

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple –Un But – Une Foi

Année universitaire 2004-2005

N °.....

*Adaptation de la posologie des
antibiotiques chez les insuffisants rénaux
dans le service de néphrologie et
d'hémodialyse de l'Hôpital du Point G.*

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 26/02/2005
devant le jury de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie
par

Mlle ANKOURAO KALLA Zaratou

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

JURY :

Président : Professeur Gaoussou KANOUTE
Membre : Docteur Elimane MARIKO
Codirecteur de thèse : Docteur Saharé FONGORO
Directeur de thèse : Professeur Mahamane Kalil MAIGA

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO - STOMATOLOGIE ANNEE
UNIVERSITAIRE 2004 – 2005**

ADMINISTRATIONDOYEN : **MOUSSA TRAORE** – PROFESSEUR1^{er} ASSESSEUR : **MASSA SANOGO** – MAITRE DE CONFERENCES2^{ème} ASSESSEUR : **GANGALY DIALLO** – MAITRE DE CONFERENCES AGREGESECRETAIRE PRINCIPAL : **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** – MAITRE DE CONFERENCES
AGREGEAGENT COMPTABLE : **M^{me} COULIBALY FATOUMATA TALL** – CONTROLEUR DES FINANCES**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

M. Alou BA	Ophtalmologie
M. Bocar SALL	Orthopédie – Traumatologie – Secourisme
M. Souleymane SANGARE	Pneumo – phtisiologie
M. Yaya FOFANA	Hématologie
M. Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
M. Balla COULIBALY	Pédiatrie
M. Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
M. Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
M. Mohamed TOURE	Pédiatrie
M. Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
M. Aly GUINDO	Gastro - Entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE**D.E.R. CHIRURGIE RT SPECIALITES CHIRURGICALES****1. PROFESSEURS**

M. Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
M. Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
M. Abdou Alassane TOURE	Orthopédie – Traumatologie, Chef de D.E.R.
M. Kalilou OUATTARA	Urologie
M. Amadou DOLO	Gynéco – Obstétrique
M. Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
M. Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
M. Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
M. Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation
M. Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

M^{me} SY Aïda SOW
M. Salif DIAKITE

Gynéco – Obstétrique
Gynéco - Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

M^{me} DIALLO Fatimata S. DIABATE
M. Mamadou TRAORE
M. Sadio YENA
M. Filifing SISSOKO
M. Issa DIARRA

Gynéco – Obstétrique
Gynéco – Obstétrique
Chirurgie Générale et Thoracique
Chirurgie Générale
Gynéco - Obstétrique

5. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

M^{me} Diénéba DOUMBIA
M. Mamadou L. DIOMBANA
M. Sékou SIDIBE
M. Abdoulaye DIALLO
M. Tiéman COULIBALY
M^{me} TRAORE J. THOMAS
M. Nouhoum ONGOIBA
M. Zanafon OUATTARA
M. Zimogo Zié SANOGO
M. Adama SANGARE
M^{me} TOGOLA Fanta KONIPO
M. Sanoussi BAMANI
M. Doulaye SACKO
M. Ibrahim ALWATA
M. Lamine TRAORE
M. Mady MAKALOU
M. Aly TEMBELY
M. Niani MOUNKORO
M. Tiemoko D. COULIBALY
M. Souleymane TOGORA
M. Mohamed KEITA

Anesthésie – Réanimation
Stomatologie
Orthopédie – Traumatologie
Anesthésie – Réanimation
Orthopédie – Traumatologie
Ophtalmologie
Anatomie & Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Orthopédie – Traumatologie
O.R.L.
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Orthopédie – Traumatologie
Ophtalmologie
Orthopédie – Traumatologie
Urologie
Gynécologie – Obstétrique
Odontologie
Odontologie
O.R.L.

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

M. Daouda DIALLO
M. Siné BAYO
M. Amadou DIALLO
M. Moussa HARAMA
M. Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale
Anatomie – Pathologie – Histoembryologie
Biologie
Chimie Organique
Parasitologie – Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Yénimégué Albert DEMBELE
M. Anatole TOUNKARA
M. Amadou TOURE

Chimie Organique
Immunologie, **Chef de D.E.R.**
Histoembryologie

M. Flabou BOUGOUDOGO

Bactériologie - Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

M. Bakary M. CISSE

Biochimie

M. Abdourahamane MAIGA

Parasitologie

M. Adama DIARRA

Physiologie

M. Mamadou KONE

Physiologie

M. Massa SANOGO

Chimie Analytique

4. MAITRES ASSISTANTS

M. Mahamadou CISSE

Biologie

M. Sékou F. M. TRAORE

Entomologie Médicale

M. Abdoulaye DABO

Malacologie, Biologie Animale

M. Abdourahamane TOUNKARA

Biochimie

M. Ibrahim I. MAIGA

Bactériologie – Virologie

M. Moussa Issa DIARRA

Biophysique

M. Amagana DOLO

Parasitologie

M. Kaourou DOUCOURE

Biologie

M. Bouréma KOURIBA

Immunologie

M. Souleymane DIALLO

Bactériologie – Virologie

M. Cheick Bougadari TRAORE

Anatomie – Pathologie

M. Youssouf COULIBALY

Anesthésie – Réanimation

M. Samba Karim TIMBO

O.R.L.

M. Lassana DOUMBIA

Chimie Organique

5. ASSISTANTS

M. Mounirou BABY

Hématologie

M. Mahamadou A. THERA

Parasitologie

M. Mangara M. BAGAYOGO

Entomologie Moléculaire Médicale

M. Guimogo DOLO

Entomologie Moléculaire Médicale

M. Abdoulaye TOURE

Entomologie Moléculaire Médicale

M. Djibril SANGARE

Entomologie Moléculaire Médicale

M. Moctar DIALLO

Biologie – Parasitologie

M. Boubacar TRAORE

Immunologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**1. PROFESSEURS**

M. Abdoulaye Ag RHALY

Médecine Interne

M. Mamadou K. TOURE

Cardiologie

M. Mahamane MAIGA

Néphrologie

M. Baba KOUMARE

Psychiatrie, **Chef de D.E.R.**

M. Moussa TRAORE

Neurologie

M. Issa TRAORE

Radiologie

M. Mamadou M. KEITA

Pédiatrie

M. Hamar A. TRAORE

Médecine Interne

M. Dapa Aly DIALLO

Hématologie

M. Moussa Y. MAIGA

Hépatologie – Gastro – Entérologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Tourmani SIDIBE	Pédiatrie
M. Bah KEITA	Pneumo – Phtisiologie
M. Boubacar DIALLO	Cardiologie
M. Somita KEITA	Dermato – Leprologie
M. Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
M. Siaka SIDIBE	Radiologie

3. MAITRES ASSISTANTS

M. Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
M. Mamady KANE	Radiologie
M ^{me} Tatiana KEITA	Pédiatrie
M ^{me} TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
M. Adama D. KEITA	Radiologie
M ^{me} SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
M ^{me} Habibatou DIAWARA	Dermatologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

M. Bou DIAKITE	Psychiatrie
M. Bougouzié SANAGO	Gastro – Entérologie
M. Saharé FONGORO	Néphrologie
M. Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
M. Kassoum SANOGO	Cardiologie
M. Seydou DIAKITE	Cardiologie
M. Mahamadou B. CISSE	Pédiatrie
M. Arouna TOGORA	Psychiatrie
M ^{me} DIARRA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
M. Boubacar TOGO	Pédiatrie
M. Mahamadou TOURE	Radiologie
M. Idrissa A. CISSE	Dermatologie
M. Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
M. Anselme KONATE	Hépto – Gastro – Entérologie
M. Moussa T. DIARRA	Cardiologie
M. Souleymane DIALLO	Pneumologie
M. Souleymane COULIBALY	Psychologie
M. Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
M. Soungalo DAO	Maladies Infectieuses

5. ASSISTANT

M. Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
------------------------	------------

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

M. Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
M. Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique, Chef de D.E.R.

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

M. Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

M. Boulkassoum HAIDARA Législation
M. Elimane MARIKO Pharmacologie

4. MAITRES ASSISTANTS

M. Benoît KOUMARE Chimie Analytique
M. Drissa DIALLO Matières Médicales
M. Alou KEITA Galénique
M. Ababacar I. MAIGA Toxicologie
M. Yaya KANE Galénique

5. ASSISTANTS

M^{me} Rokia SANOGO Pharmacognosie
M. Saïbou MAIGA Législation
M. Ousmane KOITA Parasitologie Moléculaire

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

M. Sidi Yaya SIMAGA Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

M. Moussa A. MAIGA Santé Publique

3. MAITRE DE CONFERENCES

M. Sanoussi KONATE Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

M. Bocar G. TOURE Santé Publique
M. Adama DIAWARA Santé Publique
M. Hamadoun SANGHO Santé Publique
M. Massambou SACKO Santé Publique
M. Alassane A. DICKO Santé Publique

5. ASSISTANTS

M. Samba DIOP Anthropologie Médicale
M. Seydou DOUMBIA Epidémiologie
M. Oumar THIERO Biostatistique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

M. N'Golo DIARRA	Botanique
M. Bouba DIARRA	Bactériologie
M. Salikou SANOGO	Physique
M. Bokary Y. SACKO	Biochimie
M. Boubacar KANTE	Galénique
M. Souleymane GUINDO	Gestion
M ^{me} DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
M. Modibo DIARRA	Nutrition
M ^{me} MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du milieu
M. Mahamadou TRAORE	Génétique
M. Yaya COULIBALY	Législation

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Eric PICHARD	Pathologie Infectieuse
Pr. Mounirou CISSE	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie

DEDICACES

REMERCIEMENTS

A ALLAH, le Tout Puissant, le Clément, le Miséricordieux
Merci de m'avoir prêté la vie et me faire vivre ce moment tant rêvé.

A mes parents et amis,
et à tous ceux qui de près ou de loin, moralement et matériellement
ont contribué à la réalisation de ce travail.

HOMMAGES

A notre maître et président du jury :

Professeur Gaoussou KANOUTE

Professeur titulaire de chimie analytique, d'électrochimie et d'analyse instrumentale à la FMPOS.

Directeur Général du Laboratoire National de la Santé.

Chef DER des sciences pharmaceutiques.

Nous avons été touchée par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider cette thèse.

Votre rigueur scientifique a suscité en nous une grande admiration depuis nos premiers pas dans cette faculté.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites.

A notre maître et juge :

Professeur Elimane MARIKO

Maitre de conférence en Pharmacologie

Chargé de mission du Ministère de la défense, des Forces armées et des Anciens combattants

Nous admirons votre disponibilité, votre esprit de collaboration et surtout votre modestie.

Vous avez accepté de juger cette thèse malgré vos multiples occupations.

Soyez en remercié.

A notre Maître et codirecteur de thèse :

Docteur Saharé FONGORO

Spécialiste en Néphrologie

Assistant chef de clinique à la FMPOS

Chargé de cours de Néphrologie à la FMPOS

Vous nous avez fait un grand honneur en nous inspirant le sujet de thèse et en guidant nos pas dans la voie de la clinique.

Vous avez été très disponible à notre égard.

Votre abord facile et sans protocole ne nous a pas laissé indifférente.

A notre Maître et Directeur de thèse :

Professeur Mahamane Kalil MAIGA

Professeur Titulaire de Néphrologie et de Médecine interne

Diplômé en Santé publique

Chef de service de Néphrologie et d'Hémodialyse de l'hôpital du Point G.

Membre fondateur de la société de Néphrologie du Mali

Ancien Ministre de la défense, es forces armées et des anciens combattants du MALI

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail.

Notre passage dans votre service marque un tournant décisif de notre carrière.

Trouvez ici le témoignage de notre sincère reconnaissance

INTRODUCTION

OBJECTIFS

Introduction

L'insuffisance rénale (IR) est un syndrome qui exprime l'adaptation de l'organisme à la suppression plus ou moins totale du fonctionnement rénal. [38] Elle apparaît très fréquemment chez des patients souvent porteurs de plusieurs pathologies qui nécessitent de multiples thérapeutiques. [3]

Par la rétention et l'accumulation des médicaments qu'elle entraîne, l'insuffisance rénale augmente à la fois le risque néphrotoxique éventuel de certaines molécules et leur toxicité générale. Mais indépendamment du phénomène de rétention, l'IR est la cause d'intolérances médicamenteuses qui aboutissent à des états pathologiques. [8]

Le terrain néphrologique présente une susceptibilité particulière aux maladies infectieuses par le biais du déficit immunitaire qu'il crée. Or, la néphrotoxicité est le propre de certains antibiotiques et cette toxicité apparaît soit sur un rein pathologique pour des doses normales, soit sur un rein sain pour des doses supérieures aux doses normales. [38, 8]

Etant donnée l'importance prédominante des reins dans le métabolisme et l'élimination du médicament, la décision thérapeutique chez les insuffisants rénaux suppose une parfaite maîtrise de la situation. La prescription médicamenteuse demeure un art difficile surtout lorsqu'il s'agit des antibactériens. [3]

De nombreuses enquêtes ont laissé apparaître que 30 à 35% des prescriptions antibiotiques sont inappropriées. On peut citer comme raison principale le non respect d'utilisation du produit avec des rythmes d'administration ne permettant pas d'obtenir des taux sériques et tissulaires efficaces ou plus grave encore des doses non adaptées aux capacités d'épuration du malade [3].

L'adaptation de la posologie s'avère alors essentielle pour éviter les surdosages et donc éviter la iatrogénie fréquemment observée, et à l'inverse éviter

l'inefficacité et parfois l'apparition de résistance impliquée pour les antibiotiques. [3]

En effet, qu'il soit infecté, agressé par les molécules ou qu'il soit finalement l'organe privilégié de leur métabolisme et de leur élimination, les relations entre le rein et les antibiotiques sont nombreuses, intenses et très souvent source de difficultés de prescription.[3]

En Afrique, des travaux ont porté sur l'évaluation de l'utilisation et de la prescription des antibiotiques : Niger [2], Tunisie [1], Sénégal [36] et au MALI dans les officines de pharmacie [32, 37], les services de médecine [30, 51] et de traumatologie [48]. Au MALI, aucune étude sur l'utilisation des antibiotiques ne s'est intéressée à un terrain particulier telle l'amputation fonctionnelle rénale.

C'est dans cette optique que nous nous sommes proposée d'étudier l'antibiothérapie chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale dans le service de néphrologie et d'unité d'hémodialyse de l'hôpital du Point G.

Pour réaliser ce travail, nous nous sommes fixé les objectifs suivants :

Objectifs.

Objectif général :

Evaluer l'adaptation de la posologie des antibiotiques chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'Hôpital du Point G.

Objectifs spécifiques :

- Identifier les pathologies infectieuses fréquentes chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G.
- Répertorier les classes d'antibiotiques qui entrent dans le protocole thérapeutique anti-infectieux du sujet souffrant d'insuffisance rénale dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G.
- Déterminer les doses d'antibiotiques nécessaires selon le degré d'altération de la fonction rénale.
- Mesurer l'efficacité et les risques de toxicité liés à l'utilisation des antibiotiques chez les sujets étudiés.

GENERALITES

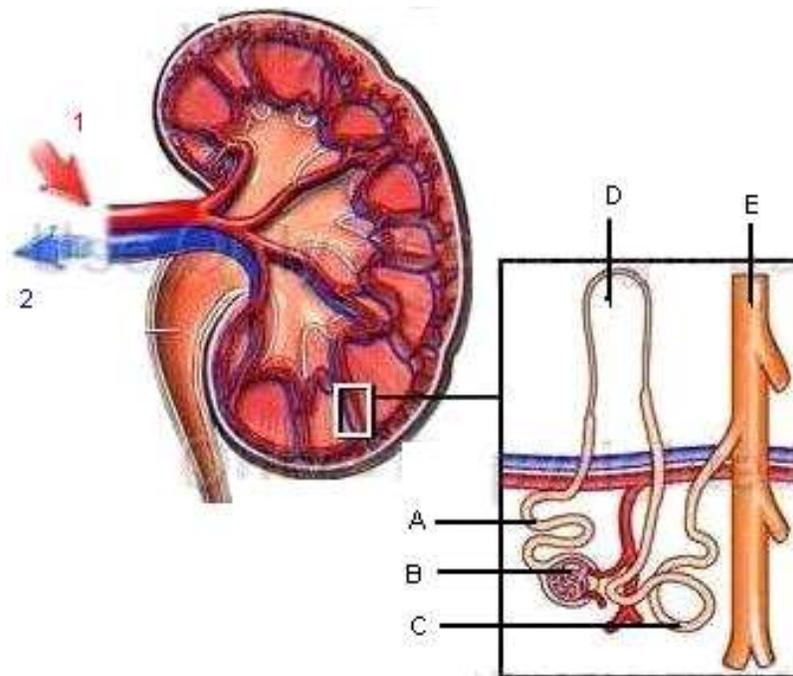
Première partie : Insuffisance rénale

1. Rappel anatomique du rein [50]

Les reins sont 2 organes en forme de haricot, divisés en une partie externe, la corticale, et une partie interne, la médullaire. La plus grande partie du parenchyme rénal est occupée par les néphrons et les vaisseaux qui les entourent.

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chacun néphron comprend : le glomérule de Malpighi, le tubule contourné proximal, l'hanse de Henlé, le tube contourné distal qui se termine dans un tube droit ou tube collecteur de Bellini.

2. Physiologie rénale. [50, 23]



- | | |
|---------------------|-------------------|
| A : Tube proximal | 1 : Artère rénale |
| B : Glomérule | 2 : Veine rénale |
| C : Tube distal | |
| D : Anse de Henlé | |
| E : Tube collecteur | |

Figure 1 : Schéma du glomérule.[50]

2.1. La filtration glomérulaire

Le sang qui pénètre dans le rein est amené aux glomérules. L'eau et les petites molécules passent passivement la membrane du glomérule et arrivent dans l'espace urinaire. Ainsi s'y trouve l'urine primitive appelée ultra filtrat.

2.2. La réabsorption tubulaire

Le processus de filtration produit 120ml de filtrat/min, soit quelques 180l/j, alors que le débit urinaire est de 1,5l/24h. Il est évident qu'un processus de réabsorption doit intervenir si l'on veut éviter une déperdition massive d'eau.

Au niveau du tube contourné proximal se passe :

-La réabsorption de sel et d'eau crée respectivement un gradient électrochimique un gradient osmotique. La réabsorption passive de l'eau dépend de la sécrétion d'une hormone de la surrénale : l'aldostérone.

-La réabsorption du glucose et des acides aminés.

Au niveau de l'anse de Henlé : des mécanismes de contre-courant font intervenir la pompe à sodium. L'ultra filtrat qui y arrive est hypotonique.

Au niveau du tube contourné proximal : il y a réabsorption d'eau contrôlée par l'hormone anti diurétique et la réabsorption d'ions sodium contrôlée par l'aldostérone.

2.3. La sécrétion tubulaire

Elle se déroule principalement au niveau du tube contourné proximal. La sécrétion tubulaire a été mise en évidence pour des substances physiologiques telle que créatinine, pour des bases telles que l'histamine et la choline, et pour des substances étrangères telles la pénicilline, les sulfamides, le rouge de phénol.

2.4. L'équilibre acido-basique

Les acides non volatils (H_2SO_4 et H_3PO_4) et consommés sont neutralisés par les systèmes tampons de l'organisme. Deux mécanismes permettent d'en éliminer l'excès par excrétion: l'acidification de l'urine et la synthèse d'ions ammonium (NH_4^+).

2.5. La régulation rénale

La circulation sanguine joue un rôle sur la fonction rénale. En effet il existe un contrôle hormonal. La corticosurrénale, par l'intermédiaire des corticostéroïdes (aldostérone) et des glucocorticoïdes (cortisol), règle l'excrétion d'eau et d'électrolytes. Aussi l'hormone anti diurétique (ADH) d'origine hypophysaire agit sur le tube contourné distal et le tube collecteur.

2.6. La fonction endocrine.

Le système rénine-angiotensine : le rein joue un rôle dans la régulation de pression sanguine grâce à l'appareil juxta glomérulaire. Une baisse de pression entraîne la production d'une hormone appelée rénine. La rénine transforme l'angiotensinogène (protéine circulante fabriquée par le foie) en angiotensine I puis en angiotensine II. L'angiotensine II a entre autres pour effets une réponse de vasoconstriction et la stimulation de la sécrétion d'aldostérone.

L'érythropoïétine : glucocorticoïde sécrétée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire et du foie (cellules de Küpfer). L'érythropoïétine stimule la différenciation des cellules de la lignée rouge de la moelle osseuse.

2.7. Métabolisme :

Le rein réalise une hydroxylation de la vitamine D. Le foie en réalise également.

3. L'insuffisance rénale.

L'insuffisance rénale se définit par la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG), ce qui correspond à une altération de la fonction rénale [16]. Selon que la vitesse de cette altération de la fonction rénale soit brutale ou progressive, on distingue l'insuffisance rénale aigue (IRA) et l'insuffisance rénale chronique (IRC).

L'IRC est une pathologie fréquente et recrudescente dans le monde. Au MALI, sa fréquence est passée de 8,6% en 1999 à 12,35% en 2003 [12]. Au NIGER elle est estimée à 6,4% [27]. En FRANCE, plus de 2 millions de personnes sont

concernées par l'insuffisance rénale et le nombre de dialysés augmente de 8% chaque année [24]. Aux USA, environ un sujet sur trois de plus de 70 ans a une créatininémie supérieure à 15 mg/L ce qui correspond à une réduction de la fonction rénale de 60 % [3].

3.1. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) [38].

L'IRA correspond à la diminution importante, rapide et souvent réversible de la filtration glomérulaire. Elle est caractérisée par l'augmentation aiguë des concentrations plasmatiques de déchets métaboliques terminaux et azotés notamment l'urée et la créatinine. Deux critères assurent le caractère aigu de l'IR :

- La notion d'une fonction rénale normale auparavant
- La taille des reins normale.

Les IRA sont schématiquement classées en trois groupes :

▸ L'IRA fonctionnelle ou prérénale.

Le rein est soumis à une hypoperfusion qui empêche son fonctionnement normal mais dont la correction rapide entraîne une récupération complète de la fonction rénale. Elle a pour causes :

- L'hypovolémie vraie par déshydratation extracellulaire,
- L'hypotension artérielle avec état de choc
- Les médicaments : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques.

▸ L'IRA organique, parenchymateuse.

Avec deux sous-groupes :

- La nécrose tubulaire aiguë : la cause la plus fréquente des IRA ;
- L'IRA organique secondaire à des lésions : vasculaires, glomérulaires ou interstitielles aiguës. Les lésions peuvent disparaître complètement, mais il peut aussi persister des séquelles à type d'IRC.

‣ **L'IRA obstructive ou post-rénale.**

Il y a obstacle sur les voies excrétrices:

- Obstruction pyélique et urétérale sur un rein unique ou bilatérale ;
- Obstruction vésicale.

3.3. L'insuffisance rénale chronique [38,35].

- Définition.

L'IRC est l'altération lente, permanente et irréversible des fonctions rénales, due à la perte définitive d'un nombre significatif de néphrons fonctionnels. La plupart des néphropathies, chacune selon son propre rythme, évolue vers cet état dit d'urémie chronique ou « MAL DE BRIGHT », même si le mécanisme initial de destruction néphronique est éteint. Chaque néphron exclu impose un travail d'élaboration urinaire supplémentaire aux néphrons sains. La baisse de la filtration glomérulaire est proportionnelle à la perte de néphrons.

-Manifestations cliniques de l'IRC. [20, 23, 39]

Cliniquement, l'IRC reste longtemps asymptomatique. Le terme de « syndrome urémique » décrit l'ensemble des manifestations cliniques qui apparaissent à un stade avancé de l'IRC. Les symptômes sont multiples et variables d'un individu à l'autre. Ce sont :

- Les signes généraux : asthénie intense
- Les manifestations neurologiques centrales et périphériques
- Les manifestations gastro-intestinales : nausées, vomissements
- Les manifestations cardio-vasculaires : HTA, péricardite
- Les manifestations hématologiques : anémie, troubles hémorragiques
- Les manifestations endocriniennes : troubles hormonaux
- Les manifestations cutanées : prurit

4. Les facteurs de risques infectieux de l'IRC. [18, 39]

La plupart des insuffisants rénaux ont un dysfonctionnement du système immunitaire. L'immunité humorale n'est que légèrement diminuée, mais la réponse anticorps à certains antigènes peut être déficiente. L'immunité cellulaire est anormale. Le compte de polynucléaires est normal, et il augmente normalement au cours d'une infection, mais leurs propriétés phagocytaires sont diminuées, d'où la susceptibilité des insuffisants rénaux aux infections bactériennes. Les plus fréquentes sont les staphylococcies ayant comme point de départ l'abord vasculaire, et les infections à Gram négatif ayant comme point de départ le tractus urinaire (diurèse nulle) ou digestif (fréquence des diverticules coliques). Bien que ce déficit immunitaire ne soit que modéré, l'urémique doit être considéré comme un sujet immunodéprimé, exposé au risque d'infection, de tuberculose et de cancer. Les bactériémies et les septicémies sont fréquentes chez les sujets atteints d'IRC, qu'elles soient d'origine urologique ou non. Elles peuvent entraîner des localisations rénales qui aggravent l'évolution de l'IRC.

5. Evaluation de la fonction rénale. [3]

Plusieurs index, certains plus spécifiques que d'autres, permettent d'évaluer la fonction rénale.

5.1. L'urée. [19, 21, 3]

Il est actuellement bien établi que l'urée plasmatique est un mauvais marqueur de la fonction rénale pour deux raisons : sa production n'est pas constante ; en plus elle augmente avec une alimentation riche en protéines, un catabolisme tissulaire ou une hémorragie digestive et diminue avec une alimentation pauvre en protéines ou une maladie hépatique.

5.2. La créatinine [3, 19,40]

La créatinine est un dérivé du métabolisme de la créatine du muscle squelettique. Elle est de ce fait dépendante de la masse musculaire. Elle est librement filtrée par le glomérule et n'est en théorie pas réabsorbée, synthétisée

ou métabolisée par le rein. Cependant, une quantité variable de créatinine est sécrétée au niveau du tubule proximal.

Pour une fonction rénale normale, la créatininémie est comprise entre 8 et 13 mg/l soit **70 à 115 $\mu\text{mol/l}$** chez l'homme et 6 à 10 mg/l soit **55 à 90 $\mu\text{mol/l}$** chez la femme. Les limites supérieures correspondent à une clairance de la créatinine supérieure à 80 ml/min pour une surface corporelle de 1,73m². La créatininémie ne commence à augmenter de façon sensible que lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) s'est abaissé d'au moins 40%.

5.3. La cystatine C. [3]

La cystatine C est une protéinase inhibitrice de la cystéine produite par toutes les cellules nucléées. Elle est exclusivement éliminée par le glomérule. Là il s'agirait d'un marqueur fiable de la fonction rénale. Son réel intérêt est en cours d'évaluation.

5.4. La clairance de la créatinine. [3, 21, 19]

La mesure du DFG repose sur le concept de clairance d'une substance possédant les propriétés suivantes :

- capable d'atteindre une concentration stable dans le plasma ;
- librement filtrée dans le glomérule ;
- non réabsorbée, sécrétée et synthétisée ou métabolisée dans le rein.

La clairance d'une telle substance en ml/min, représente le volume virtuel de plasma totalement épuré de la substance par le rein en une minute. L'excrétion de la créatinine est approximativement égale à la quantité de créatinine filtrée et le débit de production de la créatinine est relativement constant. La formule de la valeur estimative de la clearance de la créatinine (ClCr) est donnée :

▸ *Chez l'adulte par Cockcroft et Gault :*

$$\text{ClCr (ml/min/1,73m}^2\text{)} = (140 - \text{Age}) \times \text{Poids (kg)} \times \text{k/ Créatininémie (}\mu\text{mol/l)}$$

-1,73% est la surface corporelle d'un sujet adulte de 70 kg.

-K est une constante dépendant de la masse musculaire et elle varie en fonction du sexe : 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

▸ *Chez l'enfant par Schwartz:*

ClCr (ml/min)= taille (cm) x k /créatininémie (µmol/l)

-Nouveau né prématuré : k=29

-Nouveau né à terme de moins d'un an : k=40

-Enfant de 0 à 12 ans : k=49

-De 13 à 21 ans : k=49 chez la fille, k=69 chez le garçon.

5.5. Stades évolutifs de l'insuffisance rénale chronique. [38,3]

Schématiquement, on distingue 5 grands stades :

-IRC débutante : clearance de la créatinine de 90 à 60 ml/min et créatininémie de 80 à 150 µmol/l

-IRC modérée : clearance de la créatinine de 60 à 30 ml/min et créatininémie de 150 à 300 µmol/l

-IRC sévère : clearance de la créatinine de 30 à 15 ml/min et créatininémie de 300 à 600 µmol/l

-IRC évoluée : clearance de la créatinine de 15 à 10 ml/min et créatininémie de 150 à 300 µmol/l

-IRC au stade ultime : clearance de la créatinine inférieure à 10 ml/min et créatininémie supérieure à 800 µmol/l.

L'épuration extra rénale est généralement indiquée lorsque la clairance de la créatinine atteint environ 7 ml/min.

Deuxième partie : Pharmacologie des antibiotiques.

1. Définition. [16, 54]

L'administration d'un médicament entraîne des effets pharmacologiques et thérapeutiques dont les variations dépendent des différents processus pharmacocinétiques.

La *pharmacocinétique* rapporte ce que l'organisme fait au médicament : elle étudie comment le corps absorbe, distribue, métabolise et élimine les médicaments.

La *pharmacodynamie* décrit ce que le médicament fait à l'organisme : c'est l'étude détaillée de la façon dont les médicaments agissent.

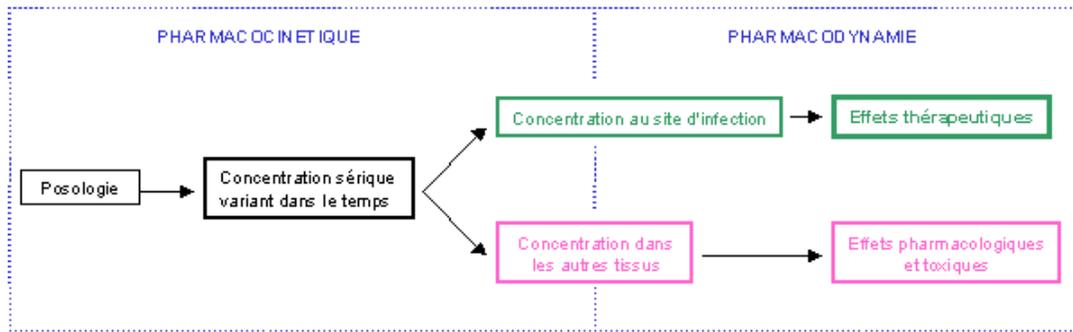


Figure 2. [55] : Pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament

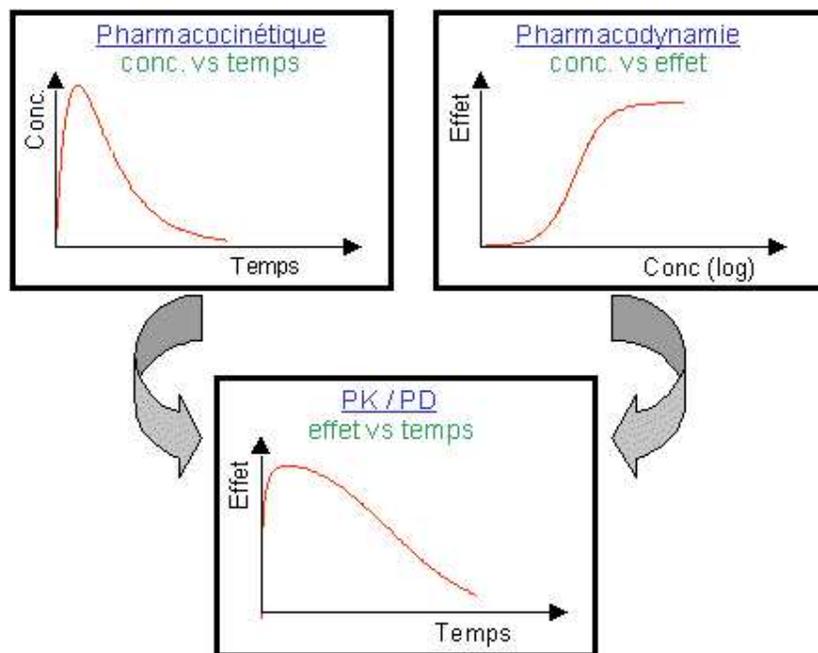


Figure 3 [55] : Interaction entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamique

1.1. Paramètres pharmacodynamiques. [55,41]

CMI : concentration minimale de l'antibiotique inhibant la croissance bactérienne in vitro.

CMB : concentration minimale qui tue les bactéries initialement inoculées dans le milieu in vitro, laissant survivantes moins de 0,01% d'entre elles.

Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI est considéré comme *bactériostatique*. En empêchant la prolifération bactérienne, il facilite la destruction des germes par les défenses de l'hôte. Un antibiotique dont la CMB est égale à la CMI est considéré comme *bactéricide*. L'action de certains antibiotiques sur la croissance bactérienne peut se prolonger au-delà du temps pendant lequel leur concentration demeure supérieure à la CMI : c'est l'effet *post antibiotique*.

1.2. Paramètres pharmacocinétiques contrôlant l'efficacité antibiotique.

La relation entre antibiotique et agent infectieux est largement dynamique et implique des paramètres de concentration et de temps. Les plus importants à cet égard sont : [54, 49, 56, 16].

- C_{max}/CMI : indicateur d'efficacité pour les ATB dont la bactéricidie augmente avec la concentration. (C_{max} : pic sérique).

- $t > CMI$: Détermine l'activité d'antibiotiques qui ne présentent pas ou peu d'effet post antibiotique et dont l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition mais pas de la concentration.

-SSC (surface sur la courbe)/ CMI : Donne une mesure globale de la quantité totale de médicament auquel est exposé l'organisme. SSC ou AUC est la surface entre l'axe des abscisses et la courbe plasmatique fonction du temps.

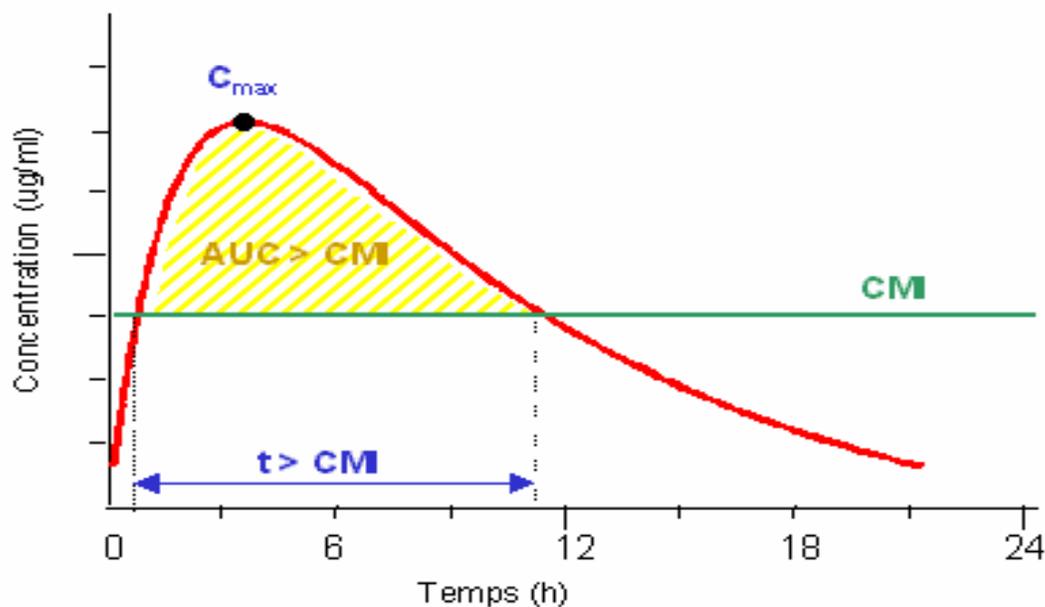


Figure 4 [54] : Evolution de la concentration du médicament en fonction du temps

2. Modifications pharmacocinétiques du médicament au cours de l'IR. [3, 16, 31]

La pharmacocinétique des médicaments est profondément perturbée par tout déficit fonctionnel rénal. [45]

2.1. L'absorption.

Il existe chez le patient en IR, de nombreuses variations physiopathologiques qui peuvent avoir des répercussions sur l'absorption des médicaments. Ainsi :

- les oedèmes périphériques ralentissent l'absorption des médicaments administrés par voie intramusculaire
- les manifestations digestives, ainsi que l'élévation du pH gastrique due à l'hypersécrétion d'urée dans la salive, peuvent modifier l'absorption des médicaments administrés par voie orale
- le ralentissement de l'élimination urinaire peut provoquer une modification de la biodisponibilité du fait de l'accumulation du médicament dans le compartiment central.
- une diminution du premier passage hépatique est souvent observée.

2.2. La distribution.

La distribution d'un médicament dans l'organisme est estimée par son volume de distribution (Vd). Le Vd se définit comme un volume virtuel qui reflète la pénétration du produit dans les compartiments. Oedème et ascite peuvent provoquer une augmentation du Vd par diffusion du médicament, le rendant moins disponible aux sites d'action. A l'inverse, la déshydratation peut engendrer une diminution de ce paramètre. Ainsi, et même en l'absence des signes cliniques évoqués, le Vd de certains médicaments peut varier chez l'insuffisant rénal et le patient en hypoalbuminémie.

2.3. Le métabolisme.

Chez certains patients, il apparaît des modifications majeures du métabolisme du fait du ralentissement des réactions enzymatiques hépatiques (réduction, l'acétylation et l'oxydation).

2.4. L'élimination.

La demi-vie d'élimination du médicament est augmentée corrélativement ou non avec le degré de l'insuffisance rénale, et cela même pour les médicaments à élimination hépatique. Il se produit une accumulation des produits de dégradation induisant un prolongement de l'activité pharmacologique et/ou l'apparition de phénomènes toxiques. Cette situation impose une adaptation de la posologie médicamenteuse dans l'IR.

3. Règles d'adaptation de la posologie.

Chez le patient insuffisant rénal, l'adaptation de la posologie est nécessaire quand l'administration d'une dose normale de médicaments génère des concentrations au-delà de la normale. Trois méthodes peuvent être appliquées :

- Diminuer la dose unitaire et conserver l'intervalle d'administration : méthode de la dose ;
- Augmenter l'intervalle d'administration en conservant la même dose unitaire : méthode de l'intervalle ;
- Modifier à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire : méthode mixte.

4. Epuration extra rénale (EER). [3]

La dialyse est un traitement de suppléance chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale. Il faut alors évaluer dans quelle proportion le médicament sera éliminé par la dialyse. Pour les molécules perméables à la membrane de dialyse, le médicament est administré après la séance de dialyse.

5. Accumulation du médicament –doses de charge et doses d'entretien. [3, 16]

Lors de l'administration répétée d'un médicament, sa concentration dans l'organisme augmente, lors de la seconde administration, si l'élimination de la première dose n'est pas achevée. Cette concentration ainsi que l'effet pharmacologique vont croître jusqu'à un plateau. Chaque nouvelle dose augmentera cette concentration jusqu'à ce que l'état stationnaire ou d'équilibre « steady state » soit atteint. A ce point, la quantité du produit absorbée par unité de temps est la même que la quantité éliminée.

6. Les facteurs favorisant la néphrotoxicité des antibiotiques [29, 17, 26]

-Le type de produit : les médicaments de charge cationiques sont plus ou moins néphrotoxiques. C'est le cas des aminoglycosides.

-La dose utilisée ;

-Une atteinte rénale associée ;

-L'association avec d'autres médicaments peut avoir un effet potentialisation : d'une manière générale, la toxicité des médicaments est majorée par l'administration concomitante de diurétiques à doses trop élevées.

-Une atteinte hépatique de type nécrose.

Troisième partie : Les antibactériens.

1. Définition. [55]

Les antibiotiques (ATB) se définissent comme des molécules capables d'inhiber la croissance de tuer les bactéries, sans affecter l'hôte. Ils sont d'origine fongique, bactérienne ou synthétique. La pénicilline, premier antibiotique à usage clinique, est produite par *Penicillium notatum* et sa découverte fortuite résulte de l'observation par Fleming du pouvoir inhibiteur d'une colonie champignons vis-à-vis de *S. aureus* lors d'une contamination accidentelle d'une plaque de Pétri.

1.1. Mode d'action antibiotique. [14, 41]

Les antibiotiques agissent au niveau de certaines structures ou dans diverses réactions de métabolisme des microbes, au niveau d'une cible moléculaire, propre à chacun d'eux. Ce mode d'action est différent de celui des antiseptiques qui agissent globalement sur les structures cellulaires par un effet physico chimique brutal non spécifique.

L'effet des ATB peut être :

- « dose dépendant » : un pic suffisant est nécessaire (quinolones, aminosides) ou
- « durée dépendant » : un taux suffisant continu est nécessaire pour leur efficacité (beta-lactamines, glycopeptides, macrolides, tétracyclines).

1.2. Interactions médicamenteuses. [22]

L'effet des antibiotiques peut être modifié s'ils sont administrés avec d'autres produits. De telles interactions peuvent modifier le but thérapeutique recherché soit en majorant l'action du médicament, soit en la réduisant. Il existe :

- les interactions pharmacocinétiques qui résultent d'une altération de la distribution des produits à leur site d'action.

-les interactions pharmacodynamiques qui résultent d'une modification des aptitudes de réponse du système cible sous l'effet d'autres produits.

2. Règles d'utilisation : choix de l'antibiotique [10, 6]

Parmi les médications qui répondent aux critères cliniques et bactériologiques, le choix d'un antibiotique ou d'une association obéit à des principes généraux :

2.1. Le critère bactériologique.

Le critère bactériologique implique :

Le pari bactériologique.

Le choix de l'ATB dépend de la bactérie en cause. Le pari bactériologique consiste, à présumer, avec une forte probabilité de la bactérie en cause.

Le pari thérapeutique.

En antibiothérapie empirique le choix tient compte :

- de la connaissance des spectres d'activité antibactérienne des divers ATB
- De données bactériologiques et écologiques locales : tenir compte dans une espèce bactérienne donnée, du pourcentage de souches habituellement résistantes à l'antibiotique envisagé
- De données cliniques : la gravité d'une situation clinique incite à utiliser l'antibiotique dont le risque de résistance est le plus faible.

L'antibiothérapie adaptée :

Après identification du germe et obtention de l'antibiogramme, il convient de recourir à une antibiothérapie « adaptée ». Pour les infections graves (endocardite, septicémie), l'antibiothérapie doit être bactéricide.

2.2. Critère pharmacologique

L'antibiothérapie doit être efficace au site de l'infection. Il faut donc que la concentration tissulaire de l'antibiotique soit au moins égale à la CMI et si possible à la CMB du germe visé. Cette condition dépend des étapes pharmacocinétiques de l'antibiotique qui peuvent influencer sur la prescription :

L'absorption : même en cas de biodisponibilité maximale, l'absorption reste en partie variable.

La diffusion : il est indispensable de connaître la façon dont les antibiotiques traversent les barrières naturelles (hémato-méningée, placentaire, oculaire...).

La voie d'élimination est utile à connaître d'une part pour le traitement d'une infection urinaire ou biliaire, d'autre part pour adapter la posologie en cas de défaillance de l'un de ces deux émonctoires.

2.3. Critère individuel.

Le choix de l'antibiotique doit ensuite tenir compte du terrain :

-*Chez le nouveau-né et le nourrisson* : éviter les phénicolés, les cyclines, les sulfamides, les fluoroquinolones

-*Chez la femme enceinte* : seuls les bêta-lactamines et les macrolides peuvent être utilisés en toute sécurité et à tous les stades de la grossesse.

-*Chez le sujet âgé* : tenir compte de la diminution physiologique de la fonction rénale (même à créatininémie normale).

-*L'altération de la fonction rénale ou hépatique* doit être pris en considération de façon à éviter certains antibiotiques ou adapter correctement leur posologie.

-*Une allergie avérée* à un antibiotique contre-indique formellement sa réutilisation ultérieure.

-*Chez le granulopénique*, l'antibiothérapie doit obligatoirement être bactéricide et prendre en compte les entérobactéries, le pyocyanique et le staphylocoque.

2.4. Critère toxicologique.

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

2.5. Critère écologique.

Les antibiotiques, essentiellement ceux à large spectre, peuvent rompre l'équilibre de l'écosystème bactérien en détruisant la flore de barrière, principalement au niveau cutané et digestif. Les antibiotiques à spectre étroit sont préférables à ceux à spectre large fortement inducteurs de résistances.

2.6. Critère économique.

A efficacité et tolérance égales, il faut choisir l'antibiotique le moins coûteux.

3. Monothérapie ou bithérapie ? [44]

Une association d'antibiotique peut avoir plusieurs buts : élargissement du spectre, réduction du risque de sélection de mutants résistants, recherche d'une synergie, accélération de la bactéricidie.

Mais il faut avoir conscience des contreparties des associations des antibiotiques : majoration du risque toxique, risque d'inactivation ou d'antagonisme, majoration du risque écologique, majoration du coût.

C'est pourquoi la monothérapie doit rester de règle en pratique médicale.

La polythérapie n'est indiquée qu'en cas d'infections sévères et infections polymicrobiennes. La synergie est presque toujours obtenue lorsque l'on associe deux antibiotiques bactéricides de familles et de mécanismes d'action différents.

4. Classification des antibiotiques.

[7, 9, 22, 43, 10, 25, 33, 13, 49, 47, 4, 14, 24,]

Les antibiotiques peuvent être classés selon leur structure chimique, leur activité et leur propriété pharmacologique, ou comme suit, leur mécanisme d'action.[41]

4.1. Les inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane.

Ce sont les bêta-lactamines, les glycopeptides et les fosfomycines.

4.1.1. Bêta lactamines

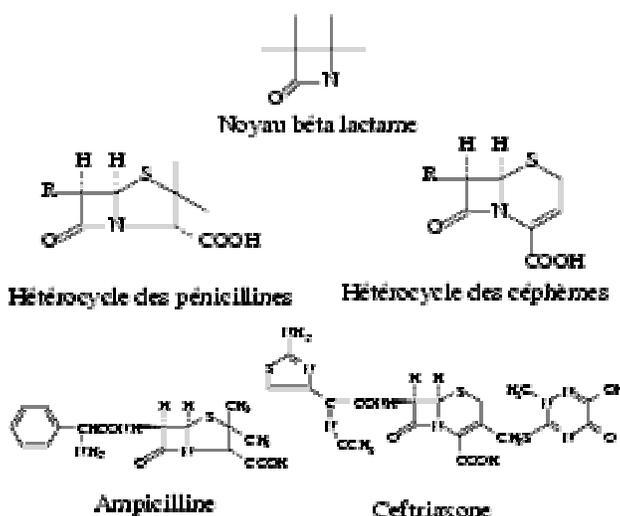
Elles ont un effet bactéricide et se repartissent en sous-familles.

a. Les pénicillines.

-Pénicillines naturelles du groupe G (benzathinépénicilline) et V (phénoxy méthylpénicilline) : leur spectre est étroit et limité aux bactéries Gram

+ (sauf staphylocoque producteur de pénicillinase) et les cocci à gram - les gonocoques et les méningocoques.

-Les pénicillines du groupe A ou aminopénicillines à large spectre : Amoxicilline, Ampicilline et dérivés. Leur spectre antibactérien, en plus de l'activité de la pénicilline G recouvre : *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *salmonella*, *Neiseria*, *Pseudomonas* (Gram -), *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Clostridium* (Gram +).



-Pénicillines du groupe M ou isoxazoylpénicillines résistantes à la pénicillinase staphylococcique: Méthicilline, Oxacilline, Cloxacilline, Flucloxaciline. Leur spectre est étroit limité bactéries Gram +, aux cocci Gram - (gonocoque, méningocoque) et l'*Haemophilus influenzae*.

-Carboxypénicillines : carbenicilline, ticarcilline. Leur spectre antibactérien comprend les cocci Gram + et Gram - (*Neisseria* et *Haemophilus* non producteur de β lactamases).

-Ureidopénicilline : mezlocilline, azlocilline, piperacilline actives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Élimination : 60 à 100% rénale, accessoirement par la bile et les téguments.

Effets rénaux : néphropathies interstitielles aiguës rares.

Si les pénicillines sont peu toxiques même à fortes doses, leur grand danger réside dans les accidents allergiques qu'elles provoquent.

b. Les céphalosporines.

-*Céphalosporines de première génération (C1G) :*

C1G à administration parentérale : Céfalotine, Céfazoline, Céfacertrile.

C1G à administration PO : Céfadroxil, Céfalexine, Céfaclor, Céfatrizine.

Leur spectre large recouvre les cocci Gram + (streptocoque et staphylocoque producteur de pénicillinase), les cocci Gram - (*Neisseria*), les entérobactéries, les Sprochaetacea (*Treponema et Leptospira*). Elles inhibent *Escherichia coli*.

-*Céphalosporines de 2^{ème} génération (C2G):* Céfoxitine, Céfuroxime, Cefamandole. Leur spectre est plus élargi que celui des C1G.

-*Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G):* Céfotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Céfotétan, Céfopérazone, Céftrizoxime, Céfotiam, Cefixime.

Spectre d'activité antibactérienne large : *Streptococcus, Haemophilus, Neisseria, Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, Clostridium* enterobactéries y compris les souches productrices de β -lactamases.

La ceftriaxone inhibe la majorité des bactéries Gram + et Gram - à l'exception de *Pseudomonas* et bactéroïdes. La ceftazidime est active sur *Pseudomonas* et efficace dans les infections urinaires, les septicémies, les ostéomyélites et les infections cutanées profondes.

L'élimination est majoritairement rénale et le reste par le système biliaire. Des ajustements de posologie doivent être fait chez les malades avec une altération marquée de la fonction rénale.

c. Les inhibiteurs des bêta-lactamases.

Clavulanate et Sulbactam: leur structure présente des analogies stériques avec les β -lactamines. Ils sont dépourvus d'activité antibactérienne propre mais ils élargissent le spectre d'activité de la β lactamine à laquelle ils sont associés.

-Acide clavulanique+Amoxicilline (Augmentin®,Curam®,Ciblor®) : indiqué dans les infections à staphylocoque, les infections cutanées profondes, les infections urinaires, les infections respiratoires hautes, les otites à *Haemophilus*.

-Sulbactam + Ampicilline (Unacim®)

-Acide clavulanique + Ticarcilline (Claventin®)

-Piperacilline + Tazobactam (Tazocilline®)

4.1.2. Glycopeptides.

Vancoycine (Vancocine®) et Teicoplamine (Targocid®) : spectre étroit limité aux bactéries Gram +. Ils ne sont pas absorbés par voie digestive.

4.1.3. Fosfomycines .

Fosfomycine (Fosfocine®), Fosfomy trometamol (Monuril®).

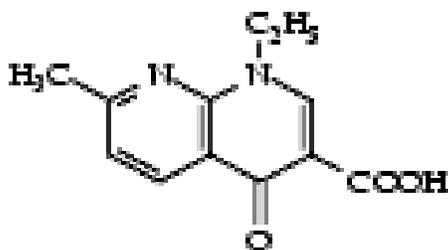
Leur spectre comprend les staphylocoques méti-R et méti-S, les streptocoques, les entérobactéries, *Haemophilus*, *Pseudomonas*.

4.2. Les inhibiteurs des acides nucléiques.

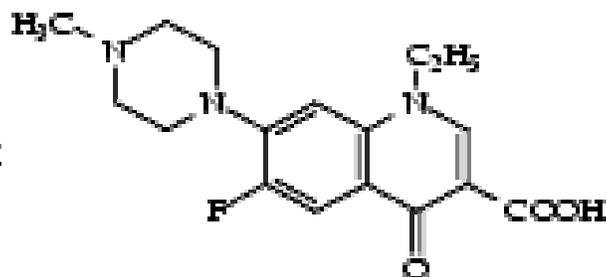
Ils comprennent les quinolones et les nitro-imidazolés.

4.2.1. Quinolones

Ce sont des molécules synthétiques à propriétés antibiommétiques. Elles exercent un effet bactéricide par fixation sur l'ADN gyrase. Elles sont métabolisées par le foie en composés biologiquement actifs et inactifs qui sont éliminés par le rein.



Acide nalidixique



Pefloxacine

a. Quinolones de 1^{ère} génération.

-Acide nalidixique (Negram®)

-Acide pipemidique (Pipram®)

-Acide oxolinique (Urotrate®)

-Acide piromidique (Purim®)

Spectre antibactérien : bacille Gram - en particulier les entérobactéries. Les espèces de *Pseudomonas* et la plupart des germes à Gram + y sont résistants.

b. Quinolones de 2^{ème} génération ou Fluoroquinolones.

Les nouvelles carboxyfluoroquinolones : norfloxacin, énoxacin, ofloxacin et ciprofloxacin diffèrent par l'élargissement du spectre antibactérien. Elles sont actives sur les entérobactéries, *Pseudomonas*, *Branhamella*, *Haemophilus*, et les Staphylocoques résistants à la méthicilline.

Les quinolones sont indiquées dans les infections sévères à bacille gram négatif et à staphylocoques sensibles (septicémies, endocardites), les prostatites, les diarrhées bactériennes et invasives, les infections ORL chroniques, les tuberculoses pulmonaires multiresistantes, les surinfections bronchiques en deuxième intention.

La ciprofloxacin pénètre le LCR. Elle est active sur *Neisseria meningitidis* mais ne donne pas de concentration suffisante pour le traitement des méningites à *Streptocoque pneumoniae*. Elle est utilisée dans le traitement des infections urinaires, respiratoires, digestives à *Salmonella*, *Schigella*, *Eschérichia coli* entéropathogène et *campylobacter*.

La ciprofloxacine et l'ofloxacine sont efficaces dans le traitement des ostéomyélites et des infections cutanées.

La norfloxacine est limitée au traitement des infections urinaires.

Les effets secondaires de ces molécules sont assez rares : troubles oculaires, digestifs, éruptions non spécifiques et urticariennes, troubles neurologiques centraux.

4.2.2. Les nitro-imidazolés.

Métronidazole, Secnidazole, Ornidazole, Tinidazole : leur action est bactéricide et leur spectre d'activité concerne: anaérobies stricts pathogènes, *Fusobactérium*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Campylobacter*, cocci Gram - et parasites (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*).

Le métronidazole est rapidement et presque complètement absorbé par voie orale. Il est faiblement lié aux protéines. Il est éliminé avec ses métabolites, dans les urines et les selles. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du métronidazole en cas d'atteinte rénale.

Effets secondaires mineurs : troubles digestifs, sensation de goût métallique, éruption maculo-papuleuse, brûlures vaginales.

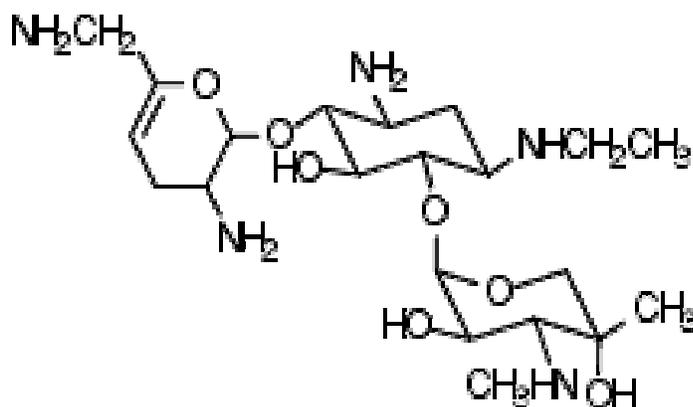
Indications : infections graves à anaérobies, infections intra abdominales, septicémies, ostéomyélites, infections cervico-faciales, abcès amibien du foie, amibiase intestinale, vaginites à trichomonas, prophylaxie dans la chirurgie colique et gynécologique.

4.3. Les inhibiteurs de la synthèse protéique.

Ils comprennent les aminoglycosides, les MLS, les tétracyclines et les phénicolés et l'acide fusidique.

4.3.1. Aminoglycosides.

Gentamicine, tobramicine, amikacine, nétilmicine, streptomycine.



Netilmicine

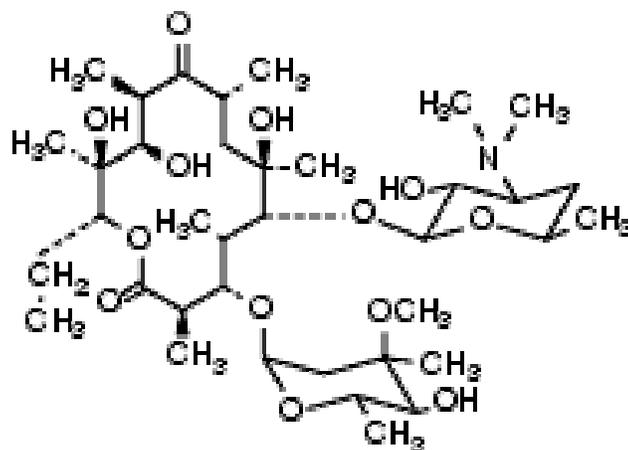
Les aminoglycosides sont bactéricides puisqu'ils se fixent de façon irréversible aux protéines ribosomales et entraînent l'interruption de la lecture de l'information génétique.

Activité antibactérienne : *Eschérichia coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*,.... Ils agissent en synergie avec l'oxacilline sur le *S.aureus*. Des concentrations extrêmement élevées d'aminoglycosides sont présentes dans la corticale du rein et y persistent plusieurs semaines après une cure. Ils sont éliminés par filtration glomérulaire. Ils ne sont pas métabolisés et leur excrétion biliaire est minime. Les aminoglycosides s'accumulent en cas d'altération de la fonction rénale, ce qui favorise leur néphrotoxicité et leur ototoxicité.

4.3.2. Les Macrolides-Lincosamides-Streptogamines (MLS).

Ils ont une action bactériostatique et un spectre d'activité étroit.

Macrolides : *L'érythromycine* inhibe *S.pyogenes*, *S.pneumoniae*, *Neisseria*, certaines souches de *H.influenzae*, *C.diphtheriae*. *Clostridium*, *listeria*, *Treponema* et certains cocci anaérobies et bactéroïdes.



Erythromycine

L'érythromycine est un des antibiotiques qui présente le moins de risques, et les effets indésirables sont très inhabituels. Chez les malades anuriques, une diminution des posologies n'est généralement pas nécessaire.

Lincosamides : Lincomycine et Clindamycine inhibent la plupart des mêmes germes que l'érythromycine. Des souches de *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* sont inhibées par la clindamycine.

Streptogamines ou Synergistines : Pristinamycine, Virginiamycine. Leur spectre est identique à celui des macrolides et lincosamides avec moins de souches résistantes.

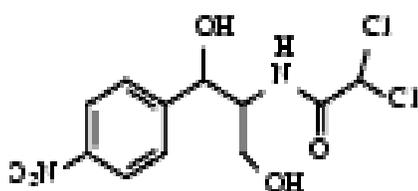
4.3.3. Les tétracyclines.

Elles ont un effet bactériostatique. En dehors de la doxycycline et de la chlorotétracycline, la demi vie de toutes les tétracyclines est notablement augmentée en présence d'une insuffisance rénale.

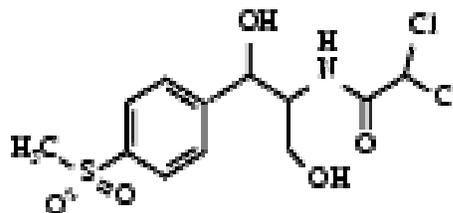
Effets secondaires : photosensibilisation, troubles gastro intestinaux, atteintes hépatiques sévères durant les traitements prolongés à fortes doses particulièrement chez la femme enceinte.

Indications : infections à *Chlamydia* et à *Mycoplasma*, brucellose, rechutes de borréliose.

4.3.4. Phénicolés.



Chloramphénicol



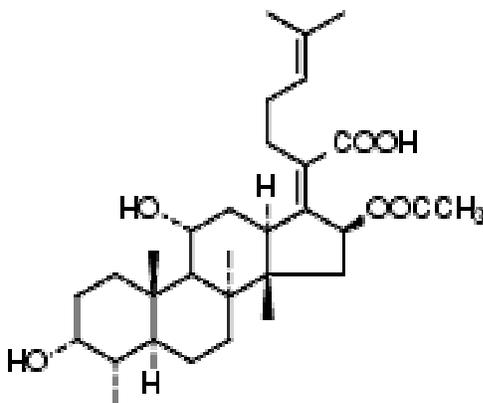
Thiamphénicol

Ils ont un effet bactériostatique par fixation aux ribosomes 50S. Le chloramphénicol est métabolisé par le foie et éliminé sous forme inactive par les reins. En cas d'insuffisance rénale, sa demi-vie n'est pas significativement allongée. L'effet secondaire toxique le plus fréquent des phénicolés se situe au niveau de la moelle osseuse.

De nombreuses souches de *Salmonella thyphi* sont résistantes au chloramphénicol, et d'autres médicaments tels que le triméthoprime-sulfaméthoxazole ou la ciprofloxacine doivent être utilisés à la place.

4.3.5. Acide fusidique (Fulcine®).

Son spectre est étroit limité aux bactéries Gram + (*Staphylococcus aureus*) et cocci Gram - (*Neisseria*). Il est souvent utilisé en association avec les pénicillines ou les aminosides contre les cocci Gram -.



Acide fusidique

4.4. Les inhibiteurs de la synthèse des folates.

Ce sont les Sulfamides.

Sulfamethoxazole (Antifolique) + Triméthoprime (Antifoliniques) = Cotrimoxazole (Bactrim®).

Les sulfamides sont bactériostatiques. Leur spectre s'est restreint avec le développement des résistances des germes. Il se limite aux cocci Gram +, bacille Gram- et protozoaires (*Plasmodium*, *Toxoplasma* et *Pneumocystis*).

- *Traitement curatif*: infections à *Pneumocystis carinii*, toxoplasmose non cérébrale, infections urogénitales de l'homme, notamment les prostatites.
- *Traitement préventif*: infections à *Pneumocystis carinii* chez l'immunodéprimé, et en cas de greffe de moelle osseuse ou d'organe.
- *Traitement usuel*: infections urinaires, otites et sinusites, certaines infections broncho-pulmonaires, infections digestives, et fièvre typhoïde.

Contre indications :

Absolues :

- Prématurés et nouveau-nés (immaturité de leurs systèmes enzymatiques).
- Antécédents d'hypersensibilité à l'un des composants .
- Déficit en G6PD et enfant allaité : risque de déclenchement d'hémolyse.
- Atteinte sévère du parenchyme hépatique.

-Méthotrexate, Phénytoïne, hyperkaliémiants (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémiants, IEC, ARA II, AINS, héparines, ciclosporine)

Interférences biologiques : Le triméthoprime peut interférer avec le dosage de la créatinine plasmatique quand la réaction à l'acide picrique est utilisée. Il en résulte une surestimation de l'ordre de 10%.

Effets secondaires : - Manifestations cutanées.

-Accidents hématologiques. Il est recommandé de ne pas dépasser dix jours de traitement par le cotrimoxazole.

4.5. Les inhibiteurs de la membranes externe des BGN.

Ce sont les polypeptides :

Polymyxines.

Sulfate de polymixine B et polymixine E ou colistine.

Les polymyxines sont actives seulement sur les bactéries gram - telles que *Pseudomonas* et les entérobactéries.

Effets secondaires : neurotoxicité et néphrotoxicité.

En raison d'existence de nombreuses autres molécules, leur utilisation n'est pas justifiée.

METHODOLOGIE

Méthodologie

1. Cadre d'étude.

Notre étude s'est déroulée dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G (HPG, Bamako, MALI).

Le service de néphrologie a une capacité d'accueil est de 27 lits repartis en 3 différentes catégories :

-VIP : 1lit

-1^{ère} catégorie : 3lits

-2^{ème} catégorie : 23 lits

L'unité d'hémodialyse contiguë au service est dotée de six générateurs d'hémodialyse et traite 40 malades chroniques par semaine à raison de 2 séances par semaine et par malade.

Etant donné qu'il est unique au MALI, le service reçoit tous les patients envoyés des autres services de l'HPG, les patients référés des autres centres de santé de Bamako et des centres de référence des autres régions du pays.

2. Type d'étude.

Il s'agit d'une étude prospective.

3. Période d'étude.

Notre étude a été prospective. Elle s'est déroulée sur une période de 7 mois, soit du 1^{er} Février au 31 septembre 2004.

4. Echantillonnage.

Notre échantillonnage a concerné tous les patients des deux sexes, de tous les âges, soumis ou non à l'hémodialyse, hospitalisés dans le service pendant notre période d'étude et répondant aux critères d'inclusion.

4.1. Critères d'inclusion.

- Être hospitalisé dans le service de néphrologie et d'hémodialyse entre février et Août 2004.
- Avoir le diagnostic d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique
- Être sous traitement antibiotique
- Avoir bénéficié au moins d'un dosage de la créatininémie à l'entrée ou durant l'hospitalisation avant l'institution du traitement antibactérien.

4.2. Critères de non inclusion.

- Malades non hospitalisés.
- Insuffisance rénale non confirmée par la valeur de la clairance de la créatinine.
- Malade n'ayant pas reçu de traitement antibactérien.

Tous les patients dont la valeur de la clairance de la créatinine était en dessous de la normale ont été considérés comme sujets souffrant d'insuffisance rénale aiguë ou chronique. Les malades ont été repartis selon la classification suivante :

Clairance de la créatinine	Stades de l'IR
30-60 ml/min	IR modérée
10-30 ml/min	IR sévère
< 10 ml/min	IR terminale

Les patients ont été classés en groupes socio-économiques sur la base du statut socioprofessionnel. Les femmes au foyer sont assimilées à leur mari.

- Le groupe I regroupe les cadres supérieurs de l'Etat et du privé et les commerçants de l'import export

- Le groupe II est composé des agents de l'Etat ou employés du secteur privé et les commerçants moyens
- Le groupe III concerne les ouvriers, les paysans, et les travailleurs occasionnels des villes.

Les dossiers relatés sont ceux survenus au cours de l'hospitalisation pendant la période d'étude.

4.3. Taille de l'échantillon.

Notre échantillon a porté sur 68 patients hommes et femmes de tout âge répondant aux critères d'inclusion.

4.4. Support des données.

Le recueil des données provenait :

- Des dossiers des malades hospitalisés comprenant :
 - Une partie administrative en vue de l'identification du malade (nom, prénom, sexe, age, profession, ethnie, poids, résidence).
 - Une partie pour l'histoire de la maladie ou figure les antécédents personnels et le traitement antérieur suivi par le malade au plus 6 mois avant son admission dans le service.
 - Une partie pour les données des examens complémentaires réalisés, les observations cliniques et le traitement noté quotidiennement. Le bilan para clinique minimal du malade était le dosage de la créatininémie.
- De la fiche d'enquête établie pour chaque patient et comportant les informations du dossier du malade.

4.5. Les variables étudiées.

Elles figurent dans la fiche d'enquête (voir annexe) et ont permis d'élaborer les différents travaux descriptifs. Elles comprennent :

- l'identification du malade,
- les médicaments antibactériens et les autres types de médicaments reçus par le malade avant son admission dans le service,
- les examens para cliniques : créatininémie, bilan infectieux, antibiogramme...
- le traitement (antibiotiques utilisés, élimination rénale, besoin ou non d'ajustement des doses, dose de charge, dose d'entretien...) reçu pendant l'hospitalisation,
- l'évolution: toxicité, persistance des signes, amélioration, guérison

4.6. Saisie et analyse des données.

Nos données ont été saisies et analysés sur le logiciel SPSS version 11.0.

Le test statistique utilisé a été le Khi carré.

La valeur P significative a été retenue pour $P < 0,05$.

RESULTATS

Résultats

1. Données sociodémographiques.

Tableau I: Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
masculin	43	63,2
féminin	25	36,8
Total	68	100,0

Les hommes étaient majoritaires avec 63,2% pour un sex-ratio est de 1,72.

Tableau II: Répartition des patients selon l'âge

Tranches d'âge (années)	Effectif	Pourcentage
<15	5	7,4
16-25	14	20,6
26-35	6	8,8
36-45	13	19,1
46-55	14	20,6
>55	16	23,5
Total	68	100,0

La tranche d'âge supérieure à 55 ans était la plus fréquente.

Tableau III : Répartition des patients selon le poids

Poids (kg)	Effectif	Pourcentage
<30	2	2,9
30-49	13	19,1
50-69	48	70,6
>70	5	7,4
Total	68	100,0

Le poids était compris entre 50-69 kilogrammes dans 70,6% des cas.

Tableau IV : Répartition des patients selon l'ethnie

Ethnies	Effectif	Pourcentage
Peulh	15	22,1
Bambara	15	22,1
Sarakolé	13	19,1
Malinké	6	8,8
Sonraï	5	7,4
Bozo	3	4,5
Somono	2	2,9
Dogon	2	2,9
mianka	2	2,9
Senoufo	2	2,9
Autres	3	4,5
Total	68	100,0

Les ethnies peulh et bambara étaient les plus représentées avec 22,1% chacune.

Tableau V: Répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif	Pourcentage
Ménagères	22	32,4
Commerçants	9	13,2
Etudiants et élèves	8	11,8
Cultivateurs	5	7,4
Ouvriers	5	7,4
Retraités	5	7,4
Fonctionnaires	4	5,9
Sans emploi	3	4,4
Autres	7	10,8
Total	68	100

Les ménagères étaient les plus représentées (32,4%), suivies des commerçants (13,2%), puis des étudiants et élèves (11,9%).

Tableau VI: Répartition des patients en fonction du groupe socio-économique

Groupe	Effectif	Pourcentage
Groupe I	5	7,4
Groupe II	24	35,3
Groupe III	39	57,4
Total	68	100,0

Trente neuf patients soit 57,4% appartenaient au groupe 3.

-Le groupe I regroupe les cadres supérieurs de l'Etat et du privé et les commerçants de l'import export

-Le groupe II est composé des agents de l'Etat ou employés du secteur privé et les commerçants moyens

-Le groupe III concerne les ouvriers, les paysans, et les travailleurs occasionnels des villes.

Tableau VII: Répartition des patients selon la résidence

Résidence	Effectif	Pourcentage
Bamako	42	61,8
Extérieur de Bamako	22	32,4
Extérieur du MALI	4	5,9
Total	68	100,0

La majorité de nos patients résidait à Bamako soit 61,8%.

Tableau VIII : Répartition des patients selon la clairance de la créatinine

CICr (ml/min)	Effectif	Pourcentage
<10	40	58,8
10-30	21	30,9
30-60	7	10,3
Total	68	100,0

Quarante patients soit 58,8% avaient une IR terminale selon la clairance de la créatinine à l'entrée.

Tableau IX : Répartition des patients selon la dialyse

Hémodialyse	Effectif	Pourcentage
Oui	10	14,7
Non	58	85,3
Total	68	100,0

Dix patients soit 14,7% étaient dialysés.

2. Traitement antérieur

Tableau X : Répartition des patients selon le traitement antérieur

Traitement antérieur	Effectif	Pourcentage
Précisé	43	63,2
Non précisé	25	36,8
Total	68	100,0

Quarante trois patients soit 63,2% ont précisé leur traitement avant l'admission.

Tableau XI : Répartition des patients selon la durée du traitement antérieur
n=43

Durée (semaines)	Effectif	Pourcentage
0-2	8	18,6
2-4	15	34,9
> 4	20	46,5
Total	43	100,0

Vingt patients soit 46,5% ont reçu un traitement antérieur supérieur à 4 semaines.

Tableau XII: Répartition des familles d'antibiotiques selon la fréquence de l'utilisation antérieure n=34.

Familles	Effectif	Pourcentage
Pénicillines	15	44,1
Céphalosporines	4	11,8
Quinolones	7	20,6
Phénicolés	3	8,8
Sulfamides	3	8,8
Aminosides	1	2,9
Imidazolés	1	2,9

Les pénicillines étaient les plus utilisées dans (44,1 %) suivies des quinolones (20,6%) et des céphalosporines (11,8%).

Tableau XIII: Répartition selon la connaissance des posologies antérieures

Familles	Posologie connue	Posologie non connue	Total
Pénicillines	8(53,3%)	7(46,71%)	15(100%)
Quinolones	6(85,7%)	1(14,8%)	7(100%)
Céphalosporines	4(100%)	0	4(100%)
Phénicolés	2(66,7%)	1(33,3%)	3(100%)
Sulfamides	3(100%)	0	3(100%)
Aminosides	1(100%)	0	1(100%)
Imidazolés	1(100%)	0	1(100%)

Total	25(73,5%)	9(26,5%)	34(100%)
-------	------------------	----------	----------

La posologie des ATB pris antérieurement était connue dans 73,5% des cas.

Tableau XIV: Répartition des familles d'Antibiotiques en fonction de l'adaptation de la posologie antérieure.

Familles	Posologies		Total
	Adaptées	Non adaptées	
Pénicillines	1(6,6%)	7(93,3%)	8(100%)
Céphalosporines	3(75%)	1(25%)	4(100%)
Quinolones	2(33,3%)	4(66,6%)	6(100%)
Phénicolés	-	2(100%)	2(100%)
Sulfamides	1(33,3%)	2(66,6%)	3(100%)
Aminosides	-	1(100%)	1(100%)
Imidazolés	-	1(100%)	1(100%)
Total	7(28%)	18(72%)	25(100%)

Dans 72% des cas, la posologie des antibiotiques utilisés antérieurement n'a pas été adaptée au degré d'insuffisance rénale.

Tableau XV: Répartition des stades d'insuffisance rénale en fonction de l'adaptation ou non des doses d'ATB pris antérieurement

CICr (ml/min) → Adaptation ↓	< 10	10-30	30-60	Total	<i>P</i>
Oui	4 (57,1%)	1(14,3%)	2(28,6%)	7(100)	
Non	13 (72,2%)	3 (16,6%)	2 (11,2%)	18(100)	0,00009
Total	17(100%)	4(100%)	4(100%)	25(100)	

Treize patients ayant reçu des posologies antérieures d'antibiotiques non adaptées au degré de l'IR soit 72,2%, sont rentrés avec une clairance de la créatinémie inférieure à 10 ml/min.

3. Clinique

Tableau XVI : Répartition des pathologies associées en fonction de la clairance de la créatinémie

Pathologies associées	ClCr (ml/min)			Total	P
	<10	10-30	30-60		
Diabète	5	0	0	5	0,00000015
HTA	22	7	2	31	
Hépatopathie	2	1	0	3	
UGD	1	0	1	2	
Total	30	8	3	41	

Trente patients sur 41 ayant des pathologies associées étaient en IR terminale.

Tableau XVII: Répartition des patients selon la diurèse

Diurèse	Effectif	Pourcentage
conservée	43	63,2
anurie	6	8,8
oligoanurie	18	26,5
polyurie	1	1,5
Total	68	100,0

La diurèse était conservée dans 63,2% des cas.

Tableau XVIII: Répartition des patients selon le diagnostic d'infection et les raisons de l'antibiothérapie n=88

Diagnostic	Fréquence	Pourcentage
Infection urinaire	37	42,1
Septicémie à salmonellose	11	12,5
Suspicion d'infection	10	11,5
Antibiothérapie préventive	10	11,5
Pleurésie	5	5,8
Plaie	4	4,5
Tréponématoses	4	4,5
Arthrites rhumatismales	3	3,4
Péritonite	2	2,3
Infection sur VIH	1	1,1
IVG septique	1	1,1

L'infection urinaire représentait 42,5% de l'ensemble des infections diagnostiquées.

L'antibiothérapie préventive concerne la prévention d'infection sur les abords vasculaires centraux pour hémodialyse.

Tableau XIX: Répartition du diagnostic de l'infection en fonction du sexe.

Diagnostic	Sexe		Total
	masculine	feminine	
Infection Urinaire	21(56,7%)	16(43,3%)	37(100,0%)
Septicémie à salmonellose	5(45,4%)	6(54,5%)	11(100,0%)
Suspicion d'infection	8(80%)	2(20%)	10(100,0%)
Antibiothérapie preventive	6(60%)	4(40%)	10(100,0%)
Pleurésie	2(40%)	3(60%)	5(100,0%)
plaie	4(100,0%)	–	4(100,0%)
Tréponématose	2(50%)	2(50%)	4(100,0%)
Arthrite rhumatismale	2(66,6%)	1(33,3%)	3(100%)
Péritonite	1(50%)	1(50%)	2(100%)
Troubles digestifs sur VIH	–	1(100%)	1(100%)
IVG septique	–	1(100%)	1(100%)
Total	51(57,9%)	37(42,1%)	88(100%)

L'infection urinaire était plus fréquente chez les hommes (56,7%).

Tableau XX: Répartition des patients selon le germe identifié n=31.

Germes	Fréquence	Pourcentage
<i>Escherichia coli</i>	9	29,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	12,9
<i>Candida albicans</i>	3	9,6
Non spécifiés	3	9,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	6,6
<i>Trichomonas vaginalis</i>	2	6,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	6,6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	3,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	3,2
<i>Acinobacter sp</i>	1	3,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3,2
<i>Schistosoma haematobium</i>	1	3,2
<i>Staphylococcus coagulase-</i>	1	3,2

Le germe le plus fréquemment isolé était *Escherichia coli* (9/31).

Présence des germes à l'ECBU

Neuf résultats de l'ECBU soit 24,3% ont montré des leucocyturies sans germes.

4. Thérapeutique

Tableau XXI: Répartition des types d'association et de leur fréquence d'utilisation n=104.

Nbr d'ATB	Type d'association	Nombre	Pourcentage
1 ATB n=63	Céphalosporine	24	23,1
	Penicilline	19	18,3
	Quinolone	9	8,8
	Macrolide	3	2,8
	Polymixine	3	2,8
	Cotrimoxazole	3	2,8
	Phénicolé	1	0,9
	Cycline	1	0,9
2 ATB n=35	Penicilline + quinolone	15	14,6
	Penicilline + Céphalosporine	7	6,9
	Penicilline + Imidazolé	5	4,9
	Céphalosporine + Quinolone	4	3,9
	Céphalosporine + Imidazolé	3	1,9
	Imidazolé + Aminoside	1	0,9
3 ATB n=6	Quinolone + MLS + Imidazolé	2	1,9
	Péni + Quinolone + MLS	1	0,9
	Péni + Quinolone + Sulfamide	1	0,9
	Péni + Quinolone + Imidazolé	1	0,9
	Péni + Céphalosporine + Imidazolé	1	0,9

MLS : Macrolides Lincosamides Streptogamines ; **Péni** : pénicilline.

Les céphalosporines ont constitué la classe thérapeutique la plus utilisée (24/63) en monothérapie. L'association pénicilline + quinolone a été la plus fréquente (15/35) en bi-antibiothérapie. L'association quinone + MLS + imidazolé a été la plus fréquente (2/6) en tri-antibiothérapie.

Tableau XXII: Répartition des molécules antibiotiques selon la fréquence d'utilisation n=153

Familles	Molécules	Nombre	Pourcentage
Pénicillines	Amoxiciline	20	13,1
	Amoxiclav	16	10,5
	Oxacilline	9	5,9
	PénicillineG	4	2,6
	Ampicilline	1	0,6
Total		50	32,6
Céphalosporines	Ceftriaxone	28	18,4
	Cefotaxime	10	6,6
	Céfadroxil	1	0,6
Total		39	25,6
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	26	16,9
	Norfloxacine	4	2,7
	Péfloxacine	2	1,4
	Enoxacine	1	0,6
Total		33	21,6
MLS	Erythromycine	7	4,5
	Lincomycine	2	1,4
Total		9	5,9
Imidazolés	Métronidazol	13	8,4
Sulfamides	SMX-TMP	3	1,9
Polymixines	Colystine	3	1,9
Phénicolés	Chloramphénicol	1	0,6

Aminosides	Gentamicine	1	0,6
Cyclines	Doxycycline	1	0,6

Amoxiclav = Amoxicilline + Acide clavulanique ; **SMX-TMP** = Sulfaméthoxazole-Triméthoprime

Les pénicillines ont constitué le groupe d'antibiotiques le plus utilisé (32,6%), suivi des céphalosporines (25,6%) et des fluoroquinolones (21,6%).

Tableau XXIII : Adaptation de la posologie des Pénicillines utilisées en fonction du débit de filtration glomérulaire

DCI	Amoxicilline	Amoxi. + Acide clavulanique	Ampicilline	Pénicilline G	Oxacilline
Spécialités	Ospamox Clamoxyl	Augmentin	-	-	Bristopen
Élimination Rénale	70-95%				50%
Effets rénaux	NIA				
Posologie usuelle	1-2g/j PO 2g/j IV	1-1,5g/j PO 2-12g/j IV	2g/j PO 2-12g/j IV	1-2 MUI/j	35-50 mg/kg/j PO 50-100mg/kg/j IV
Nécessité d'adaptation	Non			Oui	
ClCr	30à60ml/min	1g/12h	250-500mg/8hPO 2g/j IV	1 MUI/j	-
	10à30ml/min	500mg/12h	250-500mg/12hPO 500mg/12h IV		-
	< 10ml/min	500mg/24H	250-500mg/j PO 500mg/j IV		-
	HD				-

Amoxi+acide clavulanique = Amoxicilline + Acide clavulanique ; **NIA** : Néphropathie interstitielle aiguë

Les doses de Pénicilline G, d'Amoxicilline, d'Amoxicilline+Acide clavulanique et d'Ampicilline ont été ajustées chez les insuffisants rénaux.

DCI		Ceftriaxone	Cefotaxime	Cefadroxil
Spécialités		-	Kefotax®	Oracéfal®
Elimination rénale		50-60%	80%	>90%
Effets rénaux		NIR, Oligurie rare, Précipitation intra rénale chez l'enfant	NIR	
Posologie usuelle		1-2g/24h	3g/j jusqu'à 12g selon la sévérité de l'infection	2g /j
Nécessité d'adaptation		Oui		
ClCr (ml /min)	30-60	1-g/24h	1-2g/8h	500-1000mg/12h
	10-30		1-2g/12h	500-1000mg/j
	<10		1-2g/24h	
	HD	1g/48h		

Tableau XXIV: Adaptation de la posologie des Céphalosporines utilisées fonction du débit de filtration glomérulaire

NIR : Néphropathie interstitielle réversible

Toutes les doses de céphalosporines ont été adaptées au DFG chez les insuffisants rénaux.

Tableau XXV: Adaptation de la posologie des Quinolones utilisées en fonction du débit de filtration glomérulaire

DCI		Péfloxacine	Norfloxacine	Ciprofloxacine	Enoxacine
Spécialités		Péflacine®	Urobacid®		Enoxor®
Elimination rénale		41,7%	35-40%	30-50%	40-50%
Effets rénaux		IRA rare	NIA	NIA,IRA réversible	Aucun
Posologie usuelle		800mg/j		250-1500 mg/jPO 500-1500 mg/jIV	400-800mg/j
Nécessité d'adaptation		Non	Oui		
ClCr (ml/min)	30-60		800mg/j	500mg/j	Posologie usuelle
	10-30				400mg/j
	<10				
	HD		400mg/j	250-500mg/j	

NIA : Néphropathie interstitielle aiguë, **IRA** : Insuffisance rénale aiguë

Les doses de Norfloxacin, de Ciprofloxacine, et d'Enoxacine ont été adaptées au DFG chez les insuffisants rénaux.

Tableau XXVI: Adaptation de la posologie des Macrolides (Erythromycine) et des Lincosamides (Lincomycine) utilisées en fonction du débit de filtration glomérulaire

DCI		Erythromycine	Lincomycine
Spécialités		Ery [®]	Lincocyne [®]
Élimination rénale		12-15%	–
Effets rénaux		NIA	Aucun
Posologie usuelle		1-3g/jPO 2-4g/jIV	PO1,5-2g/j IV1,2-1,8g/j
Nécessité d'adaptation		Oui	
ClCr (ml /min)	30-60	Posologie usuelle	PO750-1000mg/j IV600-900mg/j
	10-30		
	<10	500-2250mgPO/j 1-3gIV/j	PO375-650mg/j IV300-600mg/j
	HD		

NIA: Néphropathie interstitielle aiguë.

Les doses des MLS ont été adaptées au DFG chez tous les insuffisants rénaux.

Tableau XXVII: Adaptation de la posologie des Cyclines (Doxycycline), des Phénicolés (Chloramphénicol), et des Nitro-Imidazolés (Métronidazole) utilisées en fonction du débit de filtration glomérulaire

DCI		Doxycycline	Chloramphénicol	Métronidazole
Spécialités		Doxy®		Flagyl®
Élimination rénale		40%	70%	40-70%
Effets rénaux		Aucun		Coloration marron des urines
Posologie usuelle		100-300mg/j	1,5-3g/j	500-1500mg/jPO 1-1,5g/j IV
Nécessité d'adaptation		Non	Oui	
ClCr (ml/min)	30-60	-	7-10mg/kg/12h	750mg-2g/24h
	10-30			
	<10	-	7-10mg/kg/24h	500mg/12h
	HD	-		

Les doses de Chloramphénicol et de Métronidazole ont été adaptées au DFG chez les insuffisants rénaux.

Tableau XXVIII : Adaptation de la posologie des Sulfamides (Sulfaméthoxazole+Triméthoprime), des polymixines (Colistine) et des aminoglycosides (gentamicine) en fonction du débit de filtration glomérulaire

DCI	Cotrimoxazole	Colystine	Gentamicine	
Spécialités	Bactrim®	Colymicine®	-	
Élimination rénale	20%	70-80%	85-90%	
Effets rénaux	NIA et/ou AFR	IR à dose sup. à 10million UI/j	NTA	
Posologie usuelle	800mg/12h	100 000-150 000UI/kg/j PO 50 000UI/kg/j IV	2mg/kg IM chez l'IR	
Nécessité d'adaptation	Oui	PO Non IV Oui	oui	
ClCr (ml/min)	30-60	800-1200mg/24h	30 000-60 000UI/kg/j	-
	10-30		15 000-30 000UI/kg/j	-
	<10	800mg/48h	1 000 000UI/48-72h	-
	HD			

NIA: Néphropathie interstitielle aiguë ; **AFR:** Altération de la fonction rénale, **IR :** Insuffisance rénale ; **NTA :** nécrose tubulaire aiguë.

Les posologies du Cotrimoxazole, de la colistine et de la Gentamycine ont été adaptées au DFG chez les insuffisants rénaux.

Les doses du Cotrimoxazole sont exprimées en milligramme de sulfaméthoxazole.

5. Evolution

Evolution de la créatininémie après adaptation des posologies antibiotiques

L'examen de contrôle de la créatininémie a été effectué au moins une fois chez 33 patients :

-54,5% des résultats sont revenus supérieurs à la créatininémie d'entrée

-36,3% des résultats sont revenus inférieurs à la créatininémie d'entrée

-La créatininémie s'est, normalisée dans 9,2% des cas.

Tableau XXIX: Répartition en fonction de l'évolution des signes infectieux après ajustement des doses antibiotiques

Evolution	Effectif	Pourcentage
amélioration	46	67,6
persistance	22	32,4
Total	68	100,0

Une amélioration des signes a été observée dans 70,6% des cas.

Tableau XXX : Répartition des patients selon les complications

Complications	Fréquence	Pourcentage
Allergie cutanée	3	60,0
Dx abdominales	1	20,0
Tremblements	1	20,0
Total	5	100

Trois patients ont présenté une allergie cutanée.

Tableau XXXII Bilan après suivi des malades

Pronostic	Effectif	Pourcentage
Sortis	43	63,2
Décédés	24	35,2
Evadés	1	1,5
Total	68	100

Vingt quatre malades sont décédés, 1 s'est évadé, et 43 sont sortis sous accord médical.

COMMENTAIRES

DISCUSSION

Commentaires et discussion

1. Données sociodémographiques.

Notre étude est prospective et a porté sur 68 patients souffrant d'insuffisance rénale hospitalisés entre le 1^{er} février et le 31 septembre 2004 dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement antibactérien à titre préventif ou curatif.

L'échantillon était composé de 25 femmes et 43 hommes pour un sexe ratio de 1,72% en faveur des hommes.

Dix patients étaient hémodialysés soit 14,7%.

La moyenne d'âge était de 42,3 ans avec des extrêmes allant de 8 à 84 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle des plus de 55 ans avec une fréquence de 23,5%.

Dans notre échantillon, il y a une codominance des ethnies Bambara et Peulh représentées chacune dans 21,6% des cas.

Les couches les plus touchées par les infections bactériennes sur un terrain d'insuffisance rénale étaient les ménagères (32,4%), les commerçants (13,2%), et les étudiants et élèves (11,8%). Les fonctionnaires (5,9%), les retraités et les cultivateurs (7,4%) étaient les moins représentés.

Les patients du groupe III socio-économique étaient les plus nombreux (57,4%) dans notre étude. Nos résultats s'écartent de ceux de TINDAKIR [52] qui a trouvé une majorité de groupe II, lors de son étude qui a porté sur l'évaluation de l'utilisation des anti-hypertenseurs chez les insuffisants rénaux en 2003. Cette différence entre nos deux résultats dans le même service s'explique par le fait que le groupe III est une couche socioéconomique très exposée aux maladies infectieuses du fait de son faible niveau de vie et de sa promiscuité.

Les infections urinaires ont constitué la principale cause d'antibiothérapie (42,5%) dans notre échantillon, suivies des infections à salmonelles (12,6%). L'antibiothérapie préventive des abords vasculaires centraux pour hémodialyse et la suspicion d'infection chez l'urémique arrivent en troisième position avec 11,5% chacune. Un même patient pouvait faire l'objet de plusieurs diagnostics d'infection à la fois. La fréquence élevée d'infections urinaires dans notre échantillon pourrait être liée à la fréquence de l'insuffisance rénale chronique d'origine obstructive dans le service. Aussi il y a l'existence d'un facteur de risque d'infection urinaire qui est le sondage vésical, inévitable chez nombre de nos malades se trouvant dans un état général altéré.

2. Clinique.

Au moment de l'hospitalisation, la majorité de nos patients (58,8%) était au stade d'insuffisance rénale chronique terminale selon la clearance de la

créatinémie. Nos résultats sont superposables à ceux de TINDAKIR [52] qui a trouvé 63,5%.

Vingt deux de nos malades (soit 32,3% de l'échantillon) ayant une hypertension artérielle associée étaient en insuffisance rénale au stade terminal (tableau XVI). La valeur de $P = 0,00000015$ significative montre que l'HTA est la pathologie associée la plus en cause de la baisse du débit de filtration glomérulaire dans notre échantillon. Par les lésions micro artérielles qu'elle entraîne, l'hypertension artérielle est un facteur d'aggravation important de l'insuffisance rénale chronique, quelque soit le type de néphropathie [29]. Dans l'ensemble, la majorité des malades (73,2%) présentant des pathologies associées (hypertension artérielle, diabète, atteinte hépatique, ulcère gastro-duodéal) était en insuffisance rénale au stade terminal selon la clearance de la créatininémie.

Une oligoanurie et une anurie totale étaient retrouvées respectivement chez 26,5% et 8,8% de nos malades. Ce qui potentialise le problème d'élimination préexistant chez l'insuffisant rénal.

3. Examens cyto bactériologiques.

Escherichia coli était de loin l'espèce bactérienne la plus fréquemment isolée (30%), suivi de *Klebsiella pneumoniae* (3,4%), ce qui s'accorde aux résultats de MBAKOP [34] dans le même service en 2003 et SIBY [48] en Médecine interne en 1992. TOURE [53] (1988) quant à lui trouve *Escherichia coli* suivi d'*entérobacter*. BOUKADIDA [5] en Tunisie a trouvé 67% d'*Escherichia coli*. Seuls les germes présents dans les prélèvements d'urine ont été identifiés. L'examen cyto bactériologique du liquide d'ascite et du liquide pleural note seulement une hyperleucocytose.

4. Examens para cliniques.

La moyenne du taux de créatinine était de $965,2\mu\text{mol/l}$ avec des extrêmes allant de $131\mu\text{mol/l}$ à $3948\mu\text{mol/l}$.

L'étude cytologique des urines a montré une leucocyturie dans 33,8% des cas et une hématurie dans 5,9% des cas. La leucocyturie était associée à l'hématurie dans 16,2% des cas. M'BAKOP [34] a trouvé 100% de leucocyturie et 33,3% d'hématurie microscopique.

Dans notre échantillon, 41 malades soit 60,3% ont bénéficié d'un ionogramme sanguin. Parmi eux, 58,7% étaient en hyponatrémie, 70,4% avaient une kaliémie normale et 62,5% étaient en hyperchlorémie. Dans l'échantillon de TINDAKIR [52], l'ionogramme sanguin a donné 44,8% d'hypernatrémie et 48,3% de normo-kaliémie.

Le bilan phosphocalcique a été effectué chez 35 malades. L'hypocalcémie était retrouvée chez 24 patients (0,35%), contre 50% chez TINDAKIR et l'hyperphosphorémie chez 12 d'entre eux.

L'hémogramme a révélé une anémie normochrome et une hyperleucocytose dans respectivement 62,3% et 18,8% des cas. M'BAKOP [34] a trouvé 55,6% d'anémie et 47,8% d'hyperleucocytose.

Tous ces résultats confirment la théorie des troubles du métabolisme hydro électrolytique, des troubles du métabolisme phosphocalcique et des perturbations de l'hémogramme à un stade avancé de l'insuffisance rénale. [20, 28, 38]

5. Traitement.

5.1. Avant l'hospitalisation.

A l'admission, nous avons eu chez 17 patients soit 0,25%, une notion de prise antérieure d'antibiotiques. Ceci pourrait expliquer certaines leucocyturies sans germes traduisant les infections urinaires décapitées.

Parmi les différents antibiotiques pris antérieurement, 72% des doses étaient supérieures aux capacités d'épuration rénale du malade. Seulement 28% des doses étaient conformes au débit de filtration glomérulaire. Cet ajustement

pourrait être dû au hasard puisque l'adaptation posologique n'était pas indiquée pour la plupart des antibiotiques concernés.

La valeur de $P = 0,00009$ significative (tableau XV) montre que la clearance de la créatinine baisse avec des doses supérieures aux capacités d'épuration rénale du malade.

Nous avons noté chez 3 de nos patients ayant reçu un traitement antérieur, l'association d'un traitement médical et d'un traitement traditionnel.

5.2. Au cours de notre étude.

Au total, 20 molécules antibiotiques ont été utilisées réparties en 9 familles :

-Bêta-lactamines : amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique, oxacilline, pénicilline G, ampicilline, ceftriaxone, cefotaxime, céfadroxil

-Fluoroquinolones : Ciprofloxacine, Norfloxacine, Péfloxacine, Enoxacine

-MLS : Erythromycine, Lincomycine

-Nitro-Imidazolés : Métronidazole

-Sulfamides : Sulfaméthoxazol + Triméthoprime

-Polymixines : Colystine

-Phénicolés : Chloramphénicol

-Aminosides : Gentamycine

-Cyclines : Doxycycline

Dans l'ensemble, le groupe d'antibiotiques le plus utilisé était celui des bêta lactamines avec une fréquence de 58,2% (soit les pénicillines 32,6% et les céphalosporines 25,6%) suivi des quinolones 21,6%, les nitro-imidazolés 8,4%.

Les moins utilisés étaient les sulfamides et les polymyxines (1,9% chacun), enfin les phénicolés, les aminosides et les cyclines (0,6% chacun). Nos résultats concordent avec ceux de KIOUBA [30] qui a trouvé les bêta lactamines (29%), les quinolones (16%) et les nitro-imidazolés (14,8%) médecine interne. TANKOUA [51] toujours en médecine interne, a également trouvé une

utilisation plus fréquente des bêta lactamines (45,3%) suivies dans son étude, des sulfamides (15,6%), et des macrolides (12,8%).

La préférence du service portée sur la famille des bêta-lactamines s'explique par leur large spectre. Pour le cas des céphalosporines, leur présentation sous formes injectables les rend pratique d'usage pour nos malades ayant l'état général altéré et se trouvant dans des difficultés de déglutition et aussi dans les infections graves.

Dans notre échantillon, la monoantibiothérapie a prévalu avec l'utilisation d'une seule molécule. Les molécules différentes prescrites successivement ont été prises dans le compte de la monothérapie.

Les combinaisons des familles différentes observées dans la bi antibiothérapie étaient dominées par l'association d'une pénicilline et d'une fluoroquinolone (15/35) et ce dans tous les cas d'antibiothérapie préventive des abords vasculaires centraux pour hémodialyse. L'utilisation concomitante de ces deux familles d'antibiotiques se justifie par l'effet synergique qu'elles donnent. [11]

L'activité antibactérienne s'y trouve alors majorée contre les germes résistants car les β -lactamines et les quinolones empêchent la recroissance tardive [42]

En plus la pénicilline utilisée dans cette association qui est l'oxacilline présente l'avantage d'être tolérée par les malades chez lesquels la capacité d'épuration rénale est réduite voire nulle. Sa faible toxicité confère à la molécule une manipulation aisée chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale. [35]

L'association d'une pénicilline et d'une céphalosporine (deuxième type de bi antibiothérapie utilisé avec une fréquence de 6,9%) n'était pas très bénéfique. Les deux groupes d'antibiotiques appartiennent tous à la famille des bêta-lactamines, donc ont le même mécanisme d'action et par conséquent, leur effet ne peut être qu'additif. En revanche, l'association de 2 antibiotiques similaires augmente le risque toxique inhérent à la famille en cause [46].

Dans la tri antibiothérapie, il y a un antibiotique superflu. Une bonne association ne doit pas comporter plus de 2 antibiotiques : lorsque ceux-ci sont

convenablement choisis, leur activité souvent synergique, est bactéricide. L'adjonction d'un troisième antibiotique ne saurait apporter de meilleurs résultats, alors qu'elle augmente les risques de toxicité [46].

Les aminosides sont contre indiqués chez l'insuffisant rénal du fait de leur néphrotoxicité naturelle. La seule molécule de gentamycine utilisée au cours de notre étude, a été administrée sur un terrain d'insuffisance rénale modérée.

Dans le suivi de nos malades, nous avons observé un non respect du traitement par voie orale dans 5 cas dont 4 concerne l'Augmentin® (association fixe amoxicilline + acide clavulanique). Ce non respect serait dû au modèle de conditionnement des comprimés.

6. Adaptation des doses au degré de l'insuffisance rénale.

Dans notre étude nous avons préféré la méthode de la réduction des doses aux autres méthodes (méthode des intervalles et méthode mixte) qui nous présentent des difficultés d'observance du traitement.

Dans le traitement, certaines molécules antibiotiques ont été administrées sans réduction aucune des doses d'entretien : Oxacilline, Péfloxacine, Colistine, Doxycycline. Leur clearance extra rénale compenserait la diminution de leur épuration urinaire chez le patient insuffisant rénal [35]. Ce groupe de molécules n'a représenté que 9,8% de l'utilisation des ATB dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'HPG au cours de notre étude.

Les autres molécules (90,2%) : Amoxicilline, Amoxicilline+Acide clavulanique, ampicilline, Pénicilline G, Ceftriaxone, Céfotaxime, Cefadroxil, Enoxacine, Norfloxacine, Ciprofloxacine, Erythromycine, Lincomycine, Métronidazole, Cotrimoxazole, Chloramphénicol, Gentamycine, ont fait l'objet d'une réduction

des doses d'entretien par rapport aux doses de charges qui sont équivalentes aux doses usuelles.

Du fait de leur épuration en hémodialyse, les médicaments ont été administrés après la séance, les jours de dialyse. Seul l'oxacilline a été administrée indifféremment avant ou après les séances de dialyse.

Pour les antibiotiques à demi-vie plus ou moins longue, les intervalles d'administration doivent être allongés chez les patients dialysés. Par contre, les doses doivent être majorées pour les antibiotiques à demi-vie relativement courte.

Ces résultats montrent à quel point la manipulation des antibiotiques s'avère délicate chez les patients insuffisants rénaux pour les prescripteurs.

7. Evolution.

Sur les 68 malades de notre étude, 43 (63,2%) sont sortis dont 35 sous accord médical et 8 sur demande du patient ou de sa famille par défaut de moyens financiers de prise en charge, 24 (35,2%) sont décédés et 1 (1,5%) s'est évadé. Nos résultats se rapprochent un peu de ceux de TINDAKIR qui a trouvé dans le même ordre 61,5% de malades sortis, 28,8% de décédés et 9,6% d'évadés.

Une amélioration des signes infectieux a été obtenue chez 67,6% des patients et une persistance de ces signes a été observée chez 32,4% d'entre eux. Ces taux sont superposables aux 63,3% d'évolution favorable observés en médecine interne en 2002 par KIOUBA [30].

Dans notre étude, l'antibiothérapie préventive a été prise dans le compte de l'amélioration des signes d'autant plus qu'aucune complication d'origine bactérienne n'a été observée chez nos malades porteurs de cathéter central et ne présentant pas au paravent de signes d'infection.

Nous avons recensé 5 cas d'allergie dont 3 manifestations cutanées, un cas de tremblement et cas de douleurs abdominales. Tous étaient dûs aux Bêta-lactamines. Il ne nous a pas été facile de mesurer la toxicité antibiotique chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale. Cette difficulté, réside dans le fait que le syndrome urémique, dans ses formes compliquées, regroupe un ensemble de signes assimilables aux effets secondaires et aux manifestations allergiques des antibiotiques. On peut citer entre autres : les troubles hématologiques, les manifestations neurologiques, le syndrome digestif communs au syndrome urémique et aux effets secondaires et toxiques des antibiotiques.

Sur 33 contrôles du taux de créatininémie effectués au cours de l'hospitalisation, 18 (54,5%) sont revenus augmentés, 12 (36,3%) étaient diminués. La créatininémie s'est normalisée chez seulement 3 patients (9,2%). Les facteurs favorisant l'aggravation de la fonction rénale sont nombreux chez les sujets souffrant d'insuffisance rénale.

En effet, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) peuvent aggraver une IRC par le biais de modifications hémodynamiques intrarénales et d'une manière générale, la toxicité des médicaments est majorée par l'association concomitante de diurétiques à doses trop élevées.[29]

CONCLUSION

Conclusion

Les maladies infectieuses représentent une part importante de la pathologie en milieu hospitalier malien. Du 1^{er} Février 2004 au 31 Septembre 2004, nous avons recensé dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'HPG, 68 malades souffrant d'infection et traités par des antibactériens sur un terrain d'insuffisance rénale. Dans cet échantillon :

La moyenne d'âge a été de 42,3 ans, la tranche d'âge des plus de 55 ans était la plus représentée avec 23,5%.

Les patients se répartissaient en 43 hommes et 25 femmes.

En ce qui concerne la profession, les ménagères étaient les plus touchées avec 32,4%.

Les ethnies Bambaras et Peulhs étaient majoritaires avec 21,6% chacune.

La moyenne du taux de créatinine plasmatique était de 965,2 μ mol/l.

Les antécédents de traitement médical étaient dominés par les antihypertenseurs (23,6%) et les antibiotiques (17,9%).

Les infections bactériennes étaient dominées par les infections urinaires (42,5%).

Les bêta-lactamines constituaient le groupe d'antibiotiques le plus utilisé (58,2%).

Dans le traitement anti infectieux des patients en insuffisance rénale, la majorité des molécules antibiotiques (90,2%) ont fait l'objet d'une adaptation posologique en fonction du degré d'altération de la fonction rénale : Amoxicilline, Amoxicilline+Acide clavulanique, Ampicilline, Pénicilline G, Ceftriaxone, Céfotaxime, Cefadroxil, Enoxacine, Norfloxacin, Ciprofloxacine, Erythromycine, Lincomycine, Métronidazole, Cotrimoxazole, Chloramphénicol, Gentamycine.

Seules dans l'utilisation de 4 molécules soit 9,8%, les doses d'entretien n'ont pas été réduites par rapport aux doses de charge : Oxacilline, Péfloxacin, Colistine, Doxycycline.

Au cours de l'hospitalisation, l'altération de la fonction rénale s'est aggravée dans 18 cas, nettement améliorée dans 12 cas et s'est stabilisée dans 3 cas. La fonction rénale n'a pas été évaluée chez les autres malades du fait de l'irrégularité des examens complémentaires, de décès précoces et du suivi des malades en externes.

Au total, vingt quatre décès ont été enregistrés.

Recommandations

Au terme de cette étude, nous retenons qu'un grand risque réside dans la mauvaise manipulation des antibiotiques et formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités compétentes :

De mener des campagnes d'information, éducation, communication (IEC) sur le danger de l'automédication qui favorise la sélection de souches bactériennes multi résistantes.

A la direction de l'hôpital :

- D'assurer une meilleure hygiène des lieux afin de minimiser les infections nosocomiales.

- D'organiser un recyclage permanent des prescripteurs.

Au personnel soignant :

- De respecter les intervalles des doses médicamenteuses pour ce qui est de l'administration parentérale.
- De respecter les règles d'hygiène.

Aux laboratoires d'analyses médicales :

De donner systématiquement la valeur de la clearance de la créatininémie afin de faciliter l'ajustement des doses au prescripteur.

Aux médecins traitants :

De rationaliser les prescriptions en tenant toujours compte du terrain clinique du malade et en y associant les pharmaciens hospitaliers.

A l'ordre national des pharmaciens :

D'imposer aux officines la délivrance des antibiotiques seulement sous ordonnance médicale afin de réduire l'automédication.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Bibliographie

- 1. ABROUGF, Belghutthn, Nouras, Bouchoucha S.**
Evaluation de la prescription antibiotique en milieu hospitalier tunisien

- 2. AMADOU H.**
Etude de la prescription médicamenteuse à Niamey,
Thèse médecine, FSS, UAM-Niamey, NIGER, 1992.

- 3. BASSILOS N., Vincent LAUNAY-VACHER, Gilbert DERAY**
Guide pratique de prescription de médicaments chez le patient insuffisant rénal :
ANTIBACTERIENS.
1^{ère} édition. Méditations International. 2002.

- 4. BISOGNANO Carmelo.**

Impact des résistances antibiotiques et des fluoroquinolones sur l'adhérence à la fibronectine de *Staphylococcus aureus* : étude fonctionnelle et mécanismes moléculaires. Thèse Médecine. Genève, SUISSE, 2001.

5. BOUKADIDA J., BOUKADIDA N., & ELRAH S.

Profil and sensitivity to antibiotic uropathogenic bacteria in mid TUNISIA, 2002.

6. Brion J.B.

Consultation du corpus médical : Maladies infectieuses et parasitaires.

Antibiotiques : Règles d'utilisation ; 1995.

<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/sante/corpmcd/Corpus/corpus/question/infcsomm.htm>

7. BRYSKIER André.

Antibiotiques, Agents Antibactériens et Antifongiques.

Argenteuil, 1999.

8. CAILLARD B., DURAND J. et VERRET J.

Antibiotherapy and renal insufficiency.

Anesthésie, Analgésie, Réanimation.

Masson Et Cie. Paris, France, 1971.

9. CHETAÏLE E., MASMOUDI K., DIMIER-David, HARY L. et al.

Crises convulsives associées à l'administration de doses excessives de Cefotaxime chez des patients en insuffisance rénale.

John Libbey London, Sep-Oct 1994 ; 435-P

10. COQUIN Y.

Stratégie antibiotique et pathologie infectieuse.

Edition SPIRE. Paris, France, 1990 ;

11. DELMEE M., Vandercam B., Wilmotte L., Zech F.

Recommandation pour l'utilisation des antibiotiques, 1^{ère} édition ; Janvier 2003

Clinique Universitaire Saint-Luc.

12. DJANDA K.

L'insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G : Etude épidémiologique clinique, Thèse, Med., 2004.

13. DOROSZ Philippe

Guide pratique des médicaments, Maloine, 2000

14. DUVAL J. et Soussy C.J.

Bases bactériologiques pour l'utilisation des antibiotiques.

Abrégé d'antibiothérapie. Paris – New York – Barcelone – Milan ; 1977.

15. EPOK J.

Les infections urinaires à Bamako, aspects épidémiologiques et étiologiques.

Thèse, Pharmacie, Bamako, FMPOS, UB-MALI, 1999.

16. FAYE Babacar.

Cours de pharmacocinétique, 5^{ème} année pharmacie

FMPOS, UB-MALI, 2004 Bamako.

17. FILLASTRE J.P.

Posologie médicamenteuse et insuffisance rénale in Gabriel RICHEL

Néphrologie. Ellipses/Paris, 1988 ; 335-342 P

18. FUMERON C., Joly D., Grunfeld J.P.

Question pratique sur l'insuffisance rénale. Cardiologie Pratique. 1998, 5-7P

19. GALLOIS P., VIGERAL P.

La créatinine en pratique.

La revue prescrire Mai 1988/Tome 8 N°75.

20. HAMBURGER J.; Grünfeld J.P. et Auvert J.

Néphrologie – Urologie. Pathologie médicale; 3^{ème} édition; 1980

21. HANNEDOUCHE T.

Sémiologie : Estimation de la filtration glomérulaire.

File://A:\semio-FG.htm

22. HARRISSON 1996

Principes de médecine interne

Medecine-Sciences Flammarion

15^{ème} édition Année FM 7549-02-X.

23. Insuffisance rénale chronique

http://www.med.univ.-rennes1.fr/etud/uro/insuffisance_renale_chronique.html

24. Insuffisance rénale chronique

Mobilisation les 21 et 22 Septembre 2002 in Toute l'actu en bref

[http://www.fédération d'aide aux insuffisants rénaux.com](http://www.fédération_d'aide_aux_insuffisants_renaux.com)

25. Journal de pharmacie clinique.

N°2 Vol. 16 Trimestriel. Juin 1997, 82P.

26. JOSEPHSON MA, Chiu MY, Woodle ES et al.

Drug-induced acute interstitial nephritis in renal allografts: histopathological features and clinical course in six patients. Am J Kidney Dis; 1999; 34:540

27. KAMCHOU J.

Contribution à l'étude de l'insuffisance rénale chronique au service de néphrologie de l'Hôpital National Lamordé. Etude rétrospective de 1995 à 2003 à propos de 146 cas.

Thèse de Médecine, FSS, UAM-Niamey, NIGER 2004.

28. KANFER A.

Troubles hydro électrolytiques in Gabriel Richet

Néphrologie. Ellipses/Paris 1988 ; 1980 ; 41P.

29. KANFER O., Kourilsky MN peraldi

Néphrologie et THEL ;

Abrégé de Néphrologie. Edition Masson Paris 1997 ;

30. KIOUBA J.C.

L'usage des antibiotiques en milieu hospitalier

Thèse Pharmacie, Bamako, FMPOS, UB-MALI, 2003

31. KLEINKNECHET D.

Insuffisance rénale due aux médicaments in Gabriel Richet

Néphrologie. Ellipses/Paris 1980 ; 1988 ; 295-297 P.

32. KONATE A.

Étude de la prescription et de la distribution des antibiotiques à l'hôpital Gabriel

TOURE. Thèse Pharmacie, Bamako, FMPOS, UB-MALI, 2004.

33. LECHAT P., CALVO F., GIROUD J.P. & al.

Pharmacologie médicale

5ème édition MASSON, Paris 1990, P

34. MBAKOP Brice.

Profil clinique et bactériologique des infections urinaires dans le service de
néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G.

Thèse médecine. Bamako, FMPOS, UB-MALI, 2003.

35. MIGNON F.

Syndrome d'insuffisance rénale chronique in Gabriel Richet

Néphrologie. Ellipses/Paris 1980 ; 1988 ; 99 P.

36. N'DIAYE S.

Utilisation des antibiotiques au service de maladies infectieuses du CHU de
Fann de Dakar. Thèse, pharm. Dakar, SENEGAL

37. OUEDRAOGO M.

Contribution à l'amélioration de l'antibiothérapie dans le district de Bamako :
Analyse de la consommation des antibiotiques dans les officines Carrefour de
Lafiabougou et les Hirondelles.

Thèse Pharmacie, Bamako, FMPOS, UB-MALI,

38. PAGE B.

Néphrologie

Collection internat préparation du concours Ellipses.

39. Panorama clinique de l'insuffisance rénale chronique.

<http://www.invivo.net/f2n/pro/Insuffisance%20renale%20chronique/cadres234.htm>

40. Perrone RD, Madias NE, Levey AS.

Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts.
Clin Chem; 1992; 38:1933-53.

41. PICHARD Eric.

Cours de maladies infectieuses, 5^e année médecine.
FMPOS, UB-MALI, 2003.

42. ROSE BD.

Renal circulation and glomerular filtration rate. In Rose BD éditeur.
Clinical physiology of acid – base and electrolyte disorder. New York – Mc
Graw – Hill; Inc 1994

43. ROSSERT J.

Drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int; 2001; 60: 804.

44. ROZERON Jean-Luc.

Rue Baudin ; 92307 ; Levallois – Perret (France)

Règles pratiques de l'utilisation des antibiotiques. Laboratoire Unilabo ; 92,

45. SAFAR M., SAFAVIAR A.

Guide pratique de thérapeutique. Tome 1. Broussais Hôtel – Dieu
Université ; Paris VI. 1985.

46. SIBY F.

Etude clinique, bactériologique et thérapeutique des infections urinaires dans le
service de médecine interne de l'hôpital du Point G.
Thèse Médecine, Bamako, FMPOS, UB-MALI 1992, 104P, N°2.

47. SICARD D.

Du bon usage de... Les antibiotiques.
Magazine L'OBJECTIF médical Savoir Formation Connaissance, N°45
Novembre 1995.

48. SISSOKO R.

Antibiothérapie dans le service de traumatologie de l'hôpital Gabriel TOURE.
Thèse, Pharmacie, Bamako, FMPOS, UB-MALI, 2000.

49. SIMON P. & l'équipe de pharmacologie du CHU pitié Salpêtrière
(Paris VI) ; Pharmacologie ; 1982.

50. Système urinaire

[http:// www.physilogie/](http://www.physilogie/) rénale

51. TANKOUA Y.

Evaluation de l'antibiothérapie dans le service de médecine interne de l'hôpital
du Point G de Bamako (MALI).
Thèse pharmacie. Bamako, FMPOS, UB-MALI, 1993.

52. TINDAKIR N.

Evaluation de l'utilisation des antihypertenseurs dans le service de néphrologie
et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G.
Thèse pharmacie. Bamako, 2003.

53. TOURE F.B.

Etude cyto bactériologique des infections urinaires à Bamako.
1984-1988 à propos de 24 595 prélèvements.
Thèse Pharmacie. Bamako, 1988. N°21.

54. TULKENS P. & Spinewine A.

Interaction pharmacocinétique/pharmacodynamie in Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux.
Dernière mise à jour : 05/09/2002.

55. TULKENS P. & Spinewine A.

Pharmacologie générale in Pharmacologie et pharmacothérapie des anti-infectieux.
Dernière mise à jour : 05/08/2002.

56. Van F., Tyteca D., Ouadrhiri Y., Tulkens P.M.

Optimisation des traitements antibactériens sur bases de propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques.
Louvain Med. 118 : 1999, P 43-49.

ANNEXES

Fiche d'enquête

N°.....

1. Identification du malade

- Q1. Nom : Prénom :
- Q2. Sexe : 1=M 2=F /.../
- Q3. Tranche d'âge : < 15 /.../ 16-25 /.../ 26-35 /.../
- 36-45 /.../ 46-55 /.../ >55 /.../
- Q4. Poids : < 30 /.../ 30-49 /.../ 50-69 /.../
- >70 /.../
- Q5. Profession.....
- Q6. Ethnie.....
- Q7. Résidence.....

2. Traitement antérieur : médicaments utilisés

- Q8. Traditionnels /.../
- Q9. Modernes /.../

Médicaments	Classes	Doses
-------------	---------	-------

--	--	--

Q10. Durée du traitement : < 2semaines /.../
 2-4 semaines /.../
 >4 semaines /.../

3. Examens complémentaires à l'entrée :

3. 1. Ionogramme sanguin :

Q11. Natrémie 1= Normale 2= Augmentée 3= Diminuée...../ /
 Q12. Kaliémie 1= Normale 2= Augmentée 3= Diminuée...../ /
 Q13. Chlorémie 1= Normale 2= Augmentée 3= Diminuée...../ /

3.2. Bilan phosphocalcique :

Q14. Calcémie 1= Normale 2= Augmentée 3= Diminuée...../ /
 Q15. Phosphorémie 1= Normale 2= Augmentée 3= Diminuée...../ /
 Q16. PAL 1= Normale 2= Augmentée 3= Diminuée...../ /

3.3. Hémogramme :

Q17. 1= Leucocytose 2=anémie...../ /

3.4 Q18. Glycémie.....

3.5.Q19 : ECBU :

Q19a : 1= Leucocyturie 2= Hématurie 3= Leucocyturie + hématurie.../ /
 Q19b : Culture 1= Stérile 2= Germes identifiés...../ /

Q19c : Si germes.....

- 1.E.coli(b-) 2.klebsiella pneumoniae(b-) 3.Proteus mirabilis(b-)
 4.Staphylococcus saprophiticus(c+) 5.Streptococcus faecalis(c+) 6.autres
 bacilles gram negatif(.....) 7.levures 8.Pseudomonas aeruginosa(b-)
 9.neisseria gonorrhoe (c+) 10.chlamydia trachomatis(b-) 11.trichomonas
 vaginalis 14.mycoplasma fermentans(+) 15.staphylococcus aureus(c+)
 16.acinobacter calcoaeticus(b-) 17.Enterobacter coacae(b-) 18.citrobacter
 diversius(b-) 19.serratia marcescens(b-) 20.proteus vulgaris(b-) 21.klebsiella
 oxytoca(b-) 22.klebsiella rhinoscleromatis(b-) 23.enterobacter sp(b-)
 24.salmonella enterica(b-). 25.morganella morganii(b-) 26.providencia
 stuartii(b-) 27.citrobacter freundii(b-) 28.kluyvera sp(b-) 29.pseudomonas sp(b-)
 30.burkholderia cepacia(b-) 31.stenotrophomonas maltophilia(b-)
 32.chryseomonas luteola(b-) 33.alcaligenes sp(b-) 34.aeromonas hydrophila(b-)
 35.acinetobacter sp(b-) 36.streptococcus pyogenes(c+) 37.aci baumannii
 38.candida albicans 39.staphylocoque coagulase -(c+) 40.gardnerella
 vaginalis(b-) 41.schistosoma haematobium

Q.19d : Association de germes...../ /

Q19e : Type de germes retrouvés...../ /

- 1= Bacille Gram - 2= Bacille Gram + 3= Cocci Gram -
 4= Cocci Gram + 5= Levure 6= Parasite
 7= Mycoplasme

Q19f. AntibioGramme 1= fait 2= Non fait...../ /

Q19g. Résultat de l'antibioGramme :
 1= résistant 2= sensible 3= intermédiaire.../ /

Bêta-lactamines

Pénicillines

- peniG...../ /
 amoxicilline...../ /
 ampicilline...../ /
 amoxicilline+acide clavulanique...../ /
 ticarcilline...../ /
 oxacilline...../ /

Céphalosporines

- cefixime...../ /
 cefotaxime...../ /
 ceftriaxone/ /
 ceftazidine...../ /
 cefoxitine...../ /

Aminosides

gentamicine..... / /
kanamycine..... / /
amikacine / /
tobramycine..... / /
netilmicine..... / /

Quinolones

acide nalidixique..... / /
pefloxacin..... / /
ciprofloxacine..... / /

Macrolides, Lincosamides, Streptogamines

erythromycine..... / /
lincomycine / /
pristinamicine..... / /

Phenicols

chloramphenicol..... / /

Cyclines

doxycyclines..... / /

Polymixines

colistine..... / /

Sulfamides

sulfamide..... / /

Trimethoprim

trimethoprim..... / /
sulfamides+trimethoprim... / /

Fusidanes

Acide fusidique..... / /

Antibiotiques phosphoniques

fosfomycine..... / /

3.6. Fonction rénale :

Q20. Créatininémie :...../ /

Q21. Uricémie :...../ /

Q22. Azotémie :...../ /

3.7. Classification de l'IR en fonction de la clairance de la créatinine :Q23. $CCr (ml/min) : (140 - Age) \times Poids \times k / \text{créatininémie}(\mu mol/l)$

Clairance(ml/min)	Degré
60-30	a.Moderée
30-10	b.Sevère
<10	c.Terminale

Q24. Dialyse 1=oui 2=non...../ /

3.8. Bilan infectieux :

Q25. BW : 1=Positif 2=Négatif /.../

Q26. Widal 1=Positif 2=Négatif /.../

Q27. ASLO 1=Positif 2=Négatif /.../

Q28. Ag Hbs : 1=Positif 2=Négatif /.../

Q29. VIH : 1=Positif 2=Négatif /.../

Q30. GE : 1=Positif 2=Négatif /.../

Q31. Autres :.....

Q32. Radiographie pulmonaire :

Pneumopathie : 1= germes banals 2=mycobacterium 3= autres.../ /

4. Signes fonctionnels:

Q33. Diurèse : 1= conservée 2= Anurie 3= Oligo-anurie 4= Pollakiurie..../ /

Q34. Troubles de la miction:...../ /

1=Dysurie 2=Brûlures mictionnelles

3=Pyurie 4=Hématurie

- Q35. Toux 1=Oui 2=Non..... / /
 Q36. Fièvre 1=Oui 2=Non...../ /
 Q37. Frissons 1=Oui 2=Non...../ /
 Q38. Asthénie 1=Oui 2=Non...../ /
 Q39. Douleurs lombaires 1=oui 2=Non...../ /
 Q40. Douleurs abdominales 1=Oui 2=Non...../ /

5. Signes physiques :

- Q41. Tension artérielle PAD :..... PAS :.....
 Q42. Signes généraux d'infection urinaire 1= AEG 2= Fièvre...../ /

6. Diagnostic :

- Q43...../ /
 1=Pneumopathie 2=Infection urinaire
 3=Gastro-entérite 4=Infection ORL
 5=Suspicion d'infection chez l'urémique
 -résultats de l'échographie -Fièvre peu élevée (38-38.5°C)
 -Absence de fièvre -Hyperleucocytose modérée
 -Fièvre très élevée -AEG -Autres
- Q44.Pathologies associées :...../ /
 1=Diabète 2=HTA 3=UGD 4=Autres.....

7. Moyens thérapeutiques : antibactériens utilisés

Médicaments	ATB1	ATB2	ATB3
Présentation			
Classes			
DCI			
Spécialités			
Élimination rénale			
Élimination hépatique			
Demi-vie d'élimination			
Effets rénaux connus			
Posologie usuelle			

8. Recommandations :

- Q45. Adaptation : ATB₁ /..../ 1= oui 2= non
 ATB₂ /..../ 1= oui 2= non

ATB₃ /...../ 1= oui 2= non

Q45a. Si oui :

Médicaments	Degré de l'IR	Dose initiale	Dose d'entretien

Q.46 Durée du traitement :

ATB1 Début..... Fin.....
 ATB2 Début..... Fin.....
 ATB3 Début..... Fin.....

9. Complications :

Q47.Toxicité :manifestations neurologiques...../ /
 1= Encéphalopathie 2= Agitation 3= Obnubilation 4= Crises convulsives
 5= Délire 6= autres

Q48. Allergies 1= Oui 2= Non...../ /

10. Examens de contrôle :

Q49. Créatininémie : 1=normale 2=augmentée 3=diminuée/ /

11. Evolution :

Q50. 1= guérison 2=Persistance des signes 3= décès 4= autres...../ /

Fiche Signalétique

Nom : ANKOURAO KALLA

Prénom : Zaratou

Année universitaire : 2004-2005

Secteur d'intérêt : Néphrologie, Pharmacologie

Titre : Adaptation de la posologie des antibiotiques chez les insuffisants rénaux dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G

Ville de Soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMPOS

Résumé :

La présente étude avait pour objectif d'évaluer l'adaptation de la posologie des antibiotiques chez les patients souffrant d'insuffisance rénale dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du Point G de Février à septembre 2004.

L'étude de nature prospective a consisté à appliquer à la lumière de la littérature, le schéma d'adaptation des posologies des différentes molécules antibiotiques en fonction du stade d'insuffisance rénale de chaque malade.

Pendant les 8 mois d'étude, nous avons noté l'utilisation chez les insuffisants rénaux, des Pénicillines (32,6%), des Céphalosporines (25,6%), des Fluoroquinolones (21,6%), des Macrolides et apparentés (5,9%), des Nitroimidazolés (8,4%), des sulfamides et polymyxines (1,9% chacun), des Phénicolés, Aminosides et Cyclines (0,6% chacun).

Quatre molécules antibiotiques ont été administrées sans réduction aux doses usuelles : Oxacilline, Péfloxacin, Colistine, Doxycycline. Ce groupe de molécules n'a représenté que 9,8% de l'utilisation des ATB dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'HPG au cours de notre étude.

Les autres molécules (90,2%) : Amoxicilline, Amoxicilline + Acide clavulanique, ampicilline, Pénicilline G, Ceftriaxone, Céfotaxime, Cefadroxil, Enoxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacine, Erythromycine, Lincomycine, Métronidazole, Cotrimoxazole, Chloramphénicol, Gentamycine, ont fait l'objet d'une réduction des doses d'entretien par rapport aux doses de charges qui sont équivalentes aux doses usuelles.

Nous avons recensé 5 cas d'allergie dont 3 manifestations cutanées. Tous étaient dûs aux Bêta-lactamines.

Sur 33 contrôles du taux de créatininémie effectués au cours de l'hospitalisation, 18 (54,5%) sont revenus augmentés, 12 (36,3%) étaient diminués. La créatininémie s'est normalisée chez seulement 3 patients (9,2%).

Sur les 68 malades, 43 (63,2%) sont sortis dont 35 sous accord médical et 8 sur demande du patient, 24 (35,2%) sont décédés et 1 (1,5%) s'est évadé.

Mots clés : adaptation, posologie, antibiotique, insuffisance rénale.

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 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'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure