

# Université des Sciences des Techniques

## et des Technologies de Bamako



## Faculté de Pharmacie

Année Universitaire : 2021-2022

N°.....

### THESE

# ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES CEPHALOSPORINES AU CHU DU POINT-G.

Présentée et soutenue publiquement le 13/05/2022 devant la

Faculté de Pharmacie,

**Par Monsieur Lamine KONE**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (DIPLOME D'ETAT).**

### JURY

**PRESIDENT : Pr Elimane MARIKO**

**MEMBRE : Dr Djibril M COULIBALY**

**MEMBRE : Dr Seydina Alioune BEYE**

**CO-DIRECTRICE : Dr BOCOUM Fatoumata DAOU**

**DIRECTEUR : Pr Sékou BAH**

## **DEDICACES**

Je dédie ce travail :

➤ A mon père **Harouna KONE**

Ce travail est le vôtre. Vos apports ont largement contribué à la réalisation de ce document.

## **REMERCIEMENTS**

**A Dieu le tout Miséricordieux**, lui qui ne cesse de m'octroyer sa grâce et de m'ouvrir les portes de la facilité là où il y a l'obstacle.

**Au Prophète Mohammad** (Que la prière d'ALLAH et son salut soit sur lui)

Prophète exceptionnel d'un comportement exemplaire, suivre ton chemin, tes enseignements a été une véritable ouverture pour ma vie. Que la Paix de Dieu soit sur toi Ô Mohammad !

**A mon pays natal, le Mali**

Tu m'as vu naître et tu m'as permis de faire mes premiers pas vers l'acquisition d'une instruction. Tu m'as donné un savoir incommensurable. Ma Profonde gratitude.

**A mon très cher père Harouna KONE :**

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être, vous n'avez jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs. Je vous remercie du fond de mon cœur pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, le fruit de tes innombrables sacrifices, bien que je ne vous en rende jamais assez. Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

**A mes très chères mères Tènin DIAKITE et Mamou KONE**

Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien.

Affables, honorables, aimables : vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les

sacrifices que vous n'avez cessés de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Vous avez fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longévité et bonheur.

A mes très chers **Tontons Siaka KONE ; Gaoussou SIDIBE et Kéba TOGOLA** : Permettez-moi de vous exprimer mon grand amour et ma plus haute considération pour vos personnes. Je suis très fière d'être votre neveu et de pouvoir enfin réaliser votre souhait.

Vous n'avez jamais cessé de déployer tous vos efforts afin de subvenir à nos besoins, nous encourager et nous aider à choisir le chemin de la Réussite

Vos bonnes volontés, vos conseils précieux ainsi que vos confiances en moi ont été pour beaucoup dans ma réussite

Chers Tontons, veuillez trouver, dans ce modeste travail, le fruit de vos sacrifices ainsi que l'expression de ma profonde affection et ma vive reconnaissance. Que Dieu vous protège et vous garde.

**A mes chers et adorable frères et sœurs Sidy ; Sali ; Seydou ; Yacouba ; Bintou ; Salif ; Aly ; Et Djénéba :**

Les mots adéquats me manquent pour exprimer l'amour et l'admiration que j'ai pour vous, vous avez été toujours là, à me soutenir, m'encourager ; à m'aider dans les moments de besoin, je remercie le Bon Dieu de vous avoir comme frères et sœurs, trouvez ici le fruit de vos actes. Que l'esprit de cohésion de nos parents nous anime toujours.

**A mes cousins, cousines, tantes et oncles :**

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

**A la Faculté de Pharmacie de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako :**

Plus qu'une Faculté d'études pharmaceutiques et médicales, tu as été pour nous une école de formation pour la vie. Nous ferons partout ta fierté. Remerciements infinis.

**A tous les enseignants de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie**

**A tous mes enseignants du Primaire, Fondamental et du Secondaire.**

Trouvez ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Un grand remerciement à notre **Directeur de thèse**, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Vous êtes un excellent homme de science aux qualités humaines incontestées. Que Dieu le tout puissant vous récompense par le bien.

**A notre Co-Directeur** de thèse, merci de m'avoir accepté comme étudiant. Vous avez toujours été disponible pour m'aider, m'encourager m'assister à la réalisation de ce travail, malgré vos multiples occupations. Merci vraiment pour tout effort consenti.

A mes chers enseignants de la 1<sup>ère</sup> année à la 6<sup>ème</sup> année qui m'ont bien formé, en signe de remerciement je m'engage à rester fidèle à vos enseignements.

**A Dr TOURE**, Merci pour vos précieux conseils et votre disponibilité qui m'ont été si bénéfique.

A de la pharmacie **Boua Souleymane Dembélé de Bougouni**, merci pour vos conseils et vos soutiens.

**A ma petite famille du Point-G :** Merci une fois de plus pour votre soutien et votre encouragement de tous les jours.

**A mes amis Oumar SANGARE ; Bakary DEMBELE et Dramane OUATTARA** merci pour vos gentillesse et vos patiences, vous avez toujours été là pour m'épauler depuis mon inscription jusqu'à maintenant.

**A tous mes compagnons** retrouvez ici mes remerciements les plus sincères, vous êtes une sorte de famille responsable soucieux de l'instruction et du bien-être de tes enfants, merci pour votre accueil, je vous en suis très reconnaissant.

**Aux familles KONE ; SAMAKE ; et SIDIBE de Bamako**

Si j'en suis là aujourd'hui, si je suis l'adulte que je suis devenue, c'est grâce à vous. A votre générosité, votre aide, votre tendresse, votre amour. Votre regard bienveillant sur moi m'a aidée à me tenir droit, à grandir comme il faut, bien enracinée dans le sol mais la tête en hauteur, pleine de rêve à réaliser. C'est grâce à vous que je me dis que rien n'est impossible car je ne serai jamais seule.

A la famille **Haidara** du Point G : Je vous remercie pour tous ce que vous avez faits pour moi.

A la **grande famille UERSB** merci pour tout, vous avez été une deuxième famille pour moi, les moments passés ensemble resteront à jamais dans mes souvenirs.

**Aux Docteurs : Youssouf KONE ; Kéba BAMBA ; Sandiakou M KONATE ; Mohamed COULIBALY ; Seydou COULIBALY ; et Abba CISSE** vous avez été des grands frères exceptionnels. Merci pour vos conseil et soutiens.

Aux personnes de la Pharmacie Hospitalière du Point-G merci de m'avoir facilité ce travail.

**A mes amis et camarades du groupe d'exercice**, merci pour votre sens de partage.

**A toute la 12<sup>ième</sup> promotion du numerus clausus**, retrouvé ici tous mes remerciements, j'ai eu la chance de faire partir de la meilleure promotion.

**Aux Personnels des structures : CS Réf de Bougouni, DMT, LBMA, à la Pharmacie de l'IOTA, DPM**, merci pour vos soutiens ; encouragements ; et formations. Je vous serai toujours reconnaissant.

**A l'endroit de tous ceux dont les noms ne figurent pas**, sachez que citer des noms c'est prendre le risque d'en oublier. Veuillez pardonner cette faiblesse humaine.

# HOMMAGES

**A notre maitre et président du jury**

**Professeur Elimane MARIKO**

- ❖ **Professeur honoraire de pharmacologie à la Faculté de Pharmacie et à la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie ;**
- ❖ **Président de l'association des ressortissants de la commune Urbaine de Domba ;**
- ❖ **Ancien chef de la cellule de coordination du VIH-SIDA du ministère de la défense et des anciens combattants ;**
- ❖ **Recteur de l'université scientifique libre de Bamako (USLB) ;**
- ❖ **Officier de l'ordre national du Mali.**

Cher Maître,

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury.

Votre simplicité et votre grand sens de l'humanisme nous forcent l'estime et l'admiration.

Puisse ALLAH vous donner longue vie



**A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY**

**Docteur Seydina Alioune BEYE**

- ❖ **Maitre-assistant à la FMOS ;**
- ❖ **Médecin spécialiste en réanimation ;**
- ❖ **Anesthésiste-Réanimateur à l'Hôpital Polyclinique Mohamed V de Rabah.**

**Cher maître,**

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Nous avons avec intérêt, apprécié votre rigueur et votre souci du travail bien fait

**A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY**

**Docteur Djibril Mamadou COULIBALY**

- ❖ **Maitre-assistant en biochimie clinique a la FAPH ;**
- ❖ **Pharmacien biologiste ;**
- ❖ **Praticien hospitalier au CHU du Point-G ;**
- ❖ **Enseignant-chercheur.**

Cher maître,

Nous ne saurions jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance pour la simplicité avec laquelle vous nous avez accueillis, votre courtoisie, votre attention à notre endroit, et l'intérêt que vous avez porté à ce travail,

Recevez ici cher maitre, l'expression de notre attachement et surtout de notre profonde reconnaissance

## **A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

**Pr. Sékou BAH**

- ❖ **Titulaire d'un PhD en Pharmacologie ;**
- ❖ **Maître de conférences de Pharmacologie à la FAPH ;**
- ❖ **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**
- ❖ **Membre de la société française de pharmacologie et thérapeutique ;**
- ❖ **Membre du comité technique de Pharmacovigilance ;**
- ❖ **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU du Point G ;**
- ❖ **Vice doyen de la faculté de Pharmacie ;**

Vous nous avez fait un honneur en acceptant de diriger ce travail.

Votre souci du travail bien fait, votre disponibilité, votre lutte pour la cause des études pharmaceutiques et de la profession pharmaceutique au Mali force notre admiration.

Par ailleurs, nous nous réjouissons d'avoir bénéficié de vos cours de législation que vous avez toujours dispensés avec clarté et bienveillance.

Veillez accepter cher maître, nos sentiments d'estimes, de respect et de reconnaissance

## A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTRICE

**Dr. Fatoumata DAOU,**

- ❖ **Pharmacien à la pharmacie hospitalière du CHU du Point G ;**
- ❖ **Assistante en Pharmacologie à la FAPH ;**
- ❖ **Pharmacien en charge des kits de dialyses et des consommables au CHU du Point-G ;**
- ❖ **Candidate au Master en physiologie animale et Nutrition.**

Cher maître ;

Nous ne saurions jamais vous témoigner avec exactitude ce que nous ressentons, car il n'y a pas de mots pour le faire.

Vous avez su nous guider tout au long de cette étude. Vos propos ont toujours été encourageants et stimulant. Malgré vos multiples occupations, vous avez toujours fait preuve de disponibilité et d'attention particulière à notre égard.

Trouvez ici, chers maitre l'expression de notre profond respect et nos remerciements sincères.

**ABREVIATIONS**

<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé
<b>BLSE</b>	Bêta-lactamases à spectre élargi
<b>C1G</b>	Céphalosporines de première génération
<b>C2G</b>	Céphalosporines de deuxième génération
<b>C3G</b>	Céphalosporines de troisième génération
<b>C4G</b>	Céphalosporines de quatrième génération
<b>C5G</b>	Céphalosporines de cinquième génération
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>DCI</b>	Dénomination commune internationale
<b>DES</b>	Diplôme d'études spécialisés
<b>DFG</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>EPA</b>	Etablissement public à caractère administratif
<b>EPH</b>	Etablissement Public Hospitalier
<b>FFI</b>	Faisant fonction d'internes
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>LCS</b>	Liquide cébrospinal
<b>LPP</b>	Liaison aux protéines plasmatiques
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORL</b>	Otorhinolaryngologie
<b>pH</b>	Potentiel en hydrogène
<b>PLP</b>	Protéines liant les pénicillines
<b>PK/PD</b>	Pharmacocinétique/pharmacodynamie
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline

**TABLE DE MATIERE**

1. INTRODUCTION.....	20
2. OBJECTIFS .....	23
2.1 Objectif général.....	23
2.2 Objectifs spécifiques.....	23
3. GENERALITES.....	25
3.1 L’histoire de la découverte des bêtalactamines.....	25
3.2 La structure des bêtalactamines .....	25
3.3 La constitution de la paroi bactérienne .....	25
3.4 Le mécanisme d’action des bêtalactamines .....	27
3.5 Découverte des céphalosporines .....	29
3.6 Relation structure – activité .....	30
3.7 Générations de céphalosporines.....	30
3.9 Mécanismes de résistance non enzymatiques.....	37
3.10 Mécanismes de résistance enzymatiques : les céphalosporinases .....	38
3.11 La validation d’une ordonnance .....	39
3.12 Effets indésirables :.....	41
3.13 Contres indications et précautions d'emploi :.....	42
3.14 Interactions médicamenteuses : .....	43
3.15 Monothérapie ou association .....	45
3.16 Structures moléculaires des céphalosporines rencontrés dans notre étude.	90
4. METHODOLOGIE.....	47
4.1 Cadre et lieu d’étude .....	47
4.2 Type d’étude .....	48
4.3 Période d’étude .....	48
4.4 Echantillonnage.....	48

4.5	Critères d'inclusion.....	48
4.6	Technique de collecte .....	48
4.7	Définition des variables .....	49
4.8	Catégorisation de l'échantillon .....	51
4.9	L'identification du patient .....	51
4.10	Considérations éthiques .....	53
4.11	Saisies et analyse des données .....	54
5.	RESULTATS .....	56
5.1	Identification du patient.....	56
5.2	Les fréquences de prescription .....	58
5.3	Interactions médicamenteuses .....	61
5.4	Qualité de l'ordonnance.....	69
6.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION .....	71
6.1	Identification du patient :.....	71
6.2	Fréquences de prescription .....	72
6.3	Interactions médicamenteuses .....	74
6.4	Qualité de prescription.....	76
7.	CONCLUSION .....	78
8.	RECOMMANDATIONS.....	80
	REFERENCES.....	81

## LISTE DES FIGURES

Figure 3-1: Structure moléculaire du noyau bêtalactamine .....	25
Figure 3-2 : Représentation schématique de l'enveloppe cellulaire des bactéries Gram positives A et Gram négatif B .....	26
Figure 3-3: Site d'action des antibiotiques. <a href="http://www.bacteriologie.net">www.bacteriologie.net</a> .....	27
Figure 3-4: Analogie structurale entre une bêtalactamine typique (à gauche, le noyau bêtalactamine en rouge) et le dipeptide D-Alanyl-Alanine-D (à droite)...	28
Figure 3-5: Structure moléculaire de l'acide 7-amino-céphalosporanique (à gauche) et de l'acide 6-amino-penicillanique (à droite).....	30



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques pharmacocinétiques des principales céphalosporines de première génération (données issues des RCP).....	32
Tableau II : Caractéristiques pharmacocinétiques de la céfoxitine (données issues des RCP).....	35
Tableau III: Caractéristiques pharmacocinétiques des principales céphalosporines de troisième génération (données issues des RCP).....	36
Tableau IV: Caractéristiques pharmacocinétiques de la céfépime (données issues des RCP).....	37
Tableau V : Répartition des ordonnances récoltées selon la présence de l'âge. ...	56
Tableau VI : Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	56
Tableau VII : Répartition des ordonnances selon l'indication du sexe des patients. .....	57
Tableau VIII : Répartition des patients selon le sexe. ....	57
Tableau IX : Répartition des ordonnances récoltées selon que la présence du poids. ....	57
Tableau X : Répartition des ordonnances récoltées par service au CHU Point G.	58
Tableau XI : Fréquence des céphalosporines parmi les antibiotiques. ....	58
Tableau XII : Répartition des céphalosporines prescrites au CHU Point-G selon la nature de la prescription. ....	59
Tableau XIII : Génération de céphalosporines.....	59
Tableau XIV : Répartition des céphalosporines prescrites selon la voie d'administration choisie. ....	60
Tableau XV : Répartition des ordonnances selon l'indication de la posologie. ...	60
Tableau XVI : Répartition des ordonnances selon l'indication de la durée du traitement.....	60
Tableau XVII : Répartition des ordonnances selon le nombre de médicaments. .	61

Tableau XVIII : Répartition des ordonnances analysées selon le mode d'utilisation des céphalosporines avec d'autres antibiotiques. ....	62
Tableau XIX : Répartition des prescriptions d'association de céphalosporines avec d'autres antibiotiques pendant la période de collecte. ....	63
Tableau XX : Répartition des ordonnances, selon la présence de risque d'interaction médicamenteuse.....	64
Tableau XXI : Répartition des associations d'antibiotiques en fonction des services. ....	65
Tableau XXII : Répartition des Prescription d'association des céphalosporines avec d'autres médicaments Selon la présence d'un risque d'interaction médicamenteuses en fonction des services pendant la période de collecte. ....	67
Tableau XXIII : Fréquences des interactions céphalosporines médicaments associés .....	68
Tableau XXIV : Répartition de l'interaction majeure par association. ....	68
Tableau XXV : Répartition des ordonnances récoltées selon la qualité de prescription. ....	69

# INTRODUCTION

## 1. INTRODUCTION

Les bactéries pathogènes pour l'homme sont à l'origine de multiples maladies infectieuses. Chaque année plus de vingt millions de patients meurent dans le monde d'une maladie infectieuse [1]. La lutte contre les infections émergentes est fondée sur la surveillance, l'expertise microbiologique de haut niveau et la capacité de réponse du système de santé publique [2]. Les infections dues aux bactéries sont traitées par les antibiotiques. Les antibiotiques sont définis comme étant des substances de faibles quantités produites à partir des microorganismes, de manière synthétique ou sémi-synthétique capable d'inhiber la croissance bactérienne (bactériostatique) ou de lyser la bactérie (bactéricidie) [1]. L'activité bactéricide des antibiotiques suivant leurs cibles a permis la classification des antibiotiques en sous familles. Parmi elles les bêtalactamines sont les premières sous familles découvertes. Les bêtalactamines sont une large sous famille d'antibiotiques bactéricides, temps dépendants, à spectre antibactérien plus ou moins large et recommandée dans le traitement de nombreuses infections bactériennes [2]. A partir du noyau beta-lactame de base, des classes ont été développées, parmi lesquelles figure la classe des céphalosporines. Les céphalosporines sont des antibiotiques de la classe des bêtalactamines [2].

Un rapport de l'OMS/Europe dans 11 pays non membres de l'union Européenne et au Kosovo a révélé en 2017 que les Céphalosporines sont considérées comme des antibiotiques de deuxième intention, et sont également consommées en grande quantité dans certains pays couverts par l'enquête [3].

En France selon l'ANSM en 2016, les céphalosporines étaient au deuxième rang des molécules d'antibiotiques les plus utilisées en milieu hospitalier [4].

Dans le service des urgences de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV) de Rabat au Maroc, les céphalosporines étaient au deuxième rang d'antibiotiques les plus prescrits avec 8,6% [5].

Au Mali, une étude réalisée en 2004, revue en 2014 a montré que les céphalosporines représentaient 16,8% des ventes en pharmacie hospitalière et en termes de prescriptions, la ceftriaxone occupait la troisième place avec 13,1% [6].

A l'hôpital, la prescription à grande échelle, et parfois inappropriée d'antibiotiques fait que les bactéries évoluent constamment vers la résistance. Cette prescription des antibiotiques est souvent illogique, irrationnelle, exagérée ou non fondée [7-8]. La prescription inappropriée d'antibiotiques a des conséquences néfastes qui sont parfaitement connues. Outre l'impact économique d'une sur-prescription, le principal problème est l'émergence de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques [10].

La prescription des céphalosporines, doit découler d'une démarche clinique avec des arguments microbiologiques basé sur un antibiogramme. Elle ne doit sous aucun prétexte être systématique devant toute maladie fébrile [11]. La décision de prescrire ces médicaments doit donc être fondée sur des arguments réels, tirés de l'examen clinique et si nécessaire des examens biologiques ayant permis de mieux établir un diagnostic précis, à défaut une hypothèse diagnostique vraisemblable [9].

A nos jours, les études ont essentiellement porté sur la prescription des antibiotiques de façon générale et non spécifiquement sur les céphalosporines, alors que de nos jours elles sont parmi les antibiotiques les plus consommés au Mali aussi bien en prescription qu'en automédication. C'est ainsi qu'il nous est paru nécessaire de mener une étude sur l'utilisation des céphalosporines en milieu hospitalier.

# OBJECTIFS

## **2. OBJECTIFS**

### **2.1 Objectif général**

- Etudier la prescription des céphalosporines au CHU Point-G.

### **2.2 Objectifs spécifiques**

- Déterminer la fréquence de prescription des céphalosporines.
- Identifier les molécules fréquemment prescrites parmi les céphalosporines.
- Identifier les risques d'interactions médicamenteuses des céphalosporines avec des médicaments d'une autre classe thérapeutique.
- Apprécier la qualité des prescriptions des céphalosporines au CHU Point-G.

# GENERALITES

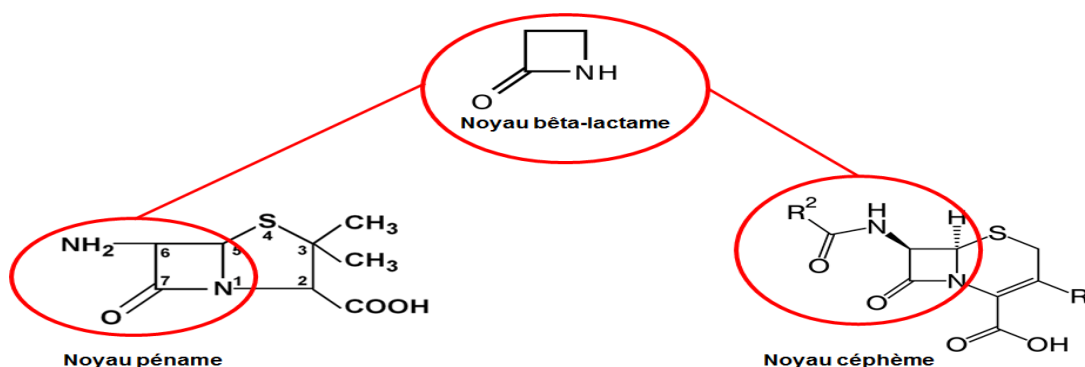


### 3. GENERALITES

#### 3.1 L'histoire de la découverte des bêtalactamines. [12-13]

Nous devons l'émergence de la famille des antibiotiques à la découverte de la pénicilline par le chercheur et pharmacologue écossais Alexander Fleming au cours de ses travaux de recherche portant sur le lysozyme de *Staphylococcus aureus* dans son laboratoire du *Saint Mary's hospital* de Londres. L'introduction généralisée des antibiotiques après la deuxième guerre mondiale a été l'un des progrès thérapeutiques les plus importants du XXe siècle. Le principe d'action des antibiotiques consiste à bloquer sélectivement une étape d'un mécanisme essentiel à la survie ou à la multiplication de la bactérie. Ainsi, idéalement, l'antibiotique tue ou bloque la multiplication des bactéries mais n'a pas d'impact sur les cellules du patient traité.

#### 3.2 La structure des bêtalactamines



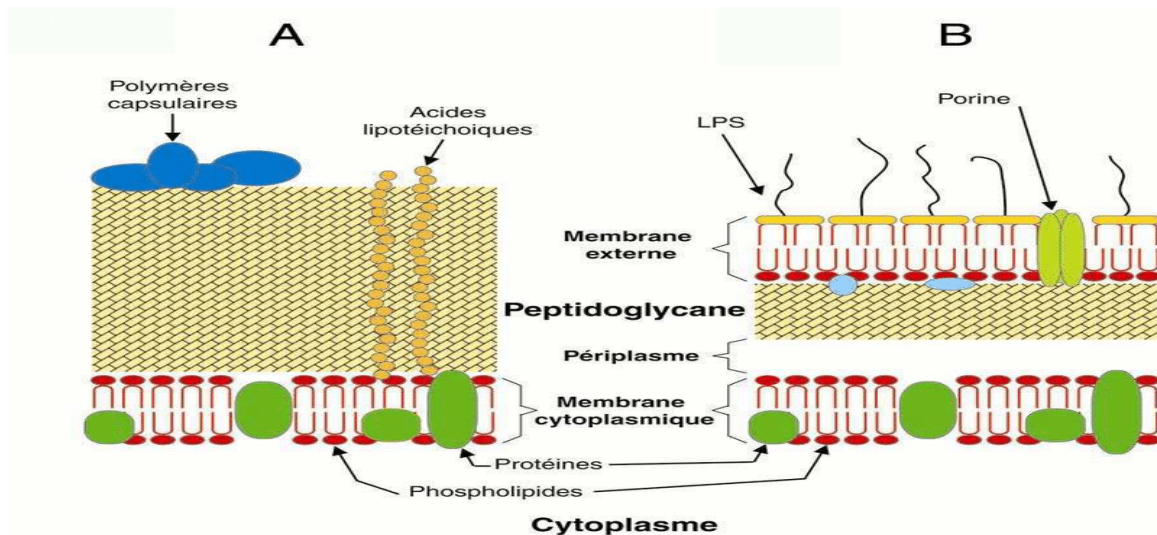
**Figure 1:** Structure moléculaire du noyau bêtalactamine [44]

Les bêtalactamines présentent toutes la particularité de contenir un noyau bêta-lactame dans leur structure moléculaire (Fig. 1). Ce noyau est la fraction structurale responsable de l'activité antibactérienne. De la structure de ce noyau découle un mécanisme d'action commun à toutes les molécules de cette classe.

#### 3.3 La constitution de la paroi bactérienne

Les bêtalactamines sont des inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane qui est un polymère constituant en partie la paroi de la cellule bactérienne. Ce polymère

confère à la bactérie sa forme et sa rigidité. En fonction du type de bactérie (coloration de Gram positive ou négative), la constitution de la paroi est différente et modifie la susceptibilité de la souche aux bêtalactamines (Fig. 2).



**Figure 2 :** Représentation schématique de l'enveloppe cellulaire des bactéries Gram positifs A et Gram négatif B [43].

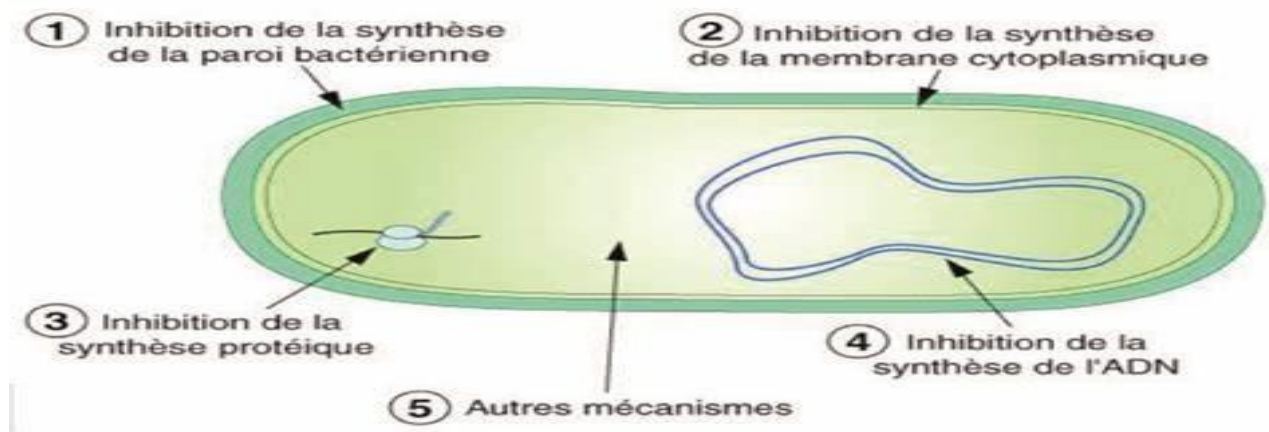
La paroi des bactéries Gram positif est essentiellement constituée d'une couche épaisse de peptidoglycane qui est au contact de la membrane cytoplasmique. Celle-ci peut être éventuellement recouverte d'une couche polysaccharidique [15]. Le peptidoglycane est constitué de longues chaînes de polymère ayant pour motif de base un disaccharide : N-Acétyl Glucosamine-Acide N-Acétyl Muramique. Ce motif peut être répété d'une trentaine à plusieurs centaines de fois selon l'organisme. Ces chaînes polysaccharidiques sont reliées entre elles par des ponts inter peptidiques unissant des chaînes penta peptidiques attachées à l'acide muramique. Les chaînes penta peptidiques se terminent systématiquement par deux D Alanines. La paroi des Gram positif est constituée de cinquante à cent feuillets de peptidoglycane se recouvrant les uns sur les autres. Chez les bactéries Gram négatif, l'organisation de la paroi est plus complexe [16]. Il existe une membrane externe séparée de la membrane cytoplasmique interne par l'espace

péri plasmique. Cet espace contient le peptidoglycane en quantité beaucoup moins importante que pour une bactérie Gram positif (un à deux feuillets seulement). La membrane externe est formée de phospholipides et du lipopolysaccharide (LPS).

### 1.1. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie.

- **Toxicité sélective au niveau de la :**
  - synthèse de la paroi bactérienne
  - membrane cytoplasmique
  - synthèse des protéines
  - acides nucléiques
- **Inhibition compétitive :** dans ce cas l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie.



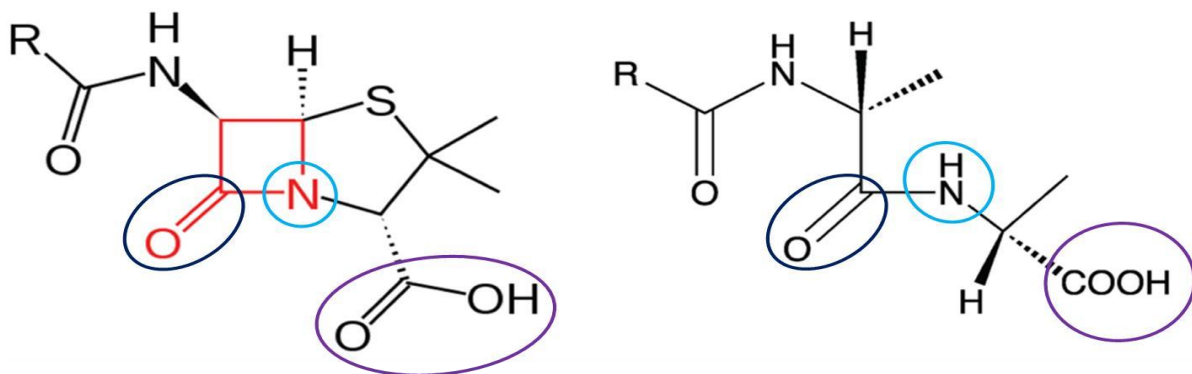
**Figure 33:** Site d'action des antibiotiques [33]. [www.bacteriologie.net](http://www.bacteriologie.net)

### 3.4 Le mécanisme d'action des bêtalactamines

L'action des bêtalactamines passe par l'inhibition compétitive des principales enzymes impliquées dans cette construction des polymères de peptidoglycane et

regroupées sous le terme de protéines liant les pénicillines (PLP). Ces PLPs sont majoritairement des Trans peptidases et des carboxypeptidases bactériennes dont le rôle est d'assurer la réticulation du peptidoglycane.

Les bêtalactamines possèdent une analogie structurale tridimensionnelle avec le dipeptide D-Alanyl-D-Alanine qui est un constituant du peptidoglycane en formation (Fig. 3). Après ouverture du cycle, elles forment une liaison covalente et stable avec les PLPs et inhibent leur activité [17]. La bêtalactamine agit donc comme un substrat suicide.



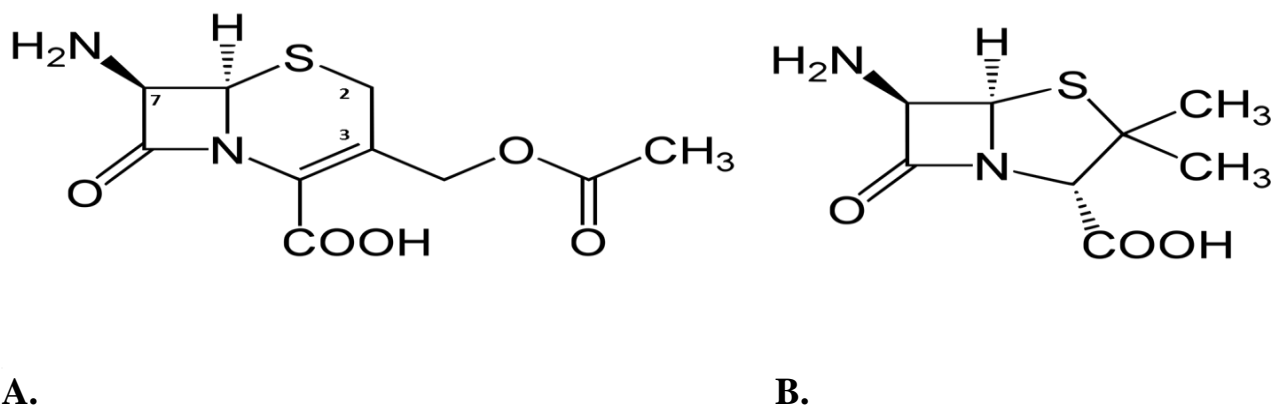
**Figure 4:** Analogie structurale entre une bêtalactamine typique (à gauche, le noyau bêtalactamine en rouge) et le dipeptide D-Alanyl-Alanine-D (à droite).

Les fortes homologues de structure sont représentées par les cercles de couleur.

Chez les bactéries Gram positif, l'accessibilité des bêtalactamines à ces enzymes situées sur la membrane cytoplasmique est libre, le peptidoglycane n'est pas une barrière à leur diffusion. En revanche, chez les bactéries à Gram négatif, l'accessibilité aux PLPs dépend de la capacité à traverser la membrane externe. Cette membrane hydrophobe empêcherait le passage des molécules hydrophiles telles que les bêtalactamines sans la présence de protéines spécialisées appelées porines permettant la diffusion de ces molécules [18]. Plus une molécule est petite, hydrophile et peu chargée, et plus elle pourra diffuser par le biais de ces protéines triédriques.

### 3.5 Découverte des céphalosporines

La classe des céphalosporines, cousines de la pénicilline de Fleming, n'a été découverte que plus tardivement, en 1948, par le scientifique et pharmacologue italien Giuseppe Brotzu avec l'isolement d'une substance produite par une souche de *Cephalosporium acremonium* provenant des égouts de Cagliari en Sardaigne [19]. Le chercheur mit en évidence la capacité de cette souche à inhiber la croissance de *Salmonella typhi*, l'agent responsable de la fièvre typhoïde. Par la suite, Brotzu transmit sa souche à l'équipe de la *Dunn School of Pathology* d'Oxford, travaillant déjà sur la purification de la pénicilline, qui parvint à la caractériser par des méthodes de cristallographie et à isoler la molécule responsable de l'effet antibiotique : la céphalosporine C [20]. Edward Penley Abraham démontra que le noyau de la céphalosporine, l'acide 7-aminocéphalosporanique, était proche de celui de la pénicilline, l'acide 6-aminopénicillanique, et comportait dans sa structure le noyau bêta-lactame. La différence résidait dans l'hétérocycle thioazoté à 6 atomes pour les céphalosporines (dihydrothiazine) et à 5 atomes pour les pénicillines (thiazolidine) (Fig. 4) [21]. Abraham démontra également que la modification des chaînes latérales de l'hétérocycle pouvait améliorer l'efficacité antibiotique. Ces travaux ont conduit à la commercialisation de la première céphalosporine, la céfalotine, par *Elie Lilly and Company* en 1964. De la céfalotine à nos jours, cinq générations de céphalosporines ont été développées et sont toutes issues de ces premiers travaux.



**Figure 5:** Structure moléculaire de l'acide 7-amino-céphalosporanique ( à gauche) et de l'acide 6-amino-penicillanique ( à droite) [21].

### 3.6 Relation structure – activité [37]

Contrairement aux pénicillines, la double liaison du cycle dihydrothiazine peut venir en résonance avec l'énamine, ce qui confère une plus grande stabilité à ces molécules en milieu acide et donc une meilleure biodisponibilité par voie orale. La substitution de l'amine tertiaire est responsable des propriétés antibactériennes, de la stabilité ainsi que de la résistance à l'hydrolyse par les bêta-lactamases. La présence d'un radical méthoxy en position 7 augmente également la résistance aux bêta-lactamases. Le radical situé en position 3 est responsable des propriétés pharmacocinétiques et du spectre antibactérien. La position 2 est toujours laissée libre pour limiter l'encombrement stérique et faciliter le couplage de la céphalosporine à la PLP. L'acide carboxylique en position 4 est disponible pour la synthèse de pro-médicaments par estérification.

### 3.7 Générations de céphalosporines [34,35,36]

#### 3.7.1 Céphalosporines de première génération (C1G) :

Représentants en DCI : selon la voie d'administration

- **C1G à usage parentéral** : Cefazoline, Cefalexine, Cefapirine, Cefalotine
- **C1G à usage oral** : Cefuroxime, Cefaclor, Cefatrizine, Cefradine

Ce sont des dérivés très proches des amine-pénicillines en termes de structure et de spectre antibactérien. La molécule la plus utilisée et aujourd'hui considérée comme le chef de file est la céfazoline.

Le spectre d'activité de ces molécules est proche de celui des amine-pénicillines : **Staphylocoques sensibles à la méticilline** (producteurs ou non de pénicillinase), streptocoques dont pneumocoques (mais résistance croisée avec la résistance acquise du pneumocoque à la pénicilline), *Haemophilus*, certaines entérobactéries (résistance naturelle du groupe 3 de la classification d'Ambler).

Ces molécules sont actuellement indiquées *per os* dans les infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) mais non recommandée par l'ANSM, les infections respiratoires basses, les infections urinaires basses non compliquées et certaines infections cutanées. Par voie parentérale, les C1G, et particulièrement la céfazoline, sont utilisées pour tous types d'infections à germe sensible excepté dans les méningites du fait de la probable faible diffusion méningée. Ce sont par ailleurs des antibiotiques de référence dans l'antibioprophylaxie chirurgicale pour prévenir le risque d'infection par un germe commensal de la peau et des muqueuses.

Les principaux effets indésirables rencontrés sont des réactions allergiques, des troubles digestifs et hépatiques et de rares cas de troubles hématologiques. Ces molécules étant principalement éliminées par voie rénale, une adaptation de leur posologie est recommandée en cas de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ces molécules sont déconseillées en cas de grossesse et contre-indiquées en cas d'allergie.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des C1G sont résumées dans le Tableau I.

**Tableau I :** Caractéristiques pharmacocinétiques des principales céphalosporines de première génération (données issues des RCP)

Molécules	Posologie par 24h	Absorption	Distribution	Elimination
<b>Céfazoline</b>	2 à 6 g	Utilisation uniquement en IV	LPP : 85 à 90%. Bonne diffusion au niveau pleural, articulaire et ascitique mais faible dans le LCS	Majoritairement rénale sans métabolisation. Faiblement retrouvée dans la bile. Demi-vie : 100 min.
<b>Céfalexine</b>	2 g en 2 prises	85 à 92% diminuant avec la dose. Pic en 40 à 60 min, retardé par la prise alimentaire.	LPP : 6 à 10% Faible passage dans le LCS	Majoritairement rénale sans métabolisation. Faiblement retrouvée dans la bile. Demi-vie : 45-70 min.
<b>Céfadroxil</b>	2 g en 2 prises	80 à 90% non modifiée par l'alimentation. Pic en 60 à 90 min.	LPP : 15 à 20%. Bonne diffusion pulmonaire, ORL, osseuse, prostatique, et articulaire.	Majoritairement rénale sans métabolisation. Demi-vie : 100-120 min.

RCP : résumé des caractéristiques du produit, LPP : Liaison aux protéines plasmatiques. LCS : Liquide cébrospinal

### 3.8 Céphalosporines de deuxième génération (C2G)

- **C2G à usage parentéral** : Cefotetan, Cefamandol, Cefoxitine, Cefuroxime
- **C2G à usage oral** : Cefuroxime-axetil

Ces molécules dérivent directement des C1G avec un élargissement du spectre aux bactéries Gram négatif grâce à une résistance accrue à leurs bêta-lactamases, tout en conservant une bonne activité sur le *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline.

Les indications sont actuellement restreintes aux infections ORL et respiratoires basses *per os*. Par voie parentérale, leur utilisation est possible en



antibioprophylaxie chirurgicale visant les germes ayant pour origine la peau et les muqueuses.

Comme les C1G, les C2G sont des molécules bien tolérées. Les principaux effets indésirables rencontrés sont le risque allergique et un risque majoré de syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson avec le céfuroxime. Des troubles hématologiques (hyperéosinophilies, leucopénie, neutropénie) sont également décrits. Du fait des troubles de l'hémostase observés avec ces molécules (baisse du taux de prothrombine), la co-administration de molécules à propriétés anticoagulantes est déconseillée. Le Céfamandole est responsable d'un effet antabuse. Ces molécules étant principalement éliminées par voie rénale, une adaptation de leur posologie est recommandée en cas de diminution du DFG. Ces molécules sont déconseillées en cas de grossesse et contre-indiquées en cas d'allergie.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des C2G sont résumées dans le Tableau II.

**Tableau II** : Caractéristiques pharmacocinétiques des principales céphalosporines de deuxième génération (données issues des RCP)

Molécule	Posologie /24h	Absorption	Distribution	Élimination
<b>Céfamandole</b>	3 g en 3 à 4 prises	Utilisation uniquement en parentérale.	LPP : 56 à 78% Bonne diffusion tissulaire mais faible dans le LCS.	Majoritairement rénale sans métabolisation. Demi-vie : 50-66 min.
<b>Céfuroxime</b>	2,25 à 4,5 g en 3 prises	Utilisation uniquement en parentérale.	LPP : 33 à 50% Bonne diffusion tissulaire mais faible dans le LCS.	Majoritairement rénale sans métabolisation. Demi-vie : 70 min
<b>Céfuroxime axétil</b>	500 à 1000 mg en 2 prises	30 à 40% augmenté par l'alimentation (50 à 60%). Pic en 120-180 min.	LPP : 33% Bonne diffusion tissulaire mais faible dans le LCS.	Majoritairement rénale sans métabolisation. Demi-vie : 66-96 min

RCP : résumé des caractéristiques du produit, LPP : Liaison aux protéines plasmatiques. LCS : Liquide cébrospinal

### 3.8.1 Céphamycines

Ces molécules sont apparentées aux C2G mais ont la particularité de mieux résister à l'hydrolyse par certaines bêta-lactamases et notamment par les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Ces molécules présentent une demi-vie courte et sont utilisées par voie parentérale. Actuellement, seule la céfoxitine est encore commercialisée et connaît un regain d'intérêt devant l'augmentation d'infections à entérobactéries productrices de BLSE.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des céphamycines sont résumées dans le Tableau III.

**Tableau III** : Caractéristiques pharmacocinétiques de la céfoxitine (données issues des RCP)

Molécule	Céfoxitine
Posologie/24h	3 à 6 g/24h
Absorption per os	Utilisation uniquement parentérale
Distribution	LPP : 65 à 80% Bonne diffusion tissulaire
Elimination	Majoritairement rénale sans métabolisation. Demi-vie : 45 min

RCP : résumé des caractéristiques du produit, LPP : Liaison aux protéines plasmatiques.

### 3.8.2 Céphalosporines de troisième génération (C3G)

➤ **C3G à usage parentéral** : Cefotaxime, Cefopérazone, Cefsulodine, Ceftotiam, Ceftazidime, Ceftriaxone, Ceftizoxime.

➤ **C3G à usage oral** : cefpodoxime-proxétyl, Céfixime, Cefotiam-hexetil

Ces molécules élargissent leur spectre antibactérien vers les bacilles Gram négatif et plus particulièrement les entérobactéries tout en conservant une activité suffisante sur les bactéries Gram positif. On observe une amélioration de leur biodisponibilité par voie orale autour de 50% grâce à des formes estérifiées (pro-médicaments).

Les indications des C3G sont larges, incluant les infections pulmonaires et ORL en administration *per os* mais également les infections sévères à entérobactéries sensibles au niveau urinaire et digestif. La ceftazidime présente une activité importante sur le *Pseudomonas aeruginosa*, la ceftriaxone et le céfotaxime étant utilisés dans le traitement des méningites bactériennes communautaires et nosocomiales hors *Listeria*.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des C3G sont résumées dans le Tableau IV.

**Tableau IV:** Caractéristiques pharmacocinétiques des principales céphalosporines de troisième génération (données issues des RCP)

Molécules	Posologie /24h	Absorption per os	Distribution	Elimination
<b>Ceftriaxone</b>	Jusqu'à 100mg/kg/24h.	Utilisation uniquement en parentérale.	LPP : 85 à 95% Bonne diffusion tissulaire et dans le LCS (méningite).	Mixte rénale (60%) et biliaire (40%). Demi-vie : 6-9h.
<b>Céfotaxime</b>	Jusqu'à 300mg/kg/24h.	Utilisation uniquement en parentérale.	LPP : 20 à 40% Bonne diffusion tissulaire et dans LCS (méningite)	Majoritairement rénale après métabolisation en un désacétyl actif. Demi-vie : 40 min.
<b>Ceftazidime</b>	Jusqu'à 6g/kg/24h.	Utilisation uniquement en parentérale.	LPP : < 10% Bonne diffusion tissulaire et dans le LCS (méninge).	Majoritairement rénale sans métabolisation. Demi-vie : 108min.
<b>Céfixime</b>	400mg/24h en 2 prises.	50% non modifiée mais retardée par l'alimentation. Pic en 180-240 min.	LPP : 40% Bonne diffusion tissulaire et dans le LCS.	Majoritairement rénale et biliaire (25%). Demi-vie : 180-240 min.

RCP : résumé des caractéristiques du produit, LPP : Liaison aux protéines plasmatiques. LCS : Liquide cérébrospinal.

### 3.8.3 Céphalosporines de quatrième génération (C4G)

Ces molécules, structurellement proches des C3G, sont également appelées céphalosporines à spectre élargi du fait d'un élargissement du spectre vers les entérobactéries habituellement résistantes aux C3G par hyperproduction de céphalosporinases déréprimées (*Enterobacter*, *Serratia*). Elles ne sont cependant pas actives sur les souches productives de BLSE. Ces molécules présentent une bonne activité sur le *Pseudomonas aeruginosa*. Actuellement, seule la céfépime est encore commercialisée.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la céfépime sont résumées dans le Tableau V.

**Tableau V :** Caractéristiques pharmacocinétiques de la céfépime (données issues des RCP)

Molécule	Posologie	Absorption	Distribution	Elimination
<b>Céfépime</b>	6g/24h en injection.	Uniquement en parentérale.	LPP : <19%. Bonne diffusion tissulaire.	Majoritairement rénale avec une faible métabolisation. Demi-vie : 120 min.

RCP : résumé des caractéristiques du produit, LPP : Liaison aux protéines plasmatiques.

### 3.8.4 Céphalosporines de cinquième génération (C5G)

Ces molécules ont été développées dans les dix dernières années et présentent des spectres plus étroits, axés soit sur les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* comme le ceftolozane, soit actives sur le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) comme la ceftaroline et le ceftobiprole. Elles sont le plus souvent indiquées en deuxième intention en l'absence d'alternative thérapeutique.

Au fil du temps et des générations, le spectre d'activité antibactérienne a évolué avec une diminution de l'activité sur les Gram positifs (sauf pour la ceftaroline et le ceftobiprole), une augmentation de l'activité sur les Gram négatifs, une amélioration de certaines caractéristiques pharmacocinétiques (absorption, diffusion, demi-vie) ainsi qu'une augmentation de la résistance aux bêta-lactamases.

## 3.9 Mécanismes de résistance non enzymatiques

### 3.9.1 Modification de la perméabilité de la membrane externe

Ce mode de résistance concerne les bactéries à Gram négatif. En effet, pour accéder aux peptidoglycanes, les céphalosporines doivent franchir la membrane externe, constituée d'une bicouche lipidique recouverte de LPS, grâce à des porines codées par les gènes *Omp*. La modification de la quantité de porine à la

surface bactérienne mais aussi leur conformation structurelle peut altérer les capacités de pénétration des céphalosporines et donc leur activité [29].

### **3.9.2 Système de pompe d'efflux**

Les systèmes d'efflux participent à l'homéostasie cellulaire en exportant notamment des molécules toxiques ou des déchets du métabolisme. Ils existent non seulement chez de nombreux micro-organismes mais aussi chez les eucaryotes pluricellulaires. La membrane externe des bactéries, notamment Gram négatif, peut également contenir des protéines transmembranaires d'efflux ayant pour rôle d'évacuer l'antibiotique hors de la cellule bactérienne [30].

### **3.9.3 Modification de la cible des céphalosporines : les PLPs**

Les PLPs sont la cible pharmacologique des bêtalactamines et par conséquent des céphalosporines. La modification conformationnelle de cette cible peut avoir une origine chromosomique ou alors être portée par un élément mobile qui conduit à une diminution de l'affinité de la céphalosporine pour la PLP. L'exemple le plus célèbre est celui de la résistance du *Staphylococcus aureus* à la méticilline par production d'une PLP de type 2 modifiée appelée PLP2a codée par le gène mecA qui est porté par une cassette [31]. Cette mutation confère une résistance du *Staphylococcus aureus* à la quasi-totalité des bêtalactamines.

### **3.10 Mécanismes de résistance enzymatiques : les céphalosporinases**

Les bêta-lactamases sont des enzymes d'inactivation de type sérine transférase ou métalloenzymes qui hydrolysent le cycle bêta-lactame au niveau de la liaison amide, produisant ainsi une molécule inactive de type acide (céphalosporoïque pour les céphalosporines) après un réarrangement irréversible. Ces enzymes ont été très précocement décrites après la découverte de la pénicilline [32].

L'émergence de ces souches productrices de BLSE est le résultat de l'utilisation massive de C3G et autres bêtalactamines.

Un second mécanisme de résistance enzymatique impactant les céphalosporines est la production d'une céphalosporinase de type AmpC. Ce mécanisme est actuellement plus marginal. Certaines espèces comme les *E. coli* ou les *Shigella spp.* (Entérobactéries du groupe I) produisent ce type de céphalosporinases à bas niveau de manière constitutive, ce qui leur confère une résistance aux C1G. Chez les entérobactéries du groupe III et chez *Pseudomonas aeruginosa* ces enzymes sont inductibles avec une synthèse de la céphalosporinase qui augmente en présence d'une bêtalactamine inductrice, et qui disparaît à l'arrêt de l'exposition. Elles entraînent une résistance naturelle aux C1G et aux C2G. Enfin, les céphalosporinases dérégulées sont des résistances acquises mais transmissibles uniquement à la descendance. Elles sont sécrétées de manière constitutive et stable à très haut niveau suite à une mutation dans les mécanismes de régulation transcriptionnelle. Elles confèrent un haut niveau de résistance à toutes les céphalosporines. Ce type de mutation de résistance est sélectionné par une antibiothérapie comprenant une bêtalactamine et encore plus par les C3G.

Enfin, le troisième type d'enzyme affectant les céphalosporines sont les carbapénémases, enzymes qui sont soit dérivées de pénicillinases (Type KPC ou OXA48) soit des métalloenzymes (Type VIM ou NDM). Elles sont présentes de manière naturelle chez certaines espèces comme *Bacillus cereus* ou *Stenotrophomonas maltophilia* mais la problématique actuelle concerne l'acquisition de ces résistances par des souches d'entérobactéries, de *Pseudomonas aeruginosa* ou d'*Acinetobacter baumannii* via des éléments génétiques mobiles avec une forte capacité de diffusion. Ces enzymes confèrent une résistance à la totalité des bêtalactamines.

### **3.11 La validation d'une ordonnance [22]**

Le pharmacien, après avoir détecté et résolu d'éventuelles interactions sur l'ordonnance en concertation avec le prescripteur, peut délivrer les médicaments ; validant ainsi la prescription médicale. En aucun cas, la délivrance ne doit être

"muette", le pharmacien doit expliquer au patient la thérapeutique qui lui est prescrite en précisant clairement :

➤ **La posologie :**

Qui aura été vérifiée au préalable selon l'âge, le poids, et en tenant compte d'éventuelles insuffisances organiques. La posologie quotidienne moyenne de chaque céphalosporine est donnée à titre indicatif dans les tableaux ci-dessous. L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique des céphalosporines de sorte que la demi-vie augmente et l'excrétion urinaire de l'antibiotique diminue. Il faut dans ce cas adapter la posologie en fonction du degré de l'insuffisance rénale.

➤ Le mode d'administration de l'antibiotique et d'autres produits (ingérer les antiacides deux heures après la prise de l'antibiotique) :

➤ L'efficacité du céfuroxime axial et du cefpodoxime proxétel est meilleure s'ils sont administrés au cours ou après le repas.

➤ L'absorption de ces deux produits est diminuée s'ils sont administrés simultanément avec les antiacides.

➤ Les conditions d'administration : insister sur la nécessité d'ingérer les médicaments avec un grand volume d'eau (200 ml) de préférence debout.

➤ Faire respecter le rythme d'administration et le nombre de prises : dans la classe des céphalosporines de première génération, la céftrizine se prend deux fois par jour tandis que le céfaclor se prend trois fois par jour.

➤ Faire respecter la durée du traitement : l'antibiothérapie est à poursuivre 8 à 10 jours malgré la disparition rapide des signes cliniques de l'infection, ce qui pourrait inciter le malade à arrêter la prise du produit.

Le seul critère de guérison est l'absence de rechutes. La négativation des examens bactériologiques est un argument nécessaire mais non suffisant. L'expérience des arguments d'ordre statistique, pour une infection donnée, telle que la durée de traitement est associée à un minimum de rechutes ; cependant ces schémas restent



d'une grande variabilité individuelle. Hormis quelques exceptions (les infections urinaires basses non compliquées de la femme enceinte ou l'urétrite gonococcique masculine), les traitements brefs ne sont pas utilisés et la durée d'une antibiothérapie pour une infection simple est de 5 jours minimum.

- Informer le malade des conditions particulières de conservation de certains produits (mettre au réfrigérateur les antibiotiques reconstitués en suspensions buvables pendant 8 jours).
- Informer le malade des effets secondaires qui peuvent survenir pendant le traitement.
- Faire savoir au malade les contre-indications et les précautions d'emploi du médicament et éventuellement ses interactions avec les autres médicaments.

### **3.12 Effets indésirables : [14,23,26]**

Tous les antibiotiques de cette famille présentent les mêmes effets indésirables, mais ils sont souvent très atténués pour les céphalosporines de deuxième et troisième génération.

#### **3.12.1 Manifestations allergiques :**

Comme toutes les bêtalactamines, les céphalosporines, quelle que soit leur génération, peuvent être à l'origine de manifestations de type allergique. Il s'agit essentiellement de signes cutanés : érythème, urticaire, prurit, fièvre. Les chocs anaphylactiques et l'œdème de Quincke sont exceptionnels. Ces signes disparaissent rapidement et spontanément à l'arrêt de prise de l'antibiotique.

#### **3.12.2 Troubles digestifs et tolérance :**

Ils résultent du bouleversement de l'écologie bactérienne du tube digestif avec sélection et émergence de populations résistantes : entérocoques, pyocyaniques, Clostridium difficile, Candida, La traduction clinique de ceci se limite principalement à des troubles du transit à type de diarrhée. De rares cas de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés. En général, la tolérance digestive des céphalosporines orales est bonne

### **3.12.3 Manifestations hépatiques et rénales :**

Des élévations transitoires de transaminases ont été notées au niveau hépatique au cours de traitement par les céphalosporines en particulier pour celles de troisième génération. Ceci ne s'accompagne pas de signes cliniques de dysfonctionnement hépatique et disparaît à l'arrêt de traitement. Des élévations de phosphatases alcalines et des taux sanguins de créatinine ont été également rapportées.

#### **❖ Troubles hématologiques :**

Des troubles mineurs tels des hyperéosinophilies transitoires ont été observés au cours de traitement par les céphalosporines notamment celles de troisième génération. Ils rétrocedent à l'arrêt de l'antibiotique.

#### **❖ Accidents rénaux :**

Des altérations de la fonction rénale ont été observées notamment avec les céphalosporines de première génération surtout en cas d'association avec des aminosides ou des diurétiques puissants. Dans ce cas, la surveillance de la fonction rénale est nécessaire. Les céphalosporines de deuxième et de troisième génération présentent une meilleure tolérance rénale que celles de première génération.

### **3.13 Contres indications et précautions d'emploi : [12, 24, 27, 28]**

#### **3.13.1 Contres indications formelles :**

➤ Une réaction d'hypersensibilité à n'importe quelle céphalosporine constitue une contre-indication formelle pour tous les autres dérivés de cette famille. En cas de doute, la présence du médecin est indispensable à la première administration afin de traiter le choc anaphylactique possible.

➤ Les céphalosporines parentérales ne doivent pas être mélangées avec des solutions contenant du calcium. En cas d'administrations, il est recommandé d'utiliser des voies d'abord différentes et de ne pas administrer en même temps et même si les voies sont d'abord différentes.

- Les solutions de nutrition parentérales et les vaccins contre la typhoïde, le choléra.... Ne doivent pas être administrer avec les céphalosporines parentérales.
- Les infections méningées, même à germes sensibles, ne devront pas être traitées avec les céphalosporines ne diffusant pas ou trop peu dans le liquide céphalo-rachidien notamment celles de première génération.

### **3.13.2 Précautions d'emploi et mise en garde :**

- Avant toute prescription de céphalosporines, le médecin doit procéder à un interrogatoire au préalable. Et compte tenu de l'allergie croisée qui peut exister entre les pénicillines et les céphalosporines, ces dernières seront administrées avec prudence chez les malades sensibles à la pénicilline (allergie croisée dans 10 % des cas). Le traitement sera interrompu en cas de réaction allergique.
- En cas d'insuffisance rénale, il conviendra d'adapter la posologie et préférer les céphalosporines à demi-vie courte afin de limiter le risque d'accumulation.
- En cas d'association avec les aminosides et les diurétiques, surveiller la fonction rénale en raison d'une éventuelle potentialisation des effets toxiques rénaux.
- Chez la femme enceinte, il est recommandé de n'utiliser ces produits qu'en cas de réelle nécessité surtout durant le premier trimestre de la grossesse.
- En période d'allaitement, il est conseillé de suspendre cet allaitement car ces molécules passent dans le lait maternel.
- La survenue exceptionnelle d'une diarrhée grave et persistante pendant ou après l'emploi peut être symptomatique d'une colite pseudo-membraneuse et impose l'arrêt du traitement.

### **3.14 Interactions médicamenteuses : [13, 25, 27, 28]**

#### **3.14.1 Alimentation :**

La prise simultanée d'aliment entraîne un retard dans l'absorption de certaines céphalosporines de première génération (céfradine, céfalexine, céfaclor) mais il n'y a pas de modification de l'absorption totale. Avec le céfadroxil et la

céfatrizine, il n'y a pas d'interférence. La biodisponibilité de la céfuroxime et du cefpodoxime est augmentée lorsqu'ils sont administrés au cours ou après le repas.

### **3.14.2 Modification du pH gastrique :**

Une augmentation du pH gastrique : les anti-H<sub>2</sub> (ranitidine) et antiacides (hydroxyde d'aluminium, bicarbonate de sodium) conduisent à une diminution de la biodisponibilité du céfuroxime et du cefpodoxime. En revanche, une diminution de ce pH (pentagastrine) provoque une augmentation de leur biodisponibilité.

### **3.14.3 Avec les probénécides :**

Les probénécides inhibent l'excrétion rénale des céphalosporines. Il réduit leur clairance rénale. En effet, 1 g de probénécides entraîne une diminution de 25 % de la clairance totale du céfixime.

### **3.14.4 Avec les diurétiques :**

L'association des diurétiques puissants du type acide étacrynique (Edecrine\*) et furosémide (Lasilix\*) est à éviter avec les céphalosporines car il y a augmentation de la néphrotoxicité. Si cette association est nécessaire, il faut une surveillance stricte de la fonction rénale.

### **3.14.5 Avec les aminosides (Amikacine) et les aminoglycosides**

#### **(Gentamicine) :**

Comme avec les diurétiques il y a risque de potentialisation de l'effet néphrotoxique.

### **3.14.6 Avec les anticoagulants (Héparine) :**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant et du risque d'hémorragie. Adaptation de la posologie des anticoagulants pendant et après le traitement.

### **3.14.7 Avec les examens de laboratoire :**

➤ **Tests sanguins (test de Coombs) :** les céphalosporines peuvent entraîner la positivité du test de Coombs. Ce phénomène n'a pas de traduction clinique mais

peut rendre plus difficile un groupage sanguin. Enfin une maladie hémolytique pourrait être faussement évoquée.

➤ **Tests urinaires** : Elles peuvent donner des réactions faussement positives lors de la recherche de glucose dans les urines avec des substances réductrices (Clin test), mais non avec des méthodes spécifiques à la glucose oxydase. Elles peuvent aussi interférer avec la recherche des corps cétoniques urinaires.

➤ **Protéines** : l'administration des doses massives de céphalosporines peut entraîner l'apparition de réactions faussement positives lorsque le dosage est fait par l'acide sulfosalicylique.

### 3.15 Monothérapie ou association

Une monothérapie suffit dans la majorité des situations. Le rationnel pour une association d'antibiotiques est donné dans le chapitre consacré aux interactions médicamenteuses. L'association d'antibiotiques n'est pas sans inconvénient :

- Coût plus élevé qu'une monothérapie ;
- Antagonisme parfois in vitro mais pas de corrélation in vitro in vivo
- Faux sentiment de sécurité (le thérapeute risque de poursuivre l'association d'antibiotiques, sans avoir tout fait pour parvenir à un diagnostic qui eut permis de passer à une monothérapie) ;
- Toxicité (deux antibiotiques peuvent cumuler leur toxicité vis-à-vis du foie ou des reins) ;
- La << super infection >> (n'association au spectre large bouleverse les flores naturelles de l'hôte et sélectionne des pathogènes multi résistants qui peuvent être responsables de << super infections >>).

# METHODOLOGIE

## 4. METHODOLOGIE

### 4.1 Cadre et lieu d'étude

L'étude s'est déroulée au CHU Point-G avec une durée d'une semaine par service. Les services concernés étaient :

- Service de maladies infectieuses ;
- Service de médecine interne ;
- Services de chirurgie : chirurgie A et chirurgie B ;
- Service de pneumologie ;
- Service d'urologie.

#### Présentation du CHU Point-G :

L'hôpital du Point G a été construit en 1906. Il est situé sur une colline à laquelle il emprunte son nom. Il a été fonctionnel en 1912 sous l'administration de médecins militaires relevant de la section mixte des médecins et infirmiers coloniaux basés à Dakar (Sénégal). Erigé en hôpital national en 1959, l'hôpital du Point « G » a eu le statut d'établissement public à caractère administratif (EPA) en 1992 doté de personnalité morale et de l'autonomie financière suivant la loi 92.025/A.N.R.M du 05/10/92. En 2002 il est devenu un établissement public hospitalier (EPH) suivant la loi 02-048 du 22 juillet 2002.

Géographiquement l'hôpital est bâti sur une colline située au nord de la ville de Bamako à 8 km du centre-ville, face à la colline de Koulouba, et il reçoit beaucoup de parturientes référées. Il couvre une superficie de 25 hectares.

Il comprend :

- Services des urgences,
- Les services de médecine : Cardiologie, Hématologie, Oncologie médicale, Maladies infectieuses et tropicales, Médecine Interne, Néphrologie, Neurologie, Pneumo-Phtisiologie, Psychiatrie, Gastro-entérologie
- Les services de chirurgie : anesthésie, réanimation, chirurgies (A et B), gynéco-obstétrique, urologie.

➤ Les services médicotechniques : imagerie médicale ; médecine nucléaire, laboratoire d'analyse médicale ; pharmacie hospitalière, anatomo-cyto pathologie le service social, le service de maintenance, la direction constituée par ses composantes (administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières).

➤ Le bloc opératoire dispose de 5 salles d'opérations.

#### **4.2 Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive, à collecte prospective visant à évaluer la qualité de prescription des céphalosporines au CHU du Point-G.

#### **4.3 Période d'étude**

L'étude s'est déroulée de décembre 2020 à juin 2021 soit 7 mois.

#### **4.4 Echantillonnage**

La taille de l'échantillon n'a pas été calculée au préalable. L'échantillonnage a été exhaustif sur l'ensemble des prescriptions comportant au moins un antibiotique sur la période de l'étude. Toutes les prescriptions contenant au moins une céphalosporine ont été considérées. Ainsi le nombre d'ordonnances a été le nombre total obtenu à la fin de la période de collecte.

#### **4.5 Critères d'inclusion**

Ont été inclus :

➤ Toute prescription du CHU Point-G contenant au moins un antibiotique pendant la période d'enquête dans les services ciblés.

#### **4.6 Technique de collecte**

Les données ont été collectées sur une fiche d'enquête individuelle établie pour l'étude (Annexe) qui comprend trois parties essentielles :

- **Les caractéristiques du patient** : il s'agit de toutes informations relatives au patient (nom ; prénom ; âge et le poids du patient).
- **L'identification du prescripteur** : il s'agit de toutes informations permettant d'identifier le prescripteur (titre ; signature ; cachet et date de prescription de l'ordonnance)



- **Les médicaments** : cette partie a permis de vérifier les éléments suivants : noms des céphalosporines utilisées ; la quantité indiquée ; la posologie indiquée ; la durée du traitement. Cette partie a été aussi utilisée pour identifier d'éventuelles interactions médicamenteuses.

#### 4.7 Définition des variables

##### ➤ **Prescription médicale** :

C'est un ordre de délivrance et d'administration de médicaments, en un mot c'est l'acte par lequel le prescripteur rédige une liste de produits ou de mesures hygiéno-diététiques, ou tout autre conseil, susceptible d'atténuer ou de guérir l'affection en cours, ou si cela est possible, de soulager le patient [28]. La prescription est assurée par un professionnel habilité après l'interrogatoire et l'examen du malade (clinique, biologique et complémentaire). On distingue 3 catégories de prescripteur :

❖ **Prescripteurs autorisés** : sont les membres du personnel médical qui sont amenés à utiliser des produits. Ce sont les médecins praticiens hospitaliers

❖ **Prescripteurs ordonnés** : sont des membres du personnel qui prescrivent par ordre d'un prescripteur autorisé. Ce sont : internes, Faisant Fonction d'Internes (FFI). Ils exercent leurs fonctions par délégation et sous la responsabilité directe du praticien dont ils relèvent (chef de service, responsable de structure).

❖ **Prescripteurs avec limitation de prescription** : sont des membres du personnel dont leur prestation est limitée à un certains nombres de produit. Ce sont les infirmiers ou infirmières (Major) ; Sages-femmes.....

❖ **L'ordonnance médicale** : C'est un **document légal** rédigé, daté et signé par un prescripteur autorisé, remis à un patient pour son traitement et qui comporte les modalités et les conditions d'utilisation des médicaments.

Pour être honorée elle doit comporter les éléments suivants :

➤ **Concernant le prescripteur** : son nom, son numéro de téléphone, sa qualité de prescripteur, sa signature, l'identité de l'établissement sanitaire et du service, la date de la rédaction de l'ordonnance.

- **Concernant le patient** : son nom et prénom, son sexe, son âge et son poids.
- **Concernant le médicament** : la dénomination correcte du médicament ou du produit prescrit, sa posologie, son mode d'administration, la durée de traitement (ou le nombre d'unité de conditionnement). Le nombre de renouvellement doit être indiqué si nécessaire par le prescripteur selon la classe des médicaments.
- ❖ **Origine de la prescription** : Il s'agit de préciser si la prescription a été faite dans un service qui relève du domaine de la chirurgie ou du domaine de la médecine et de spécialité médicale.
- ❖ **Médicament** : C'est une préparation utilisée pour prévenir, diagnostiquer, soigner une maladie, un traumatisme ou pour restaurer, corriger, modifier, les fonctions organiques de l'organisme.
- ❖ **Type de médicament** : il s'agit de préciser si le médicament est prescrit en DCI ou en spécialité.
- ❖ **Le nombre moyen de médicament par ordonnance** : c'est le rapport du nombre total de médicament par ordonnance divisé par le nombre total d'ordonnance.
- ❖ **Dosage** : il s'agit de préciser la quantité de(s) principe(s) actif(s) dans la formulation et de vérifier s'il correspond aux références des Résumés des Caractéristiques du Produits (**RCP**).
- ❖ **Voie d'administration** : il s'agit de préciser si le médicament est administré par : voie parentérale ; voie orale ; ou autres.
- ❖ **Posologie** : il s'agit de préciser la fréquence d'administration du médicament et de vérifier si elle correspond aux références des Résumés des Caractéristiques du Produits (**RCP**).
- ❖ **Mono-antibiothérapie** : prescription contenant une seule molécule d'antibiotique.
- ❖ **Bi-antibiothérapie** : prescription contenant deux molécules d'antibiotiques.
- ❖ **Tri-antibiothérapie** : prescription contenant trois molécules d'antibiotiques.

❖ **La qualification du prescripteur** : Il s'agit de déterminer si le prescripteur de l'ordonnance est un :

- Médecin spécialiste ;
- Médecin en cours de spécialisation ;
- Médecin généraliste ;
- Interne ou Faisant Fonction Interne (FFI) ;
- Infirmier ou infirmière.

## **4.8 Catégorisation de l'échantillon**

### **4.8.1 La qualité de prescription :**

Pour juger la qualité de prescription, nous avons subdivisé l'ordonnance en trois rubriques :

- L'identification du patient
- L'identification du prescripteur
- L'identification des céphalosporines prescrites

### **4.9 L'identification du patient**

Pour cette rubrique, quatre éléments devaient figurer sur l'ordonnance (noms, âge, sexe, et poids).

#### **4.9.1 Identification du prescripteur**

Pour cette rubrique, quatre éléments devaient figurer sur l'ordonnance (titre du prescripteur, signature, cachet, date de l'établissement de l'ordonnance).

#### **4.9.2 Identification des céphalosporines prescrites**

Pour cette dernière rubrique quatre éléments devaient figurer sur l'ordonnance (noms de céphalosporine, quantités prescrites, posologies, durée de traitement).

#### **4.9.3 Interactions médicamenteuses :**

Il s'agit de préciser si un médicament (A) modifie la cinétique et/ou les effets pharmacodynamiques d'autres médicaments administrés simultanément. Dans notre cas il s'agit de voir s'il y a dans la prescription un ou des médicaments qui modifient la cinétique ou les effets des céphalosporines. Ces interactions seront classées comme suites :

- **Interaction mineure (précaution d'emploi)** : si les effets réciproques ou non des médicaments en cause de l'interaction sont minimes.
- **Interaction modérée (mise en garde)** : si les effets réciproques ou non des médicaments sont en cause de l'interaction
- **Interaction majeure (contre-indication absolue)** : si les effets sont intenses contre-indiquant l'utilisation simultanée.

#### **4.9.4 Appréciation de la qualité des prescriptions**

- La qualité des prescriptions a été appréciée selon les règles de bonne prescription.
- La présence des paramètres suivants a été vérifiée :
  - Qualification du prescripteur ;
  - Signature et cachet du prescripteur ;
  - Nom et/ou prénom du patient ;
  - Age du patient ;
  - Sexe du patient ;
  - Poids du patient ;
  - Nom du médicament prescrit ;
  - Date de prescription ;
  - Forme galénique du médicament ;
  - Dosage du médicament ;
  - Posologie du médicament ;
  - Voie d'administration du médicament
  - Durée de traitement ou le nombre de renouvellement ou la quantité du médicament prescrits.

#### **Un barème a été établi pour juger la qualité des prescriptions :**

L'absence de chacun de ces éléments correspondais à zéro (0) point. Au total, l'ordonnance était notée sur 16 points répartis comme suit :

Nom et/ou prénom du patient ..... 1 point  
Age du patient..... 1 point

Sexe du patient.....	1 point
Poids du patient.....	1 point
Cachet du prescripteur.....	1 points
Signature du prescripteur.....	1 point
Date de prescription.....	1 point
Lisibilité de l'ordonnance.....	1 point
Posologie du médicament .....	1,5 points
Dosage du médicament.....	1,5 points
Interactions médicamenteuses.....	4 points repartis comme suite :
Absence d'interaction .....	4 points
Interaction mineure.....	3 points
Interaction modérée.....	2 points
Interaction majeure.....	0 point

Ainsi les prescriptions ont été classées en trois catégories en fonction du nombre de points :

Mauvaise prescription = 0 – 11 points

Prescription acceptable = 12– 14 points

Bonne prescription = 15– 16 points

#### **4.10 Considérations éthiques**

##### **4.10.1 Confidentialité**

Les fiches de collecte étaient anonymes. Nous avons pris le soin de n'enregistrer aucune information concernant les noms, l'adresse et le contact des patients propriétaires des ordonnances et des prescripteurs qui les avaient établies. Toutes les informations retenues sur notre fiche étaient celles qui figuraient sur les ordonnances et qui étaient essentielles pour notre étude. Nous avons au préalable obtenu le consentement verbal des titulaires ou des personnes ayant été déléguées des ordonnances.

#### **4.10.2 Approbation du chef de service et encadreur**

Nous avons au préalable obtenu l'accord des différents chefs des services concernés pour débiter l'enquête. Et tous les résultats obtenus ont au préalable été approuvés avant utilisation pour notre étude.

#### **4.11 Saisies et analyse des données**

La saisie des données s'est faite à l'aide du logiciel Microsoft Word, Excel 2016. Quant à l'analyse des données, elle s'est faite à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 21 pour Windows.

# RESULTATS

## 5. RESULTATS

### 5.1 Identification du patient

#### 5.1.1 Indication de l'âge du patient

**Tableau 1** : Répartition des ordonnances récoltées selon la présence de l'âge.

Présence d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	61	47,3
<b>Non</b>	<b>68</b>	<b>52,7</b>
Total	129	100,0

L'âge du patient a figuré sur 47,3% des ordonnance récoltées.

**Tableau 2** : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Age par intervalle	Effectif	Pourcentage %
[0-30 ans [	12	19,7
[30 -45 ans [	13	21,3
[45-65 ans [	<b>25</b>	<b>41,0</b>
<b>65 ans ou plus</b>	11	18,0
<b>Total</b>	61	100,0

La tranche d'âge la plus représentée, soit 41% était la tranche de [45-65ans [. La moyenne d'âge était de 22 ans avec minimum de 10 ans et un maximum de 87 ans.



### 5.1.2 Indication du sexe du patient

**Tableau 3** : Répartition des ordonnances selon l'indication du sexe des patients.

Indication sexe	Effectif	Pourcentage
<b>Oui</b>	<b>125</b>	<b>96,9</b>
Non	4	3,1
Total	129	100

Le sexe était indiqué dans la majorité des ordonnances soit 96,9%.

Sexe	Effectif	Pourcentages (%)
Masculin	61	48,9
<b>Féminin</b>	<b>64</b>	<b>51,1</b>
Total	125	100,0

**Tableau 4** : Répartition des patients selon le sexe.

Le sexe féminin était majoritaire avec 51,1%.

### 5.1.3 Indication du poids du patient

**Tableau 5** : Répartition des ordonnances récoltées selon que la présence du poids.

Présence du poids du patient	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	4	3,1
<b>Non</b>	<b>125</b>	<b>96,9</b>
Total	129	100,0

Seules 3,1% des ordonnances récoltées avaient le poids du patient.

## 5.2 Les fréquences de prescription

### 5.2.1 Fréquence de prescription par service de collecte.

**Tableau 6 :** Répartition des ordonnances récoltées par service au CHU Point G.

Services	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Maladies Infectieuses</b>	<b>42</b>	<b>32,5</b>
Chirurgie B	27	20,9
Chirurgie A	20	15,5
Urologie	18	14,0
Médecine Interne	12	9,3
Pneumologie	10	7,8
Total	129	100,0

Le service des maladies infectieuses avait le plus prescrit avec 32,6% des prescriptions.

### 5.2.2 Fréquence de prescription des céphalosporines.

**Tableau 7 :** Fréquence des céphalosporines parmi les antibiotiques.

Présence céphalosporines	Effectif	Pourcentages (%)
<b>Céphalosporines</b>	<b>129</b>	<b>20,1</b>
Autres ATB	512	79,9
Total	641	100,0

Les céphalosporines étaient prescrites dans 20,1% des ordonnances d'antibiotiques récoltées.

### 5.2.3 Nature de la prescription

**Tableau 8 :** Répartition des céphalosporines prescrites au CHU Point-G selon la nature de la prescription.

Nature de la prescription	Effectif	Pourcentage (%)
DCI	83	64,3
Spécialité	46	35,7
Total	129	100,0

La plupart des céphalosporines, soit 64,3% était prescrite en DCI.

### 5.2.4 Prescription de céphalosporines

**Tableau 9 :** Génération de céphalosporines.

Génération	Molécules	Effectif	Pourcentage (%)
C 3 G	Ceftriaxone	84	65,0
	Céfotaxime	32	24,8
	Céfixime	9	7,0
C 1 G	Céfazoline	2	1,6
C 2 G	Céfoxitine	2	1,6
Total		129	100

Les céphalosporines de troisième génération étaient les plus fréquentes (96,8%), avec une préférence pour la ceftriaxone qui était la molécule la plus prescrite avec 65%.

### 5.2.5 Indication de la voie de la voie d'administration utilisée

**Tableau 10 :** Répartition des céphalosporines prescrites selon la voie d'administration choisie.

Voie d'administration	Effectif	Pourcentage (%)
Orale	9	7,0
<b>Parentérale</b>	<b>120</b>	<b>93,0</b>
Total	129	100

La voie parentérale a été la plus représentée avec 93.0%.

### 5.2.6 Indication de la posologie

**Tableau 11 :** Répartition des ordonnances selon l'indication de la posologie.

Présence de la posologie	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Oui</b>	<b>76</b>	<b>58,9</b>
Non	53	41,1
Total	129	100,0

Plus de la moitié soit 58,9% des ordonnances reçues avaient mentionné la posologie des céphalosporines.

### 5.2.7 La durée de traitement

**Tableau 12 :** Répartition des ordonnances selon l'indication de la durée du traitement.

Présence de la durée	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Oui</b>	<b>78</b>	<b>60,5</b>
Non	51	39,5
Total	129	100,0

Plus de la moitié des ordonnances soit **60,5%** avait inscrit la durée de traitement des céphalosporines.

### 5.3 Interactions médicamenteuses

#### 5.3.1 Le nombre de médicament par ordonnance.

**Tableau 13** : Répartition des ordonnances selon le nombre de médicaments.

Nombre de médicaments	Effectif	Pourcentage (%)
1	23	17,8
2	22	17,1
<b>3</b>	<b>32</b>	<b>24,8</b>
4	27	20,9
5	16	12,4
6	5	3,9
7	2	1,6
8	2	1,6
Total	129	100,0

L'association de 3 médicaments soit 24,8% était la plus utilisée. Le nombre moyen de médicaments par ordonnance était de 3,18 avec un minimum d'un (1) médicament par ordonnance et un maximum de huit (8) médicaments par ordonnance.

### 5.3.2 Mode d'utilisation des Céphalosporines

**Tableau 14 :** Répartition des ordonnances analysées selon le mode d'utilisation des céphalosporines avec d'autres antibiotiques.

<b>Mode d'utilisation</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages (%)</b>
<b>Mono antibiothérapie</b>	<b>89</b>	<b>69,0</b>
Bi antibiothérapie	31	24,0
Tri antibiothérapie	9	7,0
<b>Total</b>	<b>129</b>	<b>100,0</b>

La majorité des prescriptions soit 69% était des mono antibiothérapie.

**Tableau 15 : Répartition des associations de céphalosporines avec d'autres**

<b>Céphalosporines</b>	<b>ABT associées</b>	<b>N</b>	<b>Total</b>
Céfazoline	Métronidazole	01	01
Céfixime	Métronidazole	01	01
	<b>Amikacine</b>	<b>05</b>	
Cefotaxime	Gentamicine	01	
	Métronidazole	03	14
	<b>Métronidazole-Ciprofloxacine</b>	<b>05</b>	
Ceftriaxone	Amikacine	01	
	Amoxicilline	01	
	Céfixime	01	
	Ciprofloxacine	03	
	Cotrimoxazole	02	23
	Gentamicine	<b>01</b>	
	<b>Métronidazole</b>	<b>11</b>	
	Métronidazole-Amoxicilline	01	
	Métronidazole-Azithromycine	01	
	Métronidazole-Fusidate de sodium	01	
Métronidazole-Gentamicine	01		
<b>Totales</b>		<b>39</b>	<b>39</b>

e a été la plus prescrite en association.

**Tableau 16 :** Répartition des ordonnances, selon la présence de risque d'interaction médicamenteuse.

Présence de risque d'interaction	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	27	20,9
<b>Non</b>	<b>102</b>	<b>79,1</b>
Total	129	100,0

Parmi les ordonnances récoltées, 20,9% ont présenté un risque d'interaction médicamenteuse.



**Tableau 17 :** Répartition des associations d'antibiotiques en fonction des services.

Services	Céphalosporines	Antibiotiques associés	Nombre a	Totales
SMIT	Céfotaxime	Amikacine	03	05
		Métronidazole	01	
		Métronidazole-Ciprofloxacine	01	
	Ceftriaxone	Amikacine	01	11
		Ciprofloxacine	01	
		Cotrimoxazole	01	
		Gentamicine	01	
		Métronidazole	05	
	Ceftriaxone	Métronidazole-Amoxicilline	01	02
		Métronidazole-Azithromycine	01	
Céfotaxime		Amikacine	02	
Cotrimoxazole		01		
Médecines internes	Ceftriaxone	Métronidazole	02	04
		Métronidazole-Fusidane	01	
		Amoxicilline	01	
Chirurgie A	Ceftriaxone	Métronidazole	01	03
		Métronidazole-Gentamicine	01	
		Métronidazole	01	
Chirurgie B	Céfazoline	Métronidazole	01	02
		Métronidazole-Ciprofloxacine	01	
	Ceftriaxone	Métronidazole	02	
Urologie	Ceftriaxone	Métronidazole	01	03
		Céfixime	01	
		Ciprofloxacine	02	
Pneumologie	Céfotaxime	Gentamicine	01	02
		Métronidazole	01	

Le service des maladies infectieuses était le plus représenté avec 40% en terme d'association d'antibiotiques et l'association Ceftriaxone-Métronidazole a été utilisée 5 fois dans ce service.

**Tableau 18 :** Association d'antibiotique à risque d'interaction médicamenteuses.

Service	Céphalosporines	Antibiotiques	Nombres	Total
	Céfotaxime	Amikacine	03	
SMIT	Ceftriaxone	Amikacine	01	04
Médecine interne	Céfotaxime	Amikacine	02	02
Chirurgie A	Ceftriaxone	Métronidazole- Gentamicine	01	01
Pneumologie	Céfotaxime	Gentamicine	01	01
Total			08	08

L'association Céfotaxime-Amikacine était la plus représentée.

**Tableau 19 :** Répartition des Prescription d'association des céphalosporines avec d'autres médicaments Selon la présence d'un risque d'interaction médicamenteuses en fonction des services pendant la période de collecte.

Services	Céphalosporines	Molécules associées	N	Pourcentages %
Maladies infectieuses	Céfotaxime	Calcium	01	4,7
		Héparine	01	4,7
	Ceftriaxone	Furosémide	01	4,7
Médecine interne	Céfotaxime	Enoxaparine	01	4,7
		Calcium-Calciparine	01	4,7
	Ceftriaxone	Enoxaparine	02	9,7
Chirurgie A	Céfotaxime	Enoxaparine	01	4,7
	Ceftriaxone	Héparine-Furosémide	01	4,7
Chirurgie B	Céfazoline	Enoxaparine	01	4,7
	Ceftriaxone	Enoxaparine	01	4,7
Urologie	Ceftriaxone	Aspirine (AAS)	01	4,7
		Enoxaparine	02	9,7
Pneumologie	Céfotaxime	Calcium	01	4,7
		Enoxaparine	02	9,7
	<b>Ceftriaxone</b>	<b>Enoxaparine</b>	<b>03</b>	<b>14,5</b>
<b>Totales</b>			<b>21</b>	<b>100</b>

Les interactions des céphalosporines avec l'Enoxaparine étaient la plus fréquente et le service de Pneumologie avait le plus grand nombre d'interactions des cas pendant la période de collecte.

**Tableau 20** : Fréquences des interactions céphalosporines-médicaments associés

Degré de risque	Effectifs	Pourcentage (%)
<b>Mineur (précaution d'emploi)</b>	<b>15</b>	<b>55,6</b>
Modéré (mise en garde)	8	29,6
Majeur (contre-indication absolu)	4	14,8
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>100</b>

La plupart des interactions des céphalosporines médicaments associés soit 55,6% était des interactions mineures.

**Tableau 21** : Répartition de l'interaction majeure par association.

Risque majeur	Effectifs	Pourcentages (%)
<b>Céfotaxime -Amikacine-Calcium</b>	<b>2</b>	<b>50</b>
Céfotaxime -Gentamicine- Calcium	1	25
Céfixime-Calcium	1	25
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

L'interaction majeure la plus représentée dans notre, soit 50% était l'interaction Céfotaxime-Amikacine-Calcium.

## 5.4 Qualité de l'ordonnance

**Tableau 22 :** Répartition des ordonnances récoltées selon la qualité de prescription.

<b>Appréciation</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Mauvaise	13	10,1
<b>Acceptable</b>	<b>85</b>	<b>65,9</b>
Bonne	31	24,0
Total	129	100,0

La plupart des ordonnances soit 65,9% a été jugée acceptable quant à la qualité de prescription des céphalosporines.

# **COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

## 6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Notre étude a porté sur l'analyse de la prescription des céphalosporines au CHU du Point-G allant de Décembre 2020 à juin 2021.

Cette étude avait pour objectif général d'Analyser la prescription des céphalosporines au CHU Point-G.

Les données ont été recueillies dans les services concernés par notre étude sur les ordonnances élaborées pendant les consultations journalières des malades ambulatoires et les visites médicales des malades hospitalisés.

Les résultats obtenus ont fait l'objet de nos commentaires et discussions.

Pour les commentaires de nos résultats, à notre connaissance il n'y a pas eu suffisamment de document sur les études similaires portant sur l'utilisation des céphalosporines proprement dites.

### 6.1 Identification du patient :

#### ▪ Age du patient

L'âge du patient n'avait été indiqué que sur **47,3%** des ordonnances récoltées. Les adultes de 45 ans et plus étaient les représentés avec **59%**.

EPOTE.E trouvait 13,4% en 2014 et KONATE.A en 2005 trouvait que l'âge du patient ne figurait que sur 8,3% des ordonnances.

Cette différence de résultats peut s'expliquer par le fait que notre collecte des données a été faite dans les services de prescriptions au près des prescripteurs et les différents paramètres ont été expliqué aux prescripteurs avant le début de la collecte des données.

#### ▪ Sexe du patient

Le sexe était indiqué dans 96,9% des cas.

#### ▪ Poids du patient

Seules 3,1% des ordonnances récoltées pendant la période d'étude avaient pris en compte le poids du patient.

EPOTE.E et KONATE.A trouvaient que le poids ne figurait respectivement que sur 5,2% et 0,6% des ordonnances récoltées.

Cette faible fréquence observée dans ces trois études, résulterait du fait que le poids ne soit pas toujours systématique pour la prescription. Exception faite chez les personnes obèses et les jeunes enfants chez qui le poids permettrait l'adaptation posologique des antibiotiques.

## 6.2 Fréquences de prescription

### ▪ Services de prescription

Le **service des maladies infectieuses et tropicales** était celui qui avait le plus prescrit les céphalosporines avec **32,6%** des ordonnances, 20,9% provenaient du service de la chirurgie B, 15,5% du service de la chirurgie A et 14% du service d'urologie. En effet au CHU du Point-G, ces quatre services prescrivent quotidiennement les céphalosporines.

**Le service des maladies infectieuses et tropicales** est un service de référence en matière de prise en charge et de suivi des malades atteints d'une maladie infectieuse. Ce qui pourrait justifier, que ce service soit autant répété dans notre étude.

**Aux services de chirurgies**, la prescription de céphalosporines a pour objectifs de réduire l'incidence des infections post opératoire. La fréquence de prescription des céphalosporines serait liée à la fréquence et la nature septique des interventions chirurgicales. Les collectes des données aux seins des services de chirurgie A et B ont été fait pendant leur garde d'urgence ce qui pourrait justifier leur prescription élevée de céphalosporines.

### ▪ Fréquence de prescription des céphalosporines parmi les antibiotiques

Nous avons recensé 641 ordonnances d'antibiotiques parmi les quelles 129 ordonnances soit **20,1%** contenaient au moins une céphalosporine. La prescription courante des céphalosporines en médecine communautaire ou hospitalière serait liée à spectre qui s'élargisse avec les générations et qui conditionnent leur efficacité dans le traitement de nombreuses infections bactériennes. Sur ce s'ajoute leur grande sécurité d'emploi. En effet outre des



manifestations allergiques et des troubles digestifs bénins, ces antibiotiques sont en général bien tolérés par l'organisme.

#### ▪ **Nature de prescription des céphalosporines :**

Après analyse des données, nous avons constatés que la prescription des céphalosporines était majoritairement en DCI, soit **64,3%** des cas. EPOTE.E et KONATE.A trouvaient que la prescription des antibiotiques en DCI était plus importante avec 85,8% et 92,7% dans leur étude respective.

Cette importante utilisation des céphalosporines en DCI pourrait s'expliquer par la mise en œuvre de la politique de l'initiative de Bamako.

#### ▪ **Génération de céphalosporines**

Les céphalosporines de troisième génération étaient les plus fréquente avec une préférence pour la ceftriaxone était la molécule la plus prescrite avec 65%. Ont suivis, le Céfotaxime avec 24,8% et le Céfixime avec 5,4%. EPOTE.E avait trouvé aussi que la Ceftriaxone était la plus prescrites des molécules de céphalosporines avec 15,8% des prescriptions d'antibiotiques au CHU du Point-G en 2014.

Ces trois molécules sont fréquemment prescrites en milieu hospitalier, à cause de leurs diverses indications en antibioprofylaxie et en antibiothérapie en matière d'infection bactérienne.

#### ▪ **Voie d'administration**

Dans notre étude, nous avons constaté une préférence pour la voie intraveineuse. En effet **93%** des céphalosporines prescrites étaient administre par voie parentérale. EPOTE.E, en 2014 au CHU du Point-G avait aussi noté une préférence pour la voie parentérale avec 63%.

Cette préférence de la voie parentérale peut s'expliquer par le fait que la plupart des céphalosporines ne résiste pas aux effets du tube digestif, c'est pourquoi ils sont le plus souvent administrés par voie parentérale.

### ▪ Posologie des céphalosporines

C'est l'ensemble des modalités prise d'un médicament. Elle indique au patient comment prendre ses médicaments. La posologie des céphalosporines était inscrite sur **58,9%** des ordonnances récoltées.

EPOTE.E trouvait 57,9% dans une étude similaire en 2014 au CHU du Point-G et DOUDE.H avait trouvé 65,5% 2003 à l'hôpital liberté de Ndjamena.

Les médicaments administrés par voie parentérale sont très souvent destinés aux malades hospitalisés. Ces malades bénéficient d'un suivi particulier par le médecin lui-même qui contrôle de près l'administration et vérifie de même les modalités de prise. Ceci pourrait justifier pourquoi 41.1% des ordonnances n'avait pas pris en compte la posologie.

### ▪ Durée de traitement des céphalosporines

Plus de la moitié des ordonnances récoltées, soit **60,5%** avait indiqué la durée du traitement. EPOTE.E en 2014 trouvait 59,1% et KONATE.A en 2005 trouvait 50,4% dans des études similaires.

En réalité la durée d'un traitement d'antibiotique (céphalosporines) est variable. Elle dépend du type d'infection traitée, mais aussi de l'évolution de la maladie. Il est donc difficile de définir avec exactitude la durée du traitement.

## 6.3 Interactions médicamenteuses

### ▪ Nombre de médicament par ordonnance :

L'association des 3 médicaments aux antibiotiques soit 24,8% était la plus utilisée. Le nombre moyen de médicament par ordonnance était de 3,18 avec un minimum d'un (1) médicament par ordonnance et un maximum d'huit (8) médicaments par ordonnance. EPOTE trouvait que 56.2% ces ordonnances contenaient un seul médicament.

### ▪ Mode d'utilisation avec d'autre antibiotique :

C'est la **mono antibiothérapie** qui a été la souvent observé dans notre étude avec une fréquence de **69%** des ordonnances analysées. Les associations d'autres antibiotique avec les céphalosporines ont représentés 31% des ordonnances. La bi

antibiothérapie représentait **77,5%** des associations et 22,5% en tri antibiothérapie.

EPOTE.E trouvait aussi une préférence pour la mono antibiothérapie en 2014 avec 64,2% des cas.

Les résultats de KIOUBA [45] en 2002, montraient plutôt une préférence pour les associations avec 58.5% des cas.

Ces différents résultats montrent que les antibiotiques (céphalosporines) sont fréquemment utilisés en association en milieu hospitalier.

La **Ceftriaxone** était la molécule de céphalosporine la plus utilisée en association avec d'autres antibiotiques avec 60% des cas d'associations puis la **Céfotaxime** avec 35% des associations pendant la période de collectes des données.

L'association **Ceftriaxone- Métronidazole**, est revenu 11 fois soit 27,5% était la plus. Théoriquement c'est une association synergique, qui unie deux antibiotiques bactéricides. Ces deux antibiotiques ont des sites d'action différents chez la bactérie ; donc accélère la vitesse de destruction de la bactérie.

Par ailleurs l'addition de leur spectre respectif permet de couvrir plusieurs bactéries et donc d'avoir un maximum de chance de traiter l'infection.

L'association ceftriaxone -métronidazole a été fréquemment utilisé au service des maladies infectieuses et tropicale certainement pour une antibiothérapie plus rapide et plus efficace avec moins d'effet secondaire.

#### ✓ **Les associations d'antibiotiques à risque**

Les associations d'antibiotiques confortent et sécurisent le prescripteur dans son choix thérapeutique. Cependant elles ne se limitent pas seulement à une addition ou amplification des effets.

En effet, une association d'antibiotique peut aboutir à un échec par antagonisme d'action ou alors augmente le risque des effets indésirables.

L'associations **Céfotaxime-Amikacine** ; **Ceftriaxone-Amikacine** ; **Céfotaxime-Gentamicine**. Ces associations nécessitent une prudence d'utilisation, car elles augmentent le risque de toxicité rénale.

### ▪ Interaction médicamenteuse avec d'autres médicaments.

Certaines associations entre céphalosporines et d'autres médicaments associés ont retenu notre attention. En effet 16,3% des ordonnances traitées présentaient un possible risque d'interaction médicamenteuse.

EPOTE.E trouvait 4,9% de risque d'interactions médicamenteuses.

Nous avons recensé trois (3) catégories d'interaction.

✓ La première soit **55,6%** étaient des **interactions mineures**.

Il s'agit des interactions céphalosporines-anticoagulants (**Enoxaparine**) qui peuvent induire un risque d'hémorragie à usage prolongé.

✓ La seconde était dans la catégorie des **interactions modérées**.

Elles ont concerné **29,6%** des cas d'interaction à risque. Il s'agit des associations Céphalosporines-Diurétique (**furosémide**); qui potentialisent le risque de toxicités rénale. Des précautions peuvent être prises pour minimiser les effets de ce type d'interaction, notamment l'adaptation de la posologie; la durée de traitement; et du rythme d'administration des médicaments.

✓ La dernière catégorie, était des **interactions majeures**.

Elles ont concerné 14,8% des associations à risque il s'agit des associations céphalosporines-Calcium. Ce sont des associations déconseillées, car elles entraîneraient une formation de **sel de calcium** dans les tissus mous notamment dans les poumons et les vaisseaux sanguin.

Toutes ces interactions ne sont pas toujours significatives en clinique. D'autres facteurs (état physiologique, régime alimentaire) peuvent favoriser la survenu de ces signes cliniques. Le médecin après examen minutieux du malade peut choisir de poursuivre le traitement avec ces interactions si le risque encouru est jugé faible.

### 6.4 Qualité de prescription

Les ordonnances dont la qualité avait été jugé bonne ont représentées 24% des ordonnance récoltées dans étude. Ces ordonnances avaient obtenu une note globale comprise entre 15-16/16. EPOTE.E avait trouvé 16,2% d'ordonnances conformes en 2014 au CHU du Point-G.

La plupart des ordonnances, soit 65,9% était jugée de qualité acceptable.

# CONCLUSION

## 7. CONCLUSION

Notre étude s'est déroulée de juin 2020 à juin 2021 au CHU du Point-G. Nous avons recensé 641 prescriptions, dont 20,1% de céphalosporine. Le service des maladies infectieuses et tropical, a prescrit le plus avec 32,6%. La Ceftriaxone a été la molécule la plus prescrite avec 65,1%. Certaines associations médicamenteuses présentaient des risques d'interactions majeures, elles concernaient l'association Céphalosporines-Calcium. Les ordonnances ont été globalement jugée acceptables. Cette première phase a ciblé les services de prescription, il serait souhaitable de continuer avec ces travaux dans les services de dispensations, cliniques, et biologique en incluant les données d'étude de sensibilité.

# RECOMMAN DATIONS

## 8. RECOMMANDATIONS

Nous ne saurons terminer notre travail sans formuler quelques recommandations.

### ❖ **Aux autorités sanitaires :**

- De renforcer la surveillance des antibiotiques, par une mise en place d'un système de suivi de la prescription de tous les antibiotiques.
- De promouvoir la tenue des rencontres scientifiques dans le cadre du renforcement de la formation des prestataires hospitaliers en matière de prescription rationnelle des antibiotiques
- Rendre accessible les dispositifs et les réactifs du laboratoire.

### ❖ **Aux prescripteurs hospitaliers :**

- De mettre plus de rigueur dans la rédaction de l'ordonnance en inscrivant tous les éléments qui caractérisent le patient, le prescripteur, et les médicaments prescrits.
- Basé les prescriptions d'antibiotiques sur les résultats de tests de laboratoires.
- De s'assurer de la bonne observance des patients à travers des conseils prodigués aux malades sur les règles de bons usages des antibiotiques.

### ❖ **Aux biologistes :**

- De rendre accessible à temps les résultats d'étude de la sensibilité.

### ❖ **Aux pharmaciens :**

- De jouer leur rôle d'éducateur de sante, en sensibilisant les professionnels de santé et les usagers des risques liés aux mauvais usages des antibiotiques.
- De s'assurer de la disponibilité des antibiotiques.



## REFERENCES

1. **BERTRAND X., COSTA, PINA P.** Surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les bactériémies. *Med. Mal. Infect.* 2005, vol 35 n°6 pp 329-334.
2. **J-C. DESENCLOS, H De VALK.** *Médecine et Maladies infectieuses*, vol 35 n°2 pages 49-61 (Février 2005)
3. **OMS/Europe**, rapport publié le 01/05/2017 sur la consommation d'antibiotiques dans 11 pays non membre de l'Union Européenne et en Kosovo.
4. **Rapport Agence National de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : La consommation d'antibiotiques en France en 2016.** Publié en décembre 2017 p.7
5. **Pan African Medical Journal** : Evaluation des prescriptions au service des urgences de HMIMV de Rabat.
6. **Direction de la pharmacie et du médicament.** Article Original : Prescription d'antibiotiques au Mali en 2004 ; *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie* 2014, Tome 3. P: 3-4
7. **Bertram T., Summers R.S.** Drug prescribing for TPN patients at a teaching hospital serving a developing community
8. **Elteheavy M.M. Elbokl M.A., Abdel Fattah S.A. Sabbour M.S.** The pattern of ant microbial use in general hospitals in Egypt. *Chimiothérapie*. 1988, 7, 387-392.
9. **AZELE FERON** sur la prescription des antibiotiques.
10. **Pierre HAUSFATER**, L'usage rationnel des antibiotiques dans les infections communautaires. Service d'accueil des urgences, CHU Pitié-Salpêtré, Paris, France
11. **Duval J., Soussy C.J.**, comment choisir et prescrire un traitement antibiotique. In: *Abrégé d'antibiothérapie*. Masson ed. Paris. 1977, 65-71.

12. **Fleming A.** On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol.* 1929; 10:226–36.
13. **Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, et al.** Penicillin as a chemotherapeutic agent. *The Lancet.* 1940; 236:226–8.
14. **Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros M-F, Drapier N, Miller M, et al.** Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health.* 2018; 6:619–29.
15. **Shockman GD, Barrett JF.** Structure, function, and assembly of cell walls of gram-positive bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 1983; 37:501–27.
16. **Costerton JW, Ingram JM, Cheng KJ.** Structure and function of the cell envelope of gram-negative bacteria. *Bacteriol Rev.* 1974; 38:87–110.
17. **Waxman DJ, Strominger JL.** Penicillin-binding proteins and the mechanism of action of beta-lactam antibiotics. *Annu Rev Biochem.* 1983; 52:825–69.
18. **Yoshimura F, Nikaido H.** Diffusion of beta-lactam antibiotics through the porin channels of *Escherichia coli* K-12. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 27:84–92.
19. **Bo G. Giuseppe Brotzu** and the discovery of cephalosporins. *Clin Microbiol Infect.* 2000; 6:6–9.
20. **Newton GG, Abraham EP.** Cephalosporin C, a new antibiotic containing sulphur and D-alpha-aminoadipic acid. *Nature.* 1955; 175:548.
21. **Loder B, Newton GGF, Abraham EP.** The cephalosporin C nucleus (7-aminocephalosporanic acid) and some of its derivatives. *Biochem J.* 1961; 79:408–16.

- 22. Kato Y, Takahara S, Kato S, Kubo Y, Sai Y, Tamai I, et al.** Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 (Abcc2) in molecular weight-dependent biliary excretion of beta-lactam antibiotics. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2008; 36:1088–96.
- 23. Dailly E, Verdier M-C, Deslandes G, Bouquié R, Tribut O, Bentué-Ferrer D.** [Level of evidence for therapeutic drug monitoring of ceftriaxone]. *Thérapie.* 2012; 67:145–9.
- 24. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al.** Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015; 41:1411–23.
- 25. Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, Darmon M, Ducheyron D, Gaillot T, et al.** Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care: Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR) French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP) the French Dialysis Society (SFD). *Ann Intensive Care.* 2015; 5:58.
- 26. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J.** The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011; 50:99–110. 137.
- 27. McColm AA, Ryan DM.** Comparative pharmacokinetics of ceftazidime in fibrin clots and cardiac vegetations in rabbits with *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 27:925–7.
- 28. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F.** Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2009 ;48 :89–124.
- 29. Nelson K, Hemarajata P, Sun D, Rubio-Aparicio D, Tsivkovski R, Yang S, et al.** Resistance to Ceftazidime-Avibactam Is Due to Transposition of KPC in a Porin-Deficient Strain of *Klebsiella pneumoniae* with Increased Efflux Activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61.

- 30. Poole K.** Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10:12–26.
- 31. Jevons MP.** “Celbenin” - resistant Staphylococci. *Br Med J.* 1961; 1:124–5.
- 32. Abraham EP, Chain E.** An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. *Nature.* 1940; 146:837.
- 33.** [www.bacteriologie.net](http://www.bacteriologie.net)
- 34. FRANCOIS.J, CHOMARAT.M, WEBER.M, GERARD.A.** De l’antibiogramme a la prescription. BIOMERIEUX, 2ieme édition, 2003 ; p341-348
- 35. LE MINOR L., VERON M.** Bactériologie Médicale, 1989, Flammarion :1107 p.
- 36. YALA D., MERAD. A. S., MOHAMEDI.D., OUAR-KORICHIM.N.** Médecine du Maghreb 2001, n°91 : p5-12
- 37. THABAUT A., MEYRAN M.** –Nouvelles bêtalactamines. Essai de classification relation-structure-activité. Bull. Anc. Elèves, I.P.,1983,9-17
- 38. EPOTE.E,** Analyse pharmaceutique de la prescription des antibiotiques à la pharmacie hospitalière du chu point-g, thèse de pharmacie 2014.
- 39. Kassoum F. DIARRA,** Prescription, dispensation et disponibilité des antibiotiques au Centre Hospitalier universitaire du point G, thèse de pharmacie 2007.
- 40. N’Daw Aissata KONATE,** Etude de la prescription et de la dispensation des antibiotiques à l’hôpital Gabriel Touré, thèse de pharmacie, 2004-2005.
- 41. Hassan DOUDE,** Evaluation de la prescription et de la dispensation des antibiotiques à l’hôpital de la liberté de N’Djamena THAD. Thèse de pharmacie, 2009.
- 42. KDIGO. 2012.** [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
- 43.** [https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-lenveloppe-cellulaire-des-bacteries-Gram-positives-A-et\\_fig1\\_30514640](https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-lenveloppe-cellulaire-des-bacteries-Gram-positives-A-et_fig1_30514640)

44. [https://www.antibiotique.eu/uploads/1/1/2/6/1126000/4736405\\_orig.jpg](https://www.antibiotique.eu/uploads/1/1/2/6/1126000/4736405_orig.jpg)

45. **Jean-Claude KIOUBA**, l'usage des antibiotiques en milieu hospitalier, Thèse de pharmacie, 2002.

**ANNEXES**

**ANNEXE N1 : Fiche d'enquête**

**Collecte des données figurant sur l'ordonnance**

Service de provenance..... Date de la collecte : .../.... /....

**I- Conformité de l'ordonnance**

**- Identité du patient**

1. L'ordonnance comporte t'elle les noms et prénoms du patient ?

Oui  Non

1. L'âge du patient figure t'il sur l'ordonnance ?

Oui  Non

Si oui quel est l'âge patient ?.....

2. Le sexe du patient est-il inscrit sur l'ordonnance ?

Oui  Non

Si oui quel est le sexe du patient ?

Masculin  Féminin

3. Le poids du patient est-il inscrit sur l'ordonnance ?

Oui  Non

**- Identité du prescripteur**

4. Le titre du prescripteur est-il inscrit sur l'ordonnance ?

Oui  Non

5. L'adresse du prescripteur figure t'il sur l'ordonnance ?

Oui  Non

6. Le cachet du prescripteur figure t'il sur l'ordonnance ?

Oui  Non

7. L'ordonnance est-elle signée par son auteur ?

Oui  Non

**- Date et qualité de l'ordonnance**

8. La date de la prescription est-elle inscrite sur l'ordonnance ?

Oui  Non

9. Les dimensions de l'ordonnance obéissent-elles aux normes internationales ?

Oui  Non

10. L'ordonnance est-elle lisible ?

Oui  Non

11. La dose selon les références RCP est-elle inscrite sur l'ordonnance ?

Oui  Non

12. La durée (ou nombre de renouvellement) est-elle inscrite sur l'ordonnance ?

Oui  Non

13. La posologie selon les références est-elle inscrite sur l'ordonnance ?

Oui  Non

14. La voie d'administration est-elle inscrite sur l'ordonnance ?

Oui  Non

15. Sous quelle(s) forme est/sont prescrit(s) le(s) céphalosporine(s) ?

DCI  Spécialité

16. Quel est le nombre de médicaments prescrits sur l'ordonnance ?

1 à 3  4 à 6  7 et Plus

**II- Analyse de la prescription**

	Céphalosporines prescrites		Autres antibiotiques
Désignation (s)			
Présentation (s)			
Dosage(s)			
Voie (s) d'administration (s)			
Posologie (s)			
Quantité (s) prescrite (s)			
Durée du traitement			
Autres médicaments associés			



17. Y a-t-il des interactions médicamenteuses entre les céphalosporines et les autres médicaments prescrits ?

Oui  Non

Si oui quels sont les interactions des céphalosporines avec les autres médicaments prescrits sur l'ordonnance ?

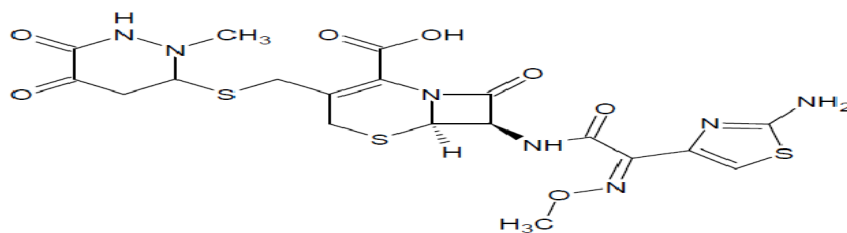
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

18. Quels est le type d'interaction établi ?

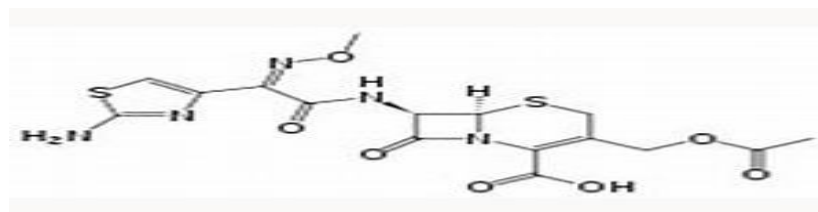
.....  
.....

**ANNEXE N2: Structures moléculaires des céphalosporines rencontrés dans notre étude.**

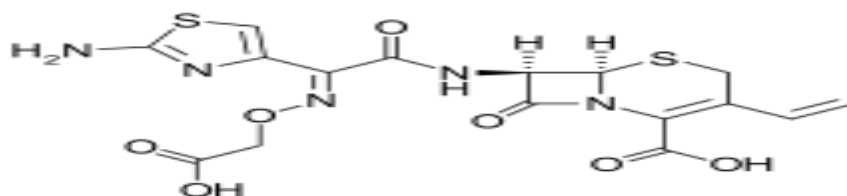
**A. Ceftriaxone :  $C_{18}H_{18}N_8O_7S_5$**



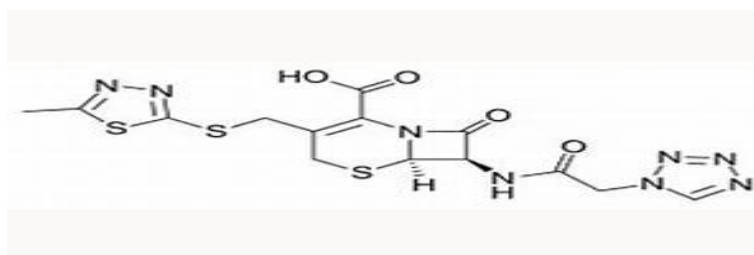
**B. Céfotaxime :  $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$**



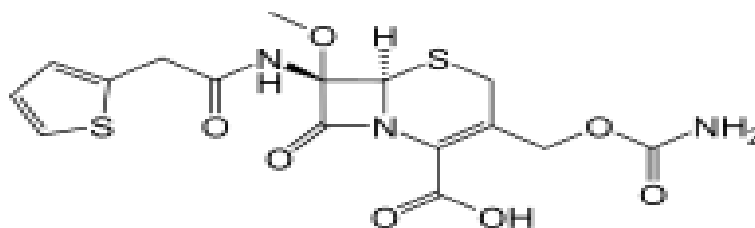
**C. Céfixime :  $C_{16}H_{16}N_5O_7S_2$**



**D. Cefazoline :  $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$**



**E. Cefoxitine :  $C_{16}H_{17}N_3O_7S_2$**



**FICHE SIGNALÉTIQUE****Nom : KONE****Prénom : Lamine****Titre : Analyse de la prescription des céphalosporines au chu du point-g.****Ville : Bamako****Pays d'origine : Mali****Lieu de dépôt : Faph-Bamako****Secteur d'intérêt : Sante Publique****RESUME**

L'étude s'est déroulée de Décembre 2020 à Juin 2021. Nous avons au total reçu 641 ordonnances dont 129 (20,1%) contenaient au moins une céphalosporine. Il en ressort que 32,5% des ordonnances provenaient du service des maladies infectieuses et tropicales. L'âge du patient figurait sur 47,3% des ordonnances, le poids sur 3,1%. Nous avons constaté que 93% des céphalosporines ont été administrés par voie parentérale. La posologie des céphalosporines a été précisée sur 58,9% des ordonnances. Les associations d'antibiotiques ont représenté 31% des ordonnances. Les risques d'interactions entre céphalosporine et d'autres médicaments associés ont représentés 20,9% des ordonnances. Globalement la Ceftriaxone a été la plus prescrite des molécules de céphalosporines avec 65%. Les risques d'interactions majeurs ont représenté 14,8% des cas de risques d'interactions. Concernant la qualité de prescription seulement 24% des prescriptions étaient jugée bonne.

**Mots-clés** : Qualité ; prescription ; céphalosporines ; interaction ; association.  
Mali

### **Abstract**

The study took place from December 2020 to June 2021. In total, we received 641 prescriptions, of which 129 (20.1%) contained at least one cephalosporin. It shows that 32.5% of prescriptions came from the infectious and tropical diseases department. The age of the patient appeared on 47.3% of the prescriptions, the weight on 3.1%. We found that 93% of cephalosporins were administered parenterally. The dosage of cephalosporins was specified on 58.9% of prescriptions. Antibiotic combinations accounted for 31% of prescriptions. The risks of interactions between cephalosporin and other associated drugs represented 20.9% of prescriptions. Overall, Ceftriaxone was the most prescribed cephalosporin molecule with 65%. The major interaction risks represented 14.8% of the cases of interaction risks. Concerning the quality of prescription only 24% of prescriptions were considered good.

**Keywords:** Quality; prescriptions; cephalosporins; interactions; association. Mali

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes condisciples :

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

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

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

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

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

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

**Je le jure!**