoxor®)

Sparfloxacine (Zagam®)

Lomefloxacine (Logiflox®)

Ce sont des antibiotiques à large spectre 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 positif et sont totalement dépourvues d'activité sur les anaérobies [9].

#### **4.1.4.2 : Les 5 Nitro-imidazolés :**

Cinq molécules sont utilisées en thérapeutique :

Métronidazole (Flagyl®)

Secnidazole (Flagentyl®)

Ornidazole (Tiberal®)

Tinidazole (Tinazol®)

Nimorazole (Naxogyn®)

Ces molécules sont connues comme antiparasitaires, actives sur les amibes, les trichomonas. Elles sont actives également sur la plupart des bactéries anaérobies comme les Bactériodes, Fusobactérium, Clostridium, Veillonella et sur d'autres bactéries comme Gardenella vaginalis, Campylobacter.

#### **4.1.4.3 Nitrofurannes :**

\*Nitrofurannes urinaires :

Nitrofurantoïne (Furadantine®)

Nifurtoïinol (Urfadyn®)

-Nitrofurannes intestinaux :

Nifuroxazide (Ercefuryl®)

Nifurzide (Ricridene)

\*Traitements locaux :

Nifuratel

Nifurfoline

Ce sont des antibiotiques à large spectre qui concerne le bacille pyocyanique, les Proteus et les Serratia.

#### **4.1.4.4 : Rifampicines**

Deux produits sont utilisés en thérapeutique :

Rifamycine SV

Rifampicine (Rimactan®)

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

#### **4.1.5 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates :**

##### **4.1.5.1 Sulfamides :**

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

-Sulfamides pour infections générales :

Sulfadiazine (Adipide®)

Sulfamoxole (Justamil®)

Sulfamethoxy-pyridazine (Sultirène®)

-Sulfamides pour infections urinaires

Sulfamethizole (Rufol®)

Sulfamethoxazole (Gantanol®)

-Sulfamides pour infections intestinales :

Sulfaguanidine (Ganidan®)

Sulfadoxine (fanasil®)

Salazosulfapyridine (Salazopyrine®)

-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.

#### **4.1.5.2 : Diaminopyrimidines :**

Le produit le plus utilisé est le triméthoprime (Wellcoprime®). 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.

#### **4.1.5.3 : Associations :**

Triméthoprime+Sulfaméthoxazole=Cotrimoxazole (Bactrim®)

Triméthoprime+Sulfamétron (Quam®)

Triméthoprime+Sulfamoxole (Supristol®)

Triméthoprime+Sulfadiazine (Antrima®)

Sulfadoxine+Pyriméthamine (Fansidar®)

#### **4.1.6 Antituberculeux:**

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

Rifampicine (Rifadine®), Rimactan®)

Isoniazide (Rimifon®, INH®)

Pyrazinamide (Pirilene®)

Streptomycine (Streptomycine®)

Ethambutol (Dexambutol®)

Thiacetazone

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

Ethambutol+Isoniazide (Dexambutol®/ INH®)

Rifampicine+INH+Pyrazinamide (Rifater®)

Rifampicine+INH (Rifinah®)

Ces molécules sont actives sur les mycobactéries: Mycobactérium tuberculosis, M.humanis, M.africanum etc...

#### **4.2 CLASSIFICATION DES BACTERIES PATHOGENES POUR L'HOMME ET LES MALADIES CORRESPONDANTES**

Les Bactéries pathogènes pour l'homme sont à l'origine de multiples maladies infectieuses qui, en particulier dans les pays en voie de développement, font encore des ravages.

En 1995, les maladies infectieuses ont été responsables d'un tiers (17 millions de Personnes) des décès dans le monde [10].

La coloration de **Gram** est la coloration double la plus utilisée. Cette technique utilise deux colorants pour créer un effet de contraste. Les bactéries colorées en violet par le premier colorant (**violet de Gentiane**) sont appelées bactéries à **Gram positif** et celles qui sont colorées en rouge par la **Fuchsine** sont dites bactéries à **Gram négatif**.

On distingue trois grandes formes :

- Formes arrondies (Cocci)
- Formes en bâtonnets (Bacilles)
- Formes spiralées (par exemple les Spirochètes) [9].

Nature du germe	Nom du germe	Maladies
Cocci Gram positif	Staphylocoques	Furoncles, anthrax, abcès, toxi infection alimentaire, suppuration osseuse et pulmonaires, endocardites, septicémies
	Streptocoques du groupe A	Infection pharyngée aigue , scarlatine , angine , rhumatisme articulaire aigu , érysipèle , impétigo , pyodermites , septicémie , pneumonie.
	Streptocoques du groupe D (entérocoques)	Infections urinaires, biliaire, endocardite d'Osler,

		septicémie
	Streptocoques du groupe B	Méningite néonatale, septicémie
	Pneumocoques (Streptococcus pneumoniae)	Sinusite, otite, pneumonie, méningite
Cocci Gram négatif	Méningocoques (Neisseria meningitidis)	Méningite cérébrospinale, Purpura fulminans
	Gonocoques (Neisseria gonorrhoeae)	Blennorragie , gonococcie , endocardite , méningite
Bacilles Gram positifs	Corynebacterium diphteria	Diphthérie
Aérobies	Listeria monocytogène	Listériose
Anaérobies	Clostridium perfringens	Gangrène gazeuse
	Clostridium tetani	Tétanos
	Clostridium botulinum	Botulisme
Bacilles Gram négatif	Bactéroïdes	Septicémies, infections pleuropulmonaires, abdominales, abcès tissulaire
Aérobies		
Aéro-anaérobies	Entérobactéries	Infections urinaires
	Escherichia coli(colibacilles)	Typhoïde, paratyphoïdes , toxi infection alimentaire
	Salmonela	
	Shigella	Dysenterie bacillaire

	Klebsiella	Pneumopathies, infections urinaires
	Proteus , Providencia	
	Serratia , Enterobacter	Infections urinaires, méningites, septicémies, infections biliaires
	Parvobactéries	
	Haemophilus influenzae	Otites, méningites, bronchites, sinusite
	Brucella	Brucellose
	Bordetella pertussis	Coqueluche
	Divers	
	Pseudomonas aeruginosa (Bacille pyocyanique)	Infections urinaires, pneumopathies, infections ostéo-articulaires, endocardites, septicémies,
	Legionella	Légionellose
Chlamydia	Chlamydia	Pneumopathies, conjonctivites, trachome, infections génitales
Rickettsia	Rickettsia	Pneumopathies atypiques , typhus

Spirochètes	Treponema	Syphilis
	Leptospira	Leptospirose ictérohemorragique
Mycobacétries	Mycobacterium tuberculosis (Bacille de Koch)	Tuberculose
	Mycobacterium leprae (Bacille de Hansen)	Lèpre
Mycoplasmes	Mycoplasma pneumonia	Pneumopathie atypique
Champignons	Candida	Candidoses digestives, génitales, cutanées, inguinales, viscérales, septicémies
	Cryptococcus	Cryptococcose
	Aspergillus	Aspergillose

## 5. RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES : [3 ; 5]

### 5-1 : Introduction :

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme.

C'est la capacité pour une souche bactérienne de croître en présence une concentration d'antibiotique supérieure à celle qui inhibe la croissance de la majorité des souches appartenant à la même espèce.

Plusieurs études ont établi que l'apparition de la résistance est associée d'une part, à la surconsommation d'antibiotiques et d'autre part, à des traitements trop courts ou trop longs et parfois mal dosés.

On distingue la résistance naturelle ou intrinsèque et la résistance acquise.

La première est présente dans toutes les souches de l'espèce considérée et préexiste à l'usage des antibiotiques.

Elle constitue une caractéristique propre à l'espèce et délimite le spectre d'activité des antibiotiques. En revanche, la résistance acquise n'est présente que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible et apparaît à la suite de l'utilisation des antibiotiques.

Cette forme de résistance est portée le plus souvent par des éléments mobiles. (Plasmide ou transposons).

### 5-2 : Mécanismes de la résistance :

Les conditions de l'activité d'un antibiotique peuvent être décrites de la manière suivante : L'antibiotique doit pénétrer dans la cellule, trouver la cible moléculaire de son action, y parvenir sous forme active et se maintenir au contact de la cible à une concentration suffisante pour inhiber l'agent pathogène.

Les mécanismes de résistance peuvent concerner une ou plusieurs de ces conditions.

Les phénomènes de résistance reposent sur quatre types de mécanismes biochimiques conduisant à l'inefficacité des antibiotiques :

#### **a) Modification enzymatique de l'antibiotique :**

C'est le mécanisme le mieux connu : Avant que l'antibiotique puisse atteindre la cible, il est inactivé ou détruit par des enzymes.

Exemple : Le chloramphénicol est inactivé par l'acétylation

(Acétyltransférases) des fonctions – OH présentes sur la chaîne latérale de la molécule.

#### **b) Réduction de la concentration intracellulaire de l'antibiotique :**

Parfois l'antibiotique est empêché de pénétrer dans la cellule par une altération de son système de transport (impermeabilité). C'est le cas en particulier des fluoroquinolones et des aminoglycosides chez les bactéries Gram négatif

#### **c) Modification de la cible**



Le site d'action de l'antibiotique sur la cible est altéré de façon à empêcher la fixation de l'antibiotique tout en conservant la fonction cellulaire de la cible.

Exemple : une modification de la protéine cible sur la sous-unité 30S du ribosome aboutit à la résistance aux aminoglycosides.

#### **d) Substitution de la cible :**

La bactérie peut devenir résistante par la synthèse additionnelle d'une " cible alternative " qui ne réagit pas avec l'antibiotique tout en exerçant la fonction de la cible originale (qui elle continue à être synthétisée).

Exemple : La résistance aux sulfamides peut être conférée par la synthèse d'une nouvelle dihydrofolate – synthétase et celle au triméthoprime par la production d'une dihydrofolate supplémentaire.

#### **Comment une bactérie devient-elle résistante ?**

Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés :

##### **5-2-1 La résistance chromosomique :**

Elle est moins fréquente et représente 10% des cas de résistance.

La mutation survient sur le chromosome bactérien et concerne surtout les informations génétiques qui contrôlent la pénétration des antibiotiques et / ou la structure de la cible moléculaire ; dans ce cas, la résistance est transmise uniquement à la descendance (transmission verticale). Elle est spontanée, rare, indépendante et n'affecte qu'un seul caractère. La cible intéresse plusieurs antibiotiques d'une même famille, et la résistance est alors croisée entre les molécules de cette famille. En raison de ces caractères, les individus résistants pré-existent au sein d'une population sensible à l'absence de tout traitement. L'antibiotique agit alors comme agent sélecteur des mutants résistants. Il est possible de prévenir ou diminuer le risque de ces mutants en associant deux antibiotiques de familles différentes. Les mutations sont fréquentes avec les molécules telles que Rifampicine, quinolones qui seront associées à d'autres molécules.

##### **5-2-2 La résistance plasmidique :**

Elle représente 90% des cas de résistance et constitue le mécanisme le plus fréquent. La bactérie sensible acquiert une information génétique provenant d'une autre bactérie déjà résistante par l'intermédiaire d'un (plasmide ou transposons) ; dans ce cas, la résistance se transmet aussi d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) et d'une espèce à l'autre.

La résistance plasmidique est contagieuse et épidémique ; elle concerne plusieurs antibiotiques à la fois c'est la multi résistance.

Les gènes de résistance codent pour la production d'enzymes d'inactivation des antibiotiques. Instable, la résistance plasmidique peut perdre son ou ses plasmides soit de façon spontanée, soit par un traitement à la cure plasmidique par des agents chimiques comme des sels d'acridine. Toutes les espèces bactériennes sont capables d'héberger une ou plusieurs plasmides. L'utilisation d'un seul antibiotique peut être à l'origine d'une multi résistance.

Ainsi au cours des années, l'usage abusif des antibiotiques a contribué à la sélection de nombreux plasmides résistants. Ce phénomène est particulièrement important à l'Hôpital où les bactéries résistantes échangent facilement du matériel génétique.

## **6. INDICATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE**

L'antibiothérapie a indéniablement transformé le pronostic des maladies infectieuses, toutefois il convient d'en connaître le maniement pour obtenir le maximum d'effet. En

rentrant dans ces détails, on se chargera de préciser les règles pratiques d'utilisation des antibiotiques.

### **6.1. Règles pratiques d'utilisation des antibiotiques**

Les indications précises de l'utilisation des antibiotiques dans les infections sont difficiles à définir : on peut toutefois essayer de les schématiser.

- indication à titre curatif

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 justifiée. 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 majeures doivent conduire une utilisation raisonnable de l'antibiothérapie [12] :

\*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 raison, tout aussi sérieuse, tient au fait que l'utilisation intensive des antibiotiques aboutit à une diminution de leur activité car elle sélectionne les souches résistantes. Seule une meilleure pratique d'utilisation de ces médicaments, la limitation de leur usage, la suppression des antibiothérapies dites « de découverte » peuvent limiter ces risques.

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 diagnostique vraisemblable. De ce diagnostic dépend l'indication, puis le choix de la prescription.

- indication à titre préventif

C'est très certainement à son propos que sont commises les erreurs les plus nombreuses dans le traitement antibiotique.

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 chirurgical ou à une manœuvre instrumentale. L'indication de l'antibioprophylaxie réside dans le domaine médical et en milieu chirurgical ou de réanimation. Dans le milieu médical la prévention des rechutes de 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 plus grande. Pourtant l'antibioprophylaxie est très souvent plus nuisible qu'utile. Il faut l'utiliser du fait de la nature de l'acte chirurgical, si le risque potentiel de surinfection et ses conséquences particulièrement redoutables.

Exemple : la chirurgie orthopédique.

## **6.2. Choix de l'antibiotique**

Parmi les médicaments qui répondent aux critères cliniques et bactériologiques d'efficacité dans l'infection à traiter, on doit toujours choisir l'antibiotique le plus ancien dans la pharmacopée (afin de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des drogues récentes dont l'activité est parfois intéressante sur des germes résistants que celui auquel on a à faire), le moins toxique (pour que le risque inhérent à la thérapeutique soit négligeable devant les bénéfices qu'on est en droit d'atteindre), le plus commodément administrable, enfin le moins onéreux (cet aspect de la prescription est trop souvent négligé dans les collectivités).

Une dose trop faible expose à l'inefficacité ; une dose très élevée risque d'être toxique et n'élargit pas le spectre de l'antibiotique [13]. Ce choix dépendra :

- du site infectieux

Les possibilités de diagnostic clinique et paraclinique (notamment l'isolement bactériologique) permettent de localiser le site infectieux initial, c'est à dire de choisir la molécule qui y diffuse mieux.

- de la bactérie et de sa sensibilité

Dans l'attente des résultats bactériologiques, la qualité de l'antibiothérapie initiale dépend des connaissances épidémiologiques du clinicien. Elle est basée sur la fréquence des germes en cause dans le site infecté (infection communautaire ou nosocomiale) avec notion de « présomption bactériologique » sur des arguments anamnestiques. Elle intègre l'écologie bactérienne propre au service où l'infection se déclare.

- du terrain sous-jacent

C'est la capacité d'absorber, de distribuer, d'éliminer et de tolérer l'antibiotique notamment en fonction des états physiologiques (nouveau-né et nourrisson, femme enceinte, sujet âgé) et des états pathologiques (tares viscérales, état d'immunodépression, allergie interférente médicamenteuse).

Choisir un antibiotique c'est aussi déterminer :

- un rythme, une voie d'administration,
- une dose unitaire et sa fréquence, une durée de traitement,
- la nécessité d'une association ou possibilité d'une monothérapie.

### **6.3. Associations d'antibiotiques**

On peut être tenté d'associer les antibiotiques dès que l'infection revêt un caractère de gravité. L'association conforte et sécurise le prescripteur dans son choix thérapeutique. La guérison d'un processus infectieux peut être accélérée par l'utilisation d'une association rapidement bactéricide. Dans ce cas on réduit le coût global du traitement de l'infection.

L'indication de l'association peut être légitimée pour plusieurs raisons :

- élargir le spectre antibactérien quand on ne connaît pas le germe responsable.
- rechercher une synergie sur un germe particulier
- prévenir l'émergence des mutants résistants.

Il y a deux types d'association [14] :

- association synergique : trois cas peuvent se présenter ;

\*l'effet indifférent : l'effet de l'association est identique de l'effet de l'antibiotique le plus actif pris isolement ;

\*l'effet additif : l'effet de l'association est la simple somme des effets de chaque antibiotique isolement pris ;

\*l'effet de potentialisation : c'est lorsque l'effet de deux antibiotiques combinés est plus grand que la somme des effets séparés ;

- association antagoniste : c'est lorsque l'effet de deux antibiotiques combinés est significativement inférieur à l'effet de la molécule la plus active

Cependant les associations d'antibiotiques obéissent à certaines règles : ne jamais associer

- deux antibiotiques de la même famille,

- deux antibiotiques de même toxicité,

- respecter les lois de JAWETZ.

Bactéricide + bactéricide = possibilité de synergie

Bactériostatique + bactériostatique = addition

Bactéricide+bactériostatique=possibilité d'antagonisme.

D'une manière générale les associations sont résumées par le tableau ci dessous :

<b>Groupe I Bactéricide</b>	<b>Groupe II Bactériostatique</b>
Aminosides Betalactamines Quinolones Polypeptides Rifamycines Sulfamides-diaminopirines	Acide fusidique Cyclines Macrolides Nitrofuranes Phénicolés Sulfamides
<p>Les membres du groupe I ont des effets additifs et peuvent être synergiques dans leur effet bactéricide (Exemple : Pénicilline + Streptomycine).</p> <p>Les membres du groupe II peuvent avoir des effets bactériostatiques additifs, mais ne sont jamais synergiques, ils peuvent en principe antagoniser l'effet des membres du groupe I.</p>	

#### 6.4. Voies d'administration

La voie d'administration d'un antibiotique est conditionnée à plusieurs facteurs :

- la présentation disponible de l'antibiotique,
- l'urgence thérapeutique,
- la nature du site infectieux,
- l'état du réseau veineux du patient,
- les thérapeutiques associées (Exemple : anticoagulant et voie intramusculaire).

En pratique les voies d'administration sont les suivantes :

### **6.4.1. La voie orale**

Elle a pour elle sa simplicité et sa commodité. C'est aussi la seule voie efficace du Chloramphénicol dans la fièvre typhoïde.

Il existe une très grande variabilité de la biodisponibilité des antibiotiques en fonction des molécules, de l'individu (certains individus sont mauvais absorbeurs) et chez le même individu en fonction de la plénitude ou de la vacuité gastrique (Exemple : Pénicilline A, Macrolides).

Il faut également tenir compte des possibilités d'interférence d'autres médicaments (antiacides). Pour les antibiotiques en suspension buvable, il est important qu'ils soient ingérés dans le mélange réalisé pour éviter les dépôts au fond du verre, source de sous dosage thérapeutique.

Chaque fois que possible la voie orale sera préférée (coût moindre, respect du capital veineux, absence d'effets indésirables type thrombophlébite, surinfection du cathéter).

### **6.4.2. La voie intraveineuse**

Elle est de préférence indiquée dans toutes les infections graves. Elle est parfois agressive pour les veines (Vancomycine, Céphalotine, Pénicillinate de K) et difficile à prolonger.

La prescription d'antibiotiques ne peut à elle seule être l'indication d'un cathéter intraveineux (risque de thrombophlébite septique).

Elle peut se faire en injection continue ou discontinue dans la tubulure, en fonction de la stabilité des produits. En effet l'association à d'autres substances dans un flacon de perfusion peut entraîner une inactivation.

### **6.4.3. La voie intramusculaire**

Elle est indispensable dans le traitement d'infections générales par des antibiotiques non absorbés ou détruits par voie buccale (Aminosides et Polymyxines sont peu ou pas absorbés, la Pénicilline est détruite) [15]

### **6.4.4. La voie locale**

Elle permet d'utiliser des fortes concentrations au siège de l'infection, en évitant l'administration des doses éventuellement toxiques par voie générale. Certaines administrations locales peuvent entraîner des conséquences fâcheuses par diffusion secondaire : Exemple : injection intra- péritonéale ou intra pleurale moins dangereuse sont les injections intra articulaires, voir intra rachidiennes. L'utilisation abusive de préparations pour usage local d'antibiotiques allergisants (Pénicillines en particulier) augmente le risque de sensibilisation.

Le traitement de l'ostéomyélite chronique nécessite souvent une incision



# 4. MATÉRIEL ET MÉTODE

---

## MATERIEL ET METHODE

### 1-1 Cadre de l'étude :

Le recrutement des malades a été effectué dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHU Gabriel Touré.

Le CHU Gabriel Touré est situé en plein centre commercial de la commune 3 du district de Bamako .Le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHU Gabriel Touré comprend un bâtiment principal situé au rez –de –chaussée du pavillon Benitiéni Fofana dans la partie nord de l'hôpital et bâtiment annexe situé à l'étage du service de réanimation adulte dans la partie sud de l'hôpital.

a- Les locaux du service de traumatologie du CHU de l'hôpital Gabriel Touré sont :

- Un bureau du chef de service à l'annexe ;
- Un bureau pour le maitre de conférences à l'annexe
- Deux bureaux pour les maitres assistants, dont un est situé à l'annexe et l'autre au bâtiment principal ;
- Deux bureaux pour les neurochirurgiens au bâtiment principal ;
- Trois bureaux de consultation au rez de chaussée du nouveau bâtiment situé dans la partie ouest de l'hôpital, dont un bureau pour les neurochirurgiens ;
- Une salle de garde pour les médecins en spécialisation de chirurgie à l'annexe ;
- Une salle de garde des internes à l'annexe ;
- Un bureau pour le major au bâtiment principal, un autre pour celui du bâtiment annexe ;
- Deux salles de soin, une au bâtiment principal et l'autre à l'annexe ;
- Un secrétariat à l'annexe ;

- Une unité de masso-kinésithérapie située au rez-de-chaussée du bâtiment de l'ancienne direction dans la partie est de l'hôpital ;
- Une unité de plâtrage au bâtiment principal (pavillon Benitiéni Fofana).
- Un bloc opératoire commun avec les autres services de chirurgie au pavillon Benitiéni Fofana.

b-Les activités du service de traumatologie de l'hôpital Gabriel Touré sont :

- Les consultations traumatologiques ont lieu tous les jours ouvrables sauf le vendredi avec une moyenne de quarante malades par jour ;
- Les activités chirurgicales programmées sont effectuées du lundi au jeudi ;
- Les activités de plâtrage ont lieu tous les jours de la semaine avec un système de garde assuré par un personnel de l'unité ;
- Les activités de masso-kinésithérapie ont lieu tous les jours ouvrables ;
- Une visite a lieu chaque jour, du lundi au jeudi, excepté le mercredi

La visite générale avec le chef de service s'effectue le vendredi, suivi d'un staff du service.

## **2. Type, lieu, période d'étude**

Il s'agissait d'une étude prospective transversale au service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'HGT sur une période de 6mois (soit du 09 janvier au 12 juillet 2009).

## **3. Population d'étude**

Notre population d'étude était constituée par :

- les médecins spécialistes
- les médecins C.E.S
- les internes (sachant que les internes prescrivent par ordre d'un médecin)
- les patients admis en consultation externe et ceux hospitalisés

## **4. Collecte des données**

### **4.1. Technique**

Pour collecter les données nous avons procédé à des entretiens avec des prescripteurs constitués par les médecins spécialistes, les médecins C.E.S et les internes.

Nous avons aussi procédé à la collecte de toutes les ordonnances comportant un traitement antibiotique dans les salles d'hospitalisation et les salles de consultation.

### **4.2. Outils de collecte**

L'outil de collecte était constitué de questionnaires servant de fiches d'enquête.

Il existait deux types de questionnaire :

- on interviewait les médecins C.E.S et les internes sur la prescription des antibiotiques et leur utilisation sur un questionnaire,
- on testait leurs connaissances sur les antibiotiques à l'aide d'un autre questionnaire

## **5. Echantillonnage**

Au cours de notre étude il était prévu :

- d'interroger tous les médecins C.E.S et internes de la traumatologie disponibles au niveau des salles de consultation externe sur la prescription des antibiotiques durant la période d'étude.
- de collecter toutes les ordonnances comportant un traitement antibiotique au niveau de la consultation externe et des salles d'hospitalisation dont le prescripteur était soit un interne ou un médecin.

### **5.1. Critères d'inclusion**

Etaient inclus dans cette étude, tous les malades admis en consultation externe et dans les salles d'hospitalisation ayant reçu un traitement antibiotique, les médecins C.E.S et les internes.

### **5.2. Critère de non inclusion**

N'étaient pas inclus dans cette étude les infirmiers et les externes.

## **6. Déroulement de l'enquête**

L'enquête a été effectuée dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel Touré au niveau de la consultation externe et des salles d'hospitalisation tous les jours ouvrables de 09heures à 12heures.

Elle s'est déroulée de la façon suivante :

- nous avons commencé d'abord pendant quelques jours à interroger tous les prescripteurs disponibles dans les salles de consultations sur la prescription des antibiotiques. Au cours de cette évaluation, les différentes réponses rapportées sur la définition d'un antibiotique, d'une association synergique, additive et antagoniste ont été jugées par rapport aux définitions admises dans l'introduction et dans les généralités.

Les différentes réponses concernant les familles d'antibiotiques citées ont été jugées comme suit :

- + bonne réponse : six familles et plus citées ;

- + mauvaise réponse : moins de six familles citées ;

- nous sommes restés après cette évaluation dans les salles de la consultation externe et d'hospitalisation tout au long de l'enquête et nous avons observé toutes les ordonnances comportant un traitement antibiotique.

Les diagnostics retenus et reportés sur les fiches étaient ceux établis par les prescripteurs après examen clinique des malades. On consultait les registres au niveau de la salle de consultation pour les diagnostics.

## **7. Les variables de l'étude**

Elles étaient relatives :

- à la qualification du prescripteur ;

- au diagnostic retenu ;

- à l'âge du malade ;

- au nom de l'antibiotique ;
- aux familles des antibiotiques ;
- à la dose de l'antibiotique ;
- à la durée du traitement ;
- à la définition de l'antibiotique ;
- aux indications et contre indications ;
- aux effets secondaires ;
- aux associations d'antibiotiques ;

## **8. Traitement et analyse des données**

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur Epi info 06.

## **9. Ethique**

Le secret professionnel a été sauvegardé et le consentement des prescripteurs et des malades demandé et obtenu au préalable.

La confidentialité de l'entretien et des résultats a été respectée.

## **10 . Contraintes et difficultés**

Au cours de notre étude nous avons été confrontés :

- à l'insuffisance d'étude portant sur notre travail ;
- à la difficulté de recrutement des malades due à l'indisponibilité des parents imputable au long temps d'attente avant la consultation ;
- au manque d'informations utiles sur certaines ordonnances (qualification et nom du prescripteur) ;
- au refus de certains prescripteurs de répondre aux questions.

# 5. RESULTATS

## RESULTATS

**Tableau I : Répartition des prescripteurs selon la qualification**

<b>Qualification</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Médecins CES	6	12
Médecins	11	22
<b>Internes</b>	<b>33</b>	<b>66</b>
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude, 66%  des prescripteurs étaient des internes

**Tableau II : Répartition des prescripteurs selon le sexe**

<b>Sexe</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Masculin</b>	<b>44</b>	<b>88</b>
Féminin	6	12
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b> <input type="checkbox"/>

Au cours de notre étude, 88%  des prescripteurs étaient de sexe masculin.



**Tableau III : Répartition des prescripteurs selon la définition d'un antibiotique**

<b>Définition</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Bonne	18	36
<b>Mauvaise</b>	<b>32</b>	<b>64</b>
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude, 64□% des prescripteurs n'ont pas pu répondre à la définition d'un antibiotique.

**Tableau IV : Répartition des prescripteurs selon les familles d'antibiotiques citées**

<b>Famille</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Bonne</b>	<b>48</b>	<b>96</b>
Mauvaise	2	4
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude, 96□% des prescripteurs ont pu nous citer au moins 6 familles d'antibiotiques.

**Tableau V : Répartition des prescripteurs selon un exemple d'antibiotique donné**

<b>Antibiotique</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Amoxicilline</b>	<b>21</b>	<b>42</b>
Ceftriaxone	14	28
Gentamicine	5	10
Doxycycline	2	4
Oxacilline	2	4
Cefadroxil	2	4
Erythromycine	3	6
Cotrimoxazole	1	2
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude, 42□% des prescriptions ont cité l'Amoxicilline comme exemple d'antibiotique.

**Tableau VI : Répartition des prescripteurs selon la définition d'une association synergique**

<b>Définition</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Bonne</b>	<b>37</b>	<b>74</b>
Mauvaise	13	26
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude, 74□% des prescripteurs ont donné une bonne définition de l'association synergique.

**Tableau VII : Répartition des prescripteurs selon un exemple de l'association synergique donnée**

<b>Association synergique</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Bonne</b>	<b>29</b>	<b>58</b>
Mauvaise	13	26
Néant	8	16
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude, 58% des prescripteurs ont pu donner un bon exemple de l'association synergique.

**Tableau VIII : Répartition des prescripteurs selon la définition de l'association additive**

<b>Définition</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Bonne	15	30
<b>Mauvaise</b>	<b>35</b>	<b>70</b>
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude, 70% des prescripteurs n'ont pas pu définir l'association additive.

**Tableau IX : Répartition des prescripteurs selon un exemple de l'association additive donnée**

<b>Association additive</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Bonne	00	00
Mauvaise	17	34
<b>Néant</b>	<b>33</b>	<b>66</b>
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Aucun prescripteur n'a pu donner un exemple d'association additive au cours de notre étude.

**Tableau X : Répartition des prescripteurs selon la définition de l'association antagoniste**

<b>Définition</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Bonne</b>	<b>41</b>	<b>82</b>
Mauvaise	9	18
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude, 82% des prescripteurs ont donné une bonne définition de l'association antagoniste.

**Tableau XI : Répartition des prescripteurs selon un exemple d'association antagoniste donnée**

<b>Association antagoniste</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Bonne	00	00
Mauvaise	23	46
<b>Néant</b>	<b>27</b>	<b>54</b>
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Aucun prescripteur n'a pu donner un bon exemple d'association antagoniste au cours de notre étude.

**Tableau XII : Répartition des patients selon les indications de l'antibiothérapie**

<b>Indications</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Ostéite</b>	<b>148</b>	<b>59,2</b>
Infection ORL	24	9,6
Salmonellose	11	4,4
Infection urinaire	28	11,2
Infection cutanée	39	15,6
<b>Total</b>	<b>250</b>	<b>100</b>

Les ostéites étaient les indications les plus fréquentes soit 59,2% des indications dans notre série.

**Tableau XIII : Taux de prescription des antibiotiques selon l'âge des patients**

<b>Tranches d'âge (années)</b>	<b>Effectif(n=90)</b>	<b>Pourcentage</b>
0-19	14	15,56
<b>20-39</b>	<b>39</b>	<b>43,33</b>
40-59	28	31,11
60 et plus	9	10
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

Le taux de prescription le plus élevé a été observé chez les patients de 20-39ans soit 43,33%  
% des patients.

**Tableau XIV : Répartition des prescriptions selon le type d'antibiotique.**

Type d'antibiotique	Effectif	Pourcentage
Céftriaxone	26	10,4
Metronidazole	42	16,8
<b>Amoxicilline</b>	<b>92</b>	<b>36,8</b>
Oxacilline	21	8,4
Gentamicine	20	8
Amoxicilline+acide clavulanique	9	3,6
Ciprofloxacine	40	16
Total	250	100

L'amoxicilline a été l'antibiotique le plus prescrit soit 36,8% □ des prescriptions au cours de notre étude.

**Tableau XV : Répartition des prescriptions selon la famille d'antibiotique.**

<b>Familles</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Betalactamines</b>	<b>148</b>	<b>59,2</b>
Nitro5imidazolés	42	16,8
Aminosides	20	8
Quinolones	40	16
<b>Total</b>	<b>250</b>	<b>100</b>

Les bêtalactamines ont été les antibiotiques les plus prescrits, soit 59,2%  au cours de notre étude.

**Tableau XVI : Répartition des patients selon le nombre d'antibiotiques reçus**

<b>Nombre d'antibiotiques</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>1</b>	<b>78</b>	<b>31,2</b>
2	172	68,8
<b>Total</b>	<b>250</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude 68,8% des patients ont reçu au moins deux antibiotiques en association.



**Tableau XVII : Répartition des prescriptions selon le type d'association.**

Association	Effectif (n=86)	Pourcentage
Ceftriaxone+gentamicine	10	11,63
<b>Ciprofloxacine+métronidazole</b>	<b>37</b>	<b>43,02</b>
Amoxicilline+Oxacilline	18	20,93
Amoxicilline+gentamicine	10	11,63
Amoxicilline+métronidazole	3	3,49
Amoxicilline+ceftriaxone	6	6,98
Ceftriaxone+métronidazole	2	2,32
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>100</b>

L'association la plus prescrite était ciprofloxacine+métronidazole, soit 43,02% des cas au cours de notre étude.

**Tableau XVIII : Répartition des prescriptions selon la dosage de l'antibiotique**

<b>Antibiotique</b>	<b>Dosage</b>
Amoxicilline per os	500mg
Amoxicilline per os	250mg
Amoxicilline +acide clavulanique	1000mg
Metronidazole	250mg
Ciprofloxacine	500mg
Erythromycine	500mg
Oxacilline	500mg
Oxacilline injectable	1000mg
Amoxicilline injectable	1000mg
Metronidazole injectable	0,5%
Ciprofloxacine injectable	0,2%
Ceftriaxone	1000mg
Gentamicine	80mg

La majorité des antibiotiques donnés par voie orale était dosée à 500mg et ceux par voie injectable étaient dosés à 1000mg.

**Tableau XIX : Répartition des prescriptions selon la voie d'administration**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Injectable	98	39,2
<b>Orale</b>	<b>152</b>	<b>60,8</b>
<b>Total</b>	<b>250</b>	<b>100</b>

La voie orale a été la plus utilisée au cours de notre étude, soit 60,8%.

**Tableau XX : Répartition des prescriptions selon la durée du traitement**

<b>Durée</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Inférieur à 5jours	53	21,2
<b>5-9jours</b>	<b>106</b>	<b>42,4</b>
10-14jours	69	27,6
15 et plus	22	8,8
<b>Total</b>	<b>250</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude, 42,4% des prescriptions avaient une durée de traitement comprise entre 5-9jours.

**Tableau XXI : Répartition des prescriptions selon autres médicaments associés**

Médicament associé	Effectif	Pourcentage
<b>Paracetamol</b>	<b>205</b>	<b>18,39</b>
Diclofénac	<b>120</b>	<b>10,76</b>
Ketoprofène	107	9,6
Ibuprofène	48	4,3
Noramidopyrine	195	17,49
Acide tiaprofenique	77	6,91
Acétylsalicylate de lysine	65	5,83
Tramadol	89	7,98
Paracetamol+codéine	93	8,34
Paracetamol+dextropropoxyphène	116	10,4
<b>Total</b>	<b>1115</b>	<b>100</b>

Le paracétamol était le médicament le plus associé aux antibiotiques au cours de notre étude, soit 18,39% en unitaire, avec 8,34% et 10,4% en association.

# 6. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

---

## COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Malgré les limites et les contraintes de notre étude nous avons pu évaluer la prescription des antibiotiques et apprécier la connaissance des prescripteurs sur les antibiotiques et leur utilisation dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'HGT. Nos résultats suggèrent les commentaires suivants :

### 1. Caractéristiques des prescripteurs

Les internes représentaient 66%  des prescripteurs dans notre étude. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'au niveau du service de consultation externe la plupart des malades étaient consultés par les internes. Les salles d'hospitalisations étaient également réparties entre les internes qui assuraient la garde en faisant appel aux médecins en spécialisation en cas de problèmes rencontrés.

Au cours de notre étude, 64% des prescripteurs n'ont pas pu répondre correctement à la définition d'un antibiotique.

Par contre ils connaissaient mieux les différentes familles d'antibiotiques et 96% ont pu nous citer au moins six (6) familles d'antibiotiques.

Nous avons constaté que l'amoxicilline était l'antibiotique le plus connu avec 42% des prescripteurs qui l'ont cité comme exemple d'antibiotiques.

La majorité des prescripteurs a bien répondu à la définition de l'association synergique soit 74% ; 82% ont aussi bien répondu à la définition de l'association antagoniste.

Par contre 70% des prescripteurs n'ont pas pu répondre à la définition de l'association additive.

Dans notre étude 58% des prescripteurs nous ont donné un exemple d'association synergique

Par contre, aucun prescripteur n'a pu nous donner non seulement un exemple d'association antagoniste mais aussi un exemple d'association additive. Ceci pourrait se justifier par le fait que l'association synergique est de pratique très courante au service de chirurgie orthopédique dans les ostéites et que les deux derniers types ne sont pas pratiqués.

## 2. Taux de prescription global

<b>Auteurs</b>	<b>Effectif</b>	<b>Taux global</b>
<b>MUSEY, France, 2002 (15)</b>	150	21,1%
<b>MUSEY, USA, 2002 (15)</b>	168	29,4%
<b>AMADOU.H, Niger, 2004(16)</b>	300	39,7%
<b>SISSOKO S , MALI, 2000(14)</b>	200	40,82%
<b>Notre étude, Mali, 2009</b>	250	38,46%

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

En France et aux Etats-Unis [15], la prescription des ATB dans ces hôpitaux est largement inférieure à la nôtre (21 % et 29,4%).

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 [16] et à Bamako [14]. 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-Taux de prescription des familles d'antibiotiques :**

<b>Auteurs</b>	<b>VICTORIA,Brésil, 2004 (17)  N=170</b>	<b>MUSEY,France, 2002 (15) N=150</b>	<b>SISSOKO,Mali, 2000(14) N=200</b>	<b>Notre étude,Mali, 2009, N=250</b>
<b>Famille d'antibiotiques par ordre décroissant</b>	Bêta-lactamines 39,5%	Bêta-lactamines 57,6%	Bêta-lactamines 39,3%	Bêta- lactamines 59,2%
	Sulfamides 22%	Imidazolés 28%	Aminosides 22%	Imidazolés 16,8%
	Phénicolés 12,4%	Aminosides 14,4%	Imidazolés 20%	Quinolones 16%

Dans toutes les études, les bêtalactamines 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 orthopédique et traumatologique les associations de deux antibiotiques (Ciprofloxacine-Métronidazole) ont été les plus constatées.

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.

Nos résultats sont supérieurs à ceux de SISSOKO [14] qui avait trouvé que 40% ont reçu une bi-antibiothérapie.

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 :Ciprofloxacine-Métronidazole.



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

La voie orale a été la plus utilisée (60,8%).

Les formes « comprimés ou gélules » ont été les plus prescrites (60,8%).

OUEDRAOGO [18] a trouvé que la voie orale était la plus prescrite 81% contre 19% pour la voie parentérale.

TANKOUA [19] trouve que la voie orale est le mode de prédilection pour l'administration des ATB.

SISSOKO [14] 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 antibiohémié constante et un passage tissulaire meilleur [20], il ne faut pas négliger le surcoût 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. Ce résultat est du même ordre qu'en Tunisie (5%) [21].

ASWAPOKIE à Bangkok, AVORN, BARRIERE, EVANS font la même constatation après des études réalisées dans les hôpitaux. La plupart des ATB sont prescrits de façon exagérée et parfois injustifiée [22,23,24,25]. Pour cela la plupart des auteurs qui ont étudié le sujet aux Etats-Unis [23,24,25,26], en Asie [22,27], en Europe [28,29,30] et en Afrique [31,32] 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 [33]. 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.

.

# 7. CONCLUSION

## CONCLUSION

Il découle de notre étude, que les antibiotiques occupent une place importante dans les prescriptions médicamenteuses du service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'HGT.

Cette étude nous a permis aussi de constater un niveau de connaissances très limité des prescripteurs sur les antibiotiques et sur leur utilisation, 64% des prescripteurs n'ont pas pu répondre à la définition d'un antibiotique et 70% à celle de l'association additive. Cependant aucun prescripteur n'a pu donner un bon exemple d'association antagoniste et additive.

Les bêtalactamines ont été les antibiotiques les plus prescrits (59,2%) et en particulier les pénicillines (48,8%).

L'amoxicilline a été l'antibiotique le plus prescrit (36,8%).

Le taux de prescription le plus élevé a été observé dans la tranche d'âge de 20-39 ans.

Les ostéites ont été les indications les plus fréquentes (59,2%).

La voie orale a été la plus utilisée (60,8%).

L'association la plus utilisée était ciprofloxacine+metronidazole(43,02%).

Les internes représentaient 66% des prescripteurs dans notre étude.

Le paracétamol a été le médicament le plus associé aux antibiotiques.

De nombreux abus pourraient être évités à condition que les prescripteurs approfondissent la démarche diagnostique, qu'ils conçoivent et utilisent des arbres décisionnels. Mais, au delà de ces mesures internes au service, il importe qu'une structure pluridisciplinaire chargée de l'antibiothérapie à l'hôpital soit créée et soutenue avec pour but de rationaliser l'antibiothérapie.

De telles structures ont fait leurs preuves dans certains hôpitaux [34] et ont été recommandée par l'infectious Diseases Society of America [35].

# 8. RECOMMANDATIONS

## RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, les recommandations suivantes s'imposent pour une meilleure utilisation des antibiotiques :

### 1. Aux autorités socio-sanitaires

- Assurer une formation continue de tous les agents de santé pour qu'ils maîtrisent mieux la prescription des antibiotiques,
- Organiser des rencontres entre médecins et pharmaciens pour élaborer des stratégies d'utilisation des antibiotiques,
- Faire des séances d'Education, d'Information et Communication (E.I.C) médiatisées aux populations dans le cadre du bon usage des antibiotiques.

### 2. Aux personnels de santé

- Laisser la prescription des antibiotiques aux seuls prescripteurs agréés (médecins, sages femmes),
- Respecter à la règle les principes de l'antibiothérapie (choix adéquat, posologie respectée, tenir compte du terrain).

### 3. A l'administration de l'hôpital

- Mieux équiper les laboratoires de l'hôpital pour permettre un diagnostic précoce. Il n'y a pas d'hôpital de référence sans plateau technique de référence.
- Créer une structure pluridisciplinaire chargée de l'antibiothérapie à l'hôpital avec pour but de rationaliser l'antibiothérapie. De telles structures ont fait leurs preuves dans certains hôpitaux et ont été recommandées par l'Infectious Diseases Society of America [35].

# 9. BIBLIOGRAPHIE

---

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Cliniques Universitaires sainte Luc.** Recommandations pour l'utilisation des antibiotiques 1ère édition, février 2003.
- [2] **Deboxker Y., Mouton Y.** Critères de choix d'un antibiotique. Thérapeutique, 25006 B10 2 Encycl Med chir. Paris, 1988,18p.
- [3] **Comité Canadien sur la résistance aux antibiotiques.** Historique des antibiotiques et de la résistance. En ligne, consulté le 25/12/2009. Consultable a l'URL : [Htt: //www- ccar – ccra.com/Historyf.htm](http://www-ccar-ccra.com/Historyf.htm)
- [4] **Direction nationale de la santé.** Rapport bilan année 2005,programmation 2007 compile DNS. Comité technique du PRODESS juillet 2006.
- [5] **Thabant A.** Antibiotiques : données générales sur les modes d'action et les mécanismes de résistance. Rev Prat, **1**: 95-8 ,1991.
- [6]**Azele-Ferron.** Classification des antibiotiques : In: Bactériologie Médicale : Grouen et Roques ed. Litte. 1982, 73-81.
- [7] **Rapin M., Brun – Buisson C.** Stratégies antibiotiques chez l'adulte : considérations générales con. Méd. mai 1984 ; 1631-3
- [8] **Brion J.P.** Consultation du corpus médical : Maladies infectieuses et parasitaires. Antibiotiques : règles d'utilisations 1995.
- [9] Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens In : Bactériologie médical, M/S 192203. Paris Flammarion.
- [10] **Organisation Mondiale de la Santé.** Rapport sur la santé dans le monde. O.M.S, Genève, 1996.
- [11] **Carlson et Coll.** Revision with gentamicin impregnated cement for deep infections in total hip arthroplasties. J Bonejoint surg (Am) 1978,60,1059-1064.
- [12] **Mouton Y, Deboxker Y, Drugeon H.** Antibiotique-antibiothérapie. Encycl Med chir, Paris, 1989 : 1211-1213.
- [13] **Robert C., Edouard B., Claude D.** Guide d'antibiothérapie pédiatrique. Med Mal Infect, 1996 :4-5



[14] **Sissoko S.** Antibiothérapie dans le service de chirurgie orthopédique et de traumatologie de l'HGT. Thèse de pharmacie, FMPOS, université de Bamako, 2000.

[15] **Musey K.L., Akafamo K., Beuscar T., Houriez S.** Autocontrôle de l'antibiothérapie. Evaluation d'un système de suivi informatique. Méd Mal infect, 2002, 25-32.

[16] **Amadou H.** Etude de la prescription médicamenteuse à Niamey. Thèse Médecine, Faculté de Médecine, université de Niamey, 2004, 69p.

[17] **Victoria C., Faccini L.A., G.F.** Drug usage in southern Brasilia hospitals. Trop doct, 2004, 12:231-5.

[18] **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

[19] **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.

[20] **Aumangaud M.**-Choix d'un antibiotique.

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

[21] **Abroug F., Belghuith M., Noura S., Bouchoucha S.**

Evaluation de la prescription antibiotique en milieu hospitalier tunisien.

Méd. Mal. Infect. 2003-05, 595-9.

[22] **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.

[23] **Avorn J., Soumerai S. B., Taylor W., Wessels M.R., Janausek J., Weiner M.**

Reduction of incorrect antibiotic dosage through a structural educational order form.

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

**[24] Barriere S.L.**

Cost-Containment of antimicrobialtherapy.

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

**[25]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.

**[26] Kunin C.M.**

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

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

**[27]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.

**[28]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.

**[29]Recco R.A.,Gladstone J.L.,Friedman S.A.,Gerken E.H.**

Antibiotic control in a municipal hospital.

JAMA.1979,241,2283-2286.

**[30] 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.

**[31] Gnassounou J.P.,Bessard G.M.**

Etude des prescriptions médicamenteuses à Abidjan.

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

**[32]GRN P.,Kennebo I.**

Erros in prescriptions and control of prescription in South Africa.

Ugeskr, 1992. 22:18-28.

**[33]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.

**[34] Audrier A, Gueroi M, Choulet P.** Rôle du comité de lutte contre l'infection dans la politique d'antibiotique. Agressologie, 1987,12 : 1211-1213

**[35] Mar J J, Moffet H L, Kunin C M.** Guide lines improving the use of antimicrobial agents in hospitals : a Statement by the Infectious Diseases Society of America. Infect Dis 1988,157: 869-870

# 10. ANNEXES

**FICHE SIGNALETIQUE**

**Nom** : DEMBELE

**Prénom** : Sekou

**Titre de la thèse** : Evaluation de la prescription des antibiotiques au service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel Touré de janvier à juillet 2009.

**Année universitaire** : 2008 - 2009

**Ville de soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : Mali

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la faculté de Médecine de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS)

**Secteur d'intérêt** : Antibiothérapie, Traumatologie

## Résumé

La prescription irrationnelle des antibiotiques peut majorer leurs effets secondaires, le coût du traitement et surtout l'extension des résistances bactériennes. Afin d'analyser la prescription des antibiotiques dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique de l'hôpital Gabriel Touré, nous avons réalisé une étude prospective transversale sur une période de 06mois (09janvier au 12juillet) .

Il en est ressorti que les antibiotiques ont été prescrits chez 38,46% des patients ;les taux de prescription les plus élevés se retrouvaient dans la tranche d'âge de 20-39ans(43,33%).

Les indications les plus fréquentes des antibiotiques ont été les ostéites(59,2%).

Les antibiotiques les plus prescrits ont été les bêtalactamines (59,2%), notamment les pénicillines (48,8%) et en particulier l'amoxicilline (36,8%).

Parmi les patients sous antibiotiques, 68,8% ont reçu au moins une association.

La voie orale a été la plus utilisée (60,8%).

Les internes représentaient 66% des prescripteurs.

La rédaction des protocoles thérapeutiques et d'arbres décisionnels ainsi que la création d'un comité pour l'antibiothérapie à l'hôpital devraient permettre de mieux rationaliser les prescriptions des antibiotiques.

**Mots-clés :** antibiotique, prescription, traumatologie, Mali.

## SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

**Je le jure**

## FICHE D'ENQUETE SUR LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

Diagnostic retenu :

Autre : .....

Age du malade :	0 – 9 ans	10 – 19 ans
	20 – 29 ans	30 – 39 ans
	40 – 49 ans	50 – 59 ans
	60 – 69 ans	70 ans et plus

Nom.(s) de (s) antibiotique (s) :

.....  
 .....

Famille (s) de (s) antibiotique (s) :

.....  
 .....

Dose (s) de (s) antibiotique(s) :

.....

Durée du traitement :	Inférieur à 5jours	5 – 9 jours
	10 – 14 jours	15jours et plus

Autres médicaments associés :

.....

### INTERVIEW DU PRESCRIPTEUR

Qualification du prescripteur : Médecins spécialistes CES

Médecins

Internes

Sexe : Masculin Féminin

Qu'est ce qu'un antibiotique :

.....



.....  
.....

Citer au moins quatre familles d'antibiotiques utilisées en traumatologie :

.....  
.....

Donner un exemple d'antibiotique :

.....

Citer quelques indications et contre indications de cet antibiotique :

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

Donner la posologie

.....

Durée du traitement :

.....

Les effets secondaires :

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

Est-ce que les associations d'antibiotiques sont possibles ? :

Si oui ; qu'est ce qu'une association ? :

Synergique : .....

.....  
.....

Exemple : .....

.....

Additive : .....

.....  
.....

Exemple : .....  
.....

.Antagoniste : .....

.  
.....  
.....

Exemple : .....  
.....  
.....