

MINISTRE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi



FACULTE DE PHARMACIE DE BAMAKO

Année Universitaire : 2017-2018

N°

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION ET DE LA DISPENSATION
DES CEPHALOSPORINES DANS LE DISTRICT DE BAMAKO**

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 29/12/2018
devant la Faculté de Pharmacie

Par M. Boubacar DIALLO

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie

(Diplôme d'Etat)

JURY:

PRESIDENT : Pr Souleymane DIALLO
MEMBRES : Pr Saibou MAIGA
Dr Mamadou TRAORE
CO-DIRECTEUR : Dr Dominique Patomo ARAMA
DIRECTEUR DE THESE : Pr Benoît Yaranga KOUMARE

**LISTE DES ENSEIGNANTS A LA FACULTE DE PHARMACIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2017-2018.**

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Ababacar I. MAIGA, Professeur

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
5	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
6	Boukassoum	HADARA	Législation
7	Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
8	Alou A.	KEÏTA	Galénique
9	Mamadou	KONE	Physiologie
10	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
11	Bréhima	KOUMARE	Bactériologie-Virologie
12	Abdrahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
13	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie /Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique-Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

MAITRES DE CONFERENCE/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGODOGO	Bactériologie-Virologie
2	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie chef de DER
4	Ousmane	TOURE	Santé Publique / Santé Environnement

MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAÏKA	Bactériologie-Virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétié	BISSAN	Biochimie Clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie Clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
6	Souleymane	DAMA	Parasitologie Entomologie méd.
7	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
8	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie microbienne
10	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
11	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
12	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-Virologie
13	Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique Biostatistiques
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
17	Issaka	SAGARA	Santé publique/Biostatistiques
18	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
19	Fanta	SANGHO	Santé publique/Santé communautaire
20	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Santé publique/Biostatistiques

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
4	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
5	Merepen dite Agnès	GUINDO	Immunologie
6	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
7	Falaye	KEÏTA	Santé Publique/Santé Environ.
8	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
9	Yacouba	MAÏGA	Biostatistiques
10	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
11	Oumar	SANGHO	Epidémiologie
12	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loseni	BENGALY	Pharmacie Hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
6	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
7	Moussa	SANOGO	Gestion
8	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
2	Antoine	DARA	Sciences Pharmaceutique
3	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
4	Adama	DENOU	Pharmacognosie
5	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Assitan	KALOGA	Législation
8	Ahmed	MAÏGA	Législation
9	Aichata Ben Adam	MARIKO	Galénique
10	Aboubacar	SANGHO	Législation
11	Bourama	TRAORE	Législation
12	Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
13	Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
14	Aminata Tièba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
15	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Chimique
2	Mody	CISSE	Chimie Thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdrahamane	DIARRA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
8	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
9	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
10	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie Chef de DER
2	Cheick F.	TRAORE	Biologie/Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliquée

MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
2	Boureïma	KELLY	Physiologie Médicale

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie Organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Abdourahmane	COULIBALY	Anthropologie Médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Modibo	DIARRA	Nutrition
7	Moussa I.	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DJIMDE	Bromatologie
10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Aboubakary	MAÏGA	Chimie Organique
13	Massambou	SACKO	SCMP/SIMR
14	Modibo	SANGARE	Anglais
15	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-Embryologie
16	Fatoumata	SOKONA	Hygiène du Milieu
17	Fana	TANGARA	Maths
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies Médicales
19	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
20	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACES

A cœur vaillant rien d'impossible
A conscience tranquille tout est accessible
Quand il y a la soif d'apprendre
Tout vient à point à qui sait attendre.

✱ *Je dédie humblement cette thèse ...*

A mes grand-parents (*in memoriam* !)

A ma tante, Aissata Oumar Pathé "Abo" (*in memoriam* !)

J'aurais aimé que tu sois là en ce jour pour me soutenir comme tu l'as toujours fait. Mais hélas Dieu en a décidé autrement. Tu resteras toujours graver dans nos cœurs chère tante. Qu'Allah t'accueille dans son immense paradis. Puisse ce travail témoigner de l'importance inestimable que nous portons à ton égard.

A mon très cher père, Amadou Oumar Pathé

Ton souci majeur est et demeure le bonheur et la réussite de tes enfants. Tes prières, tes conseils nuit et jour, ta rigueur dans notre éducation, ton amour du travail bien fait, ton honnêteté, ta discrétion, et tous les sacrifices consentis pour notre éducation m'ont guidé chaque jour de ma vie. Tu me disais toujours, mon fils, patience et tant qu'il y a la vie il y a de l'espoir !!! Ce travail est le fruit de tes efforts cher père. Qu'Allah t'accorde santé et longévité. Merci de m'avoir donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. J'espère que tu trouveras dans ce travail, une infime partie de ma reconnaissance éternelle.

A mon adorable mère Fatimata Sow

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection. A toi mère, l'être le plus cher sur terre, à toi qui a sacrifié ta vie pour mon bonheur et mon bien être. A tes encouragements et tes prières qui m'ont toujours soutenu et guidé. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Chère mère, ce travail est le fruit de ton dévouement, trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A mes frères et sœurs

Ibrahim, Sékou, Souleymane, Aissata, Mouhammad, Fatimata, Moussa, Ramata, Salamata, Hawa, Ismaël, Mariam, Madina, Adam, Tamimou et Oumou. Merci pour vos conseils, bénédictions et votre soutien indéfectible.

Sans oublier ceux qui nous ont quitté si tôt, je prie pour le repos éternel de votre âme.

A ma tendre épouse, Diodo Diallo

Je te remercie profondément, et sincèrement pour ton amour, ta patience, et ta compréhension. Tu as toujours su trouver les mots justes pour m'encourager et me redonner de l'espoir. MERCI !

A mon neveu Mohamed Bah

Tu as été pour moi un « **Padre** ». Dans mes moments les plus difficiles, tu as toujours répondu présent. Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance sincères que j'ai pour toi. Que ce travail soit un témoignage de mon affection sincère. Je prie Dieu le Tout Puissant de t'accorder santé, longévité, bonheur et succès.

A mes chers amis

Aliou Amadou, Mamoudou Yero, Hady Diop, Abdoulaye Bah, Rokiatou Diop, Alassane Bah, Joséphine Perou, Mamadou Alpha, Abou Diop, Aïchata Coulibaly, Sidi Daou, Badiallo Traoré, Aliou Diaou, Souleymane Diallo, Oumou Diaw.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées. Vous êtes pour moi des frères, des sœurs et des amis sur qui je peux compter.

Aux familles DIALLO, KHA, TALL, BAH, Sow à Gavinané, Sandaré, Nioro du Sahel, Kayes, Sikasso, Koutiala.

A mes cousins et cousines

Que ce travail soit un témoignage de mon affection sincère. Je prie Dieu, le Tout Puissant de vous accorder santé, bonheur et succès.

A tous les membres de ma famille

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A TOUS MES ENSEIGNANTS

De l'école primaire, collège, lycée et faculté de Pharmacie de Bamako.

Au groupe R.A.G de Gavinané

Aux associations

La Jeunesse Tabital Pulaaku-FMPOS (JTP-FMPOS), l'Association des Elèves et Etudiants Ressortissants de Gavinané (AEERG), l'Association des Etudiants Ressortissants du Wassoulou et Sympathisants (ARWES) et l'Association des Etudiants Ressortissants du cercle de Nioro du Sahel et Sympathisants (AERNS).

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur !

REMERCIEMENTS

Il me sera très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Mes sincères remerciements s'adressent d'abord au professeur Ousmane DOUMBIA. Je le remercie pour son encadrement, pour ses encouragements et pour sa rigueur scientifique au quotidien.

Je remercie chaleureusement, mon directeur de thèse, Monsieur le professeur Benoit Yaranga KOUMARE pour ses précieux conseils, son soutien, et son dynamisme.

C'est avec un grand plaisir que je remercie mon co-directeur de thèse, le Docteur Dominique Patomo ARAMA pour toute son aide. Je suis ravi d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, il a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

Je remercie également Dr Alpha Haidara qui a su inspirer le titre de cette thèse. Il a pris le temps de m'écouter et de discuter avec moi. Ses remarques m'ont permis d'envisager mon travail sous un autre angle. Pour tout cela je le remercie.

J'adresse mes vifs remerciements à tout le personnel de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM).

Je tiens également à exprimer mes plus profonds remerciements aux Docteurs Amos Sidibé, Diakité Nagnouma Camara, Hammadoune Cissé, Djibril Samaké, Safiatou Coulibaly, Seydou Moussa Coulibaly, pour leur disponibilité et pour leur sens d'écoute.

Il m'est impossible d'oublier mes jeunes, Ousmane Diaw, Mamadou Kane Diallo Aissata dite Néné Sow et Mamadou Sow pour leur aide précieuse pour la saisie des données. Ils ont toujours fait tout leur possible pour m'aider.

Je remercie également tout le personnel des centres de santé de références de la commune III et commune V du District de Bamako. J'ai passé un séjour agréable à vos côtés durant la période de cette étude.

Un grand merci à la Pharmacie SALAMATA, Pharmacie du 2^{ème} PONT, Pharmacie BOUGIE BA et à la Pharmacie DANA DEMBELE. Merci pour l'accueil chaleureux et l'accompagnement tout au long de mes enquêtes.

A mes aînés, Docteurs Ibrahim Bah, Bourama Cissé, Amadou Bah, Ladjou Doucouré, Amadou Gamby, Léon Djibo, Moussa Diakité, Cheickna Diallo et Abdramane Djougal Diallo, merci pour vos précieux conseils et encouragements.

A mes camarades, compagnons et amis de la promotion : Djénébou Mariko, Issa Koné, Mohamed El Maouloud Cissé, Mohamed Doumbia, Abdoulaye Sogoba, Abraham Diassana, Guédiouma Sanogo, Boubacar Diallo, Fatoumata Koureichy, Mohamed Dembélé, Abibatou Diakité, Ousmane Diané, Haby Maguiraga, Djénéba Diakité, Aissata Tall, Asta Kébé, Abou

Coulibaly, Mahamadou Samaké, Aicha Kali Déga, Mountaga Diallo, Bassiou Diallo, Aminata Coulibaly, Diaguély Cissé, Mariam Kane.

A tous les membres de la 9^{ème} Promotion « **Promotion N’Golo Diarra** ».

A mes cadets académiques : Ousmane Diaw, Rougui Diop, Almadane Goita, Hady Diaw, Assitan Traoré, Anne Togo, Faouziya, Karim Bah.

J’exprime ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont accepté de participer à cette étude malgré leurs multiples occupations.

Merci enfin à l’ensemble des personnes qui m’ont aidé de près ou de loin dans l’élaboration de cette thèse.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY : Pr SOULEYMANE DIALLO

- **Pharmacien biologiste**
- **Professeur honoraire de Bactériologie-Virologie à FAPH de l'USTTB**
- **Colonel Major à la retraite du Service de Santé des Armées**
- **Ancien Directeur Général du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM), Mali**
- **Ancien chef de service du laboratoire du CHU Gabriel Touré.**

Cher maître, vous nous faites un grand honneur, en acceptant de présider ce jury. Homme de rigueur, vos grandes qualités humaines et scientifiques, votre sens aigu de l'honneur, votre disponibilité, font de vous un maître très apprécié. Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : PROFESSUER SAIBOU MAIGA

- **Professeur titulaire en législation pharmaceutique à la FAPH**
- **Membre du comité d'éthique de la FMOS/FAPH**
- **Membre du comité national d'éthique**
- **Membre du comité national de pharmacovigilance**
- **Expert de l'OMS et du NEPAD**
- **Chevalier de l'ordre du mérite de la santé.**

Nous avons été très touchés par votre accueil et la disponibilité dont vous avez fait preuve à notre égard. Votre patience et votre dynamisme dans le travail bien fait font de vous un Maître admiré par tous. A travers ce travail, recevez ici cher Maître notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : DOCTEUR MAMADOU TRAORE

- **Pédiatre praticien**
- **Chef de service de pédiatrie du CSRéf CV**
- **Chargé de cours à l'INFSS (Institut de Formation en Science de la Santé)**

Cher maître, nous sommes honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail. Votre disponibilité, votre rigueur

scientifique ont forcé notre admiration. Veuillez trouver ici, l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR : Dr DOMINIQUE P. ARAMA

- **Maitre-assistant en Chimie Thérapeutique à la FAPH de l'USTTB**
- **En service à la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), Division réglementation et suivi de l'exercice de la profession pharmaceutique**

Homme de grande simplicité, nous sommes flattés d'avoir appris à vos côtés. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre sens élevé de la responsabilité sont entre autres des qualités enviées de tous. Vous resterez pour nous un exemple à suivre. Vous avez accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Les mots nous manquent pour vous remercier. Cher maître recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE : Pr BENOIT Y. KOUMARE

- **Pharmacien, Professeur Titulaire de Chimie Analytique à l'USTTB**
- **Spécialiste en Assurance et Contrôle Qualité des médicaments/ en Neuropharmacologie et prescription rationnelle des médicaments**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé du Mali**
- **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments au mali (CNAMM)**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)**
- **Expert Qualité (Pharmacie galénique et analyse de médicaments vétérinaires) du Comité Régional du médicament Vétérinaire (CRMV) auprès de l'UEMOA**
- **Vice-Président du Forum Africain pour la qualité des Médicaments (AMQF)**
- **Chevalier de l'ordre du mérite de la Santé du Mali.**

Cher maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de diriger ce travail, malgré vos multiples occupations. Votre dynamisme, votre rigueur scientifique, votre sens élevé de la responsabilité, vos qualités humaines et intellectuelles, font de vous un Maitre admirable. Veuillez accepter ici, cher maitre l'expression de notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements.

LISTE DES ABBREVIATIONS

7-ACA : Acide 7-amino-céphalosporanique	H.P.L.C : Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
A. Clav : Acide clavulanique	ICPTM : Infections compliquées de la peau et des tissus mous
ADN : Acide Désoxyribonucléique	IM : Intramusculaire
AMM : Autorisation de mise sur le marché	Inj : Injectable
ATB : Antibiotique	INR : Index de Normalisation Ratio
BGN : Bactéries à Gram négatif	IS : Inspection de la Santé
BHE : Barrière hémato-encéphalique	IV : Intraveineuse
BLSE : Béta-lactamases à spectre étendu	LCR : Liquide céphalo-rachidien
C1G : Céphalosporines de 1 ^{ère} génération	LNS : Laboratoire National de la Santé
C2G : Céphalosporines de 2 ^{ème} génération	MF/MC : Médecine de famille/Médecine communautaire
C3G : Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	mg : Milligramme
C4G : Céphalosporines de 4 ^{ème} génération	NAG : N-acétylglucosamine
C5G : Céphalosporines de 5 ^{ème} génération	NAM : N-acétylmuramique
CICM : Centre d'Infectiologie Charles Mérieux	NEPAD : Nouveau Partenariat pour le Développement de l'Afrique
CMI : Concentration minimale inhibitrice	NR : Non renseigné
Comp : Comprimé	OMS : Organisation mondiale de la Santé
CSRéf CIII : Centre de Santé de Référence de la commune III	ORL : Oto-rhino-laryngologie
CSRéf CV : Centre de Santé de Référence de la commune V	PLP : Protéine liant la pénicilline
CSRéf : Centre de Santé de Référence	PPN : Politique Pharmaceutique Nationale
CTD : Common Technical Document	RAM : Résistance aux antimicrobiens
DCI : Dénomination commune internationale	RGPH : Recensement Général de la Population et de l'Habitat
DD-transpeptidase : D-ala-D-ala-transpeptidase	RSA : Relation structure-activité
Disp : Dispersible	SARM : <i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la méthicilline
DPM : Direction de la Pharmacie et du Médicament	SC : Sous-cutanée
FAPH : Faculté de Pharmacie	TSS : Technicien(ne) Supérieur(e) de la Santé
FMOS : Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie	UEMOA : Union Economique et Monétaire Ouest Africaine
g : Gramme	UV : Ultraviolette

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique du noyau β -lactame.....	3
Figure 2 : Structures générales des principales classes de β -lactamines.....	4
Figure 3 : Céphalosporines et analogues.....	5
Figure 4 : Structure générale d'une bactérie.....	5
Figure 5 : Structure de la paroi bactérienne.....	6
Figure 6 : Structure tridimensionnelle du peptidoglycane.....	7
Figure 7 : Structures de la Céphalosporine C et de 7-ACA.....	11
Figure 8 : Formation du noyau céphème.....	11
Figure 9 : Structure générale des céphalosporines.....	11
Figure 10 : Hydrolyse en milieu alcalin.....	18
Figure 11 : Répartition des ordonnances selon le sexe du patient.....	37
Figure 12 : Répartition des céphalosporines selon la forme galénique.....	39
Figure 13 : Répartition des céphalosporines selon la voie d'administration.....	40
Figure 14 : Répartition des ordonnances selon le statut du médecin prescripteur.....	42
Figure 15 : Répartition des ordonnances selon que la prescription soit basée sur des critères bactériologiques ou non.....	43
Figure 16 : Raisons de la prescription des céphalosporines sans critères bactériologiques...	44
Figure 17 : Répartition des ordonnances selon que la posologie soit adaptée ou non.....	45
Figure 18 : Répartition des ordonnances selon le diagnostic clinique.....	45
Figure 19 : Répartition des ordonnances selon les demandes d'examen complémentaire...	46
Figure 20 : Répartition des ordonnances selon qu'il y figure une molécule et/ou association contre-indiquée ou déconseillée.....	47
Figure 21 : Répartition des prescriptions selon les données pharmacocinétiques de la molécule.....	48

Figure 22 : Répartition des prescriptions selon le spectre d'activité de la molécule.....49

Figure 23 : Répartition des prescriptions en fonction du pouvoir d'achat du patient.....49

Figure 24 : Répartition des ordonnances selon leur origine.....50

Figure 25 : Répartition des ordonnances selon le profil des auxiliaires en pharmacie..... 51

Figure 26 : Répartition des ordonnances selon que la posologie soit correctement expliquée ou non par le dispensateur.....51

Figure 27 : Répartition des ordonnances selon que la posologie soit mentionnée ou non.....52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principales indications des céphalosporines orales.....	20
Tableau II : Principales indications des céphalosporines injectables.....	21
Tableau III : Répartition des ordonnances par structure d'étude.....	36
Tableau IV : Répartition des ordonnances selon le type d'établissement.....	36
Tableau V : Répartition des ordonnances selon la tranche d'âge.....	37
Tableau VI : Répartition des céphalosporines selon leur fréquence de prescription.....	38
Tableau VII : Répartition des Céphalosporines selon leur génération	38
Tableau VIII : Répartition des ordonnances selon le service de provenance.....	40
Tableau IX : Répartition des ordonnances selon la conformité.....	41
Tableau X : Répartition des ordonnances selon le profil du prescripteur.....	41
Tableau XI : Répartition des ordonnances selon la spécialité du médecin.....	42
Tableau XII : Répartition des CI ou d'associations déconseillées selon les types	47
Tableau XIII : Répartition des ordonnances en fonction du statut du dispensateur	50
Tableau XIV : Conditions de délivrance des céphalosporines.....	52

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. INTRODUCTION-OBJECTIFS.....	1
2. GENERALITES	
2.1 RAPPEL SUR LA FAMILLE DES BETA-LACTAMINES.....	3
2.1.1 GENERALITES ET HISTORIQUE.....	3
2.1.2 CLASSIFICATION.....	4
2.1.3 MECANISME D’ACTION.....	5
2.1.4 RESISTANCE AUX β -LACTAMINES.....	8
2.2 PRESENTATION DU GROUPE DES CEPHALOSPORINES.....	10
2.2.1 HISTORIQUE.....	10
2.2.2 STRUCTURE GENERALE ET RELATION STRUCTURE-ACTIVITE (RSA).....	11
2.2.3 CLASSIFICATION ET SPECTRE D’ACTIVITE.....	13
2.2.4 ORIGINE ET PREPARATION.....	16
2.2.5 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.....	17
2.2.6 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES.....	18
2.2.7 MECANISME D’ACTION.....	20
2.2.8 INDICATIONS.....	20
2.2.9 CONTRE-INDICATIONS.....	22
2.2.10 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D’EMPLOI.....	22
2.2.11 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	22
2.2.12 EFFETS INDESIRABLES.....	23
2.2.13 UTILISATION PENDANT LA GROSSESSE ET L’ALLAITEMENT.....	23
2.3 L’ORDONNANCE ET LES REGLES DE PRESCRIPTION.....	24
2.4 BONNES PRATIQUES DE L’ANTIBIOTHERAPIE.....	26
2.5 CADRE REGLEMENTAIRE DU SECTEUR PHARMACEUTIQUE EN REPUBLIQUE DU MALI.....	31

DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES

1. METHODOLOGIE.....	33
2. RESULTATS.....	36
3. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	53
4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	61
ANNEXES.....	65

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des molécules très largement utilisées tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. L'utilisation des antibiotiques a été une avancée majeure en médecine. Leur découverte a suscité beaucoup d'espoirs. Les antibiotiques ont permis d'indéniables progrès dans la prise en charge des pathologies infectieuses. Depuis leur découverte, de nouvelles molécules sont régulièrement mises à jour dont les céphalosporines, au point que l'on a parfois cru pouvoir éradiquer certaines maladies infectieuses.

Toutefois, la recherche sur les nouveaux anti-infectieux demeure peu fructueuse et la découverte de nouveaux antibiotiques se fait de plus en plus rare. La résistance aux antibiotiques augmente et nous épuisons rapidement nos options thérapeutiques.

Certaines souches bactériennes comme : *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, les Entérobactéries productrices de BLSE (Béta-lactamases à spectre étendu), etc., susceptibles de provoquer des infections graves en médecine humaine sont devenues résistantes à la plupart des traitements disponibles et très peu d'options thérapeutiques prometteuses sont en cours de développement pour prendre le relais [1]. C'est dans cette optique que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a publié en début 2017, sa première liste « d'agents pathogènes prioritaires » résistants aux antibiotiques, énumérant 12 familles de bactéries contre lesquelles elle juge urgent de développer de nouveaux antibiotiques en raison des risques que fait peser leur résistance aux traitements actuels. Cette liste a été établie pour essayer d'orienter et promouvoir non seulement la recherche-développement de nouveaux antibiotiques mais aussi et surtout pour lutter contre la résistance croissante aux antimicrobiens dans le monde.

La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel mais l'utilisation excessive ou inappropriée de ces molécules chez l'homme et chez l'animal contribue à amplifier le processus. Elle constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Elle entraîne également une prolongation des hospitalisations, une augmentation des dépenses médicales et une hausse de la mortalité. Selon l'OMS si aucune action n'est entreprise aujourd'hui, la quasi-totalité des antibiotiques actuels seront inefficaces d'ici 2050 pour prévenir et traiter les maladies humaines. Si nous ne prenons pas de mesures d'urgence,

nous entrerons bientôt dans une ère post-antibiotique dans laquelle des infections courantes et de petites blessures seront à nouveau mortelles. Aux vues de ces circonstances, l'OMS a mis en place un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. Ce plan d'action a été approuvé par l'Assemblée mondiale de la santé en mai 2015 et vise à préserver notre capacité de prévenir et de traiter les maladies infectieuses à l'aide de médicaments sûrs et efficaces.

L'expansion de la résistance des entérobactéries aux céphalosporines de troisième (3^{ème}) génération a constitué l'un des faits les plus marquants des deux dernières décennies en matière d'antibiorésistance humaine ou animale [2]. Les céphalosporines sont considérées comme des antibiotiques critiques, particulièrement générateurs de résistances bactériennes [3].

Les céphalosporines appartiennent à la classe des Béta-lactamines et constituent l'une des trois familles d'antibiotiques les plus utilisées. Jadis, leur efficacité était incontestable, mais cet « âge d'or » a été de courte durée puisque les bactéries se sont rapidement adaptées, développant de nombreux mécanismes de résistances. De plus, il est aujourd'hui bien admis que l'utilisation non contrôlée de ces molécules n'est pas sans conséquences.

L'un des moyens de lutte contre la résistance aux antibiotiques est la promotion de leur usage rationnel. Au Mali, nous ne disposons que de très peu d'informations sur le niveau de prescription des céphalosporines. A notre connaissance et en référence à la littérature consultée, aucune étude ne traite de façon spécifique la prescription des céphalosporines. Néanmoins beaucoup de travaux ont été réalisés sur la prescription des antibiotiques en général. A cet effet, l'étude menée en 2014 par **EPOTE EWANE** [4] à la pharmacie hospitalière du CHU Point G avait observé que la famille des Béta-lactamines était la plus prescrite avec 54,90% parmi les antibiotiques. De l'analyse de ces résultats, il ressort que la prescription des céphalosporines représente 41,87% des prescriptions de Béta-lactamines.

La prescription des antibiotiques obéit à des critères dont le respect permet de retarder l'émergence des résistances des germes à ces antimicrobiens. Il est donc urgent d'évaluer l'utilisation des antibiotiques en général et des céphalosporines en particulier pour participer aux actions de l'OMS en matière de lutte contre la résistance aux antimicrobiens (RAM). C'est dans ce contexte que s'inscrit cette thèse.

OBJECTIFS

❖ Objectif général

Analyser la prescription des céphalosporines dans le district de Bamako.

❖ Objectifs spécifiques

- ✓ Evaluer la qualité de la prescription des céphalosporines ;
- ✓ Etudier le fondement de la prescription des céphalosporines ;
- ✓ Examiner la délivrance des céphalosporines dans les officines ;
- ✓ Recenser les céphalosporines les plus prescrites ;
- ✓ Identifier les insuffisances liées à la prescription.

2. GENERALITES

2.1 RAPPEL SUR LES BETA-LACTAMINES

2.1.1 GENERALITES ET HISTORIQUE

L'avènement des bêta-lactamines en médecine humaine et vétérinaire a ouvert l'ère de l'antibiothérapie. Il a complètement révolutionné le pronostic de certaines maladies et entraîné une réduction importante de la mortalité associée aux infections.

Les bêta-lactamines constituent un ensemble d'antibiotiques antibactériens d'origine naturelle ou semi-synthétique, qui possèdent en commun un amide cyclique à quatre sommets appelé azétidin-2-one ou cycle β -lactame (figure 1).

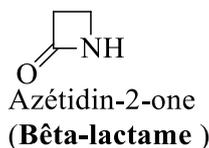


Figure 1 : Structure chimique du noyau β -lactame

Le concept de l'antibiothérapie a été établi par les recherches d'Alexander Fleming en 1928. Il s'aperçut que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes oubliées avaient été contaminées par les expériences de son voisin de pailleuse qui étudiait le champignon *Penicillium notatum*, et que celui-ci inhibait leur reproduction. Malheureusement, il n'a pu démontrer la valeur thérapeutique de cette substance en raison de l'instabilité de la molécule et de la difficulté d'extraction de la forme active [5].

Ce sont les travaux de Howard W. Florey et Ernst Chain, en 1940, qui menèrent à l'utilisation thérapeutique de la pénicilline. Ce qui a valu un prix Nobel de physiologie et de médecine à Chain, Fleming et Florey en 1945.

2.1.2 CLASSIFICATION

Les bêta-lactamines ou antibiotiques à noyau bêta-lactame sont classées en fonction de leur structure chimique. Elles possèdent en commun le noyau β -lactame (figure 1). Selon que ce noyau soit associé ou non à des penta ou hexacycles, hétéroatomiques ou non, on distingue cinq (5) classes de β -lactamines (figure 2) :

- ▶ **les Pénicillines** : le noyau β -lactame est associé à un cycle **thiazolidine** pour former le « **noyau péname** » ;
- ▶ **les Céphalosporines** : le cycle thiazolidine est remplacé par un cycle **dihydrothiazine** pour obtenir le « **noyau céphème** » ;
- ▶ **les Monobactames** : β -lactame à noyau monocyclique possédant un groupement **sulfonyle** ;
- ▶ **les Carbapénèmes ou Thiénamycines** : diffèrent des pénicillines par la présence d'une double liaison et l'absence de soufre dans le cycle thiazolidine. Le noyau β -lactame est associé à un cycle **dihydropyrrole** pour former le « **noyau carbapénème.** »
- ▶ **les inhibiteurs des β -lactamases** : ont une structure proche des pénicillines. Ils ont une activité bactéricide très faible mais en se liant de manière covalente aux β -lactamases, ils inhibent et restaurent l'activité des β -lactamines.

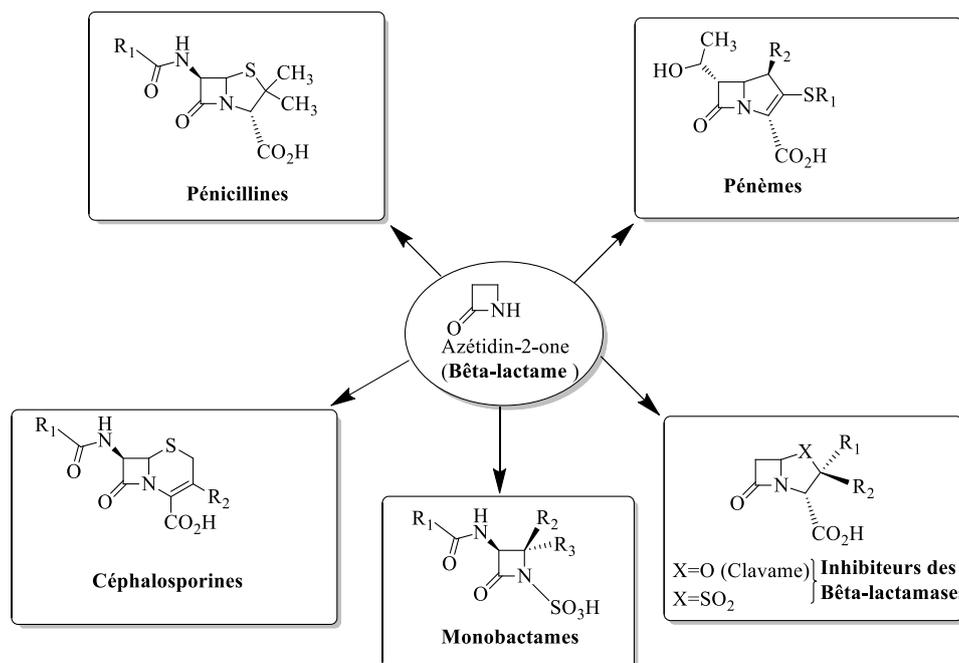


Figure 2 : Structures générales des principales classes de β -lactamines

Les carbapénèmes (Thiénamycines) et les inhibiteurs des β -lactamases sont des analogues structuraux des pénicillines.

L'association du noyau β -lactame à d'autres hexacycles hétéroatomiques ou non, conduit aux analogues structuraux des céphalosporines (figure 3).

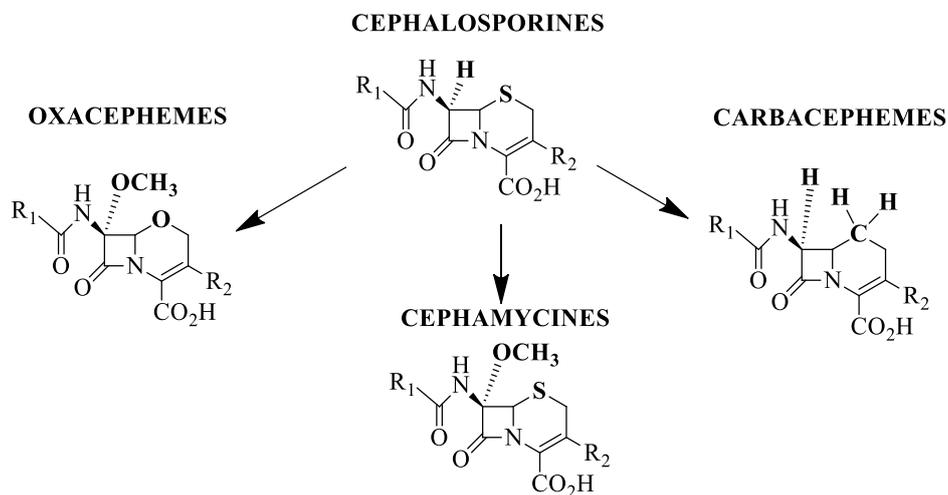


Figure 3 : Céphalosporines et analogues

2.1.3 MECANISME D'ACTION

2.1.3.1 Rappel de la structure bactérienne :

Les bactéries sont des cellules procaryotes (unicellulaires), de petites tailles, de morphologies variables qui présentent des caractéristiques propres.

Une cellule bactérienne est composée d'éléments constants (présents chez presque toutes les bactéries) et d'éléments facultatifs (observés ou non en fonction des espèces) (figure 4) [6].

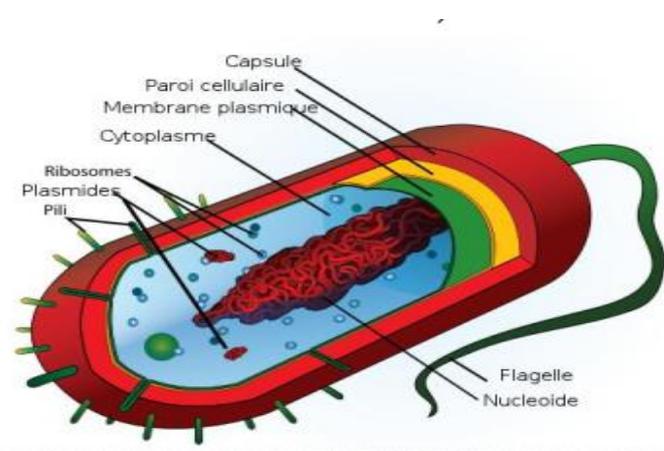


Figure 4 : Structure générale d'une bactérie

Dans le cadre de cette thèse, nous ne décrivons que les éléments relatifs à la paroi bactérienne.

Paroi bactérienne : la paroi bactérienne permet de distinguer 2 grands types de bactéries, mis en évidence grâce à la coloration dite de Gram : les bactéries “Gram positif” et les bactéries “Gram négatif”(figure 5). Cette paroi est une enveloppe rigide assurant l’intégrité de la bactérie, donc responsable de la forme des cellules. Elle protège la bactérie contre les variations de pression osmotique intra-cellulaire (5-20 atmosphères). Elle est absente chez les Mollicutes (*Mycoplasma*). La paroi confère à la bactérie sa forme et sa résistance en milieu hypotonique.

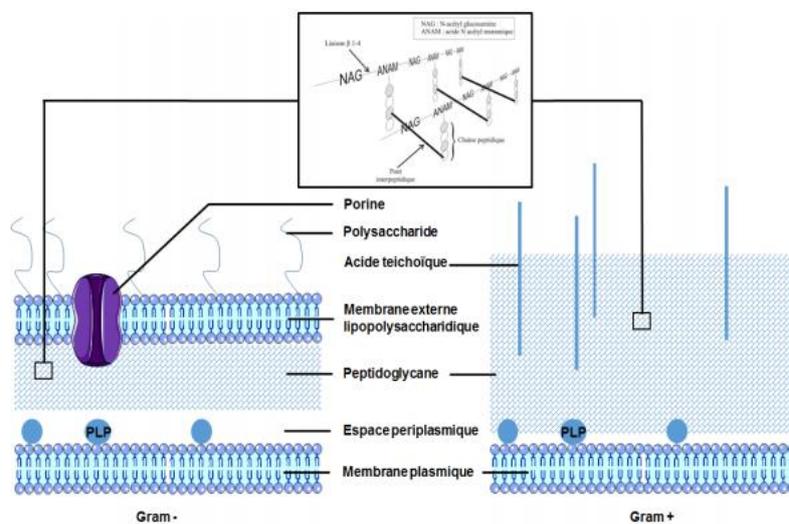


Figure 5 : Structure de la paroi bactérienne

Le peptidoglycane :

C’est le composant principal de la structure de la paroi bactérienne. C’est aussi un réseau tridimensionnel de chaînes polysaccharidiques composé [7] :

- d’acide N-acétylmuramique (NAM) et de N-acétylglucosamine (NAG)
- de **chaînes latérales peptidiques** (le plus souvent tétra-peptide) fixées sur l’acide muramique.
- de **ponts inter-peptidiques**.

L’assemblage final de ces unités, processus appelé transpeptidation, est catalysé par des enzymes appelées protéines liant la pénicilline (PLP), qui sont impliquées dans la biosynthèse de la paroi bactérienne (Figure 6) :

- glycosyltransférases : assurent la construction de la chaîne des glycanes -NAM-NAG-NAM- (élongation) ;

- transpeptidases : placent les ponts peptidiques entre les chaînes (réticulation) ;
- carboxypeptidases : inhibent la formation des ponts peptidiques (rôle de régulation) ;
- autolysines : jouent un rôle dans la dégradation de la structure.

L'enzyme responsable de la formation des liens peptidiques croisés entre les chaînes de polysaccharides formant le peptidoglycane est la D-ala-D-ala-transpeptidase (DD-transpeptidase). Cette catalyse se déroule en deux étapes et débute par l'acylation de l'enzyme à un premier peptide. Lors de la seconde étape, un deuxième peptide est lié au premier par condensation peptidique, libérant ainsi l'enzyme.

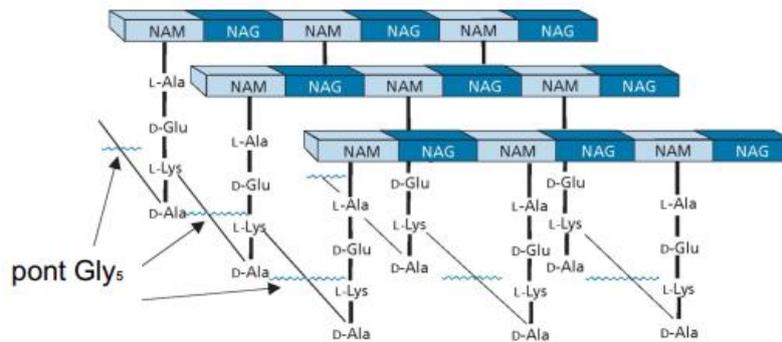


Figure 6 : Structure tridimensionnelle du peptidoglycane

Le peptidoglycane de la bactérie est en perpétuel remaniement car il résulte d'un équilibre dynamique fragile entre activité de synthèse (PLP) et d'hydrolyse à bas niveau (autolysines). Toute rupture de cet équilibre, par inhibition des PLP, puis activation des autolysines, est néfaste à la bactérie [8].

2.1.3.2 Mode d'action :

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques bactéricides qui inhibent la biosynthèse de la paroi bactérienne [9]. Les PLP, enzymes intervenant dans la biosynthèse du peptidoglycane, constituent leur cible.

Les β -lactamines rejoignent les PLP au niveau de l'espace périplasmique. Pour les bactéries à Gram positif, la pénétration est aisée car le peptidoglycane est perméable aux petites molécules (sauf *Streptococcus faecalis*). En revanche, pour les bactéries à Gram négatif, il existe une « membrane externe », située à l'extérieur du peptidoglycane, et la pénétration est conditionnée par des protéines appelées « porines » dont l'assemblage délimite des « pores » ou points de pénétration.

Les bêta-lactamines inhibent principalement les transpeptidases impliquées dans la dernière étape de réticulation du peptidoglycane par analogie structurale avec leur substrat naturel, le dipeptide D-alanine-D-alanine qui termine les chaînes polypeptidiques des précurseurs du peptidoglycane (**effet bactériostatique**). Cette inhibition s'effectue par liaison covalente aux résidus sérines des peptidases (rôle du noyau β -lactame).

L'**effet bactéricide** fait suite à l'arrêt de la croissance de la paroi bactérienne et met en jeu le système des autolysines, qui dégradent le peptidoglycane des bactéries en phase de croissance. Ainsi, la rupture de l'équilibre dynamique entre la construction du peptidoglycane et son réarrangement par les autolysines va se faire en faveur des autolysines entraînant la mort de la bactérie.

La fixation des bêta-lactamines sur les PLP entraîne donc un effet bactériostatique

(Arrêt de croissance)



Cet arrêt de croissance des bactéries conduit à une levée d'inhibition des autolysines



Lyse bactérienne : effet bactéricide (temps dépendant)

2.1.4 RESISTANCE AUX β -LACTAMINES

La résistance bactérienne se définit par la capacité d'un micro-organisme à se développer en présence d'un agent antimicrobien, dont l'action empêche ou ralentit normalement sa croissance. Ce phénomène de résistance résulte initialement d'un processus normal de sélection naturelle et est à l'origine de la coexistence de bactéries et champignons producteurs d'agents antimicrobiens avec d'autres micro-organismes dans un même environnement [10].

Une bactérie est considérée comme résistante à un antibiotique quand la concentration de cet antibiotique au site de l'infection n'est pas suffisamment élevée pour inhiber la multiplication de cette bactérie ou la tuer [11].

2.1.4.1 Types de résistance :

Les bactéries sont soit naturellement sensibles aux β -lactamines (exemple : *Escherichia coli*), soit elles sont naturellement résistantes (exemple : les *entérocoques* sont toujours résistants aux céphalosporines), soit elles ont une résistance acquise [12]. On distingue deux types de résistance.

► Résistance naturelle :

Une espèce bactérienne peut être résistante à un antibiotique du fait de sa structure ou de son métabolisme. On parle alors de résistance naturelle ou constitutionnelle et la souche est qualifiée de sauvage car non modifiée[13].

Ex : *Enterococcus faecalis* est naturellement résistant aux céphalosporines.

► Résistance acquise :

Les bactéries peuvent également acquérir des moyens nouveaux pour résister à l'action de tel ou tel antibiotique. On parle alors de résistance acquise. Ce terme est utilisé pour désigner des processus permettant à des bactéries appartenant à une espèce originellement sensible de devenir résistante à un ou plusieurs antibiotiques. Cette résistance acquise peut provenir d'une modification génétique par mutation (plutôt rare) ou de l'acquisition de matériel génétique étranger (transmission longitudinale) [14].

2.1.4.2 Mécanismes de résistance :

De manière générale, les bactéries utilisent différents mécanismes pour développer une résistance aux β -lactamines :

► **L'imperméabilité** : la perte ou la mutation d'une porine empêche la β -lactamine d'accéder aux PLP. Ce mécanisme se rencontre chez les bactéries à Gram négatif et leur confère une résistance aux β -lactames trop hydrophiles pour diffuser à travers la membrane externe (céphalosporines ; pénicillines à large spectre).

► **La mutation de la cible** : une altération des PLP peut réduire leur affinité pour les β -lactames. Ce type de mécanisme se retrouve dans les souches de staphylocoques dites "résistantes à la Méthicilline" (MRSA). Il implique la production d'une enzyme spécifique dénommée PLP2a de faible affinité pour ces antibiotiques, ce qui entraîne une résistance à l'ensemble de la classe des β -lactames et a donc une grande signification clinique. Chez les

pneumocoques, des modifications par mutation des PLP réduisent petit à petit l'activité des β -lactames, ce qui impose l'utilisation de doses croissantes en antibiotiques.

La résistance conférée par les PLP joue un rôle mineur chez les bactéries à Gram négatif.

► **L'efflux actif** : grâce à une pompe membranaire, la bactérie expulse l'antibiotique et l'empêche ainsi d'atteindre sa cible. Ce mécanisme se rencontre surtout chez *Pseudomonas aeruginosa*.

► **Inactivation enzymatique** : la sécrétion d'une β -lactamase (céphalosporinase) conduit logiquement à l'inactivation de l'antibiotique. On retrouve ce mécanisme à la fois chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Chez les entérobactéries, la production de β -lactamases est le mécanisme prédominant de résistance aux β -lactamines.

2.2 PRESENTATION DU GROUPE DES CEPHALOSPORINES

2.2.1 HISTORIQUE

Les céphalosporines sont une classe d'antibiotiques appartenant à la grande famille des Bêta-lactamines. Elles ont été découvertes en 1945 par un scientifique italien, le professeur Giuseppe Brotzu à Cagliari (Sardaigne). Il mit en évidence l'activité antibactérienne du filtrat d'un champignon dénommé *Cephalosporium acremonium*, isolé à partir d'eau de mer à proximité d'une bouche d'égout [15].

Les recherches ultérieures ont permis d'isoler trois antibiotiques produits par ce champignon :

- **la Céphalosporine P** : de nature stéroïdique (acide fusidique) ;
- **la Céphalosporine N** : qui sera appelée plus tard pénicilline N ;
- **la Céphalosporine C** : celle-ci a une activité sur les bactéries à Gram positif et sur la plupart des bactéries à Gram négatif. Elle est d'autre part résistante aux pénicillinases mais inactive *per os* et son activité antibactérienne était trop faible pour être utilisée en pratique courante.

Des études menées à partir de 1961, ont conduit à l'isolement d'un mutant de *Cephalosporium acremonium*, meilleur producteur de céphalosporine C [16].

C'est en 1956 que Abraham et Newton isolèrent la céphalosporine C et élucidèrent sa structure chimique [17]. A partir de cette structure originale, et en s'inspirant des précédents travaux réalisés sur les pénicillines, ils ont mis au point la préparation industrielle du squelette de base des céphalosporines : **l'acide 7-amino-céphalosporanique (7-ACA)**. Ce

qui a ouvert la voie aux céphalosporines d'hémisynthèse conduisant ainsi, en 1964, soit 20 ans après la première utilisation de la pénicilline chez l'homme, à l'utilisation en clinique d'une première céphalosporine : la Céfaloine. En médecine vétérinaire, la première céphalosporine utilisée fut mise au point en 1967 : la Céfalexine.

D'autres dérivés ont progressivement été découverts pour arriver à l'éventail actuel des céphalosporines.

Les structures de la Céphalosporine C et du 7-ACA sont présentées dans la figure 7.

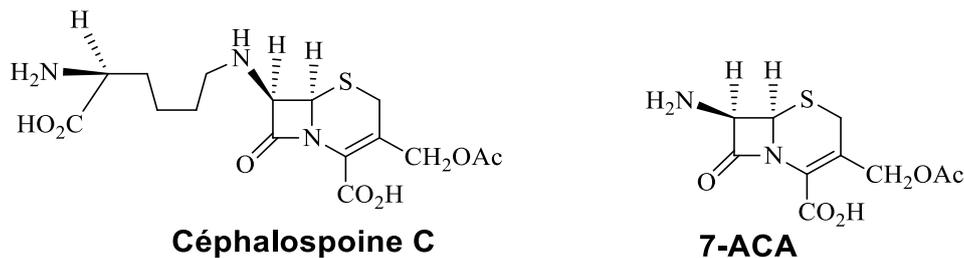


Figure 7 : Structures de la Céphalosporine C et de 7-ACA

2.2.2 STRUCTURE GENERALE ET RELATION STRUCTURE-ACTIVITE (RSA)

2.2.2.1 Structure générale des céphalosporines :

Les céphalosporines ont en commun la présence d'un noyau céphème, issu de la condensation d'un cycle Bêta-lactame et d'un cycle dihydrothiazine (figure 8).

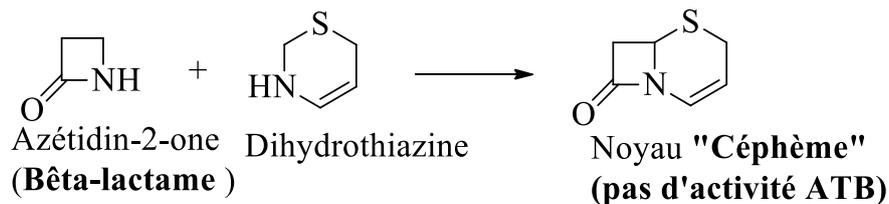


Figure 8 : formation du noyau céphème

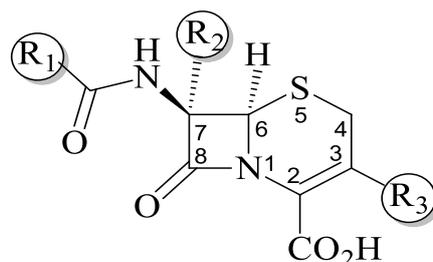


Figure 9 : Structure générale des céphalosporines

2.2.2.2 Relation structure-activité (RSA) : [18]

Il est possible de dégager quelques éléments structuraux qui conditionnent l'activité biologique et les paramètres pharmacocinétiques des céphalosporines.

- ◆ **Noyau β -lactame** : l'intégrité du cycle est indispensable à l'activité antibactérienne.
- ◆ **Fonction carboxylique** : permet la formation de sels, des esters (prodrogues). Cette fonction influe sur la pharmacocinétique.
- ◆ **Substituant en position 7 (R_1)** :

Le reste acylant R_1 en position 7 intervient pour modifier le spectre antibactérien et pour améliorer les concentrations minimales inhibitrices (CMI). Par ailleurs, la présence d'un substituant α -aminé sur le reste acylant, augmente la stabilité et rend le composé administrable par voie orale (reste α -amino-phénylacétique). Exemple : Céfalexine, Céfadroxil, Céfaclor, Céfatrizine, Céfradine.

La présence en position 7 d'un radical R_1 , constitué par un groupe hétérocyclique 2-aminothiazole, accroît l'activité vis-à-vis des germes à Gram négatif. Ce radical permet une acylation maximale et irréversible des transpeptidases, enzymes cibles impliquées dans la constitution de la paroi bactérienne.

La présence d'un groupe méthoxy-imino sur le reste acylant, augmente la stabilité vis-à-vis de l'activité hydrolytique des bêta-lactamases des Entérobactéries (Céfotaxime, Céfuroxime, Ceftriaxone, etc.).

- ◆ **La présence d'un groupe 7- α -méthoxy (R_2)**, comme pour les Céphamycines, est responsable du degré élevé de résistances aux bêta-lactamases.
 - $R_2 = H$: le plus souvent (Céphalosporines)
 - $R_2 = OCH_3$: les **Céphamycines** (Céfoxitine, Céfotétan), elles sont plus résistantes aux β -lactamases.
- ◆ **Groupement R_3 (en C_3)** : il détermine essentiellement les paramètres pharmacocinétiques de la molécule, mais peut également impacter sur l'activité antibactérienne :
 - ✓ **Atome de Cl en C_3** : augmentation de l'activité antimicrobienne (ex : Céfaclor) ;
 - ✓ **Radical Vinyl en C_3** : permet à la molécule de résister à l'hydrolyse acide de l'estomac tout en conservant l'activité antimicrobienne (ex : Céfixime).

L'activité antibactérienne, les paramètres pharmacocinétiques et la résistance aux diverses bêta-lactamases sont donc conditionnés par les différents éléments structuraux. Ces caractéristiques permettent de mieux comprendre la classification.

2.2.3 CLASSIFICATION ET SPECTRE D'ACTIVITE [18], [19]

Les céphalosporines peuvent être classées selon divers critères : structuraux, biologiques, bactériologiques, ou encore pharmacocinétiques.

Dans de nombreux ouvrages, une classification selon différentes générations est habituellement retrouvée. Ainsi, on distingue les céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} génération.

Dans ce document et dans un souci de simplification, nous présenterons les différentes générations de céphalosporines en précisant leur spectre d'action, après un rappel de leur classification selon les critères structuraux.

Les céphalosporines peuvent être classées en 4 grands groupes, selon les critères structuraux : Céphalosporines proprement dites, Céphamycines, Oxacéphèmes et Carbacéphèmes (voir section 2.1.2, pages 4-5).

2.2.3.1 Céphalosporines de première génération (C1G)

Les céphalosporines de 1^{ère} génération sont caractérisées par leur sensibilité à l'hydrolyse des céphalosporinases produites par de nombreux germes. Ce groupe comprend des molécules administrables par voie orale et par voie parentérale.

➤ C1G utilisables per os :

C'est un groupe qui comprend des molécules **α -aminées** au niveau de la chaîne latérale en position 7 : Céfalexine, Céfadroxil, Céfradine, Céfaclor et Céfatrizine (Annexe I).

La structure α -aminée confère par ailleurs à ces molécules un centre d'asymétrie supplémentaire et un caractère d'amino-acide donc amphotère (absorption duodénum).

➤ C1G à usage parentéral :

Chimiquement, elles comprennent deux groupes (Annexe II) :

► un premier groupe caractérisé par la présence du groupement **acétoxyméthyle en 3** et par des modifications de la chaîne acylaminée en 7 : Céfalotine, Céfapirine, Céfacétrile.

► un second groupe issu de la pharmacomodulation en 3 et 7 du squelette céphème : la Céfalaridine et la Céfazoline.

❖ **Spectre d'activité des C1G :**

Les C1G présentent un spectre d'activité large qui se rapproche de celui de l'association des pénicillines du groupe A et l'acide clavulanique. Elles sont actives sur la plupart des bactéries à Gram positif à l'exception des entérocoques et les SARM (*Staphylococcus aureus* résistants à la Méthicilline), et quelques bacilles à Gram négatif non producteurs de bêta-lactamases (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, etc.). Elles sont résistantes aux pénicillinases. Les C1G sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

2.2.3.2 Céphalosporines de deuxième génération (C2G)

Ce sont des molécules de structure variée, toutes caractérisées par la résistance aux bêta-lactamases. Ce groupe comprend :

- une céphalosporine **α -hydroxylée** : le Céfamandole, utilisée en thérapeutique sous forme d'ester formique, appelé nafate de Céfamandole (prodogue) ;
- une céphalosporine **α -alcoxyiminée** : le Céfuroxime, précurseur des produits de la 3^{ème} génération de céphalosporines ;
- une **céphamycine** : la Céfoxitine, caractérisée par un méthoxyle en 7 α et le groupement carbamoyloxyméthyle en 3. (Annexe II)

❖ **Spectre d'activité des C2G :**

Les C2G sont moins actives par rapport aux C1G sur les cocci à Gram positif. Leur spectre s'élargit vers les bactéries à Gram négatif (*Haemophilus influenzae*, et certaines entérobactéries). Elles sont résistantes aux pénicillinases et à certaines céphalosporinases.

Ces molécules sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Proteus vulgaris*.

2.2.3.3 Céphalosporines de troisième génération(C3G)

Les C3G sont actives à plus faible concentration (CMI basse) et résistent mieux aux bêta-lactamases. Elles présentent une pharmacocinétique favorable avec une bonne diffusion dans les sites inaccessibles jusque-là aux C1G et C2G : les concentrations thérapeutiques peuvent être atteintes aux posologies usuelles, avec pour certaines molécules, une demi-vie allongée.

La plus grande majorité des C3G sont utilisées par voie parentérale mais quelques molécules administrables *per os* sont proposées à la thérapeutique.

- ◆ **C3G utilisables *per os*** (Annexe III):
 - ✓ Céfixime : OROKEN® TAXIM-O®
 - ✓ Cefpodoxime-proxétil : ORELOX®
 - ✓ Céfotiam-héxétil : TEXODIL®
- ◆ **C3G à usage parentéral** (Annexe III):
 - ✓ Céfotaxime : KEFOTAX®
 - ✓ Ceftriaxone : CETAFOR®
 - ✓ Ceftazidime : BETAZIDIM®

Autres molécules : Cefsulodine, Céfopérazone, Ceftizoxime, Latamocef, Céfotétan (Céphamycine), etc.

Structuralement, la majorité des C3G possèdent en 7 un lien **oxime d'éther** (résistances aux β -lactamases) et un groupement **aminothiazole** (activité ATB).

On retrouve dans ce groupe, des céphalosporines proprement dites, des Céphamycines, des Oxacéphèmes.

❖ **Spectre d'activité des C3G :**

Leur spectre s'élargit vers les BGN par rapport aux C2G : entérobactéries multirésistantes, *Haemophilus*, *Neisseria*. Les C3G résistent à plus de céphalosporinases que les générations précédentes. Elles sont moins actives sur les germes à Gram positif que les C1G. Certaines molécules C3G sont particulièrement actives sur le bacille pyocyanique : *Pseudomonas aeruginosa* (Cefsulodine (activité sélective), Ceftazidime). Les céphalosporines de 3^{ème} génération sont dénuées d'activités sur les bactéries intra-cellulaires, les entérocoques, SARM et *Listeria*.

2.2.3.4 Céphalosporines de quatrième génération (C4G)

Les C4G ou céphalosporines à large spectre (comme on les appelle dans certains documents) sont un peu similaires aux C3G. Elles se démarquent par un gain d'activité sur les entérobactéries du groupe III : *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter freundii*, et une stabilité à plus de céphalosporinases. Les molécules de C4G utilisables en

thérapeutique sont : la Céfépime (SANPIME[®]), la Cefpirome, la Cefquinome (usage exclusivement vétérinaire) (Annexe IV).

❖ **Spectre d'activité des C4G :**

Les C4G sont actives sur les bactéries à Gram négatif, y compris *Pseudomonas aeruginosa* et les entérobactéries sécrétrices de céphalosporinases. Elles possèdent une meilleure activité sur les bactéries à Gram positif que les C3G, notamment sur les Staphylocoques et les Streptocoques. Elles ont une plus grande stabilité vis-à-vis des β -lactamases.

2.2.3.5 Céphalosporines de cinquième génération (C5G)

Leur intérêt réside surtout dans leur activité sur de nombreux germes à Gram positif, y compris *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM). L'usage des molécules actuellement disponibles est uniquement hospitalier et se fait par voie IV. Ce sont : Ceftaroline, Ceftobiprole et Ceftolozane (Annexe V).

❖ **Spectre d'activité des C5G :**

Les C5G ont une activité puissante sur les bactéries à Gram positif (y compris SARM).

Elles sont actives sur de nombreux BGN dont *Pseudomonas aeruginosa*. Elles sont résistantes aux céphalosporinases. Les C5G n'ont pas d'activité sur les bactéries à Gram négatif productrices de BLSE.

Les céphalosporines sont classées en génération. Chaque génération est constituée par des molécules de structures diverses.

2.2.4 ORIGINE ET PREPARATION [18]

Les céphalosporines sont produites par un champignon inférieur de la famille des Aspergillacées, du genre *Cephalosporium acremonium*. La céphalosporine C préparée par fermentation, est la seule molécule naturelle de la famille des céphalosporines proprement dites. Toutes les autres céphalosporines utilisées en thérapeutique sont des molécules d'hémisynthèse. Cependant, plusieurs représentants naturels ont été identifiés dans le groupe des Céphamycines (Céphamycine A, Céphamycine B, Céphamycine C, etc.). Ils sont produits par les Actinomycètes (Streptomyces).

Deux procédés principaux sont utilisés pour cela : l'hémisynthèse à partir de la céphalosporine C et l'hémisynthèse à partir des pénicillines. Ces procédés ne seront pas décrits dans ce document.

Les céphalosporines sont donc des dérivées semi-synthétiques, élaborées à partir de micro-organismes du genre *Cephalosporium*. Leur structure particulière, caractérisée par la présence de certains groupements chimiques leur confère diverses propriétés physico-chimiques.

2.2.5 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES [18], [20]

2.2.5.1 Propriétés physiques :

Les céphalosporines se présentent sous forme de poudres cristallines blanches ou légèrement jaunâtre, inodore.

La présence de deux carbones (carbones 6 et 7), voire trois carbones asymétriques dans le cas des céphalosporines α -substituées sur la chaîne en 7, est à l'origine d'un pouvoir rotatoire très souvent dextrogyre en solution aqueuse, ce qui permet une identification et un contrôle de la pureté. Les céphalosporines présentent donc une activité optique marquée en solution. Elles sont hydrosolubles, stables à la température ambiante et aux variations du pH.

La présence de système de doubles liaisons conjuguées explique leur absorption dans la lumière ultraviolette (UV) à une longueur d'onde maximale de l'ordre de 260 nm. Cette propriété permet leur identification et leur dosage par la Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance (H.P.L.C.). Par ailleurs, cette absorption est à l'origine d'une dégradation à la lumière, ce qui influe sur leurs conditions de conservation.

2.2.5.2 Propriétés chimiques :

→ Instabilité du cycle β -lactame (azétidin-2-one) :

Les céphalosporines sont caractérisées par une instabilité du noyau bêta-lactame. En effet, les céphalosporines sont sensibles à l'hydrolyse basique conduisant à l'ouverture de l'azétidin-2-one et à la formation de l'acide céphalosporoïque dénué d'activité antibiotique. Cette instabilité peut s'expliquer par la grande réactivité du carbonyle de l'azétidin-2-one (figure 10).

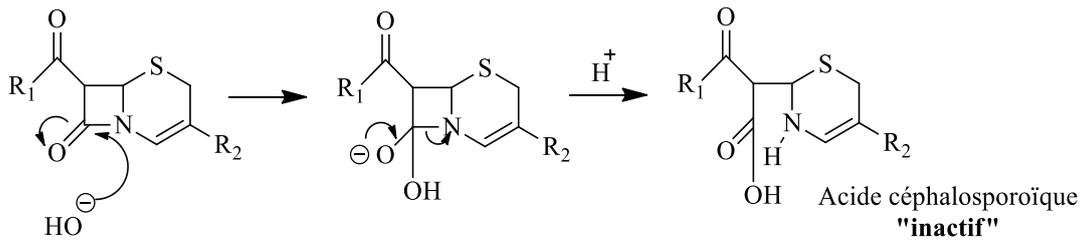


Figure 10 : Hydrolyse en milieu alcalin

Contrairement aux pénicillines, les céphalosporines sont beaucoup plus stables en milieu acide. Le noyau "**céphème**" des céphalosporines est beaucoup plus stable que le noyau "**pénème**" des pénicillines, ce qui leur permet de mieux résister à l'action de diverses β -lactamases. Cette meilleure stabilité est liée au fait que l'azétidin-2-one n'est plus fusionnée avec un cycle pentagonal (thiazolidine), mais hexagonal (dihydrothiazine).

→ **Caractère acide :**

En raison du carboxyle en position 2 couplé à une double liaison, les céphalosporines se comportent comme des acides α, β insaturés ($pK_a=1,5-2,7$). Ce caractère est important du point de vue galénique, il permet :

- ▶ la formation de sels sodiques hydrosolubles (usage parentéral) ;
 - ▶ la formation de « **prodrogues** » par estérification de la fonction acide carboxylique, destinées pour la voie orale ;
 - ▶ la formation de sels avec les amines (incompatibilité avec les amines (ex : **Aminosides**)).
- la fonction amide en C7 est instable et sensible à l'hydrolyse par des amidases bactériennes. Cette sensibilité diminue avec l'encombrement stérique en C7.

Les céphalosporines sont principalement utilisées en thérapeutique sous forme de sels de sodium hydrosolubles. Elles se caractérisent par un caractère acide, une stabilité du noyau "**céphème**" en milieu gastrique et une résistance à l'action de diverses β -lactamases. Ces différents éléments permettent de mieux comprendre leurs propriétés pharmacocinétiques.

2.2.6 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES [18], [19], [21]

A l'instar de tous les antibiotiques, une céphalosporine judicieusement choisie 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 pharmacocinétiques de l'antibiotique.

Ces paramètres varient non seulement d'une génération à une autre mais aussi d'une molécule à une autre.

→ **Résorption** :

Bien que les céphalosporines soient stables en milieu acide, donc en milieu gastrique, peu d'entre elles présentent une bonne résorption digestive. De ce fait, la voie parentérale est souvent préférée et un grand nombre de molécules ne sont administrables que par cette voie. Exceptionnellement, la Céfalexine présente une résorption digestive rapide et complète.

Certaines céphalosporines sont disponibles sous la forme d'une prodrogue estérifiée, libérant l'antibiotique dans le courant sanguin après clivage enzymatique. Exemple : Cefpodoxime-proxétil, Céfotiam-héxétil.

Les C1G orales présentent une meilleure biodisponibilité (environ 60% de la quantité administrée parvient à la circulation générale) que les C2G et C3G orales (40-50%).

→ **Diffusion** :

La distribution tissulaire est relativement bonne (Sphère ORL, poumons, foie, rein, etc.), surtout pour les céphalosporines injectables.

Les C3G ont la meilleure distribution et notamment dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), donc elles peuvent être indiquées dans les infections méningées à germes sensibles.

La plupart des céphalosporines ne traversent pas la barrière placentaire, en particulier toutes les C3G, donc utilisables chez la femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse. L'allaitement est possible mais il faut arrêter le traitement en cas de diarrhée ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

La grande majorité des céphalosporines sont faiblement liées aux protéines plasmatiques (20-30%) à l'exception de la ceftriaxone qui est fortement liée (80-90%).

→ **Métabolisme** :

Les céphalosporines subissent peu de biotransformations. D'une façon générale le métabolisme est hépatique (10-40%).

→ **Elimination** :

La courte demi-vie d'élimination 1 à 3 heures (à l'exception notable de la ceftriaxone) impose des administrations répétées : 2 à 6 prises par jour. La ceftriaxone possède une demi-vie nettement plus longue (6 à 8 heures) permettant des prises plus espacées (1 prise/jour). Cette propriété est due à une forte liaison de la ceftriaxone aux protéines et à une mauvaise reconnaissance par le transporteur des acides organiques au niveau des tubules rénaux.

L'élimination rénale se fait principalement sous-forme active, d'où la nécessité d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal. La Ceftriaxone et le Céfixime possèdent une élimination mixte biliaire et rénale, par conséquent utilisables chez l'insuffisant rénal et dans les infections biliaires.

2.2.7 MECANISME D'ACTION DES CEPHALOSPORINES

Comme toutes les bêta-lactamines, les céphalosporines sont des antibiotiques bactéricides dont la cible est la paroi bactérienne. Ce sont des antibiotiques temps-dépendants qui inhibent le peptidoglycane de la paroi bactérienne après fixation sur des enzymes cibles situées au niveau de la membrane cytoplasmique : les protéines de la liaison aux pénicillines (PLP). Le mécanisme d'action est détaillé dans la section 2.1.3.2 pages 7-8.

2.2.8 INDICATIONS [18], [22]

Les indications des céphalosporines sont liées à leur spectre antibactérien et varient de façon assez importante en fonction des générations, des molécules et des voies d'administration.

2.2.8.1 Indications céphalosporines orales :

Les indications des céphalosporines orales sont résumées dans le tableau I.

Tableau I : Principales indications des céphalosporines orales

Génération	Principales indications
C1G & C2G	- infections ORL (otites, sinusites) à <i>Haemophilus</i> notamment ; - infections pulmonaires communautaires à germes Gram positif ; - infections urinaires compliquées à entérobactéries ; - infections ostéo-articulaires, cutanées, etc. ; maladie de Lyme au stade précoce (stade I) (Céfuroxime-axétil)
C3G	- infections ORL (otites, angines, sinusites) récidivantes ;

	<ul style="list-style-type: none"> - infections urinaires compliquées ou non : cystites compliquées, pyélonéphrites aiguës simples, urétrites gonococciques, etc. - infections broncho-pulmonaires
--	--

2.2.8.2 Céphalosporines injectables :

Le tableau II illustre les principales indications des céphalosporines injectables.

Tableau II : Principales indications des céphalosporines injectables

Génération	Principales indications
C1G	Infections ORL, respiratoires, urinaires, ostéo-articulaires, cutanées, à l'exclusion des méningites. Utilisées aussi en antibioprofylaxie chirurgicale.
C2G	<ul style="list-style-type: none"> - Antibioprofylaxie chirurgicale ; - infections à germes sensibles à l'exclusion des méningites - septicémies (+ aminoglycoside).
C3G	<ul style="list-style-type: none"> - infections sévères à germes sensibles en particulier septicémie, endocardite et méningite (à l'exception des méningites à <i>Listeria</i>) ; - infections prostatique, biliaire, typhoïde (ceftriaxone) - infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Ceftazidime, Cefsulodine) ; - pneumonies nosocomiales précoces ; - infections urogénitales.
C4G	Infections graves, notamment nosocomiales : bactériémies, pneumonies sévères, pyélonéphrites, neutropénies fébriles, infections biliaires, infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
C5G	<ul style="list-style-type: none"> - Infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPM) ; - pneumonies communautaires et nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (non infériorité non démontrée) ; - infections intra-abdominales compliquées - pyélonéphrites aiguës - infections urinaires compliquées.

2.2.9 CONTRE-INDICATIONS [18], [22]

Les céphalosporines ne doivent jamais être utilisées :

- en cas d'antécédents d'allergie aux céphalosporines ;
- en cas d'insuffisance rénale sévère ;
- chez l'enfant de moins de 30 mois pour les formes injectables IM (intra-musculaire).

2.2.10 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI [18], [23]

- Chez les patients allergiques à d'autres β -lactamines, il faut tenir compte de la possibilité d'allergie croisée surtout avec les pénicillines (5-10% des cas). La prescription des céphalosporines nécessite donc un interrogatoire préalable.
- En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'adapter la dose quotidienne en fonction de la clairance à la créatinine.
- Les céphalosporines parentérales peuvent contenir une quantité conséquente de sels sodiques : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

2.2.11 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES [18], [24]

Les céphalosporines peuvent interagir avec certaines substances comme :

- L'alcool : **effet antabuse** avec les céphalosporines à substituant *N*-methylthiométhyltétrazole (Céfamandole, Céfazoline, Céfotiam, Cefménoxime, Latamoxef). Cet effet peut être observé pendant 2-5 jours après l'administration de la céphalosporine.
- Les agents potentiellement néphrotoxiques tels que les Aminosides, les Polymyxines, le Furosémide (diurétique de l'anse) : accroissement du risque de la toxicité rénale. Il est prudent de surveiller la fonction rénale pendant le traitement.
- Anticoagulants oraux : potentialisation de l'effet (risque hémorragique). La surveillance de l'INR (International Normalized Ratio) est nécessaire pendant et après le traitement.
- Les antihistaminiques H2 (Ranitidine) et les antiacides (hydroxyde d'aluminium et de magnésium, bicarbonate de sodium) : diminution de la biodisponibilité des céphalosporines orales par inhibition de la résorption digestive. Le respect d'un intervalle de 1 à 2 heures entre les prises est important.

- Contraceptifs oraux : diminution de l'efficacité du contraceptif oral. Le traitement antibiotique, en diminuant la flore intestinale, peut réduire la résorption des stéroïdes dans le cycle entéro-hépatique.

2.2.12 EFFETS INDESIRABLES [18], [22]

En général, les céphalosporines sont des molécules bien tolérées et entraînent peu d'effets secondaires.

► **Survenue d'accidents allergiques** (moins fréquent par rapport aux Pénicillines) : il a été rapporté une allergie croisée avec les pénicillines (5-10% des cas) : urticaire, prurit, rash, fièvre, œdème de Quincke voire choc anaphylactique. La conduite à tenir dans ce cas est l'arrêt immédiat du traitement et si nécessaire l'administration de corticoïdes et d'antihistaminiques.

► **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, diarrhées, colites pseudo-membraneuses

► **Manifestations néphrologiques** surtout avec les C1G à fortes doses ou si association avec aminosides, diurétique (furosémide). Dans ce cas il est nécessaire de surveiller la fonction rénale.

► **Troubles de la coagulation et un effet antabuse** sont retrouvés avec les molécules comportant le radical N-methylthiométhyltétrazole (Céfamandole, Céfopérazone, Céfotétan, Cefménoxime, Latamoxef).

► **Réactions d'intolérance locale** :

✓ Les injections IM sont en général mal tolérées : gêne, douleur au point d'injection, c'est pourquoi un anesthésique local (lidocaïne) est souvent associé aux céphalosporines injectables par voie IM.

✓ Douleurs au point de l'injection par voie IV : inflammation des veines (Phlébite).

► **Troubles neuropsychiques rares** : céphalées, confusion, convulsion. Ces troubles sont dépendants des concentrations tissulaires et plasmatiques en antibiotique (prudence chez l'insuffisant rénal).

2.2.13 UTILISATION PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT [25]

Céphalosporines et grossesse :

La prescription d'une antibiothérapie chez la femme enceinte impose de tenir compte de la mère et du fœtus. Une meilleure connaissance de la pharmacocinétique, la toxicité potentielle et les risques tératogènes de ces médicaments est indispensable pour optimiser l'efficacité et l'innocuité du traitement antibiotique. L'utilisation des céphalosporines est possible quel que

soit le terme de la grossesse mais il est recommandé d'utiliser la **Céfazoline** au-delà du 1^{er} trimestre.

Céphalosporines et allaitement :

L'usage des β -lactamines en cours d'allaitement est très répandu et bien toléré :

- Quelques rares effets transitoires et peu sévères ont été rapportés chez des enfants allaités de mères sous β -lactamines (diarrhée, éruption, etc.) mais ces observations étant mal documentées, aucun lien de causalité avec le traitement maternel ne peut être établi.

De manière générale, le passage des β -lactamines dans le lait maternel est très faible (moins de 1% de la dose pédiatrique de la molécule, en mg/kg).

En pratique, l'ensemble des céphalosporines pourront être utilisées pendant l'allaitement, quelle que soit la voie d'administration mais l'arrêt du traitement s'impose en cas de diarrhée ou d'éruptions cutanées chez le nourrisson.

2.3 L'ORDONNANCE ET LES REGLES DE PRESCRIPTION [26] [27]

On appelle prescription médicamenteuse, l'acte par lequel un professionnel de santé indique à un patient le médicament qu'il lui conseille.

Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Le médecin peut donc prescrire ce qu'il veut dans les limites de la loi, de ses compétences et des connaissances scientifiques.

Les prescriptions doivent obéir à certaines règles. Elles doivent informer le patient, les praticiens susceptibles d'intervenir (notamment le pharmacien), et les organismes sociaux chargés des remboursements. En ce qui concerne les médicaments, elles sont la condition de délivrance des produits inscrits sur une liste.

Une prescription est étroitement encadrée par un certain nombre de règles juridiques et économiques, et elle engage la responsabilité morale, professionnelle, et juridique du prescripteur qui doit la signer.

L'ordonnance médicale est le document permettant au patient de connaître son traitement et au pharmacien de le lui délivrer.

Un examen médical consciencieux est le préalable obligatoire de toute ordonnance, y compris pour le renouvellement de la prescription.

Toute prescription médicamenteuse doit être faite sur une ordonnance, dont les **règles de rédaction** doivent être respectées scrupuleusement, à commencer par l'identification précise du prescripteur. Une ordonnance doit être lisible (au mieux dactylographiée), datée et signée par son auteur. Elle doit comporter les informations suivantes :

- Identification du prescripteur : nom, adresse, qualité
- Identification du patient : nom, prénom, âge, sexe, taille/poids si nécessaire
- Médicament(s) : DCI ou nom commercial, forme, posologie et mode d'emploi, la quantité prescrite ou la durée de traitement
- Mention telle que « à renouveler » ou « à ne pas renouveler »
- La signature, de façon à ne pas laisser d'espace résiduel
- Date de la prescription.

L'ordonnance peut comporter d'autres prescriptions : soins infirmiers et paramédicaux, examens complémentaires, hospitalisation, transports, etc. Elle peut aussi comporter une partie diététique, des conseils d'hygiène de vie et, d'une manière générale, tout ce qui peut contribuer à la compréhension et au bon suivi du traitement.

Lorsque l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée à un nouveau médicament pouvant présenter quelque danger pour les utilisateurs, ce médicament est inscrit sur une liste, dite des « substances vénéneuses ». Il existe actuellement des listes, anciennement appelées des tableaux. A chaque liste correspond une réglementation minutieuse et stricte concernant la présentation, la prescription et les conditions de circulation et de détention de ces produits. Il existe donc deux listes pour les médicaments : **liste I** et **liste II**.

Les médicaments de la liste I, dits anciennement « toxiques », ont une toxicité intrinsèque forte, Ils peuvent provoquer des effets toxiques ou indésirables graves doses dépendants. Leur administration demande une surveillance médicale et ils peuvent présenter des risques sérieux de potentialisation avec d'autres médicaments couramment associés.

Les médicaments de la liste II, dits anciennement « dangereux », ont une toxicité intrinsèque plus faible. Leur administration peut s'accommoder d'une surveillance médicale moins étroite. Les risques d'effets toxiques ou indésirables graves et les risques de potentialisation sont plus faibles.

Il existe aussi la liste des stupéfiants. Est inscrite sur cette liste, toute substance susceptible d'entraîner des toxicomanies. Toute production, fabrication, commerce, détention ou usage sont interdits, sauf autorisation spéciale, notamment pour les besoins pharmaceutiques.

L'ordonnance est facultative pour un médicament non classé et obligatoire pour un médicament classé. Si le médicament est classé, l'ordonnance doit obligatoirement être établie selon des règles de rédaction qui tiennent compte de ce classement.

Les céphalosporines sont classées dans la liste I.

2.4 BONNES PRATIQUES DE L'ANTIBIOTHERAPIE [20], [28]

La prescription d'une antibiothérapie exige une approche clinique préalable afin de préciser un diagnostic d'infection bactérienne avérée ou présumée. C'est sur la base d'un diagnostic clinique complété par des connaissances épidémiologiques que vont se fonder la décision et le choix d'une antibiothérapie.

Le prescripteur d'antibiotiques doit prendre en compte non seulement l'effet recherché sur l'infection des malades traités, mais aussi leurs effets sur l'écologie bactérienne et donc sur la collectivité.

Le bon usage des antibiotiques s'intègre dans une stratégie de contrôle des résistances bactériennes et de réduction de la transmission des bactéries résistantes. Ceci impose de réduire de façon massive les prescriptions d'antibiotiques, de mettre en place les outils de surveillance permettant de suivre l'évolution de ces résistances afin d'adapter au plus vite les stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Mais la réduction massive des prescriptions d'antibiotiques doit également s'accompagner d'une réflexion systématique et d'une rationalisation de nos choix en évitant les classes d'antibiotiques les plus sélectionnantes de bactéries multirésistantes notamment les **Céphalosporines**, les Fluoroquinolones et les Carbapénèmes.

2.4.1 Utilisation des antibiotiques :

Les antibiotiques sont employés en médecine à deux fins, soit à titre **curatif** soit à titre **prophylactique**.

► Utilisation à titre curatif :

Les antibiotiques sont essentiellement utilisés à des fins thérapeutiques pour lutter contre les maladies infectieuses bactériennes à germes sensibles.

L'indication de tout traitement antibiotique doit être réfléchi et justifiée. L'usage d'un antibiotique est à proscrire devant certaines situations, devant un cas de fièvre isolée, d'une infection virale, etc.

Aux vues de la toxicité de certains antibiotiques et de la pression de sélection qu'ils exercent sur les souches bactériennes résistantes, l'usage rationnel des antibiotiques demeure plus qu'une priorité.

► **Utilisation à titre préventif :**

L'antibioprophylaxie permet de prévenir certaines infections dans des conditions bien précises. Elle peut être chirurgicale ou non.

L'objectif de l'antibioprophylaxie chirurgicale est de s'opposer à la prolifération bactérienne afin de diminuer le risque d'infection postopératoire. La consultation préopératoire représente un moment privilégié pour décider de la prescription d'une antibioprophylaxie en chirurgie. Il est possible de définir selon le type d'acte chirurgical prévu, le risque infectieux qui s'y rapporte (et donc la nécessité ou non d'une antibioprophylaxie).

L'antibioprophylaxie non chirurgicale peut s'avérer utile pour la prévention des surinfections bactériennes dans certaines viroses chez les patients à risque (sujet âgé, immunodéprimé, insuffisant respiratoire, etc.), la prévention des rechutes du rhumatisme articulaire aigu, etc.

2.4.2 Critères de choix d'un antibiotique :

Le choix d'un antibiotique dépend de six critères principaux :

► **Critère bactériologique :**

L'identification du germe après prélèvement microbiologique et l'étude de sa sensibilité *in vitro* aux antibiotiques (Antibiogramme) sont du plus grand intérêt dans le traitement des infections sévères (septicémie, méningites, etc.) ou dans le cas d'infections susceptibles d'être dues à un germe multirésistant (infection nosocomiale).

L'antibiogramme consiste à déterminer le profil de sensibilité d'une bactérie à un panel d'antibiotiques. Il établit un lien avec les concentrations critiques qui déterminent les classes Sensible, Intermédiaire, Résistant, prédictives du succès ou de l'échec thérapeutique.

L'antibiogramme apporte une aide très importante au médecin pour choisir l'antibiotique à prescrire ; il peut ainsi être amené à changer de traitement au vu de ces résultats.

En l'absence du germe en cause, le choix de l'antibiotique repose sur les données cliniques et épidémiologiques en fonction des germes habituellement responsables de la pathologie préjugée et de leur sensibilité usuelle connue aux antibiotiques.

► **Critère pharmacocinétique :**

L'antibiotique choisi doit diffuser et être présent sous forme active au site de l'infection, à une concentration supérieure à sa CMI vis-à-vis du germe considéré. Il doit être choisi en fonction de ses caractéristiques de diffusion (méninges, os, poumons, etc.) ou d'élimination sous forme active (bile, urine).

► **Critères individuels :**

Le choix d'un antibiotique doit prendre en compte le terrain : femme enceinte, enfant, nourrisson, nouveau-né, personne âgée, insuffisant rénal ou hépatique, sujet allergique, immunodéprimé, etc.

En effet, ces situations peuvent entraîner des contre-indications ou des adaptations de posologie.

► **Critères toxicologiques :**

A efficacité égale, l'antibiotique le moins toxique doit être privilégié.

► **Critère écologique :**

Dans la mesure du possible, il faut privilégier l'antibiotique le moins sélectionnant. L'utilisation des antibiotiques à spectre étroit les plus adaptés sera préférée à celle des antibiotiques à spectre large plus fortement inducteurs de résistances.

► **Critère économique :**

A efficacité et tolérance égales, la préférence sera donnée à l'antibiotique le moins onéreux.

2.4.3 Monothérapie ou association :

Dans la majorité des cas une monothérapie peut suffire et doit être privilégiée chaque fois que cela est possible.

Cependant, dans certaines situations on peut être amené à associer plusieurs antibiotiques. Avant de prescrire une association, il est indispensable d'en préciser les objectifs et de vérifier si celle-ci répond aux indications reconnues lesquelles sont au nombre de trois :

► La première indication est d'élargir le spectre. Parfois l'infection est causée par plusieurs bactéries qu'on ne peut traiter par un seul antibiotique : exemple d'une perforation digestive, situation grave où l'on peut craindre à la fois une entérobactérie et des germes anaérobies résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G).

► La deuxième indication est justifiée par la prévention de l'émergence de résistance sous traitement. Ceci est surtout vrai pour certaines bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Morganella*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, pour lesquelles il faut éviter de prescrire une monothérapie.

De plus, du fait de l'émergence rapide de résistance sous traitement, certains antibiotiques ne doivent jamais être prescrits seuls : acide fusidique, colimycine, fosfomycine, rifampicine.

► La troisième indication est d'obtenir une synergie ainsi qu'une bactéricidie plus rapide. C'est l'objectif principal de l'association d'une β -lactamine à un aminoside pendant 2 à 5 jours dans les infections sévères. Exemple : Pathologies sévères telles que l'endocardite, l'aplasie profonde, etc.

La recherche d'une synergie est bénéfique dans le traitement des endocardites bactériennes, chez le patient neutropénique, dans les méningites à *Listeria monocytogenes* ou quand la bactéricidie est difficile à obtenir sur certaines espèces bactériennes comme *Pseudomonas aeruginosa* ou *Enterococcus*. Il faut cependant nuancer la pertinence d'une telle attitude.

2.4.4 Modalités d'administration :

La mise en œuvre d'une antibiothérapie nécessite le choix d'un antibiotique et de son schéma posologique, dont la voie d'administration est un élément déterminant. Les critères de choix sont multiples. Cependant le critère principal doit être l'efficacité thérapeutique, associée à un impact minimal en terme d'antibiorésistance, ces deux facteurs dépendent directement des conditions de contact entre les antibiotiques et les bactéries.

Pour qu'un traitement soit efficace, il faut que l'antibiotique choisi accède au contact des bactéries cibles présentes dans les sites infectieux, avec des concentrations lui permettant d'exercer son activité, tout en prévenant la sélection de souches résistantes au sein de la population du pathogène. L'existence d'échecs thérapeutiques à la suite de l'administration d'antibiotiques auxquels les bactéries sont normalement sensibles illustre l'importance de ce processus pharmacocinétique.

► **Voies d'administrations :**

Les antibiotiques peuvent être administrés à l'homme par plusieurs voies.

→ **La voie orale** : réservée aux infections à priori non sévères ou comme relais de la voie parentérale et aux antibiotiques présentant une bonne biodisponibilité (il est possible de débiter un traitement *per os* même dans des infections « plus sévères »).

Pour les patients non hospitalisés, la voie orale est la norme. Pour les patients hospitalisés, elle doit être privilégiée chaque fois que possible en raison des risques liés aux injections (douleur, infection nosocomiale, etc.) et dans le but de raccourcir les durées d'hospitalisation. Elle doit être utilisée d'emblée en l'absence de signes cliniques de gravité ou après une antibiothérapie par voie parentérale, dès que l'amélioration clinique est observée (généralement 48-72 h) et l'absence de troubles digestifs gênant la prise de médicaments ou l'absorption.

→ **La voie parentérale** est la mieux adaptée pour des infections sévères (perfusions courtes, parfois IV directe, perfusion continue, SC, IM) pour lesquelles des concentrations élevées d'antibiotiques sont nécessaires rapidement (septicémies, méningites, etc.). Elle est surtout indiquée quand le malade ne peut absorber les médicaments (coma, vomissements, dysphagie, etc.), quand l'antibiotique n'est pas absorbé par voie digestive (aminoglycosides, colistine, glycopeptides).

Il est indispensable de respecter les modalités d'administration préconisées pour chaque antibiotique.

→ **Les voies locales** sont justifiées par un accès plus massif et rapide de l'antibiotique au site infectieux, une distribution facilitée dans certains compartiments moins accessibles par voie sanguine et une moindre utilisation globale de matière active.

Elles sont nombreuses et sont entre autres : voie cutanée, voie oculaire, voie auriculaire, voie intra-articulaire, etc.

L'utilisation abusive de préparations pour usage local d'antibiotiques augmente le risque de sensibilisation.

Les céphalosporines actuellement disponibles ne sont administrables que par les voies orale et parentérale décrites précédemment.

► **Durée du traitement :**

Elle est fonction de chaque type d'infection. Elle doit être prescrite pour une durée de 48 à 72 heures dans un premier temps. Après réévaluation, elle sera poursuivie 7 à 10 jours dans la majorité des infections (une antibiothérapie adaptée ne doit pas être poursuivie inutilement, au-delà de 10 jours elle doit être justifiée).

→ **Mise en route du traitement** : dans la mesure du possible, le traitement ne doit débuter qu'après la réalisation des prélèvements microbiologiques afin de déterminer la sensibilité du germe aux antibiotiques et de choisir l'antibiotique le mieux adapté.

2.5 CADRE REGLEMENTAIRE DU SECTEUR PHARMACEUTIQUE EN REPUBLIQUE DU MALI [29]

Le secteur pharmaceutique du Mali comme dans la plupart des pays Africains est orienté par une Politique Pharmaceutique Nationale (PPN), axée surtout sur le médicament essentiel générique comme recommandé par l'OMS. La PPN du Mali, partie intégrante de politique nationale de la santé, a pour objectif général de garantir un accès équitable aux médicaments essentiels de qualité aux populations et de promouvoir leur usage rationnel.

Au Mali, le système de réglementation pharmaceutique est principalement organisé autour de trois (03) structures à savoir la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM), le Laboratoire National de la Santé (LNS) et l'Inspection de la Santé (IS).

Principes généraux de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

L'AMM ou enregistrement des médicaments répond à une prise de conscience de la nécessité de contrôler l'origine, la qualité, l'efficacité, l'innocuité voire le prix des produits pharmaceutiques qu'ils soient importés ou fabriqués localement.

Au Mali, « La cession à titre gratuit ou onéreux de tout médicament est soumise à l'autorisation de mise sur le marché (AMM)» tel que défini à l'article 2 du décret n°04-557/P-RM du 01 décembre 2004 portant AMM de médicaments à usage humain et vétérinaire ». L'AMM est octroyée par le Ministre en charge de la Santé et sa durée de validité est limitée à cinq (5) ans. L'AMM est renouvelable à la demande du détenteur. Le

médicament « candidat » à l'obtention d'une AMM est examiné à partir d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui, ce dossier est rédigé dans un format standardisé appelé format CTD (« *Common Technical Document* »), utilisé en Europe, aux Etats-Unis, au Maroc et dans l'espace UEMOA.

DEUXIEME PARTIE : MATERIEL ET METHODES

1. METHODOLOGIE

1.1 Cadre et lieu d'étude :

Notre étude s'est réalisée dans le District de Bamako au niveau des Centres de Santé de Références (CSRéf) et des Officines privées. Le District de Bamako est une ville située sur les rives du fleuve Niger dans une cuvette entourée de collines. La ville s'étend d'Ouest en Est sur 22 km et du Nord au Sud sur 12 km environ, pour une superficie de 267 km². Selon le Recensement Général de la Population et de l'Habitat (RGPH) de 2009, la ville de Bamako compterait environ 2 009 109 habitants. Bamako a été choisi en raison de ses caractéristiques socioéconomiques et démographiques.

1.2 Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude transversale qui a porté sur la prescription des céphalosporines dans le District de Bamako.

1.3 Période d'étude :

Cette étude s'est déroulée durant la période du 14 novembre 2017 au 13 mai 2018, soit une durée de 6 mois.

1.4 Population d'étude :

L'étude a porté sur toutes les ordonnances et autres prescriptions comportant au moins une céphalosporine.

1.5 Echantillonnage :

Avant de procéder à l'enquête proprement dite, nous avons répertorié les céphalosporines autorisées en République du Mali auprès de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) et dont la liste est disponible en Annexe VI.

➤ Critères d'inclusion :

- toutes les ordonnances comportant au moins une céphalosporine, prescrites dans les centres de santé enrôlés ;
- toutes les ordonnances et les autres prescriptions comportant au moins une céphalosporine reçues dans les officines de pharmacie choisies ;
- tous les prescripteurs ayant accepté participer à l'étude.

➤ **Critères de non inclusion :**

- les prescripteurs n'ayant pas accepté participer à l'enquête ;
- Les ordonnances des patients qui n'ont pas voulu adhérer à l'enquête.

➤ **Choix des établissements :**

Deux types d'établissements de santé ont été choisis pour cette étude :

- Deux (02) centres de santé de référence (CSRéf) ;
- Quatre (04) officines de pharmacie privées.

Ces établissements ont été choisis en raison de leur situation géographique. Ainsi, dans le souci de couvrir une grande partie du District de Bamako, nous avons retenu un (1) CSRéf et deux (2) Officines de pharmacie par rive. Les structures retenues sont :

- le Centre de Santé de Référence de la commune III (CSRéf CIII) ;
- le Centre de Santé de Référence de la commune V (CSRéf CV) ;
- l'Officine DANA DEMBELE située en Commune II ;
- l'Officine BOUGIE BA en Commune IV ;
- l'Officine du 2^e PONT en Commune V ;
- l'Officine SALAMATA en commune VI.

1.6 Collecte des données :

Les données ont été recueillies sur des fiches d'enquête appropriées que nous avons établies pour l'occasion (Annexe VII). Ces fiches ont été remplies par l'enquêteur. La collecte des données a été effectuée en deux (2) périodes différentes : dans un premier temps au niveau des CSRéf et en second lieu dans les Officines de pharmacie. L'enquête a duré six (6) mois, à raison de deux (02) mois par CSRef et deux (02) semaines par Officine de pharmacie.

Appréciation de la conformité de l'ordonnance :

L'ordonnance est le document qui permet au malade de connaître son traitement et au pharmacien de le lui délivrer en toute sécurité. Pour juger de la conformité de l'ordonnance, six (6) éléments devaient y figurer.

1. Identification du prescripteur : nom, adresse, qualification, numéro d'identification, etc.

2. Identification du malade : nom, prénom, âge, sexe, taille/poids si nécessaire
3. Caractéristiques du (des) médicament(s) : dénomination, forme, posologie et mode d'administration, c'est à dire la quantité prescrite ou la durée de traitement
4. Date de la prescription
5. Mention telle que « à renouveler » ou « à ne pas renouveler »
6. Signature du prescripteur apposée immédiatement en dessous de la dernière ligne, de façon à ne pas laisser d'espace résiduel.

Dans le cadre de cette étude, nous distinguerons deux catégories d'ordonnance :

► **ordonnances conformes** : toute ordonnance comportant obligatoirement les quatre premiers éléments ci-dessus énumérés : identification du prescripteur, identification du malade, caractéristiques du (des) médicament(s) et date de la prescription.

► **ordonnances non conformes** : toute ordonnance ne comportant pas l'un des quatre premiers critères ci-dessus énumérés.

1.7 Considération éthique :

Pour pouvoir mener notre étude dans les structures sélectionnées, nous avons obtenu au préalable :

- l'autorisation du doyen de la Faculté de Pharmacie (FAPH) ;
- l'accord des médecins chefs des CSRéf ;
- le consentement des prescripteurs ;
- l'autorisation du président de l'Ordre National des Pharmaciens du Mali ;
- l'aval des pharmaciens titulaires des officines et la coopération du personnel ;
- le consentement éclairé des patients ou préposés.

1.8 Saisie et analyse des données :

La rédaction a été effectuée à l'aide des logiciels Microsoft Word et Excel 2016. Le logiciel Epi info™ version 7.2.2.6 a été utilisé pour l'analyse des données.

Les structures chimiques des molécules ont été dessinées à l'aide du logiciel ChemBioDraw Ultra 12.0.

2. RESULTATS

Dans ce chapitre, nous présenterons dans un premier temps les résultats globaux qui sont relatifs au nombre total d'ordonnances collectées ainsi que leur répartition selon le type d'établissement et la structure d'étude. En second lieu, les résultats descriptifs seront présentés, lesquels se rapportent aux données démographiques ainsi qu'à l'évaluation de la prescription et de la dispensation.

2.1 RESULTATS GLOBAUX

Durant la période de notre étude, nous avons collecté 910 ordonnances comportant 9 molécules de céphalosporines différentes recensées 934 fois, toutes formes confondues.

→ Structures d'étude :

Le tableau III montre la répartition des ordonnances selon la structure d'étude.

Tableau III : Répartition des ordonnances par structure d'étude

Structures	Fréquence	Pourcentage
CSRéf CIII	263	28,90%
CSRéf CV	217	23,85%
PHARMACIE SALAMATA	110	12,09%
PHARMACIE 2e PONT	112	12,31%
PHARMACIE BOUGIE BA	102	11,21%
PHARMACIE DANA DEMBELE	106	11,65%
TOTAL	910	100%

La majorité des ordonnances ont été collectées au niveau du CSRéf de la Commune III suivi du CSRéf de la Commune V avec respectivement 28,90% et 23,85%.

→ Types d'établissement :

Le tableau IV montre la répartition des ordonnances selon le type d'établissement.

Tableau IV : Répartition des ordonnances selon le type d'établissement

Établissement	Fréquence	Pourcentage
CSRéf	480	52,75%
Officine	430	47,25%
Total	910	100%

Plus de la moitié des ordonnances enregistrées soit 52,75% ont été collectées dans les Centres de Santé de Référence (CSRéf).

2.2 RESULTATS DESCRIPTIFS

2.2.1 Données démographiques :

→ Le sexe du patient :

La figure 11 illustre la répartition des ordonnances selon le sexe du patient.

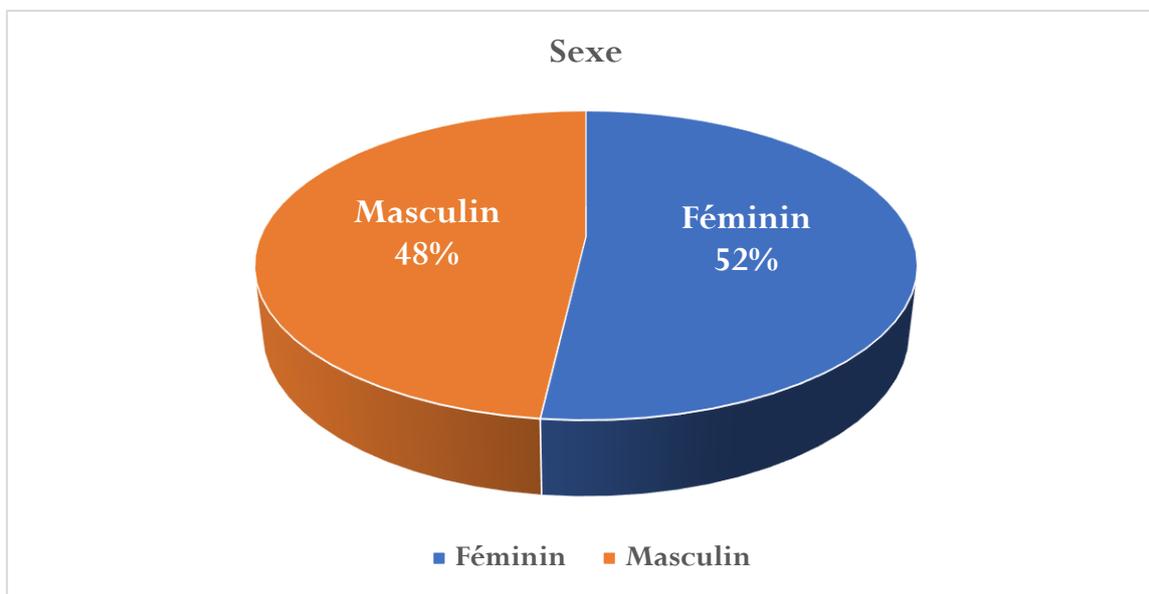


Figure 11 : Répartition des ordonnances selon le sexe du patient.

Le sexe féminin était le plus représenté avec un taux de 52%.

→ L'âge des patients :

Le tableau V détaille la répartition des ordonnances selon la tranche d'âge des patients.

Tableau V : Répartition des ordonnances selon la tranche d'âge

Tranche d'âge	Fréquence	Pourcentage
0-10 ans	468	51,42%
11-20 ans	68	7,47%
21-30 ans	140	15,38%
31-40 ans	81	8,90%
41-50 ans	51	5,60%
51 ans-plus	65	7,14%
*NR	37	4,72%
TOTAL	910	100%

*NR : non renseigné

Plus de la moitié des patients soit 51,42% était des enfants de 0 à 10 ans.

2.2.2 Fréquence de prescription

→ Molécules prescrites :

Le tableau VI montre les céphalosporines prescrites dans le district de Bamako.

Tableau VI : Répartition des céphalosporines selon leur fréquence de prescription (en Dénomination Commune Internationale DCI).

DCI	Fréquence	Pourcentage
Céfadroxil	66	7,06%
Céfalexine	13	1,39%
Céfazoline	6	0,64%
Céfixime	305	32,65%
Céfixime + Ornidazole	1	0,10%
Céfotaxime	36	3,85%
Cefpodoxime	64	6,85%
Cefpodoxime + Acide Clavulanique	1	0,10%
Ceftazidime	2	0,21%
Ceftriaxone	411	44,00%
Ceftriaxone + Sulbactam	6	0,64%
Céfuroxime	23	2,46%
TOTAL	934	100%

La Ceftriaxone et le Céfixime ont été les céphalosporines les plus prescrites avec respectivement des taux de prescription de 44,00% et 32,65%.

→ Génération de céphalosporines :

Le tableau VII montre la répartition des céphalosporines prescrites selon leur génération.

Tableau VII : Répartition des céphalosporines selon leur génération

Génération	DCI	Fréquence	Pourcentage
1 ^{ère} génération (C1G)	Céfadroxil	85	9,10%
	Céfalexine		
	Céfazoline		
2 ^{ème} génération (C2G)	Céfuroxime	23	2,46%
3 ^{ème} génération (C3G)	Céfixime	826	88,44%
	Céfixime + Ornidazole		
	Céfotaxime		
	Cefpodoxime		
	Cefpodoxime + A. Clav*		
	Ceftazidime		
	Ceftriaxone		
Ceftriaxone + Sulbactam			
	TOTAL	934	100%

*A. Clav : Acide clavulanique.

Les céphalosporines recensées au cours de cette étude appartenaient aux trois premières générations (C1G, C2G et C3G) du groupe. Les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) ont été largement les plus prescrites par rapport aux deux autres générations avec un taux de prescription de 88,44%.

→ **Formes galéniques :**

Les formes galéniques recensées pendant la période de l'étude sont illustrées sur la figure 12.

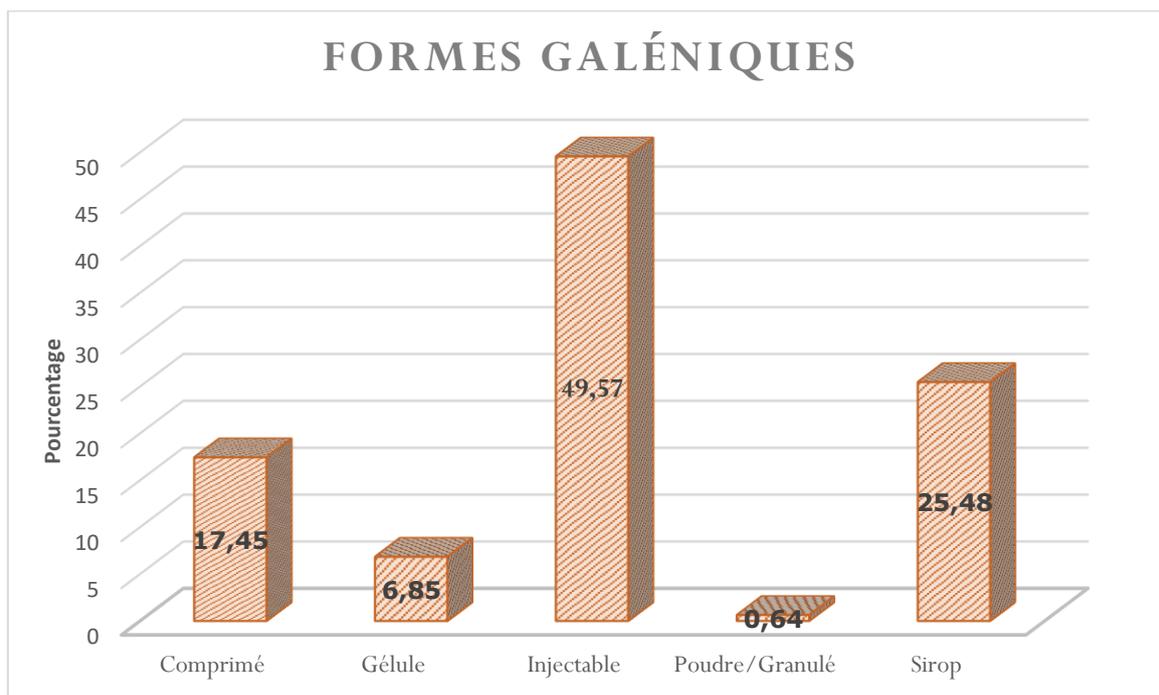


Figure 12 : Répartition des céphalosporines selon la forme galénique

Près de la moitié, soit 49,57% des céphalosporines prescrites, était sous forme injectable. Cette forme était suivie de la forme sirop qui représentait 25,48% des prescriptions.

→ **Voies d'administration :**

La figure 13 montre la répartition des céphalosporines selon la voie d'administration. Les céphalosporines que nous avons recensées au cours de cette étude n'étaient administrables que par deux voies : la voie orale et la voie parentérale.

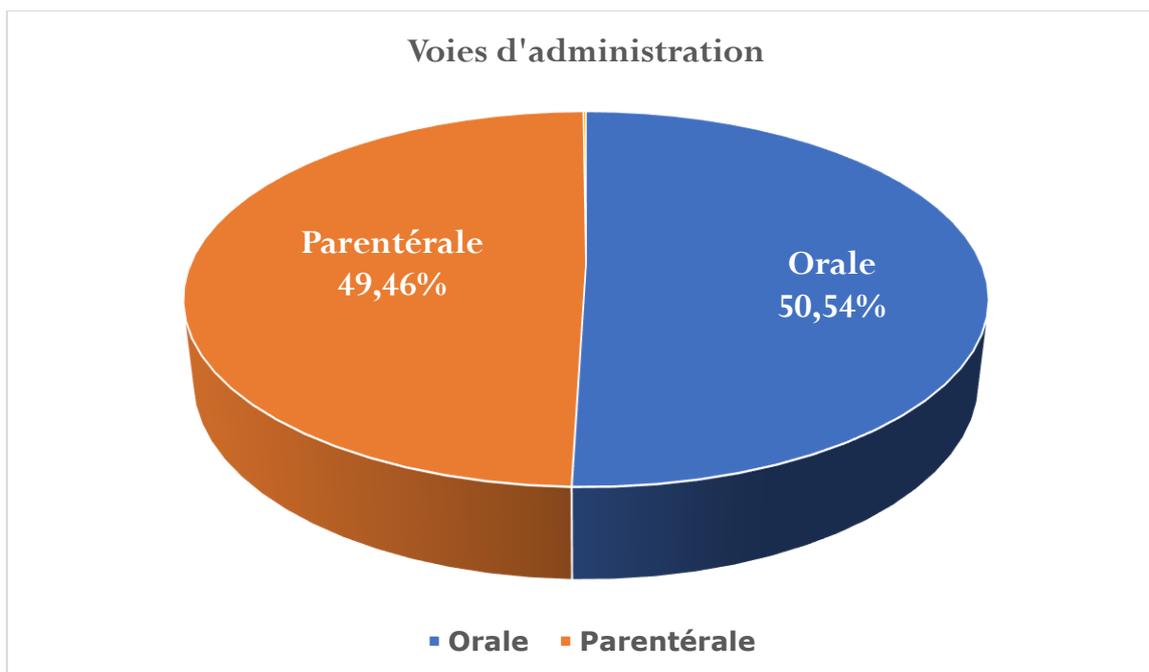


Figure 13 : Répartition des céphalosporines selon la voie d'administration.

Nous avons obtenu presque le même taux de prescription pour les deux voies d'administration, soient 50,54% pour la voie orale et 49,46% pour la voie parentérale.

2.2.3 Qualité de la prescription

→ Service de provenance :

Le tableau VIII récapitule la répartition des ordonnances selon le service de provenance.

Tableau VIII : Répartition des ordonnances selon le service de provenance

Service de provenance	Fréquence	Pourcentage
Médecine générale	146	30,42%
ORL	28	5,83%
Pédiatrie	240	50%
Urgences/Gynécologie	66	13,75%
TOTAL	480	100%

La moitié des ordonnances soit 50% provenait du service de pédiatrie.

→ **Conformité de l'ordonnance :**

Le tableau IX résume la répartition des ordonnances selon leur conformité.

Tableau IX : Répartition des ordonnances selon la conformité

Conformité de l'ordonnance	Fréquence	Pourcentage
Ordonnances conformes	784	86,15
Ordonnances non conformes	126	13,85
Total	910	100%

La plus grande majorité des ordonnances reçues soient 86,15% étaient jugées conformes.

→ **Titre du prescripteur :**

La répartition des ordonnances selon le profil du prescripteur est résumée dans le tableau X.

Tableau X : Répartition des ordonnances selon le profil du prescripteur

Profil du prescripteur	Fréquence	Pourcentage
Assistant(e) Médicale(e)	11	1,21%
Interne en médecine*	286	31,43%
Médecin	513	56,37%
Sage-femme	8	0,90%
Technicien supérieur de la santé	24	2,63%
Autres	8	0,90%
Non renseigné	60	6,59%
TOTAL	910	100%

*Interne en médecine : C'est un personnel médical en formation en médecine. Le plus souvent c'est un étudiant en fin de cycle qui prépare sa thèse ou qui est en stage de rotation dans un service.

Le profil de prescripteur de céphalosporines le plus représenté était celui des médecins avec un taux de 56,37%, suivi des Internes en médecine, 31,43%.

→ **Statut du médecin prescripteur :**

- La figure 14 montre la répartition des ordonnances selon que le prescripteur soit médecin généraliste ou spécialiste.

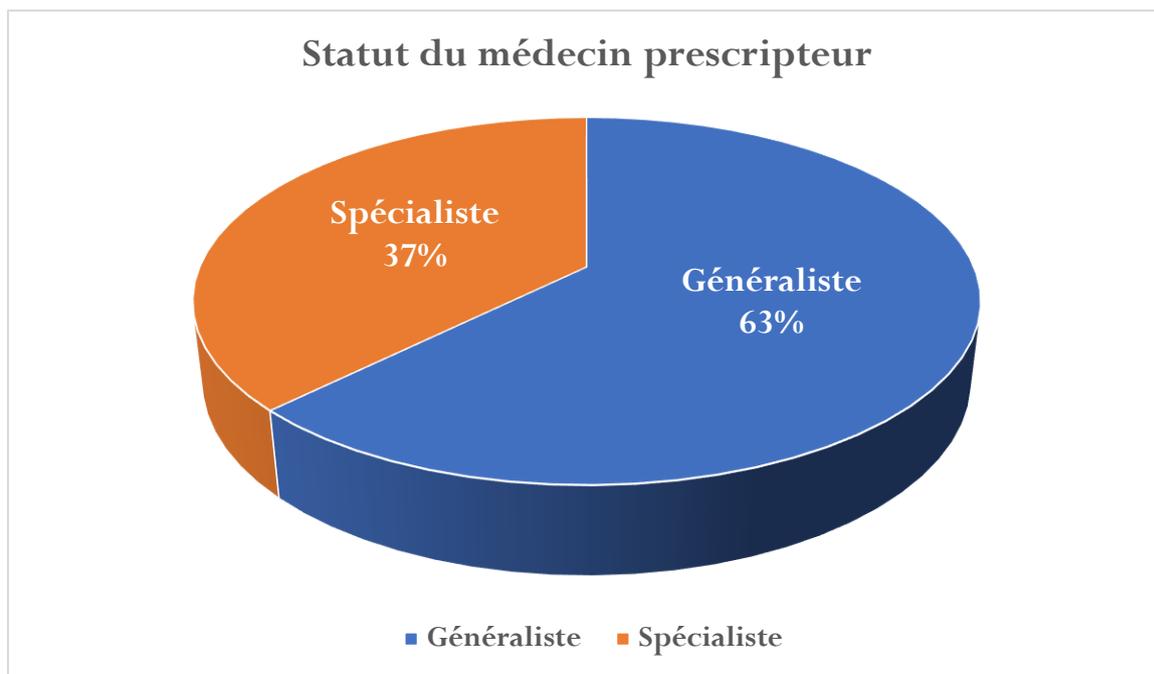


Figure 14 : Répartition des ordonnances selon le statut du médecin prescripteur

Les médecins généralistes ont été les plus grands prescripteurs de céphalosporines avec un taux de représentativité de 63%.

- Le tableau XI résume la répartition des ordonnances selon la spécialité du médecin prescripteur.

La catégorie “Autres spécialités” comprenait : Anesthésie/Réanimation, Endocrinologie/Diabétologie, Néphrologie, Pathologies cardiovasculaires, Pneumologie, etc.

Tableau XI : Répartition des ordonnances selon la spécialité du médecin

Spécialité du médecin	Fréquence	Pourcentage
Chirurgie	5	2,60%
Dermatologie	16	8,33%
Gynécologie	16	8,33%
Médecine communautaire	22	11,46%
ORL	23	11,98%
Pédiatrie	92	47,91%
Autres	18	9,37%
TOTAL	192	100%

La spécialité Pédiatrie était la plus représentée avec un taux de 47,91%, suivi de la spécialité ORL (11,98%).

→ **Base de la prescription :**

La figure 15 montre la répartition des ordonnances selon que la prescription soit basée sur des critères bactériologiques ou non (test de sensibilité, détermination des germes en causes).

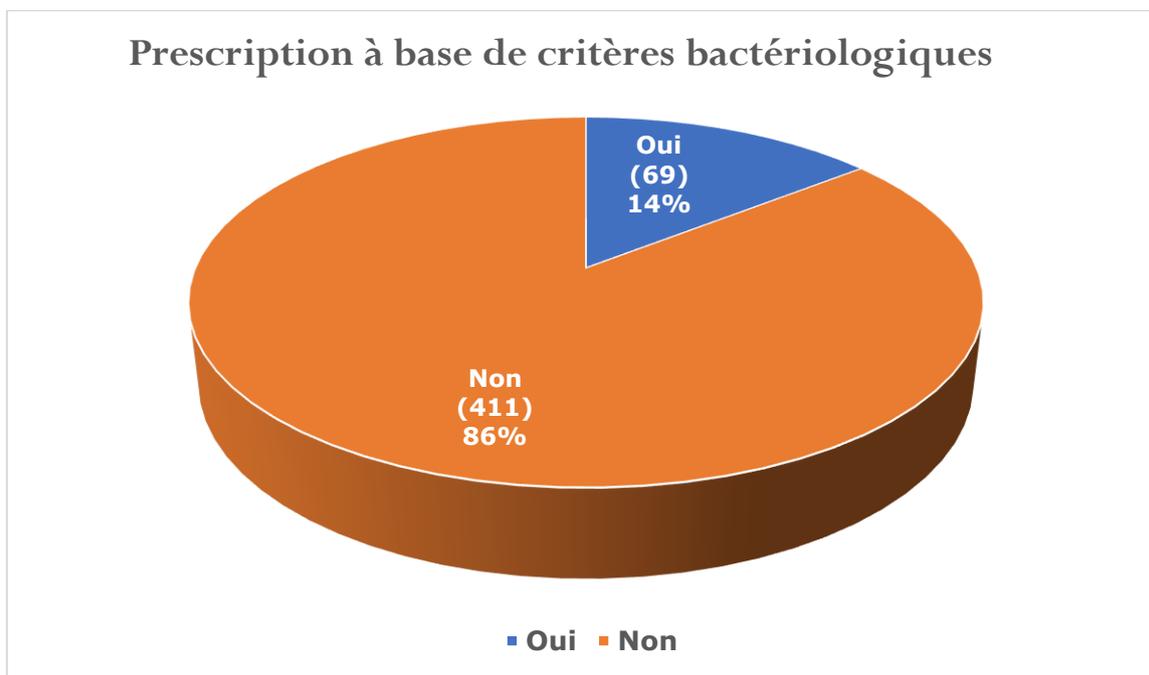
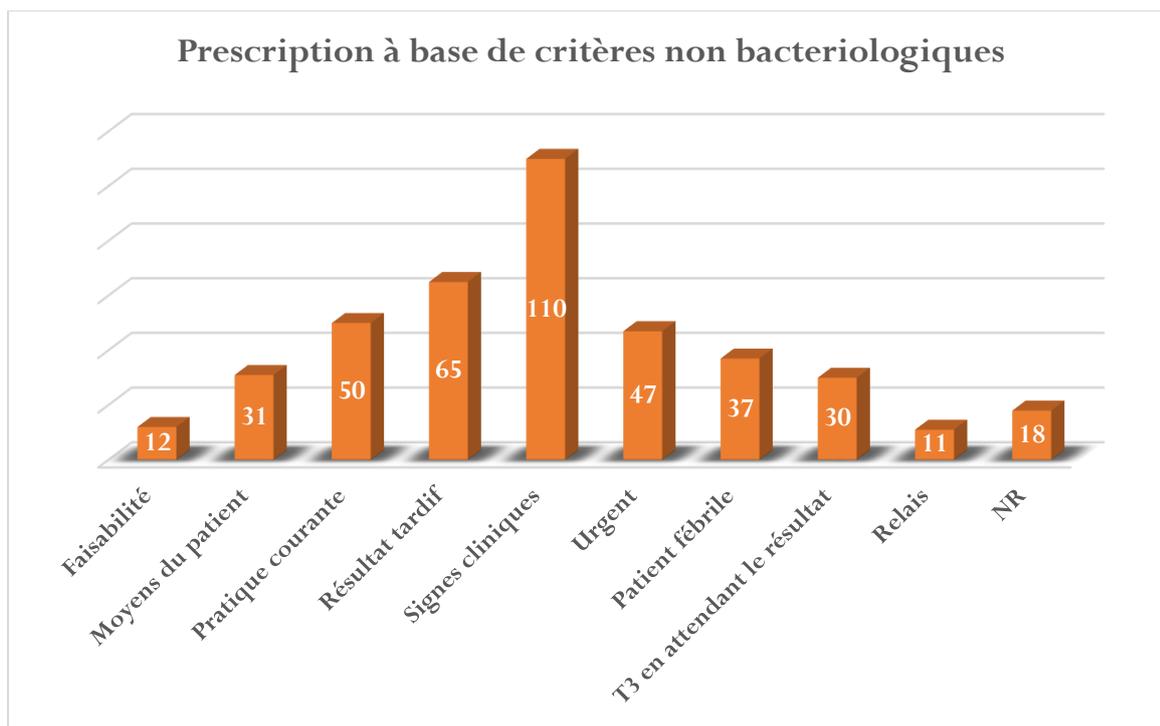


Figure 15 : Répartition des ordonnances selon que la prescription soit basée sur des critères bactériologiques ou non

Seulement 14% des prescriptions étaient basées sur des critères bactériologiques.

→ **Raisons de la prescription des céphalosporines à base de critères autres que les critères bactériologiques :**

La figure 16 résume les raisons de la prescription des céphalosporines sans critères bactériologiques.



*T3 : Traitement ; **NR : Non renseigné.

Figure 16 : Raisons de la prescription des céphalosporines sans critères bactériologiques.

Une grande partie des ordonnances, soit 26,76% des ordonnances prescrites étaient basées sur des signes cliniques. Alors que les 15,81% des prescriptions d'ordonnances se justifiaient par les résultats tardifs du laboratoire d'analyse du centre.

→ **Posologie adaptée** :

Les posologies non adaptées concernaient les celles qui n'étaient pas conformes aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les formes galéniques qui ne convenaient pas à certains patients. Ceci pourrait se traduire par un sous-dosage ou un surdosage. Par exemple le Céfixime 400mg chez l'adulte doit être utilisé en une prise par jour selon le RCP, néanmoins nous avons retrouvé des cas avec 2 prises par jour.

La répartition des ordonnances selon que la posologie soit adaptée ou non au patient est illustrée dans la figure 17.

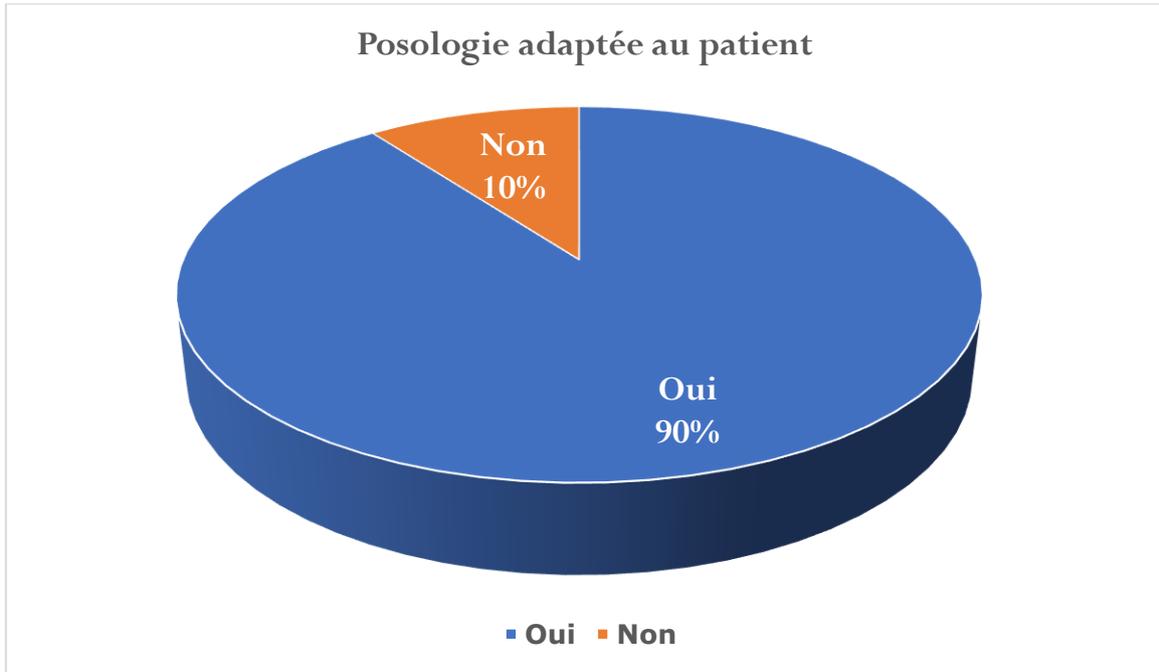


Figure 17 : Répartition des ordonnances selon que la posologie soit adaptée ou non.

La posologie était adaptée aux patients dans 90% des cas.

→ **Diagnostic clinique :**

La répartition des ordonnances selon le diagnostic clinique du prescripteur est présentée dans la figure 18.

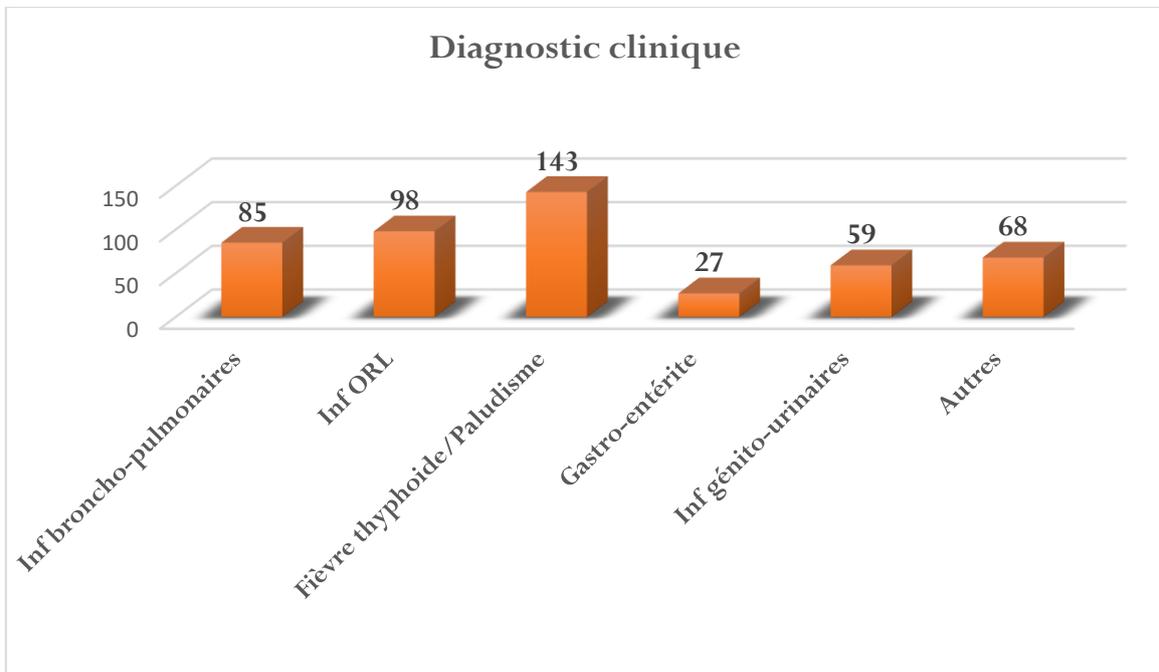


Figure 18 : Répartition des ordonnances selon le diagnostic clinique

La fièvre typhoïde était la pathologie la plus rencontrée avec un taux de 29,79%, suivi des infections ORL avec 20,41% et des infections broncho-pulmonaires avec 17,71%. Cette fièvre typhoïde était dans 70% des cas associée au Paludisme (20,43%).

→ **Demandes d'examen complémentaire (examens de laboratoire) :**

La figure 19 montre la répartition des ordonnances selon que le prescripteur ait demandé d'effectuer au moins un examen complémentaire.

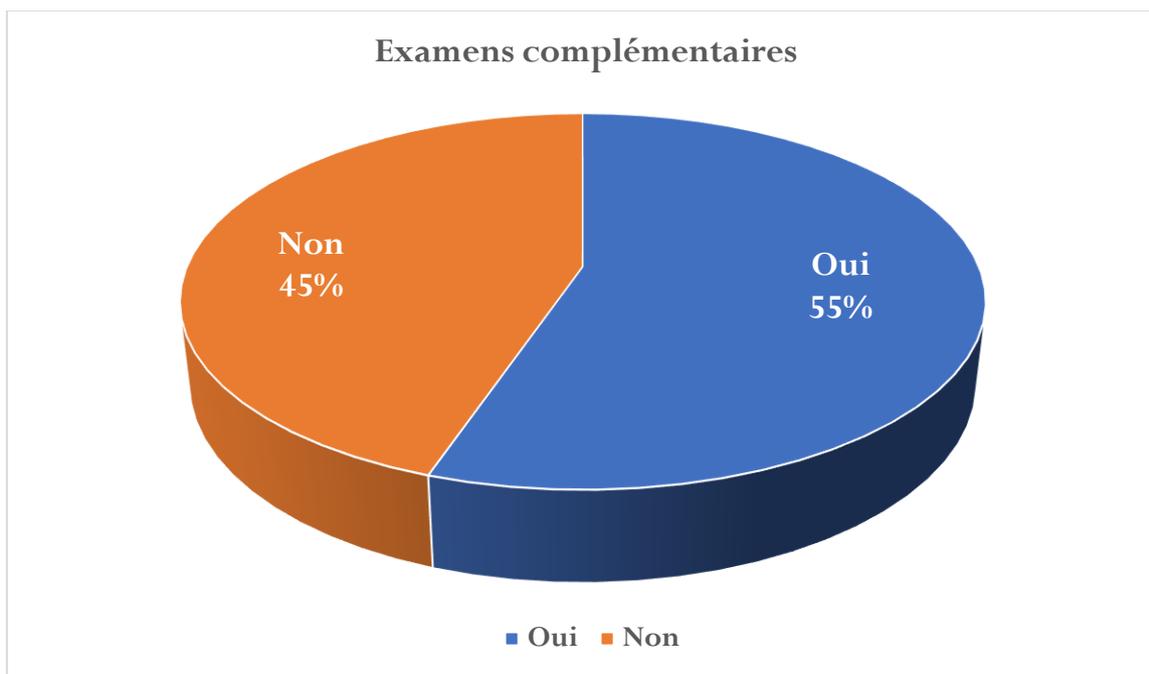


Figure 19 : Répartition des ordonnances selon les demandes d'examen complémentaire.

Plus de la moitié des cas, soit 55%, le prescripteur avait demandé au patient d'effectuer au moins un examen complémentaire.

→ **Prescriptions comportant une molécule/association contre-indiquée ou déconseillée :**

Nous avons recensé des cas de contre-indications notamment le cas de la Ceftriaxone qui est contre-indiquée chez les prématurés et les nouveau-nés à terme à risque de développer une encéphalopathie bilirubinique.

La figure 20 montre la répartition des ordonnances selon qu'il y figure une molécule et/ou une association contre-indiquée ou déconseillée sur l'ordonnance.

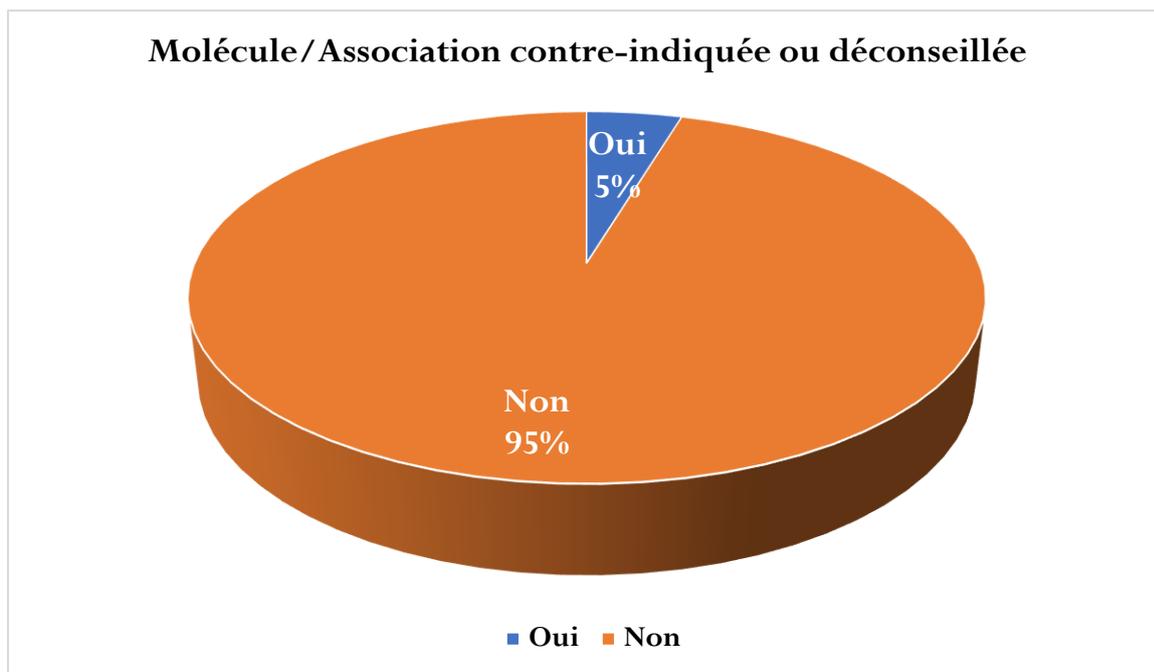


Figure 20 : Répartition des ordonnances selon qu’il y figure une molécule et/ou une association contre-indiquée ou déconseillée

Environ 5% des ordonnances collectées comportait au moins une molécule et/ou une association contre-indiquée ou déconseillée.

→ **Les cas de contre-indications (CI) ou d’associations déconseillées observées :**

Le tableau XII résume la répartition des molécules contre-indiquées/déconseillées.

Tableau XII : Répartition des CI ou d’associations déconseillées selon les types

Désignation	Types		Raisons	Fréquence	Pourcentage	
CI	Nourrisson -6 mois	-1 mois	Encéphalopathie bilirubinique	12	28,57	71,43
		1-6 mois	Absence d’étude spécifique	18	42,86	
	Enfant -12 ans (Comprimé)		Non adaptée	10	23,81	
Association déconseillée	Ceftriaxone + Gluconate de Ca		Précipitation	2	4,76	
TOTAL	---		---	42	100%	

La majorité des contre-indications ou associations déconseillées soit 71,43% a été retrouvée chez les nourrissons de moins de six (6) mois.

→ **Autres critères pris en compte lors de la prescription :**

► **Données pharmacocinétiques de la molécule :**

La répartition des prescriptions selon les données pharmacocinétiques de la molécule est illustrée dans la figure 21.

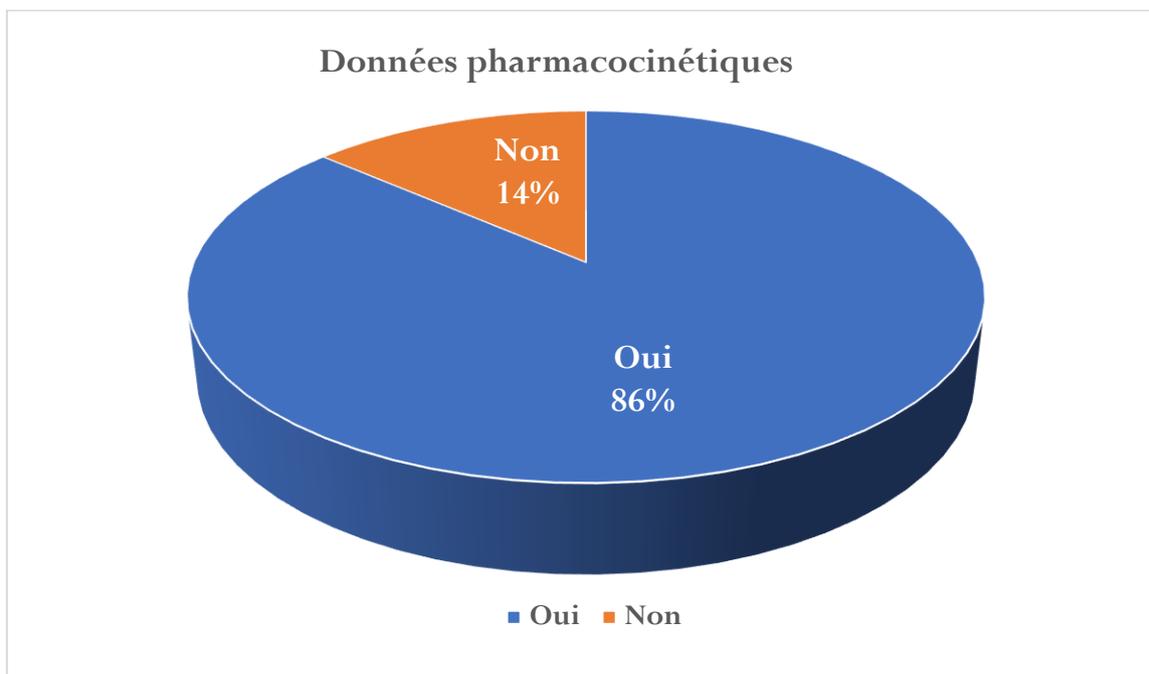


Figure 21 : Répartition des prescriptions selon les données pharmacocinétiques de la molécule

Lors de la prescription d'une céphalosporine, 86% des prescripteurs prenaient en compte les données pharmacocinétiques de la molécule.

► **Considération du spectre d'activité de la molécule :**

La figure 22 montre la répartition des prescriptions selon le spectre d'activité de la molécule.

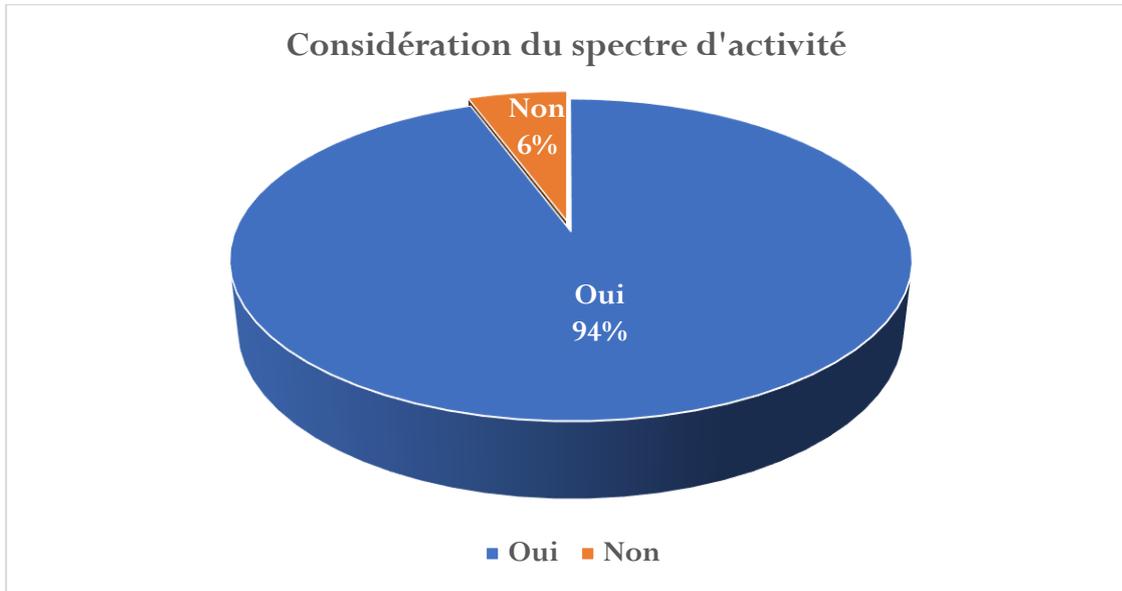


Figure 22 : Répartition des prescriptions basées sur le spectre d'activité de la molécule

Le spectre d'activité de la molécule était considéré dans l'immense majorité des cas soit 94% lors de la prescription d'une céphalosporine.

► **Considération du pouvoir d'achat du patient :**

La répartition des prescriptions en fonction du pouvoir d'achat du patient est illustrée dans la figure 23.

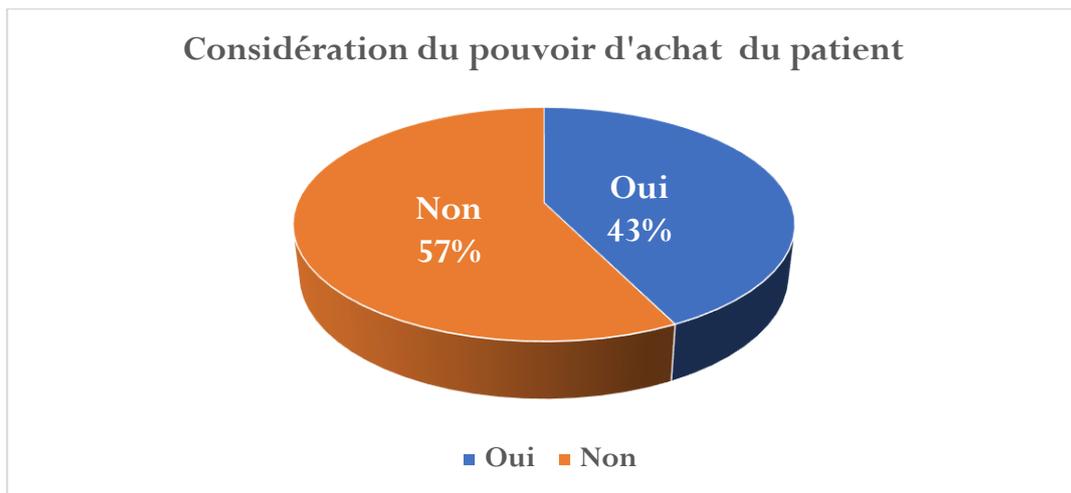


Figure 23 : Répartition des prescriptions en fonction du pouvoir d'achat du patient

Moins de la moitié des prescripteurs soit 43% considéraient le pouvoir d'achat du patient lors de la prescription d'une céphalosporine.

2.2.4 Evaluation de la dispensation

→ **Origine des ordonnances :**

La figure 24 montre la répartition des ordonnances selon leur origine.

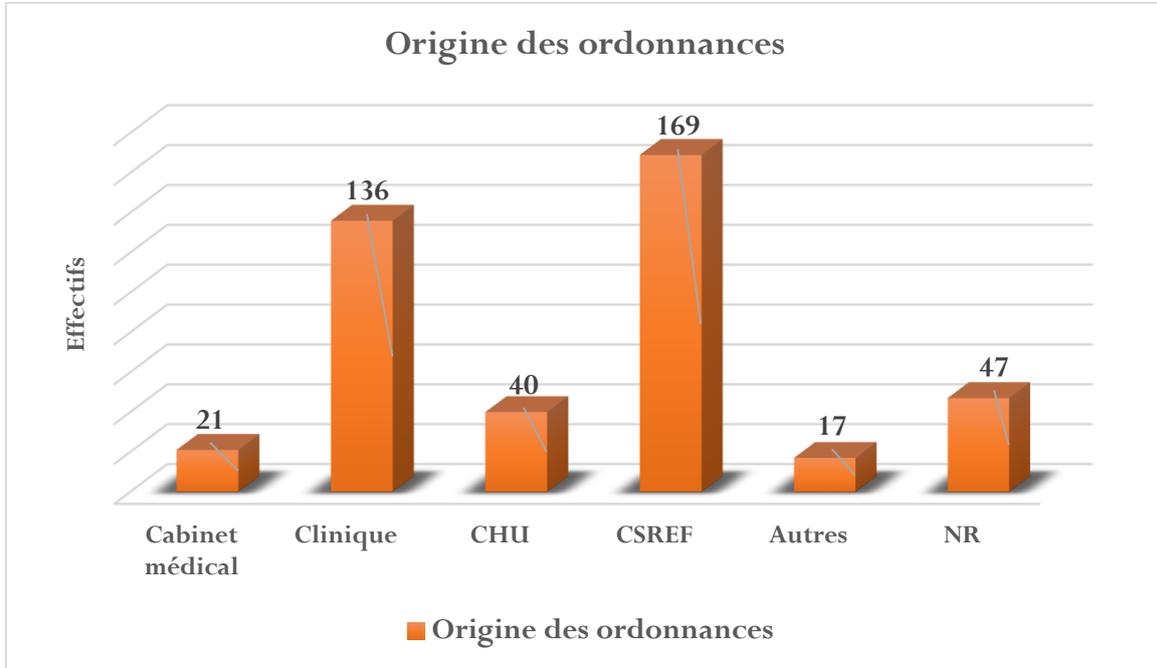


Figure 24 : Répartition des ordonnances selon leur origine

Une plus grande partie soit 39,30% des ordonnances reçues dans les officines provenaient des CSREF, suivi des cliniques médicales avec 31,63%.

→ **Statut du dispensateur :**

Les ordonnances ont été exécutées par des Auxiliaires en Pharmacie, des pharmaciens et des étudiants en pharmacie (tableau XII).

Tableau XIII : Répartition des ordonnances en fonction du statut du dispensateur.

Statut du dispensateur	Fréquence	Pourcentage
Etudiants en pharmacie	91	21,16%
Auxiliaires en Pharmacie	264	61,40%
Pharmaciens	75	17,44%
TOTAL	430	100%

Plus de la moitié des ordonnances reçues à l'officine étaient délivrées par les Auxiliaires en Pharmacie soit 61,40%. Les étudiants en pharmacie représentaient 21,16% et les pharmaciens 17,44% des dispensations.

→ **Profil des Auxiliaires en Pharmacie :**

La figure 25 illustre la répartition des ordonnances en fonction du profil des Auxiliaires en Pharmacie.

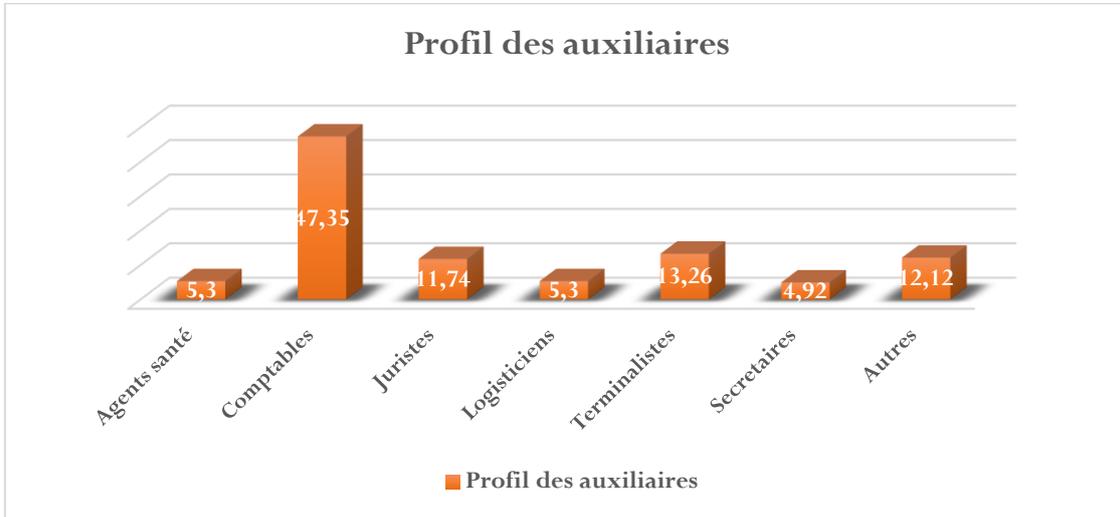


Figure 25 : Répartition des ordonnances selon le profil des auxiliaires en pharmacie

Près de la moitié des auxiliaires en pharmacie soit 47,35% étaient des comptables. Les terminalistes ont représenté 13,26% et les juristes 11,74%.

→ **Explications de la posologie :**

La répartition des ordonnances selon que le dispensateur explique correctement la posologie aux patients/clients est présentée dans la figure 26.

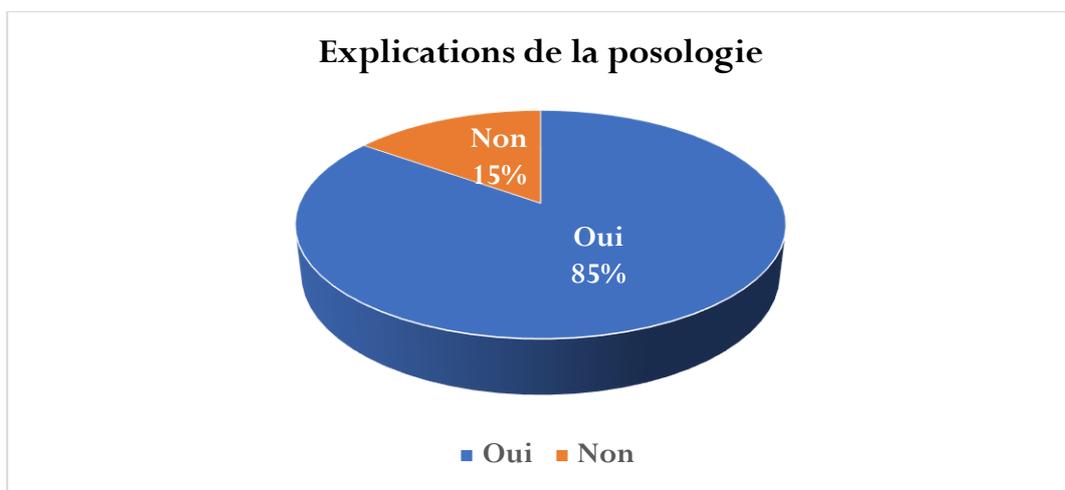


Figure 26 : Répartition des ordonnances selon que la posologie soit correctement expliquée ou non par le dispensateur

Dans la majorité des cas soit 85% des dispensateurs expliquaient correctement la posologie.

→ **Conditions de délivrance des céphalosporines :**

Le tableau XIV résume la façon dont les céphalosporines étaient délivrées dans les officines.

Tableau XIV : Conditions de délivrance des céphalosporines

Délivrance		Fréquence	Pourcentage
Avec ordonnance		422	98,14%
Sans ordonnance	Conseil du pharmacien	1	0,23%
	Automédication	7	1,63%
TOTAL		430	100%

Les 98,14% des céphalosporines étaient délivrées avec ordonnance. Les autres céphalosporines (1,86%) sortaient sans ordonnance soient 0,23% sur conseil du pharmacien et 1,63% par automédication (demande verbale et/ou bout de papier).

→ **Posologie mentionnée ou non :**

La répartition des ordonnances selon que la posologie soit mentionnée ou non est résumée de la figure 27.

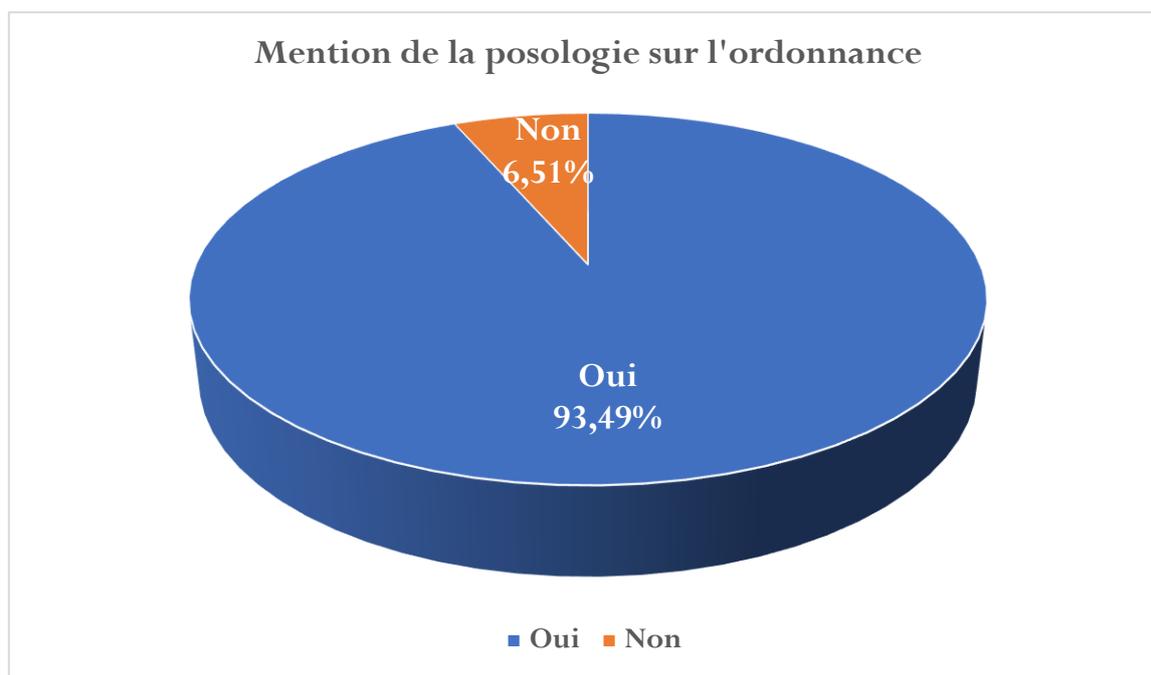


Figure 27 : Répartition des ordonnances selon que la posologie soit mentionnée ou non

La figure 27 montre que dans 93,49% des cas, la posologie était mentionnée sur l'ordonnance.

3. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Limites de l'étude :

Cette étude a été menée au niveau des centres de santé de références (CSRéf) et des officines privées. Elle n'a couvert que deux CSRéf et quatre officines privées. Dans les CSRéf, seuls certains services comme la médecine générale, la pédiatrie, l'ORL, les urgences et la gynécologie ont été concernés par l'étude. Les autres services n'ont pas été visités.

La méthodologie utilisée ne nous a pas permis d'avoir accès aux résultats des examens complémentaires réalisés par les patients. Aussi, la plupart des germes responsables des pathologies bactériennes n'ont pas été identifiés.

3.1 Données sociodémographiques :

Dans notre étude nous avons constaté une prédominance du sexe féminin soit 52% contre 48% pour le sexe masculin avec un sexe ratio de 0,92.

Dans le CSRéf de la Commune III, **Guindo [30]** a trouvé un résultat similaire avec une prédominance du sexe féminin avec 59% au cours d'une étude prospective sur la prescription et la consommation des antibiotiques dans le CSRéf commune III du District de Bamako.

La tranche d'âge de 0 à 10 ans était la plus représentée avec 51,42%. Ce taux pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des patients étaient des enfants.

3.2 Fréquence de prescription :

Parmi les céphalosporines recensées au cours de cette étude, celles appartenant à la 3^{ème} génération (C3G) étaient les plus prescrites avec un taux de 88,43%. Dans ce groupe la molécule la plus prescrite était la Ceftriaxone avec 44,00%, suivie du Céfixime avec 32,65%. Les C3G étaient suivies des C1G avec une molécule, en l'occurrence le Céfadroxil, dont le taux de prescription était de 7,05%. Le taux élevé de prescription de la Ceftriaxone pourrait s'expliquer par son large spectre d'activité qui fait que les prescripteurs l'indiquent en première intention pour le traitement de plusieurs pathologies infectieuses.

Notre résultat va dans le même sens que celui de **Kanta** qui a obtenu un taux de prescription de 69,08% pour la Ceftriaxone au CHU Gabriel Touré [31]. De même, l'étude conduite par **Sacko**, portant sur « la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes au CSRéf de la Commune V » a montré que la Ceftriaxone était l'antibiotique le plus prescrit avec un taux de 21,40% [32].

La forme injectable était la plus utilisée avec 49,57%. En ce qui concerne les voies d'administration, le recours à la voie orale et à la voie parentérale était quasiment identique avec des taux respectifs de 50,54% et 49,46%. Nos résultats sont presque identiques à ceux de **Guindo [30]** qui a observé 51,4% pour la voie orale contre 48,6% pour la voie parentérale. Ces taux élevés de recours aux céphalosporines pour des traitements probabilistes semblent inquiétants du fait de la résistance des bactéries aux antibiotiques. En effet, la résistance aux antimicrobiens (RAM) est devenue une urgence de santé publique. Les céphalosporines sont considérées comme des antibiotiques critiques, particulièrement générateurs de résistances bactériennes : cette préoccupation est d'autant plus grande pour les spécialités administrées par voie orale que pour celles utilisées par voie injectable et beaucoup plus grande pour les céphalosporines de dernières générations (y compris C3G). Ceci impose de réduire de façon massive la prescription d'antibiotiques surtout les céphalosporines qui ont une forte pression de sélection, de mettre en place les outils de surveillance permettant de suivre les évolutions de ces résistances afin d'adapter les stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

3.3 Qualité de la prescription :

La moitié des ordonnances collectées soit 50% provenait du service de pédiatrie. Ce résultat pourrait être dû au fait que beaucoup de cas d'infections ORL et bronchopulmonaires ont été retrouvées soit 38,12% des pathologies diagnostiquées. En effet, ces infections sont les plus fréquentes chez l'enfant et constituent les premières causes de prescription d'antibiotiques [33]. Cependant, sauf pour certaines situations graves, la non-prescription d'antibiotiques dans ces infections est recommandée par les sociétés savantes.

Nos résultats sont supérieurs à ceux de **Guindo [30]** qui a observé 40,6% et **Konaté [34]** qui a obtenu 39,8% pour la pédiatrie.

Au Sénégal, dans le Centre Hospitalier Abass Ndao, **Ndour [35]** a trouvé un taux de 31% pour la pédiatrie.

Une grande majorité des ordonnances reçues étaient jugées conformes par rapport aux critères que nous avons établis. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait qu'une très grande partie des patients était inscrite dans les services d'assurance maladie, notamment dans l'assurance maladie obligatoire (AMO). En effet, la fiche de soins (ordonnance) utilisée par les services d'assurance maladie, contient les critères indispensables d'une ordonnance conforme et dont le remplissage correct est requis pour le remboursement.

Les médecins étaient les plus grands prescripteurs avec 56,37% suivi des internes en médecine avec 31,43%. Parmi les médecins prescripteurs, les généralistes ont occupé une plus grande partie avec 63% par rapport aux spécialistes (37%). En ce qui concerne les spécialistes, les pédiatres étaient les plus représentés avec 47,91%. Nos résultats sont comparables à ceux de **SAYE** qui a obtenu au cours de son étude dans le CSRéf de Bandiagara, que 44% des prescripteurs d'antibiotiques étaient des médecins et 33% étaient des internes en médecine [36]. Ce résultat montre la place prépondérante qu'occupent les médecins en première ligne de la prescription des céphalosporines. Le taux élevé de prescription par les internes pourrait être dû au fait que les internes jouent un rôle très important au niveau des Centres de Santé de Références (CSRéf). Sous la responsabilité des médecins, les internes assurent les consultations externes, la prise en charge des patients hospitalisés et le suivi des femmes enceintes dans le cadre de leur formation universitaire.

Par ailleurs, **Sacko** a trouvé un résultat contraire au nôtre. Dans son étude portant sur « la prescription d'antibiotiques chez les femmes enceintes au CSRéf de la Commune V », les internes occupaient la première ligne de prescription avec 39,5% [32].

Dans notre étude, seulement 14% des prescriptions étaient basées sur des critères bactériologiques (identification du germe et étude de sa sensibilité). La plus grande partie soit 86% des traitements initiés avec les céphalosporines étaient de type probabiliste, sans demander un diagnostic bactériologique. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que de nombreux prescripteurs se basent notamment sur des signes cliniques pour suspecter des infections bactériennes. En effet, les raisons de prescriptions des céphalosporines sans critères bactériologiques les plus évoquées par ces prescripteurs étaient entre autres : signes cliniques en faveur d'une infection bactérienne (26,76%), retard dans la mise à disposition des résultats d'analyse (15,81%) et pratique courante (12,16%). Cela dénote une mauvaise habitude des prescripteurs et un non-respect des principes de l'antibiothérapie. En effet, les prescripteurs ont pris l'habitude d'instaurer directement un traitement probabiliste, sans demander un diagnostic biologique. Toutefois, ce dernier doit être réalisé aussi souvent que possible et le plus précocement possible car il fait partie des éléments qui éclairent le jugement du prescripteur. Bien qu'il existe des situations où une antibiothérapie peut être entreprise notamment lorsque les symptômes et lésions ainsi que les connaissances épidémiologiques sur la maladie, sont suffisamment pertinents. On pourra également y avoir recours dans les situations d'urgence en attente des résultats des examens bactériologiques.

Dans 90% des cas, la posologie était adaptée aux patients. Ceci pourrait être lié à une meilleure formation des prescripteurs sur les antibiotiques en général et les céphalosporines en particulier.

La fièvre typhoïde était la pathologie la plus diagnostiquée durant la période de notre étude avec 29,79% suivie des infections ORL (20,41%) et des infections broncho-pulmonaires (17,71%). Le paludisme pour lequel une prise en charge a été initiée, était associé dans 70% des cas à la fièvre typhoïde.

En effet, le prescripteur reste le seul juge dans son choix de mettre en route un traitement antibiotique. Cependant, la prescription d'emblée d'antibiotique dans certaines pathologies peut être discutable.

Les infections ORL sont les plus fréquentes des infections de l'enfant, les premières causes de prescriptions d'antibiotiques. L'immense majorité de ces infections est d'origine virale. Les infections ORL d'origine bactérienne évoluent le plus souvent vers la guérison spontanée. Ces deux faits expliquent que les antibiotiques sont le plus souvent inutiles sauf pour les formes les plus graves, qu'il faut diagnostiquer précocement. De ce fait, il est recommandé la non prescription d'antibiotiques dans de nombreuses situations : rhinopharyngite, angine non streptococcique, laryngite, otite congestive [33].

Nous avons aussi observé un taux de prescription de 5,35% pour les gastro-entérites. Elles sont d'origines virales dans la plupart des cas (plus de 2/3 des cas). L'objectif du traitement est de prévenir la déshydratation. Cependant les antibiotiques sont prescrits pour traiter les gastro-entérites bactériennes graves.

Au cours de notre étude, nous avons enregistré 55% de demandes d'examen complémentaire (examen de laboratoire). Un examen complémentaire est un examen prescrit par le médecin et destiné à l'aider à poser un diagnostic. La prescription d'un examen complémentaire doit toujours être précédée d'une démarche clinique claire.

A première vue, ce taux de 55% est réconfortant dans le contexte d'une antibiothérapie appropriée. En effet, les examens étaient rarement sollicités dans les infections bactériennes présumées. Aussi, il est à noter que la grande majorité des prescripteurs n'attendaient pas le résultat avant d'entamer un traitement par une céphalosporine.

Il est ressortit de cette étude que 5% des ordonnances contenait au moins une contre-indication ou une association à risque. La majorité de ces contre-indications était retrouvé

chez les nourrissons de moins de six (6) mois avec 71,43%. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que plus de la moitié des patients était des enfants (51,42%) soit 12,82% de moins de six (6) mois.

En ce qui concerne les autres critères considérés lors de la prescription d'une céphalosporine, les données pharmacocinétiques et le spectre d'activité de la molécule ont été pris en compte dans respectivement 86% et 94% des cas. Cependant, le pouvoir d'achat du patient n'a été considéré que dans 43% des cas. La forte prescription des C3G (88,43%) influe fortement sur ce résultat vu leur large spectre et leur bonne diffusion tissulaire. D'un autre côté, il reste à souligner le fait que la prescription était assurée principalement (87,8%) par un personnel qualifié (médecins + internes).

D'un point de vue économique, les céphalosporines sont des molécules relativement chères. Ceci pourrait expliquer le fait que peu de prescripteurs considéraient le critère économique lors de la prescription d'une céphalosporine.

3.4 Evaluation de la dispensation

Il résulte de cette étude que les ordonnances reçues dans les officines provenaient en grande partie des CSRéf soit 39,30% suivi des cliniques médicales avec 31,63%. Ceci indique que les céphalosporines sont beaucoup prescrites dans les CSRéf.

Parmi les dispensateurs que nous avons enregistrés, les Auxiliaires en Pharmacie ont été les plus représentés avec 61,40%, suivis des étudiants en pharmacie avec 21,16% et les pharmaciens avec 17,44%. Ce résultat montre la place prépondérante que tiennent les Auxiliaires en Pharmacie dans les officines de pharmacie.

Pendant notre étude, environ la moitié (47,35%) des auxiliaires en Pharmacie que nous avons côtoyés étaient des comptables. Nous avons aussi recensé les Terminalistes avec 13,26% et les juristes 11,74%. Seulement 5,30% des auxiliaires étaient des agents de santé. Néanmoins, il reste à signaler la présence d'un pharmacien lors de la dispensation la plupart du temps dans les officines où l'étude a été menée.

Dans la majorité des cas soit 93,49%, la posologie était mentionnée sur l'ordonnance. Les dispensateurs prenaient la peine d'expliquer correctement la posologie dans la plupart des cas soit 85%.

Au terme de cette étude, nous avons constaté que la majorité des céphalosporines, soit 98,14% était délivrée avec ordonnances. Seulement 1,86% sont dispensées sans ordonnances, le conseil du pharmacien représentait 0,23% et l'automédication 1,63%. Cette prédominance de la délivrance avec ordonnance pourrait être liée à la mise en œuvre de l'assurance maladie obligatoire (AMO) au Mali.

4. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

4.1 Conclusion :

Nous avons mené une étude prospective sur la prescription des céphalosporines dans le District de Bamako. Deux (2) types d'établissement de santé ont été choisis pour cette étude : les centres de santé de référence (CSRéf) et les officines privées de pharmacie.

Il est ressorti de cette étude que les Céphalosporines de 3^{ème} génération étaient prescrites en très grande quantité soit 88,43% par rapport aux autres générations. La Ceftriaxone était la plus prescrite avec 44% parmi toutes les céphalosporines enregistrées au Mali. Très peu de prescriptions (14%) étaient basées sur des critères bactériologiques. Une forte prescription des céphalosporines dans les infections ORL et respiratoires a été notée au cours de cette étude contrairement aux recommandations des sociétés savantes. Aux vues de ces résultats, il serait intéressant de mener une étude de la sensibilité des germes aux Céphalosporines de 3^{ème} génération particulièrement à la Ceftriaxone au Mali.

Par ailleurs, la découverte de nouveaux antibiotiques se faisant de plus en plus rare, les céphalosporines ne devraient pas être utilisées en première intention. Des efforts doivent être donc consentis pour promouvoir leur usage rationnel afin de préserver l'arsenal thérapeutique actuellement disponible.

4.2 Recommandations :

Les recommandations suivantes visent à promouvoir une prescription appropriée et un usage rationnel des céphalosporines. Elles s'adressent :

❖ Au ministère de la santé :

- ▶ Assurer une formation continue des prescripteurs sur la prescription des antibiotiques
- ▶ Mettre en place un plan d'action sûr et efficace pour prévenir et lutter contre l'antibiorésistance.
- ▶ Améliorer le plateau technique des CSRéf pour la réalisation des examens bactériologiques nécessaires à la prescription d'antibiotique notamment l'antibiogramme.

❖ Aux médecins chefs des CSRéf :

- ▶ Assurer le suivi permanent et le respect strict des principes de l'antibiothérapie dans tous les services du CSRéf.

❖ **Aux prescripteurs :**

- ▶ Respecter les règles de prescription et les principes de l'antibiothérapie.

❖ **Aux pharmaciens d'officine :**

- ▶ Sensibiliser la population sur les risques liés à l'automédication.

❖ **Aux patients :**

- ▶ Suivre les indications des professionnels de santé qualifiés afin d'éviter l'utilisation irrationnelle des céphalosporines ou l'interruption prématurée d'un traitement ;
- ▶ Eviter la prise de médicaments en automédication surtout les antibiotiques car « **les antibiotiques ne sont pas des bonbons** ».

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- **OMS, Organisation Mondiale de la Santé.** L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques. [En ligne]. <http://www.who.int/fr/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Page consultée le 14 décembre 2017.
- 2- **Madec JY, Haenni M, Jouy E, Granier S, Le Hello S, Weil FX.** Les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de dernières générations : de l'animal à l'Homme. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentaire N53/Spécial antibiotiques et antibiorésistances. 2012. 57(1) : 37-39.
- 3- **ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.** Liste des antibiotiques critiques. [En ligne]. <http://www.ansm.sante.fr/content/download/85395/1077521/version/1/file/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>. Page consultée le 31 mai 2017.
- 4- **Epote Ewane JC.** Analyse pharmaceutique de la prescription des antibiotiques à la pharmacie hospitalière du CHU Point G. Thèse de Pharmacie. Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako – Faculté de Pharmacie. 2014 ; 82p.
- 5- **Zaffiri L, Gardner J and Toledo-Pereyra LH.** History of antibiotics. From Salvarsan to cephalosporins. J invest Surg.2012; 25(2) : 67-77.
- 6- **Hart T, Shears P.** Atlas de poche de microbiologie. 1^{ère} édition. Paris : Flammarion ; 1997. 320p
- 7- **Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène.** Structure et physiologie de la bactérie : Anatomie-Structure. Université Médicale Virtuelle Francophone, 2014.
- 8- **Chemelle JA.** Etude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des β - lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010.
- 9- **Gutman L, Williamson R.** Paroi bactérienne et bêta-lactamines. M/S. 1987 ; 3 : 75-81
- 10- **National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services.** [Enligne]. <http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialresistance/understanding/pages/drugresstancedefinition.aspx>. Page consultée le 14 décembre 2017.

- 11- **Poole K.** Resistance to beta-lactam antibiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2004; 61(17): 2200-2223.
- 12- **Voras S, Auckenthaler K.** Que signifie « BLSE » en pratique ? *Rev Med Suisse.* 2009 ; 5 :1991-1994.
- 13- **Mayer K, Opal S, Medeiros A.** Mechanisms of antibiotics resistance. In: Mandell, Douglas and Bennett's *Principals and Practice of Infectious Disease.* 5th edition. Churchill Livingstone. 2000 ; 2 :236-253.
- 14- **Cohen ML.** Epidemiology of drugs resistance implications for a post antimicrobial. *Science.* 1992 Aug 21; 257(5073):1050-5.
- 15- **Gootz TD.** Discovery and development of new antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 1990 ; 3 (1) : 13-31
- 16- **Dem D.** Activité antibactérienne comparée de deux céphalosporines de troisième génération : Céfotaxime, Ceftriaxone et une céphalosporine de première génération : Céfacétrile. Thèse de Pharmacie. Ecole Nationale de Médecine du Mali. Bamako ; 1988, 97p.
- 17- **Abraham EP, Newton GGF.** The structure of cephalosporine C. *Biochem. J.* 1961; 79:377-393.
- 18- **AFFECT, Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique.** *Traité de Chimie Thérapeutique : Médicaments antibiotiques.* Vol.2. Paris : Tec&Doc ; 1992, 499p.
- 19- **Kirkiacharian S.** *Guide de Chimie Thérapeutique.* Paris : ellipses ; 1996, 576p.
- 20- **Ben Youssef S, Belguith J, Hadiji R.** Les Bêtalactamines en médecine vétérinaire. [En ligne]. <https://pharmatox.files.wordpress.com/2016/01/bc3aalatamines-2015-2016.pdf>. Page consultée le 8 février 2018.
- 21- **Van Bambeke F, Tulkens P.** Pharmacologie et Pharmacothérapie anti-infectieuse : Antibiotiques-Antifongiques. [En ligne]. <http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2233/syllabus-antibiotiques-antifongiques-2009.pdf>. Page consultée le 3 janvier 2018.
- 22- **Pharmacomédicale.** Bêta-lactamines (Pénicillines-Céphalosporines). [En ligne]. <https://www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>. Page consultée le 14 mars 2018.
- 23- **Vidal.** [En ligne]. <http://www.vidal.fr>. Page consultée le 14 juillet 2017.

- 24- Juzwisjyn J.** Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques : de l'analyse à la rédaction d'une fiche pratique pour un guide de bon usage des antibiotiques "Antibioville". Thèse de Pharmacie. Université Henri Poincaré - Nancy 1. 2009, 122p.
- 25- CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.** [En ligne]. http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=490. Page consultée le 24 mars 2018.
- 26- Moulin M, Coquerel A.** Pharmacologie. Collection Abrégés connaissances et pratique. Paris : Masson, 2002. 845p.
- 27- Dangoumau J, Moore N, Molimard M.** Pharmacologie générale. Université Victor Segalen Bordeaux 2- Département de Pharmacologie, 2006.
- 28- CMIT, Collège des universitaires de Maladies infectieuses et tropicales.** Maladies infectieuses et tropicales. Paris : e-Pilly trop ; 2012. 975p.
- 29- Kouamba GA.** Processus d'homologation des médicaments au mali : cas des antibiotiques et des antipaludiques en 2016. Thèse de Pharmacie. Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako – Faculté de Pharmacie. 2018 ; 74p.
- 30- Guindo AY.** Etude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques dans le centre de sante de référence de la commune III du district de Bamako. Thèse de Pharmacie. Université de Bamako – Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie. 2008 ; 59p.
- 31- Kanta S.** Antibiothérapie dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré. Thèse de Pharmacie. Université de Bamako – Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie. 2008 ; 58p.
- 32- Sacko R.** Etude de la prescription d'antibiotiques chez les femmes enceintes au Centre de Santé de Référence de la commune V du District de Bamako. Thèse de Médecine. Université des Sciences Techniques et des Technologies de Bamako – Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie. 2013 ; 61p.
- 33- SOMIPEV, Société Marocaine d'Infectiologie Pédiatrique et de Vaccinologie.** Guide d'antibiothérapie pédiatrique. Edition 2017. [En ligne]. <http://pharmacie.ma/uploads/pdfs/antibiotiques2017.pdf>. page consultée le 12 février 2018.
- 34- Konaté A.** Etude de la prescription et de dispensation des antibiotiques à l'Hôpital Gabriel Touré. Thèse de Pharmacie. Université de Bamako – Faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie. 2006 ; 112p.

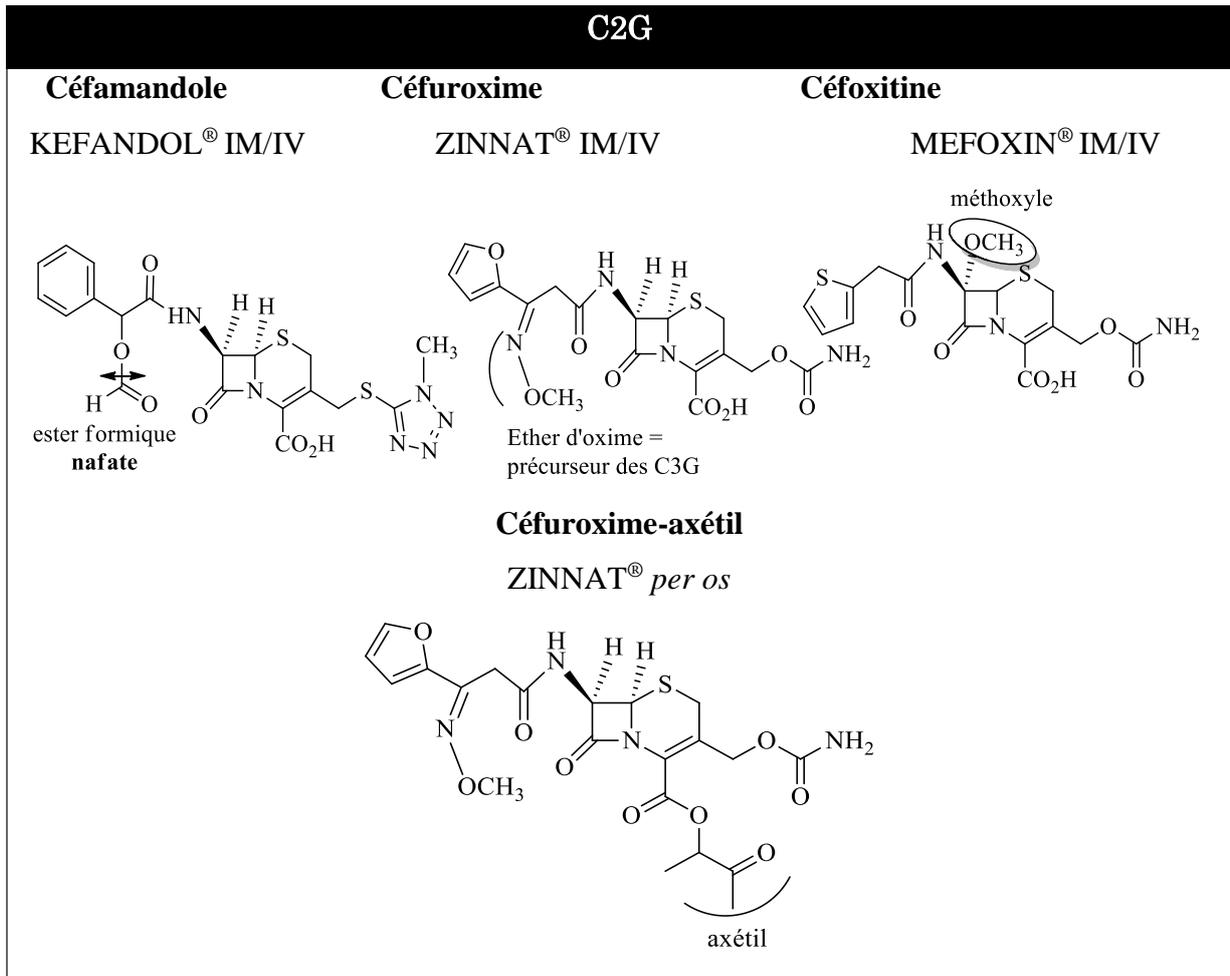
- 35- Ndour M, Ghaddou Y, Seydi M et al.** Evaluation de la qualité de prescription des antibiotiques au Centre Hospitalier Abass Ndao. Dakar Med. 2014 ; 59(3).
- 36- Saye M.** Etude de la prescription des antibiotiques dans le CSRéf de Bandiagara. Thèse de Pharmacie. Université de Bamako – Faculté de médecine, de pharmacie et d’odontostomatologie. 2010 ; 127p.
- 37- DPM, Direction de la Pharmacie et du Médicament.** Nomenclature 2016 version finale du 1^{er} mars 2017.

ANNEXES

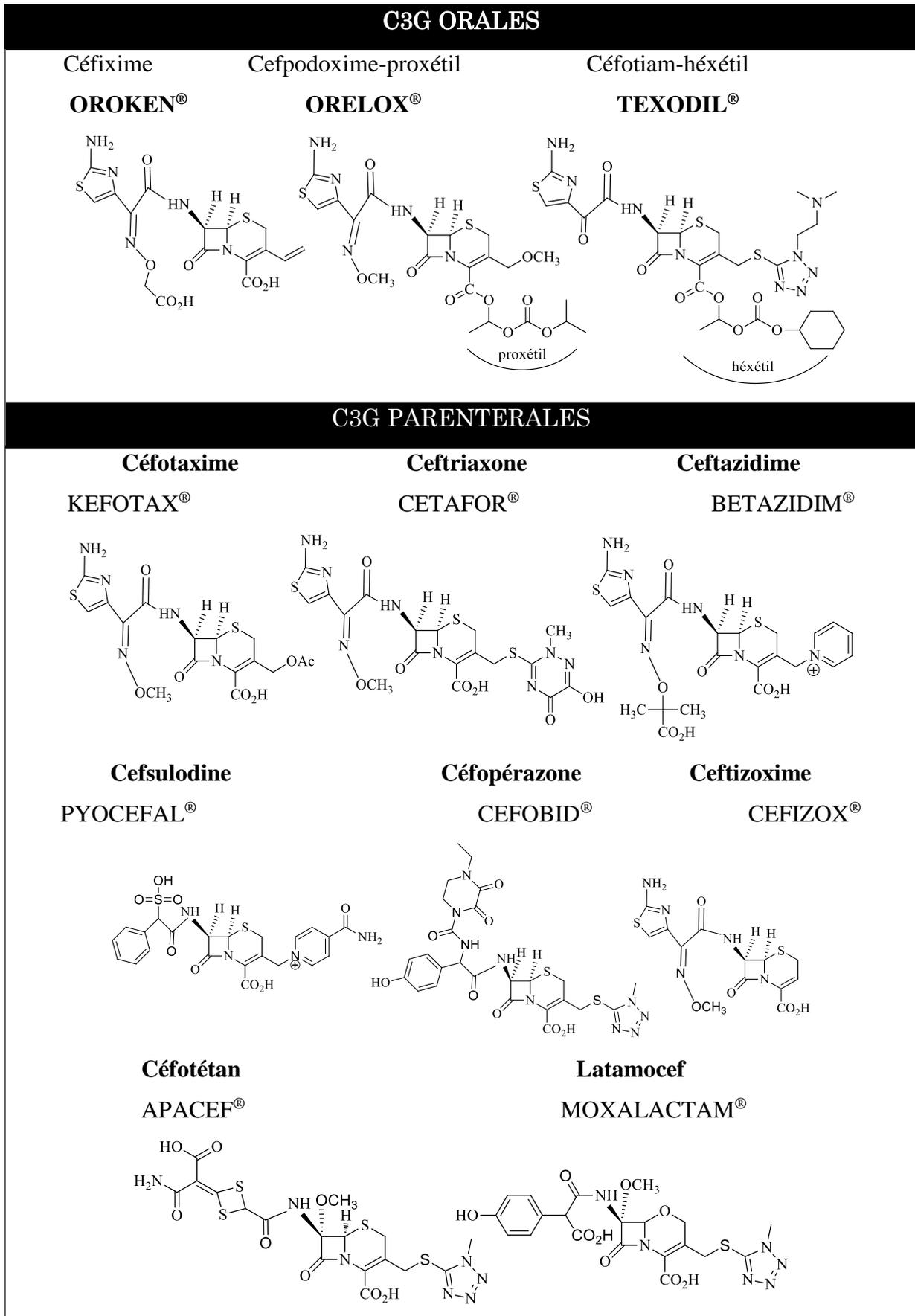
Annexe I : Structures des C1G

C1G ORALES			
R ₁	R ₂	DCI	SPECIALITES
		Céfalexine	OREX [®] KEFORAL [®]
		Céfadoxil	ORACEFAL [®] BIODROXIL [®]
		Céfradine	BROCEF [®] VELOCEF [®]
		Céfaclor	BACTIGRAM [®] ALFATIL [®]
		Céfatrizine	CEFAPEROS [®]
C1G PARENTERALES			
Céfalotine KEFLIN [®]	Céfapirine CEFALOJECT [®]	Céfacétrile CELOSPOR [®]	
Céfaloridine CEPORINE [®] KEFLODIN [®]	Céfazoline CEFACIDAL [®] KEFZOL [®]		

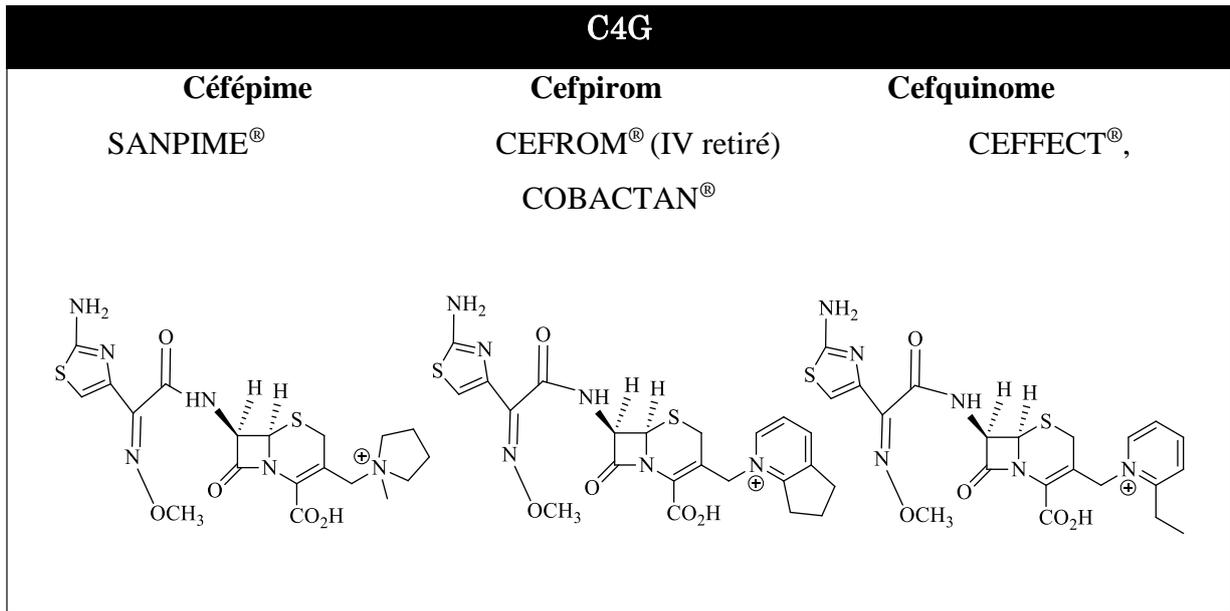
Annexe II : Structures des C1G



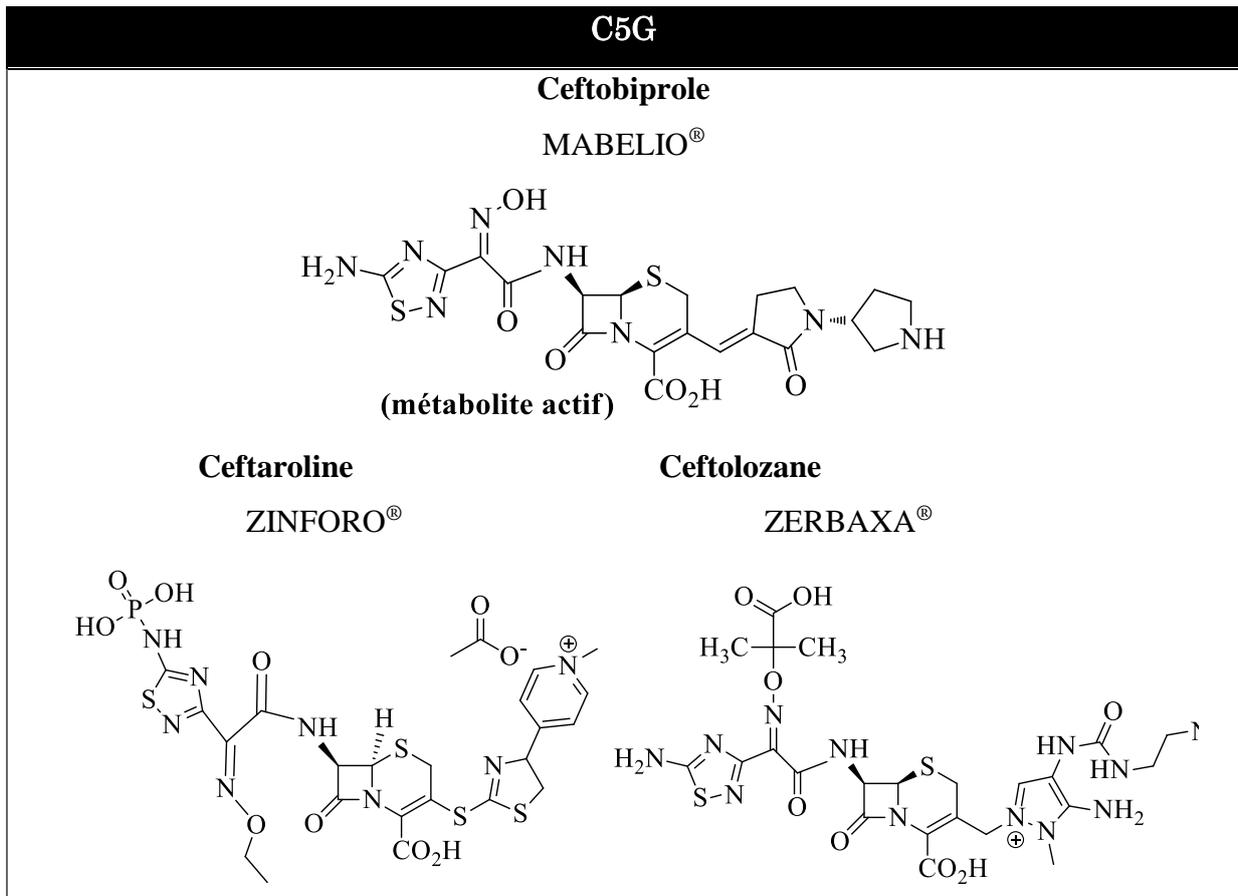
Annexe III : Structures des C3G



Annexe IV : Structures des C4G



Annexe V : Structures des C5G



Annexe VI : Liste des céphalosporines autorisées en République du Mali au moment de l'enquête (du 14 novembre 2017 au 13 mai 2018) [37].

C1G	DCI	SPECIALITES & GENERIQUES
	Céfadroxil	ORACEFAL [®] 125 mg ; 250 mg & 500 mg Sirop / 500 mg & 1g Comp BIODROXIL [®] 125 mg ; 250 mg & 500 mg Sirop / 500 mg & 1g Comp FEDROX [®] 250 mg Sirop ; CEFADUR [®] 500 Gél DROX [®] 250 mg Sirop & 500 mg Gél ; SANDROX [®] DS 250 mg Sirop TRYDROX [®] CV 250 mg (Céfadroxil)+62,5 mg d'Acide Clavulanique 500 mg (Céfadroxil)+125 mg d'Acide Clavulanique
Céfaclor	BACTIGRAM [®] 500mg Gél	
Céfalexine	CEFAMOR [®] 125 Sirop & 500 Gél OREX [®] 125 mg & 250 mg Sirop / 500 mg Gél	
Céfradine	BROCEF [®] 250 mg Sirop & 500 Gel	
Céfazoline	ZOLICÉDAL [®] 1g Inj	

	DCI	SPECIALITES & GENERIQUES
C2G	Céfuroxime	<p>ZINNAT[®] 125 mg & 250 mg Sirop / 250 mg & 500 mg Comp 250 mg ; 500 mg ; 750 mg ; 1,5 g Inj</p> <p>AUROXETIL[®] 250 mg & 500 mg Comp / 750 mg Inj</p> <p>CEFROTIL[®] 500 Comp ; IVECEF[®] 0,75g Inj</p> <p>CEFUROXIME SP 250mg ; 750mg & 1,5g Inj</p> <p>MAXIL[®] 250 mg Sirop & 750mg Inj</p> <p>ROCETIL[®] 125mg Sirop ; 250mg & 500mg Comp ; 750mg Inj</p> <p>TRYOXIM[®] CV 250mg + 62,5mg d'Acide Clavulanique 500 mg + 125 mg d'Acide Clavulanique</p> <p>ROXEF[®] DS 125 mg Sirop ; ZAMUR[®] 500 Comp</p> <p>SANFUR[®] 500 Comp ; ZOCEF[®] 250 mg & 500 mg Comp</p>

	DCI	SPECIALITES & GENERIQUES
C3G	Céfixime	<p>OROKEN[®] 40 mg & 100 mg Sirop / 200 mg Comp</p> <p>BACTOXIME[®] DS 100 mg Sirop & BACTOXIME[®] DT 200 mg Comp</p> <p>CEFEXOL[®] 400 Comp ; CEFIX[®] 200 mg Comp</p> <p>CEFICAP[®] 100 mg Sirop & 400 mg Comp</p> <p>CEFIXIME[®] SP 50 mg & 100 mg Sirop / 200 mg Comp</p> <p>CIELCEF-O[®] 200/500 Comp (500 mg d'Ornidazole)</p> <p>FIXIM[®]-100 Sirop & FIXIM-200 Comp</p> <p>GRAMOCEF-O[®] 50 mg Sirop & 200 mg Comp</p> <p>INTERICEF[®] 100 mg & 200 mg Comp</p> <p>MEGACEF[®] 40 mg & 100 mg Sirop / 200 mg Gél</p> <p>OFIKEN[®] 100 mg Sirop & 200 mg Comp</p> <p>ROXIME[®] 200 mg Comp ; SANIX[®] 200 mg Comp</p> <p>SUFIX[®] 200 mg Comp ; TOCFIM[®] DT 200 mg Comp</p> <p>TRYFIX[®] CV 100 mg/62,5 mg & 200 mg/125 mg Comp (Céfixime + Acide Clavulanique)</p> <p>ZINAX-N[®] 100mg Sirop ; ZINAX[®] 40mg Sirop/ 200mg Comp</p> <p>ZEXIM[®] 100 mg & 200 mg Sirop / 400 mg Comp</p>
	Cefpodoxime	<p>ORELOX[®] 40 mg & 200 mg Comp ; CEFPOWEL[®] DS 50 mg Sirop</p> <p>TRYPODOX[®] CV 100 mg/62,5 mg (Acide Clavulanique)</p> <p>TRYPODOX[®] CV 200 mg/125 mg (Acide Clavulanique)</p> <p>ZEPOTIL[®] DT 100 mg Comp Disp</p> <p>ZEPOTIL[®] 50 mg Sirop & 200 mg Comp</p>
	Céfotaxime	<p>CLAFORAN[®] 1g IM/IV Inj ; KEFOTAX 500 mg & 1g Inj</p> <p>BETAZIDIM[®] 1g Inj</p>

Ceftriaxone	<p>BECTACEF® 1500mg (500 mg de Sulbactam) Inj</p> <p>CEFEZONE® 1g IV Inj</p> <p>CEFTAMED® 1g Inj ; CETAZONE 250mg ; 500mg & 1g Inj</p> <p>CEFTRISOL® 1g Inj ; CELLTRIAxon® 1g Inj ; CEFZAR® 1g Inj</p> <p>CEFTRIAZ®-250 ; 500 & 1000 Inj ; CETAFOR® 500mg & 1g IV / CETAFOR® 1g IM ; FAIRCEF® 500mg & 1g Inj ; FILTRIAx 500mg & 1g Inj ; G-CEFTRIA® 1g Inj ; MESPORIN™ 1g Inj ; ODICEF 1g</p> <p>ONECEF® 1g & 1,5g (500mg de Sulbactam)</p> <p>ROCEFORAN® 0,5g & 1g Inj ; SAFXONE 500mg & 1g Inj</p> <p>ROCEPHINE® 250mg ; 500mg & 1g IM/IV; SANAXONE 1g Inj ; SERGIFLEX® 1g Inj ; SIFIXI® 1000 Inj ; STERICEF® 250mg; 500mg & 1g Inj ; STERITAX® 500mg/250mg & 1g/500mg (+Sulbactam)</p> <p>TRO-CEFTRIAx® 1g Inj ; XONE® 500mg & 1g</p>
Ceftazidime	<p>KEFTAZ®-1000 Inj ; ROCEZID® 1g Inj</p>

Annexe VII : Fiche d'enquête

Date :/...../201.....

FICHE D'ENQUETE N°.....

Structure :	Service de provenance :
-------------	-------------------------

I. Identification du patient

Nom : Prénom :

Age : Sexe :

Ethnie : Poids :

Profession : Résidence :

II. Identification du prescripteur

Nom : Prénom :

Adresse :

Titre : 1) Médecin : Généraliste ou Spécialiste

(Spécialité :))

2) Technicien(ne) Sup 3) Infirmier(e) 4) Sage-femme 5) Matrone

6) Autres (à préciser) :

III. Conformité de l'ordonnance

1. L'identité du patient figure-t-elle sur l'ordonnance ? Oui Non
2. L'identité du prescripteur figure-t-elle sur l'ordonnance ? Oui Non
3. L'ordonnance comporte-t-elle le cachet du prescripteur et/ou du service ? Oui
Non
4. L'ordonnance est-elle signée par son auteur ? Oui Non
5. La date de prescription est-elle inscrite sur l'ordonnance ? Oui Non
6. La posologie est-elle adaptée pour ce patient ? Oui Non
7. L'ordonnance est-elle renouvelable ? Oui Non

IV. Identification des Céphalosporines prescrites

Nom(s)-Dosage	
DCI	
Forme(s) galénique(s)	
Posologie(s)	
Voie(s) d'administration	
Quantité(s)	
Durée du traitement	

V. Analyse de la prescription

1. Votre prescription est-elle basée sur des critères bactériologiques (Diagnostic biologique + Test de sensibilité) ??? Oui Non

Si non, pourquoi ?

2. Diagnostic clinique ?.....

3. Examen(s) complémentaire(s) ?.....

4. Quels autres critères considérez-vous lors de la prescription d'une céphalosporine (d'un antibiotique de façon générale) ?

- ✓ Localisation de l'infection ? Oui Non
- ✓ Etat du patient (sujet immunodéprimé, vieillard, nouveau-né, pathologies connues) ?
Oui Non
- ✓ Ancienneté de la molécule ? Oui Non
- ✓ Spectre d'activité de la molécule ? Oui Non
- ✓ Données pharmacocinétiques de la molécule (biodisponibilité) ? Oui Non
- ✓ Pouvoir d'achat du patient ? Oui Non

5. (Question pour l'enquêteur) Cette prescription comporte-t-elle une association contre-indiquée ou déconseillée ? Oui Non

Si oui, quelle est la molécule contre-indiquée ou déconseillée ?

VI. Délivrance des céphalosporines

PARTIE A : Identification du dispensateur

Nom : Prénom :

Statut dans l'officine : Formation :

PARTIE B : Qualité de la dispensation

1) Délivrance sur ordonnance

Le dispensateur prend-il le temps d'analyser l'ordonnance ? Oui Non

Substitue-t-il la molécule prescrite ? Oui Non

Si oui, la molécule de substitution ? :

Explique-t-il correctement la posologie au patient/client ? Oui Non

Donne-t-il des conseils au patient/client ? Oui Non

Si oui, quels sont les types de conseils ?

Autres ?

2) Délivrance sur conseil du dispensateur

Quelle est la molécule conseillée ?

Pourquoi conseillez-vous ce produit ?

.....

3) Automédication

Connaissez-vous ce produit ? Oui Non

Pour quel problème l'utilisez-vous ?

Ce produit vous-a-t-il été conseillé ? Oui Non

Si oui, qui vous l'a conseillé ?

Est-ce la première fois que vous l'utilisez ? Oui Non

Si non, pourquoi vous l'utilisez **encore** ?.....

Connaissez-vous les risques liés à l'automédication ? Oui Non

Si oui, citez-moi quelques risques

Merci de votre collaboration.

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DIALLO

Prénom : Boubacar

Ville de soutenance : Bamako (Mali)

Titre de la thèse : Analyse de la prescription et de la dispensation des Céphalosporines dans le District de Bamako

Année universitaire : 2017 – 2018

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie et de la Faculté de Pharmacie.

Secteur d'intérêt : Recherche et Développement, Biologie Clinique, Santé Publique.

Résumé :

Les céphalosporines appartiennent à la classe des Béta-lactamines et constituent l'une des trois familles d'antibiotiques les plus utilisées. Nous avons mené une étude dont l'objectif était d'analyser la prescription et la dispensation des céphalosporines dans le District de Bamako. Les centres de santé de référence (CSRéf) et les officines privées de pharmacie ont été choisis pour cette étude.

Sur 910 ordonnances enregistrées au cours de cette étude, les 86,15% étaient jugées conformes et 52,75% collectées dans les CSRéf. Les enfants ont représenté plus de la moitié des patients soit 51,42%. Les Céphalosporines de 3^{ème} génération étaient prescrites en très grande quantité avec 88,43%. La Ceftriaxone était la plus prescrite avec 44%. Les médecins ont représenté 56,37% et les Internes 31,43%. Parmi les médecins, nous avons recensé 37% de spécialistes dont 47,91% de pédiatres. Au niveau des CSRéf, la moitié des ordonnances (50%) provenait de l'unité de pédiatrie. Dans 86% des cas, aucun critère bactériologique n'a été pris en compte lors de la prescription. La pathologie la plus fréquente était considérée comme la fièvre typhoïde avec 29,79%, plus souvent associée au paludisme. Dans les officines, les 98,14% des céphalosporines étaient délivrées avec ordonnance. Les auxiliaires en pharmacie ont exécuté 61,40% des ordonnances. Très peu d'entre eux étaient du domaine de la santé (5,3%).

Ces résultats invitent à l'application de stratégies correctrices afin de limiter le risque de résistances bactériennes et d'échecs thérapeutiques.

Mots-clés : Céphalosporines, analyse, prescription, délivrance.

Abstract: Cephalosporins are one of the three most commonly used families of antibiotics which belong to the Beta-Lactam group. In this work, we conducted a study aimed on the analysis of the prescription and dispensing of cephalosporins in Bamako District. Some health centers (at the second level of the health pyramid) and private pharmacies were selected for this study. The analysis of 910 prescriptions showed that 86.15% were compliant. 52.75% of these prescriptions were collected in the second level of the health pyramid. More than half of the reported patients were children (51.42%). Cephalosporins belonging to the 3rd generation were prescribed in very large quantities (88.43%). Among them, Ceftriaxone was the most prescribed with 44%. 56.37% of the prescribers were physicians and 31.43% were students at the end of their training. Among physicians, 37% were specialists, some of whom (47.91%) were pediatricians. At the second level of the health pyramid, half of the prescriptions (50%) came from the pediatric unit. In 86% of cases, no bacteriological criteria were considered during prescription. Typhoid fever was considered to be the most common pathology with 29.79%, which was often associated to malaria. In the visited pharmacies, 98.14% of cephalosporins were dispensed based on medical prescription. Pharmacy aids performed 61.40% of the prescriptions, only few of them were in the health field (5.3%).

These results highlight the need for corrective strategies to limit the risks of bacterial resistance and treatment failure.

Keywords: cephalosporins, analysis, prescription, delivery.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

Je le jure !