

Ministère de l'Éducation Nationale

République du Mali

Université de Bamako

Un neuple Un hut Une foi

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

Année Académique: 2006 – 2007

N°.....

**EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES
EN CONSULTATION EXTERNE AU SERVICE DE
PEDIATRIE
DE L'HOPITAL GABRIEL TOURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le// 2007

Devant

La Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali

Par

Monsieur KONE Mamadou Souleymane

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Président :

Pr Abdoulaye Ag Rhaly

Membre du jury :

Pr Flabou Bougoudogo

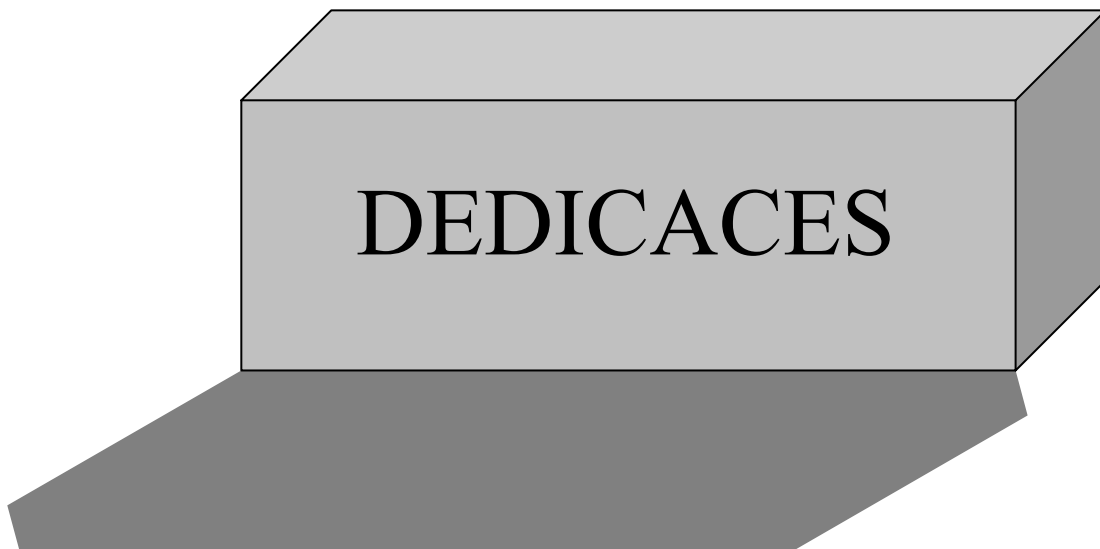
Co-Directeur de thèse :

Dr Broulaye Traoré

Directeur de thèse :

Pr Toumani Sidibé

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.



DEDICACES

Au nom d'ALLAH le Miséricordieux, le très Miséricordieux.

« Gloire à toi ! Nous n'avons de savoir que ce que tu nous a appris. Certes c'est toi l'Omniscient, le sage » Sourate 2, Verset 32 (le Saint Coran)

Louange et gloire à Dieu le Tout Puisant qui m'a permis de mener à bien ce travail.

Je dédie ce travail :

□ A mon père : feu Souleymane Koné : In Memoriam

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

Ce n'est pas sans émotion que j'évoque ici ta mémoire. En nous quittant pour toujours, tu nous as laissé 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.

□ A mon beau père : Mahamoud Ibrahim N'Diaye

Tu as tout mis en œuvre pour me permettre d'évoluer librement dans ta famille.

Ce travail est le fruit de ton dévouement et tes ambitions.

Tu as toujours été pour moi un père

Puisse ce travail couronner la récompense de toutes tes peines.

Puisse Dieu le Tout Puissant te garde à jamais dans sa bergerie.

□ A ma mère : Adiaratou Coulibaly

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 Dieu, le Tout Puissant te bénisse abondamment et te garde le plus longtemps possible à nos côtés.

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.



REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

□ A tout le personnel du CHU Gabriel Touré

Une mention spéciale va au personnel du service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré.

Avec mes meilleurs souvenirs.

□ A la famille Doumbia : Monsieur Doumbia Jules et sa femme Mme Doumbia Madina N'Diaye

Pour le soutien matériel constant qu'ils m'ont apporté tout au cours de ce travail.

□ A la famille Koné : Monsieur Koné Dramane et sa femme Mme Koné Awa Ouattara

Pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apporté dans la saisie des données

□ A tous mes parents

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

□ A tous mes amis (es)

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.

Que je ne puisse nommer de peur d'en oublier, mais j'en suis sûr qu'ils sauront se reconnaître.

□ A tous ceux qui m'ont aidé dans ma vie d'une façon ou d'une autre, ne serait ce qu'un instant Toute ma reconnaissance.



**AUX MEMBRES DU
JURY**

A nos éminents maîtres qui ont accepté de juger ce
travail, nous sollicitons votre indulgence.

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.

A notre Maître et président du jury

Professeur Abdoulaye Ag Rhaly

Secrétaire permanent du Comité National d'Ethique pour la santé et les sciences de la vie

Responsable des cours d'endocrinologie, de sémiologie et des pathologies médicales à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Cher maître, vous faites un grand honneur et un réel plaisir pour nous en acceptant de présider 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 reconnaissant et vous remercions pour votre disponibilité.

A notre Maître et juge

Professeur Flabou Bougoudogo

**Professeur agrégé de bactériologie et de virologie à la Faculté de Médecine
de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

**Directeur de l'Institut National de Recherche en Santé Publique
(I.N.R.S.P).**

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 Co-Directeur de thèse

Docteur Broulaye Traoré

Praticien hospitalier

Chef de service de la pédiatrie III de l'hôpital Gabriel Touré

Pédiatre conseiller à l'Association Malienne de Lutte contre la Déficience Mentale

Chargé de cours dans les écoles de formation socio-sanitaires de Bamako.

Nous avons été très honoré de la confiance que vous nous faites en nous confiant ce travail. Vous nous avez toujours manifesté un attachement et une sympathie auxquels nous n'avons jamais su répondre en totalité. Votre dynamisme, votre respect et votre amour du travail bien fait ont forgé en vous l'estime et l'admiration de tous. A présent vous constituez pour nous un modèle de courtoisie, de simplicité et de cordialité.

Nous avons trouvé en vous certes un maître mais aussi un tonton soucieux de notre encadrement. Nous restons toujours admiratif devant de telles attitudes. Cher maître, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respect.

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Toumani Sidibé

Professeur agrégé en pédiatrie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Directeur national de la santé

Chef de service de la pédiatrie « B » de l'hôpital Gabriel Touré.

C'est un grand honneur pour nous d'être compté parmi vos élèves. Votre abord facile, votre franc-parler et vos qualités exceptionnelles de formateur ont forcé notre admiration et notre estime. Votre compétence et votre grande expérience de la pédiatrie ont fait de vous une référence sous-régionale voire continentale. Si ce travail est une réussite il le doit en partie à votre disponibilité et votre savoir-faire.

Trouvez ici cher maître le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait pour nous.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Dexosy-Rubo-Nucleique

A.M.A.L.DE.ME : Association Malienne de Lutte contre la Déficience Mentale

ARN : Acide Ribonucléique

C.E.S : Certificat d'Etude Spéciale

C.M.B : Concentration Minimale Bactéricide

C.M.I : Concentration Minimale Inhibitrice

C.N.E.S.S : Comité National d'Ethique pour la santé et les Sciences de la vie

C.H.U : Centre Hospitalier Universitaire

C.V.D : Centre pour le Développement des Vaccins

D.E.A.P : Département d'Epidémiologie des Affections parasitaires

D.N.S : Direction Nationale de la Santé

I.E.C : Education Information et Communication

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.

F.M.P.O.S : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

H.G.T : Hôpital Gabriel Touré

I.N.R.S.P : Institut National de Recherche en Santé Publique

LCR : Liquide Céphalorachidien

NFS : Numération Formule Sanguine

O.M.S : Organisation Mondiale de la Santé

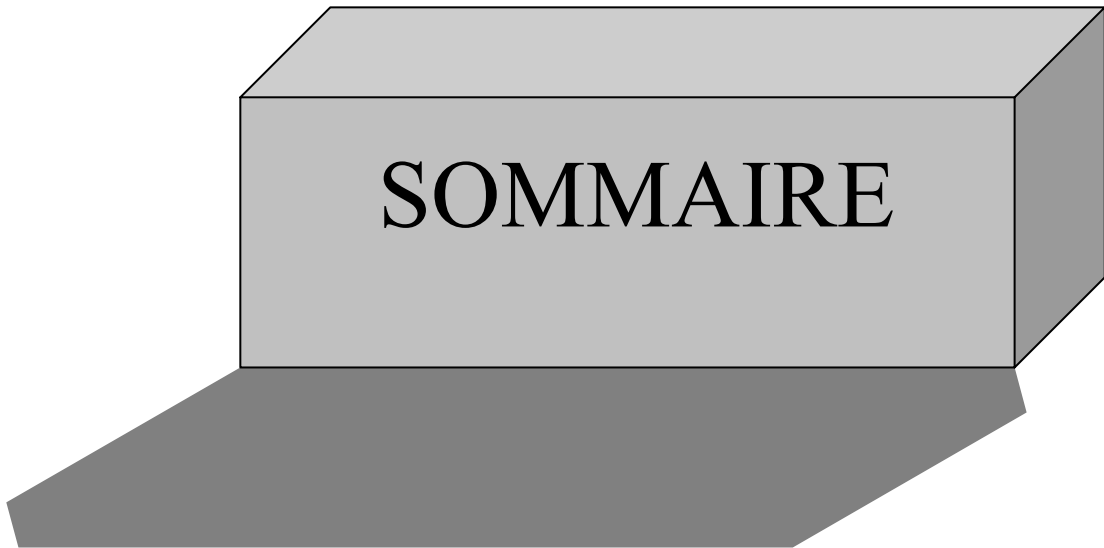
O.R.L : Oto-rhino-laryngologie

PRODESS : Programme de Développement Sanitaire et Social

VS : Vitesse de Sédimentation

% : Pourcentage

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.



SOMMAIRE

Chapitre I : INTRODUCTION / OBJECTIFS.....	1
Chapitre II : GENERALITES.....	4
1. Définition.....	4
2. Historique.....	5
3. Classification.....	7
4. Résistance des bactéries aux antibiotiques.....	33
5. Evolution des résistances bactériennes.....	36
6. Indication de l'antibiothérapie.....	37
7. Posologie.....	46
8. Surveillance et évolution l'antibiothérapie.....	47
Chapitre III : METHODOLOGIE.....	49
1. Cadre de l'étude.....	49
2. Type, lieu, période d'étude.....	52
3. Population d'étude.....	52
4. Collecte des données.....	53
5. Echantillonnage.....	54
6. Déroulement de l'enquête.....	54
7. Variables de l'étude.....	55
8. Traitement et analyse des données.....	56
9. Ethique.....	55

10. Contraintes et difficultés.....	57
Chapitre IV : RESULTATS.....	58
Chapitre V : COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	74
1. Caractéristiques des prescripteurs.....	74
2. Taux de prescription global.....	76
Caractéristiques des patients.....	76
4. Caractéristiques de l'antibiothérapie.....	77
Chapitre VI : CONCLUSION.....	81
Chapitre VII : RECOMMANDATIONS.....	83
1. Aux autorités socio-sanitaires.....	83
2. Aux personnels de santé.....	83
3. Aux populations.....	83
4. A l'administration de l'hôpital.....	84
Chapitre VIII : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	85
ANNEXES :	
1. Fiche d'enquête 1	
2. Fiche d'enquête 2	
3. Serment d'hyppocrate	

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.



I. INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle ou semi-synthétique capables d'inhiber ou de détruire certaines espèces microbiennes[1]. L'ère des antibiotiques commença véritablement en 1941 après la production industrielle des pénicillines découvertes en 1929 par Flemming[2]. L'évolution des maladies infectieuses a été bouleversée pendant un demi siècle par la découverte des antibiotiques, outils majeurs de lutte contre l'infection.

Depuis la pathologie infectieuse et les traitements antibiotiques ont connu une évolution rapide marquée d'une part par l'émergence de nouveaux agents pathogènes , d'autre part par l'évolution des résistances aux antibiotiques malgré la mise sur le marché de nouvelles molécules[3]. Cependant certaines infections autrefois incurables ne le sont plus aujourd'hui.

Ces médicaments constituent une part importante de la prescription médicamenteuse : une ordonnance sur quatre comprendrait un antibiotique [4]. Leur utilisation nécessite cependant beaucoup de rigueurs car leur mauvais maniement peut majorer leurs inconvénients notamment la survenue d'effets secondaires, le risque de dépenses inutiles et surtout l'extension des résistances bactériennes [2, 5,6].

Aujourd'hui la pratique de l'antibiothérapie à travers le monde suscite de sérieuses inquiétudes. En effet dans la dernière décennie la résistance aux antibiotiques s'est accrue dans des proportions inquiétantes alors que le rythme de découverte de nouveaux antibiotiques s'est considérablement ralenti. Si la tendance actuelle se poursuivait, les médecins pourraient se trouver dans les toutes prochaines années désarmés face à la maladie infectieuse. L'une des causes majeures de la résistance aux antibiotiques serait l'usage incontrôlé et inapproprié de ces derniers.

L'ampleur du problème a fait que l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S) ait multiplié les recommandations et les mesures visant à rationaliser la prescription des antibiotiques.

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 (1/25413 habitants) [7], l'insuffisance de pharmaciens et d'infrastructures ont pour conséquences une insuffisance en moyen diagnostique clinique et para clinique

Tout ceci a un retentissement certain sur la qualité de la prescription médicale en général et en particulier celle des antibiotiques.

En milieu hospitalier, les inconvénients de l'antibiothérapie sont majorés car le taux de prescription est plus important, les pathologies plus graves et la fréquence des germes multirésistants plus élevée[2,5,8]. L'évaluation régulière de l'antibiothérapie s'impose donc comme une nécessité dans ce milieu.

Vu les difficultés liées à l'utilisation inadéquate des antibiotiques soit à titre prophylactique ou curatif contre l'infection, nous avons décidé d'étudier la prescription des antibiotiques au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré (HGT). Pour cela nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

OBJECTIFS

1. Objectif général :

□ Etudier la prescription des antibiotiques en consultation externe dans le service de pédiatrie de l'H.G.T

2. Objectifs spécifiques :

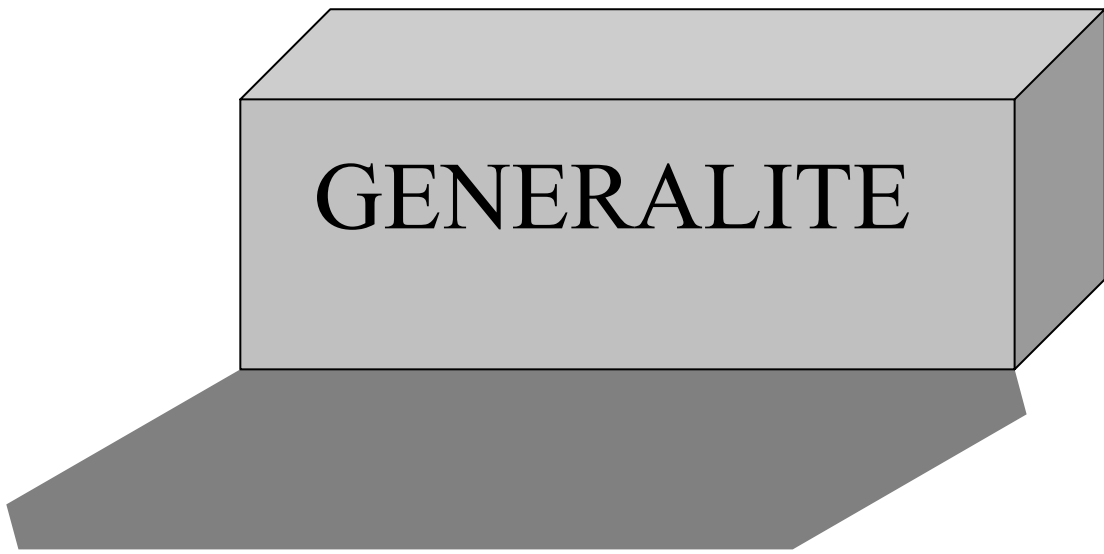
□ Evaluer la fréquence de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'HGT

□ Analyser les indications et les posologies de la prescription des antibiotiques.

□ Apprécier la connaissance des prescripteurs sur l'utilisation des antibiotiques.

□ Faire des recommandations visant à améliorer la qualité de la prescription des antibiotiques au service de pédiatrie de l'HGT

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.



II. GENERALITES

1. DEFINITION

Pendant longtemps, on a appelé antibiotique (terme créé par *SELMAN WAKSMAN*) toute substance chimique produite par un champignon (exemple=genre pénicillium, genre céphalosporium) ou bactérie (genre bacillus et surtout genre streptomyces) pouvant inhiber la croissance ou détruire d'autres micro-organismes.

Cette définition est aujourd'hui trop restrictive et doit être abandonnée car des molécules obtenues par synthèse ou par modification chimique d'une molécule naturelle peuvent être douées des mêmes propriétés.

Un antibiotique est actuellement défini comme une substance d'origine biologique ou synthétique agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (agents antibactériens) ou des champignons (agents antifongiques)[9], pouvant être administré à l'organisme.

Les antiseptiques, à la différence des antibiotiques ont une action brutale et non spécifique. Ils sont trop toxiques pour être administrés à l'homme par voie générale.

Quelle que soit l'origine de l'antibiotique, il doit avoir les propriétés suivantes :

- une activité antibactérienne
- une toxicité sélective
- une activation en milieu organique
- une possibilité d'absorption et de diffusion dans l'organisme

2. HISTORIQUE

Les premières recherches orientées vers la découverte des médicaments antibactériens ont été menées dans deux directions : la voie chimique et la voie biologique.

La voie chimique qui a consisté à trouver par synthèse chimique des antiseptiques à toxicité sélective n'a pu connaître de grands succès.

La voie biologique a été pratiquement le point de départ de l'ère des antibiotiques. Elle a permis de découvrir des produits utilisables parmi des substances antimicrobiennes produites par les micro-organismes. *PASTEUR* et *JOUBERT* constatèrent en 1887 un antagonisme entre le bacille de charbon et d'autres bactéries. *PASTEUR* émit l'idée qu'il serait possible d'obtenir des médicaments anti-microbiens à partir de cet antagonisme. Ils furent suivis par d'autres tels que *DACHYNES* qui aboutit aux mêmes conclusions, la même année. Mais l'ère véritable des antibiotiques ne s'ouvrit qu'avec la découverte de la pénicilline par *ALEXANDRE FLEMING* en 1929.

C'est en 1940 qu'une équipe de chercheurs *OXFORD FLORY, CHAIN* et *MEATLEY* réussit à obtenir une pénicilline concentrée partiellement purifiée et stable. Elle fut employée pour traiter des septicémies à staphylocoques et la méningite intra-rachidienne. Après le succès de la pénicilline plusieurs antibiotiques furent successivement découverts. C'est ainsi qu'en 1939, *DUBOS* extrait la tyrothricine à partir du *Bacillus*. Mais elle était trop toxique pour être utilisée par voie générale.

En 1944, *SELMAN ABRAHAM, WAKSMAN* découvrit avec *SCHARTZ* et *BUGIE* la streptomycine à partir d'un *Streptomyces*. Ils l'utilisèrent contre la tuberculose.

En 1947, les polymyxines ou aérospirines furent isolées d'une bactérie du genre *Bacillus* par deux groupes de chercheurs.

En 1948, deux antibiotiques importants à spectre large furent isolés du genre streptomycètes : le chloramphénicol par *EHRlich* était le premier antibiotique actif contre la fièvre typhoïde et le chlorotétracycline ou Auréomycine par *DUGGAR* qui fut suivi en 1949 de l'oxytétracycline. La colistine isolée en 1950 était la plus utilisée de cette famille.

L'érythromycine et la vancomycine en 1956, la kanamycine en 1957, la gentamicine fut isolée en 1963 à partir d'un champignon du genre *Microsporium*, la lincomycine en 1967 fut également extraite du genre streptomycètes.

3. CLASSIFICATION

Les antibiotiques peuvent être classés selon leur origine, leur structure, leur mécanisme, leur spectre et leur activité antibactérienne.

3.1. SUIVANT LEUR ORIGINE

- les antibiotiques d'origine biologique : ils sont obtenus à partir

d'autres micro-organismes, parmi eux, on peut citer

les tétracyclines,

les betalactamines,

les oligosaccharides ou aminosides,

les macrolides,

les rifamycine,

les polypeptides,

les glycopeptides,

les fosfomycines,

la novaborine,

l'acide fusidique.

- les antibiotiques d'origine synthétique : ils sont obtenus par

synthèse pure ou en associant à des produits de synthèse ou à des produits biologiquement obtenus :

les sulfamides,

les quinolones,

les dérivés de l'oxy-quinolones,

les dérivés des nitrofuranes,

les Nitro-5-imidazolés,

3.2. SUIVANT LEUR STRUCTURE

Les molécules qui présentent une structure chimique de base identique sont regroupées dans une même famille, bien que certaines ne comportent parfois qu'un ou deux représentants.

C'est ainsi qu'on distingue les familles suivantes :

3.2.1. Les betalactamines :

Elles ont en commun le cycle beta-lactames. On distingue le groupe des pénicillines (pénames, oxapénames et carbapénames) celui des céphalosporines (céphèmes et oxacéphèmes) et des monobactames.

Les betalactamines sont des antibiotiques bactéricides, elles empêchent la synthèse du peptido-glycane, principale constituant de la paroi bactérienne, en inhibant l'activité enzymatique des protéines liaisons pénicillines. L'action de l'antibiotique peut être annulée par des beta-lactames (enzymes produites par les bactéries et qui rompent le cycle beta-lactames) et une concentration excessive des bactéries : c'est l'effet inoculum.

3.2.1.1. Les pénèmes

- Le groupe de la pénicilline G : (benzylpénicilline) il regroupe la pénicilline G, ses sels et ses esthères sont destinés à modifier sa vitesse d'élimination. C'est la molécule la plus ancienne et elle reste un antibiotique de référence vis à vis des bacilles à gram positif (*Clostridium*, *Corynebactérium*,

Listéria), les spirochètes, les cocci à gram positif (Staphylococcus et Streptococcus) et négatif (Nésseria); échappent à cette règle : l'entérocoque vis à vis duquel elle n'est active qu'en association avec les aminosides, Staphylococcus aureus sécréteur de pénicillinase, les pneumocoques pour lesquels une érosion lente de la sensibilité est observée avec parfois une résistance vraie.

Son activité est remarquable sur les tréponèmes (Syphilis), les Spirochètes (leptospires et borrelia) et surtout l'effet sur les Clostridies, qui rend la pénicilline G irremplaçable en présence d'infections telles la gangrène gazeuse et les cellulites. Les différentes formes de pénicillines G sont :

pénicillines G

pénicilline +procaine

benzathine-pénicilline

Cette pénicilline a révélé certaines insuffisances telles que :

sa destruction par le suc gastrique ; d'où les formes actives per os représentées par la pénicilline V, la clométocilline ;

sa destruction par la pénicillinase produite par certaines souches bactériennes ;

son spectre étroit (inactive sur les bactéries gram négatif aérobies).

Ceci a conduit à la recherche de nouvelles molécules, qui a abouti aux autres groupes et sous groupes de cette famille.

- Le groupe de la méticilline (pénicillines anti-Staphylococciques)

ce sont des antibiotiques dérivés de la pénicilline G ayant un spectre identique.

Elles sont l'objet de résistances acquises de degré variable qui rendent leur utilisation dans les Staphylococcies sévères aléatoires, du moins en monothérapie jusqu'à la connaissance de l'antibiogramme. L'expression de la résistance s'établit de façon

progressive, allant de la tolérance à un haut niveau de résistance. Ce sont :

Méticilline,

Oxacilline,

Cloxacilline,

Dicloxacilline,

Le groupe des pénicillines à large spectre (amino-pénicillines).

Leur spectre est étendu aux bacilles gram négatif aérobies : entérobactéries telles que Eschérichia Coli, Proteus, Salmonelles et à l'Entérocoque. Elles sont inopérantes sur le Staphylocoque. Elles

possèdent un cycle entéro-biliaire du plus haut intérêt thérapeutique (infections biliaires). On doit toutefois considérer qu'il est prudent d'en éviter l'usage systématique en première intention en milieu de soins intensifs (émergence de bacilles pyocyaniques, Klebsiella, Candida). Ce sont :

Ampicilline,

Amoxicilline,

Epicilline,

Les prodrogues : Bacampicillines, Métampicilline, Pivampicilline, Hetacilline, Talampicilline.

- les carboxy-pénicillines : elles ont apporté l'action sur les bacilles pyocyaniques grâce à leur absence de toxicité à haute dose. Ce sont :

Carbenicilline

Ticarcilline

- les ureido-pénicillines : elles sont proches par leur spectre des Carboxipénicillines (incluant l'entérocoque et le bacille pyocyanique).

- le groupe des pénicillines sulfones : elles ont une activité anti-bactérienne très faible ; elles ont une action inhibitrice des beta-lactames. Ce sont :

Sulbactames,

Tazobactames.

3.2.1.2. Les oxapénèmes ou clavâmes

Ils ont une activité anti-bactérienne très faible ; ils sont utilisés comme inhibiteurs des beta-lactamases en association avec une autre betalactamines : acide clavulanique (avec l'amoxicilline et la ticarcilline). Cette association permet en pratique :

- la stabilisation de leur spectre

l'activité à l'égard des germes sécréteurs des beta-lactamases tels que :

Haemophilus influenzae, Klebsiella et branhanella Catarrhalis (germe rencontré aussi bien dans les infections ORL de l'enfant que dans les infections génitales spécialement féminines).

Une variante de grand intérêt, comparable aux céphalosporines de troisième génération est reconstituée par l'association de la ticarcilline à l'acide clavulanique, inhibiteur de beta-lactamases (Claventin *) :

- une alternative dans le traitement des infections complexes atteignant bacilles gram négatif, Entérocoques et certains Staphylocoques, ou chez les immunodéprimés ;
- les infections neuro-méningés sont exclues par l'absence de diffusion de l'acide clavulanique dans ces gîtes.
- les inhibiteurs de beta-lactamases (autre que l'acide clavulanique) sont également dépourvus en pratique d'effet antibiotique.

3.2.1.3. Les carbapénèmes

Ils ont un spectre très large, y compris Pseudomonas aeruginosa avec une grande stabilité vis à vis des beta-lactamases. Le dérivé le plus connu est la

Thienamycine, antibiotique naturel produit par *Streptomyces cattleya* ; l'imipénème est le dérivé synthétique.

3.2.1.4. Les monobactames

Ils sont très actifs sur les bacilles à gram négatifs aérobies y compris *Pseudomonas aeruginosa*, mais inactifs sur les bactéries à gram positif et les anaérobies. Exemple : Aztreonam.

3.2.1.5. Les céphèmes et oxacéphèmes (céphalosporine)

Les céphèmes correspondent dans le sens strict aux céphalosporines, (7- β -méthoxy-céphalosporines)

Certains céphèmes sont individualisés sous le nom de Céphamycine.

Les Oxapénémés sont les 1-oxa-7- α -métoxy-céphalosporines.

Ces produits sont tous appelés céphalosporines et sont classés en trois générations. Ils ont tous un spectre large, dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à gram négatif.

Les céphalosporines de première génération :

elles sont relativement résistantes aux pénicillinases, mais détruites par les céphalosporinases produites par de nombreux bacilles gram négatif. Elles amalgament les caractéristiques des pénicilles M (*Staphylocoque*, *Streptocoque*) et A (*Entérobactéries*), incluant *Klebsiella* mais excluant l'*Entérocoque*.

Elles sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

A ce titre elles sont souvent associées aux aminosides dans les infections à « inconnue bactériologique » de première intention.

Certaines céphalosporines orales connues comme céfaclor ou céfadroxil sont actives sur *Haemophilus influenzae*

producteur de beta-lactamases. Ce sont :

Céfalotine

Céfadroxil

Céfaclor

Céfaloridine

Céfacétrile

Céfapirine

Céfradine

les céphalosporines de deuxième génération :

elles sont plus stables à l'égard de certaines beta-lactamases et se distinguent des précédentes par une résistance à certaines céphalosporinases et un léger gain d'activités sur les germes sensibles.

Elles ont un spectre élargi aux bacilles à gram négatif producteurs de beta-lactamases insensibles aux précédentes ; elles sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Toutefois la sensibilité de chaque souche varie d'une molécule à l'autre. Certaines ont un effet antistaphyloccique (*Staphylococcus epidermidis* : céfamandol) d'autres sur *Bactéroïdes* (céfoxitine).Ce sont :

Céfamandol

Céfuroxime

Céfoxitine

les céphalosporines de troisième génération :

elles offrent toutes de considérables progrès en matière :

+ d'activité antibiotique à l'égard des bacilles à gram négatif (jusqu'à 100 fois plus active pour un germe sensible que les composés anciens)

+ d'étendue du spectre jusqu'aux bacilles pyocyaniques ou *bactéroïde fragilis*.

En revanche :

+ elle n'égale pas les céphalosporines classiques à l'égard des Staphylocoques dorés, ni la pénicilline G à l'égard des Streptocoques

+ elles sont inefficaces contre l'Entérocoque et Listéria monocytogènes atteint par les pénicillines A.

Elles ont une résistance accrue aux céphalosporinases.

Ce sont :

Céfotaxime (claforan*),

Céfmenoxime (céfix*),

Céftizoxime (céfizox*)

Céftriaxone (rocephine*)

Latamoxef (moxalactam*).

Les betalactamines même anciennes conservent tout leur intérêt. Elles proposent pour leur existence même, un diagnostic affiné et une approche thérapeutique nouvelle prenant en compte non seulement le spectre, mais aussi la vitesse d'action des antibiotiques.

Les associations à d'autres antibiotiques (aminosides, fosfomicine) demeurent indispensables dans les infections graves.

3.2.2. Les aminosides

Les aminosides sont l'une des classes majeures d'antibiotiques que l'on distingue en Streptomycine et en desoxy-streptomycine. Ils se fixent sur la sous unité 30s des ribosomes bactériens et entraînent des erreurs de traduction protéique. Les aminosides ne franchissent pas la barrière intestinale, ne diffusent pas dans les tissus adipeux, le liquide céphalo-rachidien, l'œil et la prostate, mais se distribuent sous forme peu métabolisée, dans l'organisme.

Les aminosides sont des bactéricides d'action rapide pour les infections graves à gram négatif aérobies (Entérobactéries, Pseudomonas, les Staphylocoques, les Listéria et le bacille de Koch). Ils sont sans effet sur les aérobies stricts, les Pneumocoques, les Tréponèmes. Les mécanismes de résistances sont acquis et d'origine plasmidique.

Les aminosides, très rarement employés en monothérapie, sont utilisés préférentiellement en synergie avec les betalactamines, la colistine et les quinolones. Ils sont antagonistes possibles des cyclines, des phénicolés et des macrolides. Les doses utilisées doivent être adaptées à la masse maigre de l'individu, à l'âge du sujet, à son sexe, à ses fonctions hépatiques et rénales. Le mode d'administration recommandé est la voie intramusculaire (ou si nécessaire la voie veineuse en perfusion de 30 minutes avec au moins 1ml de soluté pour 1ml d'antibiotique) et un nombre minimal d'injection (au maximum deux injections par jour)

On adaptera, à l'aide du pic sérique et du taux résiduel, la posologie nécessaire non toxique à chaque patient.

Les effets secondaires sont la néphrotoxicité avec insuffisance rénale à diurèse conservée avec guérison lente (nécrose tubulaire aiguë), la toxicité à prédominance vestibulaire irréversible et non appareillable et la dermohypodermite induite par l'administration par voie sous-cutanée. La gentamicine est plus néphrotoxique et ototoxique que la netilmicine. Les contre-indications sont représentées par la grossesse, la myasthénie, l'allergie, l'utilisation conjointe de curarisants, de diurétiques de l'anse ou, simultanément, de médicament néphrotoxique ou ototoxique. Les différentes molécules sont :

La strèctomycine, la kanamycine, la mekamicine, dibekamycine, la tobaramycine, la gentamicine, la sisomycine, la netilmicine et le nebnicyne. La néomycine, la paromomycine, la framycine et la lividomycine sont trop toxiques pour être utilisées par voie générale ; elles sont uniquement employées par voie orale.

La spectinomycine se rattache à cette famille par analogie de structure.

3.2.3. Les phénicolés

Ils sont actifs sur la plupart des bactéries à Gram négatif y comprises les rickettsies et les chlamydias. Mais leur toxicité limite leur emploi. Le thiamphénicol est moins toxique, mais moins actif que le chloramphénicol.

Ce sont des antibiotiques électifs pour les fièvres typho-paratyphoïdes.

3.2.4. Les macrolides et apparentés

Il s'agit des macrolides vrais, des lincosamides et des streptogramines. Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques. Ils inhibent la synthèse protéique par liaison à la sous unité 50s du ribosome. Leur spectre est relativement étroit. La sensibilité des Pneumocoques s'atténue ; Haemophilus influenzae a une sensibilité intermédiaire ; ils sont actifs sur les germes intracellulaires ; les Entérobactéries ont une résistance naturelle. La majorité des résistances acquises sont de type plasmidique.

Leur diffusion est large sauf dans le liquide céphalorachidien et le système nerveux. Ils ont une bonne diffusion intracellulaire, leur élimination est essentiellement biliaire. Les infections ORL, bronchiques et pulmonaires sont les indications potentielles des macrolides avec une restriction en cas de suspicion de pneumocoque ou d'haemophilus influenzae. Ils sont une alternative pour les malades allergiques aux betalactamines.

+ L'association aux dérivés de l'ergot de seigle est formellement contre indiquée en raison du risque de torsade de pointe.

+ Comme effet secondaires : les macrolides peuvent rarement déclencher des rash d'hypersensibilité immédiate, seule contre-indication à la poursuite ou à la réintroduction des macrolides pour ces patients ; des troubles digestifs (nausée, vomissement, ou diarrhée) indépendants de la voie d'administration, sont observés dans 5% des cas ; les atteintes hépatiques sont observées (cholestase, ictère) avec certains sels érythromycine ou troleandomycine.

Les macrolides comprennent :

Erythromycine,

Roxithromycine,

Azithromycine,

Clarithromycine,

Josamycine,

Spiromycine,

Nidecamycine,

Troleandomycine.

Quant aux Streptomycines qui associent streptogramines A et streptogramines B (d'où leur nom de synergistine) ils sont représentés par virginamycine et la pristinamycine. Leur spectre d'activité est limité à certains bacilles à gram négatif (*Brucella*, *Bactérioides*, *Fusobactérium*) aux cocci gram positif et négatif et aux bacilles à gram positif. Les lincosamides sont représentés par deux molécules : lincomycine et la clindamycine.

3.2.5. Les tétracyclines

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques. Elles inhibent la synthèse protéique par la liaison à la sous unité 30s du ribosome. Leur spectre d'activité concerne essentiellement les bactéries à multiplication intracellulaire. L'acquisition des

résistances est principalement de type plasmidique. Ils sont actifs sur les bactéries à multiplication intra cellulaire. Ils sont actifs sur des bactéries à gram positif et négatif ainsi que sur les chlamydies et les mycoplasmes. Le spectre de ces différents produits est identique à l'exception de la minocycline qui est actif sur certaines souches résistantes aux autres. Il faut éviter leur usage trop large qui favorise l'apparition des résistances plasmidiques.

La résorption digestive peut être perturbée par l'alimentation (calcium) et les ions métalliques (nombreux médicaments). Elles ont une bonne diffusion intracellulaire. Leur élimination est biliaire et rénale.

Les principales indications sont les pneumopathies à agent intermédiaire, les maladies sexuellement transmissibles ; la brucellose. Elles sont contre indiquées chez la femme enceinte et l'enfant.

Les différentes tétracyclines sont : chlorotétracycline, la tétracycline, l'oxytétracycline, la rolitétracycline, la doxycycline et la minocycline.

3.2.6. Les polypeptides

Ils sont représentés par deux groupes :

Groupes des polymyxines

- Polymyxine B (polymyxine) : utilisée par voie orale dans les infections digestives et dans les applications locales
- Polymyxines E ou colistine (colimyxine) : par voie parentérale. Le spectre est celui des entérobactéries (à l'exclusion des proteus ,providencia, serratia) et pyocyanique
- Bacitracine et tyrothricine : polypeptides cycliques utilisés seulement par voie orale (pommade, collyre, pastilles). Le spectre est actif sur les bactéries à gram positif.

3.2.7. Les rifamycines

Deux produits sont utilisés en thérapeutique : la Rifamycine SV et la Rifamycine. Elles sont actives sur les cocci à gram positif ou négatif ainsi que sur les bactéries à gram négatif (Brucella, Haemophilus, Bordetella, Legionella, Bactéroïdes, Fusobacterium). Les apparitions fréquentes de résistances chromosomiques font qu'on doit éviter de les employer seules.

3.2.8. Novobiocine (cathomycine)

Elle est active surtout sur les staphylocoques

3.2.9. Acide fusidique (fucidine)

Il est actif sur les staphylocoques. L'émergence rapide des mutants résistants nécessite son emploi en association.

3.2.10. Vancomycine (vancocine)

Spectre : intérêt limité aux infections graves (septicémies, endocardites) à staphylocoques et entérocoques résistants aux produits habituellement actifs

3.2.11. Fosfomicine (fosfocine)

Leur spectre est large : cocci à gram positif (staphylocoques, streptocoques sauf le groupe D), certaines entérobactéries. Elle doit être utilisée en association pour éviter la sélection des mutants résistants.

3.2.12. Les sulfamides

La chimiothérapie anti-infectieuse par les sulfamides a d'abord été supplantée par l'utilisation des antibiotiques moins toxiques. L'utilisation dans la pneumocystose en association avec la triméthoprime donne un intérêt nouveau à ces molécules qui ont été améliorées pour une toxicité moindre et une durée d'action prolongée. L'action antibactérienne des sulfamides est due à leur homologie structurale avec l'acide para-amino-benzoïque intermédiaire dans la synthèse de l'acide folique qui entre dans la chaîne de synthèse des acides nucléiques bactériens. Les sulfamides ont un spectre antibactérien large sur les cocci à gram positif, ou négatif, sur les germes anaérobies et sur les protozoaires (pneumocystis, carinii, toxoplasma gondii, plasmodium). La sulfamido-résistance bactérienne peut être chromosomique ou plasmidique. Les sulfamides sont absorbés rapidement et totalement dans l'intestin, diffusent dans les espaces intracellulaires et le placenta, sont métabolisés par le foie (acétylation rapide ou glycoconjuguaison) et éliminés par le rein.

Les sulfamides peuvent être inhibés par certains analgésiques ou anesthésiques (contenant de l'acide para-amino-benzoïque), sont mal absorbés en cas de prise d'antiacides ou de repas. L'action de la phénytoïne, des anti-vitamines K, des antidiabétiques oraux ainsi que la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine sont majorées par la prise conjointe de sulfamides.

Les effets indésirables sont cutanés (de l'urticaire au syndrome de Lyell, plus fréquent chez les sujets VIH positifs), les anémies hémolytiques aiguës (par déficit en G6PD ou par sensibilisation), les cytolyses hépatiques, l'ictère nucléaire (contre indication d'utilisation chez la femme enceinte et le nourrisson) les agranulocytoses aiguës et les nécroses hépatiques cellulaires (avec les premiers sulfamides). Les indications des sulfamides en monothérapie sont réduites aux infections respiratoires (streptocoques) méningées (méningocoques) et dans la polychimiothérapie de la lèpre. Ils sont surtout utilisés en association avec la triméthoprimine sous la forme de cotrimoxazole. L'association présente une résorption intestinale rapide et diffuse dans les tissus et le liquide céphalo-rachidien. Les indications sont nombreuses : infection urinaire, ORL, et pulmonaire (*Haemophilus influenzae*, sécrétrice de bêta-lactamases), infections intestinales (*Salmonelles*), nocardioses, infections à gonocoque et à *Chlamydiae*, chancre mou, et surtout traitement préventif et curatif de la pneumocystose.

Les sulfamides se composent de nombreux produits administrés par voie orale, qui peuvent être classés en :

Sulfamide à élimination rapide :

- Sulfadiazine (Adiazine)
- Sulfafurazol (gantrisine)
- Sulfisomidine
- Sulfisoxazole

Sulfamides semi-retards :

- Sulfamethoxazole
- Sulfamoxole
- Sulfamerazine
- Sulfadiazine

Sulfamides retards:

Sulfamethoxypereidazine

Sulfamethoxydiazine

Sulfadiméthoxine

Sulfametomidine

Sulfamides « urinaires » :

Sulfaméthoxazole

Sulfaméthizol

Sulfamides « intestinaux » :

Sulfaganidine

Succnylsulfathiazol

Phtalyl-sulfathiazol

Les sulfamides associés au triméthoprime :

Triméthoprime + sulfaméthoxazole (Bactrim*)

Triméthoprime + sulfamoxole (Supristol*)

Triméthoprime + sulfamétrole (Quam*)

Les sulfamides bien qu'ils soient les premiers agents anti-infectieux historiquement utilisés, sont toujours d'actualité. Leur regain d'intérêt tient pour une part à l'émergence de l'immunodéficience acquise humaine et aux infections opportunistes à *Pneumocystose carinii*.

3.2.13. Les Quinolones

Cette famille regroupe les quinolones classiques (acide nalidixique, acide pipémidique, acide oxolinique et l'acide piromidique) et les nouvelles quinolones

encore appelées quinolones de 2^o génération ou fluoroquinolones (norfloxacin, péfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine, enoxacin).

Ce sont des antibiotiques Bactéricides. Elles agissent par inhibition de l'ADN-gyrase.

Les quinolones classiques ont un spectre d'activité limité aux bacilles à gram négatif à l'exception de pseudomonas et acinetobacter. Quant aux nouvelles quinolones, leur spectre est élargi et leur activité antibiotique accrue ; elles sont en effet plus actives sur les Entérobactéries, aussi sur les cocci à gram négatif (Neisseria) et les cocci à gram positif (staphylocoques dorés, sensibles ou résistants à la métiline). Par ailleurs certaines sont actives sur les mycobactéries, les mycoplasmes, le chlamydiae et les légionelles.

L'acquisition des résistances par mutation rend nécessaire les associations à d'autres familles d'antibiotiques dans les infections à germes susceptibles de mutation rapide.

Leur biodisponibilité est excellente, leur diffusion est systémique ;elles ont une pénétration intracellulaire. La péfloxacin et la ciprofloxacine ont un métabolisme hépatique.

L'élimination des quinolones est rénale. Elles sont indiquées au cours des infections sévères généralisées ou focalisées, à germes sensibles, les infections osseuses sont une indication privilégiée .

Leur tolérance est généralement bonne ; des interférences ont été décrites avec des antiacides, les vitamines k, la cimétidine et la théophylline. Elles sont contre indiquées chez la femme enceinte et l'enfant.

Les effets secondaires observés sont entre autres :

- gastro-intestinaux : gastralgie, nausées, parfois diarrhée et sécheresse buccale ;
- neuromusculaires : arthralgie, myalgie, céphalée, troubles de la conscience, convulsions par surdosage ;

- cutanés : éruption et rash urticairien en début du

Traitement ;

- des manifestations biologiques : hyper éosinophilie et une augmentation transitoire des transaminases .

Les quinolones, d'administration aisée et de tolérance généralement bonne, constituent une grande avancée dans l'antibiothérapie moderne. Certaines lacunes toute fois demeurent, en particulier l'inefficacité sur les Streptocoques et les Pneumocoques pour la majorité des substances disponibles.

Des progrès sont espérés dans un proche avenir dans ce domaine avec les molécules en cours de développement. C'est la condition nécessaire pour un usage plus large de ces substances dont l'évaluation est encore active. De même le bilan à terme des résistances bactériennes acquises parmi les germes habituellement sensibles devra être apprécié.

3.2.14. Les Nitrofuranes

Nitrofurantoïne (Furodoïne, Furadantine) : utilisée dans les infections urinaires

Furazolédone (furoxane), Nifuroxazide (Ercéfuryl)

Nifurzide (Ricridène) : utilisée dans les infections digestives. Leur spectre est large : cocci et entérobactéries (sauf entérocoque Proteus, Klebriella et serratia

3.2.15. Les nitroimidazolés

Quatre molécules sont à ce jour employées :

- Métronidazole (Flagyl*)
- Ornidazole (Tibéral*)

- Tinidazole (Fasigyne*)
- Secnidazole (Flagentyl*)

Ce sont des antibiotiques bactéricides sur les bactéries anaérobies strictes (bactéroïdes, fusobacterium, clostridium) et sur certains parasites (Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis).

Leur chef de file est le métronidazole dont la diffusion est excellente à des concentrations thérapeutiques dans de nombreux tissus et sécrétions (urogénital, digestif, LCR, os). Sa pharmacocinétique est modifiée par l'âge, l'insuffisance hépatique et les entéropathies.

Leurs principales indications sont des infections anaérobies (en association à d'autres antibiotiques, en traitement curatif ou prophylactique), l'amibiase (avec relais par amoebicide de contact dans l'amibiase intestinale aiguë et évacuation chirurgicale d'un abcès dans l'amibiase hépatique). L'amibiase et les trichomonas uro-génitales (traitement de partenaires). La surveillance d'un traitement prolongé ou à fortes doses porte sur la NFS (Leuconéutropénie) et la recherche de signes neurologiques (polynévrite, ataxie cérébelleuse, réversibles à l'arrêt du traitement).

Les associations aux boissons alcoolisées, à la warfarine, au phénobarbital sont à éviter.

Les effets secondaires observés au cours du traitement sont :

- troubles digestifs: nausée, vomissements, diarrhée, anorexie, épigastralgie;
 - des signes cutanéomuqueux: urticaire, bouffées vasomotrices, prurit, sécheresse buccale ;
- signes neurologiques: céphalées, vertiges.

3.2.16. Les antibiotiques antituberculeux:

Actuellement 6 antibiotiques constituent la base du traitement de la tuberculose, 4 sont bactéricides ce sont :

Isoniazide

Rifampicine

Streptomycine

Pyrazinamide

et 2 sont bactériostatiques, ce sont :

Ethambutol

Thiosemcarbazone

3.3. CLASSIFICATION SUIVANT LEUR MECANISME

Le mécanisme d'action des antibiotiques est le support de leur toxicité sélective ; c'est ce qui les différencie des antiseptiques. Ils interviennent généralement soit au niveau de la paroi bactérienne, de la membrane cytoplasmique, de la synthèse des protéines ou des acides nucléiques[10].

3.3.1. Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi :

La paroi bactérienne est une coque qui protège les bactéries de la pression osmotique de l'environnement. Le squelette de cette paroi est une macromolécule (le peptidoglycane). Les différences de structure de la paroi expliquent les différences de sensibilité des bactéries aux antibiotiques agissant à ce niveau. La destruction de la paroi entraîne la formation de sphéroblastes qui sont des bactéries dépourvues de paroi, incapables de se développer dans un milieu hypertonique.

Les principaux antibiotiques perturbant la synthèse du peptidoglycane sont :

Betalactamines

Vancomycine

Fosfomicine

3.3.2. Les antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique

La membrane cytoplasmique a une structure complexe composée d'une couche phospholipidique séparant deux couches protéiques. La fixation de certains antibiotiques sur cette membrane provoque une désorganisation avec fuite dans le milieu extracellulaire de certains composants cytoplasmiques, puis une lyse de la cellule. Ce sont :

polymyxines

bacitracine

tyrothricine

3.3.3. Les antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines

Ils entraînent une modification de la conformation ribosomale responsable d'erreur de traduction entraînant la formation des protéines anormales ayant perdu leur fonction.

Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique sont :

les aminosides

les macrolides et apparentés (streptogramines)

lincomycine

tétracycline

phénicolés

3.3.4. Les antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques

Ils perturbent la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN) entraînant ainsi une modification du message génétique. Mais contrairement aux peptidoglycanes, l'ADN et l'ARN ne sont pas propres au monde bactérien. Les antibiotiques qui agissent sur eux sont toxiques pour toutes les cellules (bactérienne ou non). Ce sont :

Quinolones

Nitroimidazolés

Rifamycine

Nitrofuranes

Sulfamides

3.4. Classification suivant l'activité antibactérienne

Lorsqu'on met les bactéries au contact d'un antibiotique, on observe des phénomènes qui diffèrent selon la concentration en antibiotique. En pratique l'action d'un antibiotique sur une souche bactérienne peut être caractérisée par deux paramètres :

- la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice de la croissance bactérienne)

- la CMB (concentration minimale bactéricide laissant un nombre de survivants inférieur ou égale à 0,01 % de l'inoculum bactérien de départ).

Ces concentrations sont déterminées par des méthodes par dilution et des méthodes par diffusion (méthode des disques).

Un germe est considéré comme « sensible » à un antibiotique si la CMI est inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec les posologies usuelles. Si la CMI est supérieure à ces concentrations, le germe est dit « résistant ». Si elle est voisine de ces concentrations, la souche est dite « intermédiaire ».

Selon les effets obtenus in vivo, on peut classer les antibiotiques en deux catégories :

3.4.1. Les antibiotiques bactéricides

Ce sont des antibiotiques dont la CMB peut être atteinte dans l'organisme avec des posologies usuelles. La CMB est souvent proche de la CMI ($CMB/CMI = 1$ ou 2). Elles sont privilégiées dans les infections graves ou les infections survenant chez les immunodéprimés. Les antibiotiques bactéricides sont :

- les betalactamines,
- les aminosides,
- les quinolones,
- les polypeptides,
- les rifamycines,
- les sulfamides-diaminopyrines.

3.4.2. Les antibiotiques bactériostatiques

Ce sont des antibiotiques dont la CMB peut être atteint in vivo avec des posologies usuelles. Le rapport CMB/CMI est important (2 à 16). Ils inhibent la croissance des bactéries et la défense de l'organisme se charge de la destruction du reste des germes. Ce sont :

- les cyclines,
- les macrolides,
- les pénicillés,
- l'acide fusidique,
- les nitrofuranes
- les sulfamides.

La connaissance de l'effet bactéricide ou bactériostatique d'un antibiotique est essentielle en antibiothérapie : La prescription d'un antibiotique bactéricide ou bactériostatique sera fonction de la gravité de l'infection et de l'état du malade. Elle permet aussi de faire une association judicieuse d'antibiotique.

4. RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

4.1. Définition

Une bactérie est dite résistante à un antibiotique lorsque les taux nécessaires à inhiber sa croissance in vitro sont supérieurs aux taux qui peuvent être couramment atteints in vivo. On parle alors de résistance bactérienne quand un micro-organisme s'adapte au milieu et réussit à modifier son métabolisme pour continuer à se développer en présence de l'antibiotique qui devrait le détruire. Il existe deux types de résistances : la résistance naturelle et la résistance acquise.

Qu'elle soit naturelle, inscrite dans le génome de l'espèce ou acquise à la suite de modification génétique chez certaines souches. La résistance bactérienne s'explique par différents mécanismes qui aboutissent schématiquement à des situations différentes[11].

- certaines bactéries ont la capacité de produire des enzymes en modifiant ou en clivant la molécule d'antibiotique, en assurant l'inactivation. On comprend aisément que de telles bactéries résistent à l'antibiotique, qu'elles sont capables d'inactiver. Ce mécanisme est actuellement connu pour les Bétalactamines, les Aminosides, le Chloramphénicol, les Streptogramines. Il est très largement répandu parmi les souches isolées en clinique.

Les enzymes qui inactivent les Bétalactamines sont des Bétalactamases qui ouvrent le cycle Bétalactame; certaines hydrolysent surtout les Pénicillines(Pénicillinases), d'autres les Céphalosporines (Céphalosporinases)

Les Aminosides sont inactivées par diverses phosphorylases, adénylases et acétylases. Le chloramphénicol par des acétylases, les streptogramines par une hydrolase et une acétylases.

- Dans d'autres cas, la bactérie est capable de croître en présence de l'antibiotique non modifié.

Ceci recouvre des faits différents, souvent encore mal connus, de trois types principaux :

+ non pénétration de l'antibiotique dans la bactérie; il n'atteint pas son site d'action, ceci résulte d'une imperméabilité des membranes bactériennes à l'antibiotique, conséquences parfois de la modification des porines impliquées dans la pénétration ;

+ particularité de structure du site d'action conditionnant un manque d'affinité pour l'antibiotique, qui ne se fixe pas sur lui ;

+développement d'une autre voie métabolique, suppléant la voie métabolique inhibée par l'antibiotique (uniquement dans le cas de la résistance acquise).

Beaucoup de ces phénomènes de résistances intrinsèques sont donc liés au mode d'action de l'antibiotique considéré, au contraire de l'inactivation enzymatique ; ce type de résistance va quelque fois jusqu'à la dépendance. Ceci a été étudié surtout avec la streptogramine ; il est en effet possible de sélectionner au

laboratoire des souches qui non seulement sont résistantes à la streptomycine, mais encore sont incapables de croître en l'absence de cet antibiotique ; si l'on supprime la streptomycine du milieu, on n'obtient pas de culture : il y a des bactéries toxicomanes.

4.1.1. La résistance naturelle

Certaines bactéries ont la capacité naturelle de se développer en présence de certains antibiotiques= c'est la résistance naturelle qui définit le spectre d'activité théorique qui est l'ensemble des germes sensibles à l'antibiotique.

Les bactéries à gram négatif résistent naturellement à la pénicilline G.

4.1.2. La résistance acquise

Il peut arriver que certaines bactéries sensibles à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques au départ, deviennent résistantes à celui-ci = c'est la résistance acquise qui définit le spectre d'activité clinique. Elle n'apparaît que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible.

Des souches de Staphylocoques normalement sensibles à la pénicilline, peuvent devenir résistantes à celle-ci par suite de production d'une enzyme : la pénicillinase qui hydrolyse le noyau bêta-lactame rendant ainsi la molécule inactive. Dans tous les cas la résistance est gouvernée par des gènes localisés, soit au niveau des chromosomes, soit au niveau des plasmides. Les plasmides sont des fragments d'ADN que certaines bactéries ont à côté de leur chromosome. Ils sont transférables d'une bactérie à l'autre. Les chromosomes peuvent être l'objet d'une mutation rendant la bactérie résistante à des antibiotiques.

L'acquisition de plasmides résistants également peut conférer une résistance à la bactérie qui reçoit. Ce mode de résistance est le plus redouté.

5. EVOLUTION DES RESISTANCES BACTERIENNES

Depuis l'utilisation successive des différents antibiotiques en thérapeutique, la sensibilité des bactéries à ces drogues à beaucoup évolué et ce de façon différente selon les espèces bactériennes, les antibiotiques et le milieu humain considéré (en milieu hospitalier, les taux de résistances sont très élevés).

Parmi ces bactéries, ce sont les Staphylocoques surtout, les bacilles à gram négatif notamment les Entebactéries, le Pseudomonas aéruginosa et Acinetobacter qui paraissent les plus concernés par cette évolution des résistances. Par contre d'autres bactéries telles que les Streptocoques, les Pneumocoques, les bactéries à gram positif se montrent sensibles à une bonne partie des antibiotiques.

Au Mali, des études ont montré que de nombreuses souches de plusieurs espèces bactériennes sont devenues résistantes à de nombreux antibiotiques. Les bactéries les plus concernées sont le Staphylococcus aureus qui résiste à la plus part des antibiotiques 58 % à 75 % de résistance selon Traoré S.A[12].

Selon Koumaré B et collaborateurs la résistance des Staphylocoques serait passée de 36 % en 1980 à 50 % en 1985 et à environ 60 % en 1995 vis à vis de l'Oxacilline [5].

Les familles d'antibiotiques les plus touchées sont les Bétalactamines, les Tétracyclines, les Sulfamides et le Chloramphénicol.

L'évolution de la résistance aux antibiotiques est favorisée par leur utilisation souvent excessive et inappropriée qui exerce une pression de sélection de souches résistantes.

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 capitale 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 majeures doivent conduire une utilisation raisonnable de l'antibiothérapie[11] :

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, titrés 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 illicite 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 trois types d'association [14] :

- association synergique : 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
- association additive : c'est lorsque l'effet de deux antibiotiques combinés est égal à la somme des effets séparés.

Groupe I Bactéricide	Groupe II Bactériostatique
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>	

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 :

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 Polymyxine 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 chirurgicale et un traitement antibiotique prolongé par voie intra veineuse. Mais l'antibiothérapie par voie générale a des inconvénients : effets secondaires, pénétration incertaine des antibiotiques dans les zones ischémiques, hospitalisation de longue durée.

Pour ces raisons des méthodes d'administration locale d'antibiotiques ont été mises au point, chacune ayant à son tour des inconvénients et des avantages.

Compère [16] et Evrad [17] ont proposé la technique d'irrigation aspiration, Organ [18] a décrit une technique de perfusion extra corporelle des membres. Carlson et coll.[11], Varlet et Dauchy [10] ont utilisé respectivement du méthyle-méthacrylate et des billes de plâtre imprégnées d'antibiotiques. D'autres ont suivi cette voie.

Récemment, Perry et coll [19] ont mis au point une pompe implantable distillant des antibiotiques localement.

7. POSOLOGIE

Elle s'applique à des individus, il n'y a pas de posologie standard. Les posologies données pour chaque famille d'antibiotiques correspondent à une « fourchette » allant du traitement d'infections peu ou moyennement sévères aux posologies fortes pour des infections sévères.

Elles doivent être adoptées au prorata :

- de la réduction néphronique éventuelle
- de l'insuffisance hépatique éventuelle
- du poids corporel vrai.

Ainsi, la sensibilité réduite à un germe peut justifier à elle seule l'augmentation des posologies. Exemple : pour les Pneumocoques, il existe des souches de

moindre sensibilité à la Pénicilline G, d'où la nécessité des doses élevées initiales, dans l'attente des renseignements bactériologiques précis avant l'apparition de ces souches.

La posologie est donc la résultante de la prise en compte de plusieurs facteurs :

Sensibilité du germe

Nature du site infectieux

Antibiotique associé (synergie)

8. SURVEILLANCE ET EVOLUTION DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Elle dépend :

de l'efficacité clinique et bactériologique : la guérison d'un processus infectieux se définit comme l'absence de rechute à l'arrêt du traitement[13]. En effet il n'existe guère d'autres critères de certitude de guérison que le recul dans le temps. Du point de vue clinique, c'est la disparition des signes cliniques et particulièrement l'apyrexie qui sont retenus. Du point de vue bactériologique, l'éradication du germe pathogène initial sans mise en évidence de nouvelles bactéries permet de parler de succès bactériologique.

D'autres signes bactériologiques peuvent entrer en jeu, normalisation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la formule globulaire.

des effets indésirables et de la toxicité :

les antibiotiques peuvent être responsables d'effets indésirables très divers, clinique (cutanés, digestifs, neurologiques) et ou biologique (augmentation de l'urée, de la créatinine, des transaminases hépatiques etc...). La complication la plus grave est le choc anaphylactique qui peut conduire à la mort. Certains effets sont mineurs, transitoires et autorisent la poursuite du traitement. Pour d'autres il est légitime de changer la famille d'antibiotique (allergies)

de l'échec en antibiothérapie :

le choix de l'antibiotique dépend du site infectieux, du germe responsable, de l'hôte. C'est à ces trois niveaux qu'il faudra rechercher la cause d'un éventuel échec thérapeutique.

le site infectieux : l'antibiotique correctement administré est distribué dans l'organisme et peut ne pas parvenir in situ du fait des conditions locales défavorables (Exemple : réactions inflammatoires modifiant la perméabilité vasculaire). Par ailleurs même s'il se concentre aux foyers infectieux, l'antibiotique peut ne pas être efficace toujours du fait des conditions locales (pH, anaérobiose).

le germe responsable : la résistance de la bactérie est bien sûre une cause fréquente d'échecs. Cette résistance peut exister d'emblée ou apparaître au cours du traitement (résistance acquise).

de l'hôte : l'échec de l'antibiotique peut venir :

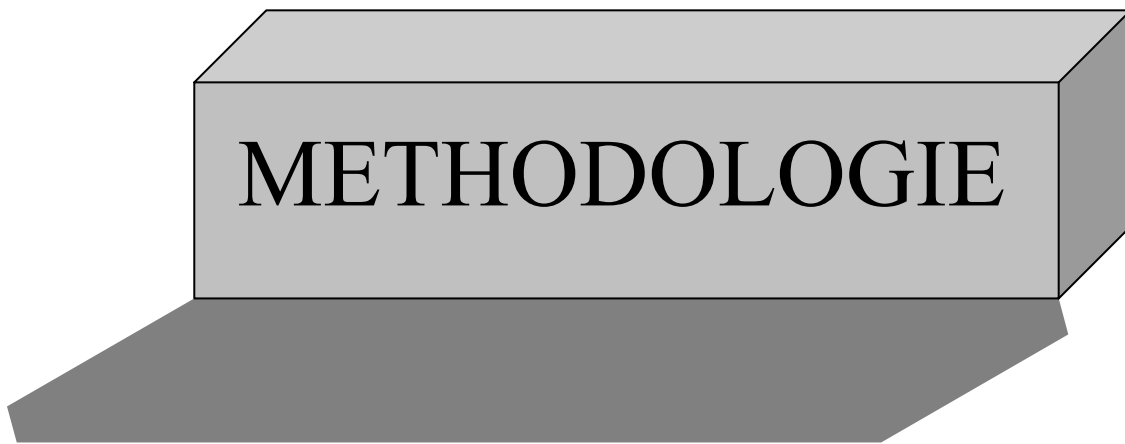
+ des modalités d'administration de l'antibiotique (sous dosage thérapeutique), du fait des doses faibles.

+ d'une mauvaise évaluation du poids du patient, du fait d'intervalle d'administration trop espacé.

+ des modifications pharmacocinétiques dues à la pathologie ou aux thérapeutiques associées (modification de l'hémodynamique, du métabolisme, d'interférence médicamenteuse).

+ d'une mauvaise compliance.

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.



III. METHODOLOGIE

1. Cadre de l'étude :

H.G.T-Pédiatrie : L'H.G.T est situé dans la commune III du district de Bamako (capitale du Mali). Le service de Pédiatrie, situé dans la partie Nord-est de l'H.G.T, accueille en moyenne 100 enfants par jour de 0 à 15ans souffrant de toute pathologie médicale et est constitué de deux bâtiments principaux à un niveau contigu et comprenant :

- le service de pédiatrie A : il est logé à l'étage des deux bâtiments et comprend :
 - l'unité de pédiatrie III : qui comprend 5 grandes salles dont chacune dispose de 4 lits d'hospitalisation et 2 petites salles climatisées disposant chacune d'un lit d'hospitalisation, une salle de perfusion.
 - l'unité de pédiatrie IV : comprend 4 grandes salles dont chacune dispose de 4 lits d'hospitalisation.
 - une salle servant de dortoir pour les mamans dont les enfants sont hospitalisés dans l'unité de réanimation pédiatrique et de néonatalogie.
 - l'unité de réanimation pédiatrique et de néonatalogie : divisée en 4 salles d'hospitalisation : 1 salle comportant 6 lits, réservée aux grands enfants dont l'état impose une surveillance régulière, 2 salles pour les nouveau-nés, et nourrissons comportant 8 grands Berceaux, 8 petits berceaux, 1 salle pour les prématurés comportant 7 petits berceaux, 7 couveuses.
- le service de pédiatrie B : occupe le rez-de-chaussée des deux bâtiments et comprend :
 - l'unité de pédiatrie I : avec 4 grandes salles dont chacune dispose de 4 lits ; 6 salles individuelles climatisées.

- une salle de perfusion.
- l'unité de pédiatrie II : comportant 6 grandes salles dont chacune dispose de 4 lits d'hospitalisation.
- l'unité de consultation externe avec :
 - un service d'accueil ;
 - une salle d'attente ;
 - quatre boxes de consultation ;
 - deux salles d'observations ;
 - une salle occupée par le Centre pour le Développement des vaccins (C. V. D) ;
 - une salle occupée par le Département d'Epidémiologie des affections parasitaires (D.E.A.P) ;
 - une salle occupée par l'unité fonctionnelle de prise en charge de la drépanocytose ;

• le personnel de la pédiatrie

Il est constitué de :

- 1 professeur de pédiatrie chef de service
- 1 Maître de conférence Agrégé de pédiatrie chef de service
- 1 Assistant chef de clinique
- 2 médecins pédiatres
- 2 médecins généralistes
- 19 médecins en cours de spécialisation
- 18 techniciens de santé
- 9 techniciens supérieurs de santé
- 12 aides soignants
- 4 manœuvres

A ceux-ci, s'ajoutent les élèves des écoles socio-sanitaires et les étudiants de la F.M.P.O.S de différentes années faisant leur stage.

• Les activités du service

Elles sont constituées par :

- la formation théorique et pratique des médecins en spécialisation, des étudiants en médecine et des élèves des écoles socio-sanitaires.
- la consultation externe ; elle est payante et la majorité des malades viennent d'eux-mêmes en consultation. D'autres par contre sont référés par les centres de santé périphériques, les cliniques médicales du district et de l'intérieur du pays.
- L'hospitalisation ; elle est gratuite en salle commune et payante en salle individuelle et en réanimation-néonatalogie.

La visite des malades hospitalisés est quotidienne et est effectuée par les médecins pédiatres, les médecins en cours de spécialisation, les étudiants et les infirmiers.

- les gardes ; elles sont assurées par le personnel paramédical, les étudiants en fin de cycle, les médecins en cours de spécialisation et supervisées par un médecin senior. Un staff est tenu tous les matins en vue d'apprécier les prestations de la garde.
- participation du personnel comme appui aux différents programmes nationaux de survie de l'enfant
- la recherche, assurée par :

les thèses : 20 à 30 par an.

Le D.E.A.P : ce département mène une surveillance épidémiologique sur les facteurs favorisant les formes graves du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant.

Le C.V.D-Mali : a été créé par un accord entre le ministère de la santé et le "Center for vaccine development de l'Université de Maryland, Baltimore(C .V.D-Maryland) en avril 2001.

Le but principal de C.V.D-Mali est la surveillance à base hospitalière et communautaire des infections bactériennes invasives chez les enfants répondant aux critères d'inclusion vus en consultation dans le service de pédiatrie.

Unité fonctionnelle de prise en charge de la drépanocytose : a été créée en Février 2005.

Le but principal de cette unité est la prise en charge et le suivi des enfants drépanocytaires.

2. Type, lieu, période d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective transversale au service de pédiatrie de l'H.G.T sur une période de 6mois (soit du 02 mai au 31 octobre 2005).

3. Population d'étude

Notre population d'étude était constituée par :

- les médecins C.E.S
- les internes
 - les enfants admis en consultation externe.

4. Collecte des données

4.1. Technique

Pour collecter les données nous avons procédé à des entretiens avec des prescripteurs constitués par les médecins C.E.S et des internes dans les différents boxes de consultation.

Nous avons aussi procédé à la collecte de toutes les ordonnances comportant un traitement antibiotique au niveau de la porte principale de la consultation externe.

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, on testait leurs connaissances sur les antibiotiques à l'aide d'un questionnaire
- toutes les ordonnances comportant un traitement antibiotique étaient traitées aussi par un questionnaire.

5. Echantillonnage

Au cours de notre étude il était prévu :

- d'interroger tous les médecins C.E.S et internes de pédiatrie disponibles au niveau des boxes 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.

5.1. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans cette étude, tous les enfants de 0 à 15 ans admis en consultation externe, ayant reçu un traitement antibiotique, les médecins C.E.S et les internes qui ont accepté de répondre à nos questions.

5.2. Critère de non inclusion

N'étaient pas inclus dans cette étude les infirmiers, les externes et les prescripteurs qui ont refusé de répondre aux questions.

6. Déroulement de l'enquête

L'enquête a été effectuée dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré au niveau de la consultation externe 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 différents boxes de consultations sur la prescription des antibiotiques. Au cours de cette évaluation, la durée d'exercice

des internes était considéré à partir du moment de l'obtention de la thèse au service et 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 : quatre familles et plus citées

+ mauvaise réponse : moins de quatre familles citées

- nous sommes restés après cette évaluation au niveau de la porte principale de la consultation externe 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 des différents boxes de consultation pour les diagnostics.

La précision de la durée du traitement antibiotique était demandée aux prescripteurs chaque fois qu'elle n'était pas sur l'ordonnance.

7. Les variables de l'étude

Elles étaient relatives :

à la qualification du prescripteur : âge, sexe

à la durée d'exercice

au diagnostic retenu

à l'âge du malade

au poids du malade

au nom de l'antibiotique

aux familles de l'antibiotique

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.

Le feed back du travail.

10. Contraintes et difficultés

Au cours de notre étude nous avons été confrontées :

- 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 (âge et poids du malade, qualification et nom du prescripteur) ;
- au refus de certains prescripteurs de répondre aux questions.



IV. RESULTATS :

Tableau I : Répartition des prescripteurs selon la qualification

Qualification	Effectif	Pourcentage
CES pédiatrie	17	34
Interne	33	66
Total	50	100

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

Tableau II : Répartition des prescripteurs selon l'âge

Age(année)	Effectif	Pourcentage
20-30	27	54
30-40	20	40
40-50	3	6
Total	50	100

Au cours de notre étude, 54% des prescripteurs avaient un âge compris entre 20-30ans.

Tableau III : Répartition des prescripteurs selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	35	70%
Féminin	15	30%
Total	50	100%

Au cours de notre étude, 70% des prescripteurs étaient de sexe masculin.

Tableau IV : Répartition des prescripteurs selon la durée d'exercice

Durée d'exercice (année)	Effectif	Pourcentage
0-4	35	70
5-9	9	18
10-14	6	12
Total	50	100

Au cours de notre étude, 70% des prescripteurs avaient une durée d'exercice compris entre 0-4ans.

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

Définition	Effectif	Pourcentage
Bonne	12	24
Mauvaise	3	6
Incomplète	35	70
Total	50	100

Au cours de notre étude, 70% des prescripteurs ont répondu incomplètement à la définition d'un antibiotique.

Tableau VI : Répartition des prescripteurs selon les familles d'antibiotique citées

Famille	Effectif	Pourcentage
Bonne	44	88
Mauvaise	6	12
Total	50	100

Au cours de notre étude, 88% des prescripteurs ont pu nous citer au moins 4 familles d'antibiotiques.

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

Antibiotique	Effectif	Pourcentage
Amoxicilline	29	58
Ceftriaxone	7	14
Gentamicine	5	10
Ampicilline	2	4
Rovamycine	2	4
Cefadroxil	2	4
Erythromycine	2	4
Cotrimoxazole	1	2
Total	50	100

Au cours de notre étude, 58%des prescriptions ont cité l'Amoxicilline comme exemple d'antibiotique.

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

Définition	Effectif	Pourcentage
Bonne	39	78
Mauvaise	11	22
Total	50	100

Au cours de notre étude, 78% des prescripteurs ont donné une bonne définition de l'association synergique.

Tableau IX : Répartition des prescripteurs selon un exemple de l'association synergique donné

Association synergique	Effectif	Pourcentage
Bonne	38	76
Mauvaise	7	14
Néant	5	10
Total	50	100

Au cours de notre étude, 76% des prescripteurs ont pu donner un bon exemple de l'association synergique.

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

Définition	Effectif	Pourcentage
Bonne	17	34
Mauvaise	33	66
Total	50	100

Au cours de notre étude, 66% des prescripteurs n'ont pas pu définir l'association additive.

Tableau XI : Répartition des prescripteurs selon un exemple de l'association additive donné

Association additive	Effectif	Pourcentage
Bonne	00	00
Mauvaise	3	6
Néant	47	94
Total	50	100

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

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

Définition	Effectif	Pourcentage
Bonne	47	94
Mauvaise	3	6
Total	50	100

Au cours de notre étude, 94% des prescripteurs ont donné une bonne définition de l'association antagoniste.

Tableau XIII : Répartition des prescripteurs selon un exemple d'association antagoniste donné

Association antagoniste	Effectif	Pourcentage
Bonne	00	00
Mauvaise	23	46
Néant	27	54
Total	50	100

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

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

Indications	Effectif	Pourcentage
Infection respiratoire	447	34,4
Diarrhée	260	20
Infection ORL	252	19,4
Infection néonatale	119	9,2
Salmonellose	48	3,7
Méningite	47	3,6
Accès palustre	45	3,4
Infection urinaire	32	2,5
Infection cutanée	31	2,4
Syndrome infectieux	11	0,8
Intoxication au pétrole	8	0,6
Total	1300	100

Les infections respiratoires étaient les indications les plus fréquentes soit 34,4% des indications dans notre série.

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

Tranches d'âge (années)	Effectif	Pourcentage
0-4	906	69
5-9	320	24
10-15	74	5,7
Total	1300	100

Le taux de prescription le plus élevé a été observé chez les enfants de 0-4ans soit 69% des enfants.

Tableau XVI : Taux de prescription des antibiotiques selon le poids des patients

Poids (kg)	Effectif	pourcentage
0-5	184	14,2
5-10	458	35,2
10-15	270	20,8
15-20	186	14,3
20-25	117	9
25-30	41	3,2
30-35	30	2,3
35-40	9	0,7
40 et plus	5	0,3
Total	1300	100

Le taux de prescription le plus élevé a été observé chez les enfants de 5-10kg soit 35,2% au cours de notre étude.

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

Type d'antibiotique	Effectif	Pourcentage
Céftriaxone	700	53,8
Cefadroxil	130	10
Amoxicilline	100	7,8
Erythromycine	70	5,4
Gentamicine	60	4,9
Amoxicilline+acide clavulanique	60	4,9
Oxacilline	50	3,9
Rovamycine	32	2,5
Josacine	26	2
Thiobactin	21	1,6
Cotrimoxazole	20	1,5
Ciprofloxacine	11	0,9
Métronidazole	10	0,8
Total	1300	100

La ceftriaxone a été l'antibiotique le plus prescrit soit 53,8% des prescriptions au cours de notre étude.

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

Familles	Effectif	Pourcentage
Betalactamines	980	75,4
Macrolides	133	10,3
Aminosides	85	6,5
Quinolones	36	2,8
Sulfamides	30	2,3
5nitro-imidazolés	25	1,9
Phénicolés	11	0,8
Total	1300	100

Les betalactamines ont été les antibiotiques les plus prescrits, soit 75,4% au cours de notre étude.

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

Nombre d'antibiotiques	Effectif	Pourcentage
1	1140	87,7
2	160	12,3
Total	1300	100

Au cours de notre étude 12,3% des patients ont reçu au moins deux antibiotiques.

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

Association	Effectif (n=160)	Pourcentage
Ceftriaxone+gentamicine	124	77,5
Amoxicilline+gentamicine	26	16,2
Cotrimoxazole+métronidazole	10	6,3
Total	160	100

L'association la plus prescrite était ceftriaxone+gentamicine, soit 77,5% des cas au cours de notre étude.

Tableau XXI : Répartition des prescriptions selon la dose de l'antibiotique

Antibiotique	Dose par kg par jour
Amoxicilline per os	50mg
Amoxicilline+Acide clavulanique	50mg
Céfadroxil	50mg
Céfixime	8mg
Ciprofloxacine	15-30mg
Cotrimoxazole	50mg
Erythromycine	30-50mg
Josacine	50mg
Metronidazole	30-40mg
Rovamycine	150000ui
Oxacilline	50mg
Amoxicilline injectable	100-200mg
Ceftriaxone	100mg
Gentamicine	3mg

La plupart des antibiotiques par voie orale était donnée à 50 mg/kg/jour et ceux par voie injectable étaient donnés à 100-200mg/kg/jour selon la sévérité de l'indication sauf la gentamicine qui était donnée à 3mg /kg/jour

Tableau XXII : Répartition des prescriptions selon la voie d'administration

Voie d'administration	Effectif	Pourcentage
Orale	910	70
Intraveineuse	390	30
Total	1300	100

La voie orale a été la plus utilisée au cours de notre étude, soit 70%.

Tableau XXIII : Répartition des prescriptions selon la durée du traitement

Durée	Effectif	Pourcentage
Inférieur à 5jours	9	0,7
5-9jours	731	56,2
10-14jours	500	38,5
15 et plus	60	4,6
Total	1300	100

Au cours de notre étude, 56,2%des prescriptions avaient une durée de traitement compris entre 5-9jours.

Tableau XXIV : Répartition des prescriptions selon autres médicaments associés

Médicament associé	Effectif	Pourcentage
Antipyrétique-antalgique	350	26,9
Antipaludéen	190	14,6
Antitussifs	190	14,6
Antidiarrhéique	109	8,4
Anti-inflammatoire non stéroïdien	88	6,8
Anthelminthique	85	6,5
Gouttes nasales	70	5,4
Antianémique Corticoïde	65	5
Antiémétique	50	3,9
Goutte auriculaire	31	2,4
Antihistaminique	25	1,9
Broncho-dilatateur	20	1,5
Antiseptique	12	0,9
Vitamine	10	0,8
Antianémique	5	0,4
Total	1300	100

Les antipyrétique-antalgiques étaient les médicaments les plus associés aux antibiotiques au cours de notre étude, soit 26,9% des prescriptions.

V. 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 en consultation externe au service de pédiatrie 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 qui comprend 4 boxes la plupart des malades étaient consultés par les internes. Parfois il n'y avait que les internes qui faisaient toutes les consultations, en faisant appel aux médecins en spécialisation en cas de problèmes rencontrés.

Nous avons trouvé que 54% des prescripteurs avaient un âge compris entre 20-30 ans. Ce taux pourrait se justifier par le fait que la majorité de ces prescripteurs étaient des internes.

Le sexe masculin représentait 70% des prescripteurs au cours de notre étude. Dans notre étude 70% des prescripteurs avaient une durée d'exercice comprise entre 0-4 ans. Ce taux élevé pourrait s'expliquer par le fait que, la majorité de ces prescripteurs était des internes.

Au cours de notre étude, 70% des prescripteurs n'ont pas pu répondre correctement à la définition d'un antibiotique.

Par contre ils connaissaient mieux les différentes familles d'antibiotiques car 70% ont pu nous citer au moins quatre (4) familles d'antibiotiques.

Nous avons constaté que l'amoxicilline était l'antibiotique le plus connu avec 58% 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 78% ; 94% ont aussi bien répondu à la définition de l'association antagoniste.

Par contre 60% des prescripteurs n'ont pas pu répondre à la définition de l'association additive.

Dans notre étude 76% 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 pédiatrie dans les infections sévères et que les deux derniers types n'ont pas d'intérêt pratique.

2. Taux de prescription global

Au cours de notre étude, la pédiatrie a reçu en consultation 2400 enfants dont 1300 ont reçu au moins un antibiotique, soit un taux de prescription global de 54,2%.

Sanou. I au Burkina Faso en 1996 [20] et Kolar en 1993 [21] avaient trouvé des taux de prescription globaux nettement supérieurs à celui de notre étude avec des proportions respectives de 62,5% et 69,9%.

Par contre, notre taux se révèle très élevé par rapport à celui de Senga [22] au Congo en 1991 et Nadji [24] au Koweït en 1988 avec des taux respectifs de 37,3% et 19%

Notre taux élevé s'expliquerait par nos limites en matière d'examen complémentaires, notamment bactériologiques et sérologiques; en l'absence d'arbres décisionnels, un doute diagnostique pourrait inciter à prescrire les antibiotiques.

3. Caractéristiques des patients

La prescription des antibiotiques était très élevée dans la tranche d'âge de 0-4 ans (69%)

Comme dans notre étude, Sanou. I, Kolar et Senga avaient également rapporté la même conclusion avec des proportions respectives de 79,1%, 88,6% et 44,8% [20-22]

L'immaturation immunologique du nouveau-né et du jeune nourrisson explique la fréquence des infections respiratoires et des maladies diarrhéiques à cet âge.

Nous avons observé un taux de prescription élevé chez les enfants de 5-10kg(35,2%). Ceci pourrait se justifier par le taux de prescription élevé dans la tranche d'âge de 0-4 ans et le taux de fréquentation de la pédiatrie élevé dans cette tranche d'âge(44,4%)[23].

4. Caractéristiques de l'antibiothérapie

4.1. Nature de l'antibiotique

La ceftriaxone a été l'antibiotique le plus prescrit, soit 53,8%.

Par contre Sanou. I et Senga ont trouvé que l'amoxicilline était le plus prescrit avec des proportions respectives de 34,9% et 28,3% [20,22]. Quant à Kolar et Nadji, ils ont trouvé que l'ampicilline était l'antibiotique le plus prescrit avec des taux respectifs de 20% et 41% [21,24].

Ainsi les Bêtalactamines (75,4%) et notamment les Céphalosporines (63,8%) étaient les antibiotiques les plus prescrites. Sanou. I a trouvé que les Bêtalactamines étaient les antibiotiques les plus prescrits (62,6%) et en particulier les amino-penicillines (34,9%)[20].

Ceci s'expliquerait par le fait que :

- . La sensibilité pour les céphalosporines de la plupart des bactéries en cause dans les principales indications retrouvées dans cette étude est reconnue ;
- . Le spectre large de ces antibiotiques les prédispose à être prescrits en première intention ;
- . Leur bonne tolérance chez les nouveau-nés, le nourrisson et l'enfant doublé de leur caractère bactéricide justifient également leur préférence.

4.2. Indications des antibiotiques

Dans notre étude, les infections respiratoires étaient les plus fréquentes (34,4%). Sanou. I, Senga et Nadji l'avaient également conclu avec des proportions respectives de 42%, 56% et 51% [20,22,24]. Les infections respiratoires occupent une place importante dans l'infectiologie pédiatrique. Il

faut cependant reconnaître que la part des étiologies virales n'est pas toujours faite avant de prescrire les antibiotiques, si bien que les infections respiratoires sont aussi d'importantes causes d'abus d'antibiotiques.

Nadji avait trouvé que les infections respiratoires aiguës représentaient 72% des causes d'antibiothérapie injustifiée [24].

Enfin les diarrhées représentaient 20% des indications et l'accès palustre 3,4%, ce qui justifiait un très mauvais usage des antibiotiques. Selon l'O.M.S (l'Organisation Mondiale de la Santé), seules quatre types de diarrhées doivent être traités par les antibiotiques : les shigelloses, la fièvre typhoïde, les salmonelloses sévères dues à des serovars autres que typhi et le choléra [6,25]. Or dans notre étude aucune diarrhée n'était documentée justifiant l'antibiothérapie.

4.3. Modalités d'administration

La voie orale a été la plus prescrite (70%) dans notre étude.

Comme dans notre étude Sanou.I avait rapporté la même conclusion avec un taux de 59,4% [20].

Par contre Senga avait trouvé que la voie intramusculaire était la plus prescrite (48,2%)[22]. La prédominance de la voie orale se justifie certainement par le fait que, outre sa prescription dans les infections peu sévères, elle est presque toujours prescrite en relais dans les infections en bonne évolution.

Le taux de patient ayant reçu au moins une association d'antibiotiques était de 12,3% au cours de notre étude. Notre résultat est inférieur à ceux de Sanou. I et Nadji avec des proportions respectives de 22,1% et 24% [20,24] et élevé par rapport à celui de Senga (4,7%) [22].

L'association la plus prescrite était ceftriaxone+gentamicine dans 77,5% des cas d'associations.

Notre taux d'association sous-estime la réalité pharmacologique, car il ne prend pas en compte des associations au sein d'une même présentation. En effet de telles associations figurent parmi les antibiotiques les plus prescrits : amoxicilline+acide clavulanique (4,9%), cotrimoxazole (1,5%).

4.4. Posologies prescrites

La plupart des antibiotiques prescrits par voie orale, a été donnée à la dose de 50mg/kg/jour.

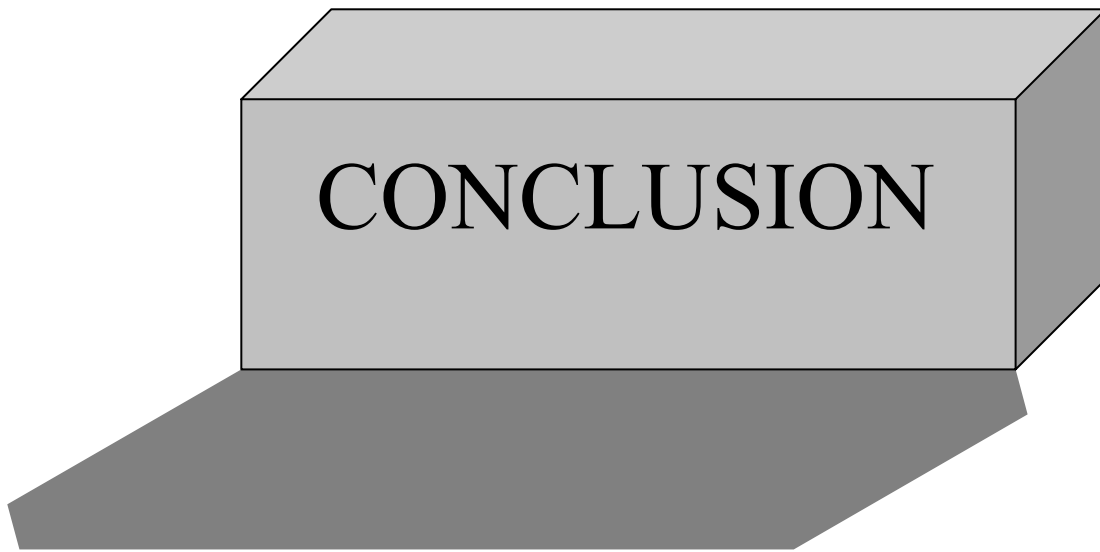
Par contre pour la voie injectable, les antibiotiques étaient prescrits à la dose de 100-200mg/kg/jour selon l'indication ; ceci a été pour nous un abus car dans les indications peu sévères comme la diarrhée où l'utilisation d'antibiotique était injustifiée, la ceftriaxone par exemple était donnée à 100mg/kg et souvent à dose unique.

4.5. Durée du traitement

Au cours de notre étude, nous avons trouvé que 56,2% des traitements antibiotiques avaient une durée de 5-9 jour

Les antalgique-antipyrétiques ont été les médicaments les plus associés aux antibiotiques dans notre étude, soit 26,9%.

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.



VI. CONCLUSION

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

Le fort taux de prescription que nous avons observé (54,2%) nous interpelle tous sur la nécessité de bien conduire cette antibiothérapie.

Cette étude nous a permis aussi de constater un niveau de connaissances très limité des prescripteurs sur les antibiotiques et sur leur utilisation, 70% des prescripteurs n'ont pas pu répondre à la définition d'un antibiotique et 66% à celle de l'association additive. Cependant aucun prescripteur n'a pu donner un bon exemple d'association antagoniste et additive.

Les bêta-lactamines ont été les antibiotiques les plus prescrits (75,4%) et en particulier les céphalosporines (63,8%).

La ceftriaxone a été l'antibiotique le plus prescrit (53,8%).

Le taux de prescription le plus élevé a été observé dans la tranche d'âge de 0-4 ans et chez les enfants de 5-10kg.

Les infections respiratoires ont été les indications les plus fréquentes (34,4%).

La voie orale a été la plus utilisée (70%).

L'association la plus utilisée était ceftriaxone+gentamicine (77,5%).

Les internes représentaient 66% des prescripteurs dans notre étude.

Les antipyrétique-antalgiques ont été les médicaments les plus associés aux antibiotiques.

De nombreux abus pourraient être évités à conditions 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

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.

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[29] et ont été recommandées par l'Infectious Diseases Society of America[8].

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital
Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.



RECOMMANDATIONS

VII. 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

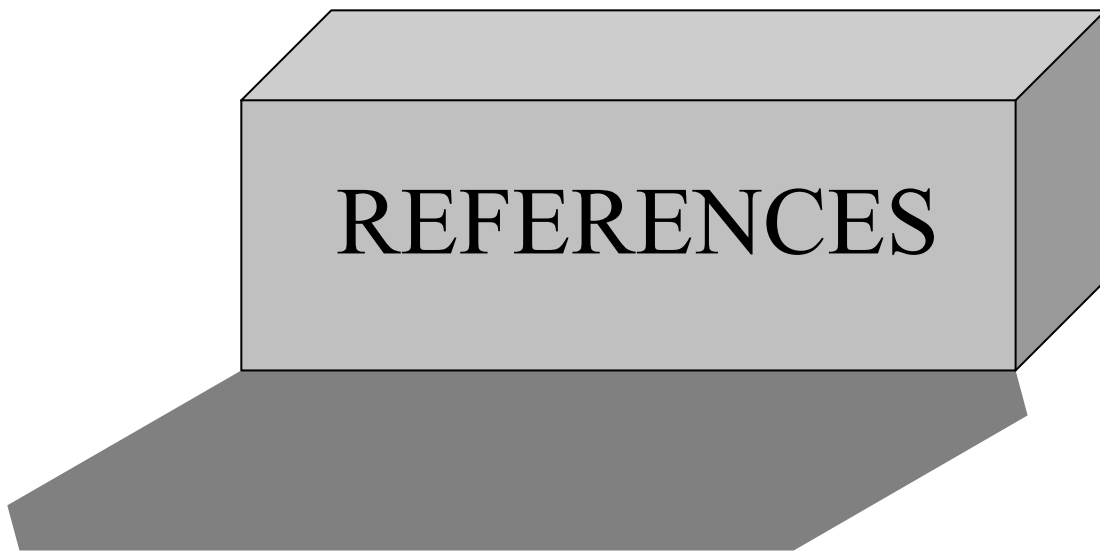
- Laisser la prescription des antibiotiques aux seuls prescripteurs agréés (médecins, sages femmes, infirmiers d'état),
- Respecter à la règle les principes de l'antibiothérapie (choix adéquat, posologie respectée, tenir compte du terrain).

3. Aux populations

- Ne pas pratiquer l'automédication

4. 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 [26].



VIII. REFERENCES

1. **Begué P.** Pharmacologie des antibiotiques. In : Begué P, Astruc J, eds. Pathologie infectieuse de l'enfant. 1^{er} édition, Paris : Flammarion, 1988 : 20-36.
2. **Jupeau, Vessières A M, Scarizzi M R.** Evolution de résistance bactérienne aux antibiotiques. Encycl Med chir, Paris, Maladies infectieuses, 8-006,0-10,1994,16p.
3. **Cohen R, Bingen E.** Critères de choix d'un antibiotique. In : Aujard Y, Autret E, eds. Flammarion, 1992 : 144-148.
4. **Deboxker Y, Mouton Y.** Critères de choix d'un antibiotique. Encycl Med chir, Paris, Thérapeutique, 25006,B10,2-1988,18p.
5. **Kathryn M E.** Resisting the urge to prescribe. J Pediatr 1996, 128 : 729-730
6. **OMS(Organisation Mondiale de la Santé).** Rapport sur la santé dans le monde 1996 Genève 1996 : 137p.
7. **Direction nationale de la santé(DNS).**Rapport bilan année 2005, programmation 2007 compile DNS. Comité technique du PRODESS juillet 2006.
8. **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

9. **Berche P, Gaillard J L, Sinonet M.** Bactériologie (bactérie des infections humaines). Paris, Flammarion, 1988, 660p.

10. **Varlet A, Dauchy P H.** Billes de plâtre de Paris aux antibiotiques dans le traitement de l'infection osseuse. Nouvelles association plâtre-antibiotiques. Rev chir ortho 1983, 69,239-244.

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. **Traoré S A.** Evolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques au Mali de 1980 à 1988. Thèse pharm., Bamako, 1988.

13. **Mouton Y, Deboxker Y, Drugeon H.** Antibiotique-antibiothérapie. Encycl Med chir, Paris, 1989 : 1211-1213.

14. **Robert Cohen, Edouard Bingen, Claude Danan.** Guide d'antibiothérapie pédiatrique. Med , Mal. Infect, 1996 :4-5

15. **Sissoko S.** Antibiothérapie dans le service de chirurgie orthopédique et de traumatologie de l'HGT. Thèse de pharm., Bamako, 2000

16. **Compère El.** Treatment of osteomyelitis and infected wounds by closed irrigation with detergent-antibiotic solution acta orthop scand 1962,32: 332-333

17. **Evrard J.** Irrigation continue d'antibiotiques ; enseignements d'une série de 100cas.Rev chir orthop 1971, 57, 439-447.

18. **Organ C.** The utilisation of massive dose of antimicrobial agents with isolation perfusion in the treatment of chronic osteomyelitis: intermediate term results. Clin orthop 1978,76,185-189.
19. **Perry et Coll.** Antibiotic administration using an implantable drug pump in the treatment of osteomyelitis preliminary report. Contempt orthop 1985,10: 42-45.
20. **Sanou I, Kam A D, Bationo A, Traoré F, Kouéta L, Dao DYE, SAWADOGO S A.** Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de pédiatrie du CHU national Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou (Burkina Faso), 1996.
21. **Kolar J V, Kadakora E.** Prescription of antimicrobial drugs to hospitalized children. The Annals of Phamacotherapy 1993,27,7-8: 974-977
22. **Senga P, Betho V MF, Loukaka JC, Mouko A.** Prescription et consommation des antibiotiques dans un service de pédiatrie. Med Afr. Noire, 1993,40 : 187-1991
23. **Sissoko S.** Les motifs de consultation en pédiatrie. Thèse Med 2006.
24. **Nadji A N, Khuffash F A, SHAÏD W A.** Antibiotic misuse in a pediatrie teaching department in Kuwait. Annals of tropical pediatrics 1988,8: 145-148.
25. **Gendrel D.** Traitement des diarrhées bactériennes. Arch Pediatr 1998, 5suppl2 : 195s-197s

- 26. Koumaré, Bougoudogo F.** Evolution de la résistance aux antibiotiques de quatre (4) espèces bactériennes entre 1980 et 1995 au Mali. Premier congrès de la SAOMI, Bamako (Mali), 29-31 janvier 1996.

- 27. OMS(Organisation Mondiale de la Santé).** Prescription des antibiotiques dans trois (3) pays d'Afrique de l'Ouest : Niger, Mauritanie, Sénégal. Genève 1993 : 95p.

- 28. Portier H.** Choix probabiliste de l'antibiothérapie. Presse Med 1997,26 : 8-199

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

- 30. Aujard Y.** Pharmacocinétique des antibiotiques chez le nouveau-né et l'enfant. In :AujardY, Autret E, eds. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques, Paris. Flammarion, 1992 : 148-151

- 31. Bingen E, François M, Pillion G et Lambert Zechovskyn.** Traitement antibiotique chez l'enfant. Editions techniques. Encycl. Med chir(Paris, France) Pédiatrie, 4150 A 20,1991,10p

- 32. Gerbal R.** Rôle du laboratoire dans l'antibiothérapie. Encycl Med chir, Paris, Thérapeutique, 25005,D10,6-1990,8p

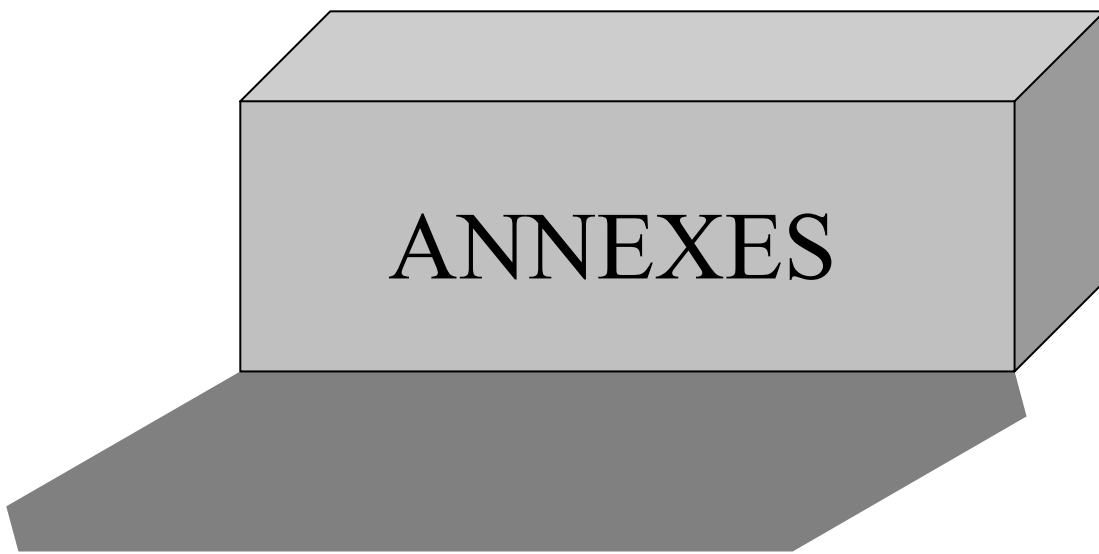
- 33. Ouedraogo M.** Contribution à l'amélioration de l'antibiothérapie dans le district de Bamako : analyse de la consommation des antibiotiques dans les

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré de Bamako, du 2 mai au 30 octobre 2005.

officines carrefour de lafiabougou et des hirondelles. Thèse de pharm., Bamako 1997.

34. Agence du médicament(France). Rapport de l'observation nationale des prescriptions et consommation des médicaments. Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire. Agence du médicament, mai 1998. *Concours Med* 1998 ; 120 :28-29

35. Begué P, Broussin A. Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante, chez le nouveau-né et le nourrisson. *Encycl Med chir. , Paris, thérapeutique,* 25006, H10, 10-1988,10p.



FICHE D'ENQUETE SUR LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES

Qualification du prescripteur : Médecin pédiatrie Interne

CES de pédiatrie

Durée d'exercice : 0 – 4 ans 5 – 9 ans

10 – 14 ans 15 et plus

Diagnostic retenu : Méningite Infections respiratoires

Diarrhée Infections ORL

Infections néonatales

Autre :

.....

Age du malade : 0 – 4 ans 5 – 9 ans

10 – 14 ans

Poids du malade : 0 – 5 Kg 5 – 10 Kg

10 – 15 Kg 15 – 20 Kg

20 – 25 Kg 25 – 30 Kg

30 – 35 Kg 35 – 40 Kg

40 et +

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

N°2

Qualification du prescripteur : Médecin pédiatre Interne
CES de pédiatrie

Age : 20 – 30 ans 30 – 40 ans
40 – 50 ans 50 – 60 ans
60 ans et +

Sexe : Masculin Féminin

Durée d'exercice : 0 – 4 ans 5 – 9 ans
10 – 14 ans 15 – 19 ans
20 ans et +

Qu'est ce qu'un antibiotique :

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

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

.....
.....

Donner un exemple d'antibiotique :

.....

Citer quelques indications et contre indications de cet antibiotique :

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

Donner la posologie chez l'enfant :

.....

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 :

.....

.....

FICHE SIGNALÉTIQUE

I. Nom : KONE
II. Prénom : MAMADOU S

Titre de la thèse : Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré.

Année universitaire : 2006 - 2007

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie (FMPOS)

Secteur d'intérêt : Antibiothérapie, Pédiatrie

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 pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré, nous avons réalisé une étude prospective transversale sur une période de 06mois(02mai au 31octobre) en consultation externe.

Il en est ressorti que les antibiotiques ont été prescrits chez 54,2% des patients ;les taux de prescription les plus élevés se retrouvaient dans la tranche d'âge de 0-4ans(69%).

Les indications les plus fréquentes des antibiotiques ont été les infections respiratoires(34,4%).

Les antibiotiques les plus prescrits ont été les bêtalactamines (75,4%), notamment les céphalosporines (63,8%) et en particulier la ceftriaxone (53,8%).

Parmi les patients sous antibiotiques, 12,3% ont reçu au moins une association.

La voie orale a été la plus utilisée (70%).

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, enfant, pédiatrie, Mali.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieure des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre la loi de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.