

Ministère de l'Enseignement Supérieur

République du Mali

Et de la Recherche Scientifique

Un Peuple- Un But- Une Foi

Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako (U.S.T.T.B.)
Faculté de Pharmacie (FA.PH.)



Année universitaire 2017-2018

N°..... /

THESE

PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES AU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE OUSSOUBIDIAGNA

Présentée et soutenue publiquement le 13/02/2018 devant le jury de
la Faculté de Pharmacie

Par :

M. Youssouf COULIBALY

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY

Président : Pr Elimane MARIKO

Membres : Dr Jean Paul DEMBELE

Dr BOCOUM Fatoumata DAOU

Co-directeur : Dr Boubou KANTE

Directeur : Pr Sékou BAH

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018

ADMINISTRATION

DOYEN : M. BOUBACAR TRAORE-Professeur

VICE-DOYEN : M. ABABACAR I. MAIGA-Professeur

SECRETAIRE : M. SEYDOU COULIBALY-Administrateur Civil

AGENT COMPTABLE : M. FEMALE DIONSAN-Contrôleur des Finances

LES PROFESSEURS HONORAIRES

M. Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
M. Boukassoum HAIDARA	Législation
M. Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
M. Daouda DIALLO minérale	Chimie générale &
M. Massa SANOGO Analytique	Chimie
M. Moussa HARAMA Organique	Chimie
M. Abdourahamane S. MAIGA	Parasitologie
M. Bréhima KOUMARE	Bactériologie
M. Gaoussou KANOUTE Analytique	Chimie
M. Alou A KEITA	Galénique
M. Amadou KONE	Physiologie
M. Elimane MARIKO	Pharmacologie

DER DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. Professeurs et Directeur de recherche

M. Bakary M. CISSE	Biochimie
M. Abdoulaye DABO Chef de DER	Biologie-Parasitologie
M. Amagana DOLO mycologie	Parasitologie-
M. Boubacar TRAORE mycologie	Parasitologie-
M. Mounirou BABY	Hématologie

M. Alassane Dicko	Santé Publique
-------------------	----------------

2. MAITRES DE CONFERENCES-MAITRES DE RECHERCHES

M. Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
M. Bourèma KOURIBA	Immunologie
M. Mahamadou DIAKITE	Immunologie
M. Souleymane DIALLO	Bactériologie-Virologie
M. Ousmane KOITA	Parasitologie-Moléculaire
M. Abdoulaye DJIMDE	Microbiologie-Immunologie
M. Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire-Médicale
M. Akory AG IKNANE	Santé Publique-Nutrition

3. MAITRES ASSISTANTS ET CHARGES DE RECHERCHE

Mme Fanta SANGHO	Santé Publique
M. Aldjouma GUINDO	Hématologie
M. Mahamadou Soumana SISSOKO	Epidémiologie
M. Kassoum KAYENTAO	Epidémiologie
M. Issiaka SAGARA	Epidémiologie
M. Charles ARAMA	Immunologie
M. Ousmane TOURE	Santé Publique-Santé Environnement

4. ASSISTANTS –ATTACHES DE RECHERCHE

M. Seidina Aboubacar Samba DIAKITE	Immunologie
M. Modibo DAO	Immunologie
M. Klétigui Casmir DEMBELE	Biochimie
M. Oumar GUINDO	Biochimie
M. Falaye KEITA	Epidémiologie
M. Yaya GOITA	Biochimie
M. Samba Adama SANGARE	Bactériologie-Virologie

M. Seydou Sassou COULIBALY

Biochimie

DER DES SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS-DIRECTEUR DE RECHERCHE

M. Ousmane DOUMBIA

Pharmacie Chimique

M. Ababacar I. MAIGA

Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES –MAITRES DE RECHERCHE

M. Benoît Yaranga KOUMARE

Chimie Analytique

M. Sékou BAH

Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRE ASSISTANT

M. Tidiane DIALLO

Toxicologie

4. ASSISTANT-CHARGES DE RECHERCHE

M. Mody CISSE

Chimie Thérapeutique

M. Ousmane DEMBELE

Chimie Thérapeutique

M. Mahamadou TANDIA

Chimie analytique

M. Madani MARIKO

Chimie Analytique

M. Hamadoun Abba TOURE

Bromatologie

M. Blaise DACKOOU

Chimie Analytique

DER DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS-DIRECTEURS DE RECHERCHE

M. Drissa DIALLO

Pharmacognosie

M. Saibou MAIGA

Législation Chef de DER

2. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

M. Yaya COULIBALY	Législation
M. Loséni BENGALY	Pharmacie Hospitalière

3. ASSISTANT-ATTACHE DE RECHERCHE

M. Bacary Moussa CISSE	Galénique
M. Bourama TRAORE	Législation
M. Hama Boubacar MAIGA	Galénique
M. Hammadou Abba TOURE	Bromatologie
M. Adama DENOUE	Pharmacognosie
M. Mahamane HAIDARA	Pharmacognosie
M. Issa COULIBALY	Gestion
M. Souleymane DAMA	Sciences Pharmaceutiques
M. Antoine DARA	Sciences Pharmaceutiques
M. Balla Fatogoma COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
M. Karim TRAORE	Sciences Pharmaceutiques

DER DES SCIENCES FONDAMENTALES

M. Bouba DIARRA	Bactériologie
M. Boubacar KANTE	Galénique
M. Yaya KANE	Galénique
M. Mamadou Lamine DIARRA	Botanique
M. Boubacar MAIGA	Chimie Organique
M. Fana TANGARA	Mathématique
M. Abdel Kader TRAORE	Sémiologie-Pathologie Médicale
M. Seydou DOUMBIA	Secourisme
M. Abdel Kader MAIGA	Secourisme
M. Moussa I. DIARRA	Biophysique
M. Massambou SACKO	SCMP-SIM
Mme Fatoumata SOKONA	Santé Environnement
M. Abdourahamane COULIBALY	Anthropologie
M. Atimé DJIMDE	Bromatologie
M. Boubacar Zibéirou MAIGA	Physique

1. PROFESSEURS –DIRECTEURS DE RECHERCHES

M. Mahamadou TRAORE	Génétique
---------------------	-----------

2. MAITRES DE CONFERENCE-MAITRE DE RECHERCHE

M. Mouctar DIALLO	Biologie-Parasitologie
M. Kaourou DOUKOURE	Physiologie

3. ASSISTANTS-ATTACHE DE RECHERCHE

M. Moussa KONE	Chimie Organique
----------------	------------------

DEDICACE

Je dédie ce travail à **ma mère Feu Alima COULIBALY** qui a été arrachée à notre affection le 23 Mars 2016. Chère mère, j'aurai voulu que tu sois là pour assister au début et à la fin de ce travail mais Dieu en a décidé autrement. Mais Sachez que je resterai fidèle à vos conseils ! Je prie Dieu de vous pardonner et de vous accueillir dans son paradis. Amen !

REMERCIEMENTS

Je remercie **ALLAH**, le tout puissant, le créateur de l'univers, le clément, le miséricordieux, point de divinité à part lui, celui qui subsiste par lui-même. Ni somnolence, ni sommeil ne le saisissent. A lui appartient tout ce qui est dans le ciel et sur la terre, qui peut intercéder auprès de lui sans sa permission. Il connaît leur passé et leur future ; et de sa science, il n'embrasse que ce qu'il veut. Son trône déborde le ciel et la terre, dont la garde ne lui coûte aucune peine. Merci de m'avoir donné la santé, la force et le courage pour mener à bien ce travail.

Mes remerciements vont également au prophète **MOHAMED** (paix et salut sur lui), le premier, le dernier et le sceau des prophètes.

Je remercie respectueusement les distingués membres du jury à ma soutenance qui ont bien voulu m'accorder leur précieux temps :

- **Pr. Elimane MARIKO**
- **Dr. Jean Paul DEMBELE**
- **Dr. BOCOUM Fatoumata DAOU**
- **Dr. Boubou KANTE**
- **Pr. Sékou BAH**

Je leur dis merci pour l'intérêt qu'ils ont manifesté pour mes travaux ainsi que pour l'écoute attentive dont ils m'ont fait honneur.

Je ne saurais terminer sans remercier également tous les professeurs qui m'ont enseigné au cours de ma formation et avec eux tout le corps professoral de la FAPH.

A ma mère feu Alima COULIBALY : Maman, on dit que l'amour d'une mère pour ses enfants n'est comparable à aucun autre amour. Dort en paix chère maman.

A mon père, Mamoutou COULIBALY : Papa, les mots me manquent pour exprimer mes sentiments en ce moment. Aimable, patient, attentionné, rigoureux voilà un peu ce que tu as été pour moi. Qu'Allah t'accorde longue vie pour goûter aux fruits de l'arbre que tu as semé.

A mes oncles et tuteurs : Lamine DEMBELE de Woloni, Béssé COULIBALY de Yangasso, Issa COULIBALY de Kayes, Adama Dakoro COULIBALY de Bamako. Vous avez tous été des pères pour moi, merci pour vos soutiens durant mes études respectivement au 1^{er} cycle, second cycle, lycée et université.

A mes Tantes, Mamou COULIBALY de Béh, Wassa COULIBALY de Woloni, Djélika TRAORE de Yangasso, Bintou COULIBALY de Kayes, Kadidia COULIBALY de Bamako, Sira COULIBALY de Bla. Les tatas chéries je vous souhaite longue vie et merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes grands-mères chéries : Niénéba COULIBALY de Béh, Fou TRAORE de Diakora. Vous avez toujours été là pour moi, je vous souhaite longue vie pour pouvoir profiter des fruits de l'arbre que vous avez entretenus.

A mes frères : Souleymane, Arouna, Issa, Makan et Yacou COULIBALY. Votre disponibilité, votre soutien et vos conseils m'ont toujours aidé, les mots ne suffissent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous ! Je vous remercie avec tous mes vœux de santé, de bonheur et de réussite !

A mes sœurs et cousines : Feu Maratou, Barakissa, Safora, Djénèbou, Fanta COULIBALY. Merci pour tout l'amour que vous m'avez témoigné. Vous avez toujours été présentes pour moi dans les moments difficiles. Je vous remercie avec mes vœux de santé et de réussite !

A ma femme Kadidia COULIBALY et à ma fille Alima : Vous avez toujours été présentes à mes côtés. Votre amour et votre soutien m'ont été d'un grand secours. Trouvez dans ce modeste travail, ma reconnaissance pour tous vos efforts.

A Dr Kalifa SAMAKE pharmacien, Dr Aboubacar DIAMOUTENE pharmacien officine privée Oussoubidiagna ; merci de m'avoir aidé à atteindre mes objectifs, une fois de plus merci !

A tous mes amis, particulièrement Oumar Luc TEMBELY, Mamoutou SANGARE, Mme TRAORE Waraba SISSOKO, Mme KANE Aïcha COULIBALY, Mme DAO Fatimata DEMBELE. Vous avez été des frères/sœurs pour moi. Que Allah consolide ce lien à jamais ! Recevez à travers ce travail, toute mon estime ! Bonne chance dans la vie et brillante carrière à vous !

A toute ma promotion (promotion Boukassoum HAIDARA 8^{ème} promotion du numérisé clausus) : au cours de ces longues années d'études, désillusion, découragement et succès ont tour à tour été au rendez-vous, mais, ensemble, nous avons relevé tous les défis. Merci pour votre fraternité et brillante carrière à vous !

A tout le personnel du CSRéf Oussoubidiagna, retrouvez ici toute ma reconnaissance.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Pr Elimane MARIKO

- Professeur honoraire de pharmacologie à la FAPH
- Ancien Chef du DER des sciences des médicaments à la FAPH
- Colonel major des forces armées du Mali à la retraite

➤ Honorable maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse. Homme aux multiples qualités humaines et sociales inestimables et votre amour pour le travail bien font de vous un maître admirer de tous.

Veillez recevoir cher maître, toute notre considération et notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr Jean Paul DEMBELE

- Médecin spécialiste en maladies infectieuses
- Praticien hospitalier au CHU point G
- Maître assistant en maladies infectieuses à la FMOS
- Membre de la SOMAPIT

➤ **Cher maître,**

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de juger ce travail. Ceci témoigne de votre constante disponibilité et de votre désir ardent à parfaire la formation des générations futures. Nous sommes très fiers de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail.

Soyez rassurée ici cher maître, de notre profonde admiration

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Dr BOCOUM Fatoumata DAOU

- Praticienne hospitalière au CHU point G
- Assistante en pharmacologie à la FAPH

➤ **Cher maître,**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury.

Votre abord facile, votre modestie et votre rigueur sont des atouts qui nous ont fasciné.

Ces dispositions naturelles couplées à vos qualités scientifiques font de vous une pharmacienne exceptionnelle.

Recevez ici l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Dr Boubou KANTE

- ❑ Ancien médecin chef adjoint du district sanitaire de Yélimané
- ❑ Médecin chef du district sanitaire de Oussoubidiagna
- **Cher, Maître**

L'opportunité nous est donnée de vous faire part de la grande estime et de l'admiration que nous portons à votre égard. En vous, nous avons trouvé la rigueur dans le travail et l'amour du travail bien fait. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire, de votre disponibilité et surtout de votre savoir-faire.

Cher Maître, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Pr Sékou BAH

- Titulaire d'un PHD en pharmacologie
- Maître de conférences en pharmacologie à la FAPH
- Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU du Point
- Chef de DER des Sciences du Médicaments à la FAPH

Cher Maître.

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant la direction de ce travail.

Nous avons découvert en vous un homme simple, enthousiaste et discret qui malgré son rang de maître, traite ses élèves en amis. Ces qualités font de vous un maître exemplaire et reconnu de tous.

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

SIGLES ET ABREVIATIONS :

ADN : Acide Désoxy-Ribonucléique ;
ARN : Acide Ribonucléique ;
ARNr : Acide Ribonucléique ribosomal ;
ARNt : Acide Ribonucléique de transfert ;
ATB : Antibiotique ;
ATP : Adénosine Tri-Phosphate ;
CHU : Centre Hospitalier Universitaire ;
CSCOM : Centre de Santé Communautaire ;
CS Réf : Centre de Santé de Référence ;
DCI : Dénomination Commune International ;
DER : Département d'Enseignement et de Recherche ;
DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament ;
DRC : Dépôt Répartiteur du Cercle ;
DV : Dépôt de Vente ;
FAPH : Faculté de Pharmacie ;
FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie ;
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase ;
Gram+ : Gram positif ;
Gram- : Gram négatif ;
LCR : Liquide Céphalo Rachidien ;
MESRS : Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique ;
NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide ;
NADP : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate ;
OMS : Organisation Mondiale de la Santé ;
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie ;
PABA : Acide Para-Amino Benzoïque ;
PEV : Programme Elargi de Vaccination
PLP : Protéine Protéo-Lipidique ;
USA : United States America ;
USTTB : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako ;
THFA : Acide Tétrahydro-Folique.

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION :	19
II- OBJECTIFS :	20
III- GENERALITES :	21
IV- METHODOLOGIE :	45
V – RESULTATS :	50
VI- COMMENTAIRES ET DISCUSSION :	57
VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :	60
VIII - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	61
IX - ANNEXES :	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Nombre d'ordonnances comportant au moins un ATB.

Tableau II : Nombre d'ordonnances comportant au moins un ATB en fonction du profil des prescripteurs.

Tableau III : Nombre d'ordonnances avec ATB comportant la date de la prescription.

Tableau IV : Nombre d'ordonnances avec ATB comportant l'identification du patient (nom, âge et sexe).

Tableau V : Nombre d'ordonnances avec ATB comportant le poids du patient.

Tableau VI : Répartition des antibiotiques prescrits selon leur famille.

Tableau VII : Répartition des ordonnances selon les antibiotiques prescrits en DCI.

Tableau VIII : Répartition des ordonnances selon le type d'antibiothérapie.

Tableau IX : Répartition des ordonnances selon la nature des antibiotiques utilisés en bi-antibiothérapie.

Tableau X : Répartition des ordonnances selon la nature des antibiotiques utilisés en tri-antibiothérapie.

Tableau XI : Répartition des antibiotiques prescrits selon la forme galénique.

Tableau XII : Répartition des antibiotiques prescrits selon la voie d'administration.

Tableau XIII : Nombre d'ordonnances comportant la quantité et le dosage des antibiotiques prescrits.

Tableau XIV : Répartition des ordonnances selon la durée de l'antibiothérapie.

Tableau XV : Répartition des ordonnances prescrites avec antibiotique selon la présence de la signature du prescripteur.

Tableau XVI : Répartition des ordonnances prescrites avec antibiotique selon le profil du dispensateur.

Tableau XVII : Répartition des ordonnances selon la disponibilité des antibiotiques.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : site et mécanisme d'action des antibiotiques sur la structure bactérienne.

Figure 2 : Structure chimique de l'acide 6-amino pénicillinique.

Figure 3 : Structure chimique de l'acide 7-amino céphalosporanique.

Figure 4 : Structure chimique des cycles céphèmes et oxacéphèmes.

Figure 5 : Structure chimique des macrolides.

Figure 6 : Structure chimique de l'acide nalidixique.

Figure 7 : Structure de base des fluoroquinolones.

Figure 8 : Structure chimique du 2-nitro-imidazole.

Figure 9 : Structure chimique des 5-nitro-imidazoles.

Figure 10 : Comparaison de la structure de l'acide dihydrofolique, du PABA et de la sulfanilamide.

Figure 11 : Comparaison de la structure du triméthoprim et de l'acide Dihydrofolique.

Figure 12 : Carte sanitaire du district sanitaire de Oussoubidiagna

I- INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des substances antimicrobiennes produites par des bactéries et certains champignons ou des molécules obtenues par synthèse ou semi synthèse chimique qui agissent sur les bactéries sans être toxiques pour l'hôte [1]. Ils constituent la pierre angulaire pour le traitement des infections bactériennes et de certaines parasitoses. Leur prescription repose sur des critères de choix qui doivent être connus par tous les prescripteurs.

Dans le monde une ordonnance sur quatre comprendrait un antibiotique [2]. Il existe dans plusieurs pays développés (USA, France) des systèmes de contrôle permettant aux praticiens de mieux adapter leurs prescriptions d'antibiotiques. [3,4]

En Afrique les antibiotiques occupent une place importante dans la prescription.

La prescription des antibiotiques représentait 18,5 % des dépenses en médicaments à Bamako, 25 % à Abidjan, 20 à 28 % en Algérie [5,6].

Au Sénégal 79,9 % des prescriptions contiennent un antibiotique [7].

Au Burkina Faso plus de 62 % des prescriptions chez les enfants de moins de cinq ans et 79,1% chez les enfants de moins d'un an comportent des antibiotiques [8].

Le Mali à l'instar des autres pays africains en voie de développement connaît de sérieuses difficultés concernant la prescription des antibiotiques (absence de système de contrôle, insuffisance numérique en médecins et pharmaciens, nombre de prescripteurs non qualifiés surtout dans les centres périphériques) [9].

Au CSRéf de Bandiagara SAYE.M a trouvé une fréquence de prescription des antibiotiques à 77, 21% dont 44% de ces prescriptions étaient faites par des médecins [10].

Au CSRéf de la commune III de Bamako, GUINDO.A a trouvé une fréquence de prescription des antibiotiques à 46.5% dont 39,8% de ces prescriptions étaient faites par des médecins [11]

Le CSRéf de Oussoubidiagna étant un nouveau centre (inauguré en juin 2013), situé dans une zone enclavée, dans lequel aucune étude n'a été menée sur la prescription des antibiotiques, il nous semble opportun d'étudier la prescription des antibiotiques dans ce centre.

II- OBJECTIFS

1- OBJECTIF GENERAL

Etudier la prescription des antibiotiques au CS Réf de Oussoubidiagna.

2- OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Identifier le profil des prescripteurs et des dispensateurs ;
- Déterminer la fréquence de la prescription des antibiotiques ;
- Identifier les familles d'antibiotiques les plus prescrites ;
- Identifier les associations d'antibiotiques couramment utilisées ;

III- GENERALITES

A- DEFINITIONS DE QUELQUES TERMES

L'antibioprophylaxie : Traitement par antibiotique qui cherche soit à prévenir une surinfection bactérienne (par exemple chez les grands brûlés), soit à éviter l'essaimage de germes pathogènes à partir d'un foyer sur lequel un geste chirurgical est prévu. Elle est aussi mise en œuvre avant un acte chirurgical dont le risque d'infection postopératoire est connu. [12]

L'antibiothérapie curative : Traitement par antibiotique qui s'impose lorsque le malade ne peut plus combattre l'agent infectieux (bactérie) avec ses seules défenses immunitaires. L'antibiothérapie permet alors d'arrêter la multiplication des bactéries (effet bactériostatique) ou de les détruire (effet bactéricide). [12]

B- Les antibiotiques : [13,14,15]

1- Historique

Toutes les découvertes médicales effectuées au cours du XXe siècle sont importantes. Néanmoins l'antibiotique, dans la mesure où il a fait reculer le taux de mortalité en permettant de guérir certaines maladies infectieuses, est sans doute le médicament dont la découverte a plus bouleversé la médecine et la démographie. Bien entendu, ces maladies n'ont pas disparu et sont encore la principale cause de mortalité. Généralement, quand on pense aux antibiotiques et à leur histoire, le premier nom qui vient à l'esprit est celui du **Britannique Alexander Fleming**. Pourtant, à partir de **1874, Roberts**, puis **Tyndall (en 1876)**, **Pasteur** et de **Joubert (en 1877)**, enfin **Duchesne (en 1897-1898)**, amorcent la découverte de **Sir Alexander Fleming** par leurs réflexions sur la question des produits susceptibles d'entraver la multiplication des germes comme les moisissures (qui sont des champignons microscopiques se développant à l'humidité sur des milieux organiques).

La découverte heureuse de **Fleming**, qui sans vouloir mettre en contact des germes avec un milieu contenant des moisissures, va permettre de mettre en évidence le pouvoir d'inhibition de celles-ci sur la multiplication des bactéries appelées *Penicillium notatum*. En fait, l'histoire des antibiotiques commence en **1929**, date à laquelle on constate qu'une moisissure se développant naturellement sur des fruits ou des fromages empêche la prolifération du bacille de la diphtérie et de celui du charbon dans les boîtes où l'on cultive ces microbes en laboratoire. On baptise le liquide de culture de cette moisissure *Penicillium notatum*, et on constate qu'elle n'est pas toxique pour la souris à laquelle on l'injecte. Malgré tout, cette découverte n'attire pas vraiment l'attention des chercheurs et reste sans lendemain.

En **1935**, l'**Allemand Domagk** reprend les idées d'**Ehrlich** sur l'effet antiinfectieux de certains colorants qu'il avait mis au point en **1905**, en se servant d'un colorant pour traiter certaines infections par une bactérie appelée streptocoque. Le **Français J. Tréfouël** et sa femme, à l'Institut **Pasteur**, montrent que le produit actif appartient à une famille appelée sulfamide. A partir de là, et pendant une quinzaine d'année, cette variété de médicaments sera employée contre les germes, reléguant du même coup à une seconde place les moisissures et autres produits susceptibles de posséder des capacités antibiotiques. Ce n'est qu'en **1939** que le **Français R. Dubos** découvre qu'une bactérie appelée *Bacillus brevis* est capable de produire une substance empêchant la multiplication de certaines bactéries. Grâce à un système de coloration qualifiée de « gram + » (d'après une méthode de coloration due au biologiste Danois **Hans Gram**), il met en évidence cette bactérie. La pénicilline était en train de naître, et depuis elle est devenu l'antibiotique le plus connu. Les antibiotiques découverts par la suite seront généralement de nature synthétique. Leur nombre deviendra tel qu'il faudra établir progressivement des règles de prescription que l'on appelle antibiothérapie. En effet tous les médicaments antimicrobiens doivent posséder les mêmes propriétés à savoir :

- Activité antibactérienne ou antifongique ;
- Toxicité sélective ;
- Être actifs en milieu organique puisqu'ils doivent atteindre les agents infectieux dans l'organisme, dans le sang et au sein des tissus ;
- Pouvoir être absorbés et diffuser dans l'organisme.

2- Effet des antibiotiques

En fonction de leur concentration et du temps de contact avec les bactéries, les antibiotiques peuvent être bactéricides ou bactériostatiques.

- **L 'effet bactéricide** : c'est l'action d'un antibiotique à inhiber définitivement les bactéries (aminosides, bêtalactamines, quinolones, polypeptides, rifamycine).

- **L'effet bactériostatique** : c'est une substance qui bloque la croissance bactérienne (acide fusidique, cyclines, macrolides, nitrofuranes, phénicolés, sulfamides).

L'effet d'un antibiotique peut être :

"**Dose dépendant**" : il faut obtenir un pic suffisant d'antibiotique (ex : aminosides).

"**Durée dépendant**" : il faut un taux continu suffisant d'antibiotiques (ex : Pénicilline).

" L'effet post antibiotique" est la persistance de l'action moléculaire de l'antibiotique sur la bactérie après son arrêt (ciprofloxacine).

3 - Sites d'action des antibiotiques

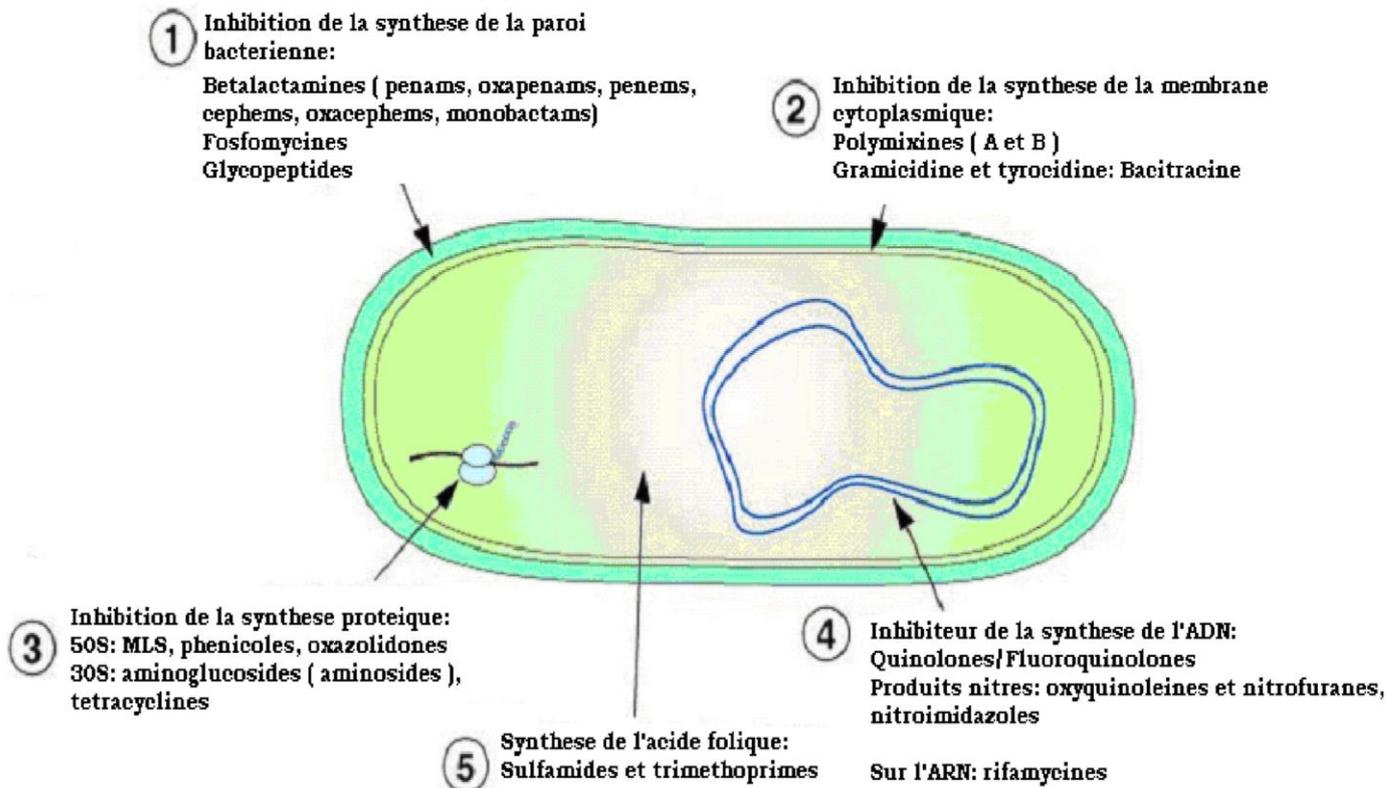


Figure 1 : Site et mécanisme d'action des antibiotiques sur la structure bactérienne.

Les antibiotiques répondent à **cinq grands mécanismes d'action** :

- Inhibition de la formation de la paroi bactérienne : Bêtalactamines, vancomycine, fosfomycine.
- Inhibition de la synthèse protéique : Aminosides, macrolides, chloramphénicol, tétracyclines.
- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques : Quinolones, Rifampicines.
- Inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique : Polymyxines.
- Modifier le métabolisme énergétique de la bactérie : Sulfamides, Triméthoprime.

4- Spectre d'activité

C'est l'ensemble des germes habituellement sensibles aux produits utilisés à dose thérapeutique. Plus le nombre des germes sensibles est important plus le spectre antibactérien est large.

5- Classification des antibiotiques [4,16,17]

Les antibiotiques peuvent être classés suivant leur structure de base, leur mécanisme d'action, leur activité et leurs propriétés pharmacologiques. Selon la structure chimique, nous distinguons :

5-1- Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

5-1-1- Bêtalactamines

Mécanisme d'action : les bêtalactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, notamment la transpeptidation. Elles se fixent sur les enzymes de la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane selon leur affinité pour une ou plusieurs P.L.P (protéine liant les pénicillines), en particulier sur la transpeptidase. Ceci conduit sauf exception à l'inhibition de la synthèse de l'ARN, de celle de l'ADN, et enfin de la mise en jeu du système autolytique de la bactérie (muréine-hydrolydase).

Les bêtalactamines ont habituellement un effet bactéricide qui s'exerce sur les bactéries en phase de multiplication active.

5-1-1-1-Pénicillines

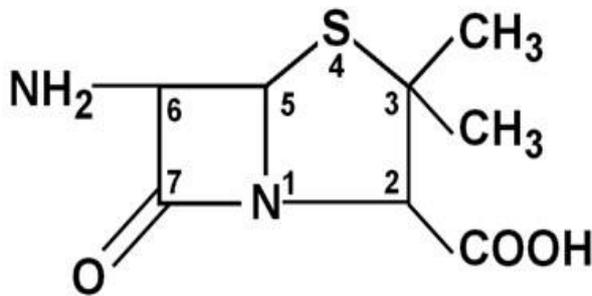


Figure 2 : Structure chimique de l'acide 6-amino_pénicillinique

Cinq groupes de pénicillines sont distingués selon la nature des substituant de l'acide 6-amino pénicillinique.

5-1-1-1-1-Pénicilline du groupe G : Benzyl pénicilline

Spectre étroit : Inactive sur les bacilles à gram négatif. Sensible aux bêtalactamases.

Ses formes retard :

Pénicilline – procaïne ;

Bénéthamine - pénicilline ;

Clémizole - pénicilline ;

Benzathine – pénicilline (**Extencilline ®, Retarpen®**).

5-1-1-1-2-Pénicilline du groupe V

La **phenoxy méthyl pénicilline** est administrable par voie oral, produit de référence dans les angines streptococciques.

Spectre : Même spectre que la pénicilline G.

5-1-1-1-3- Pénicillines du groupe M

Méticilline (**non commercialisé**)

Oxacilline

Cloxacilline

Dicloxacilline

Flucloxacilline

Spectre : Même spectre que péni G, élargi aux souches de staphylocoques sécrétrices de pénicillinases. Inactive sur Pseudomonas aeruginosa.

5-1-1-1-4- Pénicillines du groupe A ou aminopénicillines

Ampicilline : Bacampicilline et Pivampicilline sont des pro ampicillines ;

Métampicilline

Hétacilline

Amoxicilline

Spectre : large mais sensible aux bêtalactamases.

5-1-1-1-5- Carboxypenicillines

Carbénicilline

Ticarcilline

Spectre : large mais sensible aux bêtalactamases.

5-1-1-1-6-Uréido-pénicillines

Azlocilline

Mezlocilline

Pipéracilline

Spectre : large mais sensible aux bêtalactamases.

5-1-1-2-Céphalosporines

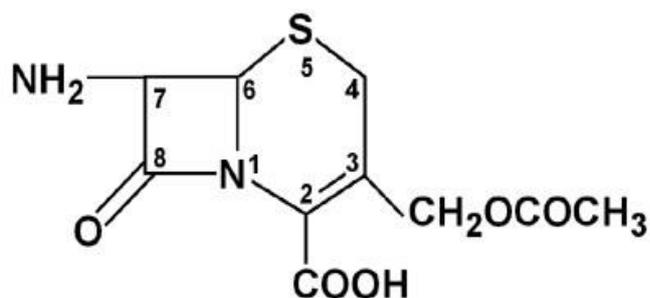
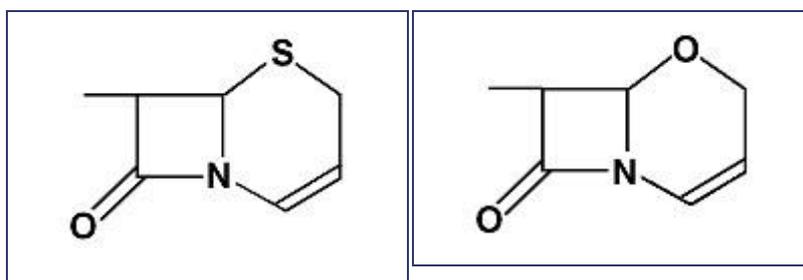


Figure 3 : Structure chimique de l'acide 7-amino céphalosporanique

Les Céphèmes correspondent aux céphalosporines au sens strict. Certains Céphèmes, les **7 α méthoxy céphalosporines**, sont individualisés sous le nom de **céphamycine**. Les oxacéphèmes sont les **1 oxa 7 α méthoxy céphalosporines**. En dépit de ces différences de structures. Ces divers produits sont souvent désignés globalement sous le terme de céphalosporines et classés, selon leurs propriétés antibactériennes, en quatre « générations ». Ce sont tous des produits à large spectre, mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.



Cycle céphèmes

Cycle oxacéphèmes

Figure 4 : Structure chimique des cycles céphèmes et oxacéphèmes.

Les différentes générations de céphalosporines :

Céphalosporines de 1^{ère} génération :

- Céfalotine
- Céfazoline
- Céfapirine
- Céfradine
- Céfalexine
- Céfadroxil

Céfaclor

Céfatrizine.

Elles sont relativement résistantes aux pénicillinases et peuvent ainsi être actives sur des souches résistantes aux pénicillines à large spectre ; détruites par les céphalosporinases de nombreux bacilles à Gram négatif. Elles sont inactives sur le *Pseudomonas aeruginosa*.

Céphalosporines de 2^{ème} génération :

Céfamandole

Céfuroxime

céphamycine(céfoxitine)

Elles se distinguent des précédents par une relative résistance à certaines céphalosporinases et un léger gain d'activité sur les souches sensibles.

Elles sont inactives sur le *Pseudomonas aeruginosa*.

Céphalosporines de 3^{ème} génération :

Elles ont une meilleure activité sur les souches sensibles et résistance accrue à l'inactivation par les céphalosporinases. Quelques-unes ont aussi une certaine activité contre le *Pseudomonas aeruginosa*.

Céfotaxime

Ceftriaxone

Latamoxef

Ceftizoxime (oxacéphèms)

Ceftazidime.

Autres céphalosporines de 3^{ème} génération :

Quelques molécules proches des céphalosporines de troisième génération sont moins actives sur les entérobactéries, elles présentent toutefois des avantages particuliers relatifs à leurs propriétés antibactériennes ou pharmacocinétiques :

Céfopérazone

Cefsulodine

Céfotétan

Céfixime

Céfotiam.

Céphalosporines de 4^{ème} génération : Céfépime

Elles se caractérisent par rapport aux précédentes par une meilleure stabilité vis-à-vis de certaines céphalosporinases ce qui leur confère une meilleure activité sur certaines espèces de

Gram négatif telles que *Serratia* sp, *Enterobacter* sp, *Citrobacter* sp. Et par une meilleure activité vis-à-vis des Gram positif (excepté les staphylocoques méticillino - résistants).

Leur activité sur le *Pseudomonas aeruginosa* est presque similaire à celle de Ceftriaxone.

5-1- 2- Monobactams : Leur noyau est limité au cycle bêtalactame.

Aztréonam

Fosfomycine

Spectre : bacilles à Gram négatif aérobies, y compris *Pseudomonas aeruginosa*.

5-1-3-Glycopeptides

Vancomycine

Teicoplanine

Spectre étroit : bactéries à Gram positif (surtout staphylocoque et entérocoque).

Utilisés uniquement en milieu hospitalier.

5-2- Les inhibiteurs de β -lactamase

5-2-1-Pénicillines-sulfones

Sulbactam

Tazobactam

Leur activité antibactérienne est très faible ; elles sont utilisées comme inhibiteurs de bêtalactamases en association avec une autre bêtalactamine :

Ampicilline + Sulbactam

Pipéracilline + Tazobactam.

5-2-2-Clavams : Acide clavulanique

Leur mécanisme est identique à une action suicide. En effet l'enzyme bêtalactamase reconnaît son inhibiteur comme substrat. L'inhibiteur se lie à la serine du site actif de manière irréversible et provoque une double inactivation : sa propre inactivation et celle de l'enzyme. L'antibiotique bêtalactamine non inactivé se fixe sur les PLP et exerce son activité pharmacologie. Les inhibiteurs de bêtalactamases (un cycle bêtalactamine associé à un cycle oxazolidine) sont des bêtalactamines présentant une activité antibiotique faible. Ils se fixent de façon irréversible aux bêtalactamases bactériennes, ce qui protège les bêtalactamines de l'inactivation et les rend efficaces sur les bactéries productrices de bêtalactamases de type pénicillinase.

Spectre : Activité antibactérienne très faible ; utilisé comme inhibiteur de bêtalactamases en association :

Acide clavulanique + Amoxicilline : AUGMENTIN®

Acide clavulanique + Ticarcilline : CLAVANTIN®.

5-3- Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

5-3-1- Polypeptides : (Polymixine A, B, C, D et E)

Mécanisme d'action : Les polymyxines ont une charge électropositive et agissent comme des détergents cationiques. Ils se fixent aux phospholipides de la membrane cytoplasmique et sur la membrane externe des bactéries Gram-.

L'altération de ces deux membranes entraîne des troubles de perméabilité. Il en résulte une rupture de l'équilibre osmotique de la cellule bactérienne et un relargage dans le milieu extérieur des constituants intracellulaires ; ce qui entraîne la mort de la bactérie. C'est un effet bactéricide qui s'exerce aussi bien sur des bactéries métaboliquement actives que sur celles au repos.

Spectre : le spectre est étroit. Les Polymixine sont actives sur les bactéries Gram négatif à l'exclusion des Proteus, Providencia, Serratia et les anaérobies.

5-3-2- Bacitracine

Elle se combine avec le liquide transporteur des nucléotides précurseurs du peptidoglycane au travers de la membrane cytoplasmique et inhibe ainsi la synthèse du peptidoglycane. La bacitracine est active uniquement sur les bacilles Gram positif mais sa toxicité interdit son utilisation par voie générale. Utiliser sous forme de pommade, collyre, pastille.

5-4- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

5-4-1- Les aminosides

Mécanisme d'action : les aminosides se fixent sur la fraction 30S du ribosome et perturbent la lecture du code lors de la synthèse des protéines. Il en résulte une altération de la synthèse protéique, soit en inhibant la traduction, soit en induisant des erreurs de lecture du code génétique : ce qui entraîne la synthèse de protéines anormales incompatibles avec la vie de la cellule bactérienne.

Spectre : les aminosides sont des antibiotiques à spectre large et ont une activité bactéricide. Les Streptocoques et les Listeria sont cependant peu sensibles.

Les bactéries anaérobies sont résistantes.

Les molécules les plus couramment utilisées sont :

Amikacine

Dibécacine

Gentamycine

Kanamycine

Tobramycine

Néomycine

5-4-2-Macrolides, lincosamides et streptogramides

Ces trois groupes d'antibiotiques présentent de nombreux points communs dans leurs propriétés et surtout en ce qui concerne leur spectre antibactérien et leur mode d'action : ce qui justifie leur rapprochement bien que leurs structures soient différentes.

Mécanisme d'action : Ce sont des inhibiteurs de la peptidyl-transférase qui permet l'élongation de la chaîne peptidique au niveau de la sous-unité 50S du ribosome. Ils empêchent ainsi la réunion des deux sous unités par une inhibition compétitive du dernier stade de la synthèse des protéines.

Pharmacocinétique : ils ont une excellente pénétration tissulaire mais traversent mal la barrière méningée. Leur élimination est essentiellement biliaire. On en trouve très peu dans les urines, donc ils ne sont pas indiqués dans les infections urinaires en première intention.

Spectre d'activité : Les macrolides sont intrinsèquement actifs contre les bactéries Gram positifs, quelques bactéries Gram négatifs, ainsi que les germes atypiques.

Les macrolides sont classés en deux groupes.

Les molécules classiques sont :

Erythromycine (Erythrocin®)

Oléandomycine (Tao®)

Spiramycine (Rovamycine®)

Midécamycine (Midecacin®)

Josamycine (Josacin®)

Roxithromycine (Rulid®, Claramid®)

Les nouvelles molécules sont :

Clarithromycine (Naxy®)

Azithromycine (Zithromax®)

Diritromycine (Dynabac®).

Avec l'érythromycine et la josamycine, sont des médicaments d'usage courants indiqués principalement en cas d'infection génitale, oto-rhino-laryngologique, pulmonaire et en cas d'atteinte par la toxoplasmose. Les principaux effets indésirables sont des réactions allergiques et une toxicité hépatique et digestive. La principale contre-indication est **l'insuffisance hépatique**.

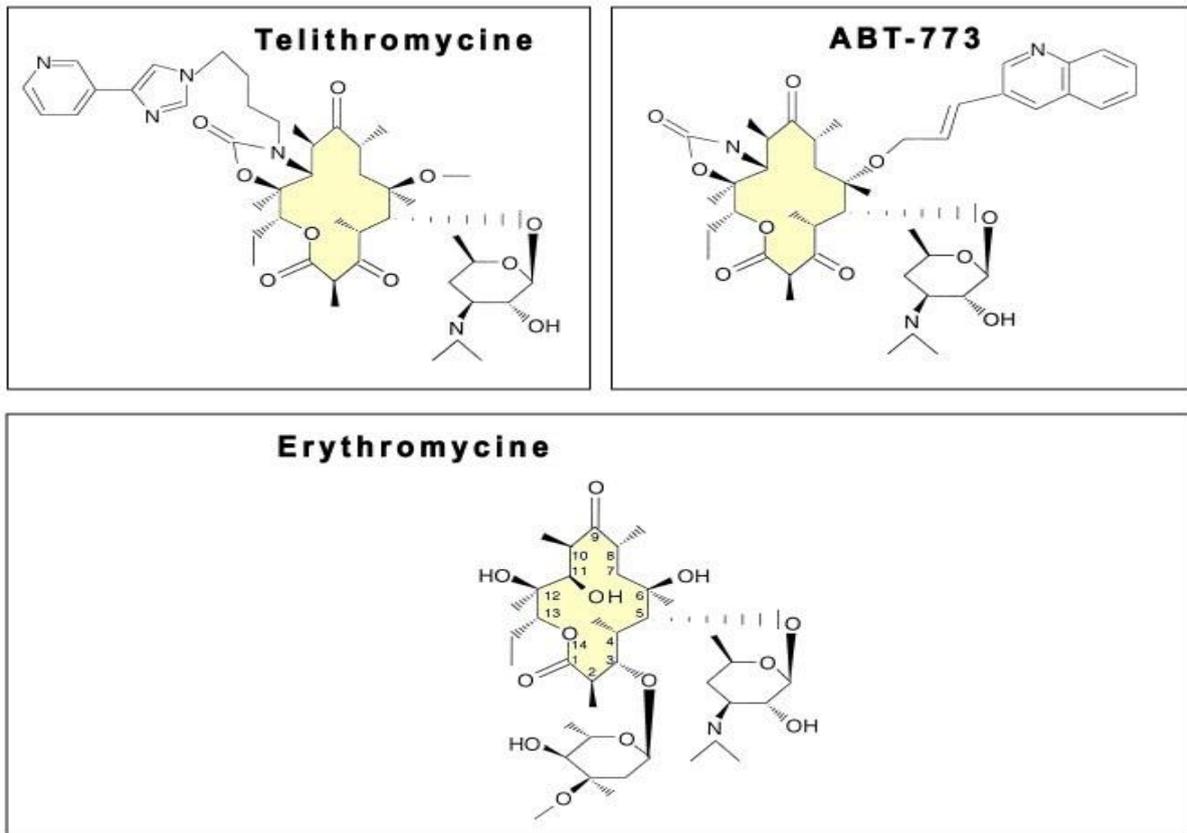


Figure 5 : Structure chimique des macrolides.

Les **lincosamides** (Pristinamycine, Virginiamycine, clindamycine) sont réservés à certaines affections sévères mais possèdent une toxicité digestive et hépatique. La principale contre-indication des Lincosamides est l'insuffisance hépatique.

5-4-3- Les tétracyclines

Mécanisme d'action : les tétracyclines empêchent la fixation des aminoacyl ARN sur le site A des ribosomes. Ils inhibent la synthèse des protéines par fixation à la fraction 30S des ribosomes bactériens et cette action est bactériostatique. En outre elles altèrent la membrane cytoplasmique, ce qui inhiberait la réplication de l'ADN par perte de nucléotides.

Spectre : le spectre est le même pour toutes les tétracyclines, les différences concernent les propriétés pharmacologiques. Elles sont actives sur les bactéries Gram positif, les bactéries Gram négatif y compris les Rickettsies, Chlamydia et les Mycoplasmes. Il existe une résistance croisée entre toutes les tétracyclines.

Cependant certaines souches résistantes à la majorité des tétracyclines peuvent être sensibles à la doxycycline et à la minocycline du fait de l'intensité d'action de ces deux molécules.

Contre-indications : Enfant de moins de 8ans et allergie aux cyclines. Les tétracyclines sont

contre-indique chez la femme enceinte en deuxième partie de grossesse, ainsi que chez la femme qui allaite, car il y'a risques d'anomalies dentaires chez l'enfant.

Elles sont classées en deux groupes :

Tétracyclines classiques :

Chlortétracycline (Auréomycine®)

Lymécycline (Tétralysal®)

Oxytétracycline (Tramycine®)

Rolitetraacycline (Trans cycline®)

Méta cycline (Lysocline®)

Les tétracyclines nouvelles :

Doxycycline (Vibramycine®)

Minocycline (Minocine®).

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

5-4-4- Les phénicolés

Mécanisme d'action : Ils agissent par inhibition de la synthèse des protéines en se fixant à la fraction 50S du ribosome. Cette action est bactériostatique mais peut être bactéricide vis-à-vis de certaines espèces.

Spectre : Le spectre est large comprenant les bactéries Gram positif, Gram négatif aérobie et anaérobie. Le chloramphénicol est préférentiellement indiqué dans le traitement des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes ainsi que dans celui des méningites à méningocoque et à Haemophilus influenzae B. La résistance est croisée entre le chloramphénicol et le thiamphénicol.

Pharmacocinétique : L'élimination est essentiellement urinaire mais en majorité sous forme inactive pour le chloramphénicol, le thiamphénicol par contre est très peu métabolisé et peut donc être utilisé dans le traitement des infections urinaires.

5-4-5- Acide fusidique

Mécanisme d'action : L'acide fusidique agit sur la synthèse protéique en inhibant le facteur d'élongation G (translocase) : ce qui bloque la traduction de l'ARNm au niveau de la sous-unité 50S du ribosome. Ce mécanisme d'action spécifique explique l'absence de résistance croisée

entre l'acide fusidique et les autres antibiotiques, en particulier la méticilline et apparentés.

Spectre : le spectre est limité aux bactéries Gram positif et principalement indiqué dans les infections à staphylocoque. Les streptocoques lui sont moins sensibles. Les cocci Gram négatif peuvent être sensibles. La sélectivité des souches résistantes est rapide, ce qui amène à l'association avec les pénicillines du groupe M ou les aminosides.

5-5- Les antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques

5-5-1-Rifamycine

Ce produit inhibe la synthèse de l'ARN messager par blocage de la transcriptase qui est une ARN polymérase ADN dépendante. Il agit par inhibition des synthèses protéiques.

Par fixation sur les deux sous-unités bêta, elles empêchent l'initiation de la chaîne de transcription de l'ADN en ARN et son élongation.

Spectre : elle a un spectre large étendu aux bactéries Gram négatif, aux cocci Gram positif, et aux mycobactéries. Elle est active à très faible dose sur les staphylocoques.

5-5-2- Les Quinolones

Mécanisme d'action : Ces antibiotiques inhibent la réplication de l'ADN, leur action se situe à différentes étapes de la synthèse de l'acide nucléique.

Les quinolones agissent par inactivation de l'ADN- gyrase formé de deux sous unités (gyrase A et gyrase B) et/ou de la topo- isomérase II. Le mécanisme moléculaire est mal élucidé et reste encore controversé.

Spectre :

- **Quinolones de première génération :** Ils sont actifs sur les bactéries Gram négatif principalement les entérobactéries. Ils diffusent très peu dans l'organisme et sont éliminés par les urines.

- **Fluoroquinolones :** leur spectre comprend les entérobactéries, le bacille pyocyane, l'Acinobacter, Legionella, Haemophilus, Staphylocoques et certains Cocci Gram positif. Certains produits sont même actifs sur les mycobactéries et les Chlamydia. En revanche certaines bactéries comme les Listeria, streptocoques et bactéroïdes sont peu sensibles.

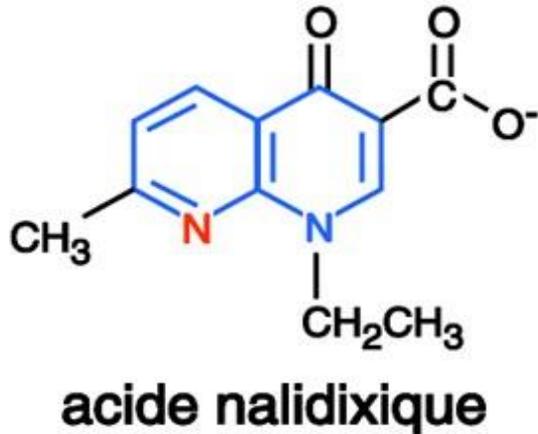


Figure 6 : Structure chimique de l'acide nalidixique.

Ce n'est que dans les années 80 que virent le jour les **Fluoroquinolones**, après incorporation d'un **atome de fluor en position 6** et un retour au noyau de type quinoléine. Ces composés ont montré une activité accrue envers les germes Gram (+).

Les Fluoroquinolones se sont diversifiées tout en conservant une structure de base qui est la suivante :

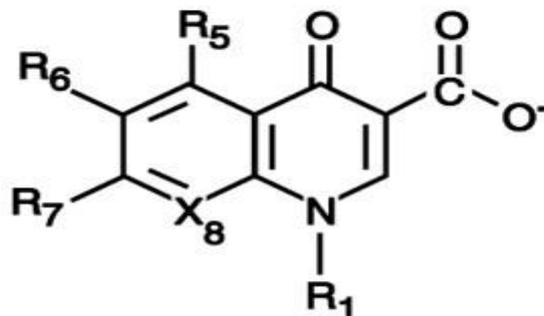


Figure 7 : Structure de base des fluoroquinolones.

La présence d'une fonction **acide carboxylique** en position 3, ainsi que d'un atome d'**oxygène exo cyclique** en position 4 sont nécessaires à l'activité de l'antibiotique et ces groupements ne sont jamais modifiés. Tandis que l'addition d'un **fluor** en 6 et d'un cycle **diamine** en 7 accroît très significativement l'activité par rapport aux dérivés originaux (acide nalidixique) :

Les quinolones de 1^{ère} génération :

- Acide nalidixique
- Acide pipémidique
- Acide oxolinique

- Acide piromidique
- Fluméquine.

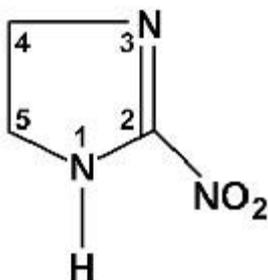
Les quinolones de 2^{ème} génération ou Fluoroquinolones :

- Péfloxacin (Peflacine®)
- Norfloxacin (Noroxine®)
- Ofloxacin (Oflocet®)
- Ciprofloxacin (Ciflox®, Bactiflox®)
- Enoxacin (Enoxor®)
- Rosoxacin
- Lomefloxacin (Logiflox®) Novobiocine.

5-5-3 Les 5-nitro-imidazolés

Spectre : initialement connu comme antiparasitaire actif sur les amibes et les Trichomonas, cet antibiotique s'est ensuite révélé doué d'une excellente action sur la plupart des bactéries anaérobies comme les bactéroïdes, Fusobactérium, Veillonella, Gardenella vaginalis et Campylobacter.

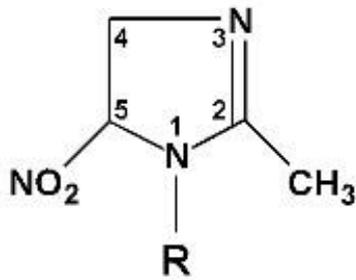
Ce sont des dérivés semi-synthétiques provenant de la modification d'un **2-nitro-imidazole**.



**2-nitro-imidazole
(azomycine)**

Figure 8 : Structure chimique du 2-nitro-imidazole.

Par rapport aux dérivés imidazolés qui possèdent uniquement une activité antifongique ou antiparasitaire, c'est l'addition d'un substituant nitro en position 5 qui confère à ces molécules l'activité antibactérienne ciblée spécifiquement sur les bactéries anaérobies.



5-nitro-imidazoles

Figure 9 : Structure chimique des 5-nitro-imidazolés.

Après pénétration dans la bactérie par simple diffusion, l'antibiotique est activé par réduction de son groupement nitro (-NO₂) en position 5. Cette réduction n'a lieu que chez les bactéries anaérobies qui sont capables d'opérer des réactions d'oxydo-réduction en absence d'oxygène et à un potentiel redox adéquat permettant la réduction du groupement nitro. L'enzyme bactérienne **pyruvate-ferrédoxine oxydoréductase** est indispensable à cette réduction, qui se fait au dépend de celle d'autres composants de la chaîne de transfert d'électrons (NAD et NADP). Les nitro-imidazolés jouent en fait le rôle d'un piège à électrons. Toutes les bactéries anaérobies sensibles aux 5-nitro-imidazoles expriment cette enzyme, alors que les anaérobies résistants naturellement en sont dépourvus. La production subséquente d'ions de type anion super oxyde et anion radical nitro, est susceptible d'endommager l'ADN bactérien.

Les principaux 5-nitro-imidazolés : Cinq molécules sont utilisées en thérapeutique.

Métronidazole

Secnidazole

Ornidazole

Tinidazole

Nimorazole

5-5-4-Nitrofuranes :

Spectre large, sauf Proteus, Serratia, Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter.

Pour infections urinaires : Nitrofurantoin, hydroxyméthylnitrofurantoin

Pour infections intestinales : Furazolidone, nifuroxazide.

5-6-Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates

5-6-1- Sulfamides et diaminopyrimidines

Mécanisme d'action : Ce sont des inhibiteurs enzymatiques de la biosynthèse de l'acide tétrahydrofolique, précurseur des bases puriques et pyrimidiques constitutives de l'ADN

bactérien. Les sulfamides se comportent comme des analogues structuraux de l'acide para-amino-benzoïque (PAB) : molécule représentant le point de départ de la synthèse des folates. Ils bloquent ainsi par inhibition compétitive la dihydroptéroate-synthétase (DHPS) qui catalyse la première réaction de cette chaîne métabolique. Cette activité est bactériostatique. Les diaminopyrimidines (triméthoprim) agissent par inhibition de la dihydrofolate-réductase (DHFR) qui permet la réduction de l'acide hydrofolique en acide tétrahydrofolique. Cette action est bactériostatique et quelques fois bactéricide. Le triméthoprim est surtout utilisé en association avec les sulfamides. Cette action est bactéricide par effet synergique.

Spectre : le spectre est large mais certaines espèces comme les entérocoques, le bacille pyocyanique et les lactobacilles sont peu sensibles.

Pour infections générales :

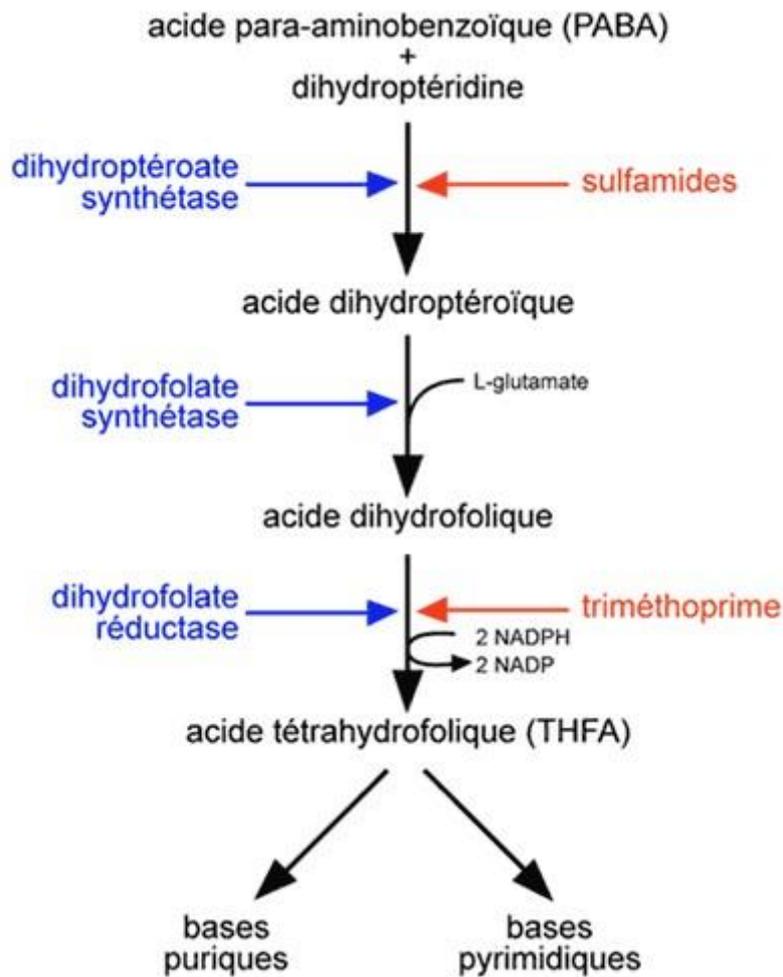
Composé à élimination rapide (Sulfadiazine).

Composés à élimination lente : Sulfaméthoxydiazine, Sulfamoxole.

Pour infections urinaires : Sulfaméthoxazole (Gantanol®), Sulfaméthizol (Rufol®).

Pour infections intestinales : Sulfaguanidine (Ganidan®), Succinylsulfathiazole, salazosulfapyridine, sulfadoxine.

Associations sulfamides-diaminopyrimidines :



Les sulfamides et les diaminopyrimidines agissent successivement au niveau de la synthèse de l'acide folique :

Les sulfamides, en tant qu'analogues de l'acide para-amino-benzoïque par leur groupe sulfanilamide, inhibent la synthèse d'acide dihydroptéroïque en inhibant de manière compétitive la dihydroptéroate synthétase.

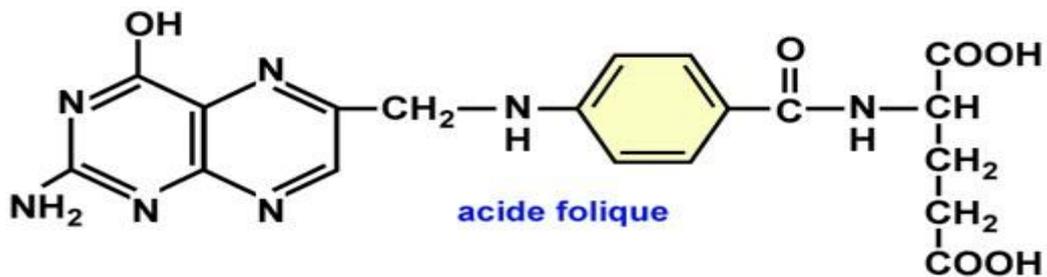
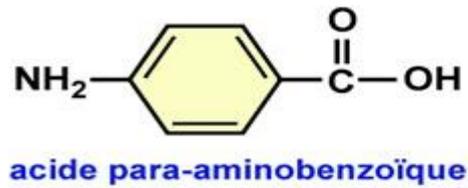
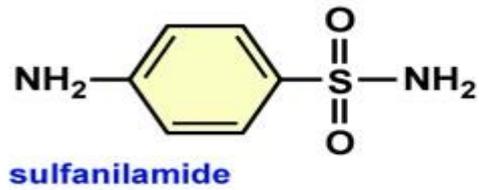


Figure 10: Comparaison de la structure de l'acide dihydrofolique, du PABA et de la sulfanilamide.

5-6-2- les 2,4-diaminopyridines :

En tant qu'analogues de l'acide dihydrofolique, inhibent spécifiquement la **dihydrofolate réductase** bactérienne.

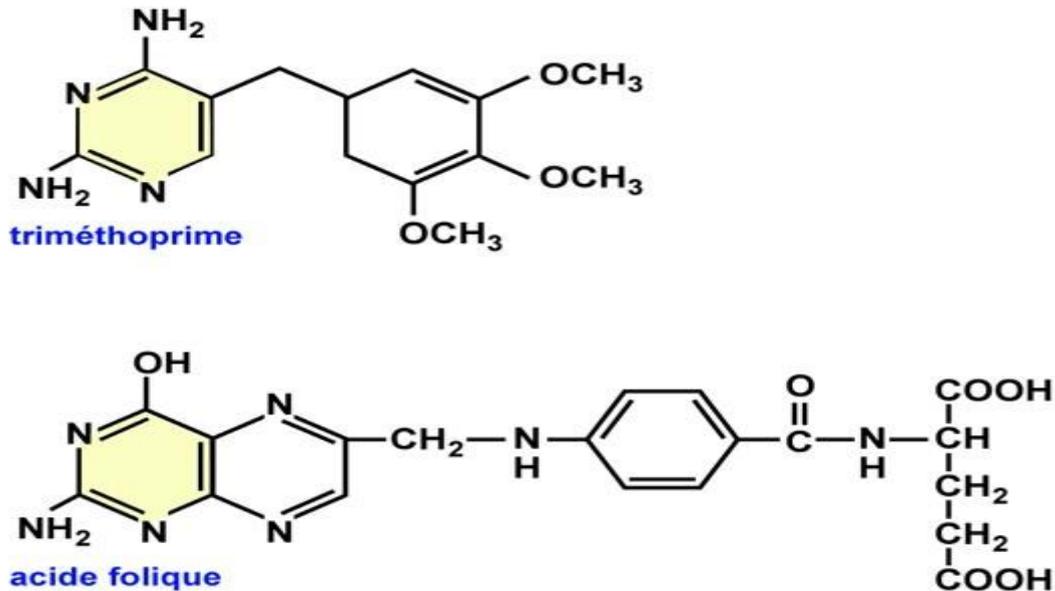


Figure 11 : Comparaison de la structure du triméthoprim et de l'acide

Dihydrofolique.

La sélectivité d'action des sulfamides provient du fait que les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation.

Exemple de molécules en association :

Sulfaméthoxazole + triméthoprim = cotrimoxazole : Bactrim®

Sulfadoxine + pyriméthamine : Fansidar®.

5-7- Antituberculeux :

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

Rifampicine (Rifadine®)

Isoniazide (Rimifon®, INH®)

Pyrazinamide (Pirilene®)

Streptomycine (Streptomycine®)

Ethambutol (Dexambutol®)

Thiacetazone.

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

Ethambutol+Isoniazide (Dexambutol®/ INH®)

Rifampicine+INH+Pyrazinamide (Rifater®)

Rifampicine+INH (Rifinah®).

Ces molécules sont actives sur les mycobactéries : *Mycobacterium tuberculosis*, *M. humanis*, *M. africanum*.

6- Critères de choix d'un antibiotique : [18]

Le choix de l'ATB dépend de six critères principaux :

6-1- Critères bactériologiques (en rapport avec la bactérie en cause) Il faut :

- Déterminer la bactérie en cause : l'idéal est de l'identifier à partir de prélèvements bactériologiques ou sérologiques effectués avant la mise en route du traitement. Mais, en pratique clinique, il arrive souvent qu'à défaut de disposer d'une identification bactériologique ou sérologique, au moment d'instaurer l'antibiothérapie, on présume à partir de données cliniques et épidémiologiques de (des) bactérie (s) en cause.
- Déterminer la sensibilité bactérienne : l'idéal pour ce faire, est de réaliser un antibiogramme. A défaut de pouvoir en disposer au moment de la prescription, le choix de l'antibiothérapie probabiliste tient compte des données bactériologiques générées (spectres d'activité), des données bactériologiques et écologiques locales (résistances locales), des données cliniques.

6-2- Critères pharmacologiques (en rapport avec la pharmacocinétique de l'ATB) :

L'ATB doit être efficace au site de l'infection. Cette condition dépend des paramètres pharmacocinétiques suivants :

- **La résorption** : son rôle dans la concentration sanguine de l'ATB ;
- **La diffusion** : son rôle dans l'accès de l'ATB au site infectieux (traversée des barrières hémato-méningée, placentaire) ;
- **La biotransformation** : son rôle dans la biodisponibilité de l'ATB et le choix d'ATB éliminé sous forme active dans le traitement des infections urinaires ;
- **L'excrétion** : son rôle dans la biodisponibilité de l'ATB, le traitement des infections urinaires et l'adaptation des posologies en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

6-3- Critères individuels (en rapport avec le terrain clinique particulier) :

- **Age** : chez le nouveau-né certains ATB sont proscrits ; chez le sujet âgé il faut tenir compte de la diminution physiologique de la fonction rénale.
- **Etat physiologique** : chez la femme enceinte certains ATB sont proscrits suivant le stade de la grossesse : seuls les bêta-lactamines et macrolides peuvent être utilisés en toute sécurité à tous les stades. Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique

certaines ATB sont à éviter (aminosides et insuffisance rénale par exemple). Quand on ne peut pas les éviter, leur posologie doit être adaptée.

- **Etat immunologique** : une allergie avérée à un ATB contre-indique formellement sa réutilisation. Chez l'immunodéprimé, l'antibiothérapie doit être bactéricide.

6-4- Critère toxicologique (en rapport avec la toxicité de l'ATB) :

A efficacité identique, il faut toujours choisir l'ATB le moins toxique.

6-5- Critère écologique (en rapport avec l'écosystème bactérien de l'hôte) :

Pour préserver l'équilibre de l'écosystème bactérien de l'hôte et éviter la sélection de bactéries multi résistantes hautement pathogènes, le choix doit, chaque fois que possible, aller à l'ATB à spectre étroit. Il faut limiter l'utilisation des ATB à large spectre, fortement inducteurs de résistances (aminopénicillines, céphalosporines et aminosides)..

6-6- Critère économique (en rapport avec le coût de l'ATB) :

A efficacité et tolérance égales, il faut donner la préférence à l'ATB le moins coûteux.

7- Association des antibiotiques : [19]

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

7-1- Buts des associations :

- L'élargissement du spectre en cas d'infection polymicrobienne ou non documentée bactériologiquement ;
- Le souci de réduire l'émergence de souches bactériennes résistantes ;
- L'obtention d'une synergie et d'une bactéricidie beaucoup plus rapides (exemple : bêtalactamines + aminoside), il est alors inutile de continuer la bithérapie au-delà de quelques jours, sauf situation particulière.

L'association peut être également régie par :

- ✓ Le site de l'infection
- ✓ L'écologie locale
- ✓ Le terrain

7-2- Effets des associations d'ATB :

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

7-2-1-Association synergique :

- **Un effet indifférent** : l'effet de l'association est identique à l'effet de l'ATB le plus actif pris isolément ;
- **Un effet additif** : l'effet de l'association est la simple somme des effets de chaque ATB isolément pris ;
- **Un effet de potentialisation** : l'effet de l'association est supérieur à la somme des effets de chaque ATB isolément pris ;

7-2-2-Association antagoniste : l'effet de l'association est inférieur à l'effet de l'ATB le plus actif pris isolément.

7-3 - Règles d'association des ATB :

- **Ne pas prescrire une association comportant plus de deux ATB** : Si l'on peut prévoir l'action de deux ATB associés sur un germe donné, il est impossible de connaître l'effet de trois, voire quatre ATB. La possibilité d'un antagonisme devient majeure et les inconvénients généraux comme les risques toxiques sont multipliés ;
- **Toujours associer deux ATB appartenant à des familles différentes**, ayant un spectre et surtout un mode d'action distinct : ceci permet d'agir sur plusieurs points d'impact de la bactérie.

7-4 - Utilisation pratique des associations d'ATB :

- L'association de deux ATB bactéricides entraîne souvent une synergie (bêta-lactamine+aminoside), parfois une addition (bêta lactamines+ fluoroquinolones) jamais un antagonisme ;
- L'association de deux ATB bactériostatiques (macrolides, cyclines, phénicolés) n'entraîne ni antagonisme, ni synergie, mais en général une addition ;
- L'association d'un ATB bactéricide avec un ATB bactériostatique détermine des effets différents selon les modalités d'action de l'ATB bactéricide : s'il est bactéricide sur les germes en phase de repos (aminosides, polypeptidiques), l'association provoque une addition ; s'il est bactéricide sur les germes en phase de croissance bactérienne (bêtalactamines, vancomycine, ristocétine), elle détermine un antagonisme : c'est le cas de l'association pénicillines+cyclines ou macrolides ou phénicolés.

8- Les principaux effets indésirables des antibiotiques : [1,20]

- Bêtalactamines : allergie ; troubles digestifs ;
- Quinolones : myalgies, arthralgies ;
- Phénicolés : héματο-toxicité ;

- Aminosides : néphrotoxicité, oto-toxicité ;
- Tétracyclines : Troubles digestifs, jaunisse des dents chez les enfants ;
- Macrolides : Troubles digestifs.

F- Contre-indications des antibiotiques : [1,20]

- **Femme enceinte** : Tétracyclines, Kanamycine, streptomycine, gentamicine, chloramphénicol, sulfamides, novobiocine.
- **Nourrisson** : Chloramphénicol, tétracyclines, sulfamides.
- **Enfant de moins de 6 ans** : Tétracyclines.
- **Allergie** : Pénicillines, céphalosporines, sulfamides, vancomycine.
- **Déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogenase (G6PD)** : Sulfamides, chloramphénicol.
- **Insuffisance rénale** : Aminosides, céphalosporine, sulfamides, vancomycine, polymyxines, colistine.
- **Insuffisance hépatique sévère** : Chloramphénicol, érythromycine, spiramycine, oléandomycine, novobiocine, rifampicine, tétracyclines, sulfamides.
- **Myasthénie** : Chloramphénicol, vancomycine.

IV- METHODOLOGIE

A – Cadre et Lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée au CS Réf de Oussoubidiagna situé dans le cercle de Bafoulabé.

1- La présentation du cercle de Bafoulabé

1-1-Les limites géographiques

Le cercle de Bafoulabe est situé au cœur de la région de Kayes avec une superficie de vingt mille cent vingt (20 120) km². Il s'étend du Nord au Sud sur deux cent quinze (215) km et d'Est à l'Ouest sur cent cinquante (150) km ; Bafoulabé fait frontière avec tous les autres cercles de la région.

IL est limité :

- Au Nord par les cercles de Nioro du Sahel et Yélimané
- Au Sud par le cercle de Keniéba
- À l'Est par les cercles de Kita et Diéma
- À l'Ouest par le cercle de Kayes.

1-2-Le découpage administratif

Le cercle de Bafoulabe compte neuf (9) arrondissements. Suite à la décentralisation, actuellement il est reparti en treize (13) communes (Bafoulabé, Bamafélé, Diakon, Diallan, Diokeli, Gounfan, Kontela, Koundian, Mahina, Niambia, Oualia, Sidibela, Tomora) et un conseil de cercle.

3- La présentation du district sanitaire de Oussoubidiagna

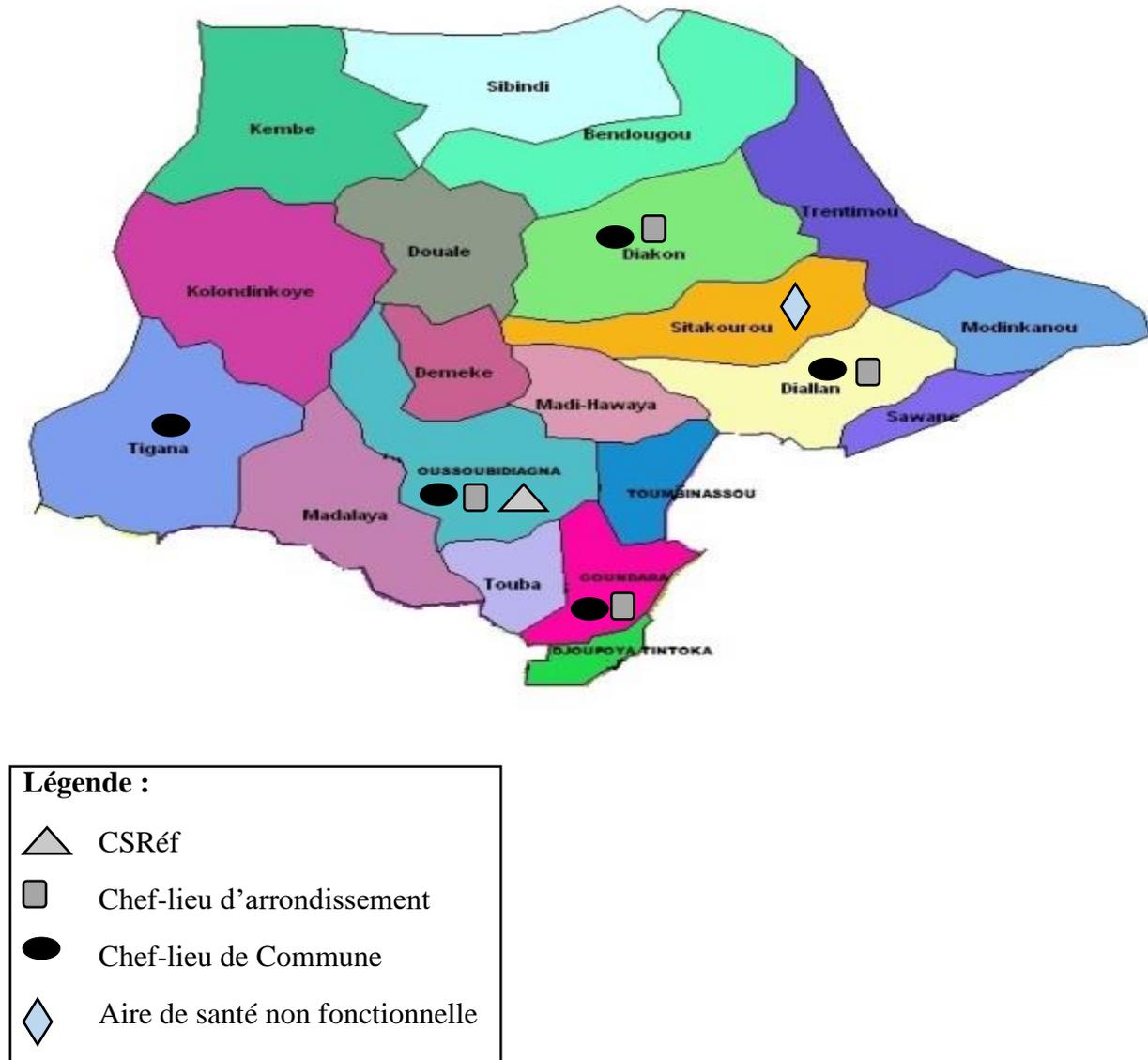


Figure 12 : Carte sanitaire du district sanitaire de Oussoubidiagna

2-1-Les limites géographiques :

Le district sanitaire de Oussoubidiagna, situé au nord du cercle de Bafoulabé avec une superficie de dix mille (10 000) km² renferme vingt (20) aires de santé [19 fonctionnelles] et cent trente-deux mille cinq cent quatre-vingt-dix-huit (132 598) habitants.

Il est limité :

- Au Nord par les districts sanitaires de Nioro du Sahel et Yélimané
- Au Sud par le district sanitaire de Bafoulabé
- À l'Est par les districts sanitaires de Kita et Diéma
- À l'Ouest par le district sanitaire de Kayes.

2-2-Le découpage administratif :

Le district compte 4 arrondissements (Oussoubidiagna, Goundara, Diakon, Diallan) et 5 communes qui sont : Tomora, Diakon, Diallan, Sidibela et Kontela.

2-3-Le relief- hydrographie- climat :

Le relief de la zone sanitaire de Oussoubidiagna se caractérise par un plateau de grès de trois cent (300) m d'altitude en moyenne, caractérisé par des grès se réduisant progressivement en sable fin sur les cônes en sol limoneux et sableux sur les faibles pentes et en limono-argileux dans le fond des vallées.

Le climat est pré guinéen au Sud de la zone sanitaire et sahélien au Nord.

La pluviométrie varie de mille deux cent (1200) à six cent (600) mm³.

Le vent dominant est le harmattan de Février à Juin.

Tous les climats connaissent une alternance de deux saisons :

- La saison sèche de Novembre à Juin
- La saison pluvieuse de Juillet à Octobre.

2-4-Particularités d'accès :

La quasi-totalité des voies d'accès de la zone sanitaire est constituée de pistes difficilement praticables surtout pendant l'hivernage ; deux (2) heures pour une distance de douze (12) km à impossible quand il pleut plus de trente (30) mm³.

Il n'existe aucune voie bitumée dans le district. La liaison avec la capitale régionale peut se faire soit par la route du Sud en passant par Selinkegny (200 km) ou celle du Nord en passant par Sandaré (230 km).

3 -La présentation du CS Réf :

Le CS Réf situé à Oussoubidiagna dans la commune de Tomora a été inauguré le 27 Juin 2013 par le ministre de la santé et dispose :

3-1-L'infrastructure : Elle est composée de :

- ✓ Un (1) Bloc administratif ;
- ✓ Un (1) bloc opératoire (avec deux salles d'opérations) ;
- ✓ Un (1) bloc d'hospitalisation de Médecine ;
- ✓ Un (1) bloc d'hospitalisation de Chirurgie ;
- ✓ Une (1) maternité ;
- ✓ Une (1) unité de radiographie ;
- ✓ Une (1) unité d'échographie ;
- ✓ Une (1) unité d'odontostomatologie ;
- ✓ Une (1) unité d'ophtalmologie ;
- ✓ Un (1) laboratoire d'analyses biomédicales ;
- ✓ Une (1) morgue (placards frigorifiques capacité 6 corps) ;
- ✓ Deux (2) Blocs pour les accompagnateurs ;
- ✓ Quatre (4) logements d'astreintes ;
- ✓ Un (1) bloc magasin ;
- ✓ Deux (2) dépôts de pharmacie (DV et DRC) ;
- ✓ Une (1) unité PEV ;
- ✓ Un (1) bloc de consultation externe.

3-2-Logistique roulante :

- ✓ Une (1) ambulance ;
- ✓ Trois (3) véhicules de liaison ;
- ✓ Six (6) motos.

3-3-Les ressources humaines du CSRéf :

AGENTS	NOMBRES
Médecin	4
Assistant médical (ophtalmologiste)	1
Technicien supérieur hygiéniste	1
Technicien supérieur odontostomatologiste	1
Infirmier technicien supérieur de santé	4
Sage-femme	4
Infirmière obstétricienne	3
Infirmier technicien de santé	2
Technicien labo-pharmacie	2

Gérant dépôt de vente	1
Comptable	1
Chauffeur	2
Manœuvre	3
Gardien	1
Total	30

B – Type et période de l'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive transversale de six (6) mois allant du 1^{er} Juin au 30 Novembre 2016 portant sur la prescription des antibiotiques au CSRéf Oussoubidiagna.

C – Population d'étude

La population d'étude était constituée de l'ensemble des ordonnances prescrites au CSRéf pendant notre période d'étude.

D- Echantillonnage

Nous avons mené une étude exhaustive qui a porté sur les ordonnances prescrites au CSRéf durant notre période d'étude.

1- Critère d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude, les ordonnances prescrites et dispensées au CSRéf durant notre période d'étude.

2- Critère de non inclusion

N'ont pas été inclus dans notre étude, les ordonnances dont les prescripteurs n'étaient pas identifiables.

E - Technique de collecte des données

Les données ont été collectées à partir des informations figurantes sur les ordonnances sur une fiche d'enquête établie pour l'occasion avec l'autorisation du médecin chef et du chef de service de la pharmacie.

F – Saisie et analyse des données

La rédaction du document a été faite à l'aide du logiciel Microsoft Word 2016 et les données ont été analysées sur le logiciel SPSS version 19.0.

V – RESULTATS

Tableau I : Nombre d'ordonnances comportant au moins un ATB.

Ordonnances	Effectif	Pourcentage
Ordonnance avec ATB	252	61,9
Ordonnance sans ATB	155	38,1
Total	407	100,0

La fréquence de la prescription des ATB était à 61,9%.

Tableau II : Nombre d'ordonnances comportant au moins un ATB en fonction du profil des prescripteurs.

Profil prescripteur	Effectif	Pourcentage
Médecin	150	59,5
Sage-femme	47	18,6
Infirmier technicien supérieur	20	7,9
Infirmier technicien	15	6,0
Assistant-médical	14	5,6
Interne	6	2,4
Total	252	100,0

Les 59,5% des ordonnances comportant au moins un ATB étaient prescrites par les médecins.

Tableau III : Nombre d'ordonnances avec ATB comportant la date de la prescription.

Date de la prescription	Effectif	Pourcentage
Oui	252	100
Non	0	0
Total	252	100,0

Durant notre étude toutes les ordonnances avec ATB comportaient la date de la prescription.

Tableau IV : Nombre d'ordonnances avec ATB comportant l'identification du patient (nom, âge et sexe).

Identification du malade (nom, âge et sexe)	Effectif	Pourcentage
Oui	252	100
Non	0	0
Total	252	100,0

Le nom, l'âge et le sexe du malade figuraient sur toutes les ordonnances avec ATB.

Tableau V : Nombre d'ordonnances avec ATB comportant le poids du patient.

Poids du patient	Effectif	Pourcentage
Ordonnances avec poids	122	48,4
Ordonnances sans poids	130	51,6
Total	252	100,0

Seulement 48,4% des ordonnances avec ATB comportaient le poids du patient.

Tableau VI : Répartition des antibiotiques prescrits selon leur famille.

Famille d'antibiotique	Effectif	Pourcentage
Bêtalactamines	206	58,3
5-Nitro-imidazolés	66	18,6
Aminoside	34	9,6
Quinolone	22	6,2
Macrolide	10	2,8
Cycline	9	2,5
Sulfamide	7	2,0
Total	354	100,0

Les bêtalactamines prédominaient la prescription des antibiotiques avec 58,3 %, suivi des 5-nitro-imidazoles avec 18,6% et des aminosides avec 9,6%.

Tableau VII : Répartition des ordonnances selon les antibiotiques prescrits en DCI.

Antibiotiques prescrits (DCI)	Effectif	Pourcentage
Amoxicilline	95	26,9
Ceftriaxone	73	20,6
Métronidazole	66	18,6
Ampicilline	37	10,5
Gentamycine	34	9,6
Ciprofloxacine	22	6,2
Erythromycine	10	2,8
Doxycycline	9	2,5
Cotrimoxazole	7	2,0
Benzathine	1	0,3
Total	354	100,0

L'amoxicilline prédominait la prescription des antibiotiques avec 26,9 %, suivi du Ceftriaxone avec 20,6% et du métronidazole avec 18,6%.

Tableau VIII : Répartition des ordonnances selon le type d'antibiothérapie.

Type d'antibiothérapie	Effectif	Pourcentage
Mono-antibiothérapie	153	60,7
Bi-antibiothérapie	96	38,1
Tri-antibiothérapie	03	1,2
Total	252	100,0

La mono-antibiothérapie représentait 60,7% des antibiothérapies.

Tableau IX : Répartition des ordonnances selon la nature des antibiotiques utilisés en bi-antibiothérapie.

Bi-antibiothérapie	Effectif	Pourcentage
Amoxicilline + métronidazole	43	44,8
Ceftriaxone + gentamycine	18	18,8
Ampicilline +gentamycine	14	14,6
Ciprofloxacin +doxycycline	7	7,3
Ciprofloxacin +métronidazole	5	5,2
Ampicilline + métronidazole	3	3,1
Ceftriaxone + métronidazole	3	3,1
Erythromycine +métronidazole	2	2,1
Métronidazole + doxycycline	1	1,0
Total	96	100,0

L'association amoxicilline + métronidazole était la plus utilisée en bi-antibiothérapie avec 44,8%, suivi de ceftriaxone + gentamycine avec 18,8% et d'ampicilline +gentamycine avec 14,6%.

Tableau X : Répartition des ordonnances selon la nature des antibiotiques utilisés en tri-antibiothérapie.

Tri-antibiothérapie	Effectif	Pourcentage
Ampicilline + gentamycine + métronidazole	1	33,4
Ceftriaxone + gentamycine + métronidazole	1	33,3
Ciprofloxacine+métronidazole+ doxycycline	1	33,3
Total	3	100,0

La tri-antibiothérapie a été utilisée trois (3) fois durant notre étude.

Tableau XI : Répartition des antibiotiques prescrits selon la forme galénique.

Forme galénique	Effectif	Pourcentage
Comprimé / Gélule	165	46,6
Injectable	153	43,2
Sirop/suspension	31	8,8
Ovule	5	1,4
Total	354	100,0

La forme galénique la plus utilisée était comprimé/gélule avec 46,6%.

Tableau XII : Répartition des antibiotiques prescrits selon la voie d'administration.

Voie d'administration	Effectif	Pourcentage
Orale	196	55,4
Parentérale	153	43,2
Vaginale	5	1,4
Total	354	100,0

La voie orale était la plus utilisée avec 55,4%.

Tableau XIII : Nombre d'ordonnances comportant la quantité et le dosage des antibiotiques prescrits.

Ordonnances avec quantité et dosage des ATB prescrits	Effectif	Pourcentage
Oui	252	100
Non	0	0
Total	252	100,0

Durant notre étude, toutes les ordonnances comportaient la quantité, le dosage des antibiotiques prescrits.

Tableau XIV : Répartition des ordonnances selon la durée de l'antibiothérapie.

Durée de l'antibiothérapie	Effectif	Pourcentage
< 3 jours	3	1,2
3 - 6 jours	12	4,8
7 - 14 jours	236	93,7
Supérieur à 14 jours	1	0,3
Total	252	100,0

La durée de l'antibiothérapie comprise entre 7 – 14 jours était à 93,7%.

Tableau XV : Répartition des ordonnances prescrites avec antibiotique selon la présence de la signature du prescripteur.

Voie d'administration	Effectif	Pourcentage
Signature	252	100
Sans Signature	0	0
Total	252	100

Toutes les ordonnances renfermant d'antibiotiques comportaient la signature du prescripteur.

Tableau XVI : Répartition des ordonnances prescrites avec antibiotique selon le profil du dispensateur.

Profil du dispensateur	Effectif	Pourcentage
Technicien labo-pharmacie	22	8,7
Auxiliaire	230	91,3
Total	252	100

Les 91,3% des ordonnances renfermant d'antibiotiques étaient dispensées par un auxiliaire en pharmacie.

Tableau XVII : Répartition des ordonnances selon la disponibilité des antibiotiques.

Disponibilité des antibiotiques prescrits	Effectif	Pourcentage
Pas de rupture	248	98,4
Rupture	4	1,6
Total	252	100

Les antibiotiques prescrits étaient disponibles à 98,4 %.

VI- COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Notre étude a porté sur la prescription des antibiotiques au CSRéf de Oussoubidiagna du 1^{er} juin 2016 au 30 novembre 2016.

Les résultats obtenus au cours de notre étude ont suscité des commentaires et discussions suivants :

Les résultats qui ont découlé de cette étude ne reflètent pas la réalité des prescriptions sur toute l'année. Notre étude a été effectuée au cours de la saison des pluies ou l'accès au CSRéf est difficile surtout au mois d'Août ; les aires de santé frontalières du district sanitaire distant du CSRéf telles que Modinkanou (80 km) évacuaient/référaient leurs patients sur Diéma ou Kayes.

1-Profil des prescripteurs et des dispensateurs

1-1- Les prescripteurs

Les 59,5% des prescriptions étaient faites par les médecins ; 19,5% par les infirmiers (assistant, technicien supérieur et technicien) ; 18,6% par les sâges-femmes.

Notre résultat est comparable à celui de **GUINDO.A [11] au CSRéf de la commune III de Bamako** ; qui a trouvé en première position les médecins avec 39,8% ; suivis par les infirmiers avec 27,4% et les sâge-femme avec 26,2%.

Notre résultat est distinct de celui de **DIARRA. K [21] au CHU du point G** ; qui a trouvé 43,8% pour les internes suivis par les médecins avec 38,3% et les infirmiers avec 17,9%.

1-2-Les dispensateurs

Les 8,7% des dispensations étaient faites par un technicien labo-pharmacie et 91,3% des dispensations par un auxiliaire en pharmacie.

Ce taux élevé de dispensation faite par un personnel non qualifié serait en rapport avec l'insuffisance de personnel en labo-pharmacie.

Ce résultat est distinct de celui de **GUINDO.A [11] au CSRéf de la commune III de Bamako** ; qui a trouvé 67% pour les techniciens et 33% pour les pharmaciens.

2-La fréquence de la prescription des antibiotiques

Sur 407 ordonnances enregistrées pendant la période d'étude, 252 ont comporté des antibiotiques soit une fréquence de prescription à 61,9%.

Cette fréquence élevée pourrait s'expliquer par les limites en matière d'examen complémentaires, notamment bactériologiques et sérologiques, qui seraient à l'origine d'un doute diagnostique qui inciterait à prescrire les antibiotiques.

Notre résultat est comparable à ceux de **BAKYONO. A [22] au Burkina** ; qui a trouvé un taux de prescription de 62,9% en milieu hospitalier à Ouagadougou et de **N'DIAYE. S au Sénégal [7]** qui a trouvé un taux de prescription de 79,9% dans une clinique de maladies infectieuses. **En France [23]** et au **Koweït [24]**, la prescription des antibiotiques est largement inférieure à la nôtre avec respectivement un taux de 21,1% et 19 %. Cela pourrait s'expliquer par la meilleure utilisation de ces médicaments, l'existence d'un système de contrôle de l'antibiothérapie et les conditions d'hygiène dans ces pays.

3-Les familles d'antibiotiques les plus prescrites

Les familles d'antibiotiques les plus prescrites ont été les bêtalactamines avec 58,3%, suivies par les 5-nitro-imidazolés avec 18,6% et les aminosides avec 9,6%.

Notre résultat est distinct de ceux obtenus par d'autres études réalisées au **Mali** : **SAYE .M [10]** a trouvé au **CSRéf de Bandiagara** 47,4% pour les bêtalactamines suivies des aminosides avec 28,1%, et des quinolones avec 10,3%.

DEMBELE. S [25] a trouvé au service de traumatologie du **CHU Gabriel TOURE** 59,2 % pour les bêtalactamines suivies des 5-nitro-imidazolés avec 16,8 % et des quinolones 16 %.

Au **Burkina [22]**, les bêtalactamines étaient prescrites à 62,6 %, suivies par les sulfamides à 16,6%, et les aminosides à 11,9%.

En France, **Musey [26]** a observé que les bêtalactamines représentaient 57,6 %, suivies par les quinolones avec 14,9 % et les 5-nitro-imidazolés avec 5,9 %.

Ces résultats avec toujours les bêtalactamines en tête, seraient en rapport non seulement avec le spectre large de la plupart des bêtalactamines qui conditionne leur efficacité dans de nombreuses infections bactériennes ; leur grande sécurité d'emploi (outre des manifestations allergiques et des troubles digestifs bénins, ces ATB sont en général bien tolérés) mais aussi la synergie d'action qui existe entre les bêtalactamines et d'autres antibiotiques bactéricides (aminosides).

En ce qui concerne les molécules d'antibiotiques durant notre étude, l'amoxicilline occupait la première place avec 26,9 % suivie du ceftriaxone avec 20,6% et du métronidazole avec 18,6%.

Cette prédominance de l'amoxicilline serait en rapport non seulement avec son spectre, sa sécurité d'emploi, sa synergie d'action mais aussi son cout et ses formes galéniques.

Notre résultat est distinct de ceux de **GUINDO.A [11] au CSRéf de la commune III de Bamako** qui a trouvé la prédominance de l'amoxicilline à 12,7%, suivie du métronidazole à 8,5%, et du cotrimoxazole à 6,9% et de **KONATE.A [27] au CHU Gabriel TOURE** qui a trouvé la prédominance de l'amoxicilline à 30.5%, suivie de gentamycine à 26.8%, et du ceftriaxone à 13,1%.

4-Les associations d'antibiotiques

Durant notre étude, la mono-antibiothérapie représentait 60,7 % contre 38,1 % pour la bi-antibiothérapie suivi de la tri-antibiothérapie à 1,2%.

La bi-antibiothérapie la plus utilisée a été l'amoxicilline + métronidazole avec 44,8%, suivie du Ceftriaxone + gentamycine avec 18,8% et de l'ampicilline + gentamycine avec 14,6%.

Notre résultat est comparable à ceux de **N'DIAYE.S [7] au Sénégal** qui a trouvé 37,06 % pour la bi-antibiothérapie et de **GUINDO.A [11] au CSRéf de la commune III de Bamako** qui a trouvé 68,5% pour la mono-antibiothérapie ; 29,4% pour la bi-antibiothérapie suivie de la tri-antibiothérapie avec 2, 1%.

Par contre **KIOUBA.J [28] en milieu hospitalier à Bamako**, a relevé 41,5% pour la mono-antibiothérapie et 58, 5% pour les associations d'antibiotiques.

VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1- CONCLUSION

La fréquence de la prescription des antibiotiques au CS Réf de Oussoubidiagna était élevée (61,9%). La disponibilité et une demande des examens complémentaires (surtout bactériologique) avant l'antibiothérapie permettront de réduire cette fréquence.

2- RECOMMANDATIONS

Les recommandations suivantes visent une amélioration de la qualité de l'antibiothérapie et vont à l'égard :

AU MINISTERE DE LA SANTE ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE (MSHP)

- ❖ Bien structurer le corps médical puisque tout agent ne doit pas prescrire surtout l'antibiotique ;
- ❖ Assurer une formation continue des agents de santé pour qu'ils maîtrisent mieux la prescription des antibiotiques.

AU MINISTERE DE LA FONCTION PUBLIQUE /COLLECTIVITES LOCALES

- ❖ Rendre disponible le personnel qualifié requis à la pharmacie du CSRéf (pharmacien, techniciens pharmacie).

AUX AGENTS DE SANTE

- ❖ Laisser la prescription des antibiotiques aux seuls prescripteurs agréés ;
- ❖ Respecter les règles générales de prescription des antibiotiques (choix adéquat, posologie, dosage, terrain du patient et coût du traitement) ;
- ❖ Diminuer la prescription des antibiotiques en multipliant les examens complémentaires (bactériologiques).

VIII - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - **Pichard E, Minta D.** Cours de maladies infectieuses. Bamako ; FMPOS ; 2006.
- 2 - **Deboxker Y., Mouton Y.** Critères de choix d'un antibiotique. Thérapeutique, 25006 B102 Encycl Med chir. Paris, 1988,18p.
- 3 - **Durbin W. A J. r Lapidus. Goldman D. A.** Improved antibiotic Usage Following introduction of novel prescription system. JAMA. 1981 ; 21 : 1796 - 1800.
- 4 - **Witchitz J.L.** Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens. In : Bactériologie médicale. Flammarion- Médecine. Sciences Ed. Paris.192 - 203.
- 5 - **Carlet J., Cordonnier C., Acar J., Choutet P.** Recommandations pour la pratique clinique ANAES août 1996 Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital Recommandation pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne ;3-6p
- 6 - **Ouattara O.** Contribution à l'étude de la consommation des médicaments au Mali. Thèse Med, Bamako, 1990.
- 7 - **N'DIAYE S.** Utilisation des antibiotiques au service des maladies infectieuses du C.H.U. de Fann à Dakar. Thèse de pharmacie Dakar 1980, 24-30
- 8 - **Audurier A, Guerois M, Choutet P.** Rôle du comité de lutte contre l'infection dans la politique d'antibiothérapie. Agressologie, 1987,12 : 1211-1213
- 9 - **Thabant A.** Antibiotiques : données générales sur les modes d'action et les mécanismes de résistance. Rev Prat. 1991 ; 1 : 8-95.
- 10 – **SAYE. M.** Etude de la prescription des antibiotiques au CSRéf de Bandiagara. Thèse Pharm. Bamako ; 2010 ; N°10P81.
- 11 – **GUINDO.A** Etude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques au CSRéf commune III de Bamako. Thèse Pharm. Bamako ; 2008 ; N°08P91.
- 12 - **Crossey. K.B.** Antibiotic prophylaxis in surgery : Improvenant after a multi hospital educationnal program. South. Med. J. 1984 ; 77 : 864 - 867.
- 13 - **Konaté A.** Etude de la prescription et de la distribution des antibiotiques à l'hôpital Gabriel Toure. Thèse Pharm. Bamako ;2003 ; N°03P41.

- 14 - Vulgaris-Médical** : La connaissance médicale dans un langage accessible à tous. Vulgaris Medical-Encyclopedie Antibiotique [generalites]. Dernière modification : 07/02/2005.
- 15 - Extrait de l'article du Dr J. L. Dallala. Revue<<Bien être et santé >>. Les antibiotiques.**2006 ; 6 : 1-5.
- 16 - Azele - Ferron.Classification** des antibiotiques. In : Bactériologie médicale. Crouen et Roques ed. Lille.1982 ; 6 :1-73.
- 17- CUCL** : Cliniques Universitaires Saint-Luc. Recommandations pour l'utilisation des antibiotiques. 1^{ère} édition .2003 ; 5 :12-13.
- 18- CMIT.** Choix de l'antibiotique. In POPI : Vivactis plus Ed ; 2009 ; P331-334.
- 19 - SISSOKO S.** Antibiothérapie dans le service de chirurgie orthopédique et de traumatologie de l'HGT. Thèse de pharm. Bamako ; 2000 ; N°00P41.
- 20 - BERGOGNE-BEREZIN E. et DELLAMOU P.** Antibiothérapie en pratique clinique, 9^e édition. Paris : Masson. 1996 ; 5 : 512-513.
- 21-DIARRA.K** Prescription, dispensation, disponibilité des antibiotiques CHU point G. thèse pharm. Bamako ; 2007 ; N°07P46.
- 22 - BAKYONO J.A.D.** Etude de la prescription des antibiotiques en milieu hospitalier. Thèse Med. Ouagadougou ;1997 ;65p.
- 23- MALBRUNOT C, BASSET D et BOUVET A.** Sulfamides et associations. Encycl. Méd. Chir. Paris, Thérapeutique, 2002 ;10 : 7.
- 24 - Nadji A N.khuffash FA. Shaid WA.** Antibiotic misuse in a pediatrie teaching department in Kuwait. Annals of tropical pediatries. 1988 ; 8:145-148.
- 25 – DEMBELE. S.** Evaluation de la prescription des antibiotiques dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHU Gabriel Touré. Thèse Pharm. Bamako ;N°10P45.
- 26 - Musey.K. Akafomo K, Beuscart** : Autocontrôle de l'antibiothérapie : Evaluation d'un système de suivi informatisé. Med. Mal. Infect 1990 ; 20 : 25-32.
- 27 - Konaté A.** Etude de la prescription et de la distribution des antibiotiques à l'hôpital Gabriel Toure. Thèse Pharm. Bamako ; 2003 ; N°03P54.
- 28- KIOUBA J.** Usage des antibiotiques en milieu hospitalier. Thèse Pharm. Bamako ; 2003 ; N°03P44

IX - ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : COULIBALY

Prénom : Youssouf

Année de soutenance : 2018

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance : Bamako



Titre de la thèse : PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES AU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE OUSSOUBIDIAGNA.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Pharmacie.

Secteur d'Intérêt : Santé publique, thérapeutique.

RESUME :

Les prescriptions « inappropriées » et « inutiles » des antibiotiques peuvent majorer les effets secondaires, le coût du traitement et surtout l'extension des résistances bactériennes.

Afin d'étudier la prescription des antibiotiques au CS Réf de Oussoubidiagna, nous avons mené une étude prospective, descriptive transversale du 1er juin au 30 novembre 2016.

Sur 407 ordonnances enregistrées pendant la période d'étude, 252 ont comporté des antibiotiques soit une fréquence de prescription à 61,9%. Les 59,5% des ordonnances avec ATB étaient prescrites par les médecins et 91,3% des ordonnances avec ATB ont été dispensées par un auxiliaire en pharmacie. Les familles d'antibiotiques les plus prescrites ont été les bêta-lactamines avec 58,3% suivies des 5-nitro-imidazoles avec 18,6% et des aminosides avec 9,6%. La mono-antibiothérapie représentait 60,7 % contre 38,1 % pour la bi-antibiothérapie suivie de la tri-antibiothérapie à 1,2%.

Au CS Réf Oussoubidiagna, plus de la moitié des patients reçoivent une antibiothérapie.

Mots clés : Prescription, Antibiotique, CS Réf Oussoubidiagna, Mali.



Thèse de Pharmacie



M. Youssouf COULIBALY

FICHE D'ENQUETE DE THESE :

Date de la collecte :/...../.....

Fiche n* :

Partie I : La prescription

1) L'identification du prescripteur sur l'ordonnance ?

Oui : Non :

Si oui quel est son profil ?

Médecin :

Assistant médical :

Sage-femme :

Infirmier technicien supérieur :

Infirmier technicien :

Interne :

Stagiaire :

Autres (à préciser) :

2) La date sur l'ordonnance ?

Oui : Non :

3) L'identification du patient sur l'ordonnance ?

Nom : Oui.... Non.....

Age : Oui..... Non

Sexe : Oui.... Non.....

Poids : Oui..... Non.....

4) **L'ordonnance renferme-t-elle au moins un antibiotique ?**

Oui..... Non

Le nombre d'antibiotique prescrit :

Antibiotique 1 :

Nom :

Famille :

Forme galénique :

Dosage :

Quantité :

Antibiotique 2 :

Nom :

Famille :

Forme galénique :

Dosage :

Quantité :

Antibiotique 3 :

Nom :

Famille :

Forme galénique :

Dosage :

Quantité :

5) **La durée de l'antibiothérapie ?**

< 3 jours :

3 - 6 jours :

7 – 14 jours :

Supérieur à 14 jours

6) **Signature ?**

Oui :

Non :

Partie II : La dispensation

7) Le profil du dispensateur ?

Pharmacien :

Technicien supérieur en pharmacie :

Technicien en pharmacie :

Auxiliaires :

Etudiant :

Autres (à préciser) :

8) Disponibilité des antibiotiques prescrits ?

Tous disponibles :

1 non disponible :

2 non disponibles :

Tous non disponibles :

9) Nécessité de conseils et précaution d'emploi nécessaire non exécutés ?

Oui..... Non.....

10) Le nombre d'antibiotiques dispensés ?

11) La quantité d'antibiotiques dispensés ?

Antibiotique 1 :

Antibiotique 2 :

Antibiotique 3 :

12) Le cout total de l'ordonnance ?

13) Le cout des antibiotiques dispensés ?

Antibiotique 1 :

Antibiotique 2 :

Antibiotique 3 :

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 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 ma connaissance et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Je le jure !