

Ministère de l'Éducation National de
l'Enseignement Supérieur et de la recherche
Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

Thèse

Prescription des antibiotiques dans le Service d'Accueil des Urgences du CHU Gabriel Touré

Présentée et soutenue publiquement le 07/10/2020
Devant le jury de la Faculté de Médecine et
d'odontostomatologie

Mlle. Elizabeth Yategué YALCOUYE

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'état)**

jury

Président : Pr DIANGO Djibo Mahamane

Membre : Dr. KONATE Issa

Co-directeur : Dr MAGANE Moustapha Issa

Directeur Pr. DEMBELE Aladji Seidou

DEDICACES

Au Seigneur :

Je rends grâce à DIEU tout puissant pour le courage, la force, la santé dont il m'a fait grâce pendant mon cursus universitaire. Malgré les difficultés rencontrées vous avez toujours été là pour moi un soutien infaillible et je ne saurai comment te demander davantage. Merci pour votre souffle spirituel.

A mon père : Mr Amadou YALCOUYE, pendant ces années d'étude tu as été d'un soutien incommensurable, toujours là pour moi malgré tes multiples charges et cela démontre tout l'intérêt que tu me portes. L'éducation que nous avons reçu de toi a fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui, Raison pour laquelle je te dédie ce travail car c'est la meilleure manière pour moi de te dire merci. Que Dieu te bénisse et t'accorde une longue vie.

A ma mère : Feu Marie DOLO, je ne saurai te remercier assez. Tu es partie au moment où je m'y attendais le moins et cela a été un coup dur à surmonter. Ta Foi, ton Amour partagé, ton Humilité, et ta Simplicité ont fait de toi une femme au foyer et mère extraordinaire admirée de tous. Tu restes pour mes frères et moi une fierté. Loin des yeux mais près du cœur je te dédie ce travail qui est le fruit de tes efforts.

Israël SAYE, tu es l'exemple de ce qu'on appelle un frère bienveillant toujours là pour les tiens, merci pour l'amour, le soutien moral et financier. Que l'éternel DIEU te bénisse abondamment.

Mes frères et sœurs :

A vous mes joyaux Israël et Suzanne merci pour l'amour, que ce travail en plus de l'éducation reçue puisse vous servir de source d'inspiration et d'exemple pour un avenir meilleur. Que Dieu vous bénisse et vous protège.

Mes Oncles et tantes

Pr Amagana DOLO, Joseph YALCOUYE, Yacouba YALCOUYE, Ogobassa SAYE, Issa André YALCOUYE, Ogobara DOLO, Nèma DOLO, Rachelle KODIO, Nèma GOITA, Kadia, Fatim Tabita DOLO, Atiaré SY, Maimouna YALCOUYE «Ma NOUNOU» merci pour les conseils, encouragements et vos prières. Demeurez bénis dans la paix du seigneur.

Mes cousins et cousines :

Dr Aniessa KODIO, Yatemelou DARA, Djema DOLO, Yadomion Tabita DOLO, Kéicha DOLO, Issiaka YALCOUYE, Fatoumata YALCOUYE, Adjaratou YALCOUYE, Christine SAYE, Hassietou YALCOUYE merci à vous pour vos prières vos soutiens multiformes et conseils qui n'ont jamais manqués. Soyez bénis !

Antimé TOGO

Un ami, un confident, mon partenaire pour le reste de la vie ensemble nous avons gravé des échelons. Mes remerciements ne pourront jamais égaler ton grand cœur. Tu m'as apporté du soutien au moment où j'ai pensé que je ne verrais jamais le bout du tunnel. Merci pour ton amour, ta fidélité, tes conseils et ta présence dans ma vie. Je te demande de continuer à être vrai et généreux car tu es quelqu'un de formidable. Que Dieu te bénisse abondamment et nous donne longue et heureuse vie

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciement à.....✍

Fatoumata Nana DIARRA, Chimène KOCHTENE.

Plus que des amies, vous êtes des sœurs. Vous êtes pour beaucoup dans mon ascension sociale, vous avez réussi à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. Les mots ne suffiront pas pour exprimer ma profonde reconnaissance.

Que le Seigneur nous prête longue vie afin que nous puissions réaliser tous nos projets.

Christel ABRA TSOWOU

Ma très chère, ensemble nous avons mené un long combat et ce travail est le fruit de durs labeurs et de beaucoup de sacrifices, ça n'a pas été facile mais nous y sommes parvenus. Grand merci à toi pour tous les moments partagés sache que je garderai en souvenir ton courage, ta bravoure et ton amour infini à mon égard. Que l'Eternel Dieu te bénisse.

Marguerite SACKO, Elisabeth SOGOBA, Gabrielle KODIO, Bintou GOITA, Korotoumou Aly TRAORE, Fatoumata SANOGO merci pour tout l'amour et les multiples soutiens. Je sais que je peux toujours compter sur vous quel que soit les difficultés. Que le DIEU tout puissant veille sur vous.

Tout le personnel du CHU Gabriel Touré particulièrement à celui du DARMU :

Au Pr DIANGO Djibo Mahamane, Pr SAMAKE M. Broulaye, Dr MANGANE Moustapha Issa, Dr DIOP Thierno Madani, Dr Almeimoune Abdoul Hamidou, Dr KASSOGUE André
Votre disponibilité, votre amour du travail bien fait, votre esprit scientifique, votre compétence, votre simplicité, m'ont émerveillé durant mon séjour au service d'accueil des urgences. Que Dieu vous prête longue vie et comble de ses bienfaits

Mes chefs et mes aînés du service :

Dr SAMAKE M, Dr SANOGO D, Dr GAMBY A, Dr SOUMARE A, Dr COULIBALY , Dr TRAORE A, Dr LANDOURE S, Dr TRAORE A, Dr KOUREISY A.B , Dr CISSE , Dr BAGAYOKO A, Dr BADIMI S, Dr DOUMBIA Y, Dr DEMBELE E, Dr GOILAO P , Dr TRAORE S, Dr COULIBALY B, Dr SAMAKE O .M, Dr DOUMBIA A, si je peux affirmer aujourd'hui que je suis un médecin accompli c'est en partie grâce à vous car vous avez participé à mon élévation non seulement en tant que médecin, mais également en tant

qu'Homme ce qui m'a amené à trouver en vous une seconde famille ; à votre endroit je ne saurais faire mieux que de vous souhaiter le meilleur dans votre carrière et votre vie sociale.

A l'ombre de vos pas, j'ai appris l'art d'exercer la science médicale.

Puisse ce travail me permettre de vous témoigner toute ma reconnaissance, mon profond respect et mon attachement fidèle. Que Dieu vous bénisse.

Mon équipe de garde :

Je suis arrivée dans ce service pour un objectif de perfectionner ma pratique clinique. Votre compagnie a rendu mon séjour beaucoup plus agréable. En plus des connaissances, vous m'avez appris dans un climat de joie et d'entraide l'amour du travail bien fait et la rigueur. J'ai été fière d'apprendre à vos côtés. Jamais je ne vous oublierai. Merci pour tout.

Mes collègues du service :

Dr Casimir M, Dr KONE O, Dr TRAORE A, Dr OGALAT M, Dr TAMKO I, Cheick I, Dr DOUMBIA M, Bengaly S,

Pour tous ces temps de collaboration, de fraternité, du respect et du savoir partager, merci infiniment.

Que le Seigneur vous bénisse.

Majors du Service d'Accueil des Urgences : (SAU)

COULIBALY M.O, SANGARE H, Sidy, SIDIBE H, COULIBALY A

Merci pour votre collaboration. Que Dieu vous comble de ses bienfaits et bénisse vous et votre famille.

Tout le personnel du Service d'Accueil des Urgences (SAU), ainsi que le CHU Gabriel Touré :

Merci pour votre soutien et franche collaboration, ma profonde gratitude pour votre disponibilité.

Dr DIAKITE Bourama, Dr COULIBALY Adama, Dr FAGBEMI Bienvenu, Dr DIARRA KALIFA, Dr DIARRA Sirandou Sissoko, TRAORE Mahamadou, DIARRA Lassine, DIARRA Moussa, DIARRA Fatoumata :

Comme votre propre sœur vous m'avez reçu, encadré et soutenu avec patience et amour. Merci infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi. Soyez bénis abondamment.

Mon groupe de travail : TOKO Dorette, KORIKO Fousseni, TOKPANOUE Elodie et TSOWOU ABRA Christel :

Merci pour votre soutien et je vous souhaite longue et belle carrière.

A la communauté de l'Eglise de Kalaban Coro extension Sud

Merci et soyez bénis !

A tous mes Maîtres de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

Merci.

Au GBL FMOS-FAPH

Merci pour tout, que le SEIGNEUR vous bénisse.

A mes camarades de la FMOS

Merci pour votre franche collaboration.

A mes cadets du service et de la FMOS

Merci pour le respect et la confiance.

A tous mes enseignants de l'école fondamentale et secondaire :

Merci ! Que Dieu vous bénisse.

A mes amis (es)

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A tous ceux de près ou de loin qui ont pris part à la réalisation de ce travail Encore merci.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Professeur Djibo Mahamane DIANGO

- ↳ Anesthésiste Réanimateur et Urgentiste
- ↳ Professeur titulaire à la FMOS
- ↳ Praticien hospitalier du CHU Gabriel Touré
- ↳ Chef de service du DARMU du CHU Gabriel Touré
- ↳ Chef du service d'Accueil des Urgences du CHU Gabriel Touré
- ↳ Spécialiste en Pédagogie Médicale
- ↳ Secrétaire générale de la Société d'Anesthésie, de Réanimation et de Médecine d'Urgence du Mali (SARMU-Mali)
- ↳ Vice- président de la Société Africaine des Brûlés
- ↳ Membre de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR)
- ↳ Membre de la Société d'Anesthésie et de Réanimation de l'Afrique Francophone (SARAF)
- ↳ Membre de la Fédération Mondial des Sociétés d'Anesthésie Réanimation
- ↳ Président du comité d'organisation du 35^e congrès de la SARAF 2019

Honorable Maître,

Immense sont l'honneur et le privilège que vous nous faite en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples responsabilités. A vos côtés nous avons appris à développer une certaine rigueur dans le raisonnement scientifique. Vos qualités de pédagogues, votre grande compétence, votre humilité, votre disponibilité à transmettre vos enseignements, et votre amour qui crée une ambiance de travail toujours agréable autour de vous.

Passionné du travail bien fait, soucieux de notre formation, de notre réussite, vous nous avez transmis l'amour de la profession. Ces valeurs humaines et scientifiques font de vous un maître aimé et respecté de tous.

Cher maitre, veuillez accepter nos humbles remerciements, l'expression de notre reconnaissance et notre plus grand respect

A notre Maître et Juge

Docteur Issa KONATE

- ↳ Spécialiste des Maladies Infectieuses et Tropicales
- ↳ Maître-assistant à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
- ↳ Secrétaire administratif de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales.
- ↳ Praticien hospitalier au CHU du Point G
- ↳ Membre de la cellule d'assurance qualité de la FMOS/USTTB
- ↳ Membre de la structure nationale de coordination de la RAM (Résistance au antimicrobiens)

Cher Maître,

Nous avons été très touchés par votre accueil et la disponibilité dont vous avez fait preuve à notre égard. Votre large connaissance scientifique, votre savoir-faire et votre disponibilité font de vous un praticien admiré et respecté de tous.

Veillez recevoir ici, cher Maître le témoignage de notre profonde reconnaissance et que Dieu Tout Puissant vous bénisse et vous comble de Ses grâces.

A notre Maître et Co-directeur

Docteur Moustapha Issa MANGANE

- ↳ Médecin anesthésiste Réanimateur
- ↳ Praticien hospitalier au CHU Gabriel Touré
- ↳ Ancien interne des hôpitaux du Mali
- ↳ Maître-assistant à la FMOS
- ↳ Chef de service du bloc opératoire du CHU Gabriel Touré
- ↳ Membre de la Société d'Anesthésie de Réanimation et de Médecine d'Urgence du Mali (SARMU-Mali)
- ↳ Membre de la Société d'Anesthésie et de Réanimation de l'Afrique Francophone
- ↳ Membre de la Fédération Mondiale des Sociétés d'Anesthésie et Réanimation
- ↳ Membre de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR)

Cher Maître,

Nous avons eu le privilège de vous avoir comme codirecteur et avons trouvé auprès de vous le guide qui nous a reçu en toutes circonstances avec sympathie, sourire et bienveillance. Les mots ne seront jamais assez forts pour exprimer avec exactitude la profonde admiration que nous avons à votre égard.

Votre dynamisme, votre sens de responsabilité, votre sensibilité sociale, votre souci constant du travail bien fait, votre art de transmettre le savoir et votre attachement à la formation correcte de vos élèves font de vous un maître de référence admiré et respecté de tous.

Cher maître veiller accepter l'expression de nos sincères remerciements. Que Dieu vous assiste dans toute votre vie.

A notre Maitre et Directeur de thèse

Professeur DEMBELE Aladji Seidou

- ↳ Anesthésiste Réanimateur et Urgentiste
- ↳ Maître de Conférences Agrégé à la FMOS
- ↳ Praticien Hospitalier au CHU-IOTA
- ↳ Chef de Service d'Anesthésiste Réanimation au CHU-IOTA
- ↳ Trésorier de la SARMU-Mali
- ↳ Membre de la SFAR
- ↳ Membre de la Fédération Mondiale des Sociétés d'Anesthésie Réanimation
- ↳ Trésorier de la SARAF
- ↳ Membre de la commission scientifique de la SARAF
- ↳ Secrétaire générale du comité syndical du SNESUP de la FMOS.

Cher maitre

Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail et cela malgré vos multiples occupations. Votre exigence scientifique, votre rigueur dans le travail bien fait, vos qualités exceptionnelles de formateur et votre disponibilité font de vous un praticien admiré et respecté de tous. Recevez ici cher Maitre l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ARN	: Acide ribonucléique.
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
BLSE	: Bêta-lactamases à spectre étendu.
BGN	: Bacille à Gram Négatif
BKO	: Bamako
BMR	: Bacille multirésistant
Cmax	: Concentration Maximale
CMB	: Concentration Minimale
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CPK	: Créatine phosphokinase.
C3G	: Céphalosporine de 3ème Génération
DARMU	: Département d'Anesthésie Réanimation et de Médecine d'Urgence
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DES	: Diplôme d'Etudes Spécialisé
ECBU	: Examen cytbactériologique des urines
EHPAD	: Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ERV	: Entérocoque résistant à la vancomycine
G6PD	: Glucose 6 phosphate déshydrogénase.
IMAO	: Inhibiteur de la monoamine oxydase
IM.	: Intramusculaire
IPV	: Infection sur prothèse vasculaire
IV.	: Intraveineuse
LCR	: Liquide céphalorachidien
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PBP	: Pénicilline binding protéine.
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PLP	: Protéines liant les pénicillines
PO	: Per Os
PEC	: Prise En Charge
PSDP	: Pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline
PVVIH	: Personne Vivant avec le VIH
SARM	: <i>Staphylocoque aureus</i> résistant à la méthicilline.
SASM	: <i>Staphylocoque aureus</i> sensible à la méthicilline.
SAU	: Service d'Accueil des Urgences
SDMR	: Staphylocoque doré résistant à la méthicilline
SFAR	: Société Française d'Anesthésie Réanimation
SMX	: Sulfaméthoxazole
SRV	: Sérologie rétrovirale
TMP	: Triméthoprim
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Quelques grandes découvertes d'antibiotique entre 1940 et 1960.....	7
Figure 2 : Mécanismes d'action des antibiotiques	10
Figure 3 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	42
Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe	43
Figure 5 : Répartition des patients selon l'identité du prescripteur.....	47
Figure 6 : Répartition des patients selon le type de spécialité de l'ATB	50
Figure 7 : Répartition des patients selon la durée sous traitement ATB	52
Figure 8 : Répartition des patients selon le coût de l'ATB	52
Figure 9 : Répartition des patients selon les raisons du réajustement du traitement.....	54

Liste des tableaux

Tableau I : Antibiotiques et leurs effets sur les bactéries	8
Tableau II : Les pénèmes	11
Tableau III : Les céphèmes.....	12
Tableau IV : Les carbapénèmes, oxapénèmes et monobactames	13
Tableau V : les glycopeptides et la fosfomycine	13
Tableau VI : Inhibiteurs de la synthèse protéique	14
Tableau VII : Les antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires.....	15
Tableau VIII : Inhibiteurs des acides nucléiques	16
Tableau IX : Inhibiteurs de la synthèse des folates.....	16
Tableau X : Anti-mycobactériens	17
Tableau XI : Répartition des patients selon la profession.....	43
Tableau XII : Répartition des patients selon le mode de référence	44
Tableau XIII : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.....	45
Tableau XIV : Répartition des patients selon le diagnostic	46
Tableau XV : Répartition des patients selon le terrain.....	46
Tableau XVI : Répartition des patients selon l'existence d'une antibiothérapie antérieure...	47
Tableau XVII : Répartition des patients selon la famille de l'antibiotique prescrite	48
Tableau XVIII : Répartition des patients selon l'ATB prescrit.....	48
Tableau XIX : Répartition des patients selon la famille d'antibiotique et le type de pathologie	49
Tableau XX : Différentes posologies des antibiotiques utilisées.....	50
Tableau XXI : Répartition des patients selon le type d'antibiothérapie reçu	51
Tableau XXII : Répartition des patients selon le type d'association d'ATB.....	51
Tableau XXIII : Répartition des patients selon la voie d'administration de l'ATB.....	51
Tableau XXIV : Répartition des patients selon la réalisation des prélèvements	53

<u>Tableau XXV</u> : Répartition des patients selon le type de prélèvement réalisé	53
<u>Tableau XXVI</u> : Répartition des patients selon le germe retrouvé au prélèvement.....	53
<u>Tableau XXVII</u> : Répartition selon la température du patient à l'entrée.....	54
<u>Tableau XXVIII</u> : Répartition des patients selon le traitement réajusté.....	54
<u>Tableau XXIX</u> : Répartition des patients selon le type d'association d'Antibiotique après réajustement	55
<u>Tableau XXX</u> : Répartition des patients selon l'évolution	55

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
I. GENERALITES.....	5
1. Définition	5
2. Histoire	5
3. Classification des antibiotiques	7
4. Spectre d'activité, recommandations de traitement	11
5. Toxicité et effet indésirable des antibiotiques.....	18
6. Résistance aux antibiotiques	22
7. Principes généraux de l'antibiothérapie	28
II. MATERIELS ET METHODE	38
III. RESULTATS.....	42
IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	57
V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	65
Conclusion	65
Recommandations	66
VI. REFERENCES.....	68
ANNEXES.....	75
Fiche d'enquete.....	75
Fiche signalétique	77
Serment d'Hyppocrate	78

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les pathologies infectieuses représentent un motif d'admission fréquent aux urgences où elles entraînent une prescription importante et parfois inappropriée d'antibiotiques. Cette forte consommation d'antibiotique favorise l'émergence de souches bactériennes résistantes [1,2]. Cependant la gravité de certains états cliniques impose une antibiothérapie immédiate [3]. Les médecins urgentistes sont donc souvent confrontés au problème général de la maîtrise de l'antibiothérapie afin de prévenir l'émergence de pathogènes résistants mais aussi un problème de mise en route urgente [4].

En milieu hospitalier, les antibiotiques représentent l'une des classes médicamenteuses les plus prescrites au monde en médecine humaine [5,6]. Cependant dans certains cas leur prescription est inappropriée [6].

En France entre 2000 et 2012 un traitement antibiotique serait inutile dans 40% des cas à l'hôpital et avec une consommation moyenne d'antibiotique supérieure à 30% par rapport à la moyenne européenne [7]. En Belgique en 2013, cette prescription était inappropriée dans 57% [8]. L'association amoxicilline acide clavulanique était l'antibiotique le plus consommé (33%) d'où l'initiative « les antibiotiques ce n'est pas automatique » lancé en France pour l'assurance maladie pour faire baisser la prescription excessive des antibiotiques [7].

En Afrique subsaharienne ; le bon usage des antibiotiques est un objectif essentiel dans la pratique médicale quotidienne [9]. Malgré, les proportions importantes de prescription des antibiotiques sont rapportées. Dans les services d'urgence médicale du CHU Abidjan, on rapportait une prescription inappropriée de 24% selon l'indication ; une posologie incorrecte dans 26% des cas et un taux d'ajustement global du traitement initial de 33%[5]. Dans les services d'urgence du CHU de Fann à Dakar ; la prescription des antibiotiques était inappropriée dans 46 des cas et dans 32 cas il y avait un sous dosage [10].

Au Mali comme dans plusieurs autres pays en développement, la prescription des antibiotiques se fait fréquemment de façon probabiliste et incontrôlée, à cause de l'insuffisance de laboratoires d'analyses biologiques dont les prestations sont par ailleurs au-delà des bourses des ménages locaux et donc par conséquent est affectée la réalisation précoce des examens microbiologiques spécifiques; on y rencontre aussi l'indisponibilité et l'inaccessibilité financière à certains antibiotiques sélectionnés à l'antibiogramme si examen réalisé. Tout ceci a un retentissement certain sur la qualité de la prescription médicale en général et de celle des antibiotiques en particulier [11].

Aux vues des constats ci-dessus, l'usage irrationnel des antibiotiques pose un problème majeur de santé publique mondiale [12]. Ceci peut avoir deux conséquences : l'émergence des souches bactériennes résistantes favorisée par des traitements injustifiés et une morbi-mortalité importante en rapport avec l'antibiothérapie inadéquate des infections sévères [13]. A cela s'ajoutent un cout élevé du traitement et un séjour prolongé des hospitalisations [14].

Dans le but de mieux contribuer à l'optimisation de la prescription, nous avons décidé de mener une étude permettant d'évaluer la prescription des antibiotiques dans le Service d'Accueil des Urgences.

Hypothèse de recherche :

La bonne efficacité de l'antibiothérapie est conditionnée par une documentation bactériologique précoce de l'étiologie suspectée.

Questions de recherche :

- Quelle est la fréquence de prescription des antibiotiques dans le Service d'Accueil des Urgences du CHU Gabriel Touré ?
- Quelles sont les diverses indications d'antibiothérapie y rencontrées ?

OBJECTIFS

➤ Objectif général

Evaluer la qualité de l'antibiothérapie initiée dans le service d'accueil des urgences du CHU Gabriel Touré

➤ Objectifs spécifiques

- Identifier les infections rencontrées dans le service
- Déterminer la fréquence de prescription des antibiotiques avant et après antibiogramme
- Identifier les différents antibiotiques prescrits
- Décrire la famille, la posologie, les voies, la durée d'administration des antibiotiques
- Déterminer le cout de l'antibiothérapie et l'efficacité (clinique, guérison, disparition des signes d'infection)

GENERALITES

I. GENERALITES

1. Définition

Pendant longtemps, on a appelé antibiotique (selon Salman Waksman ,1943) : « Toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres microorganismes » [15].

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, et l'apparition de ces antibiotiques de synthèse mena à une nouvelle définition énoncée en 1957 par TURPIN et VELU : « Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimio thérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certains êtres pluricellulaires [16].

Maintenant un antibiotique signifie : « Nom d'ensemble des substances naturelles produites par des microorganismes et leurs analogues synthétiques, capables d'enrayer la multiplication des bactéries (bactériostatiques) ou de les détruire (bactéricides) [17].

2. Histoire

Depuis l'antiquité on a pu recourir empiriquement à des moisissures se développant sur le pain, le soja... pour soigner des infections ; c'est cependant après l'adoption de la théorie des germes, puis sous l'impulsion de la théorie de l'évolution que commence véritablement l'histoire de ce qui allait s'appeler les antibiotiques [18].

Le premier antibiotique identifié fut la pénicilline. Si dès la fin du XIX^{ème} siècle, Ernest Duchesne découvrit les propriétés curatives de *Penicillium glaucum*, la

découverte de la pénicilline est à mettre au crédit de Sir Alexander Fleming qui s'aperçut en 1928 que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes oubliées avaient été contaminées par les expériences de son voisin de paille car c'est en étudiant le champignon *Penicillium notatum* que celui-ci inhibait leur reproduction. Mais l'importance de cette découverte, ses implications et ses utilisations médicales ne furent comprises et élaborées qu'après sa redécouverte, entre les deux grandes guerres notamment à la suite des travaux du pharmacologiste Howard Walter Florey, du biochimiste Ernst Chain, et du biologiste et biochimiste Norman Heatley qui ont contribué à sa purification en 1939.

En 1944, Selman A. Waksman, Albert Schatz et E. Bugie découvrent la streptomycine, le premier antibiotique ayant un effet sur le bacille de Koch, rendant ainsi possible le traitement de la tuberculose. En 1952 eu lieu la commercialisation sous la marque Ilosone de l'érythromycine, premier macrolide connu, nouvellement isolée par J. M. McGuire, de la firme Eli Lilly. En 1956 est découverte la vancomycine. Suivent alors le développement des quinolones à partir de 1962 et leurs dérivés, les fluoroquinolones dans les années 1980.

Après les années 1970, la recherche sur les antibiotiques se ralentit fortement, l'arsenal thérapeutique de l'époque permet alors de traiter efficacement la plupart des infections bactériennes. L'émergence des résistances de plus en plus nombreuses va modifier ce tableau et stimuler la reprise des travaux. En 2000, le linezolide (approuvée par la FDA le 18 avril 2000) est mise sur le marché américain.

Globalement, en un demi-siècle, les antibiotiques ont augmenté l'espérance de vie de ceux qui y ont accès de plus de dix ans, ne soit plus qu'aucun autre traitement [19]. Ils ont en particulier fourni des traitements efficaces pour la plupart des grandes maladies infectieuses bactériennes. Combinés à la vaccination ils ont contribué à faire largement disparaître les grandes maladies épidémiques, au

moins dans les pays développés : tuberculose, peste, lèpre, typhus, fièvre typhoïde...

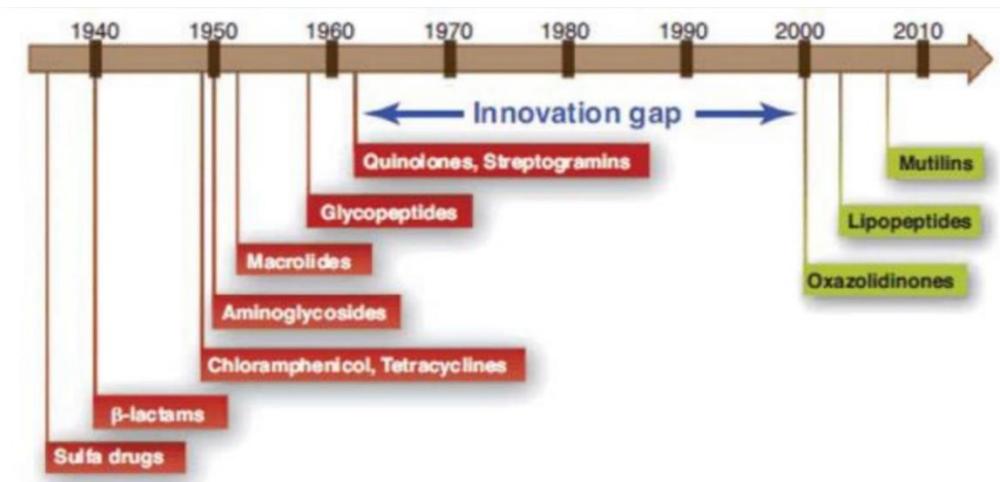


Figure 1 : Quelques grandes découvertes d'antibiotique entre 1940 et 1960. [20]

3. Classification des antibiotiques

3.1. Classification selon leurs origines

Les antibiotiques sont classés en suivant leur origine en :

- **Antibiotiques naturels** : élaborés par des microorganismes telluriques procaryotes ou eucaryotes [21] ; parmi eux on peut citer : les tétracyclines, les bêtalactamines, les oligosaccharides ou aminosides, les macrolides, les rifamycine, les polypeptides, les glycopeptides, les fosfomycines, la novaborine, l'acide fusidique [22].
- **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 [22].

3.2. Classification selon l'activité antibactérienne [22]

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 :

- ❖ **Les antibiotiques bactéricides [21]** 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 bactériostatiques [21]** Ce sont des antibiotiques dont la CMB peut être atteinte 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.

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.

Tableau I : Antibiotiques et leurs effets sur les bactéries

Effet bacteriostase	Effet bactericide
Macrolides	β -lactamines
Sulfamides	Fluoroquinolones
Tétracyclines	Aminoglycosides
Lincosamides	5-Nitroimidazolés
Nitrofurane	Glycopeptides
Phénicolés	Polymixines
Ethambutol	Synergistines
Cyclosérine	Ansamicynes
	Acide fusique
	Isoniasides
	Pyrasinamide

3.3. Classification selon le mode d'action :

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 (voir Figure 2) [22].

3.3.1. Antibiotiques inhibiteurs de 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 vis-à-vis des 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.

3.3.2. Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique :

Grâce à leur caractère amphipathique ces antibiotiques pénètrent dans la cellule bactérienne puis ils s'insèrent parmi les phospholipides de la paroi perturbant par la suite la perméabilité membranaire [22].

3.3.3. Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines :

Les ribosomes des cellules procaryotes sont constitués de protéines différentes des cellules eucaryotes (sous unités lourdes et légères).

Ces antibiotiques :

- Empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne.
- Empêchent ou perturbent la liaison de certains acides aminés entraînant une erreur de lecture.
- Altèrent l'ADN nucléaire ou gênent sa réplication. [22]

3.3.4. 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. Ces antibiotiques qui agissent sur eux sont toxiques pour toutes les cellules (bactérienne ou non). [22]

3.3.5. Antibiotiques agissant par inhibition des voies métaboliques

Les cellules procaryotes doivent synthétiser l'acide folique (les cellules eucaryotes assimilent directement cet acide apporté par l'alimentation). Il existe des antibiotiques qui perturbent le métabolisme de l'acide folique. [22]

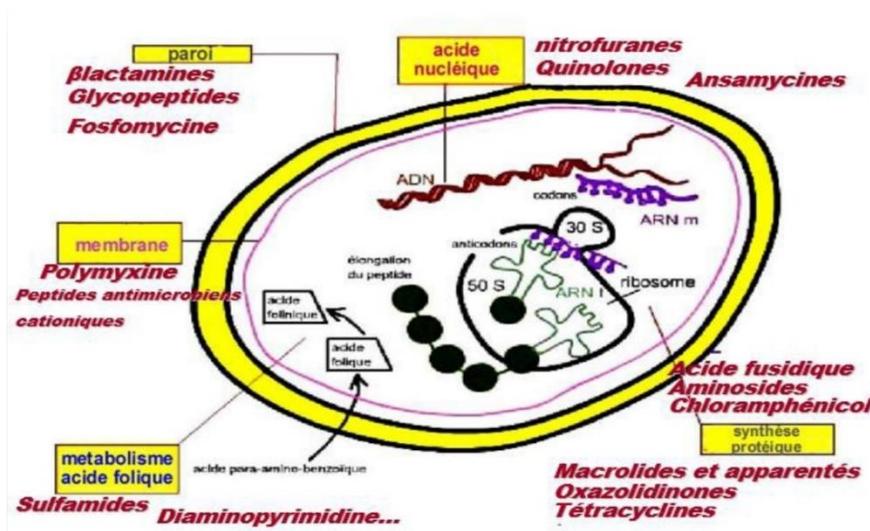


Figure 2 : Mécanismes d'action des antibiotiques [23]

3.4. Spectre d'activité [24]

Le spectre d'activité d'un antibiotique est la liste des espèces bactériennes sur lesquelles il est actif. Dans la littérature trois types de spectre sont décrits en ce qui concerne les antibiotiques. Ces différents types sont :

- Le spectre large : c'est lorsque l'antibiotique agit sur la majorité des espèces pathogènes à Gram+ et à Gram- ;
- Le spectre limité : son action est plus bornée, exemple : antibiotiques des bactéries à Gram+, antibiotiques des bactéries à Gram- ;
- Le spectre étroit : exemple : antibiotiques antituberculeux

4. Spectre d'activité, recommandations de traitement

A. Inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

Les antibiotiques agissant sur la paroi des bactéries sont : les β -lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine.

a) Les β -lactamines

Il s'agit de la famille de 5 groupes majeurs que sont : les pénames, les pénèmes, les céphèmes, les oxapénames, les monobactames.

i. Les pénames

Ce groupe d'antibiotique se subdivise en plusieurs sous-groupes représentés sur le tableau suivant [25,26,27].

Tableau II : Les pénames

Sous-groupes	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Pénicilline G et ses dérivé	Parentérales : -Benzyl Pénicilline (péni G) -Benzyl Pénicilline-procaine -Bénéthamine benzylpénicilline -Benzathine- benzylpénicilline	Cocci Gram + : <i>Streptococcus</i> (groupe A, C, G et B), Pneumocoques sensibles. Cocci Gram - : <i>Neisseria</i> (Surtout le méningocoque). Bacilles Gram +: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Anaérobies</i>	Paroi bactérienne, par toxicité sélective : ils agissent sur la synthèse du peptidoglycane en inhibant les protéines liant la pénicilline (PLP) les PLP ont une activité transpeptidasique,
	Orales : - Phénoxy méthyle pénicilline (Pénicilline V) - Clométocilline		

Pénicillines (antistaphylococciques)	- Méthicilline - Oxacilline - Isoxazolyl-pénicillines) : Cloxacilline, Dicloxacilline, Flucloxacilline...	Staphylocoque producteur de pénicillinase. Staphylocoque MRSA (sensibles à l'Oxacilline)	carboxydase et transglycolase. L'inhibition des PLP aboutit à l'inhibition de la formation des ponts penta-cyclique responsables de la structure réticulée de la paroi. On obtient ainsi des formes bizarroïdes (ronde ou filamenteuse) qui aboutissent à la lyse bactérienne.
Aminopénicillines (pénicillines à large spectre)	- Ampicilline - Dérivés de l'ampicilline : Bacampicilline, Métampicilline, Pivampicilline - Amoxicilline, Epicillin	-Entérobactéries sauf : <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> et <i>Protéus indole</i> +. - <i>Neisseria méningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> b sensible (pénicillinase-) -Inactifs sur <i>Pseudomonas</i> et <i>Acinetobacter</i> Streptocoques A, C, G	
Carboxy-pénicillines	- Carbénicilline, Ticarcilline	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Bacilles à Gram- résistants à l'ampicilline. -Entérobactéries productrices de céphalosporinases : <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus indole</i> +	
Acyl-amino-pénicillines (Uréido-pénicillines)	- Azlocilline - Mezlocilline - Pipéracilline	Entérobactéries productrices de céphalosporinases. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i>	
Amidino-pénicillines	- Mécillinam - Pivmécilline	Actifs uniquement sur les bacilles à Gram-, Pas d'action sur les Cocci à Gram+.	
Pénicillines sulfones : inhibiteurs de β lactamases utilisées en association avec une β lactamine	Ampicilline + Sulbactam Pipéracilline + Tazobactam	Bactéries à Gram- fermentaires Bactéries à Gram- oxydatif	

ii. Les céphèmes

En général les céphèmes, céphamicycines, et oxa-1-céphèmes, en dépit de leurs différences de structure sont souvent désignés en céphalosporines et classés selon leur activité antibactérienne en générations [25,26,27] Ceux sont tous des produits à large spectre mais donc l'intérêt réside surtout sur les bacilles à Gram négatif.

Tableau III : Les céphèmes

Générations	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Céphalosporines de 1ère génération	Injectables, instables métaboliquement Céfaloquine, Céfacétrile, Céfapirine Injectables, stables métaboliquement Céfaloquine, Céfazoline	Staphylocoque MRSA- - Streptocoques (sauf entérocoques) - <i>H. Influenzae</i> - Certains bacilles à Gram - (E.coli, Proteus mirabilis, Salmonelles.....) -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Le mode d'action des céphalosporines est identique au mode d'action des autres β -lactamines (voir pénames)

Céphalosporines de 2ème génération	Injectables, Céfoxitine (Céfamycine) Céfuroxime, Céfamandole	-Staphylocoque MRSA- Streptocoques groupe A -Streptococcus <i>pneumoniae</i> - <i>Haemophilus Influenzae</i> -Bacilles à Gram- -Inactifs sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Céphalosporines de 3ème génération	Injectables, Céfotaxime, Céftizoxime, Céftriaxone Latamoxef (Oxacephem), Ceftazidime Cefménoxime, Cefpirome, Cefsulodine Cefepime, Cefpirone	-Bacilles à Gram- -Cocci à Gram + : Pneumocoque, Streptocoque (sauf Entérocoque) -Cocci à Gram - -Certains sont actifs sur Pseudomonas (Ceftazidime).	
Autres Céphalosporines	Céfopérazone, Céfotiam, Céfotétan(céphamycine	Pseudomonas, Cocci à Gram-, entérobactéries.	

iii. Les carbapénèmes, oxapénames, monobactames

Tableau IV : Les carbapénèmes, oxapénames et monobactames

Groupe	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Carbapénèmes	Imipénème, Méropénème Ertapénème, Faropenem	Bactéries à Gram- y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Le mode d'action de ces antibiotiques est identique au mode d'action des autres β lactamines (voir Pénames)
Oxapénames ou clavams (acide clavulanique) inhibiteurs de β-lactamases utilisés en association avec une β-lactamine	Amoxicilline+Acide clavulanique Ticarcilline + Acide clavulanique	Bactéries à Gram-fermentaires Bactéries à Gram-oxydatif	
Monobactames	- Aztréonam	Actif uniquement sur les bacilles à Gram-y compris <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	

iv. Glycopeptides et fosfomycine [28,25,26,29,27]

Tableau V : les glycopeptides et la fosfomycine

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Glycopeptides	-Vancomycine -Teicoplanine	Bactéries à Gram+ et essentiellement : -Staphylocoques MRSA+ -Entérocoques -Pneumocoque résistant aux pénicillines	Paroi bactérienne en bloquant la polymérisation du peptidoglycane par un mécanisme complexe.
Non classé	Fosfomycine	<i>Staphylococcus aureus et Streptococcus pneumoniae</i> <i>Entérobactéries sauf M.morganii.</i> <i>N.meningitidis,</i> <i>Pasteurella et Pseudomonas aeruginosa</i>	Paroi bactérienne à un stade précoce lors de sa synthèse.

B. Inhibiteurs de la synthèse des protéines

Tableau VI : Inhibiteurs de la synthèse protéique

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Aminosides [25,26,27] Les aminosides sont souvent utilisés en association avec d'autres antibiotiques (β lactamines)	-Streptomycine, dihydrostreptomycine - Néomycine, Paromomycine Framycétine (voie locale). -Kanamycine, Tobramycine Dibékacine, Amikacine -Gentamicine, Sisomycine, Nétilmicine	Cocci et bacilles à Gram+. -Cocci et bacilles à Gram-, -Mycobactéries (streptomycine, kanamycine). Les anaérobies et les streptocoques sont résistants	Sous unité 30S du ribosome. Erreur de lecture du code génétique lors de la traduction des protéines.
	- Spectinomycine	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Macrolides-Lincosamides-Streptogramins (MLS) [25,30,26]	Macrolides vrais : 14 atomes : Erythromycine, Oléandomycine, Roxithromycine, Clarithromycine, Dirithromycine 15 atomes : Azithromycine 16 atomes : Josamycine, Spiramycine Midécamycine	Cocci à Gram + : Staphylocoque MRSA-, Streptocoque Cocci à Gram - : <i>Neisseria</i> , <i>Moraxelles</i> Bacilles à Gram+ : <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Bacillus</i> Certains bacilles à Gram- : <i>Campylobacter</i> , <i>Helicobacter</i> , <i>Legionella</i> Certains anaérobies : <i>Eubacterium</i> , <i>Propionibacterium</i> Autres bactéries : <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Borrelia</i> .	Les MLS sont des inhibiteurs de la Synthèse des protéines, ils agissent au niveau de la s/unité 50S du ribosome. Ils inhibent la croissance de la Chaîne polypeptidique en formation
	Lincosamides : -Lincomycine, Clindamycine	Staphylocoque, Streptocoque. les lincosamides sont inactifs sur les entérocoques.	
	Streptogramins : Pristinamycine, Virginiamycine	Staphylocoque et autres Cocci à Gram+	
Tetracyclines [26,31]	- Oxytetracycline, Chlortetracycline. -Doxycycline, Minocycline -Glycylcyclines	-Bactéries à multiplication intracellulaire : <i>Chlamydia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Leptospira</i> , <i>pasteurella</i> ... -Bactéries à Gram+ et - : <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Francisella tularensis</i> , <i>Yersinia pestis</i>	Sous unité 30S du ribosome. Inhibiteur de la phase d'élongation de la chaîne polypeptidique, il empêche la fixation de l' aminoacyl-ARNt.
Phénicolés [28,26,27]	-Chloramphénicol -Thiamphénicol	Bactéries à Gram+ et - En Algérie ils sont réservés au traitement de la fièvre typhoparatyphoïdique.	Sous unité 50S du ribosome. Inhibition de la polymérase.

Oxazolidinones: - <i>Linézolide</i>		Bactéries à Gram+ résistantes aux traitements habituels y compris les multi résistantes.	Ils interagissent avec l'unité ribosomale 50S et ont un mécanisme d'action non encore complètement élucidé
Antibiotique non classé [28,32]	Acide fucidique	Bactéries à Gram+, surtout utilisé comme anti staphylococcique.	C'est un inhibiteur de la synthèse protéique interférant avec le facteur d'élongation G (EF-G)

C. Les antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

Tableau VII : Les antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Polymixines	-Polymixine B -Polymixine E ou colistine	Bacilles à Gram- sauf : <u>Proteus, Providentia, Serratia marcescens</u> <u>Morganella morganii et Edwardsiella tarda</u> Les bactéries à Gram+ et les mycobactéries sont naturellement résistantes.	Ils possèdent une charge positive et agissent comme des agents tensio-actifs. Ils agissent sur la membrane cellulaire en se fixant sur les phospholipides d'où rupture de la barrière osmotique.

D. Les inhibiteurs des acides nucléiques :

Les antibiotiques possédant cette propriété sont : les Quinolones et Fluoroquinolones, la Rifamycine, les Nitrofuranes, les Novobiocines, les Nitroimidazolés.

Tableau VIII : Inhibiteurs des acides nucléiques

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Quinolones [25 ;26]	Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique, Fluméquine	Entérobactéries Les Gram + sont résistants	Inhibition sélective de la synthèse de l'ADN bactérien en agissant sur deux enzymes impliqués dans cette synthèse : l'ADN gyrase et l'ADN topo- isomérase IV.
Fluoroquinolones [33,25]	Péfloxacin, Ofloxacin Norfloxacin, Ciprofloxacin	Entérobactéries et Staphylocoques	
	Lévofloxacin, Moxifloxacine Sparfloxacin, gatifloxacin	Staphylocoques, Streptocoques, Pneumocoques, bacilles à Gram + (sauf Bacillus)	
Rifamycines [25,26]	Rifamycine Rifamycine SV	-Mycobactéries -Bactéries à Gram+ à développement cellulaire. Divers bacilles à Gram - dont Brucella.	Inhibition de la transcription de l'ADN en ARN messager (ARNm) par inhibition de l'ARN polymérase.
Nitrofuranes	Infections urinaires: Nitrofurantoïne Hydroxyméthyl-nitrofurantoïne Infections intestinales: Furazolidone ,Nifuroxazide	Bacilles à Gram - . Inactifs sur Pseudomonas, Acinetobacter et autres Gram -.	Agissent directement sur l'ADN provoquant diverses lésions (coupures et substitution de bases)
Non classé	Novobiocine	Staphylocoque, cocci à Gram-, Haemophilus et Pasteurelles.	Inhibe la réplication de l'ADN

E. Les inhibiteurs de la synthèse des folates

Sulfamides, Triméthoprime et association [34,35]

Tableau IX : Inhibiteurs de la synthèse des folates

Famille	Antibiotiques (DCI)	Spectre d'activité	Mode d'action
Sulfamides	Sulfapyridine, Sulfafurazole Sulfaméthoxydiazine Sulfaméthoxypyridazine Sulfaméthoxazole Sulfaméthizole Sulfaguanidine	Bactéries à Gram - mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques.	Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydroptéroate synthétase (DHPS)
2-4 diaminoptéridine	Triméthoprime	Il est utilisé en association avec les sulfamides (voir Sulfamides+Triméthoprime)	Inhibent la synthèse des folates, acides puriques et acides nucléiques en se fixant sur la dihydrofolate réductase
Sulfamide + Triméthoprime	Sulfaméthoxazole+ Triméthoprime (Cotrimoxazole)	Bactéries à Gram+ et - mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de ces antibiotiques.	Agissent sur les deux enzymes précédents

F. Les anti-mycobactériens : [36]

Les infections dues aux mycobactéries se caractérisent par un développement lent et insidieux et leur diagnostic n'est dès lors souvent établi qu'après plusieurs mois d'évolution. Ces infections connaissent toutefois un nouvel essor chez les malades immunodéprimé (Sida). La stratégie d'un traitement anti-mycobactérien doit prendre en compte les éléments suivants :

- Identification de la mycobactérie en cause (M. tuberculosis, leprae, atypique) ;
- Sensibilité de la bactérie aux antibiotiques disponibles.

Par ailleurs, le traitement en lui-même doit répondre aux critères suivants :

- Association d'antibiotique pour éviter l'émergence de résistance favorisée par la durée de traitement ;
- Activité vis-à-vis des formes extra et intra cellulaire
- Administration prolongée pour atteindre les foyers profonds et les formes intracellulaires ;
- Administration de dose élevée en prise unique car la reproduction bacillaire est lente (>20h).

Tableau X : Anti-mycobactériens

Germe	Premier choix	Deuxième ligne
M. tuberculosis	Isoniazide Pyrazinamide Ethambutol Rifampicine	Tetracycline ,Cyclosérine, Aminoglycoside ,Kanamicine , Ofloxacin, Thiacétazone Amikacine ,Moxifloxacin , Capréomycine ,Ciprofloxacine et Streptomycine
M. leprae	Dapsone , Aldesulfone et clofazimine	
M. atypique	Isoniazide Pyrazinamide Ethambutol Aminoglycoside	Macrolide Fluoroquinolone

5. Toxicité et effet indésirable des antibiotiques

La pharmacovigilance revêt un intérêt tout particulier à chaque stade de développement et d'usage des médicaments dont des antibiotiques, et depuis 1984, la déclaration des effets indésirables des médicaments est obligatoire tant pour le corps médical que pour l'industrie pharmaceutique. Même si les effets indésirables des antibiotiques sont relativement peu fréquents et rarement graves, ils doivent être bien connus des prescripteurs, pris en compte lors des prescriptions, prévus dans le suivi, identifiés et rapportés en cas de survenue. D'une manière générale, l'origine des accidents et incidents dus aux antibiotiques sont au nombre de deux à savoir :

- Les erreurs thérapeutiques : erreur de la posologie, de la durée, de la voie d'administration, le non-respect des contre-indications, l'automédication.
- Les effets indésirables propres aux médicaments : liés à l'effet pharmacodynamique principal, à l'effet pharmacodynamique secondaire, et enfin lié à un état particulier du patient.

A. Effets indésirables des pénicillines [37]

Les pénicillines peuvent entraîner des :

- Réactions d'hypersensibilité : réactions allergiques de type cutané, fièvre, choc anaphylactique ;
- Manifestations digestives à type nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales ;
- Manifestations neurologiques : convulsions, myoclonies, obnubilation et coma.
- Risques de surdosage cationique (Na ou K) lors de l'administration massive de pénicilline G ;
- Réactions à la procaine (pénicilline G) pouvant survenir lors d'une injection par voie IM : goût atypique, palpitations, troubles auditifs et visuels, vertiges, sensation de mort imminente ;

- Troubles hématologiques (thrombopénie) ;
- Troubles rénaux.

B. Effets indésirables des céphalosporines [37]

Les céphalosporines sont capables d'entraîner :

- Une réaction allergique ;
- Des visites perfusionnelles : douleur au point d'injection ;
- Des cas rares des troubles hématologiques ;
- Des troubles de la coagulation ;
- Une pseudo-lithiase biliaire (ceftriaxone)
- Une néphrotoxicité.

C. Effets indésirables des aminosides [37]

Les aminosides peuvent causer :

- Une ototoxicité ;
- Une néphrotoxicité ;
- Des rares manifestations cutanées (rash, urticaire) ;
- Des perturbations biologiques (leucopénie, thrombopénie) ;
- Une cytolysse hépatique.

D. Effets indésirables des macrolides [37]

Les macrolides entraînent :

- Des troubles digestifs (nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales) ;
- Des réactions allergiques : syndrome de Lyell, et Steven Johnson, érythème polymorphe ;
- Une réaction d'intolérance hépatique ;
- Des vertiges, bourdonnement d'oreille, surdité.

E. Effets indésirables des fluoroquinolones [37]

Les nouvelles quinolones peuvent causer :

- Des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomis, diarrhée, douleurs abdominales, gastralgies) ;
- Des troubles dermatologiques (urticaire, œdème de Quincke, prurit)
- Une photosensibilisation ;
- Des troubles oculaires ;
- Des troubles neurologiques ;
- Des douleurs musculaires et articulaires ;
- Une altération du cartilage de conjugaison donc contre-indiqué chez les femmes enceintes et les enfants.

F. Effets indésirables des tétracyclines [37]

Les tétracyclines sont capables d'entraîner :

- Les troubles gastro-intestinaux ;
- Les réactions de photosensibilisation ;
- Une toxicité hépatique et rénale ;
- Une pigmentation gris jaunâtre des dents ;
- Un retard de croissance ;
- Une candidose buccale et vaginale ;
- Des réactions cutanées allergiques.

G. Effets indésirables des sulfamides [37]

Les sulfamides peuvent entraîner :

- Des réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées) ;
- Le syndrome de Steven Johnson (atteinte muqueuse et cutanée invalidante) ;
- Le syndrome de Lyell (Lupus érythémateux) ;
- Une atteinte hépatique et rénale ;
- Des troubles digestifs ;
- Des troubles musculo-squelettiques ;
- Des troubles hématologiques (agranulocytose, thrombopénie...) ;

- L'ictère nucléaire chez le nouveau-né.

H. Effets indésirables des glycopeptides [37]

Les glycopeptides sont des antibiotiques capables d'entraîner :

- Le syndrome de flush en rapport avec l'injection intraveineuse rapide (rash maculo-papuleux, prurit de la face, hypotension) ;
- Des troubles digestifs ;
- Une toxicité neurologique : vertiges, troubles auditifs ;
- Une toxicité rénale ;
- Une réaction d'hypersensibilité avec choc anaphylactique.

I. Effets indésirables des polypeptides [37]

Ils sont nombreux, on peut citer :

- Une néphrotoxicité ;
- Une neurotoxicité ;
- Des troubles digestifs ;
- Des rares réactions cutanées

J. Effets indésirables des phénicolés [37]

Les effets néfastes des phénicolés sont les suivants :

- Des troubles digestifs ;
- Une cytopénie.

K. Effets indésirables des nitrofuranes [38]

Les nitrofuranes causent :

- Des troubles digestifs ;
- Des troubles neurologiques (vertiges, neuropathies périphériques) ;
- Une pneumopathie aigüe ;
- Des rares réactions allergiques.

L. Effets indésirables de la rifampicine [38]

La rifampicine est capable de causer :

- Une coloration rouge des urines, des crachats, du liquide lacrymal ;
- Une anorexie ;
- Rarement des manifestations hépatiques et hématologiques.

6. Résistance aux antibiotiques

6.1. 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. [21]. Il existe deux types de résistances : la résistance naturelle et la résistance acquise :

La résistance naturelle correspond à certaines souches bactériennes naturellement résistantes à certains antibiotiques. C'est le cas de *Listeria monocytogenes* ou des entérocoques avec les céphalosporines de troisième génération ou des Bacilles à Gram Négatif (BGN) avec les glycopeptides par exemple.

La résistance acquise correspond à certaines souches bactériennes naturellement sensibles à l'antibiotique (souches sauvages), et qui ont acquis des résistances vis à vis de cet antibiotique. Plusieurs facteurs influent l'évolution de ces souches bactériennes vers la résistance : la pression de sélection exercée par les antibiotiques, les caractéristiques des différents antibiotiques, la capacité de certaines espèces à héberger des gènes de résistance provenant d'autres espèces et la possibilité de leur transmission interhumaine (hôpital, crèche, EHPAD) [39,40].

La réalisation en laboratoire d'analyse des antibiogrammes est en partie justifiée par l'existence et la fréquence de ces résistances acquises. Les résistances naturelles sont implicites dès l'identification de l'espèce [40,41]. La résistance

acquise a la faculté d'être transmissible horizontalement, parfois entre espèces différentes (rôle dans les épidémies). Elle est souvent médiée par un support génétique faisant partie d'un élément mobile (plasmide, transposon) [40,42].

Les plasmides correspondent à du matériel génétique cytoplasmique présent dans les bactéries en plus du noyau. Ces petits fragments d'ADN double brin, circulaires sont capables de réplication autonome [40,43]. Les plasmides ont tout de suite été associés à la dissémination de la résistance aux antibiotiques lors de leur découverte (au Japon, à la fin des années 1950).

Qu'elle soit naturelle ou alors acquise, la résistance bactérienne s'explique par différents mécanismes qui aboutissent schématiquement à des situations différentes [44].

6.2. Mécanismes génétiques de résistance

Pour mieux comprendre pourquoi les antibiotiques doivent être utilisés judicieusement, le médecin a besoin de comprendre comment les bactéries sont capables de s'adapter à leur environnement à travers l'acquisition des mutations qui peuvent se développer dans l'ADN des bactéries au cours de la réplication.

Ces mutations se produisent dans l'environnement naturel, mais dans ce cas elles n'ont aucun avantage de survie à moins que les bactéries soient placées sous des pressions sélectives.

L'exposition des bactéries à un antibiotique spécifique permet la survie des colonies bactériennes qui possèdent la mutation de résistance, tandis que les bactéries qui ne possèdent pas cette habilité meurent et ne vont plus compéter pour les nutriments. Ainsi, la souche résistante devient la flore la plus dominante.

Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés : Soit la mutation survient sur le chromosome bactérien, et dans ce cas la résistance est transmise uniquement à sa descendance, on parlera alors de transmission verticale, soit la bactérie acquiert l'information génétique provenant d'une bactérie déjà résistante,

dans ce cas, la résistance se transmet d'une bactérie à une autre appartenant à la même espèce et aussi d'une espèce à une autre, on parlera alors de transmission horizontale [45,46].

Les bactéries possèdent également trois grands mécanismes de transfert du matériel génétique :

➤ **Conjugaison :**

Les bactéries contiennent souvent des structures circulaires de l'ADN double brin, appelées « plasmides ».

Ces structures d'ADN circulaires se trouvent en dehors du génome bactérien. Les plasmides sont souvent porteurs des gènes de résistance.

Grâce à un mécanisme appelé « conjugaison », les plasmides peuvent être transférés d'une bactérie à l'autre. Le plasmide code pour la formation d'un pilus sur la surface externe de bactérie donatrice. Le pilus s'attache à une deuxième bactérie et sert de pont pour le transfert de l'ADN plasmidique à partir de la bactérie donatrice vers la bactérie réceptrice.

En utilisant ce mécanisme, une seule bactérie résistante peut transférer la résistance vers d'autres bactéries [47].

➤ **Transduction :**

Les bactériophages sont des segments d'ADN revêtus de protéines qui se fixent à la paroi bactérienne et injectent l'ADN par un processus appelé « transduction ». Ces particules infectieuses peuvent facilement transférer les gènes de résistance à plusieurs bactéries [47].

➤ **Transformation :**

Les bactéries donatrices peuvent également libérer des segments linéaires d'ADN chromosomique, qui sont par la suite repris par des bactéries réceptrices et incorporées dans le génome de ces bactéries. Ce processus est appelé « transformation », et ce fragment d'ADN nu qui est capable d'être incorporé dans

le génome de bactérie destinataire est appelé transposon. La transformation naturelle survient le plus souvent dans : *Streptococcus* sp, *Haemophilus* sp et *Neisseria* sp.

Les transposons peuvent transférer des gènes de résistance multiple aux antibiotiques dans un seul événement et il a été démontré que c'est le mécanisme responsable de résistance de haut niveau à la vancomycine chez les entérocoques [34,47].

6.3. Mécanismes biochimiques de résistance

Les mécanismes par lesquels les bactéries résistent aux antibiotiques peuvent être classés en trois grands groupes

Dégradation ou modification de l'antibiotique : les bêta-lactamases

De nombreuses bactéries synthétisent un ou plusieurs enzymes appelés bêtalactamases qui inactivent les antibiotiques en brisant la liaison amide sur le cycle bêta-lactamine.

Le transfert de l'activité bêta-lactamase se fait principalement par les plasmides et les transposons. Il existe plusieurs classes de bêta-Lactamases ; Certaines préférentiellement décomposent les pénicillines, d'autres détruisent préférentiellement les céphalosporines ou les carbénicillines. Les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSEs) détruisent facilement la plupart des céphalosporines. Une autre classe des bêta-Lactamases est résistante au clavulanate, un agent ajouté à de nombreux antibiotiques afin d'inhiber l'activité des bêta-lactamases, certaines bactéries sont capables de produire des bêta-Lactamases appelés carbapénémase qui sont capables d'inactiver l'imipenème et le méropenème.

Les bacilles à Gram négatif produisent un spectre plus large de bêta-lactamases que les bactéries Gram positif, et par conséquent, les infections par des bactéries Gram négatif peuvent plus communément survenir chez les patients traités pendant des périodes prolongées avec des antibiotiques de large spectre. Dans

certain cas, l'activité bêta-lactamase est faible avant l'exposition à antibiotique, mais suite à l'exposition, l'activité bêta-lactamase est induite. Enterobacter est un excellent exemple. Cette bactérie Gram négatif peut apparaître sensible aux céphalosporines sur test initial. Après le traitement des céphalosporines, l'activité bêta-lactamase augmente, la résistance se développe et rechute du patient. Pour cette raison, Les céphalosporines de troisième génération ne sont pas recommandées pour les infections sérieuses à Enterobacter. Autres modifications enzymatiques des antibiotiques :

L'érythromycine est facilement inactivée par une estérase qui hydrolyse le cycle lactone de l'antibiotique. Cette estérase a été identifiée dans Escherichia coli. D'autres enzymes inactivant l'érythromycine à médiation plasmidique ont été découverts dans l'espèce Streptococcus et S. aureus. Le chloramphénicol est inactivé par la chloramphénicol-acétyltransférase, qui a été isolée à partir des bactéries Gram positif et Gram négatif. De même, les aminosides peuvent être inactivés par les acétyltransférases par un mécanisme de phosphorylation et adénylation.

Ces enzymes de résistance se trouvent dans de nombreuses souches Gram négatif et sont de plus en plus détectés chez les entérocoques, S. aureus et S. epidermidis.

6.4. Réduction de la concentration intra-bactérienne en antibiotiques :

↳ Perturbation de l'entrée de l'antibiotique :

Pour qu'un antibiotique soit efficace, il doit être capable de pénétrer au sein de la bactérie et atteindre sa cible biochimique. Les bactéries Gram négatif contiennent une couche lipidique externe qui empêche la pénétration des réactifs hydrophobes (comme la plupart des antibiotiques). Le passage des antibiotiques hydrophobes est facilité par la présence des porines (des petits canaux dans la paroi des bactéries Gram-négatif) dont le rôle est de permettre le passage des molécules chargées. Les mutations conduisent à la perte des porines pouvant réduire la pénétration des antibiotiques et conduire à une résistance.

↳ **Production des pompes à efflux :**

Il existe des transposons qui codent pour une pompe à transport actif qui pompe activement les tétracyclines hors de la bactérie. Cet efflux actif des antibiotiques a été observé dans de nombreuses souches Gram négatif entériques, et ce mécanisme est utilisé pour résister aux tétracyclines, macrolides et fluoroquinolones. Le *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, les streptocoques du groupe B, et *S. pneumoniae* peuvent également utiliser ces pompes à efflux pour résister aux antibiotiques.

6.5. Modification de la cible des antibiotiques :

↳ **Altération des précurseurs de la paroi cellulaire :**

La modification des précurseurs de la paroi cellulaire est à l'origine de la ERV (Entérocoque Résistant à la Vancomycine). La fixation de la vancomycine et la teicoplanine à la paroi bactérienne exige que la D-alanine-D-alanine soit à la fin de la chaîne de précurseur du peptidoglycane des parois des bactéries Gram positif, les souches résistantes d'*Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis* contiennent le plasmide « van A » qui code pour un enzyme qui synthétise la D-alanine-D-lactate à la place de D-alanine-D-alanine, à la fin du précurseur du peptidoglycane. La perte de la D-alanine terminale diminue nettement la liaison avec la vancomycine et la teicoplanine permettant à la bactérie mutante de survivre et croître en présence de ces antibiotiques.

↳ **Changement des enzymes cibles :**

Les pénicillines et les céphalosporines se lient à des protéines spécifiques appelées protéines liantes de la pénicilline PBP (penicillin-binding proteins) dans la paroi bactérienne.

Les bactéries résistantes à la pénicilline comme le *S. pneumoniae* ont des PBPs de faible affinité vis-à-vis des pénicillines et/ou des PBPs peu nombreuses. La diminution de la fixation de la pénicilline réduit la capacité bactéricide de l'antibiotique.

La base de la résistance aux antibiotiques pour les SARMs (Staphylococcus aureus méthicilline résistant) est la production des PBPs de faible affinité codée par le gène (mecA). Une mutation de la dihydroptéroate synthétase et la dihydrofolate réductase cause une résistance aux sulfamides et au triméthoprime respectivement. Une simple mutation des acides aminés modifie la fonction de l'ADN gyrase qui peut entraîner une résistance aux fluoroquinolones.

↳ **Modifications des sites des liaisons ribosomiques :**

Les tétracyclines, les macrolides, les lincosamides et les aminosides agissent tous en se liant aux ribosomes bactériens et perturber leurs fonctions. Un certain nombre de gènes de résistance codent pour des enzymes qui vont entraîner une déméthylation du résidu d'adénine de l'ARN bactérien, inhibant par la suite la liaison de l'antibiotique au ribosome.

La résistance ribosomique à la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine est moins fréquente parce que ces aminosides ont plusieurs sites de liaison sur le ribosome bactérien et nécessitent de multiples mutations bactériennes avant que leur liaison soit bloquée. [48]

7. Principes généraux de l'antibiothérapie

7.1. Où, quel site infecté ?

La démarche diagnostique doit se baser sur un interrogatoire précis recherchant les facteurs d'exposition aux différents agents bactériens (expositions respiratoire, cutanéomuqueuse, sexuelle, sanguine), les signes fonctionnels présentés par le patient, explorés par un examen clinique précis orientant les prélèvements microbiologiques et permettant de poser le diagnostic d'une infection bactérienne d'un site donné.

Il se peut que le bilan diagnostique d'une fièvre ne permette pas d'objectiver un site infecté en particulier. En dehors de situations précises liées au terrain du patient qui nécessitent une antibiothérapie en urgence « à l'aveugle » (syndrome septique grave, aplasie, leucémie...) il n'est alors pas nécessaire de débiter

d'emblée une antibiothérapie [49,50]. Il faut continuer à explorer cette fièvre par d'autres moyens diagnostiques spécialisés.

En revanche, si notre prise en charge permet d'identifier précisément un site infecté, il faut alors aborder l'axe suivant de notre démarche diagnostique qui est celui de savoir quelle bactérie est en cause de cette infection, guidant alors le choix de notre antibiothérapie dont le spectre d'activité couvre la (ou les) bactérie(s) en cause et dont la disponibilité au niveau du site infectieux est optimale.

7.2. Par quoi, quelle(s) bactérie(s) ?

Toute fièvre isolée ainsi que toute suspicion d'infection bactérienne nécessitent une tentative de documentation microbiologique. Nous devons nous donner les moyens d'effectuer les prélèvements de bonne qualité au niveau du site infecté supposé. En dehors des hémocultures qui doivent être prélevées systématiquement devant toute fièvre, quel que soit le site infecté, afin d'éliminer une dissémination hématogène de la bactérie, d'isoler et d'identifier celle-ci, les prélèvements au niveau du site infecté, si celui-ci est accessible, sont primordiaux afin d'adapter au mieux notre antibiothérapie (ponction de liquide biologique ou d'abcès, biopsie tissulaire, avec mise en culture bactériologique et mycobactériologique, examen anatomopathologique et colorations spécifiques). Les prélèvements bactériologiques sont d'autant plus nécessaires qu'il s'agit d'un organe fermé ou d'un liquide biologique stérile (urine, liquide cébrospinal, liquide des séreuses) signant le diagnostic topographique et bactériologique de l'infection si une bactérie est présente. En ce qui concerne les sites supposés infectés « ouverts », non stérile (peau muqueuse buccale, génitale et digestive, sécrétion bronchiques), les prélèvements sont moins indispensables, voire inutiles. Leur significativité n'est pas évidente, leur interprétation est difficile et les bactéries retrouvées sur ces prélèvements ne sont pas toujours à l'origine de l'infection. D'autres moyens diagnostiques sont à notre disposition, notamment immunologiques (exemple : sérologie, antigénurie), méthodes de biologie

moléculaire (Polymérase Chain Reaction PCR) et/ou morphologiques (échographie, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, scintigraphie, etc.) pour poser le diagnostic microbiologique et orienter les prélèvements.

En cas d'absence de documentation microbiologique d'infection d'un site identifié ou d'infection d'un site non stérile (exemple : dermohypodermite aigue), il faut alors faire le choix d'une antibiothérapie probabiliste. Celle-ci est orientée sur la connaissance de l'écologie bactérienne du milieu d'où provient le patient.

Il est nécessaire de différencier une infection bactérienne communautaire, acquise en ville avec une certaine sensibilité de la bactérie en cause aux antibiotiques, d'une infection nosocomiale, acquise à l'hôpital (« nosokomeone » signifie hôpital en grec) dont la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques est possiblement moindre après émergence de mutants résistants à certains antibiotiques due à la pression de sélection qui est plus forte à l'hôpital.

La connaissance de l'épidémiologie de la résistance (fréquence, facteurs de risque, etc.) est importante pour le choix raisonné de l'antibiothérapie, en particulier pour le traitement probabiliste des infections graves ou en l'absence d'analyse bactériologique et donc d'antibiogramme. La connaissance de l'épidémiologie de la résistance aide à la définition des spectres antibactériens des antibiotiques ainsi qu'à l'établissement des recommandations nationales et internationales. En effet la preuve ou l'isolement immédiat du germe n'est pas un impératif, la connaissance du site suffit souvent à affirmer la responsabilité du germe, ou à évoquer dans un raisonnement probabiliste un ou des germes possiblement responsables. Ainsi une angine doit faire envisager la responsabilité d'un streptocoque, de même un érysipèle ; une infection urinaire est à priori due à *Escherichia coli*, une pneumonie à un pneumocoque à *Haemophilus influenzae* et/ou à des anaérobies.

En se référant aux questions obligatoires précédemment évoquées, présidant au choix d'une antibiothérapie, il suffit qu'il ne soit pas possible de répondre à la question « Quel est le site infecté ? » ou à la question « Quelle est la bactérie possiblement responsable ? » pour que la nécessité d'une antibiothérapie immédiate n'existe pas : il en est ainsi lors de viroses, ou lors de maladie fébrile non infectieuse. Cette conduite parfois difficile à tenir nécessite pour le praticien de donner des explications claires à son patient : le pourquoi d'une non prescription antibiotique pourtant attendue ou souhaitée et même l'absence de prescription d'un antipyrétique également sollicité pour des raisons psychologiques et de confort. L'analyse évolutive de la fièvre est un élément souvent important dans l'abord du diagnostic, ou dans la surveillance et l'évaluation du traitement. Chez l'adulte, la fièvre en soi n'est pas, sauf cas particulier, novice. En dehors du cas de l'enfant, vouloir à tout prix faire baisser la fièvre n'est pas toujours un objectif pertinent. Si une antibiothérapie est débutée, celle-ci doit être impérativement réévaluée à 24 à 48 heures et adaptée aux éventuels résultats microbiologiques.

7.3. Chez qui, quel terrain ?

En cas de syndrome septique grave ou non, il est important de connaître les risques spécifiques au malade et notamment si celui-ci présente une immunodépression particulière l'exposant à des germes particuliers. Elle est donc à rechercher à l'interrogatoire et dans les antécédents du patient et doit entraîner des recherches particulières d'agents infectieux opportunistes.

Par ailleurs, il faut rechercher une aplasie chez un patient fébrile à risque, qui l'expose alors à un risque d'aggravation rapide de l'infection et à un choc septique nécessitant une prise en charge thérapeutique urgente et adaptée. En effet, les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) sont modifiés et sont à prendre en compte notamment dans les modalités d'administration des

antibiotiques, par exemple en augmentant la posologie des antibiotiques utilisés. L'antibiotique de choix est une bêta-lactamine à large spectre.

En cas d'aplasie fébrile, l'association d'un aminoside n'est plus systématiquement recommandée depuis la première conférence européenne sur les infections dans les leucémies (European Conference on Infections in Leukemia, ECIL-1), en dehors de la présence d'un choc septique ou syndrome septique grave ou de suspicion d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou bacille à Gram négatif résistant, même si ces dernières indications ne sont basées sur aucune étude randomisée. L'association systématique d'un glycopeptide comme la vancomycine n'est pas indiquée en probabiliste, que ce soit au début de la fièvre ou en cas de persistance de celle-ci. Elle reste recommandée sans étude randomisée à l'appui, en cas de choc septique ou d'infection sur cathéter. [49,50].

En plus des antécédents personnels du patient qui sont recherchés systématiquement à l'interrogatoire, il faut se donner les moyens de connaître les antécédents bactériologiques du patient. A-t-il une infection bactérienne ? Dans quel délai par rapport à l'épisode fébrile actuel ? A-t-il reçu des antibiotiques dans les mois précédents et lesquels ? A-t-il déjà présenté une infection ou est-il porteur d'une bactérie multi résistante (BMR) ?

Toutes ces questions sont primordiales pour ajuster notre antibiothérapie probabiliste dont le spectre d'action peut être adapté aux bactéries antérieurement isolées chez ce patient et dont une famille peut être préférée à une autre selon ce que le patient a reçu comme antibiotique dans les mois précédents. Il a été bien démontré que la prise de quinolone mais aussi de bêtalactamines dans les mois précédents augmentait de façon significative le risque de présenter une infection à *E. coli* résistant aux quinolones. [49,52].

Le choix de notre antibiothérapie a comme objectif d'être efficace par contrôle de l'infection en tuant les bactéries. Mais elle doit aussi être bien tolérée par le patient pour pouvoir être entreprise et poursuivie pendant la durée optimale pour traiter

l'infection. Il est donc important de connaître une éventuelle intolérance à une ou plusieurs familles d'antibiotiques ou terrain particulier, qui contre indiquerait son (leur) utilisation ou nécessiterait une adaptation des posologies (grossesse, insuffisance rénale ou hépatique, allergie). Par ailleurs il est primordial de surveiller la tolérance de l'antibiotique choisi au niveau clinique et biologique mais aussi à l'aide de dosage des concentrations sériques résiduelles des antibiotiques qui en plus d'être un reflet de l'efficacité du traitement, sont aussi un paramètre indirect de bonne tolérance, notamment en l'absence de surdosage (aminoside, glycopeptides, bêtalactamines).

7.4. Comment doser les antibiotiques ?

Les caractéristiques qui doivent être prises en compte lors de l'administration des antibiotiques sont : L'absorption (lorsqu'il s'agit des antibiotiques par voie orale), le volume de distribution, le métabolisme et l'excrétion. Ces facteurs déterminent la dose de chaque médicament et l'intervalle d'administration.

Pour éliminer d'une façon efficace une infection bactérienne, les taux sériques de l'antibiotique ont besoin d'être maintenus au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) pendant une période significative. [53]

Le dosage antibiotique permet d'éviter d'être toxique en supposant qu'il existe une relation entre la concentration sérique de l'antibiotique et son éventuelle toxicité ; il permet également de palier à une grande variabilité interindividuelle (par exemple, 3 grammes d'amoxicillines sont amplement suffisants pour traiter une pneumopathie à pneumocoque chez un patient adulte mais entraînent un échec clinique chez un patient de 120 kilogrammes). Il est important même si on a identifié la bactérie responsable de l'infection au niveau d'un site précis d'évaluer l'efficacité de notre traitement notamment dans les sites profonds comme les tissus osseux mais aussi des dans les populations particulières (Réanimation, surpoids, insuffisance rénale, immunodépression, anémie etc...) [49].

7.5. Monothérapie ou bithérapie ?

Une infection bactérienne est dans la majorité des cas contrôlée et bien traitée par une monothérapie. En effet, l'association synergique bactéricide d'une bêtalactamine et d'un aminoside reste encore un réflexe pour de nombreux praticiens, souvent inutiles quant à la bonne prise en charge du patient et à l'épargne de pression antibiotique à laquelle sont exposées les bactéries présentes dans l'organisme de chaque patient. Il a été montré in vitro que plus une bactérie (*Pseudomonas aeruginosa* et bacilles de Gram négatifs) était en contact avec un aminoside, plus sa sensibilité aux aminosides diminuait, on parle alors de résistance adaptative. C'est pourquoi sa prescription, le plus souvent toujours en association, doit être réfléchie et justifiée. [49,54]

Les indications d'une bithérapie sont au nombre de trois et dans tous les cas doivent être justifiées ayant comme objectifs les suivants :

- Augmenter la bactéricidie en cas de syndrome septique grave, comme cela est recommandé par les sociétés de pathologies infectieuses, de réanimation et de médecine d'urgence, par une association synergique et bactéricide associant le plus souvent une bêta-lactamine et un aminoside ; ou en cas de site infectieux profond ou la diffusion de l'antibiotique est moindre comme dans les endocardites ou les infections osseuses [49,55].
- Elargir le spectre d'activité antibiotique en cas de syndrome septique grave mais aussi en cas de terrain fragile ou on ne peut prendre le risque de ne pas couvrir tous les agents bactériens possiblement en cause.
- Eviter l'émergence de mutants résistants en présence de certains germes (entérobactéries du groupe 3, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*) ou avec des antibiotiques comme essentiellement la rifampicine, mais aussi l'acide fusidique, la fosfomycine, voire les fluoroquinolones. [49,56,]

7.6. Indication d'une antibioprofylaxie

Préférentiellement, le but et la justification d'une antibioprophylaxie obéissent aux mêmes règles que celles des antibiothérapies curatives : lutter contre les germes ou des germes susceptibles de se développer en une circonstance jugée à risque d'infection. Ainsi est-il reconnu certaines conditions où l'antibioprophylaxie est nécessaire : la plus ancienne est la prévention antistreptococcique du rhumatisme articulaire aigu.

Aujourd'hui, même si des remises en cause existent, il est admis que tout sujet porteur d'une cardiopathie, d'une valve artificielle, doit avoir une antibioprophylaxie lors de tout geste susceptible de créer une greffe endocarditique : geste stomatologique, manœuvre endoscopique, anesthésie générale. Selon les critères appréciant le degré de risque tenant à la cardiopathie, du geste à réaliser, l'antibioprophylaxie est plus ou moins importante et dirigée contre les streptocoques ou éventuellement d'autres bactéries susceptibles de se greffer [49,55].

Le splénectomisé se défend mal contre le pneumocoque. Aussi toute fièvre de cause non immédiatement repérée chez un asplénique doit justifier la prescription d'une antibiothérapie antipneumococcique. Une telle antibioprophylaxie est parfois recommandée seule ou associée à la vaccination antipneumococcique devenue aujourd'hui l'élément essentiel de cette protection. En chirurgie, la prophylaxie antibiotique accompagne la plupart des gestes opératoires : basé sur le traitement de germe en petite quantité, se multipliant peu, cette prophylaxie, en règle simple, est efficace. Elle doit surtout être courte pour éviter des modifications néfastes des flores : l'injection d'une dose unique est recommandée et la prescription au-delà de 48 heures est interdite [49,56].

Dans le cadre d'infections urinaires récidivantes et/ou sur terrain favorisant, une antibioprophylaxie peut être proposée dans certains cas particuliers. [49,57].

Un certain nombre d'états d'immunodépression justifient des prophylaxies anti-infectieuses à l'exemple des PVVIH chez qui la chimioprophylaxie primaire

à base de cotrimoxazole est recommandée lorsque le taux de CD4 est en deçà de 500 cellules/ μ l, pour prévenir les opportunistes dont le traitement de première intention fait appel au cotrimoxazole.

Au cours de certaines hémopathies et de greffe d'organe, des études randomisées ont démontrés l'apport d'une antibioprophylaxie à base de quinolones chez les patients neutropéniques avec une diminution significative des épisodes fébriles, des infections à bacilles de Gram négatifs et Cocci à Gram positif et des décès, notamment chez les patients présentant une leucémie aigüe ou une autogreffe de cellules souches chez qui la neutropénie dure plus de 7 jours.

MATERIELS ET METHODE

II. MATERIELS ET METHODE

1. Type et période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive à collecte prospective allant du 1^{er} juillet au 31 décembre 2019 (6mois).

2. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au CHU Gabriel Touré précisément au Service d'Accueil des Urgences.

Le CHU-Gabriel Touré est situé au centre de la ville de Bamako, et de ce fait est le premier centre hospitalier sollicité dans les situations d'urgences. Il s'agit d'un service polyvalent accueillant des patients en provenance d'autres services et d'autre structures sanitaires du district (hôpitaux, cliniques, CS réf, CSCOM) et de toutes les régions du Mali. Il comprend :

- ❖ Une direction avec un service administratif et financier
- ❖ Douze services dont le service d'accueil des Urgences qui est situé à l'ouest de l'hôpital et qui sert de tri, de stabilisation, d'observation ou d'orientation pour des patients qui viennent consulter en urgence.

C'est un bâtiment à un seul niveau comportant :

- ❖ Une salle d'accueil et de tri des malades
- ❖ Huit boxes de consultations
- ❖ Une salle de déchoquage avec deux lits, deux respirateurs et deux moniteurs multiparamétriques
- ❖ Deux salles d'hospitalisation de courte durée avec quatre lits chacune
- ❖ Un bloc opératoire constitué de deux salles d'opérations
- ❖ Une salle de stérilisation du matériel chirurgical
- ❖ Un bureau de chef de service
- ❖ Un amphithéâtre
- ❖ Un secrétariat du chef de service

- ❖ Une salle de radiographie
- ❖ Une salle d'échographie
- ❖ Une salle de laboratoire
- ❖ Un bureau du major
- ❖ Deux vestiaires pour les médecins, les internes et les infirmiers
- ❖ Deux toilettes pour patients hospitalisés
- ❖ Une tour de contrôle
- ❖ Un Centre de Réception et de Régulation des Appels (CRRA)

3. Population étudiée

La population d'étude a concerné tous les patients hospitalisés au service d'Accueil des Urgences du CHU Gabriel Touré pendant notre période d'étude et ayant bénéficié d'une antibiothérapie.

3.1. Critères d'inclusion

Sont inclus dans notre étude tout patient hospitalisé dans le service ayant reçu une prescription d'antibiotique et ayant accepté le consentement éclairé.

3.2. Critères de non inclusion

Ne sont pas inclus dans notre étude tous les patients qui ont reçu une prescription d'antibiotique mais n'ayant pas donné leur accord dans l'étude.

3.3. Critères d'évolution

a) Favorable :

Tous les patients qui ont présenté une amélioration clinique sous antibiothérapie

b) Défavorable :

Tous les patients qui ont présenté une dégradation clinique sous antibiothérapie.

4. Echantillonnage

Il a été exhaustif.

5. Collecte et analyse des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers d'hospitalisation par le biais d'une fiche d'enquête individuelle. La saisie des données et l'analyse ont été faites avec le logiciel SPSS version 22.0

Les variables quantitatives ont été regroupées en moyennes +/- écart type.

Les variables qualitatives ont été regroupées en proportions et la comparaison des proportions s'est faite à l'aide du test Khi 2 ou le test exact de Fischer avec un seuil de significativité fixé à 5%.

7. Aspects éthiques

Les données ont été collectées dans le strict respect de la confidentialité.

Ces données seront utilisées uniquement dans le seul but d'améliorer la prise en charge des patients.

8. Diagramme de Gantt

Notre étude s'est déroulée selon le diagramme suivant :

Période \ Activité	Mars 2019	Juil 2019	Dec 2019	Jan 2020	Octobre 2020
Revue de la littérature					
Elaboration et correction du protocole					
Collecte et analyse des données					
Rédaction du document					
Correction du document					
Soutenance					

RESULTATS

III. RESULTATS

Pendant notre étude transversale descriptive à collecte prospective menée de juillet 2019 à décembre 2019 portant sur la prescription des antibiotiques dans le service d'accueil des urgences du CHU Gabriel Touré 3247 patients ont été admis et nous avons colligé 124 patients répondant à nos critères d'inclusion, soit une prévalence de 3,82%.

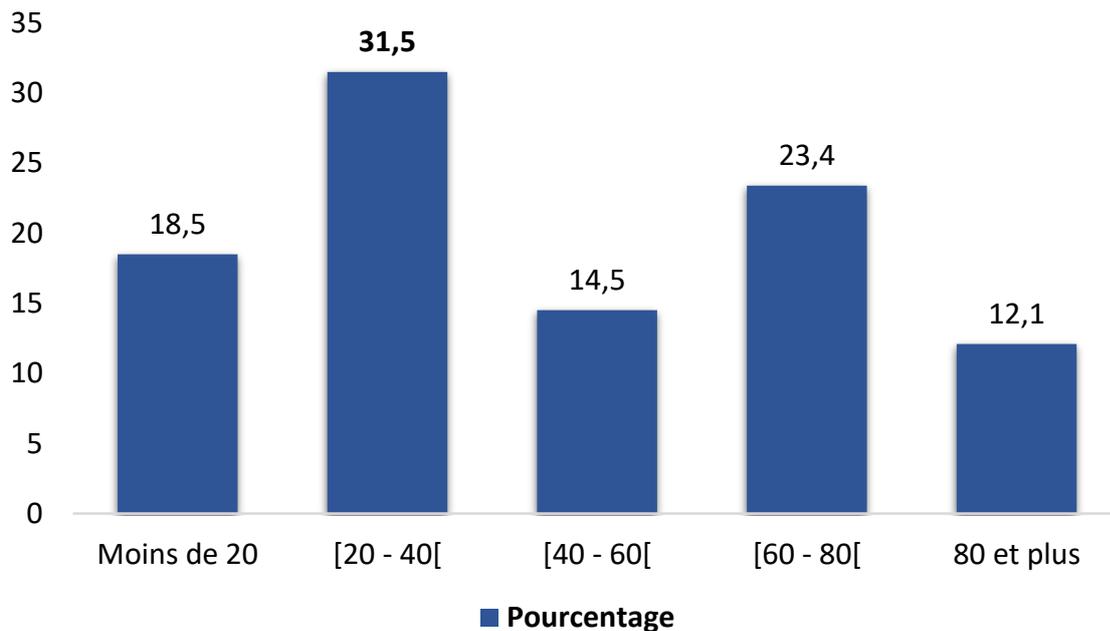


Figure 3 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

La tranche d'âge de 20-40 ans était la plus représentée soit 31,5% des cas. L'âge moyen était de $44 \pm 25,099$ ans pour des âges extrêmes de 3 ans et 81 ans.

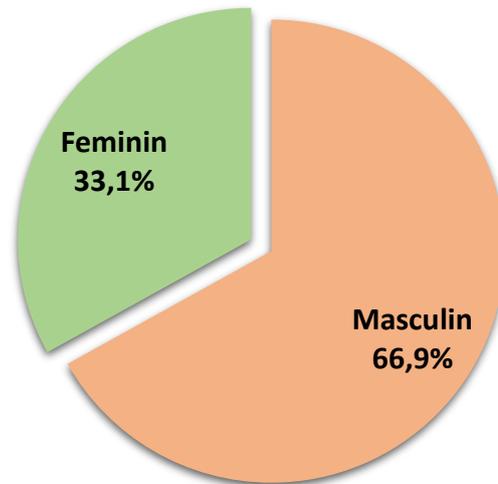


Figure 4 : Répartition des patients selon le sexe

Le sexe masculin était le plus représenté dans notre étude avec un taux de 66,9% et un sex-ratio de 2,02.

Tableau XI : Répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage
Femme au foyer	32	25,8
Pers Agée	22	17,7
Sans emploi	18	14,5
Ouvrier	11	8,9
Cultivateur/Eleveur	10	8,1
Elève/Etudiant	10	8,1
Enfant	8	6,5
Commerçant	7	5,6
Fonctionnaire	6	4,8
Total	124	100,0

Les femmes au foyer sans emploi ont été plus nombreuses avec 25,8% des cas.

Tableau XII : Répartition des patients selon le mode d'admission

Mode d'admission	Effectif	Pourcentage
Référé	35	28,2
CS Réf	21	16,9
Hôpital/CHU	6	4,8
Clinique Privée	4	3,2
Service de GT	3	2,4
CS Com	1	0,8
Non Référé	89	71,8
Domicile	65	52,4
Protection civile	24	19,4
Total	124	100,0

La plupart de nos patients provenait de leur domicile soit 52,4% des cas.

Tableau XIII : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Motif d'hospitalisation	Effectif (n=124)	Pourcentage
Altération de la conscience	32	25,8
Morsure de serpent	26	21,0
Traumatisme crânien + perte de connaissance initiale	26	20,9
Alteration de l'état général	7	5,6
Dyspnée	4	3,2
Brûlure thermique	3	2,4
Polytraumatisme	3	2,4
Agitation	3	2,4
Suspicion d'AVC	3	2,4
Hyperglycémie	3	2,4
Coma hyper glycémique	3	2,4
Coups et blessures volontaires	3	2,4
Dx thoracique	2	1,6
Poly fracturé	2	1,6
Autre*	16	12,9

* : Chute d'étage (1) ; Coma hypoglycémique (1) ; Confusion (1) ; Gêne respiratoire (1) ; Hémiparésie traumatique (1) ; Hémiplégie (1) ; Hoquet répétitive (1) ; Paludisme + Anémie (1) ; Suspicion d'érysipèle + Cardiopathie (1) ; Suspicion d'embolie pulmonaire + insuffisance rénale (1) ; Suspicion de méningite sur grossesse (1) ; Suspicion de parkinson (1) ; Traumatisme abdominale + Fissure fémorale (1) ; Trouble de la vigilance (1) ; Tuméfaction diffuse fluctuante (1) ; Tuméfaction scrotale (1).

L'altération de la conscience était le motif d'hospitalisation majoritairement retrouvé soit avec 25,8%, suivie des morsures de serpent avec 21%.

Tableau XIV : Répartition des patients selon le diagnostic

Diagnostic	Effectif (n=124)	Pourcentage
Qsofa (sepsis)	29	23,4
Pneumopathie /AVC	24	19,4
Envenimation par morsure de serpent	23	18,5
Polytraumatisé	11	8,9
Pneumencéphalie	10	8,1
Acidocétose diabétique	9	7,3
Contusion œdémateux hémorragique + Hémosinus	9	7,2
Paludisme grave	7	5,6
Hémorragie méningée + Œdème cérébral	7	5,4
Plaie large du crane	5	4,0
Brulure thermique de 3 ^{eme} degré	4	3,2
Infection urinaire	4	3,2
Autre*	22	17,7

* : Cellulite cervico-thoracique (2), Bronchopneumopathie (2), Hémopneumothorax (2), Asthme (1), Embolie pulmonaire (1), Epididymite (1), Erysipèle (1), Gangrène (1), Gliome (1), Hémopéritoine (1), HSD aigu (1), Leuco encéphalopathie vasculaire (2), , Otoliqorrhé (1), Otorragie (1), Pied diabétique (1), Processus Tumoral agressif pariéto-occipital avec lyse osseuse (1), Suspicion de méningoencéphalie (1), Traumatisme maxilofacial (1).

Le diagnostic majoritairement retrouvé est le sepsis soit 23,4% des cas.

Tableau XV : Répartition des patients selon le terrain

Terrain particulier	Effectif	Pourcentage
HTA	13	10,5
Diabète	12	9,7
VIH	7	5,6
Insuffisance Cardiaque	2	1,6
Insuffisance Rénale	2	1,6

L'HTA est le terrain le plus retrouvé à 10,5%.

Tableau XVI : Répartition des patients selon l'existence d'une antibiothérapie antérieure à l'admission.

Antibiothérapie antérieure	Effectif	Pourcentage
Oui	7	5,6
Non	117	94,4
Total	124	100,0

A l'admission, 5,6% des patients étaient soumis à une antibiothérapie avant leur hospitalisation.

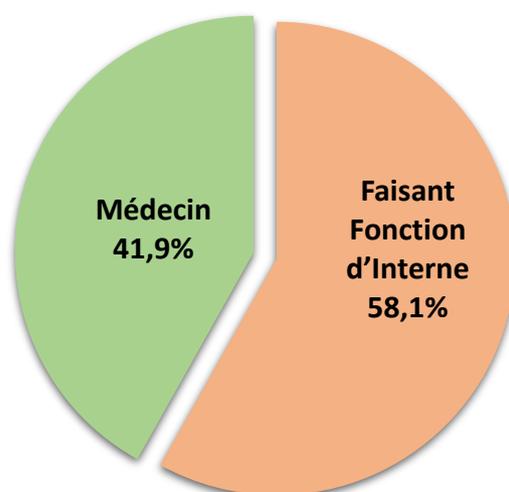


Figure 5 : Répartition des patients selon l'identité du prescripteur

Les internes étaient majoritairement prescripteurs des antibiotiques soit 58,1% au sein du service.

Tableau XVII : Répartition des patients selon la famille de l'antibiotique prescrite

Famille de l'ATB	Effectif	Pourcentage
Amoxicilline + ac.clavulanique	44	35,5
Amoxicilline + ac. Clavulanique + 5Nitro-imidazolé	39	31,5
Céphalosporines	18	14,5
5Nitro-imidazolé + céphalosporines	10	8,1
Quinolones	3	2,4
Autre*	10	8,1
Total	124	100,0

* : Quinolone + C3G (2), Quinolone + 5Nitro-imidazole (2), 5Nitro-imidazole + Aminocide (1), Amoxicilline +ac.clavulanique + Aminocide (1), Amoxicilline +ac.clavulanique + C3G (1), Amoxicilline +ac.clavulanique + Cotrimoxazole (1), Amoxicilline +ac.clavulanique + macrolide (1), C3G + Aminocide (1).

L'Amoxicilline + ac.clavulanique était l'association d'antibiotique la plus prescrite avec 35,5% suivi de l'Amoxicilline + ac.clavulanique + 5 nitro-imidazolé avec un taux de 31,5%.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon l'ATB prescrit

ATB prescrit	Effectif	Pourcentage
Amoxicilline + ac.clavulanique	42	33,9
Metronidazole + Amoxicilline + ac.clavulanique	38	30,6
Ceftriaxone	14	12,9
Metronidazole + Ceftriaxone	12	8,1
Ciprofloxacine	2	1,6
Metronidazole + Ciprofloxacine	3	2,4
Amoxicilline+ac.clavulanique + Cotrimoxazole	2	1,6
Autre	11	8,9
Total	124	100,0

* : Ceftriaxone + Gentamicine (1), + Azithro (1), amoxicilline+ac.clavulanique + Ceftriaxone (1), amoxicilline+ac.clavulanique + Gentamicine (1), amoxicilline+ac.clavulanique (1), Gentamicine + Ceftriaxone (1), Cefotaxime (1), Cefotaxime + Ciprofloxacine (1), Cefotaxime + Levotop (1), Metro + (Amoxicilline +ac.clavulanique 1), Metro + Gentamicine (1).

L'Amoxicilline + acide clavulanique était l'antibiotique le plus prescrit avec 33,9% en monothérapie et l'association Amoxicilline + acide clavulanique et Métronidazole était administrée dans 30,6% des cas.

Tableau XIX : Répartition des patients selon la famille d'antibiotique et le type de pathologie

Diagnostic	Famille de l'ATB						Total (%)	p
	A moxicilline + Acide clavulanique	Clavam + 5Nitroimidazole	C3G	5Nitroimidazole + C3G	Quinolone	Autre		
Qsofa (Sepsis)	10 (34,5)	7 (24,1)	1 (3,4)	3 (10,3)	2 (6,9)	6 (20,7)	29 (23,4)	0,011
Pneumopathie/AVC	18 (75)	1 (4,1)	3 (12,5)	1 (4,1)	0 (0)	1 (4,1)	24 (19,4)	0,01
Envenimation par morsure de serpent	0 (0)	23 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	23 (18,5)	< 10⁻³
Poly trauma	7 (63,6)	1 (9,1)	2 (18,2)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)	11 (8,9)	0,280
Pneumencéphalie	0 (0)	0 (0)	7 (70)	2 (20)	0 (0)	1 (10)	10 (8,1)	< 10⁻³
COH + Hémosinus	3 (33,3)	0 (0)	4 (44,4)	1 (11,1)	0 (0)	1 (11,1)	9 (7,3)	0,016
Acidocétose diabétique	5 (55,6)	2 (22,2)	1 (11,1)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	9 (7,3)	0,376
Paludisme grave	2 (28,6)	0 (0)	1 (14,3)	3 (42,9)	0 (0)	1 (14,3)	7 (5,6)	0,023
Hémorragie méningée + Œdème cérébral	1 (14,3)	0 (0)	6 (85,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (5,6)	0,024
Plaie large du crane	2 (40)	1 (20)	2 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (4,0)	0,615
Brulure thermique de 3 ^{eme} degré	0 (0)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3,2)	0,175
Infection urinaire	1 (25)	0 (0)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	4 (3,2)	0,046
Autre	10 (45,5)	3 (13,6)	4 (18,2)	3 (13,6)	0 (0)	2 (9,1)	22 (17,7)	0,299

L'amoxicilline-acide clavulanique était majoritairement prescrit chez 75% des patients présentant une pneumopathie /AVC, à 63,6% chez les patients polytraumatisés et à 55,6% chez les patients présentant un coma diabétique.

L'amoxicilline +acide clavulanique + Métronidazole ont été prescrits chez tous les patients souffrant d'envenimation par morsure de serpent et de brulures thermiques.

Les C3G ont été prescrits dans les cas Pneumencéphalie à 70% et à 44,4% COH + Hémosinus.

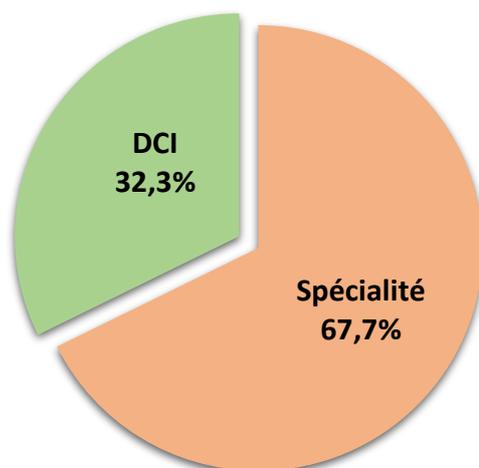


Figure 6 : Répartition des patients selon le type de spécialité de l'ATB
 Les spécialités représentaient 67,7 % des antibiotiques utilisés dans le service.

Tableau XX : Différentes posologies des antibiotiques utilisées

Antibiotiques	Posologie probabiliste	Posologie curative
Ceftriaxone	1g/12h ou 2g/12h	2g/12h
Métronidazole	500mg/8h	500mg/8h
Céfotaxime	1g/8h	1g/8h
Gentamicine	3-8 mg/Kg	160mg/24h
Amoxi-Ac. Clav	1g/8h	2g/8h
Ciprofloxacine	200mg/12h	400mg/12h
Imipenème	/	2g/24H à la PSE
Ceftazidime	/	2g/8h
Sulbactam	/	500mg /8h

C'est la posologie 1g/8h qui a été la plus souvent retrouvée à 34.2% elle concernait l'amoxicilline + acide clavulanique

Tableau XXI : Répartition des patients selon le type d'antibiothérapie reçu

Type d'antibiothérapie	Effectif	Pourcentage
Curative Probabiliste	110	88,7
Préventive	11	8,9
Curative adaptée	3	2,4
Total	124	100,0

L'antibiothérapie probabiliste était prescrite chez 110 patients soit 88,7 % des cas.

Tableau XXII : Répartition des patients selon le type d'association d'ATB

Type d'association d'ATB	Effectif	Pourcentage
Aucun	62	50,0
Bithérapie	60	48,4
Trithérapie	2	1,6
Total	124	100,0

La monothérapie était appliquée chez 50 % des patients.

Tableau XXIII : Répartition des patients selon la voie d'administration de l'ATB

Voie	Effectif	Pourcentage
IVD	121	88,7
IVL	11	8,9
P/O	3	2,4
Total	124	100,0

La voie la plus utilisée était la voie intraveineuse directe avec 88,7%

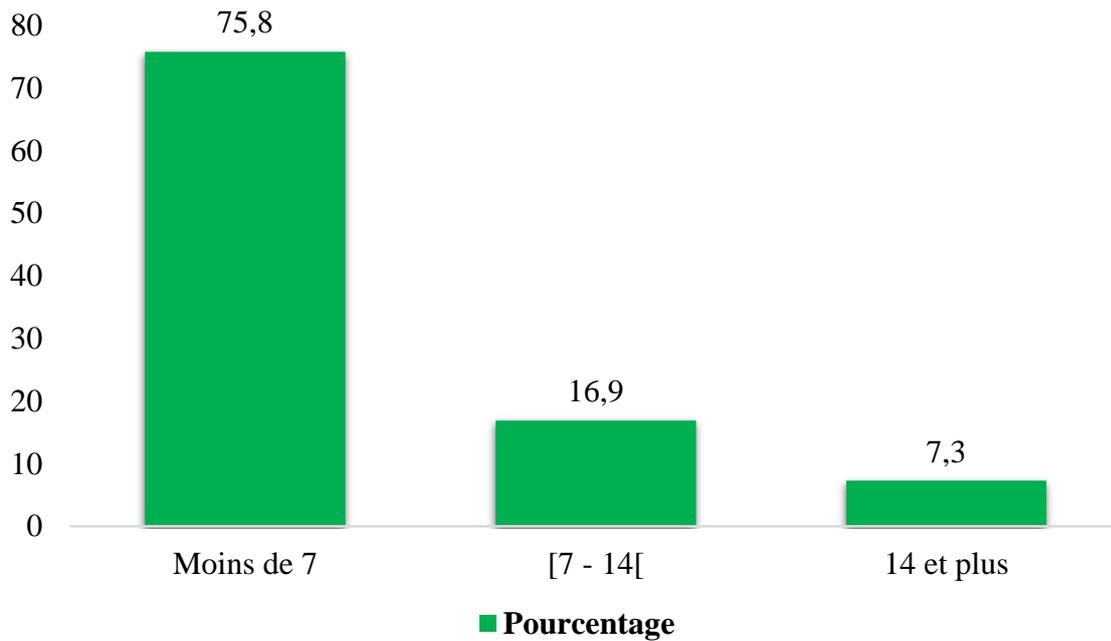


Figure 7 : Répartition des patients selon la durée sous traitement ATB

Durée : min = 1 jour ; max = 18 jours ; moy = $4,81 \pm 3,788$ jours

75,8% des patients ont fait moins de 7 jours sous traitement.

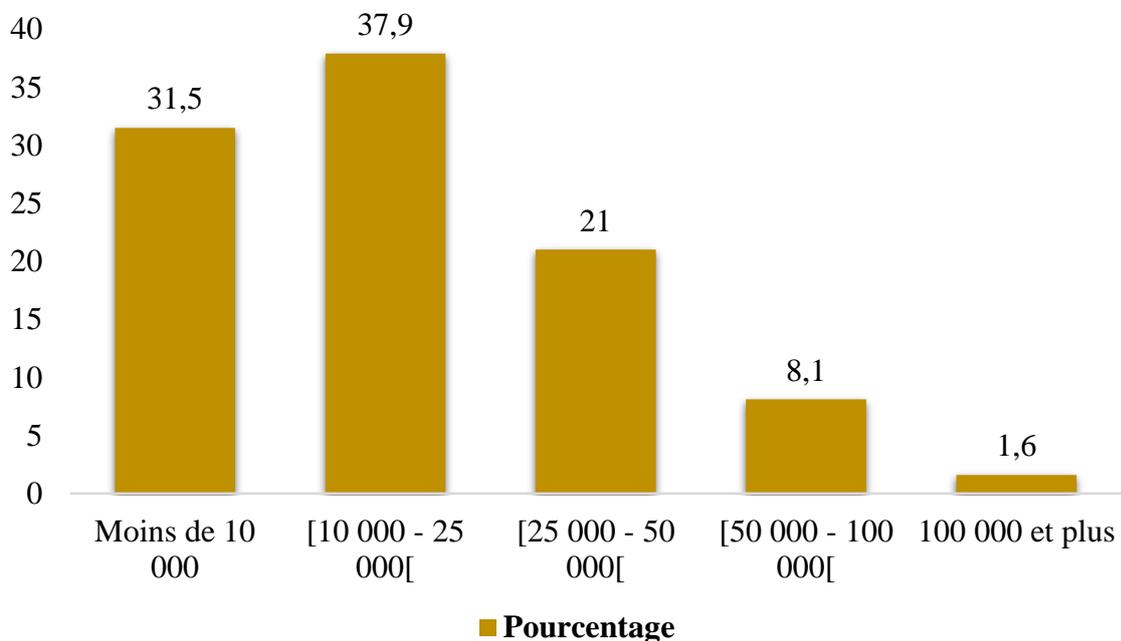


Figure 8 : Répartition des patients selon le coût de l'ATB

Coût : min = 525 Fcfa ; max = 112 800 Fcfa ; moy = $23 498,19 \pm 22 182,430$ Fcfa

37,9% des patients ont dépensé entre (10 000-25 000)

Tableau XXIV : Répartition des patients selon la réalisation des prélèvements

Prélèvement réalisé	Effectif	Pourcentage
Oui	14	73,7
Non	5	26,3
Total	19	100,0

Sur 19 prélèvements demandés dans le service 14 ont été réalisés soit 73,7%

Tableau XXV : Répartition des patients selon le type de prélèvement réalisé

Type de prélèvement réalisé	Effectif	Pourcentage
ECBU	6	42,9
Hémocultures	3	21,4
Pus	3	21,4
Autre*	2	14,3
Total	14	100,0

ECBU a été réalisé chez 42,9% des patients.

Tableau XXVI : Répartition des patients selon le germe retrouvé au prélèvement

Germe	Effectif	Pourcentage
<i>Acinetobacter</i>	1	20,0%
<i>Citrobacter freundii</i>	1	20,0%
<i>Escherichia coli</i>	1	20,0%
<i>Klebsilla + Pneumoniae</i>	1	20,0%
<i>Pseudomonas aeriginosa</i>	1	20,0%
Total	5	100,0

Tableau XXVII : Répartition selon la température du patient à l'entrée

Température à l'entrée °C	Effectif	Pourcentage
< 36	4	3,2
36 - 37,5	84	67,7
> 37,5	36	29,0
Total	124	100,0

29% des patients avaient une fièvre > 37,5 °c.

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon le traitement réajusté

Traitement réajusté	Effectif	Pourcentage
Oui	9	7,3
Non	115	92,7
Total	124	100,0

92,7% des patients n'ont pas bénéficié d'un réajustement thérapeutique

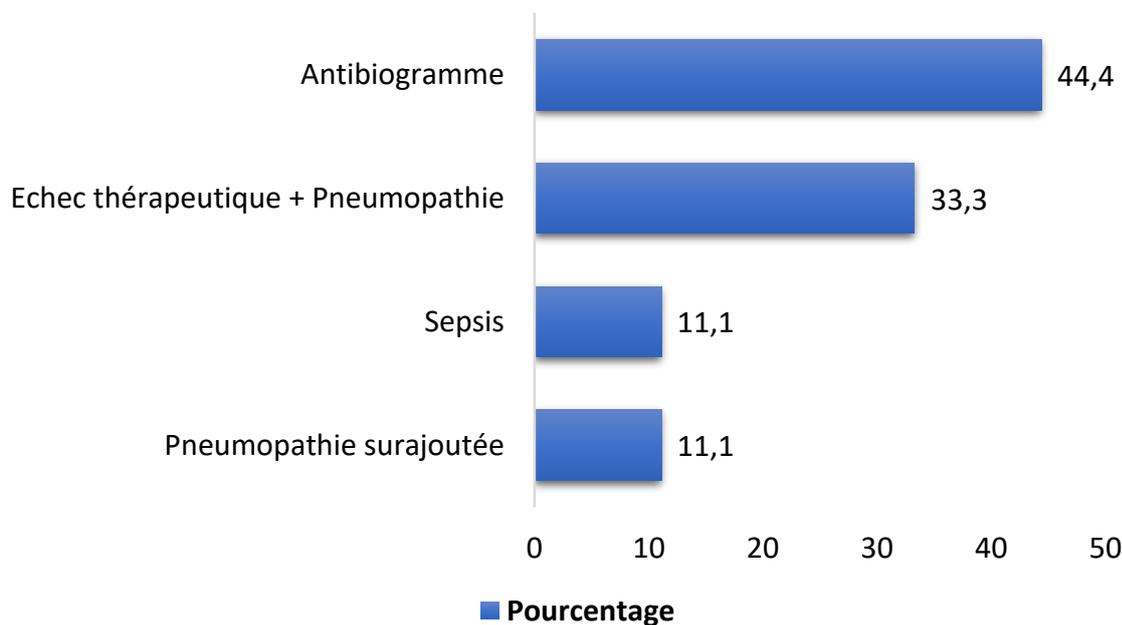


Figure 9 : Répartition des patients selon les raisons du réajustement du traitement

44,4% des traitements ont été réajustés sur la base du résultat d'antibiogramme

Tableau XXIX : Répartition des patients selon le type d'association d'Antibiotique après réajustement

Type d'association d'ATB	Effectif	Pourcentage
Bithérapie	2	22,2
Aucun	7	77,8
Total	9	100,0

77,8% des patients ont bénéficié d'une monothérapie

Tableau XXX : Répartition des patients selon l'évolution

Evolution	Effectif	Pourcentage
Favorable	71	57,3
Défavorable	53	42,7
Total	124	100,0

Une issue favorable a été observée chez 57,3% des patients hospitalisés

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Les évaluations des pratiques professionnelles sont devenues obligatoires. De nombreux travaux ont démontré l'importance de ces évaluations en termes d'amélioration de la pertinence et de la conformité des prescriptions antibiotiques et en termes de réduction des dépenses [58].

C'est dans ce sens que pendant notre étude transversale descriptive à collecte prospective menée de juillet 2019 à décembre 2019, 3 247 patients ont été admis aux urgences du CHU Gabriel Touré et nous avons colligé 124 patients répondant à nos critères soit une prévalence de 3,82%.

Cette fréquence est essentiellement liée au fait que l'agglomération bamakoise, qui représente 267/1241300km² soit 0,02% du territoire national, concentre 2 094 000/16 723 269 habitants soit 12,52% de la population malienne avec un taux d'accroissement de 2,2% [59]. Les unités d'urgence à Bamako sont de plus en plus surchargées et les hôpitaux deviennent insuffisants. Malgré la disposition de la pyramide sanitaire, qui est fait de telle sorte que les besoins en soins non programmés sont en partie couverts par le système de santé communautaire, dont l'efficacité est démontrée.

Coulibaly et al [60] rapportent en 2014 que Sur 12 861 ordonnances enregistrées pendant la période de l'étude, 6 000 ont comporté des antibiotiques avec un taux de prescription de 46,7% et ont expliqué ce taux élevé par la prépondérance de pathologies infectieuses identifiées dans les services.

1. Limites et difficultés

Durant ce travail, nous avons rencontré plusieurs difficultés entre autres :

- La mauvaise tenue des dossiers d'hospitalisation
- Le faible taux de réalisation des examens microbiologiques par les patients.
- Le coût élevé et l'indisponibilité des antibiotiques,
- Le manque des moyens des patients, vu la couverture médicale en amont par une multitude de soins onéreux.

Ces limites ne nous permettaient pas d'assurer une surveillance adéquate et adaptée du patient dans la prise en charge, néanmoins nous sommes parvenus à des résultats probants.

2. Données sociodémographiques

Pendant la période d'étude, parmi les patients ayant reçu au moins un antibiotique dans le service, 83 soient 66,9% étaient des hommes et 41 (33,1%) des femmes soit un sex ratio (H/F) de 2,02. La prédominance du sexe masculin s'explique par le fait que les urgences obstétricales ont été exclues de ce travail.

Ces résultats sont similaires aux 54,3% d'hommes rapportés par Elbouti et al [62] dont l'étude portait sur l'évaluation des prescriptions antibiotiques au service des urgences au Maroc et Gakou F [63] dont l'étude avait été comparable sur la prescription des antibiotiques avait observé une très forte prévalence masculine avec un sex-ratio à 6,7. Dans d'autres études précédentes sur la prescription médicale dans le service de réanimation Mbia [64], Tall [65] et Ouattara [66] ont observé respectivement des sex ratio de 0,97, 0,98 et 1,17 en faveur des femmes.

La population malienne se caractérise par sa grande jeunesse, en effet 51% des maliens ont moins de 20 ans.

La majorité de nos patients se situait dans la tranche d'âge des moins de 40 ans avec un taux de 50%, l'âge moyen était de $44,82 \pm 25,099$ ans avec des extrêmes de 2 et 100 ans. Les 60 à 80 ans représentaient 23,5%. Soltani et Tassi [67] dans

leur étude portant l'évaluation des prescriptions d'antibiotiques dans un service d'accueil des urgences à Marrakech en avaient rapporté en 2014 un âge moyen des patients ayant reçu l'antibiothérapie de 35 ans (extrêmes 14 et 88 ans), avec un sex ratio H/F de 1,4.

La grande majorité de nos patients soit 71,8% était venue d'elle-même contre 28,2% de référés. La principale structure de référence était représentée par les centres de santé de référence avec 16,9% des cas. Les catégories socioprofessionnelles les plus représentées étaient les femmes au foyer (25,8%), les personnes âgées (17,7%), les sans-emplois (14,5) et les ouvriers (8,9%). Par contre les femmes au foyer, les cultivateurs, les commerçants et les employés privés avaient été les catégories socioprofessionnelles les plus nombreuses dans l'étude de Keita et al portant sur les caractéristiques des patients admis au service d'accueil des urgences au CHU du Point G en 2014 [68].

3. Diagnostic retenu

Durant nos 6 mois d'étude au SAU les principaux motifs de consultation étaient l'altération de la conscience, la morsure de serpents et les TC + PCI à des proportions respectives de 25,8% ,21,0% et 17,7%. Les Services d'Accueils des Urgences ont regorgé de patients ayant des pathologies aussi bien médicales que chirurgicales.

Au cours de cette étude, les diagnostics les plus retrouvés ont été les sepsis (23,4%), pneumopathies /AVC (19,4%) et l'envenimation par morsure de serpent (18,5%).

La répartition des sites infectieux dans notre étude n'est pas proche de celle habituellement constatée dans les autres travaux ayant observé l'antibiothérapie à l'hôpital [11,13,21,17,69].

Les pathologies respiratoires et urinaires avaient dominé l'étude d'Elbouti et al ; les infections respiratoires basses motivaient 25,7% des prescriptions

antibiotiques suivies des pathologies urogénitales 24,8%, des pathologies ORL et respiratoires hautes 18,1%. Alors que les pathologies cutanées, digestives, cérébro-méningées et oculaires se répartissaient 31,4% des prescriptions [62].

Les urgentistes dans l'étude de Gamra JA à Marrakech 2010 avait retrouvé une répartition presque égale des infections respiratoires (22%), urinaires (23%), ORL (21%) et abdominales (23 %).

En service de réanimation du CHU Gabriel Touré, Mbia [57]64 en 2016 avait retrouvé trois diagnostics ayant reçu une antibiothérapie à savoir la péritonite (13,4%), l'HRP (13%) et l'occlusion intestinale (12,6%). Ouattara [66] et Tall [65] ont respectivement retrouvé 51,6% pour l'instabilité hémodynamique post opératoire et 50,1% pour le traumatisme crânien.

4. Prescription des antibiotiques

➔ Qualité du prescripteur

L'exercice de la médecine d'urgences est caractérisé par la prise en charge concomitante, en temps limité, de pathologies extrêmement diverses, parfois graves, et dont les flux sont en général imprévisibles. Dans ce contexte, les praticiens doivent fournir un important effort de concentration [70].

Les faisant fonction d'interne et les médecins ont été les principaux prescripteurs d'antibiotiques lors de notre étude à des proportions respectives de 58,1% et 41,9%.

Gennai dans son évaluation des prescriptions antibiotiques dans le SAU de Voiron en 2006 en France rapportait que les prescripteurs étaient dans 107 cas (50,7%) des seniors, dans 74 cas (35,1%) des internes et dans 30 cas (14,2%) des seniors attachés [71].

➔ Prescription des antibiotiques

– Prescription des antibiotiques selon les pathologies

Au cours de notre étude, les diagnostics les plus retrouvés ont été les sepsis, l'envenimation par morsure de serpent et les pneumopathies. Certains patients étaient systématiquement mis sous antibiotique, de préférence l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique. Les ATB de type spécialité ont prédominés notre étude avec 67,7% des cas contre 32,3% pour les DCI.

– Prescription des antibiotiques selon la famille

L'amoxicilline-acide clavulanique était majoritairement prescrite avec 35,5% des cas suivie de l'amoxicilline-acide clavulanique+ 5nitro imidazoles avec 31,5% et des C3G avec 14,5%. Il semble que cette tendance de prescription plus large de l'Amoxicilline-Acide clavulanique a changé de 2016 à nos jours.

Coulibaly et al dans sa série avait majoritairement eu une association de 2 antibiotiques la plus prescrite a été : Amoxicilline-Gentamicine ; quand à la tri-antibiothérapie, c'est l'association : Amoxicilline-Métronidazole-Gentamicine qui a prédominé [60].

Sissoko a également trouvé la moyenne d'association de 2 antibiotiques et l'association la plus fréquente a été : l'Ampicilline-Gentamicine [72].

Mbia dans le service de réanimation du CHU-Gabriel Touré avait rapporté une forte proportion des C3G avec 23% [64].

– Prescription des antibiotiques selon les associations des molécules

Au cours de cette étude plusieurs associations de molécules ont été utilisées la monothérapie était de 50%, la bithérapie de 48,4%. Dans son étude sur prescription des antibiotiques en milieu hospitalier malien, Coulibaly et al [60]

ont rapporté une prévalence de 51,1%, pour la monothérapie, 44,6% pour la bithérapie, 3,9%, pour la trithérapie et 0,4% pour la quadrithérapie

Une réadaptation avait été notée chez 7,3% des patients, après la réadaptation thérapeutique les données étaient : monothérapie 77,8% et bithérapie 22,2%.

- **Type antibiothérapie**

Dans cette série, l'antibiothérapie probabiliste était le plus retrouvée avec 88,7% des cas tandis que les antibiothérapies prophylactique et curatifs ont représenté respectivement 8,9% et 2,4%.

Dans certaines thérapeutiques curatives l'antibiothérapie étaient réalisées uniquement à partir d'un échec clinique. Les germes n'étant pas très souvent documentés, elle se pratiquait à l'aveugle. Mbia [64] et Ouattara [66] retrouvent respectivement 64,9% et 97,5% en prophylaxie, 35,1% et 2,5% en curatif.

5. Evolution

↳ **Durée sous antibiothérapie**

Dans cette série la durée moyenne sous antibiothérapie a été de $4,81 \pm 3,788$ jours avec des extrêmes de 1 et 18 jours, Les antibiothérapies de moins de 7 jours étaient les plus représentés avec 75,8% des cas. Le raccourcissement des durées de traitement ne peut s'envisager qu'après des études expérimentales et cliniques rigoureuses.

Nos résultats sont similaires à ceux de Coulibaly en 2014 qui avait eu une durée moyenne des traitements de 5 jours [60].

↳ **Evolution**

Durant cette période d'étude au Service des Urgences du CHU de Gabriel Touré, 57,3% des patients ont eu une évolution favorable en termes de traitement avec un coût moyen de traitement de $35\,426,65 \pm 40\,973,553$ Fcfa, la classe modale de dépense étant située entre 10 000 et 25 000 Fcfa.

Coulibaly et al avait rapporté une durée moyenne de traitement de 5 jours avec une moyenne des dépenses effectuées pour des antibiotiques chiffrée à 2900 FCFA.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

V. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Notre étude transversale descriptive à collecte prospective au Service d'Accueil des Urgences du CHU de Gabriel Touré durant les six derniers mois de l'année 2019 nous a révélé un taux bas de prescription d'antibiotiques concernant généralement les sepsis, les envenimations et pneumopathies. Les principaux antibiotiques prescrits étaient l'amoxicilline + acide clavulanique et le métronidazole pour des durée moyenne de traitement de 4 jours et à un coût assez élevé.

Recommandations

1) Aux autorités politiques

- Elargissement de la couverture médicale à la population.

2) Aux autorités hospitalières

- Mieux équiper les laboratoires hospitaliers pour permettre un diagnostic fiable et précoce et la permanence dans les laboratoires.
- Réduire le coût des examens permettant l'étude des germes ;
- Renforcer la sensibilisation et l'éducation de la population sur les effets néfastes de l'usage intempestif des antibiotiques.

3) Aux praticiens hospitaliers

- Respecter les règles générales de prescription des antibiotiques (choix adéquat, posologie, dosage, terrain du patient, coût du traitement...) dans le but d'atteindre l'efficacité thérapeutique souhaitée ;
- S'assurer de la bonne tenue des dossiers afin de faire ressortir les renseignements nécessaires à la bonne conduite de différentes études sur l'antibiothérapie en milieu hospitalier, ce qui pourrait être tributaire de prises de mesures salutaires pour l'avenir de l'antibiothérapie.
- Approvisionnement de la pharmacie hospitalière en DCI ou spécialités moins coûteuses afin de faciliter la disponibilité et l'accessibilité financière à ces médicaments.

4) A la population

- La consultation précoce dans des services de santé et l'éviction de l'automédication.

REFERENCES

VI. REFERENCES

1. **Mc Caif LF, Besser RE, Hugues JS.** Antimicrobial drug, prescriptions in ambulatory care settings, United States, 1992-2000. *Infect Dis* 2003, 9 : 432-7.
2. **Lautenbach E, Larosa LA, Kasbekar N, Peng HP, Maniglia RJ, Fish-man NO.** Fluoroquinolone utilization in the emergency departments of Academic medical center prevalence of, and risk factors for, inappropriate use. *Arch intern Med* 2003. ;163 : 601-5.
3. **Société française d'anesthésie et de réanimation.** Antibiothérapie des états septiques graves ; *Ann Fr Anesth Reanim* 2004 ;23 :1020-6.
4. **Badiaga S, Gerbeaux P.** Antibiothérapie aux urgences. Services d'accueil des urgences, CHU Hôpital Nord, Chemin Bourelly,13915 Marseille cedex 20, France SAU.CHU Hôpital de la conception, 145, Boulevard Baille, 13385 Marseille, France. 2006.
5. **Isah AO, Ohaju-Obobo J, Isahec, Ozenoya O.** Drug use profil in Nigerian city hopital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997 ; 6:319-34.
6. **Roger PM, Latate C, Broffero P.** Evaluation prospective des associations d'antibiotiques par l'infectiologue référent d'un centre hospitalier. *Med Mal* 2008 ; 38 : 158-60.
7. **Vallee JP.** Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. *Med*, Oct 2011, Vol 7 (8). www.2012.Planetscope.com
8. **Kra O, Ehui E, Ouattara B, Tanon A, Bissagnene E, Kadio A.** Utilisation des antibiotiques dans les services d'urgence médicale des CHU d'ABIDJAN (COTE D'IVOIRE). *Med Afr Noire*, 2006 ; 53(1) : 55-9.
9. **Eholie SP, Bissangene E, Cremieux AC, Girard PM.** Du bon usage des antibiotiques en Afrique sub-saharienne 2014. Paris, Editions scientifiques et médicales ; juil 2013, 366P.
10. **Diallo MOS, Badiane DNM, Lakhe NA, Diop SA, Manga NM, Seydi M, et al.** Evaluation de la qualité de la prescription des antibiotiques au SAU du CHNU de Fann à Dakar. *Service Maladies Infectieuses*, déc 2012.
11. **Jupeau-Vessières AM, Scavizzi MR.** Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Encycl Med Chir.* (Elsevier Masson, Paris), Maladies infectieuses, 8-0060-10, 1994, 16p.
12. **Rapport de l'ANSM.** Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France, ed juil 2012. www.anism.sante.fr : site du ministère de la santé.

13. **Naqvi A, Pulcini C.** Résistance bactérienne et prescription antibiotique : perception, attitude et connaissance des médecins hospitaliers. *Med Mal Infect* 2010 ; 40 : 625-31.
14. **Allaouchiche B.** Comment optimiser les prescriptions des agents anti infectieux ? Le pharmacien hospitalier et clinicien 2012;47:1-4.
15. **Philippon A. Antibiotique 1.** Cours présenté en 2001; Formation Médecine; Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal, Université Paris V. 6p.
16. **Cohen Y, Jacquot C.** Pharmacologie, 6ème édition. Paris: Masson, 2008.
17. **Manvila L, Manvila A, Nicolin N.** Antibiotique. In: Quevauvillers, Jacques, Dictionnaire médical de poche. Paris : Masson, 1995.
18. **Queener S.** Beta-lactam antibiotics for clinical use, 4ème édition. New York : Geillustreerd, 1986.
19. **Medermott W, Rogers DE.** Social ramifications of control of microbial disease. *Johns Hopkins Med J.* 1982;
20. **Norrby SR.** Découverte des antibiotiques. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(2): 115-9.
21. **Petit A.** Cours de microbiologie. Cours présenté en 2012; Université François-Rabelais Tours. 7p. 2012.
22. **Koné MS.** Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2007.
23. **Mahmoudi MA, Massen A.** Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste chez les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie et des UMCp de l'EHS (mère et enfant) de Tlemcen [Thèse]. Tlemcen, Université Abou Bekr Beklaïd, 2013.
24. **Cavallo J.D., Merens A.** Antibacterial spectrum of an antibiotic an clinical categorisation. *Pathol, Biol* 2008 ; 58 : 300 – 4.
25. **Francois J, Chomorat M, Weber M, Gerard A.** De l'antibiogramme à la prescription. *BioMERIEUX*, 2ème Ed, 2003 : 8 –22.
26. **Le Minor L, Veron M.** Bactériologie médicale. in Flammarion : page 1107
27. **Yala D, Merad AS, Mohamedi D, Ouar-Korichi MN.** Médecine du Maghreb, 2001 ; 91 : 5-12.
28. **Cattoir V.** Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymixines In : Antibiogramme COURVALAIN P, LECLERCQ L, BINGEN E. 2ème édition, 2006 : 349 - 64

29. **Rabaud C, May T.** Glycopeptides Encyclo Med Chiru, Maladies infectieuses, 8-004-L-10 ; 2007 : page 7
30. **Leclercq R.** Macrolides-lincosamides-straptoqramines In : Antibioqramme Courvalain P., Leclecq R., Bingen E. 2ème édition, 2006 : page 299-324
31. **Poyart C.** Tétracycline In. Antibioqramme Courvalain P, Leclecq R, Bingen E. 2ème édition, 2006 : page 325-334
32. **Rabaud C, May T.** Acide fusidique.m Encyclo Med Chiru,(EMC) Maladies infectieuses,8-004-J-20, : page 3.
33. **Bryskier A.** Fluoroquinolones (II). Usage thérapeutique et tolérance. Encyclo. Med. Chiru. Maladies infectieuses 8-004-B-11, 1999 : page14
34. **Adam F, Drouillard I.** Sulfamides et associations Encyclo. Med. Chir. Maladies infectieuses, 8-004-A-10, 2003 : page 9
35. **Goldstein F.** Sulfamides et triméthoprim In : Antibioqramme COURVALAIN P, LECLERCQ L, BINGEN E 2ème édition 2006 : page 341-348
36. **Van Bambeke F.** Pharmacologie et pharmacothérapie anti infectieuse [en ligne]. Université catholique de Louvain, Bruxelles, 25/01/2008. PHARMACOLOGIE GENERALE DES ANTIBIOTIQUES. Disponible à l'adresse : <http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2233/svallbus-antibiotiquesantifongiques2009.pdf>
37. **Kirkiacharia Serge.** Médicaments anti-infectieux. In : Guide de chimie thérapeutique. Paris 1996 ; pages 417-492.ellipses. ISBN :2-7298-4667-0.
38. **Vidal.** Rifadine, furadantine In. le dictionnaire Vidal 2012. Ed 88. France : Vidal 2012 pages 1962, pages 920. ISBN 978-2-8091-202-3.
39. **Groupe transversal sepsis.** Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. 2007; 16:1-21.
40. **Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al.** Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patient with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis. 2003; 37:382-9.
41. **De Mory D.** Community-acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of E. coli according to history: AFORCOPI-BIO network 2003. Med Mal Infect. 2007; 37: 594-8.
42. **Barclay ML.** Adaptive resistance following single doses of gentamicin in a dynamic in vitro model. Antimicrob Agents Chemother. 1992; 36: 1951-7.

43. **Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al.** Guidelines on the prevention diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2009; 30:2369-413.
44. **Société française d'anesthésie et de réanimation.** Associations ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie. Conférence d'experts. Paris: SFAR, 1999.
45. **Meyssonier V, Bricaire F.** Choix d'une antibiothérapie. *Encycl Med Chir (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-006-D-10, 2011, 6P.*
46. **AFSSAPS.** Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Paris: AFSSAPS, 2008.
47. **Guindo AY.** Etude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques dans le centre de santé de référence de la commune III du district de Bamako [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2008.
48. **Niasan Nogmis KJ.** Concordance entre le GèneXpert et la bacilloscopie dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2017.
49. **Blanc P.** Infections bactériennes sévères non classant SIDA chez les personnes vivant avec le VIH: diagnostic microbiologique et profil de résistance aux antibiotiques [Thèse]. Bordeaux, Université de Bordeaux, 2015.
50. **Dinia M, Leyendecker C, Blanckaert K, Grave D, Platel P, Richir J, et al.** Evaluation de l'antibiothérapie dans 4 EHPAD : 16èmes journées nationales d'infectiologie ; 10-12 juin 2015 ; Nancy.
51. **Bakyono JAD.** Etude de la prescription des antibiotiques en Milieu hospitalier pédiatrique de Ouagadougou [Thèse]. Ouagadougou, Université de Ouagadougou, 1997.
52. **Haidara A.** Analyse de la prescription d'antibiotiques dans les centres de santé communautaires (CSCOM) du district de Bamako : cas de l'ASACOBABA, ASACOLA I et II, ASACOBINIABA, ASACOBABA [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2004.
53. **Lechat P, Calvo F, Cremoux P, Giroud JP, Logier G, Lechat P, et al.** Pharmacologie Médicale, 5ème édition. Paris : Masson, 1990.
54. **Belghith Z, Khayeche F, Soltani MS, Ben Salem K, Bechir A.** Antibiothérapie en médecine générale à Monastir, Tunisie ; Disponible sur : <http://www.emro.who.int/publications/emly/0502/14.htm>. [Consulté le 10 février 2018].

55. **Goundourou B.** A propos de l'intérêt des quinolones dans le traitement des infections urinaires : cas du service d'urologie de l'hôpital du Point G. [Thèse Med]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 1992.
56. **Sacko A.** Etude de la prescription des antibiotiques dans certaines formations sanitaires du cercle de Niono (région de Ségou) [Thèse]. Ségou, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 1993.
57. **Sissoko S.** Antibiothérapie dans le service de chirurgie orthopédique et de traumatologie de l'hôpital Gabriel Touré [Thèse]. Bamako, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2000.
58. **Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al.** Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis. 2003 ;37(8):997–1005
59. Recensement général de la population et de l'habitat (RGPH) 2009, Mali
60. **Coulibaly Y, Konate A, Kone D, Bougoudogo F.** Étude de la prescription des antibiotiques en milieu hospitalier malien. Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie 2014, tome 3:2-8. Microbiologie 2014, tome 3:2-8.
61. **N'Diaye S.** Utilisation des antibiotiques au service des maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar – Thèse, pharm. Dakar, 2003.
62. **Elbouti A, Rafai M, Chouaib N, Jidane S, Belkouch A, Belyamani L.** Evaluation des prescriptions antibiotiques au service des urgences de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV). [Pan Afr Med J.](#) 2016; 25: 162. DOI : [10.11604/pamj.2016.25.162.7080](#)
63. **Gakou F.** Prescription des antibiotiques chez les malades hospitalisés en urologie du CHU – Gabriel Touré. [Thèse Pharm] Bamako 2009 ; n° 10P21 : page 21
64. **Mbia Y.** Etude analytique de l'antibiothérapie chez les patients hospitalisés au service de réanimation du CHU-Gabriel Touré [These Med] 2016 n°08p66-72
65. **Tall D.** La prescription médicale dans le service d'anesthésie et de réanimation du CHU – Gabriel Touré de septembre 2006 à février 2007. [Thèse Pharm] Bamako 2007 ; n° 08P40 : page 40
66. **Ouattara O.** La place des antibiotiques dans l'arsenal thérapeutique en réanimation adulte du CHU – Gabriel Touré. [Thèse Pharm] Bamako 2014 ; n° 1440 Page 40
67. **Soltani L, Tassi N.** Evaluation des prescriptions d'antibiotiques dans un service d'accueil des urgences du CHU Mohamed VI de Marrakech. [Thèse de med] Faculté de Médecine et de Pharmacie – Marrakech 2014. <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/art/2014/article20-14.pdf>. Consulté le 24.03.2020 à 16h26.

68. **Keita M, Camara B, Fomba S, Samake B, Dramé B, Dicko H, et al.** Caractéristiques des patients admis au service d'accueil des urgences du Centre Hospitalo-Universitaire du Point G, Bamako, Mali. *Mali Santé Publique* 2014 ; 4 (1&2):31-7.
69. **Wollf M, Chastre J.** Duration of antimicrobial therapy for severe infections in critically ill patients. Paris. ELSEVIER ; 2006 : *Réanimation* 15 (2006) 168-175. Disponible à l'adresse <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>
70. **Jeanmonod R.** Resident productivity as a function of emergency department volume, shift time of day, and cumulative time in the emergency department. *American Journal of Emergency Medicine* 2009; 27: 313–9.
71. **Gennai S.** Evaluation des prescriptions antibiotiques dans le service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Voiron : analyse prospective de 211 prescriptions. [Thèse de Med] Faculté de médecine de Grenoble 2006. p51.
72. **Sissoko R.** Antibiothérapie dans le service de traumatologie de l'Hôpital Gabriel Touré- [Thèse pharm] Bamako, 2000.

ANNEXES

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

N°.....

Date d'entrée : Date de sortie : Durée du séjour :

N° salle :

Lit :

Administration :

Age : Ans

Sexe : M [] F []

Poids : Kg Profession :

Provenance : - Hôpital /service à préciser :

- Source extérieure à préciser :

Motif d'hospitalisation :

Diagnostique :

Trauma crânien [] Sepsis [] Pneumopathie [] péritonite []

Contusion abdo. [] Occlusion [] H.S.D [] H.E.D [] fracture de mem . []

Paludisme [] méningite [] poly trauma [] infection urogénital .[]

Coma diabétique [] autre :

Terrain particulier : Immunodépression sévère. [] Ins. Rénale. []

Ins. Cardiaque. [] Allergie aux ATB. []

Antibiothérapie antérieure : oui non Si oui préciser :

Antibiothérapie :'

Famille de l'ATB	ATB prescrit	Posologie	voie	Durée	DCI ou spécialité	Identité du prescripteur	Coût de l'ATB(FCCFA)

Type d'antibiothérapie : Prophylaxie. [] curatif. []

Monothérapie [] bithérapie. [] trithérapie . []

Prélèvement :

Demander : oui non

Réaliser : oui non

Type de prélèvement : sang pus selles LCR Urine
 Liquide pleural autre :

Antibiogramme : oui non

Germes	Sensible	Intermédiaire	Résistant

Traitement réajusté : oui [] non []

Si oui raison du réajustement :

Famille de l'ATB	ATB prescrit	Posologie	Voie	Durée(jrs)	DCI ou spécialité	Identité du prescripteur	Cout de l'ATB (FCFA)

Monothérapie [] bithérapie [] trithérapie []

Evolution :

Favorable [] défavorable []

Température : A l'entrée.....C Trois jours plus tard.....C
 A la sortie..... C

Coût de l'antibiothérapie :

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : YALCOUYE

Prénom : Elizabeth dite Yatégué

Date et lieu de naissance : 14 /04 /1993 à Bamako

Titre : *Prescription des antibiotiques au service d'accueil des urgences du CHU Gabriel Touré*

Année académique : 2018-2019

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

Secteur d'intérêt : Service d'accueil des urgences.

Résumé :

La prescription des antibiotiques se fait selon les principes établis en fonction du germe visé ou isolé, du terrain et du site infectieux. Il s'agit d'une étude transversale descriptive à collecte prospective allant du 1^{er} juillet au 31 décembre 2019 (6mois). Lors de notre étude nous avons eu **124** patients soit une prévalence de **3,82%** et **5,6%** des patients étaient soumis à une antibiothérapie avant leur hospitalisation. La tranche d'âge de **20-40 ans** était la plus représentée soit **31,5%**. On notait une prédominance masculine avec un taux de **66,9%** soit un sex-ratio de **2,02**. Les femmes au foyer représentaient **25,8%** des patients et **52,4%** des malades provenaient de leur domicile. L'altération de la conscience était le motif d'hospitalisation majoritaire à **25,8%**, suivie des morsures de serpent avec **21%**. Les principaux diagnostics étaient : les sepsis (**23,4%**), pneumopathies /AVC (**19,4%**) et l'envenimation par morsure de serpent (**18,5%**). L'Amoxicilline + acide clavulanique était l'antibiotique le plus utilisé avec **33,9%** en monothérapie et l'association Amoxicilline + acide clavulanique et Métronidazole était administrée dans **30,6%** des cas. L'antibiothérapie probabiliste était réalisée à **88,7 %**. Les antibiothérapies de moins de **7 jours** étaient les plus représentés à **75,8%**. Évolution était favorable à **57,3%**.

Mots clés : prescription ; antibiotique ; CHU Gabriel Toure

SERMENT D'HYPPOCRATE

*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'honoraire.

*Admise à l'intérieur 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 des mœurs, ni à favoriser le crime.*

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

*Je garderai le secret absolu de la vie humaine dès sa conception. Même sous
menace,*

*Je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les
lois de l'humanité.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

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 !