



UNIVERSITE DE BAMAKO

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



Année académique 2007 – 2008

Thèse N°.....

**TITRE :**

Contribution à l'amélioration de l'antibiothérapie  
dans la ville de Tombouctou : analyse de la  
consommation des antibiotiques en milieu  
officinal.

THESE :

Présentée et soutenue publiquement devant la faculté de médecine, de  
pharmacie et d'odonto-stomatologie de Bamako le .....2008.

Par

**Mr Moulaye Bakaina HAIDARA**

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

JURY :

Président : **Professeur** **Moussa HARAMA**

Membre : **Professeur** **Elimane MARIKO**

Codirecteur : **Docteur** **Ibrahim ALWATA**

Directeur de thèse : **Docteur** **Saïbou MAIGA**

# Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A **Allah**, le Tout Puissant, maître absolu, le créateur, gloire à Toi. Maître des cieux et des terres, nous ne manquerons pas une fois encore de Te remercier car sans Toi, nous ne serons pas ce que nous sommes aujourd'hui et Te demandons de guider nos pas.

Au messager de Dieu Mohamed (paix et salut soit sur lui), que Dieu nous compte parmi ses amis.

A la mémoire de mon oncle paternel **Alphadi Alphasane HAIDARA** pour qui Dieu a préféré l'absence parmi nous aujourd'hui. Cher oncle, c'est grâce à Dieu et grâce à vous que je suis à ce niveau aujourd'hui par vos qualités de père éducateur, votre rigueur pour le travail bien fait. Cher oncle, cela reste toujours dans ma mémoire. Dormez en paix dans la grâce de Dieu.

A mon oncle paternel **Moulaye M HAIDARA** et ma tante **Djéneba COULIBALY**.

Vous m'avez accueilli à bras ouvert à Bamako, votre soutien sans faille et votre humanisme m'ont marqué.

Recevez chers parents tous mes remerciements et toute ma reconnaissance.

A mon père **Mohamed Chérif HAIDARA** ce jour pour nous est inoubliable ; remercions Dieu car nous n'avons rien fait pour être là aujourd'hui.

Cher père, vous n'avez jamais cessé de me soutenir. Votre humanisme, votre rigueur dans le travail m'ont servi d'exemple. Puisse Allah le tout puissant vous garder auprès de nous aussi longtemps que possible.

A ma très chère mère **Aissata Cisse**. Aujourd'hui est un nouveau jour, souhaitons vivre d'autres meilleurs. Merci maman pour toutes ces années de sacrifice et surtout de patience. Nul n'a un prix pour sa mère. Trouvez- en un motif de consolation et puisse Dieu vous faire profiter du fruit de ce travail.

A mon épouse **Estelle DE SOLLIERS dite Aissata**. Aujourd'hui est un grand jour pour notre couple, ton soutien inconditionnel, ta patience et ton amour m'ont été d'un grand apport. Prions notre seigneur pour qu'il nous fasse vivre d'autres grands moments et qu'il pérennise notre couple.

A mes oncles paternels **Abderrahmane K HAIDARA, Moulaye M HAIDARA dit Babazeno, Elhadj O HAIDARA, Baba HAIDARA**. Vos conseils, votre soutien ne m'ont jamais fait défaut. Trouvez ici mes sentiments de reconnaissances.

A mes tantes **Nana K, Lalla K, Haoussa K, Nanamoye K HAIDARA**. Vos encouragements et vos bénédictions m'ont permis d'être ici aujourd'hui. Chères tantes soyez-en remerciées.

A mes tantes **Ramata KONATE, Mariam TRAORE, Mariam DIALLO et Kadidia DIKO**. Chères tantes, recevez mes remerciements.

A **Aminata dite Nènè KONIPO** ta présence sans faille à sans doute contribué à l'élaboration de ce travail.  
Recevez ici toute ma reconnaissance.

A tous mes frères et sœurs, cousins et cousines. Les liens de parenté sont indissolubles donc trouvez ici en ce moment particulier mes profonds sentiments de reconnaissance

A tous mes amis de la Faculté, de Tombouctou et de Magnambougou

# Mes remerciements

Mes remerciements vont à l'endroit de :

Mon pays le Mali

Du Docteur **Abdrahmane Moulaye HAIDARA**, Pharmacien gérant de l'officine « Jour & Nuit » de Tombouctou

Du Docteur **Moussa KONE**, Pharmacien gérant de l'officine « Bouctou » de Tombouctou.

Aux vendeurs des deux pharmacies : **Mahamane HAIDARA, Abdoulaye MAIGA, Amadou SIDIBE, Makan TOURE.**

Aux caissières des deux pharmacies Madame **DIARRA Aminata** et Madame **CISSE Haoussatou.**

Aux gardiens des deux pharmacies : **Abba CISSE** et **Seydou TOURE.**

Pour leurs contributions à l'élaboration de ce travail.

Aux associations **GAAKASSINEY, ASERT, COLUMEP**, pour leur accueil et pour leur contribution à mon épanouissement au sein de la faculté pendant mon cursus.

A la grande famille **RA.SE.RE** pour toute sa contribution dans ma formation.

A l'ensemble des étudiants de la FMPOS.

Au président du jury :

**Pr Moussa HARAMA**

**Professeur de chimie organique à la Faculté de Médecine, de  
Pharmacie et D'odonto-stomatologie.**

Cher maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse. Vos qualités humaines, votre rigueur pour le travail bien fait, votre abord facile font de vous un homme admirable. Nous avons suivi avec intérêt vos enseignements de qualité pendant notre cursus universitaire.

Recevez cher maître en ces instants particuliers nos remerciements du fond du cœur.

A notre maître et directeur de thèse :

**Dr Saïbou MAIGA**

**Maître assistant de législation à la Faculté de Médecine, de  
Pharmacie et D'odonto-stomatologie.**

**Pharmacien titulaire, propriétaire de l'officine du Point G**

C'est un grand honneur pour nous d'avoir accepté de diriger ce travail malgré vos nombreuses occupations.

Cher maître nous sommes très fiers d'être comptés parmi vos élèves.

Vos qualités humaines, vos connaissances scientifiques et surtout votre abord facile et votre simplicité font de vous un homme hautement respectable.

Recevez ici, cher maître, nos sentiments de reconnaissance.

A notre maître et juge :

**Pr Elimane MARIKO**

**Professeur de pharmacologie à la Faculté de Médecine, de  
Pharmacie et D'odonto-stomatologie.**

**Pharmacien colonel, chargé de mission au ministère de la défense et des  
forces armées.**

Cher maître vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce modeste travail.

Votre simplicité, vos qualités humaines et scientifiques ont forcé notre admiration.

Cher maître recevez- ici l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et codirecteur :

**Dr Ibrahim ALWATA**

**Chirurgien Orthopédiste et Traumatologue à l'HGT.**

**Maître assistant à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et  
D'odonto-stomatologie.**

**Membre de la SOMACOT.**

**Membre du conseil national de l'ordre des médecins du Mali.**

Cher maître nous vous remercions pour votre soutien sans faille. Vos qualités humaines, intellectuelles et votre esprit de critique font de vous un maître exceptionnel.

Cher maître soyez assuré de l'expression de mes sentiments de reconnaissance.



# Liste des abréviations.

**AVK** : anti-vitamine K

**β** : bêta

**C** : carbone

**CG1** : céphalosporine de première génération

**CMB** : concentration minimale bactéricide

**CMI** : concentration minimale inhibitrice

**CScom** : centre de santé communautaire

**D.C.I** : dénomination commune internationale

**E.L** : examen de laboratoire

**Fam** : famille

**FMPOS** : faculté médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie

**HGT**: hospital Gabriel TOURE

**INNTI**: inhibiteur non nucléotidiques de la transcriptase inverse

**INPS**: institut national de prévoyance sociale

**IV**: intra-veineuse

**IM** : intramusculaire

**MNI** : mononucléose infectieuse

**NFS** : numération formule sanguine

**O.R.L** : oto-rhino-laryngologie

**P / J** : posologie journalière

**PPM** : Pharmacie Populaire du Mali

**QT** : intervalle QT

**SC** : sous cutanée

**S.D.P** : statut du prescripteur

**SOAMI** : Société Africaine de Microbiologie

**SOMACOT** : Société Malienne de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

**Tb** : tableau

**VIH** : virus de l'immunodéficience humaine

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
Objectif.....	8
<b>II. – GENERALITES.....</b>	<b>9</b>
2.1. DEFINITIONS.....	10
2.2. HISTORIQUE DES ANTIBIOTIQUES.....	10
2.3. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES.....	12
2.3.1. Les bêta-lactamines.....	13
2.3.1.1 Les pénames.....	13
2.3.1.1.1 Groupe de la pénicilline G.( <i>benzylpénicilline</i> ).....	13
2.3.1.1.2. Groupe de la méticilline. ( <i>Pénicillines antistaphylococciques</i> ).....	14
2.3.1.1.3 Groupe des pénicillines à large spectre.....	14
2.3.1.1.4. Groupe des amidinopénicillines.....	15
2.3.1.1.5. Groupe des pénicillines-sulfones.....	15
2.3.1.2 Les oxapénames ou clavames.....	15
2.3.1.3 Les carbapénèmes.....	16
2.3.1.4. Les monobactames.....	16
2.3.1.5. Effets secondaires des groupes des pénicillines.....	16
2.3.1.6. Les céphems et oxacéphèmes. (céphalosporines).....	17
2.3.1.6.1. Les Céphalosporines de première génération.....	17
2.3.1.6.2 Les céphalosporines de deuxième génération.....	18
2.3.1.6.3 Les céphalosporines de troisième génération.....	18
2.3.1.6.4. Effets indésirables, précautions d’emploi et contre-indications.....	18
2.3.2. Les aminosides ( <i>ou aminoglycosides</i> ).....	19
2.3.2.1. Effets secondaires précautions d’emploi, contre-indications.....	19
2.3.3. Les phénicolés.....	20
2.3.3.1. Effets indésirables, précautions d’emploi et contre-indications.....	20
2.3.4. Les tétracyclines.....	21
2.3.4.1. Effets indésirables, précautions d’emploi et contre-indications.....	21
2.3.5. Les macrolides et apparentés.....	23
2.3.5.1. Effets indésirables.....	23
2.3.6. Les sulfamides.....	25
2.3.6.1. Effets indésirables, précautions d’emploi et contre-indications.....	26
2.3.7. Les quinolones.....	26
2.3.7.1. Effets indésirables, précautions d’emploi et contre-indications.....	27
2.3.8. Les Rifamycines.....	28
2.3.8.1. Effets indésirables, précautions d’emploi et contre-indications.....	28

2.3.9. Les Nitro-5-Imidazoles.....	29
2.3.10. Les nitrofuranes.....	29
2.3.10.1 Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications.....	29
2.3.11. Les polypeptides.....	29
2.3.11.1. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indication.....	29
2.3.12 Les dérivés de l'oxyquinoléine.....	30
2.3.13 Autres antibiotiques.....	30
2.3.13.1. Les glycopeptides.....	30
2.3.13.1.1. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indication.....	30
2.3.13.2. Fosfomycine.....	31
2.3.13.3. Bacitracine.....	31
2.3.13.4. Acide fusidique.....	31
2.3.13.5. Novobiocine.....	31
2.3.13.6. Les diaminopyrimidines.....	31
2.4. MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES.....	31
2.4.1. Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne.....	31
2.4.2. Les antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique.....	32
2.4.3. Les antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines.....	32
2.4.4. Les antibiotiques actifs au niveau des acides nucléiques.....	32
2.5. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE.....	32
2.5.1. Antibiotiques bactéricides.....	33
2.5.2. Antibiotiques bactériostatiques.....	33
2.5.3. Associations d'antibiotiques.....	33
2.6. PHARMACOCINETIQUE ET TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES.....	34
2.6.1. Pharmacocinétique.....	35
2.6.2. Toxicité.....	35
2.7. LES RESISTANCES DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES.....	35
2.7.1. Définitions.....	35
2.7.1.1. La résistance naturelle.....	36
2.7.1.2. La résistance acquise.....	36
2.7.2. Evolution des résistances bactériennes aux antibiotiques.....	36
2.8. CAUSES D'ECHECS DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE.....	37
2.8.1. Les faux échecs.....	38
2.8.2. Les échecs liés au malade.....	38
2.8.3. Les échecs pharmacologiques.....	38
2.8.3.1. Traitement insuffisant.....	38
2.8.3.2. Pénétration défectueuse.....	39
2.8.3.3. Inactivation in situ.....	39

2.8.3.4. L'effet d'obstruction.....	39
2.8.4. Les échecs au microbe.....	39
2.8.4.1. L'acquisition de résistance pendant le traitement.....	39
2.8.4.2. Les surinfections et les substitutions de flore.....	39
2.8.4.3 Persistance bactérienne.....	40
2.8.4.4. Effet de l'inoculum.....	40
2.9. PRINCIPES DE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES.....	40
2.9.1. Traitement prophylactique.....	40
2.9.2. Traitement d'infections déclarées.....	41
2.9.1.1. Premier principe.....	41
2.9.1.2. Deuxième principe.....	41
2.9.1.3. Troisième principe.....	42
2.10. MODALITES DE DELIVRANCE DES ANTIBIOTIQUES.....	43
<b>III.- METHODOLOGIE.....</b>	<b>45</b>
3-1-PROTOCOLE.....	46
3.1.1. Cadre de l'étude.....	46
3.1.2. Présentation de la commune de Tombouctou.....	46
3.1.3. Choix du type de structures.....	47
3.1.4. Choix des deux officines.....	47
3.1.5. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	47
3.2. PREPARATION DE L'ENQUETE.....	48
3.3 DEROULEMENT DE L'ENQUETE.....	48
<b>IV- RESULTATS.....</b>	<b>50</b>
<b>V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....</b>	<b>63</b>
5.1-METHODOLOGIE.....	64
5.2-RESULATS.....	64
5.2.1-Taux de consommation des antibiotiques.....	64
5.2.2- Fréquences de demandes des antibiotiques.....	65
5.2.3- Appréciation des prescriptions médicales.....	66
5.2.4. Facteurs favorisant de l'automédication par les antibiotiques.....	66
<b>VI. – CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>74</b>
6.1.- CONCLUSION.....	74
6.2.- RECOMMANDATIONS.....	75
<b>VII. – REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>76</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>82</b>

# ***I. INTRODUCTION***

# I- INTRODUCTION.

Les antibiotiques sont des substances antibactériennes largement utilisées en thérapeutique moderne. La grande utilisation de ces médicaments est en rapport avec la prédominance des maladies infectieuses qui sont responsables de plus de 17 millions de décès par an dans le monde (35). Ce sont donc des médicaments qui occupent une place de choix dans l'arsenal thérapeutique.

Mais, ces dernières années, les résistances à ces drogues se sont multipliées avec une recrudescence des maladies infectieuses. Il a été remarqué, par ailleurs que le développement et la propagation de ces résistances sont liés à l'utilisation intense et parfois abusive de ces produits.

En effet, leur usage obéit à des critères cliniques, bactériologiques, pharmacologiques et économiques. La connaissance des ces critères est indispensable pour une prescription judicieuse des antibiotiques. Seuls les prescripteurs agréés (que sont au Mali les médecins, les dentistes, les infirmiers d'Etat et les sages-femmes) ont habilités.

Cependant, le nombre insuffisant de prescripteurs qualifiés, et les difficultés d'organisation des services socio-sanitaires sont autant de contraintes qui poussent certains agents non qualifiés à les prescrire. Or la qualité et la continuité de la formation des prescripteurs conditionnent la qualité de leurs prestations (24). Ainsi certaines prescriptions peuvent être erronées, conduisant à un usage irrationnel des antibiotiques.

Aussi, le niveau d'instruction et l'état de pauvreté des populations dans nos pays en voie de développement favorisent l'automédication qui gagne de plus en plus de terrain (18).

Les antibiotiques ne sont pas épargnés par ces pratiques (prescriptions erronées et automédication) qui peuvent avoir des conséquences graves pour le patient (accidents d'intoxication et d'allergie) et pour la santé publique (développement de résistances et échecs thérapeutiques).

L'accessibilité aux médicaments par tous est l'un des premiers buts de la politique des médicaments essentiels. Cette politique doit donc permettre la couverture des besoins sanitaires des populations.

La délicatesse de l'usage des antibiotiques ainsi que les problèmes de santé liés à leur utilisation inadéquate nous ont motivés à entreprendre cette étude qui a pour but de contribuer à l'amélioration de l'antibiothérapie en promouvant le bon usage des antibiotiques.

## **Objectif général :**

Ce travail a pour objectif général d'étudier la consommation des antibiotiques dans les officines de Tombouctou.

## **Objectifs spécifiques :**

- 1.- déterminer les taux de consommation des antibiotiques ;
- 2.- déterminer les fréquences de demande des différentes familles d'antibiotiques ;
- 3.- apprécier la régularité des prescriptions médicales comportant des antibiotiques ;
- 4.- identifier les facteurs favorisant de l'automédication des antibiotiques ;
- 5.- contribuer à l'amélioration de la politique nationale des médicaments essentiels, notamment des antibiotiques.



## ***II. GENERALITES***

# ***II-GENERALITES.***

## **2.1. DEFINITIONS.**

Un antibiotique se définit comme une substance élaborée par des organismes vivants (bactéries, mycètes, animaux, plantes) ou une substance analogue obtenue par voie hémisynthétique ou synthétique, capable, même à très faible dose, d'inhiber la multiplication des micro-organismes (activité bactériostatique) ou d'entraîner leur destruction (activité bactéricide).

Le spectre d'activité d'un antibiotique correspond à l'ensemble des germes sur lequel l'antibiotique exerce ses activités bactériostatique et /ou bactéricide.

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

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

- activité antibactérienne ;
- toxicité sélective ;
- être actif en milieu organique ;
- pourvoir être absorbé et diffusé dans l'organisme.

## **2.2. HISTORIQUE DES ANTIBIOTIQUES.**

Les premières recherches menées afin de découvrir des médicaments antimicrobiens ont été menées dans deux directions :

- la voie chimique, qui consiste à trouver par voie de synthèse chimique des antiseptiques à toxicité sélective, et qui n'a pas connu de grands succès. Les dérivés du mercure, puis les arsenicaux ont été utilisés pour le traitement des fièvres récurrentes et de la syphilis. La sulfamidochrysoïne, découverte par Domagk en 1935, a eu quelques succès dans le traitement des fièvres puerpérales et des septicémies à streptocoque ;

- La voie biologique, qui constitue pratiquement le point de départ de l'ère des antibiotiques. Elle a consisté en la découverte de produits utilisables parmi les substances antimicrobiennes produites par les micro-organismes. **Pasteur** et **Joubert** constatèrent ainsi en **1887** un antagonisme entre le bacille du charbon et d'autres bactéries. **Pasteur** émit l'idée qu'il serait possible d'obtenir des médicaments antimicrobiens à partir de cet antagonisme.

Ils furent suivis par d'autres tels que **Duchesne** qui aboutit aux mêmes conclusions en **1897**.

Mais l'ère véritable des antibiotiques ne s'ouvrit qu'avec la découverte de la pénicilline G par **Fleming** en **1929**. **Alexandre Fleming**, professeur de bactériologie à Londres constata en effet à la suite d'une contamination accidentelle d'une culture de staphylocoques par une moisissure (*Penicillium notatum*) que les colonies situées à proximité de la moisissure avaient été lysées. Il prépara un jus de cette moisissure qu'il appela pénicilline.

C'est en **1940** qu'une équipe de chercheurs d'Oxford, **Foley**, **Chain** et **Meatley**, réussit à obtenir une pénicilline concentrée, partiellement purifiée et stable. Elle fut employée pour traiter des septicémies à staphylocoques et la méningite intrarachidienne.

Après le succès de la pénicilline, plusieurs autres antibiotiques furent successivement découverts. Mais contrairement à la découverte de la pénicilline qui a résulté d'une observation fortuite, celle de la plupart des autres antibiotiques résulte d'une recherche systématique.

C'est ainsi qu'en **1939**, **Dubos** extrait la tyrothricine à partir du *bacillus*. Mais celle-ci était trop toxique pour être utilisée par voie générale.

**Selman Abraham Waksam (1888-1973)** étudia les propriétés de plusieurs milliers de micro-organismes. En **1944**, il découvrit avec **Schatz** et **Bugie** la streptomycine à partir d'un *streptomyces*. Ils l'utilisèrent contre la tuberculose. En **1948**, il découvrit la néomycine.

En **1947**, les polymyxines ou aérosporines furent isolées d'une bactérie du genre *Bacillus* par deux groupes de chercheurs. La colistine isolée en **1950** reste la plus utilisée de cette famille.

En **1948**, deux antibiotiques importants à spectre large furent isolés de *Streptomyces* : le chloramphénicol par **Ehrlich** qui fut le premier antibiotique actif contre la fièvre typhoïde ; et le chlortétracycline ou auréomycine isolé par **Duggar** qui fut suivi en **1949** par l'oxytétracycline.

L'érythromycine et la vancomycine en **1956**, la kanamycine en **1957** et la lincomycine en **1967** furent extraites de *Streptomyces* également.

La gentamicine, très utilisée actuellement, fut isolée en 1963 à partir d'un champignon du genre *Micromonospora*.

Les biochimistes étudièrent et déterminèrent la structure des substances antibiotiques extraites des micro-organismes. Ils parvinrent ainsi à modifier ces molécules naturelles pour obtenir des antibiotiques semi-synthétiques avec des propriétés intéressantes :

- pénicillines résistantes aux pénicillinases : méticilline, oxacilline, carbécilline ;
- pénicillines à spectre élargi : ampicilline, carboxypénicillines ;
- céphalosporines ;
- quinolones de deuxième génération ;
- nouveaux macrolides ;
- nouvelles cyclines.

De nos jours, on compte ainsi plus de 2500 antibiotiques dont une centaine seulement est utilisée en pratique médicale.

### **2.3. CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES.**

Les antibiotiques peuvent être classés en se basant sur différents critères tels que leur origine, leur structure ou leur mécanisme d'action.

Selon l'origine naturelle ou synthétique, on distingue :

#### **Les antibiotiques d'origine biologique :**

- bêta-lactamines ;
- oligosaccharides ou aminosides ;
- groupe du chloramphénicol ;
- tétracyclines ;
- macrolides ;
- rifamycine ;
- polypeptides ;
- glycopeptides ;
- fosfomycine ;
- novobiocine ;
- acide fusidique.

#### **Les Produits de synthèse :**

- sulfamides ;
- quinolones ;
- dérivés de l'oxyquinoléine ;
- dérivés des nitrofuranes ;
- nitro-5- imidazolés.

Les antibiotiques sont généralement classés sur la base de leur analogie structurale d'où découle un mécanisme d'action commun, et en conséquence, un spectre comparable. On définit ainsi douze familles d'antibiotiques.

A l'intérieur d'une même famille, diverses particularités de spectre d'activité, de propriétés pharmacologiques ou de tolérance font l'originalité et l'intérêt des différents produits.

### **2.3.1. Les bêta-lactamines.**

On distingue le groupe des pénicillines (pénames, oxapénames et carbapénèmes), celui des céphalosporines (céphèmes et oxacéphèmes) et celui des monobactames.

#### **2.3.1.1 Les pénames.**

##### **2.3.1.1.1 Groupe de la pénicilline G. (*benzylpénicilline*)**

Il regroupe la pénicilline G, ses sels et ses esters destinés à modifier sa vitesse d'élimination. C'est la molécule la plus ancienne. Elle est très active sur les bacilles à gram positif (*Clostridium*, *Corynebacterium*, *Listeria*) ou négatif (*Neisseria*). Les staphylocoques sont actuellement assez résistants à cet antibiotique. Les bacilles à gram positif aérobies facultatifs (*Enterobacteriaceae*, *Haemophilus*, *Vibrionaceae*) ou stricts (*Pseudomonas aeruginosa*) sont naturellement insensibles à l'action de la pénicilline G. Les différentes formes de pénicillines G sont :

- Pénicilline G ;
- Pénicilline G – procaine ;
- Bénéthamine – pénicilline ;
- Clemizole – pénicilline ;
- Benzathine – pénicilline ;

Cette pénicilline G a révélé certaines insuffisances telles que :

- sa destruction par le suc gastrique : d'où la forme active per os représentée par la phénoxyéthylpénicilline (pénicilline V, clométocilline) ;
- sa destruction par la pénicillinase produite par certaines souches bactériennes ;
- son spectre étroit (inactive sur les bactéries à gram négatif).

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

##### **2.3.1.1.2. Groupe de la méticilline. (*pénicillines antistaphylococciques*)**

Ce sont des antibiotiques dérivés de la pénicilline G ayant un spectre identique. Ils résistent aux pénicillinases staphylococciques. C'est leur seul intérêt car elles sont moins actives que la pénicilline G. Ce sont :

- Mécicilline ;
- Oxacilline ;
- Cloxacilline ;
- Dicloxacilline ;
- Flucloxacilline.

### **2.3.1.1.3 Groupe des pénicillines à large spectre.**

Ce sont des pénicillines à spectre élargi vers les bacilles à gram négatif, mais détruites par la pénicillinase produite par les staphylocoques et certains bacilles à gram négatif. Les principaux produits de ce groupe sont :

- inactives sur le *Pseudomonas aéru*ginosa (aminopénicillines) :

- Ampicilline ;
- Bacampicilline ;
- Métampicilline ;
- Pivampicilline ;
- Hétacilline ;
- Talampicilline ;
- Amoxicilline ;
- Epicilline.

- Actives sur le *Pseudomonas aéru*ginosa :

➤ Carboxypénicillines :

- . Carbénicilline ;
- . Ticarcilline ;
- . Carpécilline.

➤ Ulréidopénicillines :

- Azlocilline ;
- Mezlocilline ;
- Piperacilline.

➤ Apalcilline.

#### **2.3.1.1.4. Groupe des amidinopénicillines.**

Elles sont actives sur les bacilles à gram négatif, à l'exception du pyocyanique. Ce groupe est représenté par :

- Mécillinam ;
- Pivmécillinam.

#### **2.3.1.1.5. Groupe des pénicillines-sulfones.**

Elles ont une activité antibactérienne très faible ; elles ont une action inhibitrice des  $\beta$ -lactamases et sont utilisées en association avec d'autres  $\beta$ -lactames :

- Sulbactam ;
- Tazobactam.

#### **2.3.1.2 Les oxapénames ou clavames.**

Ils ont une activité antibactérienne très faible ; ils sont utilisés comme inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases en association avec un autre  $\beta$ -lactamines :

- Acide clavulanique (avec l'amoxicilline ou la ticarcilline)

Les clavames comme les pénicillines-sulfones permettent d'élargir le spectre d'activité des  $\beta$ -lactamines sur les bactéries productrices de pénicillinases.

#### **2.3.1.3 Les carbapénèmes.**

Ils ont un spectre très large, y compris le *Pseudomonas aëruginea* avec une grande stabilité vis-à-vis des  $\beta$ -lactamases. Le dérivé le plus connu est le thiénamycine, antibiotique naturel produit par *Streptomyces cattleya*. L'imipénème en est le dérivé synthétique.

#### **2.3.1.4. Les monobactames.**

Ils sont très actifs sur les bacilles à gram négatif aérobies y compris *Pseudomonas aëruginea* les anaérobies. Exemple : Aztréonam.

#### **2.3.1.5. Effets secondaires des groupes des pénicillines.**

##### **➤ Manifestations allergiques.**

Les allergies sont dues à l'antibiotique ou aux produits adjuvants (inhibiteurs enzymatiques, anesthésiques locaux). Elles se manifestent soit précocement sous la forme de rash, prurit ou œdème de Quincke, soit de façon retardée avec un rash vers le 8<sup>e</sup>-10<sup>e</sup> jour et un choc anaphylactique possible par la suite. Des accidents sont plus fréquents en cas de traitement

associé à l'allopurinol (antigoutteux) et la mononucléose infectieuse (MNI), ce qui le contre-indique en cas de MNI.

➤ **Manifestations digestives.**

La mauvaise tolérance digestive des formes pédiatriques est diminuée par une prise au cours du repas. L'association amoxicilline-acide clavulanique présente un risque hépatotoxique dans les traitements dépassant 10 jours. Le risque d'accidents type colite pseudomembraneuse existe avec les pénicillines A, carboxy et uréidopénicillines dont le spectre est large.

➤ **Troubles divers.**

La posologie de toutes les pénicillines est adaptée à la clairance de la créatinine et les apports en sodium des formes injectables doivent être pris en compte dans les traitements ou ils sont contrôlés (insuffisance cardiaque, lithium). Les pénicillines peuvent présenter une toxicité neurologique (convulsions, encéphalopathies) chez des sujets soumis à de fortes posologies, prédisposés, ou atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Des troubles hématologiques sont également décrits (neutropénie, thrombopénie, anémie hémolytique, allongement du temps de saignement).

➤ **Contre indications et précautions d'emploi.**

Elles sont toutes contre-indiquées en cas d'allergie.

Les pénicillines A sont contre-indiquées en cas de MNI, les formes retard de pénicillines G dans un emploi par voie IV.

Chez la femme enceinte et le nourrisson, elles sont utilisables et le risque d'une sensibilisation du nourrisson en cas d'allaitement est à noter en raison d'un passage placentaire. Une posologie progressive en cas de syphilis permet d'éviter un choc endotoxinique dû à la lyse brutale des tréponèmes.

Elles peuvent être associées pour un effet synergique aux aminosides, à la fosfomycine et à l'acide fusidique mais dans des perfusions différentes en raison d'incompatibilités physico-chimiques. Elles ne doivent pas être associées par antagonismes avec les tétracyclines, macrolides et synergistine.

### **2.3.1.6. Les céphèmes et oxacéphèmes. (Céphalosporines)**

Les céphèmes correspondent, dans le sens strict, aux céphalosporines (7- $\alpha$ -méthoxy-céphalosporines.) Certains céphèmes sont individualisés sous le nom de céphamycines. Les oxacéphèmes sont les 1-oxa-7- $\alpha$ -méthoxy-céphalosporines.

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



### **2.3.1.6.1. Les Céphalosporines de première génération.**

Elles sont relativement résistantes aux pénicillinases, mais détruites par les céphalosporinases de nombreux bacilles à gram négatif. Elles sont inactives sur le *Pseudomonas aeruginosa*.

Exemples :

- Céphalotine ;                    - Céfapirine ;                    - Céfadroxil ;
- Céfaloridine ;                    - Céfradine ;                    - Céfaclor ;
- Céfacétrile ;                    - Céfalexine ;                    - Céfatrizine.
- Céfazoline ;

### **2.3.1.6.2 Les céphalosporines de deuxième génération.**

Elles se distinguent des précédentes par une résistance à certaines céphalosporinases et par un léger gain d'activité sur les souches sensibles. Elles sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa* :

- Céfamandole ;
- Céfaroxine ;
- Céfoxitine.

### **2.3.1.6.3 Les céphalosporines de troisième génération.**

Elles ont une meilleure activité sur les souches sensibles et une résistance accrue aux céphalosporinases. Quelques unes ont une activité sur le *Pseudomonas* :

- Céfotaxime ;                    - Ceftriaxone ;
- Céfmenoxime ;                    - Latamoxef ;
- Céftrizoxime ;                    - Céftrizidine.

### **2.3.1.6.4. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre indications.**

Le pouvoir allergisant provoque les mêmes troubles que les pénicillines avec des réactions croisées donc il ne faut pas donner un produit  $\beta$ -lactamine après une allergie aux pénicillines ; Le risque allergique est moindre par rapport aux pénicillines A, voir réputé très faible pour l'aztréonam. Ce produit réapparaît avec la présence d'anesthésiques locaux pour diminuer la douleur au point d'injection de ces produits qui sont eux aussi allergisants (contre-indiqués chez l'enfant de moins de 30 mois). La CG1 est utilisable chez la femme enceinte mais les autres sont déconseillées car leur innocuité n'est pas démontrée (effets tétragènes absents chez l'animal) et, en raison du passage dans le lait, l'allaitement reste déconseillé.

L'élimination des céphalosporines est généralement urinaire sous forme active d'où une utilisation pour les infections urinaires et dans le cas de germes non sensibles à d'autres antibiotiques, mais il est nécessaire d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Les effets indésirables sont globalement identiques à ceux des pénicillines.

Un effet antabuse est à noter avec quelques molécules : Céfamandole, céfotétan. L'effet antabuse occasionne bouffées congestives du visage (rougeur et chaleur), transpiration, malaise, céphalées, nausées, vomissements, tachycardies, palpitations, hypotension orthostatique et avec possibilités d'effet cardiaque très grave jusqu'à la mort subite donc il est prudent de déconseiller la consommation d'alcool pendant le traitement et les 3 jours suivants.

### **2.3.2. Les aminosides (ou aminoglycosides).**

Ils sont actuellement employés dans le traitement des infections bactériennes, la streptomycine, la kanamycine, l'amikacine, la dibécacine, la tobramycine, la gentamicine, la sisomicine, la netilmicine et la nebcine. La néomycine, la paromomycine, la framycétine et la lividomycine sont trop toxiques pour être utilisées par voie générale. Elles sont uniquement employées par voie locale.

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

Les antibiotiques de cette famille sont actifs sur un grand nombre d'espèces bactériennes hormis celles qui sont anaérobies strictes ou aérotolérantes (streptocoques et pneumocoques.)

#### **2.3.2.1 effets secondaires, précautions d'emploi, contre-indications.**

##### **➤ Allergie.**

Les allergies cutanées sont rares mais possibles avec notamment une dermite de contact, des blocages neuromusculaires d'où la contre-indication en cas d'allergie aux aminosides et de myasthénies.

##### **➤ Ototoxicité.**

Elle résulte de l'atteinte de la 8<sup>e</sup> paire de nerfs crâniens. L'atteinte vestibulaire est réversible et précoce (premier signe); elle se traduit par des vertiges principalement. L'atteinte cochléaire est irréversible et d'apparition plus tardive et plus grave. Elle survient au cours du traitement ou plusieurs mois après l'arrêt et provoque une diminution de l'acuité auditive (surdité) qui reste inappareillable. Les accidents surviennent par des taux sanguins élevés et par une dose cumulative dépassée, d'où la nécessité d'informer le malade de la nature de ces risques.

##### **➤ Néphrotoxicité.**

Cette atteinte est réversible à l'arrêt du traitement. Il y'a accumulation dans le cortex rénal se manifestant par une protéinurie, une hématurie, une augmentation de l'urémie et de la créatinémie.

Ces toxicités sont favorisées par l'âge, la dose administrée, un trouble préexistant (insuffisance rénale ou hypoacousie) et l'association à d'autres médicament néphrotoxiques ou ototoxiques, ou par l'administration intrarachidienne.

La surveillance en raison des toxicités est réalisée par des examens cliniques et sanguins (audiogramme, créatinine, dose plasmatique) Le calcul du poids idéal, la réduction de la posologie, une bonne hydratation et une seule injection quotidienne réduisent leur accumulation.

➤ **Interactions médicamenteuses.**

Leur association est :

- contre-indiquée avec un autre aminoside ;
- synergique avec les  $\beta$ -lactamines, vancomycine, teicoplanine, fluoroquinolones, rifampicine, fosfomycine, acide fusidique ;
- déconseillée avec les produits ayant des toxicités similaires notamment les polymyxines, la toxine botulinique ou à contrôler avec certaines céphalosporines, les diurétiques de l'anse, les curarisants, l'amphotericine B, la ciclosporine, le tacrolimus, les organoplatines ; la posologie est alors très adaptée ;
- à éviter avec d'autres produits dans la même seringue ou perfusion en raison d'incompatibilités physicochimiques.

### **2.3.3. Les phénicolés.**

Ils sont actifs sur la plupart des bactéries à gram négatif, y comprises les rickettsies et les chlamydiae. Mais leur toxicité limite leur emploi. Le thiamphénicol est moins toxique mais moins actif que le chloramphénicol. Ce sont des antibiotiques sélectifs pour les fièvres typho-paratyphoïdes.

#### **2.3.3.1. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications.**

➤ **Toxicité hématologique.**

Elle est importante et très fréquente pour ces deux produits (thiamphénicol et chloramphénicol) qui provoquent une cytopénie (diminution des cellules dans le sang) réversible à l'arrêt, dose-dépendante, précoce (1 semaine) qui touche d'abord les hématies puis les autres lignées. Le chloramphénicol présente une toxicité particulière qui se manifeste par une aphasie médullaire irréversible et mortelle dans 60 % des cas, de façon retardée (2 à 12 semaines) et indépendante de la dose d'où la surveillance par hémogramme avant le traitement (1 fois par semaine). Les traitements prolongés ou répétés même locaux doivent être évités.

➤ **Accidents dus à la lyse bactérienne.**

Le traitement est commencé à faible dose et la posologie est augmentée progressivement en cas de typhoïde, syphilis ou brucellose pour éviter la lyse brutale et massive des bactéries libérant leurs endotoxines dans le sang avec risque de collapsus thermique et d'un état de choc.

➤ **Toxicité liée au métabolisme du chloramphénicol.**

Un effet antabuse le déconseille avec les médicaments contenant de l'alcool. Son métabolisme hépatique provoque le « syndrome gris du nouveau né » dont le foie ne fait pas encore la glucuroconjugaison et dont le rein est immature (insuffisance rénale physiologique) se caractérisant par une cyanose pale, une distension abdominale et une déshydratation aigüe puis un collapsus mortel. Les médicaments à métabolisme hépatique (AVK, phénytoïne, sulfamides) doivent être surveillés.

➤ **Contre-indications.**

Ces antibiotiques sont contre-indiqués en cas d'aplasie médullaire ou de cytopénie en cours, d'allergie au produit (plus rares avec le thiamphénicol) et chez le nouveau né de moins de 6 mois. La posologie du thiamphénicol est adaptée en cas d'insuffisance rénale. L'allaitement doit être interrompu et en cas de grossesse. Seule une nécessité d'ordre vital peut justifier leur usage.

### **2.3.4. Les tétracyclines.**

On distingue dans cette famille la chlortétracycline, la tétracycline, l'oxytétracycline, la rolitétracycline, la doxycycline et la minocycline. Ils sont actifs sur les bactéries à gram positif et négatif ainsi que sur les chlamydies et les mycoplasmes. Le spectre d'activité de ces différents produits est identique à l'exception de la minocycline qui est active sur certaines souches résistantes aux autres. Il faut éviter leur usage trop large qui favorise l'apparition de résistances plasmidiques.

#### **2.3.4.1. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications.**

➤ **Atteintes des dents et des phanères.**

Les dépôts de complexe cycline-calcium provoquent une coloration jaune puis brune anormale au niveau des dents et des ongles et un défaut de développement de l'émail des dents. Ce phénomène apparaît si la mère est traitée après le 5<sup>e</sup> mois de grossesse (après passage placentaire) ou lors de l'allaitement ou d'une administration chez l'enfant avant 8 ans, ce qui contre-indique leur usage dans ces états.

➤ **Troubles digestifs.**

Leur résorption intestinale gênée par la formation de chélates avec les cations notamment (fer, magnésium, aluminium, calcium), leur administration décalée en cas de prise de laitages ou de médicaments contenant des cations et leur élimination biliaire doivent faire recommander la prise avec de l'eau en raison d'une mauvaise tolérance (nausée, vomissement, anorexie, diarrhées) liées soit à une irritation locale (forme orale de type gélule qui adhère à l'œsophage en l'absence d'eau) soit à la perturbation de la flore digestive entraînant une candidose.

➤ **Phénomène de photosensibilisation.**

Ce phénomène est fréquent et impose une non-exposition à l'UV et au soleil ainsi que l'usage d'écrans.

➤ **Troubles hématologiques.**

Des cas de cytopénie ont été rapportés.

➤ **Néphrotoxicité.**

Les produits périmés ou mal conservés (humidité, chaleur) sont très toxiques pour le rein.

➤ **Tolérance.**

La tolérance par voie parentérale est mauvaise : la voie IM est douloureuse et sa prescription est exceptionnelle ; par voie IV, la survenue de thrombophlébites réserve son emploi au milieu hospitalier. Les excipients des spécialités contre-indiquent leur emploi chez les insuffisants rénaux et sujets allergiques ou asthmatiques. Les phénomènes d'intolérance par voie orale sont très rares (urticaire, rash, prurit).

➤ **Toxicité hépatique.**

Les cas rapportés contre-indiquent leur utilisation en cas d'insuffisance hépatique et seraient augmentés par une insuffisance rénale.

➤ **Toxicité particulière de la minocycline.**

Elle occasionne des troubles vestibulaires provoquant des vertiges, une sensation ébrieuse et des troubles cutanés de type pigmentation de cicatrices d'acné ou de brûlures, parfois du visage ce qui fait préconiser l'usage de la doxycycline en dermatologie.

➤ **Interactions médicamenteuses.**

L'administration des tétracyclines :

- est formellement interdite en association avec les rétinoïdes par voie orale (trétinoïne, isotrétinoïne et acitrétine) par risque d'hypertension intracrânienne (effets indésirables communs) ;
- antagonise l'action des quinolones et du triméthoprime ;
- est déconseillé sans les précautions d'emploi avec un traitement photo-sensibilisant (psoralène) ou avec une exposition solaire ;
- doit être décalée en cas de prise simultanée de cations (zinc dans le traitement de l'acné, fer, topique antiacide, calcium, magnésium, complexes de vitamines et oligo-éléments) ;
- doit prendre en compte la diminution de leur efficacité avec les antiépileptiques inducteurs enzymatiques ;
- peut imposer une adaptation de la posologie des AVK par interférence sur la flore saprophyte produisant la vitamine K.

### 2.3.5. Les macrolides et apparentés.

Il s'agit des macrolides vrais, des lincosamides et des streptogramines. Ces trois familles ont un spectre d'activité et un mode d'action proches mais des structures différentes.

Les macrolides comprennent l'érythromycine, la roxithromycine, la troléandomycine, la spiramycine, la josamycine, la midécamycine, et plus récemment l'azithromycine et la clarythromycine.

Deux molécules représentent les lincosamides : la lincomycine et la clidamycine.

Quant aux streptogramines qui associent streptogramine A et streptogramine B (d'où leur nom synergistine), ils sont représentés par la virginiamycine et la pristinamycine.

Leur spectre d'activité est limité à certains bacilles à gram négatif (*Brucella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*) aux cocci à gram positif et négatif et aux bacilles à gram positif. Ils agissent aussi sur les chlamydies et les mycoplasmes.

#### 2.3.5.1. Effets indésirables.

##### ➤ intolérance digestive.

Les troubles digestifs sont assez fréquents notamment avec l'érythromycine : nausée, vomissements, diarrhées et douleurs digestives qui peuvent conduire à l'arrêt du traitement. La prise en milieu du repas améliore la tolérance.

##### ➤ Hépatotoxicité.

Des hépatites avec stase biliaire régressant à l'arrêt du traitement ont été rapportées mais cette toxicité reste rare et observée surtout avec les macrolides en C<sub>14</sub> (érythromycine, clarythromycine, roxithromycine), très réduite pour les C<sub>16</sub> (josamycine, et midécamycine) et nullement pour la spiramycine. L'observation des précautions d'emploi des macrolides récents permet de les éviter.

##### ➤ Allergie.

Les phénomènes allergiques dus aux macrolides sont très rares et se manifestent sous forme de rash cutané.

##### ➤ Interactions médicamenteuses.

Tous les macrolides à l'exception de la spiramycine sont susceptibles d'inhiber à un degré variable le métabolisme hépatique des médicaments, ce qui expose à des surdosages aux conséquences graves d'où la contre-indication et des associations déconseillées nombreuses :

- Sont formellement interdite, les associations par voie orale des macrolides, sauf la spiramycine, avec :

- les dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydroergotamine) par risque d'ergotisme par vasoconstriction des vaisseaux périphériques jusqu'à la nécrose et touchant souvent les mains ;
- le cisapride (prokinétique ante reflux gastro-œsophagiens) par risque de trouble du rythme cardiaque (torsade de pointe).

- Sont formellement interdites les associations suivantes, par risque de torsade de pointe :

- la mizolastine (antiallergique antihistaminique) avec l'érythromycine, la clarithromycine, la spiramycine IV ;
- le pimozide (neuroleptique antipsychotique) avec l'érythromycine, la josamycine et la clarithromycine ;
- le bépripil (médicament donnant des torsades de pointe) avec l'érythromycine et la clarithromycine.

- Sont formellement contre-indiquées en plus des contre-indications par voie orale, les associations par IV de l'érythromycine ou de la spiramycine par un risque d'un effet indésirable du macrolide, c'est-à-dire des troubles du rythme cardiaque (allongement de l'espace QT, torsade de pointe, bloc de conduction auriculo-ventriculaire) plus fréquents avec les médicaments donnant des torsades de pointe :

- les anti-arythmiques (amiodarone, disopyramide, ibutilide, quinidiniques, sotalol) ;
- les produits non anti-arythmiques (bépripil, sultopride).

- sont déconseillées ou à prendre en compte, les associations des macrolides (en fonction de l'antibiotique) avec les bromocriptine, lisuride, carbamazépine, théophylline, ciclosporine, Warfarine, trizolam et miazolam, etc.

### **2.3.6. Les sulfamides.**

Cette famille peut être divisée en trois groupes selon leurs propriétés pharmacocinétiques :

➤ sulfamides à élimination rapide :

- . Sulfathiazol ;
- . Sulfisomidine ;
- . Sulfisoxazole.

➤ Les sulfamides semi-retards :

- . sulfaméthoxazole ;
- . sulfamérazine ;
- . sulfadiazine ;

➤ Les sulfamides retards :

- . sulfaméthoxypyrimédine ;
- . sulfaméthoxydiazine ;
- . sulfadiméthoxine ;
- . sulfaméthomédine.

Certaines sulfamides sont absorbées par la voie digestive et éliminées dans les urines (sulfaméthoxazole, sulfaméthizol, sulfaméthrole, sulfamoxole) ; D'autres ne le sont pas (sulfaguanidine, succimylsulfathiazol). Ceux du dernier groupe sont utilisés comme des antibactériens locaux.

Les sulfamides avaient un large spectre d'activité antimicrobienne, mais actuellement, de nombreuses souches bactériennes résistent à leur action.

L'association des sulfamides avec la triméthoprime, dont le spectre est limité aux cocci à gram positif et à certains bacilles à gram positif, est synergique pour un rapport donné de deux molécules : triméthoprime-sulfaméthoxazole.

### **2.3.6.1. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications.**

#### **➤ Accidents allergiques.**

Les accidents d'hypersensibilité sont relativement fréquents et parfois très sévères : des simples éruptions cutanées à l'œdème de Quincke, bronchospasme et jusqu'au syndrome de Lyell.

#### **➤ Accidents sanguins.**

Ils sont liés soit au mode d'action (antifolique) par un traitement prolongé occasionnant une anémie par carence, soit ils relèvent de phénomènes allergiques : anémie hémolytique, agranulocytose, neutropénie, thrombopénie, pancytopenie. Les traitements prolongés nécessitent une surveillance hématologique et un apport en vitamine B9 si besoin.

#### **➤ Accidents hépato-digestifs.**

Nausée, vomissement, diarrhées, parfois hépatites.

#### **➤ Accidents rénaux.**

La cristallisation dans le rein occasionne colites néphrétiques, hématurie, oligurie, anurie. Il faut systématiquement conseiller de boire beaucoup au moment de la délivrance du produit en fractionnant les doses quotidiennes et de ne pas associer la méthénamine (antiseptique urinaire) qui précipite avec les sulfamides au niveau rénal.

#### **➤ Contre-indications.**

Allergie aux produits, grossesse et allaitement, nouveau nés, insuffisance hépatique ou rénale, exposition au soleil (photosensibilisation), affection hématologique et métabolique (porphyrine), déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase interdisent l'emploi des sulfamides et du triméthoprime.



➤ **Interactions médicamenteuses.**

Le triméthoprime par son action antifolique est contre-indiquée avec le méthotrexate (anticancéreux antifolique) et déconseillé avec la Pyriméthamine. Les sulfamides hypoglycémisants et augmenter la toxicité de la ciclosporine et le taux de phénytoïne ce qui peut nécessiter des adaptations de posologie et une surveillance accrue pendant leur association.

**2.3.7. Les quinolones.**

Cette famille regroupe les quinolones classiques (acide nalidixique, acide pipemidique, acide oxolinique et l'acide piromidique) et les nouvelles quinolones encore appelées quinolones de deuxième génération ou fluoroquinolones (norfloxacin, pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine, enoxacin.)

Les quinolones classiques ont un spectre d'activité limité aux bacilles à gram négatif, à l'exception des *Pseudomonas* et *Acinetobacter*. Quant aux nouvelles quinolones, leur spectre est élargi et leur activité antibiotique accrue. Elles sont en effet plus actives sur les *Enterobacteriaceae*. Elles agissent sur *Pseudomonas* et *Acinetobacter* mais aussi sur les cocci à gram négatif (*Neisseria*) et les cocci à gram positif (staphylocoques.)

Par ailleurs, certaines sont actives sur les mycobactéries, les mycoplasmes, les chlamydiae et les légionnelles.

**2.3.7.1. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications.**

➤ **Atteinte ostéo-articulaires.**

Elles occasionnent des altérations des cartilages de conjugaison chez l'enfant, des tendinopathies au niveau du tendon d'Achille chez l'adulte pouvant aller jusqu'à la rupture imprévisible et des douleurs articulo-musculaires dont il faut informer le malade qui doit réduire toute activité physique intense à titre préventif pendant le traitement.

➤ **Photosensibilisation.**

Les patients doivent être informés de la possibilité de tels accidents en cas d'exposition solaire pour tout traitement avec les fluoroquinolones.

➤ **Troubles divers.**

Elles occasionnent des troubles digestifs améliorés par la prise aux repas (nausée, vomissement, diarrhées, douleurs abdominales) en raison du spectre large et de la diffusion biliaire, des troubles neurologiques, des allergies, des troubles hématologiques qui restent rares.

### ➤ **Contre-indications.**

Elles sont liées à ces toxicités : enfant, antécédent de tendinopathies, grossesse, allaitement, épilepsie, allergie, exposition solaire ou UV, traitement aux sporolènes, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

### ➤ **Interactions médicamenteuses.**

La moxifloxacin présente une toxicité cardiaque potentielle (un allongement de l'espace QT) qui contre indique son emploi chez les personnes prédisposées ou avec l'amiodarone ; ceci limite son usage (déconseillé ou sous précaution) avec les médicaments responsables de torsades de pointe ou allongement de l'espace QT. L'énoxacin est contre-indiquée avec la théophylline et ses dérivés par risque de surdosage avec l'antiasthmatique qui peut aussi être potentialisé par les autres fluoroquinolones et qui doit être surveillé. Des précautions sont prises en cas d'association avec les AVK et les cations.

## **2.3.8. Les Rifamycines.**

Deux produits sont utilisés en thérapeutique : la rifabutine et la rifampicine. Elles sont actives sur les cocci à gram positif ou négatif ainsi que sur les bacilles à gram négatif (*Brucella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Legionella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* et certaines entérobactéries) et sur les mycobactéries. Les apparitions fréquentes de résistances chromosomiques font qu'on doit éviter de les employer seules.

### **2.3.8.1. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications.**

- la coloration orangée des urines, des selles et des sécrétions lacrymales est à signaler notamment aux porteurs de lentilles cornéennes ; l'apparition d'uvéite avec la rifabutine impose l'arrêt du traitement ;
  - des troubles digestifs plus marqués avec la rifabutine peuvent survenir ;
  - des phénomènes allergiques (éruption cutanée, fièvre) et des troubles hématologiques (cytopénie, anémie hémolytique d'origine immunologique) sont à surveiller ;
  - une foetotoxicité chez l'animal les fait déconseiller en cas de grossesse sauf nécessité absolue avec complémentation en vitamine K en fin de grossesse et chez le nouveau-né ;
  - et surtout une hépatotoxicité principalement en association avec d'autres antituberculeux hépatotoxiques, ou en cas d'atteintes préexistantes conduisant à une surveillance par bilan hématologiques et hépatiques réguliers (NFS, transaminases) ;
  - l'induction enzymatique amène des contre-indications et des adaptations de posologie des médicaments à métabolisme hépatique impliquant le cytochrome P450 :
- . Le caractère essentiel des antirétroviraux et rifamycine conduit à un emploi fréquent en association, mais la rifampicine est contre indiqué avec les antiprotéases du VIH (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir), la rifabutine l'étant avec le

saquinavir ; la diminution des concentrations plasmatiques de l'antiviral fait déconseiller l'usage de rifampicine avec la névirapine (INNTI) et de la rifadine avec le ritonavir ;

. Les contraceptifs oestroprogestatifs sont déconseillés et un autre moyen est envisagé ;

. Les interactions sont nombreuses avec les AVK, bêtabloquants, hormones thyroïdiennes, antifongiques, sulfamides hypoglycémiants, etc.

### **2.3.9. Les Nitro-5-Imidazolés.**

Quatre molécules sont à ce jour employées : metronidazole, tinidazole ornidazole et secnidazole. Ces molécules agissent uniquement sur les anaérobies strictes et sur certains protozoaires parasites de l'homme (*Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* et *Entamoeba histolytica*.) Seules les bactéries anaérobies des genres *Propionibacter* et *Eubactérium* sont résistantes.

### **2.3.10. Les nitrofuranes.**

Les produits de cette famille (nitrofurantoïne, nifuroxazide, nifurzide, nifurel, nifurtoïinol, furazolidone) sont actifs sur un grand nombre d'espèces bactériennes à l'exception des *Pseudomonas* et *Acinetobacter*. Certaines nitrofuranes ne sont pas absorbées par la muqueuse intestinale. Ils sont donc utilisés au cours des infections digestives d'origine bactérienne (Furazolidine, nifuroxazide, nifurzide.) D'autres sont absorbés et éliminés dans les urines (nitrofurantoïne, nifurel et nifurtoïinol) ; ils sont employés dans le traitement des infections urinaires.

#### **2.3.10.1 Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications.**

Ils sont contre-indiqués chez les nourrissons de moins de 1 mois et prématurés en raison d'une toxicité hépatique et hématologique en cas de résorption anormale par altération de la muqueuse.

Leur association avec un ralentisseur du transit est sujette à caution si le produit n'est pas actif ou s'il s'agit d'une diarrhée à germes invasifs.

La nitrofurantoïne est contre-indiquée en fin de grossesse, chez le nouveau né, en cas d'insuffisance rénale et déconseillée avec l'alcool, les nausées et vomissements étant fréquents mais réduits par la prise au milieu du repas.

### **2.3.11. Les polypeptides.**

Seuls deux produits de cette série chimique sont employés en thérapeutique : Polymyxine B et E (colistine). Ils sont actifs sur les bacilles à gram négatif aérobies exception faite des *Proteus* et *Serratia*. Ils ne jouent plus un rôle majeur en thérapeutique.

#### **2.3.11.1. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications.**

Ces produits sont néphrotoxiques, et neurotoxiques.

La néphrotoxicité dose-dépendante est lentement réversible à l'arrêt et potentialisée par les aminosides et d'autres produits néphrotoxiques. La surveillance et l'adaptation de posologie sont nécessaires en cas d'insuffisance rénale.

La neurotoxicité se manifeste par des vertiges, des convulsions, un syndrome confusionnel et un coma avec possibilité d'arrêt respiratoire par blocage neuromusculaire.

L'activité de la colistine est synergique avec les quinolones, les sulfamides et la rifampicine.

### **2.3.12 Les dérivés de l'oxyquinoléine.**

Ils ont un spectre large. C'est en général des antibactériens, antiparasitaires, antifongiques. Ils sont utilisés au cours des infections urinaires non compliquées (nitroxoline) et digestives (tilbroquinol).

### **2.3.13 Autres antibiotiques.**

#### **2.3.13.1. Les glycopeptides.**

Ils ont un spectre étroit : bactéries à gram positif, surtout les staphylocoques et les entérocoques. Ils sont utilisés uniquement en milieu hospitalier. Exemples de glycopeptides :

- Vancomycine ;
- Teicoplanine.

##### **2.3.13.1.1. Effets indésirables, précautions d'emploi et contre-indications.**

Leur usage réservé au milieu hospitalier, s'explique à la fois par leur indication, leur mode d'administration et leur toxicité

###### **➤ Allergie.**

Les réactions allergiques sont rares mais leur usage par voie parentérale occasionne des troubles sévères (bronchospasme, choc anaphylactique). Ils sont parfois utilisés avantageusement chez les sujets allergiques aux  $\beta$ -lactamines.

###### **➤ Ototoxicité et néphrotoxicité.**

Elle est dose-dépendante et de type cochléaire se traduisant par une surdité. La néphrotoxicité impose une surveillance accrue des taux plasmatiques et des fonctions rénales, surtout en cas d'association avec les aminosides.

###### **➤ Troubles divers.**

Ils occasionnent des réactions locales parfois sévères au point d'injection contre-indiquant d'ailleurs la vancomycine en IM et SC, des troubles hématologiques, troubles digestifs, etc.

#### **2.3.13.2. Fosfomycine.**

Spectre large : elle est utilisée dans les infections graves à germes anaérobies résistantes aux autres antibiotiques.

### **2.3.13.3. Bacitracine.**

Spectre étroit : bactéries à gram positif.

### **2.3.13.4. Acide fusidique.**

Spectre étroit : bactéries à gram positif surtout les staphylocoques (les streptocoques sont peu sensibles) et les coques à gram positif.

### **2.3.13.5. Novobiocine.**

Spectre étroit : bactéries à gram positif surtout les staphylocoques, les coques à gram négatif, les hémophiles et les pasteurelles.

### **3.3.13.6. Les diaminopyrimidines.**

Inhibiteurs de la synthèse des folates, ces antibiotiques ont un spectre large sauf *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Bacterioïdes*, *Clostridium*, *Enterococcus faecalis*. Ils sont utilisés en association surtout avec les sulfamides. Exemple :

- Triméthoprim.

## **2.4. MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES.**

Le mécanisme d'action des antibiotiques est le support de leur toxicité sélective. C'est lui qui les différencie des antiseptiques. Les antibiotiques agissent sur certaines structures ou dans diverses réactions métaboliques à un niveau précis appelé site d'action, propre à chaque microbe. Ils interviennent généralement soit au niveau de la paroi bactérienne, de la membrane cytoplasmique, de la synthèse protéique ou des acides nucléiques.

### **2.4.1. Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne.**

La paroi est une coque qui protège la bactérie de la pression osmotique de l'environnement. Le squelette de cette paroi est une macromolécule, le peptidoglycane. Les différences de structure de la paroi expliquent les différences de sensibilité des bactéries aux antibiotiques agissant à ce niveau. La destruction de la paroi entraîne une formation de sphéroplastes qui sont des bactéries dépourvues de paroi, incapables de se développer dans un milieu hypertonique. Les pénicillines, les céphalosporines, la bacitracine, la novobiocine, la vancomycine, la teicoplanine, et la fosfomycine agissent à ce niveau.

### **2.4.2. Les antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique.**

La membrane a une structure complexe composée d'une couche phospholipidique séparant deux couches protéiques. La fixation de certains antibiotiques sur cette membrane provoque

une désorganisation avec fuite dans le milieu extracellulaire de certains composants cytoplasmiques, puis une lyse de la cellule. Les polymyxines font partie de ce groupe.

### **2.4.3. Les antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines.**

Ces antibiotiques perturbent des étapes essentielles de la synthèse des protéines qui se trouvent absentes ou modifiées. Ces protéines peuvent être vitales à la bactérie. Ils agissent généralement au niveau des ribosomes. Les antibiotiques concernés sont : les aminosides, les tétracyclines, les macrolides, les phénicolés et l'acide fusidique.

### **2.4.4. Les antibiotiques actifs au niveau des acides nucléiques.**

Certains antibiotiques (acide nalidixique, quinolones, nitrofuranes, sulfamides et nitro-5-imidazolés) perturbent la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN) entraînant ainsi une modification du message génétique. Mais contrairement au peptidoglycane, l'ADN et l'ARN ne sont pas propres au monde bactérien. Les antibiotiques qui agissent sur eux sont toxiques pour toutes les cellules (bactériennes ou non.)

## **2.5. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE.**

Lorsqu'on met en contact des bactéries avec un antibiotique, on observe des phénomènes qui diffèrent selon la concentration d'antibiotique. En pratique, l'action d'un antibiotique sur une souche bactérienne peut être caractérisée par deux paramètres : la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice de la croissance bactérienne) et la CMB (Concentration Minimale Bactéricide laissant un nombre de survivants inférieur ou égal à 0,01 % de l'inoculum bactérien de départ.)

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

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

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

### **2.5.1. Antibiotiques bactéricides.**

Ce sont des antibiotiques dont la CMB peut être atteinte dans l'organisme avec les posologies usuelles. La CMB est souvent proche de la CMI (CMB / CMI = 1 ou 2.) Ils sont privilégiés dans les cas d'infections graves ou d'infections survenant chez les sujets immunodéprimés.

Les antibiotiques bactéricides sont : les  $\beta$ -lactamines, les aminosides, les quinolones, les polypeptides, les rifamycines, et les sulfamides-diaminopyrines.

### **2.5.2. Antibiotiques bactériostatiques.**

(Cyclines, macrolides, phénicolés, acide fusidique, nitrofuranes, sulfamides.)

Ce sont des antibiotiques dont la CMB ne peut être atteinte in vivo avec des posologies usuelles. Le rapport CMB / CMI est important (4 à 16.) Ils inhibent la croissance des bactéries et la défense de l'organisme se charge de la destruction du reste des germes.

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

### **2.5.3. Associations d'antibiotiques.**

Des études ont montré que la monothérapie est la mieux indiquée lorsque l'antibiotique a été bien choisi, en fonction du germe responsable et de la localisation de l'infection. En effet, lorsque le germe responsable est sensible à l'antibiotique et que celui-ci diffuse bien dans le foyer infectieux avec moins d'effets indésirables, la monothérapie est toujours meilleure.

Mais dans certains cas, on a besoin d'associer des antibiotiques pour obtenir un meilleur traitement. En effet, l'association peut se justifier quand on veut élargir le spectre d'activité afin d'éviter qu'il n'y ait, simultanément, un second germe responsable d'une seconde infection. Cette justification n'est valable que lorsqu'il s'agit d'une urgence et que le temps ne permet pas de faire un examen bactériologique ou quand la vie d'un sujet fragile est menacée.

Le véritable but d'une association d'antibiotiques n'est pas d'élargir le spectre d'activité mais d'accroître l'activité sur le germe isolé surtout en cas d'infection sévère. Quelques principes d'association sont à retenir :

- il est interdit d'associer deux antibiotiques d'une même famille ;
- l'association de plus de deux antibiotiques n'a aucun avantage particulier, au contraire, elle augmente la liste des effets secondaires ;
- trois types d'effets peuvent être obtenus lors d'une association de deux antibiotiques : une indifférence, une synergie ou un antagonisme ;

- d'une manière générale, l'association entre deux antibiotiques bactéricides ou entre deux antibiotiques bactériostatiques est synergique tandis que l'association entre un antibiotique bactéricide et un antibiotique bactériostatique est antagoniste.

L'association des antibiotiques présente les inconvénients suivants :

- augmentation des effets secondaires ;
- risque de sélection de souches résistantes ;
- augmentation du coût du traitement ;
- antagonisme entre les antibiotiques choisis.

## **2.6. PHARMACOCINETIQUE ET TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES.**

### **2.6.1. Pharmacocinétique.**

Un antibiotique judicieusement choisi doit atteindre les bactéries au site de l'infection. L'efficacité d'une antibiothérapie est directement liée au maintien dans le foyer infectieux de concentrations bactériostatiques ou mieux bactéricides d'antibiotiques. L'atteinte ou non du site de l'infection dépend surtout des propriétés pharmacologiques de l'antibiotique (absorption, distribution, métabolisme, élimination).

Ces caractéristiques varient non seulement d'une famille à une autre mais aussi d'un antibiotique à un autre. L'exemple de l'ampicilline et de l'amoxicilline est édifiant. Ils appartiennent à la même famille, au même groupe mais l'amoxicilline est deux fois mieux résorbée que l'ampicilline (80 % contre 40 %).

### **2.6.2. Toxicité.**

Un antibiotique comme tout autre médicament peut exercer des effets néfastes pour l'organisme. Ce sont, dans la plupart du temps, les doses élevées et les longues durées de traitement qui favorisent cette toxicité. La toxicité de certains antibiotiques limite leur emploi dans certains cas (femmes enceintes, nouveau-né, insuffisant rénal...)

Plusieurs tissus et organes sont concernés par cette toxicité (foie, rein, système nerveux, organes sensoriels, sang, os, dents...)

Des accidents allergiques peuvent également survenir dans certains cas. Ils se manifestent de plusieurs manières et la plupart des antibiotiques sont concernés, notamment les bêta-lactamines.



Les accidents liés à l'utilisation des antibiotiques peuvent être évités par certaines mesures : respect rigoureux des posologies conseillées, surveillance médicale stricte du malade et dosage des antibiotiques dans le sang, dans certains cas.

La voie et le rythme d'administration, la posologie, la durée et l'arrêt du traitement découlent de ces caractéristiques pharmacocinétiques et toxicologiques. Leur connaissance est indispensable pour la bonne conduite d'une antibiothérapie.

## **2.7. LES RESISTANCES DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES.**

### **2.7.1. Définitions.**

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

#### **2.7.1.1. La résistance naturelle.**

Certaines bactéries ont la capacité naturelle à se développer en présence de certains antibiotiques : c'est la résistance naturelle qui définit le spectre d'activité théorique (l'ensemble des germes sensibles à l'antibiotique). Les bacilles à gram négatif résistent naturellement à la pénicilline G.

#### **2.7.1.2. La résistance acquise.**

Il peut arriver que certaines bactéries sensibles à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques au départ deviennent résistantes à celui-ci : c'est la résistance acquise qui définit le spectre clinique d'activité (germes théoriquement sensibles ôtés de ceux qui ont acquis une résistance.) Elle n'apparaît que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible.

Des souches de staphylocoques normalement sensibles à la pénicilline peuvent devenir résistantes à celle-ci par suite de production d'une enzyme : la pénicillinase qui hydrolyse le noyau  $\beta$ -lactame rend ainsi la molécule inactive.

Dans tous les cas, la résistance est gouvernée par des gènes localisées, soit au niveau des chromosomes, soit au niveau des plasmides. Les plasmides sont des fragments d'ADN que certaines bactéries ont à côté de leurs chromosomes. Ils sont transférables d'une bactérie à une autre. Les chromosomes peuvent être l'objet d'une mutation rendant la bactérie résistante à

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

### **2.7.2. Evolution des résistances bactériennes aux antibiotiques.**

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

Parmi les bactéries, ce sont surtout les staphylocoques, les bacilles à gram négatif notamment les entérobactéries, le *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter* qui paraissent les plus concernés par cette évolution des résistances. Par contre, d'autres bactéries telles que les streptocoques, les pneumocoques et les bactéries à gram positif se montrent toujours sensibles à une bonne partie des antibiotiques.

Au Mali, des études ont montré que de nombreuses souches de plusieurs espèces bactériennes sont devenues résistantes à de nombreux antibiotiques. Les bactéries les plus concernées sont le *Staphylococcus aureus* qui résiste à la plupart des antibiotiques ; 58 à 75 % de résistance selon **TRAORE S.A. (40)**. Selon **KOUMARE B.** et ses collaborateurs, la résistance des staphylocoques serait passée de 36 % en 1980 à 50 % en 1985 et à environ 60 % en 1995 vis-à-vis de l'oxacilline (**29**).

Les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Entérobacters*, *salmonella*, *Shigella*, *Serratia*), le *Pseudomonas aeruginosa* (82% de résistance vis-à-vis de l'ampicilline, la Céphalotine, le chloramphénicol, les sulfamides et les furanes), *Neisseria meningitidis* et *Acinetobacter* sont devenus de plus en plus résistants.

Les familles d'antibiotiques les plus touchés sont les bêta-lactamines, les tétracyclines, les sulfamides et le chloramphénicol.

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

### **2.8. CAUSES D'ECHECS DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE.**

D'après **J.C. PECHERE**, on parle d'échec d'un traitement antibiotique quand, en dépit d'une prescription apparemment correcte, des signes locaux ou généraux s'aggravent, persistent ou rechutent au-delà de ce qui était attendu.

L'échec d'une antibiothérapie peut être dû à plusieurs causes dont nous évoquerons ici les plus fréquentes.

### **2.8.1. Les faux échecs.**

Il y a d'abord les erreurs de diagnostic initial. On peut croire traiter une infection donnée alors que c'est une autre qui est en cause. Le malade peut même n'avoir pas d'infection du tout.

Il peut arriver qu'il y ait une deuxième maladie qui n'ait pas été dépistée. Elle ne sera donc pas influencée par le traitement.

Certains praticiens (médecins) s'impatientent devant certains cas et déclarent l'échec du traitement. Avant de parler d'échec, il faut connaître l'évolution normale à la suite d'un traitement efficace.

Des intolérances médicamenteuses (fièvres par intolérance) font souvent penser à des échecs.

L'inactivation de l'antibiotique avant son administration est rare mais peut conduire à un échec.

### **2.8.2. Les échecs liés au malade.**

Les traitements mal observés sont la cause d'échecs les plus fréquents. Les antibiotiques administrés par voie orale en pratique de ville sont les plus concernés.

Les absorptions incorrectes, dues le plus souvent aux vomissements, aux diarrhées ou aux incidents de perfusion peuvent compromettre la réussite du traitement. Des échecs sont souvent observés chez des sujets immunodéprimés.

### **2.8.3. Les échecs pharmacologiques.**

#### **2.8.3.1. Traitement insuffisant.**

Après administration d'un antibiotique, on doit obtenir une concentration suffisante de celui-ci au niveau du foyer infectieux. Si cette condition n'est pas remplie, il y a risque d'échec. C'est le cas des aminosides dont la dose toxique est très proche de la dose thérapeutique. Des posologies officiellement recommandées peuvent s'avérer insuffisantes : en voulant éviter les doses élevées, le clinicien peut échouer chez un malade ayant un grand volume de distribution.

### **2.8.3.2. Pénétration défectueuse.**

L'insuffisance de concentration au siège de l'infection peut être due à un défaut de pénétration de l'antibiotique à travers certains tissus.

### **2.8.3.3. Inactivation in situ.**

Certains antibiotiques sont inactivés au lieu de l'infection et perdent ainsi leur activité antibactérienne. L'exemple des aminosides et des polymyxines inhibés par le matériel purulent l'illustre parfaitement.

### **2.8.3.4. L'effet d'obstruction.**

Un foyer infectieux isolé ne pourrait être guéri par une antibiothérapie seule. Un foyer purulent clos ou une bronche sténosée par un cancer en aval d'une pneumonie amplifient ce risque d'échec de l'antibiothérapie.

## **2.8.4. Les échecs au microbe.**

L'erreur initiale sur le pathogène peut entraîner des conséquences redoutables. Ces échecs qui surviennent en cas de diagnostic de présomption peuvent survenir même après un examen bactériologique.

### **2.8.4.1. L'acquisition de résistance pendant le traitement.**

L'apparition d'une résistance au cours d'une antibiothérapie semblait rare. Mais aujourd'hui, plusieurs cas confirment son existence. Les bêta-lactamines sont les plus concernées. Les bactéries en cause appartiennent à des espèces bien précises (*Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia sp*, *Citrobacter freundii*, *acinetobacter*.)

### **2.8.4.2. Les surinfections et les substitutions de flore.**

Il peut arriver au cours d'un traitement antibactérien que les bactéries sensibles disparaissent de la flore bactérienne favorisant ainsi le développement des espèces résistantes qui ne subissent plus la compétition des microbes éliminés. Les céphalosporines de troisième génération peuvent faire éclore des surinfections à *Streptococcus faecalis* ou à *Candida albicans*.

### **2.8.4.3 Persistance bactérienne.**

Les bactéries dites persistantes ou quiescentes sont celles qui surviennent pendant de longues périodes (parfois des années) avec un métabolisme ralenti. Les antibiotiques n'agissent que sur leurs mécanismes actifs.

#### **2.8.4.4. Effet de l'inoculum.**

Certains antibiotiques, les beta-lactamines en particulier, ont une CMI qui s'accroît avec l'inoculum bactérien. On peut se rendre compte de ce type d'échec lorsque l'infection est caractérisée par de très hautes densités bactériennes (suppurations abdominales d'origine colique).

L'antagonisme entre antibiotiques et l'insuffisance de bactéricidie peuvent aussi être à l'origine d'échec de traitement antibiotique.

Le praticien doit toujours se souvenir de ces différentes éventualités pour réviser son traitement en cas d'échec afin d'obtenir la guérison de son malade dans de meilleures conditions.

### **2.9. PRINCIPES DE PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES.**

La prescription d'une antibiothérapie doit être le résultat d'une réflexion méthodique. Deux cas sont à envisager :

- traitement prophylactique ;
- traitement d'infection déclarée.

#### **2.9.1. Traitement prophylactique.**

L'antibioprophylaxie consiste à administrer l'antibiotique à l'avance devant une situation à risque infectieux grave. Elle ne se justifie que dans quelques cas précis car elle peut entraîner inutilement une sélection de souches résistantes.

En milieu chirurgical, elle permet d'éliminer les germes susceptibles de provoquer une infection après l'acte chirurgical. Il s'agit généralement de germes bien connus et les antibiotiques à spectre étroit sont les plus recommandés. La pénicilline G est utilisée contre les bacilles à gram positif anaérobies du groupe des *Clostridium* responsables des septicémies hémolytiques du post-abortum.

Dans le domaine médical, l'antibioprophylaxie est utilisée dans certains cas comme la prévention des R.A.A. (Rhumatisme Articulaire Aigu) par les pénicillines.

#### **2.9.2. Traitement d'infections déclarées.**

Il doit tenir compte de la bactérie responsable, du site de l'infection, des médicaments utilisables et de l'état du malade. La démarche thérapeutique peut se résumer en trois principes.

### **2.9.1.1. Premier principe.**

Avant de prescrire un antibiotique, nous devons nous assurer que notre patient souffre d'une agression extérieure. En aucun cas, sa prescription ne doit être une attitude automatique devant toute maladie fébrile. Un diagnostic de certitude d'infection bactérienne ou à défaut, un diagnostic de présomption doit être posé. Des examens complémentaires sont quelquefois nécessaires. Dans tous les cas, il est préférable de s'abstenir de prescrire un antibiotique lorsqu'on ne possède pas d'arguments en faveur d'une maladie infectieuse.

« Un antibiotique répond à une agression bactérienne. »

### **2.9.1.2. Deuxième principe.**

Nous allons dans cette étape localiser le site de l'infection bactérienne. Ce diagnostic de localisation est d'importance primordiale, car en dépendent les deux temps suivants de la démarche. En effet, compte tenu du site de l'infection, l'épidémiologie nous renseigne sur le germe probablement responsable de l'infection et permet d'établir le diagnostic présomptif du germe en cause.

Connaissant le site, il nous faut tenir compte des propriétés pharmacologiques de l'antibiotique notamment la diffusion qui est variable selon les familles d'antibiotiques, et même en fonction des antibiotiques à l'intérieur de chaque famille. Nous pouvons connaître les familles d'antibiotiques susceptibles de diffuser avec efficacité au site de l'infection.

En fonction du germe en cause du site, nous pouvons cerner avec plus de précision l'antibiotique que nous allons prescrire.

« Un antibiotique doit atteindre sa cible. »

### **2.9.1.3. Troisième principe.**

A ce stade, il faut tenir compte du couple antibiotique-malade :

La prescription doit être adaptée au terrain, c'est à dire à l'état du malade (femme enceinte, femme allaitante, nouveau-né, insuffisant rénal, insuffisant hépatique, sujet sensibilisé, sujet âgé...)

On doit tenir compte également de la gravité de l'infection. Devant une infection grave, une association de deux antibiotiques peut sécuriser le prescripteur.

L'éventuelle toxicité de l'antibiotique est le dernier élément à prendre en considération lors de la prescription. Les risques toxiques doivent être évalués en fonction du malade et de ses tares

viscérales. Il faut éviter les accidents toxiques, mais aussi administrer un traitement suffisant pouvant être efficace.

« Un antibiotique est administré à un malade. »

Il s'agit maintenant de finaliser notre choix en prenant en considération la voie d'administration et la durée de l'administration de l'antibiotique. La voie orale étant la plus économique, la moins douloureuse et celle présentant le moins de risque de surinfection, elle est indiquée dans les infections courantes. L'étape finale consistera à surveiller et arrêter le traitement.

Deux cas peuvent se présenter :

- effet rapidement favorable ;
- effet cliniquement inefficace. Un traitement théoriquement adapté peut s'avérer cliniquement inefficace. Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de cet échec (voir chapitre « causes d'échecs de traitement antibiotique. »)

Pour un certain nombre d'infections, une durée optimale de traitement peut être établie ; durée en deçà de laquelle les taux de guérison et/ou de rechute sont significativement moins bons (angine : 10 jours, endocardite infectieuse : 30 à 40 jours.)

Il convient de signaler que l'hygiène est indispensable pour la prévention et le traitement des maladies infectieuses ; d'aucuns pensent qu'elle est plus utile que la chimiothérapie.

Le coût du traitement aussi est un paramètre essentiel à prendre en compte. En effet, il ne sert à rien de prescrire des médicaments qui ne sont pas à la portée du malade.

## **2.10. MODALITES DE DELIVRANCE DES ANTIBIOTIQUES.**

Les politiques pharmaceutiques nationales exigent une législation appropriée tenant compte non seulement des objectifs visés, mais encore des infrastructures administrative, sociale et sanitaire ainsi que des ressources matérielles et humaines disponibles.

La consommation des médicaments obéit à un certain nombre de règles édictées par le législateur. Il faut que la législation stipule qui est habilité à distribuer ou à prescrire tel médicament car les médicaments constituent une catégorie spéciale de biens de consommation qui ne doivent pas être distribués sans discernement.

La dispensation du médicament est l'acte thérapeutique du pharmacien par excellence. A l'officine, face à la prescription médicale, il faut constamment avoir un esprit d'analyse lui permettant :

- de vérifier la validité de l'ordonnance (qualité du prescripteur, mentions réglementaires, identification du malade) ;
- connaître les symptômes ou pathologies concernées par la médication indiquée ;
- contrôler le dosage de la forme galénique choisie ainsi que les posologies, les contre-indications et les interactions médicamenteuses.

Face à la dispensation il doit mettre en pratique les connaissances (pharmacologiques en particulier) acquises à l'université. Ainsi, il sait renseigner le patient sur les précautions d'emploi à respecter. Il sait l'avertir des dangers engendrés par une inobservance au traitement ou une automédication. Il doit savoir également renouveler après le médecin les conseils hygiéno-diététiques.

Au Mali, toute officine de pharmacie doit être tenue par un pharmacien titulaire d'un diplôme de doctorat en pharmacie ou autre titre équivalent (article 30 de la loi N° 86-36/AN-RM portant institution de l'ordre national des pharmaciens.)

Le pharmacien ne peut maintenir ouvert un établissement pharmaceutique s'il est dans l'incapacité d'exercer personnellement, ou s'il ne se fait pas remplacer (article 15 du code de déontologie annexe à la loi N° 86-36/AN-RM du 12 avril 1986 portant institution de l'ordre national des pharmaciens.)

Seuls les médecins généralistes et spécialistes et dans certains cas les infirmiers d'état, les sages-femmes et les dentistes sont habilités à prescrire les médicaments du tableau des substances vénéneuses (ordonnancier des substances vénéneuses.)

Le pharmacien comme le médecin sont passibles de poursuites judiciaires en cas de délit (article 21 de la loi N°86-36/AN-RM portant institution de l'ordre national des pharmaciens.)

Les textes législatifs et réglementaires existants permettent en principe de mener à bien les politiques nationales de santé.

Malheureusement, on constate un non respect de la loi conduisant inéluctablement aux échecs de ces politiques. Les prescriptions erronées, les automédications et les ventes illicites des médicaments se multiplient.



Dans les pays en développement tels que le Mali, certaines contraintes telles que l'insuffisance d'agents de santé qualifiés, l'insuffisance d'infrastructures et la concurrence déloyale sont souvent à l'origine des difficultés dans le respect de la législation en vigueur.

Les antibiotiques font en général partie des médicaments du tableau A considérés comme toxiques. Ils ne doivent donc être prescrits que par des prescripteurs agréés et ne doivent être délivrés que sur ordonnance. Hormis leur toxicité et les phénomènes allergiques qu'ils peuvent entraîner, ils peuvent diminuer d'efficacité suite à une utilisation intensive ou incontrôlée.

# **III. METHODOLOGIE**

# III- METHODOLOGIE

## 3-1-PROTOCOLE

L'étude s'est déroulée du 15 mai 2007 au 15 septembre 2007 dans deux officines de Tombouctou (Jour & Nuit et Bouctou).

La méthodologie utilisée a été la même dans les deux officines. L'enquête a été menée par nous-mêmes.

C'est une étude prospective de quatre (4) mois qui a porté sur les prescriptions et les cas d'automédication. Un choix raisonné a été effectué pour la détermination des lieux d'enquête.

### 3.1.1. Cadre de l'étude.

Notre étude a été menée dans deux (2) officines privées de la ville de Tombouctou (Jour & Nuit et Bouctou).

### 3.1.2. Présentation de la commune de Tombouctou.

La fondation de la ville de Tombouctou remonte au début du XI<sup>ème</sup> siècle où elle se résumait à un campement fixé entre le fleuve et le Sahara.

Entre le XV<sup>ème</sup> et XVI<sup>ème</sup> siècle, elle était dotée de la plus prestigieuse université coranique de Sankoré et d'autres medersas. Tombouctou a été une capitale intellectuelle et spirituelle, un centre de propagation en Afrique et un foyer de culture et de civilisation. Elle figure sur la liste du patrimoine mondial de l'humanité par l'UNESCO.

Tombouctou, chef lieu de la 6<sup>ème</sup> région administrative du Mali et du cercle de même nom est une commune urbaine de 8 quartiers (Abaradjou, Badjindé, Bellefarandy, Dingarey-Ber, Hammabangou, Kabara, Sankoré et Sareikéna).

En 2006, la population était de 36.878 habitants. La commune présente un taux de pauvreté supérieur à la moyenne nationale touchant 77% de la population ; situation qui s'explique par les contraintes naturelles (enclavement, aléas climatiques, ensablement) dont souffre toute la région.

La commune est composée des groupes ethniques majoritaires suivants : les sonrhais, les tamasheqs et les arabes ; les minorités sont les bambaras, les peuhls, les bozos, les dogons et les Sarakolés.

La commune urbaine de Tombouctou renferme les infrastructures socio-sanitaires suivant :

- l'hôpital régional de Tombouctou à Sareikéna ;
- le centre de référence à Sankoré ;
- deux (2) centres de santé communautaire à Kabara et Bellefarandy.

Ces structures sont épaulées par trois (3) officines de pharmacie privées et un dépôt de produits pharmaceutiques qui ceinture la commune.

### **3.1.3. Choix du type de structures.**

Compte tenu de nos objectifs et de nos moyens limités, nous avons été amenés à choisir l'officine qui semble être le lieu le mieux indiqué. En effet, c'est là que nous pouvions rencontrer les consommateurs et recevoir en même temps les prescriptions médicales.

### **3.1.4. Choix des deux officines.**

Le souci de mener nous-mêmes l'enquête afin d'obtenir des résultats fiables et exploitables, nous a conduit à ne retenir que deux officines sur les trois (3) officines que compte la ville de Tombouctou.

L'importance de la fréquentation, la présence d'un personnel suffisant, la diversité des situations géographiques et de la clientèle ont constitué les critères de choix de ces officines. Les deux officines choisies remplissaient ces conditions, et en plus, les pharmaciens gérants étaient susceptibles de nous laisser travailler à notre guise.

- L'officine « Jour & Nuit » est située dans le quartier Badjindé, près de la mosquée de Sidi YEHIYA. Elle engage cinq (5) travailleurs permanents (un pharmacien, un caissier, deux vendeurs, et un manœuvre (gardien).

- L'officine « Bouctou » quant à elle, est située dans le quartier Sankoré, à proximité du centre de santé de référence de la ville. Elle emploie également cinq (5) travailleurs permanents (un pharmacien, un caissier, deux vendeurs, et un manœuvre (gardien).

### **3.1.5. Critères d'inclusion et de non inclusion.**

#### **- Critères d'inclusion.**

- . Toutes les ordonnances ayant été exécutées, partiellement ou totalement au niveau des deux officines, mais seules celles contenant des antibiotiques ont été analysées.
- . Toutes les demandes de médicaments sans ordonnance ont été recensées, mais seules les demandes d'antibiotiques à usage systémique ont été concernées par l'enquête.
- . Le questionnaire n'a concerné que les adultes de plus de 15 ans demandeurs d'antibiotiques ayant consenti à adhérer à l'enquête.

#### **- Critères de non inclusion.**

- . Ordonnances reçues mais non exécutées au niveau des deux officines.
- . Les préposés des malades ne pouvant fournir les renseignements recherchés n'ont pas été retenus pour l'interrogatoire ; les patients qui n'ont pas voulu adhérer à l'enquête également.

### **3.2. PREPARATION DE L'ENQUETE.**

Un stage officinal de 45 jours (du 08 février au 24 mars 2007) nous a permis de nous familiariser avec les différentes spécialités d'antibiotiques disponibles sur le marché malien. Il a également servi à l'amélioration de la méthodologie de recherche. En effet, c'est au terme de ce stage que les différentes fiches d'enquête ont été conçues, testées et corrigées.

Quatre types de questionnaires ont été préparés (voir annexes) :

- fiche « registre » : sur cette fiche seront reportées toutes les sorties de médicaments, en séparant prescriptions et automédication, demandes concernant un antibiotique et celles n'en contenant pas ;
- fiche « prescription » : elle ne concernera que les ordonnances sur lesquelles seront prescrits des antibiotiques à usage général. Elle permettra de relever un certain nombre de paramètres permettant l'évaluation des fréquences de sorties des médicaments (antibiotiques) et l'appréciation de la régularité des prescriptions ;
- fiche « automédication » : elle comporte un certain nombre de questions à soumettre aux pratiquants de l'automédication consentants. Les réponses à ces questions nous renseigneront sur les facteurs favorisant de l'automédication, les maladies ayant fait l'objet d'automédication et les caractéristiques de l'échantillon.- fiche « automédication annexe » : c'est une fiche conçue pour recenser les cas d'automédication qui ne sont pas soumis au questionnaire. Le nom de spécialité de l'antibiotique, la D.C.I., sa forme et son dosage seront reportés sur cette fiche.

### **3.3 DEROULEMENT DE L'ENQUETE.**

L'enquête a été effectuée à l'officine « Jour & Nuit » de 08 heures à 14 heures et à l'officine « Bouctou » de 16 heures à 22 heures tous les jours ouvrables.

Elle s'est déroulée de la façon suivante :

- nous sommes restés au comptoir tout au long de l'enquête comme les vendeurs et nous avons observé toutes les ordonnances qui entraient dans la pharmacie, ainsi que toutes les personnes demandant des médicaments sans ordonnance ;
- nous avons recensé toutes les sorties de médicaments sur la fiche « registre ». Toutes les ordonnances comportant au moins un antibiotique ont été enregistrées sur la fiche « prescription ». Nous avons établi une fiche « automédication » pour chaque cas de demande sans ordonnance avec le consentement du demandeur. En cas de refus ou d'incapacité de répondre aux questions, l'antibiotique était simplement enregistré sur la fiche « automédication annexe ».

Les fiches ont été remplies par nous-mêmes avec l'aide des vendeurs pour la traduction du questionnaire en langue arabe ou autre langue quand le patient ou son préposé ne parlait pas la langue française.

Les maladies ou les symptômes retenus et reportés sur les fiches sont ceux obtenus par simple interrogation du patient. La fin de chaque entretien avec un pratiquant de l'automédication se terminait par des conseils sur les conséquences de cette pratique et sur le bon usage des antibiotiques.

Les données ainsi recueillies dans les deux officines ont été assemblées pour l'analyse. Elles ont été traitées par ordinateur sur les logiciels WORD et SPSS.

## **IV. RESULTATS.**

## IV- RESULTATS.

Au cours de l'enquête que nous avons menée dans les deux officines, nous avons procédé à l'enregistrement de toutes les demandes de médicaments.

Nous avons également séparé les automédications des prescriptions, tout en précisant si elles comportaient ou non des antibiotiques.

Par ailleurs, nous avons interrogé un certain nombre de pratiquants de l'automédication (266 personnes).

Les résultats obtenus sont les suivants :

**Tableau I. Répartition des médicaments selon leurs modes de délivrances :**

<b>Mode de délivrance des médicaments</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Prescription	2550	36,9
Automédication	4360	63,1
<b>Total</b>	<b>6910</b>	<b>100</b>

Sur 6910 demandes de médicament, nous avons reçu au total 2550 ordonnances ; ce qui représente 36,9 % des achats de médicament contre 63,1 % de cas d'automédication.

**Tableau II. Répartition des ordonnances en fonction du type de médicament :**

<b>Type de médicaments</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Antibiotiques	824	32,31
Autres types de médicaments	1726	67,69
<b>Total</b>	<b>2550</b>	<b>100</b>

824 ordonnances sur les 2550 contenaient au moins un antibiotique à usage interne ; soit 32,31 % des prescriptions. Les antibiotiques ont donc été largement prescrits.

**Tableau III : Répartition des cas d'automédication selon le type de médicament :**



Type de médicament	Fréquence	Pourcentage
Antibiotique	568	13,13
Autre type de médicament	3792	86,97
<b>Total</b>	<b>4360</b>	<b>100</b>

Parmi les 4360 cas d'automédication qui ont été recensés (soit 63,1 % de l'ensemble des sorties de médicaments), 568 personnes ont demandé des antibiotiques, soit 13,13 %.

**Tableau IV.** Répartition des antibiotiques sur ordonnance selon le type de présentation de l'antibiotique :

Présentation de l'antibiotique	Fréquence	Pourcentage
Spécialité	346	39,45
Générique	531	60,55
<b>Total</b>	<b>877</b>	<b>100</b>

**Tableau V.** Répartition des cas d'automédication selon la présentation de l'antibiotique :

Présentation de l'antibiotique	Fréquence	Pourcentage
Spécialité	144	25,35
Générique	424	74,65
<b>Total</b>	<b>568</b>	<b>100</b>

Sur ordonnance 60,55 % de générique contre 39,45 % de spécialité ont été recensés et 74,65 % de générique contre 25,35 % de spécialité en automédication.

**Tableau VI.** Répartition des antibiotiques sur prescriptions selon leurs familles :

<b>Famille d'antibiotique</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Aminosides	17	1,94
Bêta-lactamines	516	58,84
Dérivés de la quinoléine	16	1,82
Macrolides	35	3,99
Nitrofuranes	8	0,91
Nitro-5-imidazoles	97	11,06
Phénicolés	56	6,39
Quinolones	20	2,28
Sulfamides	74	8,44
Tétracyclines	38	4,33
<b>Total</b>	<b>877</b>	<b>100</b>

Les  $\beta$ -lactamines représentent 58,84 % des antibiotiques prescrits ; Suivis des 5-nitroimidazolés 11,06 % ; des sulfamides 8,44 % et des phénicolés 6,39 %. Les autres familles ont été peu prescrites.

Au total 25 antibiotiques différents ont été prescrits au cours de notre enquête le **Tb VII** montre la fréquence des différents antibiotiques prescrits.

**Tableau VII. Répartition des antibiotiques sur prescriptions selon leurs noms en D.C.I :**

<b>Antibiotiques</b>	<b>Nombres</b>	<b>Pourcentage</b>
Ampicilline	85	9,69
Amoxicilline	321	36,6
Céfadroxil	9	1,03
Ceftriaxone	39	4,45
Chloramphénicol	14	1,6
Ciprofloxacine	12	1,37
Clarythromycine	3	0,34
Cloxacilline	6	0,68
Cotrimoxazole	61	6,96
Doxycycline	38	4,33
Erythromycine	20	2,28
Gentamycine	12	1,37
Metronidazole	78	8,89
Nifuroxazide	8	0,91
Nitroxoline	11	1,25
Norfloxacine	8	0,91
Ornidazole	9	1,03
Oxacilline	15	1,71
Pénicilline G	41	4,68
Roxithromycine	5	0,57
Spectinomycine	5	0,57
Spiramycine	7	0,8
Sulfadoxine + Pyriméthamine	13	1,48
Thiamphénicol	42	4,79
Tilbroquinol + tiliquinol	5	0,57
Tinidazole	10	1,14
<b>Total</b>	<b>877</b>	<b>100</b>

**Tableau VIII : Répartition des antibiotiques par automédication selon leurs familles.**

<b>Famille d'antibiotique</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Aminosides	8	1,41
Bêta-lactamines	257	45,25
Macrolides	16	2,82
Nitro-5-imidazoles	80	14,08
Phénicolés	24	4,22
Quinolones	31	5,46
Sulfamides	144	25,35
Tétracyclines	8	1,41
<b>Total</b>	<b>568</b>	<b>100</b>

Les  $\beta$ -lactamines 45,25 % ; 5-nitro-imidazolés 14,08 % et les sulfamides 25,35 % sont là aussi les plus concernés ; suivi des quinolones et des phénicolés.

La consommation de sulfamides par automédication est de loin supérieure à celle sur prescription (25,35 % contre 8,44%).

<b>Antibiotiques</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Ampicilline	94	16,55
Amoxicilline	134	23,6
Céfadroxil	12	2,11
Ceftriaxone	4	0,70
Chloramphénicol	18	3,17
Ciprofloxacine	16	2,82
Cotrimoxazole	99	17,43
Doxycycline	8	1,4
Erythromycine	7	1,24
Gentamycine	6	1,06
Metronidazole	75	13,2
Norfloxacine	6	1,06
Ofloxacine	9	1,58
Ornidazole	5	0,88
Oxacilline	9	1,58
Pénicilline G	3	0,53
Pénicilline V	1	0,18
Roxithromycine	5	0,88
Spectinomycine	2	0,35
Spiramycine	4	0,7
Sulfaguanidine	45	7,92
Thiamphénicol	6	1,06
<b>Total</b>	<b>568</b>	<b>100</b>

Ce tableau montre que c'est l'amoxicilline qui vient en tête avec 23,6 %.

Elle est suivie du cotrimoxazole 17,43%, de l'ampicilline 16,55 %, metronidazole 13,2 % et de la sulfaguanidine 7,92 %. Les autres antibiotiques ont été très peu demandés.

**Tableau X : Répartition des ordonnances selon le statut du prescripteur.**

<b>Statut</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Médecin	363	44,05
Dentiste	75	9,10
Infirmier et sage femme	106	12,87
Autres	280	33,98
<b>Total</b>	<b>824</b>	<b>100</b>

Les médecins sont les plus grands prescripteurs d'antibiotiques 44,05 %.

**Tableau XI : Répartition des ordonnances en fonction de la posologie.**

<b>Posologie</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Inférieure à la dose usuelle	189	22,93
Dose usuelle	575	69,79
Supérieure à la dose usuelle	43	5,22
Pas de posologie	17	2,06
<b>Total</b>	<b>824</b>	<b>100</b>

Nous constatons que sur 69,79 % des ordonnances, la dose prescrite était suffisante par rapport à la posologie usuelle recommandée dans le VIDAL ;

22,93 % des prescriptions étaient à posologie insuffisante.

Très peu ont dépassée le seuil supérieur de la dose usuelle 5,22 %.

Des ordonnances sans posologie ont été observées.

**Tableau XII : Répartition des ordonnances selon la durée du traitement antibiotique.**

<b>Durée du traitement</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Inférieur à 5 jours	17	2,06
Supérieur à 5 jours	54	6,56
Non précisée	753	91,38
<b>Total</b>	<b>824</b>	<b>100</b>

Il ressort que la durée de traitement n'était pas précisée sur 91,38 % des ordonnances.

**Tableau XIII : Répartition des antibiotiques sur ordonnances selon la voie d'administration.**

Voie d'administration	Nombre	Pourcentage
Orale	819	93,4
Parentérale	58	6,6
<b>Total</b>	<b>877</b>	<b>100</b>

**Tableau XIV : Répartition des antibiotiques sur ordonnance en fonction de la forme pharmaceutique.**

Forme	Nombre	Pourcentage
Comprimé ou gélule	444	50,63
Sirop ou suspension	375	42,77
Injectable	58	6,6
<b>Total</b>	<b>877</b>	<b>100</b>

Les comprimés et gélules (50,63 %), les sirops et suspensions (42,77 %) ; et par conséquent les antibiotiques par voie orale sont les plus prescrits 93,4 %.

Les formes injectables (parentérales) n'ont pas été très sollicitées.

**Tableau XV : Répartition des ordonnances selon le type de traitement.**

Type de traitement	Nombre	Pourcentage
Mono-antibiothérapie	752	91,26
Di-antibiothérapie	64	7,77
Tri-antibiothérapie	8	0,97
<b>Total</b>	<b>824</b>	<b>100</b>

La mono-antibiothérapie reste largement la plus utilisée 91,26 % ; la bi-antibiothérapie est également prescrite 7,77 %.

**Tableau XVI : Répartition des ordonnances selon la réalisation d'examen de laboratoire.**

Examen de laboratoire	Nombre	Pourcentage
Réalisé	84	10,65
Non réalisé	705	89,35
<b>Total</b>	<b>789</b>	<b>100</b>

89,35 % des prescriptions ont été réalisées sans la demande d'examens complémentaires.

**Tableau XVII : Association de deux antibiotiques.**

<b>Antibiotiques associés</b>	<b>fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Pénicilline-imidazolé	9	14,06
Pénicilline-aminoside	7	11,01
Pénicilline-oxyquinoléine	5	7,81
Pénicilline-sulfamide	6	9,38
Macrolide-aminoside	3	4,68
Imidazolé-tétracycline	4	6,25
Céphalosporine-quinolone	2	3,12
Macrolide-phénicolé	2	3,12
Pénicilline-macrolide	3	4,68
Pénicilline-céphalosporine	2	3,12
Sulfamide-oxyquinoléine	2	3,12
Nitrofurane-imidazolé	2	3,12
Nitrofurane-pénicilline	1	1,56
Pénicilline-quinolone	2	3,12
Céphalosporine-imidazolé	2	3,12
Pénicilline-phénicolé	2	3,12
Pénicilline- tétracycline	2	3,12
Sulfamide-aminoside	2	3,12
Imidazolé-sulfamide	4	6,25
Macrolide-tétracycline	1	1,56
Quinolone-imidazolé	1	1,56
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

Au total 21 types d'associations ont été observés. Deux ont été très souvent prescrites : pénicilline-imidazolé (14,06 %) et pénicilline-aminoside (11,01 %), suivies des associations suivantes : pénicilline-sulfamide (9,38 %), pénicilline-oxyquinoléine (7,81 %), imidazolé-tétracycline (6,25 %), imidazolé-sulfamide (6,25 %) et macrolide-aminoside (4,68 %). Les autres associations ont été peu prescrites.

**Tableau XVIII :** Association de trois antibiotiques.



<b>Antibiotiques associés</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Pénicilline-céphalosporine-imidazolé	1	12,50
Pénicilline-céphalosporine-quinolone	2	25,00
Céphalosporine-imidazolé-quinolone	3	37,50
Pénicilline-imidazolé-sulfamide	1	12,50
Céphalosporine-imidazolé-tétracycline	1	12,50
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

Ces associations sont peu diversifiées et comptent toujours un  $\beta$ -lactamine et un imidazolé (antibactérien et antiparasitaire), une quinolone ou un sulfamide.

**Tableau XIX : Répartition des pratiquants de l'automédication selon le sexe.**

<b>Sexe</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Masculin	187	70,30
Féminin	79	29,70
<b>Total</b>	<b>266</b>	<b>100</b>

73,30% des enquêtés étaient de sexe masculin.

**Tableau XX : Répartition des pratiquants de l'automédication selon l'âge.**

<b>Age</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Jeune adulte	115	43,23
Grand adulte	151	56,77
<b>Total</b>	<b>266</b>	<b>100</b>

Les jeunes adultes (15 – 30ans) aussi bien que les grands adultes (plus de 30 ans) pratiquent l'automédication (43,23% contre 56,77%).

**Tableau XXI : Répartition des pratiquants de l'automédication selon le niveau d'instruction.**

Niveau d'instruction	Nombre	Pourcentage
Analphabète	115	43,23
Elève	67	25,19
Cadre	84	31,58
<b>Total</b>	<b>266</b>	<b>100</b>

Les analphabètes aussi bien que les lettrés pratiquent l'automédication (43,23 % pour les analphabètes contre 56,77 % pour les lettrés).

**Tableau XXII : Raison évoquée pour justifier la pratique de l'automédication.**

Raison évoquée	Nombre	Pourcentage
Coût élevé des consultations et des ordonnances	22	8,27
Reprise d'un ancien traitement	63	23,68
Maladies considérées comme banales par le malade	35	13,16
Conseil d'un praticien de la santé	53	19,92
Influence d'un non praticien de la santé	70	26,32
Simple habitudes	20	7,52
Autres	3	1,13
<b>Total</b>	<b>266</b>	<b>100</b>

L'influence d'un non praticien de la santé 26,32 %, suivi de la reprise d'un ancien traitement 23,68 %, le conseil d'un praticien de la santé 19,92 %, et les maladies considérées comme banales par le malade 13,16 % sont les principales raisons annoncées par les malades pour justifier la pratique de l'automédication.

**Tableau XXIII :** Répartition des symptômes et pathologies citées au cours de l'automédication des antibiotiques.

<b>Maladies ou symptômes</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Affections uro-génitales	34	12,78
Infections ORL	62	23,3
Affections broncho-pulmonaires	73	27,45
Infections cutanées	59	22,18
Affections bucco-dentaires	11	4,14
Fièvre	2	0,75
Paludisme	2	0,75
Diarrhées et autres symptômes digestifs	20	7,52
Autres	3	1,13
<b>Total</b>	<b>266</b>	<b>100</b>

Les affections broncho-pulmonaires 27,45 %, les infections ORL 23,30 % et les infections cutanées 22,18 % ont été les principales cibles de l'automédication.

**Tableau XXIV :** Influence de la sensibilisation sur la consommation des antibiotiques par automédication.

<b>Sensibilisation</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Non sensibilisé	209	78,57
Sensibilisé	57	21,43
<b>Total</b>	<b>266</b>	<b>100</b>

78,57 % des enquêtés affirmaient qu'ils ignoraient les dangers liés à cette automédication.

# **V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.**

# V- COMMENTAIRES ET DISCUSSION.

## 5.1- METHODOLOGIE :

L'enquête a été menée uniquement au niveau de l'officine de pharmacie. L'avantage particulier de cette méthode est qu'elle nous a permis d'apprécier les ordonnances effectivement exécutées. Son inconvénient est la difficulté, sinon l'impossibilité de connaître les pathologies ayant fait l'objet d'une prescription d'antibiotiques. La connaissance de ces pathologies permettrait d'apprécier les indications mais aussi les posologies. Nous avons écarté l'appréciation des indications de nos objectifs, dès le départ.

Le choix de deux officines seulement sur les trois (3) de Tombouctou se justifie comme nous l'avons déjà dit, par nos moyens très faibles mais aussi par notre souci d'obtenir des résultats fiables en menant nous-mêmes l'enquête.

Au cours de notre enquête, nous avons considérés comme ordonnance tout papier daté et signé sur lequel était porté un traitement ou des conseils à l'endroit d'un malade.

Les prescriptions et les automédications étant assez fréquentes, nous n'avons pas jugé nécessaire d'étaler l'enquête sur une longue période. Par ailleurs, cela évite de décourager les pharmaciens des différentes officines mais aussi la clientèle car l'enquête peut quelque fois perturber le fonctionnement normal de l'officine.

Il s'agit donc d'une étude préliminaire qui a pour but la mise en évidence des mauvais usages des antibiotiques afin de mieux les combattre.

## 5.2- RESULTATS :

Plusieurs indicateurs se sont dégagés de cette étude en milieu officinal : consommation intense et parfois irrationnelle des antibiotiques.

### 5.2.1-Taux de consommation des antibiotiques :

#### 5-2-1-1 Taux de prescription.

Sur 2550 ordonnances reçues, 824 comportaient des antibiotiques soit 32,31 %. ce taux élevé ne doit guère surprendre étant donné que les infections d'origine bactérienne sont la principale cause de maladies et de morbidité dans les pays en voie de développement (35). Les infections ont été responsables de 64,1 % des morbidités dans le service de médecine interne de l'Hôpital Gabriel TOURE (HGT) du Mali (40).

Nos résultats sont pourtant conformes à ceux de **BAKOROBA**, qui lors de son étude sur les quinolones a trouvé 32,14% comme taux de prescription des antibiotiques. (4).

**DIARRA S.Y** a trouvé un taux de prescription des antibiotiques de 49,90 % (14).

Des pourcentages plus élevés ont été obtenus dans d'autres pays tels que l'Afrique du sud 64,9% (7) et l'Egypte 80,17% (34).

Dans certains pays développés comme la France 21,1% et les Etats-Unis 29,4% (33), la proportion des malades ayant reçu un traitement antibiotique dans les hôpitaux est largement inférieur à nos résultats. La meilleure utilisation de ces médicaments, l'existence de système de contrôle de l'antibiothérapie ou le moindre recrutement de la pathologie infectieuse dans

ces pays peuvent expliquer cet écart. L'impact de la vaccination et le respect des règles d'hygiène peuvent être une justification de cette différence.

La plupart de ces infections pourraient donc être évitées par des mesures hygiéno-diététiques et par la vaccination systémique ; mais en l'absence de ces facteurs, le besoin de médicaments antibactériens reste considérable (25).

### **5.2.1.2- Taux d'automédication.**

13,13 % des personnes ayant pratiqué l'automédication au cours de l'enquête ont demandé des antibiotiques. Vu les exigences de délivrance de ces produits, ces chiffres sont assez inquiétants. Nos résultats sont conformes à ceux de **BAKOROBA** 13,86 %.

Quels que soient les motifs évoqués, ces taux élevés des automédications des antibiotiques doivent amener les autorités à prendre toutes les mesures nécessaires pour circonscrire ce fléau.

### **5.2.2- Fréquences de demandes des antibiotiques.**

#### **5.2.2.1- Prescription.**

Les antibiotiques les plus prescrits ont été les  $\beta$ -lactamines (58,84 %), les nitro-5-imidazolés (11,06 %), les sulfamides (8,44 %) et les phénicolés (6,38 %). Ces résultats sont conformes à ceux d'autres études menées à Bamako.

Nos résultats sont proches de ceux de **DIARRA S.Y** qui a trouvé comme familles les plus prescrites les  $\beta$ -lactamines avec 46,72 % ; les sulfamides 16,39 % ; les nitro-5-imidazolés 10,55 % et les tétracyclines 06,48 %.

Mais, ailleurs, la littérature montre la prédominance d'autres antibiotiques avec toujours des  $\beta$ -lactamines en tête. A Dakar, **NDIAYE S.** observe que c'est la pénicilline G qui est la plus prescrite avec un taux de 39,5 %. Elle est suivie par la cotrimoxazole 22 % et le chloramphénicol 12,4%. Au Brésil, c'est l'ampicilline et le chloramphénicol ; au Zimbabwe, la pénicilline G, les sulfamides et les cyclines (34, 44, 45, 19).

En France, ce sont les  $\beta$ -lactamines (aminopénicillines 10 %, amoxicilline-acide clavulanique 13,3%), l'ofloxacine 6,7 % et le metronidazole 5,9 % qui sont les plus prescrits.

La prépondérance de tel ou tel antibiotique dépend des habitudes des prescripteurs mais surtout de la diversité des infections qui est fonction du milieu.

Il convient de noter la prépondérance de la prescription des  $\beta$ -lactamines dans presque tous les pays.

Des rencontres entre les différents agents de la santé (prescripteurs, pharmaciens de laboratoire et d'officine) pourraient permettre de définir, au niveau national ou régional, des schémas standards de traitement suivant les groupes de pathologies infectieuses.

#### **5.2.2.2- Automédication.**

En automédication également, les mêmes antibiotiques sont les plus demandés mais avec un pourcentage plus élevé pour les sulfamides :  $\beta$ -lactamines 45,25 %, sulfamides 25,35 %, nitro-5-imidazolés 14,08 %. Les raisons justifiant cette automédication dont nous discuterons plus loin pourraient expliquer cette concordance de fréquences.

### **5.2.3- Appréciation des prescriptions médicales.**

Nous avons vérifié quelques paramètres de régularité des ordonnances sur les plans juridique et médical.

#### **5.2.3.1- Sur le plan juridique.**

##### **5.2.3.1.1- Modalités de délivrance des antibiotiques.**

Les modalités définies par la législation en vigueur n'ont pas été rigoureusement respectées dans les deux officines lors de notre enquête. Ainsi, des antibiotiques ont été livrés aux patients qui étaient munis d'ordonnances mais également à ceux qui n'en possédaient pas.

Ce non respect de la législation par les pharmaciens est un facteur qui encourage l'automédication. Il paraît pourtant général car, même ceux qui ont la volonté d'appliquer les textes législatifs n'ont pas le courage d'affronter la concurrence déloyale.

##### **5.2.3.1.2- Qualification du prescripteur.**

Les médecins, les plus habilités à prescrire, ont été les plus grands prescripteurs d'antibiotiques avec un pourcentage de 44,05 %. Le nombre des prescripteurs paramédicaux est relativement élevé 54,95 %. Dans les hôpitaux, les médecins prescrivent moins les antibiotiques que les paramédicaux : 26 % **(41)** ; 20,7 % **(38)**. Or la connaissance des principes de prescription est indispensable pour la réussite d'une antibiothérapie. Il va de soi que les niveaux de formation inégaux des prescripteurs induisent des insuffisances dans la conduite du traitement.

##### **5.2.3.1.3- Mode de rédaction des ordonnances.**

Nous savons, sans doute, que la plupart des prescripteurs dans nos pays en développement sont souvent surchargés par insuffisance de personnel qualifié et d'infrastructures. Mais cela ne doit pas être une raison suffisante pour bâcler la rédaction des ordonnances. Car, hormis les échecs de traitement qu'elles peuvent entraîner, la mauvaise présentation de l'ordonnance peut contribuer à compliquer les relations entre d'une part le pharmacien et le malade, d'autre part entre le pharmacien et le prescripteur. Les trois acteurs de la conduite du traitement (médecin, malade, pharmacien) doivent former un triangle solide dans l'intérêt premier du malade.

Malheureusement, nous avons constaté que la plus grande partie des ordonnances étaient difficilement lisibles. Plus encore, l'orthographe des spécialités ainsi que celle des D.C.I. n'étaient pas connues de tous nos prescripteurs, semant parfois des confusions de nom. Certains renseignements très utiles tels que l'âge et la durée du traitement n'ont pas été mentionnés sur de nombreuses ordonnances.

#### **5.2.3.2- Sur le plan médical.**

Nous avons tenté d'apprécier la valeur thérapeutique des prescriptions médicales reçues, à travers un certain nombre de paramètres. Cette appréciation a été rendue difficile par le manque d'informations cliniques.

Si la prescription intensive des antibiotiques semble se justifier, leur mauvaise utilisation aggrave les problèmes de santé individuelle et publique (principale cause de l'accroissement des bactéries résistantes) liés à leur emploi.

Nous avons relevé quelques incorrections sur les ordonnances prescrites.

### 5.2.3.2.1- Prescriptions à doses supracuratives.

Peu des prescriptions à posologie excessive ont été recensées 5,22 %. Ce taux relativement faible peut s'expliquer par notre méthode d'estimation. En effet, nous avons jugé la posologie par rapport à l'âge et non au poids à partir du VIDAL, dictionnaire français des médicaments utilisé en Afrique francophone. En plus, nous n'avons pas tenu compte des indications. Les doses thérapeutiques maximales ont été donc rarement dépassées. Ceci est intéressant quand on connaît la toxicité de certains antibiotiques.

La faiblesse de ce taux peut aussi cacher une non maîtrise de l'antibiothérapie par nos prescripteurs qui s'en méfient. En effet, pour certains, prescrire de petites doses présente moins de risques d'accidents. L'inconvénient de cette stratégie est qu'elle peut entraîner des échecs dans certains cas graves où on a besoin d'employer de fortes doses pour obtenir de bons résultats. La modification de la posologie en fonction de la sévérité de l'infection n'est pas partagée par tous. Certains pensent qu'elle doit être plutôt fonction de la sensibilité de la bactérie en cause et secondairement de sa localisation (6).

### 5.2.3.2.2- Prescriptions à doses infracuratives.

Les prescriptions sous-dosées étaient de 22,93 %, un taux inférieur à celui obtenu au Sénégal par **MICHARD** et ces collaborateurs (53%) Cette différence peut s'expliquer par le fait que l'étude faite au Sénégal s'est déroulée dans les structures publiques où les prescripteurs ont tendance à prescrire des doses infra-thérapeutiques pour mieux gérer les pénuries (30.) Elle peut également être expliquée par notre méthodologie d'estimation.

Les doses insuffisantes conduisent dans beaucoup de cas à des échecs thérapeutiques. Par ailleurs, elles favorisent le développement de résistances (16.)

### 5.2.3.2.3- Prescriptions comportant des associations.

De notre échantillon de 824 ordonnances, nous en avons relevé très peu qui comportaient une polyantibiothérapie 72 soit 8,74 % des ordonnances. Près de 89 % de ces associations étaient en bi-antibiothérapie, et près de 11% de en tri-antibiothérapie.

Ces résultats sont proches de ceux de **DIARRA Y.S** qui a trouvée 82,95 % de mono-antibiothérapie et 17,05 % de polyantibiothérapie.

Nos résultats sont nettement distincts de ceux obtenus par **Aissata** qui trouve que 52,9 % des patients ont reçu une mono-antibiothérapie, 36,3 % une bi-antibiothérapie et 8,1 % ont reçu 3 antibiotiques et **Kiouba**, qui trouve 41,5 % pour la mono-antibiothérapie et 58,5 % pour les associations antibiotiques. Ceci peut s'expliquer par le fait que, dans les services dans lesquels **Aissata** et **Kiouba** ont effectué leurs études, la grande majorité étaient des malades graves et même immuno-déprimés ; alors que notre enquête a reçu des ordonnances provenant de plusieurs types de structures (hôpitaux, centre de référence, CScom.).

Nous avons recensé au total 21 types d'associations à deux antibiotiques, et 5 à trois antibiotiques.

Nous avons relevé 11 types d'associations soit 53,9 % des associations entre un antibiotique bactéricide et un antibiotique bactériostatique. Ce type d'association n'est cependant pas conseillé car il peut avoir un antagonisme entre les deux antibiotiques.



Les types d'association les plus prescrit ont été les suivant :

- Pénicilline-imidazolé	14,06 %
- Pénicilline –aminoside	11,01 %
- Pénicilline -oxyquinoléine	7,81 %
- Sulfamide-imidazolé	6,25 %
- Pénicilline –sulfamide	9,38 %

Les quatre premiers sont synergiques tandis que le dernier (Pénicilline –sulfamide) ne l'est pas. Les pénicillines et imidazolés ont été les plus utilisés.

Cependant on a noté des associations entre deux molécules de la famille des bêta-lactamines.

**TRAORE S.** a trouvé 38% de mauvaises associations lors de son étude sur la consommation des antibiotiques à Banconi (41).

Tous ces résultats confirment que les antibiotiques ne sont pas maîtrisés par nos prescripteurs.

#### **5.2.3.2.4- La non précision de la durée du traitement sur les ordonnances.**

La durée du traitement n'était pas mentionnée sur la plus majorité des ordonnances. Elle était précisée seulement sur 8,62 % des ordonnances reçues. Les prescripteurs se sont contentés de noter la quantité d'antibiotiques (le nombre de boîtes ou de flacons). Ne sachant pas souvent le nombre d'unités par boîte, il sera aberrant de vouloir confondre quantité de médicament à durée du traitement. Parmi les 8,62 %, nous avons remarqué des ordonnances qui, au lieu de préciser le nombre de boîtes ou de flacons, demandaient la quantité de médicament suffisante pour telle posologie pendant tant de jours.

Cette pratique doit être un exemple à suivre car elle précise non seulement la durée mais aussi la quantité de médicament qu'il faut, avec plus de précision. Il est à signaler que la simple définition de la quantité de médicament peut encourager des abandons de traitement suite à une disparition partielle des signes de l'infection (symptômes apparents). La précision de la durée, par contre, oblige mieux le patient à conduire le traitement jusqu'au bout.

#### **5.2.3.2.5- Formes et voies d'administration des antibiotiques.**

La voie orale a été la plus prescrite 93,4 % contre 6,6 % pour la voie parentérale. Les formes « comprimé ou gélule » ont été les plus prescrites 50,63 % suivies des formes « sirop ou suspension buvable » 42,77 %. Les formes injectables ont été constatées sur 6,6 % seulement des ordonnances.

**DIARRA Y.S** a trouvé 68,40 % pour la voie orale contre 22,28 % pour la voie parentérale ; tandis que **SISSOKO** trouve que la voie parentérale est beaucoup utilisée 51,61 % suivie de la voie orale 42,38 %.

Comparativement aux résultats cités, le pourcentage des injections est faible. Cet écart peut s'expliquer par le fait que notre étude s'est effectuée à l'officine et non dans une structure sanitaire de consultation et traitement. La plupart de nos patients seraient des malades non hospitalisés. L'administration des formes injectables comporte des risques de surinfections qui peuvent être évités par un respect rigoureux des règles d'asepsie et d'hygiène.

La faible proportion des injections obtenues peut aussi signifier que la règle selon laquelle la voie orale doit être prescrite tant que cela est possible est bien respectée par nos prescripteurs.

#### **5.2.3.2.6- Examens de laboratoire.**

89,35 % des prescriptions ont été réalisées sans la demande d'examens complémentaires dont l'importance est souvent capitale. Dans les pays en développement, le manque d'infrastructures, de matériels techniques et de personnels compétents ainsi que le coût élevé des analyses sont à l'origine de la faible demande d'examens complémentaires par les cliniciens (30.)

En raison des phénomènes de résistances acquises, le choix d'un traitement antibiotique doit être guidé par des analyses microbiologiques au laboratoire dans de très nombreux cas.

Toutes ces prescriptions irrationnelles sont motivées par des facteurs parmi lesquels :

1. Formation insuffisante en pharmacologie clinique ;
2. Manque de formation continue et de supervision ;
3. Besoin de prestige du prescripteur ;
4. Activités professionnelles des visiteurs médicaux ;
5. Manque de temps dû à une pléthore de malades ;
6. Prescription faite par peur de se tromper ;
7. Généralisation incorrecte de l'utilisation d'un médicament à partir d'une expérience limitée.

Une bonne formation avec une prise de conscience professionnelle pourrait pourtant nous éviter tous ces dérapages.

#### **5.2.3.2.7- Prescriptions des spécialités par rapport aux D.C.I.**

Nous avons constaté que les génériques sont plus prescrits que les spécialités (60,55 % / 39,45 %). Les antibiotiques disponibles sur le marché malien satisfont la grande majorité de la demande d'antibiotiques dans les officines privées.

Cette liste peut néanmoins être élargie car notre étude a montré que certains antibiotiques sont assez demandés mais n'existent pas sur le marché sous forme générique. C'est le cas du thiamphénicol 4,79 %, des prescriptions d'antibiotiques, de la nitroxoline 1,25 %), et du Céfadroxil 1.03 %). (Tb VII)

Nous avons également constaté que certains prescripteurs ne connaissent pas la D.C.I. des antibiotiques qu'ils prescrivent ni la liste des antibiotiques essentiels adoptée par le pays. En effet, nous avons reçu des ordonnances demandant presque toutes les spécialités précédées de la mention « D.C.I. ».

Pour la bonne réussite de cette politique des médicaments sous forme générique, il faut que les prescripteurs disposent et se souviennent de la liste de médicaments essentiels adoptée par notre pays. A cet effet, la liste des correspondances entre spécialités et génériques en D.C.I. de 2006 présentée en papier cartonnée et plastifiée est la bien venue.

#### **5.2.4. Facteurs favorisant de l'automédication par les antibiotiques.**

L'automédication est une pratique très répandue dans les pays en développement surtout celle des antibiotiques 20 à 40 % (18). Nous avons tenté d'identifier quelques facteurs qui favorisent cette pratique.

### **5.2.4.1. Caractéristiques de l'échantillon.**

#### **5.2.4.1.1. Sexe.**

Ce sont surtout les hommes qui ont pratiqué l'automédication par les antibiotiques au cours de l'enquête 70,3 %. Cette différence est significative. Elle pourrait s'expliquer quand on sait qu'au Mali, ce sont les hommes qui vont le plus souvent en pharmacie.

#### **5.2.4.1.2. Age.**

Les grands adultes 56,77 % (plus de 30 ans), aussi bien que les jeunes adultes (au plus 30 ans) ont demandé des antibiotiques sans ordonnance. L'âge ne semble pas être un facteur significatif dans la pratique de l'automédication.

#### **5.2.4.1.3. Niveau d'instruction.**

Les résultats ont montré que le niveau d'instruction influençait de très peu la pratique de l'automédication. Les analphabètes comme les cadres se sont livrés à l'automédication. Le niveau d'instruction peut permettre la bonne compréhension du mode d'emploi des médicaments et permettre ainsi l'utilisation de certains produits pharmaceutiques à très faible risque, sans avis médical, ce qui facilite la tâche du médecin qui peut mieux s'occuper des cas plus graves (21). Mais l'automédication par les antibiotiques ne saurait s'expliquer par le niveau d'instruction simplement car l'usage des antibiotiques est délicat et exige leur parfaite connaissance.

#### **5.2.4.1.4. Influence de la sensibilisation.**

Les personnes sensibilisées par rapport à l'automédication et ses conséquences sont moins nombreuses à pratiquer l'automédication 21,43 %. Ceci laisse penser que la plupart de la population continue à aller directement à l'officine sans passer par un prescripteur agréé parce qu'elles ne sont pas suffisamment informées des conséquences de cette pratique.

Nous avons remarqué par ailleurs que les personnes interrogées ne sont plus jamais revenues sans ordonnance si ce n'est pour demander conseil. Un autre constat non moins important est la baisse du nombre d'automédication vers la fin de l'enquête. Cette baisse peut être due soit à la peur d'être interrogé de nouveau, soit à l'effet positif de la sensibilisation. Dans tous les cas, elle laisse voir une possibilité de réduire considérablement le taux d'automédication par la sensibilisation.

### **5.2.4.2. Pathologies ayant fait l'objet d'automédication.**

Les pneumopathies 27,45 % ; les infections ORL 23,3 % ; les infections cutanées 22,18 % ; et les affections uro-génitales 12,78 % sont les principales maladies ayant fait l'objet d'automédication des antibiotiques.

Leur caractère apparemment bénin pourrait être à l'origine de ces habitudes à l'automédication. Ces infections communautaires qui peuvent paraître faciles à soigner peuvent également s'aggraver (16).

A côté de ces pathologies, nous avons constaté des symptômes qui ont été l'objet de demande d'antibiotiques, sans ordonnance, de façon plus aberrante : fièvre simple, paludisme, rhume, maux de tête, malaises...

### **5.2.4.3. Raison évoquée pour justifier l'automédication des antibiotiques :**

Parmi les raisons évoquées, les plus citées étaient l'influence d'un non praticien de la santé 26,32 % ; la reprise un ancien traitement 23,68 % ; et les conseils d'un praticien de la santé 19,92 %.

L'observation des prescriptions n'étant pas en général, assurée dans les pays en développement (25) comme le Mali, la disparition des symptômes apparents parfois confondus à une guérison conduisent certains malades à arrêter le traitement. Si la guérison n'est pas effective, le malade va directement à l'officine pour demander les mêmes produits en présentant les anciens emballages. Or nous savons qu'en infectiologie, les critères ne sont pas seulement cliniques mais aussi bactériologiques.

Les conséquences d'une telle pratique sont énormes car plusieurs questions se posent face à un échec de traitement (voir chapitre « causes d'échecs thérapeutiques »). Le pratiquant de l'automédication qui n'a aucune connaissance en la matière court donc tous les risques de l'antibiothérapie. Cette poursuite d'un traitement prescrit, sur l'initiative du patient pose le problème de l'évaluation post-thérapeutique qui semble être négligée.

L'influence des non praticiens de la santé rejoint plus ou moins la reprise d'anciens traitements car ces non praticiens de la santé s'inspirent généralement de leurs anciennes ordonnances.

Le coût élevé des consultations et des ordonnances prescrites n'a pas été beaucoup cité 8,27 % ; peut être parce que la politique de médicament essentiel a largement fait baisser les prix de bon nombre de médicaments.

Cette pratique (automédication) entraîne les mêmes conséquences sinon pire que les prescriptions erronées à savoir l'accroissement des bactéries résistantes et les accidents allergiques et toxiques. Certains scientifiques vont jusqu'à avancer que le développement et la propagation des résistances pourraient conduire à des épidémies similaires à celles qui existaient avant l'ère des antibiotiques (25)

**VI. CONCLUSION  
ET  
RECOMMENDATIONS.**

# **VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## **6.1.- CONCLUSION**

Nous avons mené une étude sur la consommation des antibiotiques en milieu officinal. Elle a porté sur l'analyse des prescriptions médicales et l'interrogation des praticiens de l'automédication.

De cette étude il ressort que :

Le taux d'automédication, est très élevé (63,1 %).

Les antibiotiques sont beaucoup consommés (32,31 % des prescriptions et 13,13 % des automédications).

Les antibiotiques les plus prescrits sont les beta-lactamines 58,84 % ; les nitro-5-imidazolés 11,06 % ; les sulfamides 8,44 % et les phénicolés 6,39 %.

Les antibiotiques les plus concernés par l'automédication sont les beta- lactamines 45,25 % ; les sulfamides (25,35 %) et les nitro-5-imidazolés (14,08).

En dehors des agents agréés, beaucoup d'autres personnes se sont livrées à la prescription des antibiotiques.

Les critères d'utilisation des antibiotiques ne sont pas bien respectés :

- prescription à doses insuffisantes ;
- absence de la durée du traitement sur les ordonnances ;
- association inutiles et /ou erronées ;
- absence de demandes d'examens complémentaires.

L'influence d'un non praticien de la santé suivi de la reprise d'un ancien traitement a constitué le principal motif évoqué pour justifier l'automédication des antibiotiques. Ce qui pose le problème de l'évaluation post-thérapeutique.

La réglementation pharmaceutique n'est pas toujours respectée dans les officines.

Les prescriptions erronées et l'automédication sont des pratiques à combattre à tous les niveaux afin d'éviter de perdre cette arme précieuse qu'est l'antibiothérapie. Mieux vaut prévenir que guérir.

## **6.2.- RECOMMANDATIONS**

Après cette étude les recommandations suivantes s'imposent pour une meilleure utilisation des antibiotiques :

- 1.- Assurer une formation continue de tous les agents de santé prescripteurs. Prendre en compte au cours des formations l'insuffisance des laboratoires d'analyses adéquats.
- 2.- Organiser des rencontres entre agents de santé y compris le pharmacien d'officine pour élaborer des stratégies d'utilisation des antibiotiques. Diffuser les recommandations issues de ces rencontres dans des manuels qui seront disponibles à tous les niveaux.
- 3.- Faire appliquer la législation et la déontologie en vigueur surtout en ce qui concerne la présence du pharmacien dans son officine et les modalités de délivrance des médicaments.
- 4.- Diminuer l'influence des délégués médicaux sur la prescription et la dispensation des médicaments notamment les antibiotiques.
- 5.- Faciliter l'accès aux médicaments antibiotiques essentiels en D.C.I.
- 6.- Sensibiliser la population sur les conséquences de l'automédication en général et des antibiotiques en particulier. Pour cela il serait souhaitable de passer par les médias (télévision, radios, presse écrite ...) pour atteindre la population cible.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**



Evolution de la prescription d'antibiotiques en milieu hospitalier tunisien.  
Méd. Mal Infect, 1990. 20 : 595599.

**2- ANITA HARDON. BRUDON-JACOBOWICZ PASCAL. REELER ANNE.**

Comment étudier l'utilisation des médicaments au niveau communautaire.  
Méd Mal infect, 1996. 26 : 11-18.

**3- BAANE M.P. ; KAROU T.G et DOSSO M.**

Etude comparative de l'activité « in vitro » (CMI, CMB) des aminopénicillines et des céphalosporines de première génération sur les entérobactéries isolées à Abidjan.  
Premier congrès de la SOAMI, Bamako/ Mali, 29-31 janvier 1996.

**4- BAKOROBA GOUNDOUROU.**

A propos de l'intérêt des quinolones dans le traitement des infections urinaires : cas du service d'urologie de l'hôpital du point G  
Thèse de pharmacie, Bamako N° 92-P-58

**5- BAUGARTNER J.D., BILLE J**

Pharmacologie des agents antibactériens. In: MICHEL SCHORDERET et al, Eds.  
Pharmacologie (des concepts fondamentaux aux applications théoriques).  
Alger : office des publications universitaires, 1992. 2 : p653-781.

**6- BECQ B., GIRAUDON.**

Les maladies infectieuses communautaires.  
Méd Mal infect, 1996. 26 : 11-18.

**7- BELON.**

Abrégé des conseils à l'officine.  
Paris : Masson, 1994 p 30-33

**8- BERCHE P., GAILLARD J-L , SIMONET M.**

Bactériologie (bactéries des infections humaines).  
Paris: Flammarion, 1988.p660.

**9- BETRAM T., SUMMER R.S.**

drug prescribing for TPN patients at a teaching hospital serving a developing community.  
J. Clin Pharm Ther, South Africa, 1987. 12:59-63.

**10- BEUCLER A. – antimicrobiens.**

Méd Mal infect 1995. 25: 57-62

**11- BRISOU B., VERDIER M.**

Essais cliniques in vitro d'une nouvelle céphalosporine, le RU24-756 (Céfotaxime) sur *Neisseria gonorrhoeae*.  
Méd Mal Infect, 1979. 11, n°4 bis : 256-264.

**12- CARBON C., MARIEL C., VEYSSIER P.**

Guide pratique de l'antibiothérapie Paris : Midy, 19. p103.

**13- COHEN R.**

Impact des antibiotiques sur la flore nasopharyngée et conséquences clinique.  
Méd Mal Infect, 1996. 26, spécial : 25-29.

**14- DIARRA.Y.S.**

Evaluation de la prescription et de la dispensation des antibiotiques à l'hôpital régional NIANANKORO de Ségou.

Thèse, Pharmacie, Bamako, 07-P-21

**15- DUREUX J.B, CANTON P.H et al.**

Abc d'antibiothérapie clinique.  
Paris : Masson, 1980. p96.

**16-DUVAL J., SOUSSY C.J.**

Antibiothérapie (les bases bactériologiques pour l'utilisation des antibiotiques). 4<sup>e</sup> éd.  
Paris : Masson, 1990. 7 : 387-92.

**17- FASQUELLE ROBERT.**

Eléments de bactériologie médicale. 9<sup>e</sup> éd.  
Paris : Flammarion, 1974. p 208-210

**18- FAYOMI E.B., BISSAGNENE.E., ZOHOUM Th.**

Analyse critique des bases de choix d'un antibiotique. Journée d'infectiologie et d'antibiotique.  
Société médicale du Bénin, Cotonou, 269 juin 1993.

**19- FRUS H., BRO F., MABECK C.E., VEJLSGAAG R.**

Use of antibiotic in general practice in Denmark in 1987  
Scand j. infect Dis, 1989; 21:551-56.

**20- GARRE M., GARO B. Et HUTIN P.**

Antibactériens Méd Mal Infect, 1996. 26 : 22-25.

**21- GIROUD, HAGEGE.** – Les meilleurs médicaments pour se soigner seul (les traitements les efficaces et les moins chers).

Monaco : éditions du Rocher, 1992. p441.

**22-CHARPENTIER B., HAMON-LOREAC'H F.,HARLAY A.,RIDOUX L.,  
CHANSELLE S.**

Guide du préparateur en pharmacie. 2<sup>ème</sup> édition, MASSON.

**23- HAIDARA BOUBACAR.**

Contribution à l'étude de la consommation des médicaments dans le cercle de Macina.  
Thèse, Pharmacie, Bamako, 95-P-42.

**24- I.U.E.D.**

Bien gérer les médicaments.  
I.U.E.D/MSH, Genève (Suisse) : 419-446.

**25- JAYASURIYA D.C**

La législation des produits pharmaceutiques dans les pays en voie de développement.  
Problèmes juridiques et approches possibles.  
O.M.S. Genève, 1981. p126

**26- JOLY V., CARBON C.**

Que faire devant un traitement antibiotique inefficace.  
Conc Méd 20 Aout, 1986, 2575-2583.

**27- KANTA SEKOU SADIBOU.**

Les conséquences de la mise en œuvre de l'initiative de Bamako sur la PPM et la population.  
Thèse, Pharmacie, ENMP Bamako, 90-P-12.

**28- KEITA S., TRAORE M.L.**

Emergence des bacilles à gram négatif résistants à tous les antibiotiques usuels. Propositions de mesures curatives et préventives dirigées contre les infections causées par ces germes. Mali Méd, 1982. 5 :17-22.

**29- KOUMARE B., BOUGODOGO F.**

Evolution de la résistance aux antibiotiques de 4 espèces bactériennes entre 1980 et 1995 au Mali.

Premier congrès de la SOAMI, Bamako/ Mali, 29-31 janvier 1996

**30- MICHARD FLORENCE.**

Prescriptions des antibiotiques dans trois pays d'Afrique de l'ouest (Mauritanie, Niger, Sénégal).

O.M.S. Genève, 1993.

**31- MOREL P., LASSAN F., CASIN I., BAMY A., PEROLY I.-** Traitement minute des urétrites masculines par l'ofloxacine.

Path Biol, 1987. 35, n°5 : 642-643.

**32- MORTON D. J, LANGTON S.A.**

Antibiotic prescribing in Zimbabwe.

Cent Afr J. Méd, 1985. 31:249-50.

**33- MUSEY K.L., AKAFOMO K., BEUSCAR T., HOURIEZ S.**

Autocontrôle de l'antibiothérapie. Evaluation d'un système de suivi informatique.

Méd Mal Infect, 1990. 20 : 25-32.

**34- N'DIAYE S.**

Utilisation des antibiotiques au service des maladies infectieuses du C.H.U de Fann à Dakar.

Thèse, Pharmacie, Dakar, 88-P-15.

**35- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.**

Rapport sur la santé dans le monde 2004.

O.M.S., Genève, 2004.

**36- OUATTARA OUMAR.**

Contribution à l'étude de la consommation des médicaments au Mali.

Thèse, Pharmacie, Bamako, 90-P-19.

**37- SACKO R. MOUSSA**

La conduite de l'antibiothérapie en réanimation chirurgicale à l'HOPITAL GABRIEL TOURE. A propos de 207 cas colligés dans le service des urgences réanimation, de novembre 91 à décembre 92.

Thèse, Méd, Bamako,93-P-112

**38- SY MALIK.**

Etude de la prescription et de la consommation des médicaments au centre de santé communautaire de Bankoni et dans les CScom prévus dans le cadre du P.S.P.H.R.

Thèse, Pharmacie, Bamako, 93-P-43.

**39- TOURE S.Y, KOUMARE B., SACKO R., TOURE A., BOUGODOGO F.-** L'antibioprophylaxie des infections post-opératoires en chirurgie à l'hôpital Gabriel TOURE ( à propos de 207 cas dans le service des urgences-réanimation).

Premier congrès de la SOAMI, Bamako/ Mali, 29-31 janvier 1996.

**40- TRAORE S. ALFOUSSEYNI.**

Evolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques au Mali de 1980 à 1988.  
Thèse, Pharmacie, Bamako, 88-P-7.

**41- TRAORE SIDY.**

Etude de la consommation médicamenteuse dans le quartier de Bankoni.  
Thèse Méd, Bamako, 88-P-72.

**42- VACHON F.**

Quand arrêter un traitement antibiotique à visée curative.  
Conc Méd, 20 Aout 1985. 3185-3189.

**43- VERSSIER P.**

Maladies infectieuses communautaires  
Méd Mal Infect, 1995. 25 :30-35.

**44- VICTORA C.G., FACCINI L.A., GRASSI-FILHO M.**

Drug usage in southern Brasilia hospitals.  
Trop Doct, 1982. 12: 231-235.

**45- WITCHITZ J.L.**

Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens.  
In : Bactériologie médicale.  
Paris : Flammarion 1997. P192-203.

**46- AISSATA. K**

Etude de la prescription médicamenteuse à l'HOPITAL GABRIEL TOURE.  
Thèse de pharmacie, Bamako, 05-P-52. p103

**47- J. CARLET, C. CORDONNER. J. ACAR, P. CHOUTET**

Comité technique national des infections nationales. Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : recommandation pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne.  
3<sup>ème</sup> congrès du C.C.L.N. 2007 ; p 58-59

**48- KIOUBA. J**

Usage des antibiotiques en milieu hospitalier.  
Thèse, pharmacie, Bamako, 03-P-57, P72.

**49- SISSOKO B.**

Antibiothérapie dans le service de traumatologie de l'HOPITAL GABRIEL TOURE.  
Thèse de pharmacie, Bamako, 00-P-33, P140.

# **ANNEXES**





## Fiche automédication :

N° de la fiche : \.....\

Officine: \.....\

Sexe : \.....\

Age : \.....\

Niveau d'instruction : .....

### I. Antibiotiques demandés

Noms des antibiotiques demandés		DCI	Fam	Forme	Quantité
1					
2					
3					

### II.- Maladies ou symptôme à traiter :

1-Affection uro-génitales /... /

5-Affections bucco-dentaires /.../

2- Affections broncho-pulmonaires /.../

6-Fièvre/..../

3-Infektion ORL /.../

7- Paludisme /.../

4-Infections cutanées /.../

8-Diarrhées et autres symptômes digestifs /.../

9-Autres /.../

### III- Raisons justifiant l'Automédication :

1-Coût élevé des consultations et ordonnances...../.../

2-Reprise d'un ancien traitement sans l'avis d'un praticien ...../.../

3-Maladies considérées comme banales par le malade...../.../

4-Conseil d'un praticien ...../.../

5 -Conseil d'un non praticien ...../.../

6-Simples habitudes ...../.../

7-Autre ...../.../

### IV Sensibilisation par rapport à l'automédication

1 Sensibilisé...../.../

2 Non sensibilisé...../.../





## Fiche signalétique.

**Nom :** Haidara

**Prénom :** Moulaye Bakaina

**Titre.** Contribution à l'amélioration de l'antibiothérapie dans la ville de Tombouctou : analyse de la consommation des antibiotiques en milieu officinal.

**Année :** 2008

**Ville de soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS)

**Secteur d'intérêt :** Santé publique et antibiothérapie.

### Résumé :

Notre étude prospective de 4 mois, effectuée dans 2 officines de la ville de Tombouctou, a porté sur les prescriptions et les cas d'automédication des antibiotiques. Les résultats obtenus sont les suivants :

Les antibiotiques sont largement consommés, 32,31 % des ordonnances comportaient des antibiotiques ; 13,13 % des cas d'automédication ont demandé un antibiotique.

Les bêta-lactamines 58,84 %, les nitro-5-imidazolés 11,06 % et les sulfamides 8,44 % ont été les antibiotiques les plus concernés.

La prescription des antibiotiques n'est pas bien maîtrisée par nos prescripteurs : prescription à posologie infracuratives fréquente 22,93 %, non précision de la durée de traitement sur la plupart des ordonnances 91,38 %, prescription par des agents non agréés, prescription sans examen complémentaire, et association hasardeuse d'antibiotiques.

Les principaux facteurs qui ont favorisé la pratique de l'automédication ont été le conseil d'un non praticien 26,32 %, suivi de la reprise d'un ancien traitement 23,68 %, le conseil d'un praticien 19,92 % mais aussi et surtout la violation de la loi en vigueur par les pharmaciens d'officines.

La liste des antibiotiques essentiels pourrait être élargie en ajoutant certains antibiotiques.

**Mots clés :** antibiotique, prescriptions erronées, automédication, officine, résistances, législation.

# Serment de GALIEN.

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens, et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignements ;
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;
- Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure