

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI



UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO



FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

N° Thèse ...

TITRE

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES
ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES :**

CAS DU CHU HOPITAL DU MALI

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 20/05/2022 devant la
Faculté de Pharmacie.

Par : M. N'Fafing SANGARE

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat).**

Jury

Président : Pr Sékou Fantamady TRAORE

Membre : Dr Issa COULIBALY

Membre : Dr Bakary Moussa CISSE

Co-directeur : Dr Hamma Boubacar MAIGA

Directeur : Pr Sékou BAH



FACULTE DE PHARMACIE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|------------------|------------|-----------------------------|
| 1 | Flabou | BOUGOUDOGO | Bactériologie-Virologie |
| 2 | Boubacar Sidiki | CISSE | Toxicologie |
| 3 | Bakary Mamadou | CISSE | Biochimie |
| 4 | Daouda | DIALLO | Chimie Générale et Minérale |
| 5 | Souleymane | DIALLO | Bactériologie - Virologie |
| 6 | Kaourou | DOUCOURE | Physiologie |
| 7 | Ousmane | DOUMBIA | Chimie thérapeutique |
| 8 | Boukassoum | HAÏDARA | Législation |
| 9 | Gaoussou | KANOUTE | Chimie analytique |
| 10 | Alou A | KEÏTA | Galénique |
| 11 | Mamadou | KONE | Physiologie |
| 12 | Mamadou | KOUMARE | Pharmacognosie |
| 13 | Brehima | KOUMARE | Bactériologie/Virologie |
| 14 | Abdourahamane S. | MAÏGA | Parasitologie |
| 15 | Saïbou | MAÏGA | Législation |
| 16 | Elimane | MARIKO | Pharmacologie |
| 17 | Mahamadou | TRAORE | Génétique |
| 18 | Sékou Fantamady | TRAORE | Zoologie |

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI**

PROFESSEURS DECEDES

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|-----------|--------|-------------------|
| 1 | Mahamadou | CISSE | Biologie |
| 2 | Drissa | DIALLO | Pharmacognosie |
| 3 | Moussa | HARAMA | Chimie analytique |

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS /DIRECTEUR DE RECHERCHE

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

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|---------------------|----------|----------------------------------|
| 1 | Aldjouma | GUINDO | Hématologie |
| 2 | Kassoum | KAYENTAO | Santé publique/ Bio-statistique |
| 3 | Bourèma | KOURIBA | Immunologie Chef de DER |
| 4 | Almoustapha Issiaka | MAÏGA | Bactériologie-Virologie |
| 5 | Issaka | SAGARA | Bio-statistique |
| 6 | Mahamadou Soumana | SISSOKO | Bio-statistique |
| 7 | Ousmane | TOURE | Santé Publiq/Santé environnement |

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|-----------------|------------|-------------------------|
| 1 | Mohamed | AG BARAIKA | Bactériologie-virologie |
| 2 | Charles | ARAMA | Immunologie |
| 3 | Boubacar Tiétiè | BISSAN | Biologie clinique |
| 4 | Djibril Mamadou | COULIBALY | Biochimie clinique |
| 5 | Seydou Sassou | COULIBALY | Biochimie Clinique |

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI**

| | | | |
|----|------------------|-----------|------------------------------------|
| 6 | Antoine | DARA | Biologie Moléculaire |
| 7 | Souleymane | DAMA | Parasitologie -Mycologie |
| 8 | Djénéba Koumba | DABITAO | Biologie moléculaire |
| 9 | Laurent | DEMBELE | Biotechnologie Microbienne |
| 10 | Klétigui Casimir | DEMBELE | Biochimie Clinique |
| 11 | Seydina S. A. | DIAKITE | Immunologie |
| 12 | Yaya | GOÏTA | Biochimie Clinique |
| 13 | Ibrahima | GUINDO | Bactériologie virologie |
| 14 | Aminatou | KONE | Biologie moléculaire |
| 15 | Birama Apho | LY | Santé publique |
| 16 | Dinkorma | OUOLOGUEM | Biologie Cellulaire |
| 17 | Fanta | SANGHO | Santé Publique/Santé communautaire |
| 18 | Oumar | SANGHO | Epidémiologie |

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|--------------------|-----------|------------------------------------|
| 1 | Djénéba | COULIBALY | Nutrition/Diététique |
| 2 | Issa | DIARRA | Immunologie |
| 3 | Fatou | DIAWARA | Epidémiologie |
| 4 | Merepen dit Agnès | GUINDO | Immunologie |
| 5 | Falaye | KEÏTA | Santé publique/Santé Environnement |
| 6 | N'Deye Lallah Nina | KOITE | Nutrition |
| 7 | Amadou Birama | NIANGALY | Parasitologie-Mycologie |
| 8 | Djakaridia | TRAORE | Hématologie |

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|---------|--------|-----------------------------------|
| 1 | Rokia | SANOGO | Pharmacognosie Chef de DER |

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|---------|-----|------------|
| - | Néant | - | - |

*ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI*

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|----------------|-----------|------------------------|
| 1 | Loséni | BENGALY | Pharmacie hospitalière |
| 2 | Bakary Moussa | CISSE | Galénique |
| 3 | Yaya | COULIBALY | Législation |
| 4 | Issa | COULIBALY | Gestion |
| 5 | Balla Fatogoma | COULIBALY | Pharmacie hospitalière |
| 6 | Mahamane | Haidara | Pharmacognosie |
| 7 | Hamma Boubacar | MAIGA | Galénique |
| 8 | Moussa | SANOGO | Gestion |
| 9 | Adiaratou | TOGOLA | Pharmacognosie |

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|---------------------|-----------|--------------------------|
| 1 | Seydou Lahaye | COULIBALY | Gestion pharmaceutique |
| 2 | Daouda Lassine | DEMBELE | Pharmacognosie |
| 3 | Adama | DENOU | Pharmacognosie |
| 4 | Sékou | DOUMBIA | Pharmacognosie |
| 5 | Assitan | KALOGA | Législation |
| 6 | Ahmed | MAÏGA | Législation |
| 7 | Aïchata Ben Adam | MARIKO | Galénique |
| 8 | Aboubacar | SANGHO | Législation |
| 9 | Bourama | TRAORE | Législation |
| 10 | Karim | TRAORE | Sciences pharmaceutiques |
| 11 | Sylvestre | TRAORE | Gestion pharmaceutique |
| 12 | Aminata Tiéba | TRAORE | Pharmacie hospitalière |
| 13 | Mohamed dit Sarmoye | TRAORE | Pharmacie hospitalière |

DER : SCIENCE DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|-----------|----------------|------------|--------------------------------------|
| 1 | Benoît Yaranga | KOUMARE | Chimie analytique Chef de DER |
| 2 | Ababacar I. | MAIGA | Toxicologie |

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|-----------|----------------|------------|-------------------|
| 1 | Sékou | BAH | Pharmacologie |

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE 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 | Madani | MARIKO | Chimie Analytique |
| 6 | Hamadoun Abba | TOURE | Bromatologie |

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|-----------|-------------------|------------|-------------------|
| 1 | Mahamadou | BALLO | Pharmacologie |
| 2 | Dalaye Bernadette | COULIBALY | Chimie analytique |

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI**

| | | | |
|---|------------------------|----------|-------------------|
| 3 | Blaise | DACKOUCO | Chimie Analytique |
| 4 | Fatoumata | DAOUCO | Pharmacologie |
| 5 | Abdourahamane | DIARA | Toxicologie |
| 6 | Aiguerou dit Abdoulaye | GUINDO | Pharmacologie |
| 7 | Mohamed El Béchir | NACO | Chimie analytique |
| 8 | Mahamadou | TANDIA | Chimie Analytique |
| 9 | Dougoutigui | TANGARA | Chimie analytique |

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|---------|--------|-----------------------|
| 1 | Mouctar | DIALLO | Biologie/ Chef de DER |

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|---------|---------|------------------|
| 1 | Lassana | DOUMBIA | Chimie appliquée |

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|----------------|--------|-----------------------------|
| 1 | Mamadou Lamine | DIARRA | Botanique-Biologie végétale |
| 2 | Abdoulaye | KANTE | Anatomie |
| 3 | Boureima | KELLY | Physiologie médicale |

4. ASSISTANT/ATTACHE 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 |

*ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI*

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|-----------|----------------|------------|-----------------------------------|
| 1 | Cheick Oumar | BAGAYOKO | Informatique |
| 2 | Babou | BAH | Anatomie |
| 3 | Souleymane | COULIBALY | Psychologie |
| 4 | Yacouba M | COULIBALY | Droit commercial |
| 5 | Bouba | DIARRA | Bactériologie |
| 6 | Moussa I | DIARRA | Biophysique |
| 7 | Babacar | DIOP | Chimie organique |
| 8 | Aboubakary | MAÏGA | Chimie organique |
| 9 | Modibo | SANGARE | Anglais |
| 10 | Satigui | SIDIBE | Pharmacie vétérinaire |
| 11 | Sidi Boula | SISSOKO | Histologie-embryologie |
| 12 | Fana | TANGARA | Mathématiques |
| 13 | Djénébou | TRAORE | Sémiologie et Pathologie médicale |
| 14 | Mamadou B | TRAORE | Physiologie |
| 15 | Boubacar | ZIBÉÏROU | Physique |

Bamako, le 07 septembre 2021

**P/Le Doyen PO
P/Le Secrétaire Principal
Le Chargé des examens**

**Dr Issa COULIBALY
Maître-assistant**

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

DÉDICACE

Au nom de Dieu le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux ! Louange à Toi ALLAH qui m'a permis de mener à bien ce travail. Accorde-moi ta grâce tout au long de ma carrière.

Je dédie ce travail

Mes chers parents TAHIROU SANGARE et ALIMA DIAKITE

Vous m'avez appris à aimer le travail. Je voudrais vous exprimer toute ma profonde gratitude.

Ce travail est le vôtre. Je ne saurais vous remercier pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi. Tous les efforts inestimables dont vous avez fait preuve durant tout mon cursus scolaire et universitaire, tous les conseils et encouragements que vous m'avez prodigués prouvent juste le genre de parents formidables que vous êtes. Je vous aime très fort.

Qu'ALLAH vous accorde santé et longévité pour que vous puissiez bénéficier des fruits de vos efforts.

Mes frères et sœur : DRAMANE, ISSA, NAFFISATOU :

Merci pour vos nombreux encouragements durant toutes ces années. Recevez ce travail en signe de mon profond attachement pour vous. Que Dieu vous bénisse et vous accompagne.

A MA TANTE FANTA DIAKITE :

En toi j'ai puisé ma force de persévérer. Je ne saurai que te remercier pour ton amour incommensurable, tes encouragements, ta compréhension, et surtout pour ta patience. Ton soutien et ton affection ont été cruciaux à la réussite de ce travail. Retrouve ici chéri, mon amour profond et ma profonde reconnaissance. Puisse ALLAH te rendre à tes souhaits tout ce dévouement dont tu fais preuve pour notre bien-être. Qu'il solidifie notre union, nous bénisse et nous gratifie d'une entente la plus parfaite.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont à l'endroit de tous ceux qui de près ou de loin nous ont aidés à la réalisation de cette thèse ...

A DOCTEUR ABDOULAYE DEMBELE : Pharmacien titulaire de la Pharmacie Tombwa.

Je ne pourrais trouver les mots nécessaires pour te rendre hommage et te remercier pour toute cette réalisation ainsi qu'à tous les personnels de la Pharmacie Tombwa.

A mes Tontons Zoumana et Abdou : Merci pour vos encouragements et vos conseils qui n'ont jamais fait défaut, je vous remercie, puisse le bon Dieu exauce vos vœux. Ce travail est également votre. Que Dieu vous bénisse.

A la famille SANGARE : pour leur gentillesse, leur prière et leur infinie disponibilité toutes les fois où j'ai eu ou non besoin d'eux, merci infiniment à vous.

Qu'ALLAH vous accorde la santé et la longévité.

A tous mes amis : LES VRAIS je vous remercie pour cette présence à mes côtés durant les moments difficiles. Votre grand cœur est un don du ciel. Que le bon Dieu vous réserve le meilleur.

A tout le personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie (FAPH) de l'Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) : Les connaissances et les expériences que vous nous avez communiquées durant notre cursus resteront une marque indélébile dans notre vie. Profonde gratitude.

A la 12ème promotion du numerus clausus : ce fut un plaisir pour moi d'avoir eu à partager ces années à vos côtés. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Que le bon Dieu nous accorde le meilleur.

A FOFANA ET KONTE : merci pour votre soutien indéfectible.

A DOCTEUR MAIGA : Je vous remercie pour votre soutien et encouragement pour la réussite de cette thèse ainsi qu'à votre famille. Merci pour ces moments.

Au personnel du service de la pharmacie du CHU de l'hôpital du MALI et A tous les participants de notre étude pour la collaboration.

A tous ceux qui méritent d'être cités et qui ne l'ont pas été : Je ne vous remercierais jamais assez pour cette présence à mes côtés durant les moments difficiles. Votre grand cœur est un don du ciel. Que le bon Dieu vous réserve le meilleur.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et président du jury

Professeur Sékou Fantamady TRAORE

- **PhD en entomologie médicale ;**
- **Professeur de génétique et de biologie cellulaire à la FAPH**
- **Co- directeur du MRTC et Directeur du département d'entomologie et des maladies à transmission vectorielle.**

Honorable **maître**,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos admirables qualités scientifiques, sociales et morales et votre simplicité font de vous un Maître respecté de tous. Votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire et témoigne aussi de l'importance que vous attachez à la formation. Vos nombreuses tâches ne vous ont pas empêché d'apporter votre contribution à ce modeste travail. Cher Maître, permettez-nous de vous exprimer notre humble et profonde gratitude.

A notre Maître et juge

Docteur Bakary Moussa CISSE

- **Maître-assistant en Pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie ;**
- **Praticien au Laboratoire National de la Santé ;**
- **Chef de service adjoint du laboratoire de contrôle de qualité du médicament ;**
- **Chargé formation et encadrement des étudiants ;**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Pharmacie galénique et de l'Industrie ;**
- **Secrétaire à l'organisation du Collectifs Pharmaciens enseignants chercheur du Mali.**

Cher maître,

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

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

***ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI***

A notre Maître et juge

Docteur Issa COULIBALY

- **Maître-assistant en gestion à la Faculté de Pharmacie ;**
- **Chargé de cours de gestion à la FMOS ;**
- **Praticien hospitalier au CHU Pr Bocar Sidy SALL de Kati ;**
- **Chef de service des examens et concours de la Faculté de Pharmacie**

Cher maître, malgré vos multiples occupations, vous avez accepté de juger ce travail avec rigueur et objectivité. Votre simplicité, votre grande disponibilité, votre sens de la responsabilité nous ont beaucoup marqué durant tout le long de ce travail. Nous garderons de vous le souvenir d'un maître soucieux du travail accompli et doué de qualités scientifiques et humaines.

En témoignage de notre reconnaissance, nous vous prions cher maître de trouver en cet instant solennel l'expression de nos sentiments les plus sincères.

***ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI***

A notre Maître et Co-Directeur de thèse

Docteur Hamma Boubacar MAIGA

- **Maître-assistant à la Faculté de Pharmacie de Bamako**
- **Responsable de la commission de suivi des stages cliniques de la Faculté de Pharmacie**
- **Praticien au CHU "Hôpital du Mali"**
- **Membre de la commission scientifique du CHU "Hôpital du Mali"**

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

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

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

A Notre Maître Directeur de thèse

Pr Sékou BAH

- **Maître de conférences de pharmacologie à la FAPH ;**
- **PHD en Pharmacologie ;**
- **Membre du comité technique de pharmacovigilance ;**
- **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**
- **Chef de service de la Pharmacie hospitalière au CHU du point G ;**
- **Vice Doyen de la Faculté de Pharmacie.**

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

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

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

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

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

| | |
|-----------------|---|
| % | : pour cent |
| + | : positif |
| 30S | : trente Svedberg |
| A.A.S | : acide acétylsalicylique |
| ATB | : antibiotique |
| A.D.N | : acide désoxyribonucléique |
| A.I.N. S | : anti inflammatoire non stéroïdien |
| A.M.M | : autorisation de mise sur le marché |
| A.N.S.M | : agence national de sécurité du médicament |
| A.R.N | : acide ribonucléique |
| A.R.V | : antirétroviraux |
| A.T | : acide téichoïque |
| AVK | : anti vitaminique K |
| B.G.N | : bacille à Gram négatif |
| B.G.P | : bacille à Gram positif |
| C1G | : céphalosporine de première génération |
| C2G | : céphalosporine de deuxième génération |
| C3G | : céphalosporine de troisième génération |
| CAT | : conduite à tenir |
| CHU | : centre hospitalier universitaire |
| CMB | : concentration minimale bactéricide |
| CMI | : concentration minimale inhibitrice |
| CSP | : code de santé publique |
| CTA | : combinaison thérapeutique à base d'artémisinine |
| CYP450 | : cytochrome P450 |
| DCI | : dénomination commune internationale |
| DHFR | : di-hydro folate réductase |
| DHPS | : di-hydro ptéroate synthétase |
| FAF | : fer acide folique |
| INH | : isoniazide |
| IV | : intraveineuse |
| J | : jour |

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI**

| | |
|---------------|--|
| Kg | : kilogramme |
| LT | : lipotéichoïque |
| Max | : maximale |
| MDCT | : médicament |
| Meti-R | : méticillino résistant |
| Méti-S | : méticillino sensible |
| Mg | : magnésium |
| MUI | : millième d'unité internationale |
| MST | : maladie sexuellement transmissible |
| NN | : nouveau-né |
| ORL | : oto-rhino-laryngologie |
| PABA | : acide para aminobenzoïque |
| PLP | : protéine liant les pénicillines |
| RAA | : rhumatisme articulaire aigu |
| RCP | : résumé caractéristique du produit |
| RMO | : référence médicale opposable |
| SAMR | : <i>Staphylococcus aureus</i> méticillino résistant |
| SAMS | : <i>Staphylococcus aureus</i> méticillino sensible |
| SMIC | : salaire minimal interprofessionnel de croissance |
| SP | : sulfadoxine-pyrimétamine |
| T | : temps |
| VIH | : virus de l'immunodéficience humaine |

Tables des matières

| | |
|---|----|
| I. INTRODUCTION | 1 |
| II. OBJECTIFS | 4 |
| II.1. OBJECTIF GENERAL : | 4 |
| II.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES : | 4 |
| GENERALITES | 1 |
| III. GENERALITES | 5 |
| III.1. Généralités sur les bactéries. | 5 |
| III.1.1. Définition d'une bactérie : | 5 |
| III.1.2. Structure d'une bactérie..... | 5 |
| III.2. Généralité sur les antibiotiques | 8 |
| III.2.1. Définition d'antibiotique | 8 |
| III.2.2. Eléments de classification : | 8 |
| III.2.3. Les paramètres d'activité d'un antibiotique : | 9 |
| III.2.4. Le mode d'action des antibiotiques : | 10 |
| III.2.5. Notion de spectre : | 10 |
| III.2.6. CIBLES BACTERIENNES DES ANTIBIOTIQUES : | 11 |
| III.2.7. CRITÈRES DE CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE : | 11 |
| III.2.8. MÉCANISMES D'ACTION DES DIFFÉRENTES MOLÉCULES [15] : | 11 |
| III.2.9. Classification des antibiotiques : | 12 |
| III.2.10. La résistance aux antibiotiques[18]. | 27 |
| III.3. La pharmacocinétique des ATB : | 31 |
| III.3.1. Absorption : | 31 |
| III.3.2. Distribution : | 32 |
| III.3.3. Métabolisme : | 33 |
| III.3.4. Excrétion : | 34 |
| III.4. Les effets indésirables antibiotiques. | 35 |
| III.4.1. Au plan individuel | 35 |
| III.4.2. Au plan collectif : | 36 |
| III.4.3. Principaux effets secondaires : | 37 |
| III.5. La pharmacovigilance des antibiotiques : | 37 |
| III.6. Les interactions médicamenteuses : | 39 |

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI**

| | |
|--|----|
| III.7. Interactions pharmacodynamiques:..... | 40 |
| III.8. LES REGLES DE PRESCRIPTION DES ATB :..... | 42 |
| IV. METHODOLOGIE..... | 44 |
| IV.1. Cadre d'étude :..... | 44 |
| IV.2. Lieu d'étude : | 45 |
| IV.3. Type d'étude : | 45 |
| IV.4. Période d'étude : | 45 |
| IV.5. Echantillonnage :..... | 46 |
| IV.6. Critères d'inclusion | 46 |
| IV.7. Critères de non inclusion : | 46 |
| IV.8. Technique de collecte :..... | 46 |
| IV.9. Définition des variables : | 47 |
| IV.10. Catégorisation de l'échantillon | 48 |
| IV.11. Considérations éthiques : | 49 |
| IV.12. Saisies et analyse des données : | 49 |
| V. RESULTATS | 50 |
| V.1. Identification du patient..... | 50 |
| V.2. Identification du prescripteur | 51 |
| V.3. Les fréquences de prescription | 52 |
| V.3.1. Origine des prescriptions | 52 |
| V.3.2. Fréquence de prescription des ATB | 54 |
| V.4.1. Identification des ATB | 55 |
| V.4.2. Conformité de l'ordonnance..... | 57 |
| V.4.3. Conformité de l'ordonnance..... | 57 |
| V.5. Association des ATB..... | 57 |
| V.7. Cout des ATB | 61 |
| COMMENTAIRES ET DISCUSSION | 62 |
| VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION | 62 |
| VI.1. Les fréquences de prescription..... | 62 |
| VI.2. Conformité des ordonnances..... | 63 |
| VI.3. Les associations d'antibiotiques..... | 66 |
| VI.4. Nature de la prescription. | 67 |
| VI.5. Le coût du traitement antibiotique | 67 |

***ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI***

| | |
|---|------|
| VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS..... | 69 |
| CONCLUSION | 69 |
| RECOMMANDATIONS..... | 70 |
| VIII. REFERENCES | 71 |
| IX. ANNEXES | xiii |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I : Répartition des ordonnances selon que le sexe du patient y figure. | 50 |
| Tableau II : Répartition des ordonnances selon que l'âge du patient y figure. | 50 |
| Tableau III : Répartition des ordonnances selon que le poids du patient y figure. | 50 |
| Tableau IV : Répartition des ordonnances reçues par service | 53 |
| Tableau V : Fréquence de prescription des antibiotiques au CHU Hôpital du Mali au vu des ordonnances analysées à la pharmacie hospitalière du CHU Hôpital du Mali | 55 |
| Tableau VI : Répartition des ordonnances selon que la posologie des antibiotiques soit mentionnée. | 55 |
| Tableau VII : Répartition des ATB prescrits selon la voie d'administration choisie..... | 56 |
| Tableau VIII : Répartition des ordonnances selon que la durée de traitement des antibiotiques soit mentionnée..... | 56 |
| Tableau IX : Répartition des ordonnances collectées selon la conformité..... | 57 |
| Tableau X : Répartition des ordonnances analysées selon le mode d'utilisation des antibiotiques | 57 |
| Tableau XI : Fréquence de prescription des antibiotiques en bi-antibiothérapie. | 58 |
| Tableau XII : Fréquence de prescription des ATB en tri-antibiothérapie..... | 59 |
| Tableau XIII : fréquence de prescription des ATB en association, pouvant induire un antagonisme d'effet | 59 |
| Tableau XIV : Répartition des ordonnances reçues, selon l'association des antibiotiques à d'autres médicaments | 60 |
| Tableau XV : Répartition des antibiotiques prescrits selon la nature de la prescription. | 60 |
| Tableau XVI : Répartition des ordonnances selon le cout de l'antibiothérapie | 61 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Structure bactérienne | 7 |
| Figure 2 : Répartition des ordonnances selon la qualité de l'identification du patient | 51 |
| Figure 3 : Répartition des ordonnances selon la qualité de l'identification du prescripteur .. | 51 |
| Figure 4 : Répartition des ordonnances selon leur provenance | 52 |
| Figure 5 : Répartition des antibiotiques prescrits par famille et analysés à la pharmacie hospitalière du CHU Hôpital du Mali | 54 |
| Figure 6 : Répartition des ordonnances selon la qualité de l'identification des ATB | 56 |

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

La résistance bactérienne aux antibiotiques est un enjeu de santé publique majeur. Elle est en augmentation depuis plusieurs décennies, engendrant des difficultés à traiter les patients. Elle entraîne une augmentation de la durée des soins et de la morbidité associée aux infections et peut remettre en cause le pronostic vital[1].

La surconsommation et le mauvais usage des antibiotiques ainsi que des pratiques de prévention des infections suboptimales sont responsables du développement de résistances aux antibiotiques[2].

La consommation mondiale d'antibiotiques a augmenté de 65% entre 2000 et 2015 dopée par une utilisation qui explose dans les pays à revenu intermédiaire et faible, mais qui représente une menace pour la santé mondiale. La résistance aux antibiotiques, entraînée par la consommation d'antibiotiques, est une menace croissante pour la santé. La consommation globale d'antibiotiques en 2015 était estimée à 42,3 milliards de doses quotidiennes déterminées[3].

L'introduction généralisée des antibiotiques après la seconde guerre mondiale a été l'un des progrès thérapeutiques les plus importants du XXe siècle. Les traitements antibiotiques ont fait progresser l'espérance de vie de plus de dix ans, plus qu'aucun autre traitement médical. Cependant, l'usage généralisé, voire abusif de certains antibiotiques, y compris en traitement préventif, curatif ou en complément alimentaire dans l'alimentation animale, dans les piscicultures, en médecine vétérinaire et humaine, ou encore comme pesticides pour le traitement des végétaux (contre le feu bactérien par exemple) a introduit une pression de sélection qui a conduit au développement de populations de micro-organismes antibiorésistants et à une baisse générale de l'efficacité thérapeutique. En milieu hospitalier, ceci conduit à une augmentation du risque nosocomial, faute de traitement adapté contre certains germes particulièrement résistants[4].

En France, en 2017, une étude réalisée nous montre que les principales molécules prescrites étaient l'association amoxicilline-acide clavulanique (33%), la ceftriaxone (17%) et les fluoroquinolones (13%). Après analyse, 50% des prescriptions étaient conformes aux recommandations, 43% non conformes et 7% d'antibiothérapie non justifiée. La majorité des non-conformités étaient dues au choix de la molécule (33%) et à des posologies non adéquates (14%)[2].

Une étude réalisée au Maroc, en 2014 montre que les familles d'antibiotiques les plus couramment employées étaient les pénicillines, les fluoroquinolones et les céphalosporines.

Le pourcentage des traitements inappropriés était de 29 ,5% contre 70 ,5% jugés conformes et pertinents[5].

Au Mali une étude réalisée en 2014 montre que les bêtalactamines ont été les antibiotiques les plus prescrits avec 54.9 %. Concernant la conformité, seules 16.2 % des ordonnances étaient conformes[6].

La connaissance des règles de prescription des antibiotiques permet de limiter l'utilisation de ces derniers et de renoncer à les prescrire dans les situations où ils ne sont pas justifiés. Cependant, avant de prendre d'éventuelles mesures adéquates face à tous ces problèmes, un état des lieux est indispensable, d'autant plus qu'il y a peu d'études menées sur l'analyse de la prescription des antibiotiques dans les hôpitaux en Afrique et notamment au Mali. La présente étude a été ainsi entreprise afin d'analyser la prescription des antibiotiques en milieu hospitalier sous ces différents aspects.

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS

II.1. OBJECTIF GENERAL :

Analyser la qualité de prescription des antibiotiques à la pharmacie hospitalière du CHU Hôpital du Mali.

II.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- ❖ Déterminer les fréquences de prescription d'antibiotiques reçus à la pharmacie du CHU Hôpital du Mali ;
- ❖ Apprécier la qualité des ordonnances reçues ;
- ❖ Identifier les associations d'antibiotiques fréquemment prescrites
- ❖ Identifier les interactions courantes, générées par l'association des antibiotiques à des médicaments d'une autre classe thérapeutique.

GENERALITES

III. GENERALITES

III.1. Généralités sur les bactéries[7].

III.1.1. Définition d'une bactérie :

Une bactérie est un être unicellulaire (procaryote) de petite taille, de morphologie variable qui présente des caractéristiques propres. La taille d'une bactérie varie entre 1 à 10 µm. Le poids d'une bactérie est d'environ 10-12 g. Elle contient 70% d'eau. Rapporté au poids sec, une bactérie est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de lipopolysaccharides (3%), de peptidoglycane (3%), de ribosomes (40%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%).

III.1.2. Structure d'une bactérie

III.1.2.1. Les enveloppes :

La paroi :

C'est une enveloppe rigide assurant l'intégrité de la bactérie, donc responsable de la forme des cellules. Elle protège des variations de pression osmotique. La partie Commune à toutes les parois bactériennes est le peptidoglycane (ou muréine), enveloppe la plus interne.

La biosynthèse du peptidoglycane s'effectue par sous unité dans le cytoplasme

Jusqu'à l'assemblage du disaccharide-pentapeptide qui traverse la membrane

Cytoplasmique. Elle fait intervenir des réactions de Trans glycosylation et de transpeptidation sous le contrôle de nombreux enzymes (transpeptidase, Carboxypeptidase, hydrolase).

La composition de la paroi varie selon l'espèce et le groupe bactérien.

Chez les Gram+ la paroi est constituée majoritairement de peptidoglycane. Elle contient des acide téichoïque (A.T) liés au peptidoglycane et aux lipides membranaires. Les acides lipoteichoïque (LT) retiennent le violet lors de la coloration de Gram.

La paroi des Gram- est beaucoup plus complexe. Le peptidoglycane est mince et peu dense.

Le constituant essentiel est le lipide A couplé à la glucosamine et à des résidus phosphores.

On y trouve des phospholipides et des protéines enchâssées, assurant la cohésion avec la membrane, la liaison avec le peptidoglycane, la Perméabilité ou non. Les porines sont essentielles à la vie des bactéries mais aussi à l'action des ATB.

La membrane plasmique :

C'est une structure interne à l'interface entre le cytoplasme et les structures externes. Elle a une structure trilamellaire formée d'une bicouche de phospholipide associée à des protéines.

Certaines protéines, les perméases, ont un rôle important dans les échanges. D'autres, les PLP ont un rôle dans la synthèse du Peptidoglycane. D'autres sont des enzymes respiratoires, ou alors impliquées dans la production d'énergie (ATPase).

La membrane plasmique assure des fonctions principales de perméabilité sélective et de transport, de respiration et d'excrétion d'enzymes hydrolytiques.

III.1.2.2. Le contenu

Le cytoplasme

On y retrouve des ARN solubles (ARN messager et ARN de transfert) et ribosomales, environ 15000 ribosomes constitués de protéines ribosomales et d'ARN divisés en sous unité. Une variété importante d'inclusions existe dans le cytoplasme. Elles servent à emmagasiner des réserves organiques ou inorganiques.

L'appareil nucléaire :

Le chromosome de la cellule procaryote est situé dans une région de forme irrégulière appelée nucléoïde. Le chromosome est le plus souvent unique. C'est le support de l'information génétique. Il s'agit d'une formation en double hélice circulaire (parfois linéaire), surenroulée grâce aux topo-isomérases. Il est composé d'ADN (60%), d'ARN (30%) et de protéines (10%).

L'ADN extra chromosomique :

Non indispensable à la vie

Les plasmides :

Ce sont des molécules d'ADN double brin qui se répliquent indépendamment du chromosome, qui peuvent s'intégrer à celui-ci et qui sont transmissibles. Ils sont porteurs de caractères de fertilité (Facteur F), et de résistance aux antibiotiques (Facteur R),

Les éléments transposables :

Ce sont des fragments d'ADN qui se déplacent dans le génome de la bactérie par transposition, d'où le nom de transposon. Le transposon est incapable de se répliquer.

Les ribosomes :

Les ribosomes bactériens comprennent deux sous unités, 50S et 30S.

Fonctionnellement, il y a deux sites pour la synthèse des protéines. Le site

Aminoacyl qui accueille l'acyl-tARN et le site peptidyl qui accueille la chaîne d'acides aminés en cours de constitution.

Ils sont particulièrement présents à proximité de la membrane cytoplasmique, au niveau du site de synthèse de la paroi et des protéines exportées. Certains antibiotiques perturbent la synthèse des protéines à leur niveau.

III.1.2.3. Les structures inconstantes :

La capsule :

La capsule est une structure inconstante, superficielle, constituée de polysaccharides acides. Elle est liée à certains pouvoirs pathogènes, car elle empêche la phagocytose. Elle peut se trouver à l'état soluble dans les liquides de l'organisme (emploi dans le diagnostic = recherche d'antigène soluble). Elle intervient dans l'identification infraspécifique. Ce typage est une des méthodes de reconnaissance des épidémies.

Le glycocalyx :

Ce sont des polymères de nature polysaccharidique extrêmement fréquents entourant la bactérie et difficiles à visualiser, sauf en microscopie électronique. Le glycocalyx est aussi appelé slime car il engluie les cellules. Il est responsable de l'attachement des bactéries aux cellules et à des supports inertes.

Les flagelles :

Ils sont de nature protéique. Ils sont ancrés dans le cytoplasme par une structure complexe. Ils jouent un rôle dans la mobilité et dans le pouvoir antigénique utilisé pour la différenciation des espèces bactériennes.

Les pili ou fimbriae :

Ce sont des structures fibrillaires et rigides situées à la surface des bactéries à Gram- et exceptionnellement chez les Gram+. Ces structures sont plus fines que des flagelles. On distingue deux types, les pili communs, qui peuvent attacher spécifiquement des bactéries à la surface des cellules eucaryotes et les pili sexuels codés par des plasmides (facteur F), et jouant un rôle dans l'attachement des bactéries entre elles (conjugaison) et dans l'adhérence bactérienne.

La spore bactérienne :

C'est la forme de survie. Elle se présente sous une forme végétative métaboliquement active et potentiellement pathogène ou métaboliquement inactive et non pathogène (forme sporulée).

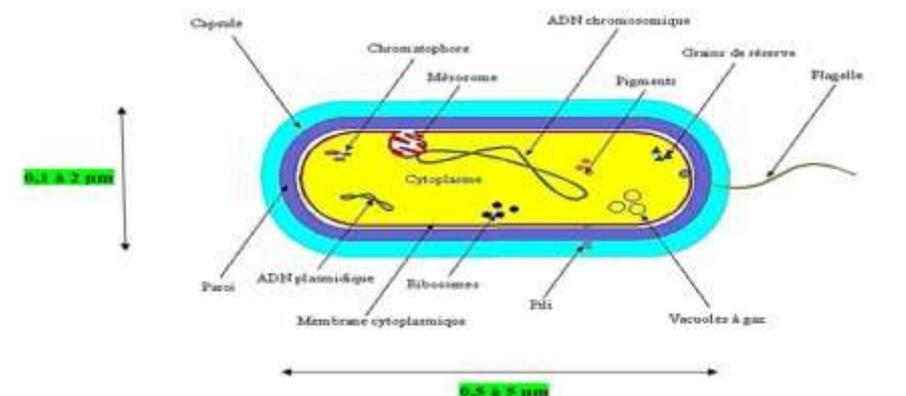


Figure 1 : Structure bactérienne

III.2. Généralité sur les antibiotiques

III.2.1. Définition d'antibiotique

Les antibiotiques sont des substances naturelles capables d'inhiber la croissance bactérienne ou de tuer les bactéries. Elles sont actives sur les cellules procaryotes mais respectent en effet les cellules des espèces eucaryotes. La plupart des antibiotiques récents sont en fait maintenant des produits élaborés par hémisynthèse ou par synthèse totale[8]. Ce sont des molécules capables d'inhiber la croissance ou même de tuer des bactéries, sans affecter l'hôte. Les sources principales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries[9].

De manière simplifiée un antibiotique est, dans le domaine médical, « une substance chimique organique d'origine naturelle ou synthétique inhibant ou tuant les bactéries pathogènes à faible concentration et possédant une toxicité sélective ». Par toxicité sélective, on entend que celle-ci est spécifique des bactéries et que la molécule antibiotique n'affecte pas l'hôte infecté, au moins aux doses utilisées pour le traitement[10].

Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une étape essentielle de leur développement : synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines, ou la production d'énergie, etc. Ce blocage se produit lorsque l'antibiotique se fixe sur sa cible, une molécule de la bactérie qui participe à l'un de ces processus métaboliques essentiels. Cette interaction entre l'antibiotique et sa cible est très sélective, spécifique des bactéries et ces composés ne sont en général actifs ni sur les champignons ni sur les virus. Il existe d'autres molécules actives sur ces autres types d'agents infectieux que l'on appelle des antimycosiques ou des antiviraux, distincts des antibiotiques[11].

La pénicilline, premier antibiotique à usage clinique, est produite par *Penicillium notatum* et sa découverte fortuite résulte de l'observation par Fleming du pouvoir inhibiteur d'une colonie de ce champignon vis-à-vis de *S. aureus* lors d'une contamination accidentelle d'une plaque de Petri[12].

III.2.2. Eléments de classification :

Origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique).

Mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.

Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large).

Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémisynthèse.

La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (β lactamines, aminosides, tétracyclines...etc.)

Nous adopterons la classification selon le mode d'action[13].

III.2.3. Les paramètres d'activité d'un antibiotique :

De nombreux paramètres sont à prendre en compte pour définir l'activité d'un antibiotique sur un germe.

Le spectre d'activité d'un antibiotique est la liste des espèces bactériennes sur lesquelles un antibiotique agit. Le spectre est propre à chaque antibiotique, et peut varier dans le temps suite à l'apparition de résistance bactérienne.

La Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) correspond à la concentration minimale d'antibiotique permettant d'inhiber (bactériostase) totalement la multiplication bactérienne, après 18 à 24 heures de contact à 37 °.

La CMI50 est la plus faible concentration inhibante, en 18 à 24 heures la multiplication de 50 % des bactéries.

La CMI90 est la plus faible concentration inhibante, en 18 à 24 heures la multiplication de 90 % des bactéries.

La Concentration Minimale Bactéricide (CMB) est la plus faible concentration permettant de détruire (bactéricidie) 99,9 % des bactéries après 18 à 24 heures de contact avec l'antibiotique.

La CMI et la CMB sont caractéristiques d'un antibiotique pour une souche donnée.

Quand le rapport $CMB / CMI = 1$, l'antibiotique est dit "bactéricide absolu"

Quand le rapport CMB / CMI proche de 1, l'antibiotique est dit "bactéricide"

Quand le rapport $CMB / CMI > 2$ l'antibiotique est dit "bactériostatique"

En dépit d'efforts de standardisation des méthodes de détermination des CMI, il subsiste des différences d'un auteur à l'autre.

Divers facteurs peuvent jouer : Composition des milieux, taille de l'inoculum, souches de phénotypes différents.

L'index thérapeutique sérique est prédictif de l'efficacité clinique d'un antibiotique. Il est égal à C_{max} / CMI_{50} , la C_{max} étant la concentration maximale sérique ou pic sérique.

Le temps d'antibiotique utile est la durée pendant laquelle la concentration sérique d'un antibiotique donné est supérieure à sa CMI pour un germe donné.

Le T_{max} est le temps qu'il faut attendre pour atteindre la C_{max} .

La Cmax est la concentration sérique maximale atteinte après l'administration de l'antibiotique.

La surface sous la courbe est un très bon indicateur de l'activité d'un antibiotique. On trace la courbe de l'évolution de la concentration de l'antibiotique dans le temps ; on place la ligne horizontale qui correspond à la CMI90. La surface sous la courbe est celle comprise entre la courbe des concentrations et la ligne de la CMI90. La surface sous la courbe est propre à un antibiotique pour un germe donné.

L'index thérapeutique sérique est prédictif de l'efficacité clinique d'un antibiotique. Il est égal à C_{max} / CMI_{50} , la Cmax étant la concentration maximale sérique ou pic sérique.

Le temps d'antibiotique utile est la durée pendant laquelle la concentration sérique d'un antibiotique donné est supérieure à sa CMI pour un germe donné.

Le Tmax est le temps qu'il faut attendre pour atteindre la Cmax.

La Cmax est la concentration sérique maximale atteinte après l'administration de l'antibiotique.

La surface sous la courbe est un très bon indicateur de l'activité d'un antibiotique. On trace la courbe de l'évolution de la concentration de l'antibiotique dans le temps ; on place la ligne horizontale qui correspond à la CMI90. La surface sous la courbe est celle comprise entre la courbe des concentrations et la ligne de la CMI90. La surface sous la courbe est propre à un antibiotique pour un germe donné[14].

III.2.4. Le mode d'action des antibiotiques :

Il existe plus de 10 000 molécules antibiotiques connues, la plupart d'entre elles sont des produits naturels, synthétisés par des procaryotes, des champignons, des végétaux supérieurs, des animaux ou des lichens.

Le principe d'action des antibiotiques consiste à bloquer sélectivement une étape d'un mécanisme essentiel à la survie ou à la multiplication des micro-organismes. Le mécanisme ciblé par l'antibiotique est le plus souvent spécifique des bactéries et n'a pas d'équivalent chez les eucaryotes et en particulier chez l'humain. Ainsi, idéalement, l'antibiotique tue ou bloque la multiplication des bactéries mais n'a pas d'impact sur les cellules du patient traité. Il existe ainsi quelques grandes familles de mécanisme d'action pour les antibiotiques, ce qui permet de les regrouper en grandes classes[10].

III.2.5. Notion de spectre :

Le spectre est la liste des espèces bactériennes sur lesquelles l'antibiotique est actif.

Un antibiotique à spectre large agit sur un grand nombre de bactéries (sur les bacilles et coques gram + et gram -).

Un antibiotique à spectre étroit agit seulement sur les bacilles et coques gram +[15].

III.2.6. CIBLES BACTERIENNES DES ANTIBIOTIQUES [8] :

Les antibiotiques entravent la croissance bactérienne en agissant sur des cibles vitales. Il s'agit principalement pour les grandes classes d'antibiotiques :

-**de la paroi bactérienne** : c'est le cas pour les bêtalactamines ou pour les glycopeptides ; les bêtalactamines entravent la formation de la paroi bactérienne en se fixant sur des enzymes indispensables à la synthèse du peptidoglycane appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP) ;

-du système nécessaire à la synthèse des protéines avec inhibition de la transcription de l'**ARN messager** : cible ribosomale et interférence avec le tARN (aminosides, cyclines, phénicolés) ou inhibition de la formation des chaînes peptidiques (macrolides, acide fusidique) ;

- **du système de synthèse acides nucléiques** : par action sur les précurseurs de cette synthèse (co-trimoxazole) ou sur ses enzymes (rifampicine) ; les quinolones empêchent la synthèse de l'ADN en entravant le fonctionnement des enzymes indispensables à l'obtention de son organisation spatiale (topo-isomérases).

III.2.7. CRITÈRES DE CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE :

La prescription d'un antibiotique doit aboutir à l'efficacité thérapeutique. Pour cela, une antibiothérapie correcte repose sur la connaissance à la fois des données Bactériologiques du germe responsable de l'infection, de la pharmacocinétique de l'antibiotique prescrit et de la pris en compte du terrain[16].

III.2.8. MÉCANISMES D'ACTION DES DIFFÉRENTES MOLÉCULES [15] :

Par définition, le mécanisme de l'action antibiotique implique une ou plusieurs cibles moléculaires spécifiques au monde bactérien conférant à cette classe de médicaments une marge de sécurité relativement large. On décrit très classiquement les 4 points d'impact suivants :

- **Paroi bactérienne** : β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine, cyclosérine, bacitracine perturbent la biosynthèse du peptidoglycane, glycoprotéine complexe de la paroi, induisant la perte de la viabilité cellulaire, voire la lyse de la cellule bactérienne. L'isoniazide,

l'éthambutol et le Pyrazinamide, 3 antituberculeux, agissent également sur des cibles de la paroi de *Mycobacterium tuberculosis* impliquant le métabolisme des acides mycosiques.

Synthèse protéique : le ribosome bactérien est la cible supramoléculaire de nombreux antibiotiques, provoquant l'arrêt plus ou moins brutal de la synthèse protéique. On citera l'inhibition des liaisons peptidiques par les phénicolés ; l'inhibition de l'élongation protéique par les aminosides et les tétracyclines ; l'inhibition de la translocation par les macrolides et apparentés (lincosomides, streptogramides ou synergistines, kétolides), le linézolide et les everninomycines l'inhibition des étapes post-translocation par l'acide fusidique ;

- **Génome bactérien** : de nombreuses erreurs dans la synthèse de l'ADN bactérien s'obtiennent par l'inhibition de l'ARN-polymérase avec les rifamycines, l'inhibition de l'ADN-gyrase avec les fluoroquinolones, ou par l'inhibition de la synthèse des purines par les sulfamides et le cotrimoxazole. Nitro-imidazolés et nitrofuranes agissent également sur le génome bactérien selon des mécanismes moins bien connus ;

- **Membrane interne** : en dénaturant les phospholipides de la membrane interne, les agents polycationiques (polymixine, colistine) ou polyéniques (nystatine, amphotéricine B) provoquent la fuite fatale de composés intracellulaires par rupture de la perméabilité cellulaire.

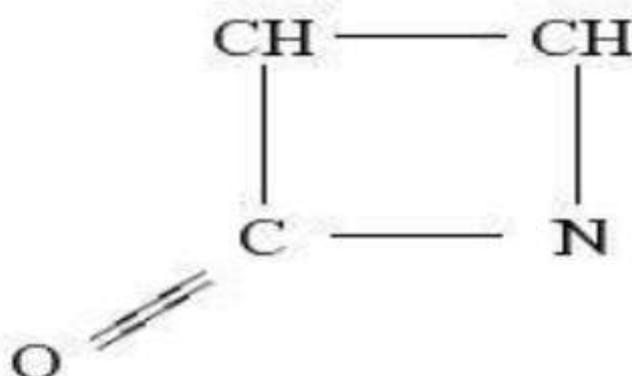
III.2.9. Classification des antibiotiques :

La classification des antibiotiques est basée sur leur mode d'action impliquant une ou plusieurs cibles moléculaires spécifiques au monde bactérien ce qui confère à cette classe de médicament une marge de sécurité relativement large. On décrit très classiquement [17] :

III.2.9.1. 1ère Cible : La paroi

Les bêtalactamines, glycopeptide, fosfomycine, cyclosérine, bacitracine perturbent la biosynthèse du peptidoglycane (glycoprotéine complexe de la paroi) induisant la perte de la viabilité cellulaire, voire la lyse de la cellule bactérienne. L'isoniazide, l'Ethambutol et le pyrazinamide, 3 antituberculeux, agissent également sur des cibles de la paroi de *Mycobacterium tuberculosis* impliquant le métabolisme des acides mycoliques.

III.2.9.1.1 Bêta-lactamines



➤ Les pénams (pénicillines)

a- Groupe G : de la pénicilline G

Spectre : Cocci Gram + et -, bacilles Gram +.

Chef de file

- Benzylpénicilline : *Pénicilline G* 1944

Formes dites "retard"

- Benzylpénicilline procaine : *Bi pénicilline* (semi-retard : 12 heures)
- Benzathine Benzylpénicilline : *Extencilline* (long-retard : 15 jours)

Formes orales

- Phénoxpénicilline (Pénicilline V) : *Oracilline, Oспен* 1958

b- Groupe M : des pénicillines anti staphylococciques

Spectre : celui de la pénicilline G. Ces produits ne sont pas inactivés par la pénicillinase staphylococcique ; d'où leur indication dans les infections à staphylocoques producteurs de pénicillinase.

- **Méticilline : non commercialisé**
- **Oxacilline : Bristopen** 1963
- **Cloxacilline : Orbénine** 1976

c- Groupe A : de l'amino-benzylpénicilline (Ampicilline)

Spectre : élargi à certains bacilles à Gram négatif ; inactivées par les pénicillinases, y compris celle du staphylocoque.

Inactives sur le groupe KES et Pseudomonas aeruginosa.

- Ampicilline : *Totapen* 1965
- Amoxicilline : *Agram, Bristamox, Clamoxyl, Flémoxine, Gramidil, Hiconcil*

- Bacampicilline : *Bacampicine, Penglobe*
- Metampicilline : *Suvipen*
- Pivampicilline : *ProAmpi*

d- Groupe des acyle-uréido-pénicillines

Spectre : élargi à certains bacilles à Gram négatif ; inactivées par les pénicillinases, y compris celle du staphylocoque.

Actives sur Pseudomonas aeruginosa et sur certaines souches productrices de céphalosporines (en particulier Proteus).

Uréido-pénicillines :

Azlocilline : *Sécuropen*

Mezlocilline : *Baypen1980*

Pipéracilline : *Pipérilline1980*

Carboxy-pénicilline :

Ticarcilline : *Ticarpem (H) 1981*

e- Groupe des amidino-pénicillines

Spectre : limité aux bacilles à Gram négatif (Entérobactéries)

- Pivmécillinam : *Sélexid 1982*

f- Groupe des Pénams, inhibiteurs des bêta-lactamases

Activité antibactérienne faible. Inhibe la majorité des pénicillinases (et les bêta-lactamases à spectre élargi).

N'inhibe par contre qu'un faible nombre de céphalosporinases.

Oxapénam

Acide clavulanique

- Associé à l'amoxicilline : *Augmentin, Ciblor1984*
- Associé à la Ticarcilline : *Claventin1988*

Pénicilline-sulfones

Sulbactam : *Bétamase (H) 1991*

- Associé à l'ampicilline : *Unacim1992*

Tazobactam

- Associé à la pipéracilline : *Tazocilline (H) 1992*

➤ **Les pénems : carbapénèmes**

Spectre : spectre large.

Grande stabilité vis-à-vis de diverses bêta-lactamases.

- Imipénème : *Tiénam* (H) 1993

➤ Les céphems

Ce sont tous des produits à large spectre, mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.

Les céphalosporines sont classées en trois catégories, selon l'histoire (Trois "générations"), selon leur spectre et surtout leur comportement vis à vis des céphalosporinases.

a- Céphalosporines de 1^{ère} génération (C1G)

Spectre : relativement résistantes aux pénicillinases ; détruites par les céphalosporinases

Inactives sur Pseudomonas aeruginosa.

Actives par voie orale

- Céfalexine : *Céporexine, Kéforal, Céfacet* 1970
- Céfadroxil : *Oracéfal* 1976
- Céfaclor : *Alfatil* 1981
- Céfatrizine : *Céfaperos* 1983

Inactives par voie orale

- Céfalotine : *Kéflin* (H) 1968
- Céfapyrine : *Céfaloject* 1974
- Céfazoline : *Céfacidal* 1976
- **b- Céphalosporines de 2^{ème} génération (C2G)**

- **Spectre :** relative résistance à certaines céphalosporinases ; léger gain d'activité sur les souches sensibles.

Inactives sur Pseudomonas aeruginosa.

- Céfoxitine : *Méfoxin* (H) 1978
- Céfamandole : *Kéfandol* (H) 1979
- Céfotétan : *Apacéf* (H) 1985
- Cefuroxime : *Cétazine* (VO), *Zinnat* (VO) 1988

c- Céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G)

- **Spectre :** accentuent les avantages des précédentes : résistance accrue à l'inactivation par les céphalosporinases ; gain d'activité sur les souches sensibles.

Certaines sont actives sur Pseudomonas aeruginosa.

- Céfotaxime : *Claforan* (H) 1980
- Cefsulodine : *Pyocéfal* (uniquement antipyocyanique) (H) 1981
- Céfopérazone : *Céfobis* (H) 1982

- Céfotiam : *Pansporine* (H); *Taketiam*, *Texodil* (VO) 1983
- Ceftazidime : *Fortum* (H) 1986
- Ceftriaxone : *Rocéphine* 1985
- Cefixime : *Oroken* (VO) 1988
- Cefpodoxime : *Cefodox* (VO), *Orelox* (VO) 1991
- Céfépime : *Axépim* (H) 1993

Oxacéphems :

- Latamoxef : *Moxalactam* (H) 1981

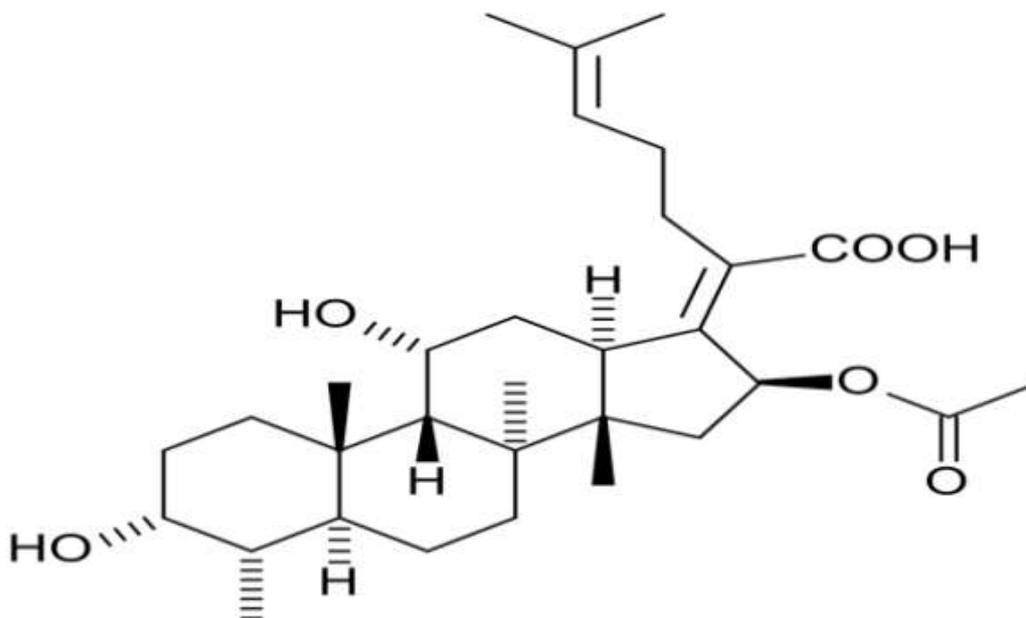
➤ **Monobactams :**

Spectre : actif uniquement sur les bacilles à Gram négatif

Y compris *Pseudomonas aeruginosa*.

- Aztréonam : *Azactam* (H) 1988

➤ **Fosfomycine :**



Spectre large : Cocci Gram + et -, bacilles Gram + et -.

La fosfomycine est toujours utilisée en association pour éviter l'apparition de mutants.

- Fosfocine (H) 1980

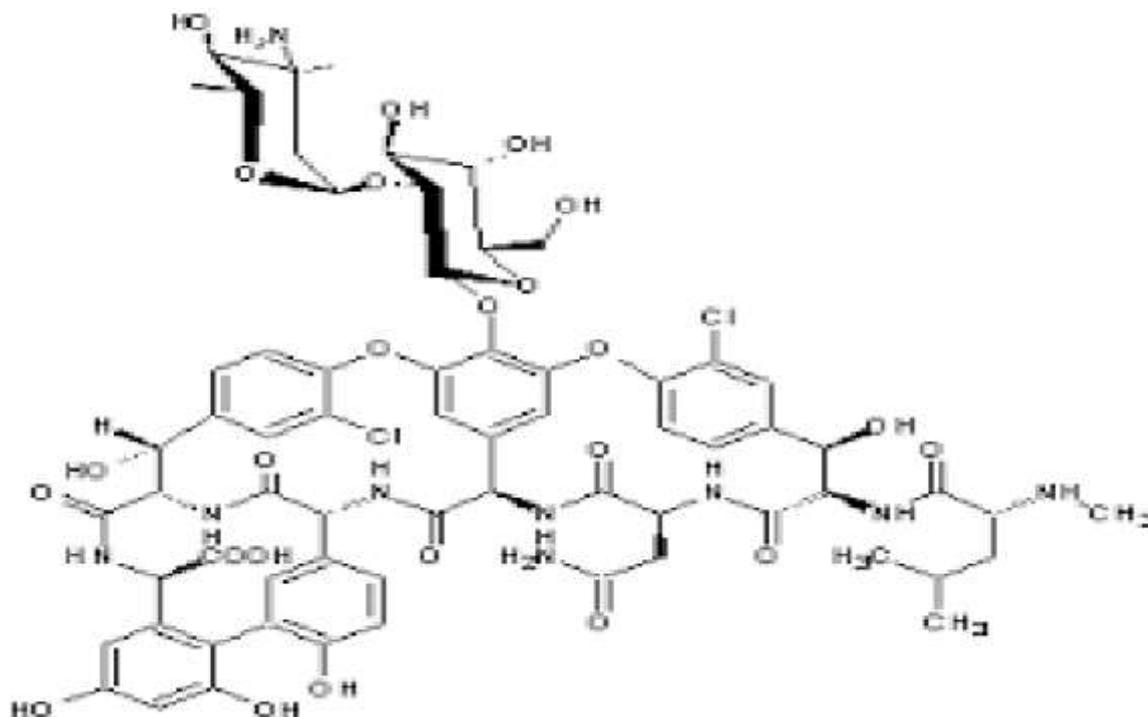
On utilise, par voie orale, dans le traitement mono dose de la cystite aigüe chez la femme jeune :

- Uridoz
- Monuril (VO) 1990

III.2.9.1.2. Glycopeptides

Spectre étroit : les bactéries à Gram + et principalement : staphylocoques et entérocoques (voie IV). Traitement de la colite pseudo-membraneuse (VO)

- Vancomycine : *Vancocine(H)1985*

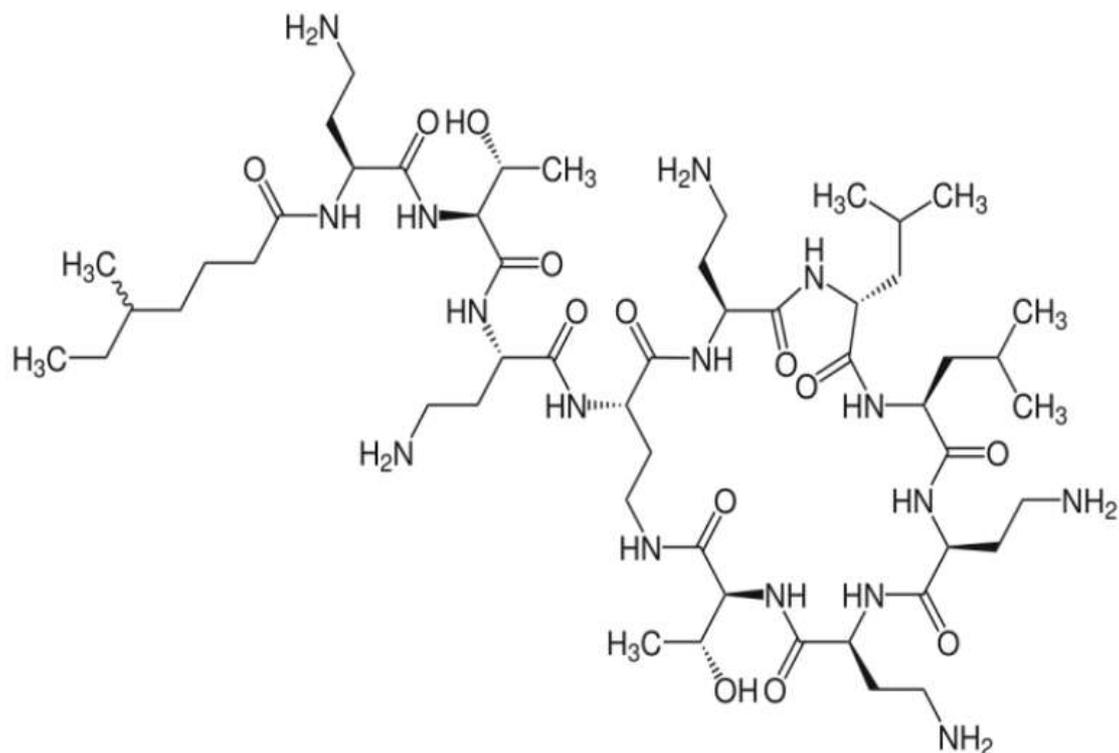


- Teicoplanine : *Targocid (H) 1988*

III.2.9.2. 2ème Cible : La membrane

En dénaturant les phospholipides de la membrane interne, les agents polycationiques (Polymyxines, colistines) ou polyénique (nystatine, amphotéricine B) provoquent la fuite fatale des composés intracellulaires par rupture de la perméabilité cellulaire.

III.2.9.2.1. Polymyxines



Spectre : actifs sur les bacilles à Gram négatif

- Colistine : *Colimycine*1959

III.2.9.2.2. Gramicidines et Tyrocidine

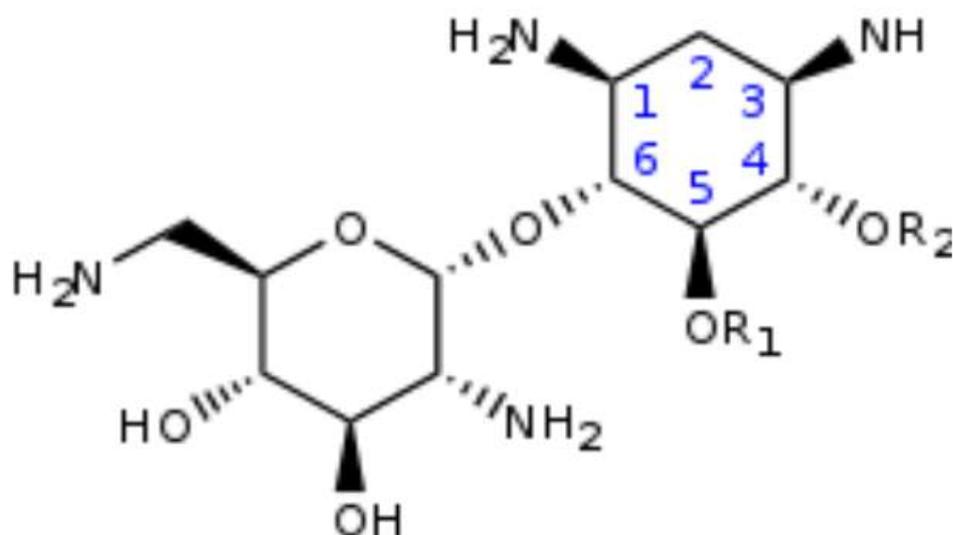
Spectre étroit : bactéries à Gram positif

- Bacitracine : usage local
- Tyrothricine : usage local

III.2.9.3. 3ème Cible : Le ribosome

Le ribosome bactérien est la cible supramoléculaire de nombreux antibiotique, provoquant l'arrêt plus ou moins efficace brutale de la synthèse protéique. On citera l'inhibition des liaisons peptidique par les phenicoles ; l'inhibition de l'élongation protéique par les aminosides et les tétracyclines ; l'inhibition de la translocation par les macrolides et apparentes (lincosomides, streptogamine ou synergistines, ketolides), le linezolide et les eveninomycines ; l'inhibition des étapes post-translocation par l'acide fusidique.

III.2.9.3.1. Aminositides :



Spectre large : Cocci et bacilles à Gram positif (**sauf les streptocoques**) ; Cocci et bacilles à Gram négatif, mycobactéries. Toutes les bactéries anaérobies sont résistantes.

- Streptomycine : *Streptomycine Diamant* 1949
- Kanamycine 1959
- Tobramycine : *Nebcine, Tobrex* 1974
- Amikacine : *Amiklin (H)* 1976
- Sisomicine : *Sisolline* 1980
- Dibékacine : *Débékacyl, Icacine* 1981
- Netilmicine : *Nétromycine* 1982

Aminocyclitol

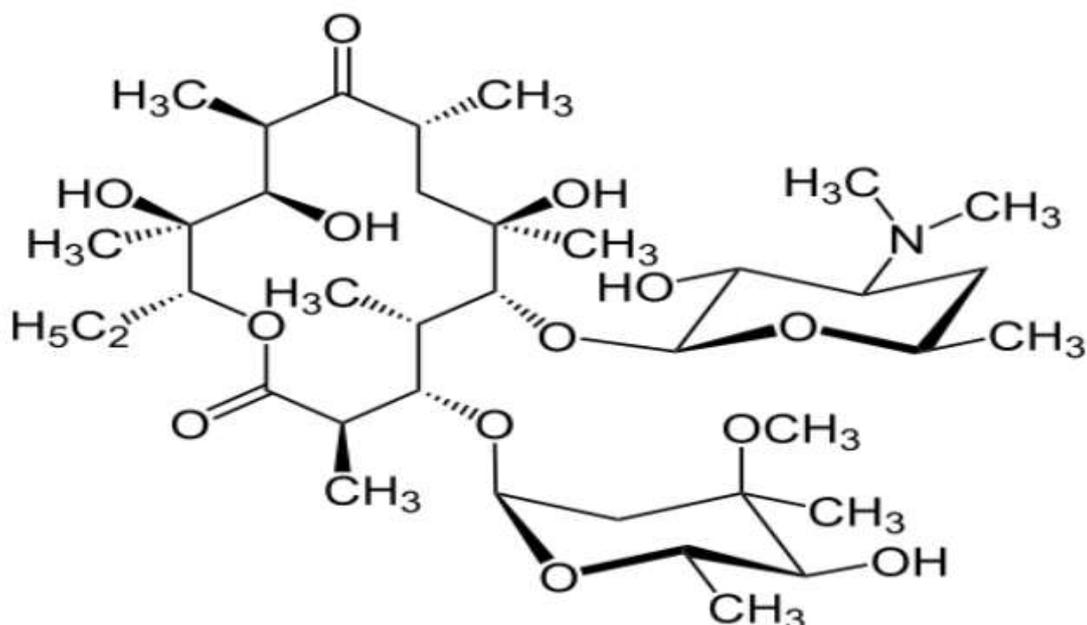
Structure apparentée aux aminositides. Son usage est limité au traitement de la blennorragie gonococcique.

- Spectinomycine : *Trobicine* 1974

III.2.9.3.2. Groupe des "M L S"

Spectre assez comparable à celui de la pénicilline G : Cocci Gram + et -, bacilles Gram +. Totalemment inactifs sur les entérobactéries et sur *Pseudomonas*.

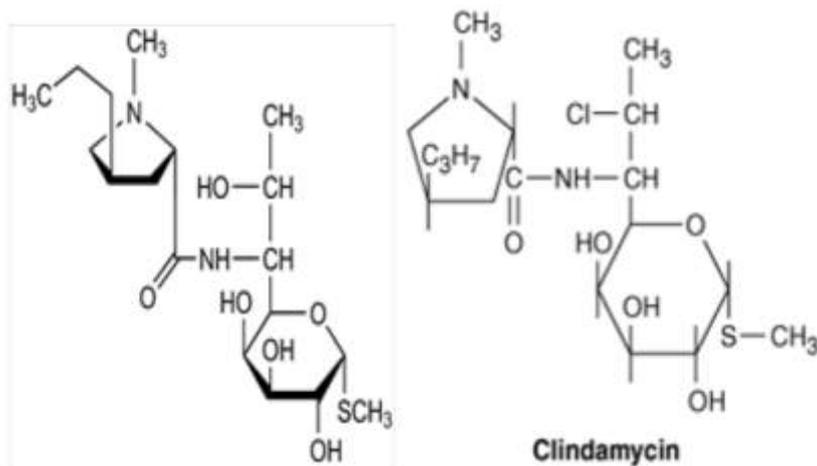
Macrolides



Spiramycine : *Rovamycine* 1972

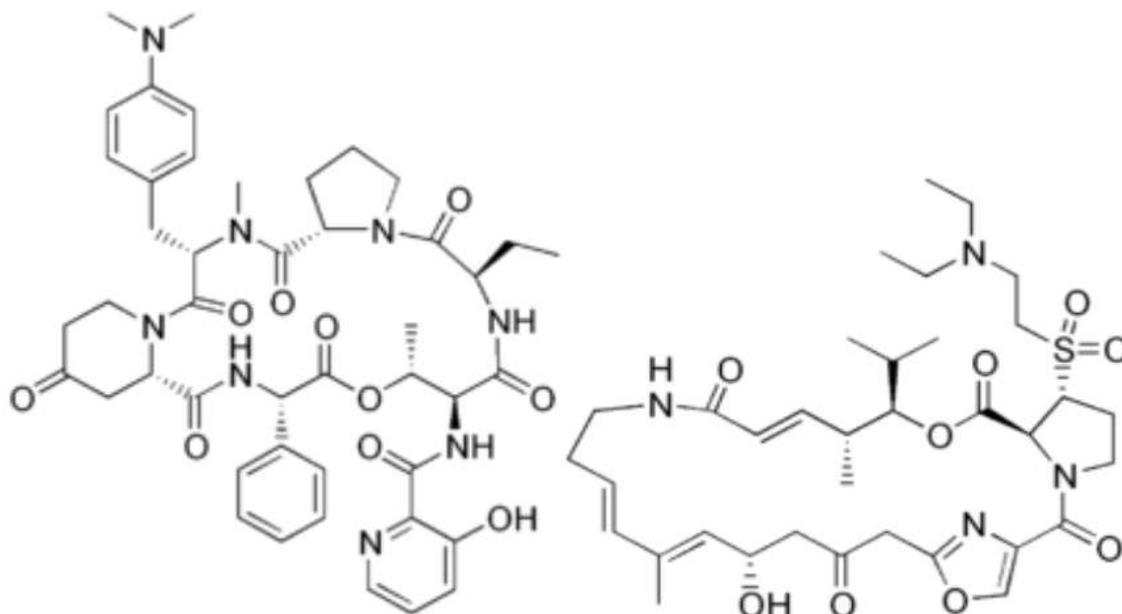
- Erythromycine : *Ery, Erythrocline, Erycocci* 1979
- Josamycine : *Josacine* 1980
- Roxithromycine : *Rulid* 1987
- Clarithromycine : *Zéclar* 1994
- Azithromycine : *Zithromax* 1994

Lincosomides



- Lincomycine : *Lincocine* 1966
- Clindamycine : *Dalacine* 1972

Synergistines



1/ utilisés comme anti staphylococciques

- Virginiamycine : *Staphylomycine* 1963
- Pristinamycine : *Pyostacine* 1973

2/ ou en cas d'infections à bactéries Gram +

Résistantes aux autres antibiotiques dans les indications suivantes :

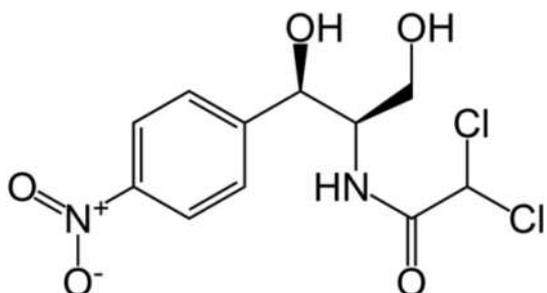
Pneumonies nosocomiales ;

Infections de la peau et des tissus mous ;

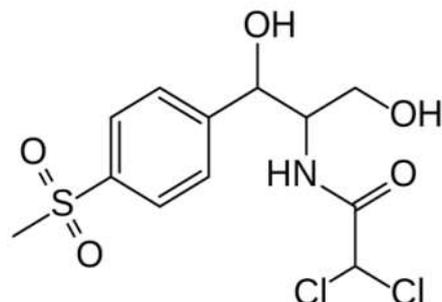
Infections cliniquement significatives à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine ;

Dalbapristine-Quinupristine : *Synercid* 2000.

III.2.9.3.3. Phenicolés



Chloramphénicol

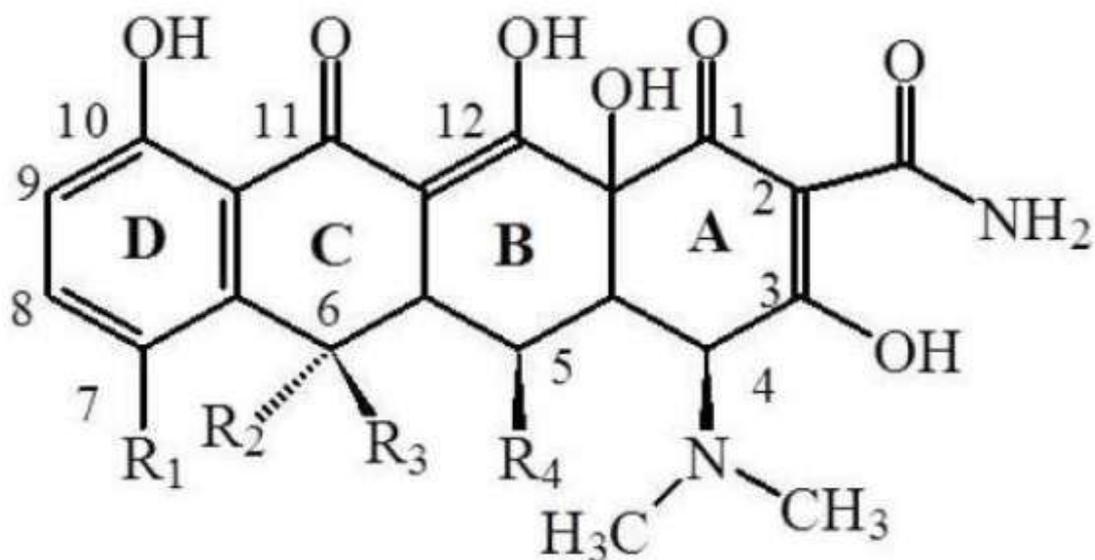


Thiamphénicol

Spectre large y compris rickettsies et chlamydiales

- Chloramphénicol : *Tifomycine*1950
- Thiamphénicol : *Thiamphénicol*, *Fluimucylantibiotic*1962

III.2.9.3.4. Tétracyclines



Spectre large mais résistances fréquentes. Actives sur les germes à développement intracellulaire y compris rickettsies, chlamydiales et mycoplasmes.

- Tétracycline : *Hexacycline*1966

- Doxycycline : *Vibramycine, Vibraveineuse, Monocline* 1970
- Minocycline : *Minocine, Mestacine* 1974

III.2.9.3.5. Acide fusidique

Spectre limité : surtout utilisé comme anti staphylococcique

- Acide fusidique : *Fucidine* 1965

III.2.9.3.6. Oxazolidinones : antibiotiques bactériostatiques

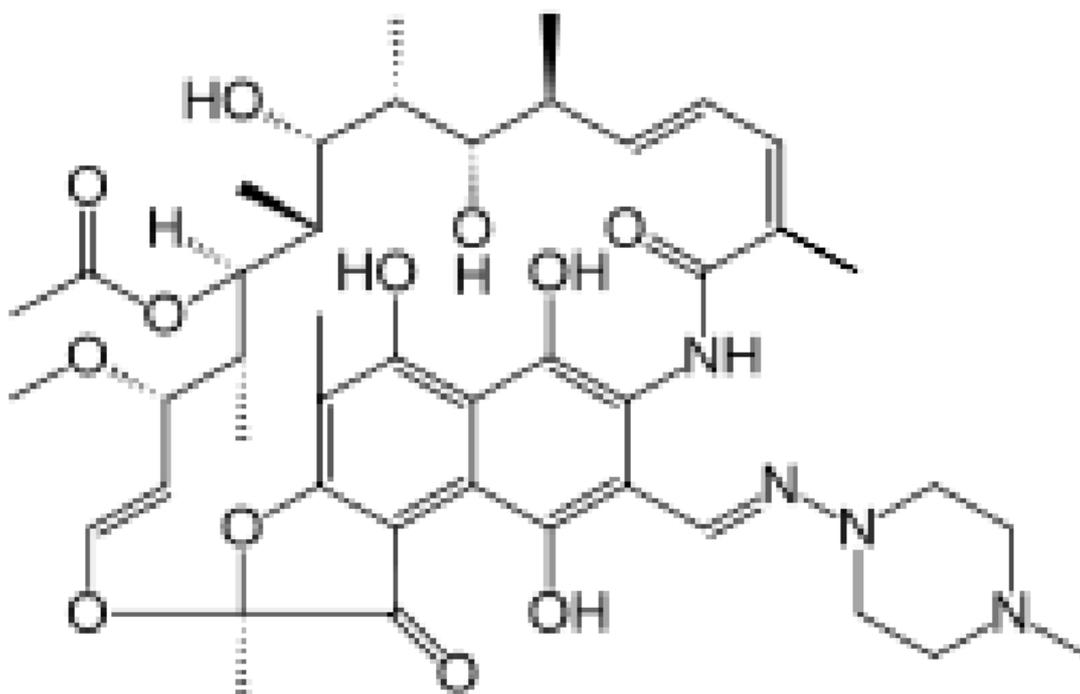
Spectre : réservés aux traitements des infections à Gram + résistants aux traitements habituels.

- Linézolide : *Zyvoxid* 2001

III.2.9.4. 4ème Cible : ADN

De nombreuses erreurs dans la synthèse de l'ADN bactérien s'obtiennent par inhibition de l'ARN polymérase avec la Rovamycine, l'inhibition de l'ADN-gyrase par les fluoroquinolones, ou avec l'inhibition de la synthèse des purines par et les sulfamides, Nitroimidazoles et Nitrofurannes agissent également sur le génome bactérien selon des mécanismes moins bien connus.

III.2.9.4.1. Rifamycines

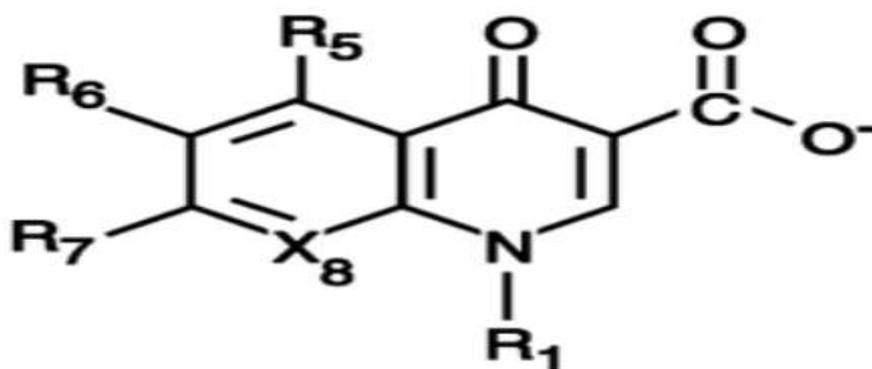


Spectre large : mycobactéries (*M. tuberculosis*, *M. leprae*), Cocci Gram + et -, Bactéries à Gram +, divers bacilles à Gram négatif (dont *Brucella*). Les rifamycines sont actives sur les germes à développement intracellulaire.

Rifamycine SV : Rifocine1966

Rifampicine : *Rifadine*1969

III.2.9.4.2. Quinolones



Spectre

Limité aux bactéries à Gram négatif à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*

- Acide nalidixique : *Négram*1968
- Acide oxolinique : *Urotrate*1974
- Acide pipémidique : *Pipram*1975

III.2.9.4.3. Fluoroquinolones

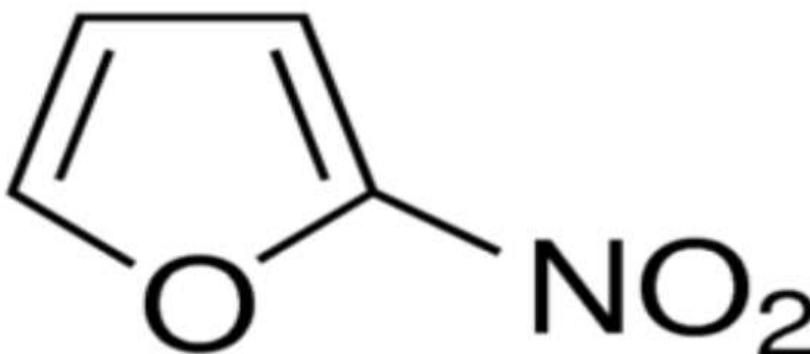
Spectre élargi au *Pseudomonas* et aux bactéries à Gram positif, notamment les staphylocoques.

- Fluméquine : *Apurone* 1978
- Péfloxacin : *Péflacine* 1985
- Norfloxacin : *Noroxine* 1986
- Ofloxacin : *Oflocet* 1987
- Ciprofloxacin : *Ciflox* 1988
- Enoxacin : *Enoxor* 1993
- Sparfloxacin 1994
- Levofloxacin : *Tavanic* 1998
- Moxifloxacin : *Izilox* 2000

III.2.9.4.4. Produits nitrés

Prodrogues dont certaines bactéries peuvent réduire le radical (-NO₂) ce qui fait apparaître un dérivé toxique pour l'ADN par substitutions de bases ou cassures.

➤ **Oxyquinoléines**



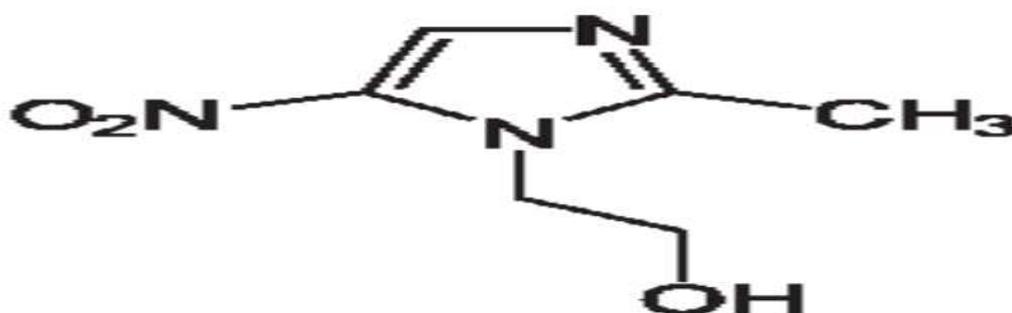
Spectre large, utilisés dans le traitement des infections urinaires ou intestinales :

- Nitroxoline : *Nibiol* 1969
- Tilboquinol : *Intérix* 1969
- Nitrofuranes

Spectre large, utilisés dans le traitement des infections urinaires ou intestinales :

- Nitrofurantoïne : *Microdoïne, Furadantine* 1971
- Nifuroxazide : *Ercefuryl* 1972

➤ **Nitro-imidazolés**

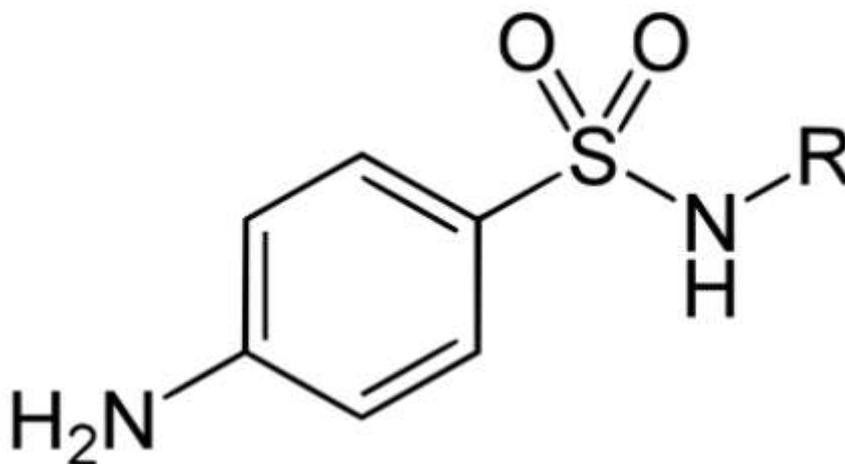


Spectre limité aux bactéries anaérobies, surtout les bacilles Gram - et les bacilles Gram + sporulés.

- Métronidazole : *Flagyl* 1971
- Associé à la spiramycine : *Rodogyl* 1972
- Ornidazole : *Tibéral* (H) 1984

III.2.9.5. 5ème Cible : La synthèse de l'acide folique

III.2.9.5.1. Sulfamides



Spectre théoriquement large, mais résistances fréquentes

- Sulfadiazine : *Adiazine* 1945
- Sulfaméthisol : *Rufol* 1949

III.2.9.5.2. Triméthoprim

Spectre large, résistances beaucoup moins fréquentes

Utilisé seul :

- Triméthoprim : *Wellcoprim* 1982

Ou associé à un sulfamide :

Bactrim, Eusaprim, Bactékod 1971

F. Antituberculeux.

Ce sont des médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose. Six molécules sont principalement utilisées en thérapeutique [21].

Rifampicine

- (Rifadine®, Rimactan®)
- Isoniazide (INH®)

- Pyrazinamide (Pirilene®)
- Streptomycine (Streptomycine®)
- Ethambutol (Dexambutol)
- Thiacetazone

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

- Ethambutol+Isoniazide (Dexambutol/INH®)
- Rifampicine+INH+Pirazinamide (Rifater®)
- Rifampicine+INH (Rifinah®)

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

III.2.10. La résistance aux antibiotiques[18].

La résistance aux antibiotiques est un phénomène général observé pour toutes les espèces bactériennes rencontrées chez l'homme. De plus, on assiste à des multi-résistantes :

Une bactérie est résistante à plusieurs familles d'antibiotiques. Les bactéries ont un grand pouvoir d'adaptation qui leur permet d'acquérir de nouvelles propriétés (modification de leur génome ou information génétique nouvelle) leur permettant de résister aux antibiotiques.

On distingue la **résistance naturelle** et la **résistance acquise** :

La résistance naturelle : concerne toutes les souches d'une espèce bactérienne et préexiste à l'usage des antibiotiques. Cette résistance est chromosomique et a un caractère permanent transmissible aux cellules filles lors de la réplication bactérienne.

La résistance acquise : ne concerne qu'une partie des souches d'une espèce bactérienne normalement sensible et apparaît à la suite de l'utilisation des antibiotiques. L'acquisition d'un nouveau mécanisme de résistance résulte :

Soit d'une mutation survenant sur le chromosome bactérien,

Soit de l'acquisition d'une information génétique provenant d'une bactérie déjà résistante.

III.2.10.1. MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES [12] :

Il existe différents mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques :

➤ **Inactivation enzymatique de l'antibiotique** :

Ce mode de résistance implique l'inactivation de l'antibiotique par un enzyme bactérien. Les β -lactamases catalysent l'hydrolyse du cycle β -lactame. On en distingue plusieurs classes :

Classe A : enzymes caractérisés par la présence d'une sérine dans leur site actif, qui dégradent préférentiellement les pénicillines. Elles sont inhibées par l'acide clavulanique.

- **Classe B** : métalloenzymes qui ne sont actifs qu'en présence de Zn^{2+} . Ils sont donc inhibés par des agents chélateurs. Ces enzymes ont généralement un large spectre d'activité.

- **Classe C** : enzymes présentant surtout une activité sur les céphalosporines. Elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique.

- **Classe D** : ces enzymes agissent principalement sur les pénicillines ; elles sont variablement inhibées par l'acide clavulanique. Les β -lactamases sont le plus souvent codées par des plasmides. Les plus grands producteurs de β -lactamases sont les staphylocoques, mais surtout les Gram (-). Les anaérobies produisent surtout des céphalosporinases.

Les enzymes modifiant les aminoglycosides se répartissent en 3 classes : les N-acétyltransférases, les O-nucléotidases, les O-phosphorylases. Plusieurs enzymes distincts peuvent inactiver une même position sur la molécule d'aminoglycoside, et une même bactérie peut posséder les gènes codant pour plusieurs enzymes. Ces gènes sont parfois localisés sur le chromosome (éventuellement, sur des transposons) mais sont le plus souvent portés par des plasmides transférables. On les trouve fréquemment chez *Pseudomonas aeruginosa*, les entérobactéries et les coques à Gram (+). Leur impact clinique est exacerbé par la Co transmission fréquente de β lactamases. La chloramphénicol-acétylase confère la résistance de Gram (+) et (-) au chloramphénicol. L'usage de cet antibiotique étant très limité dans nos pays, l'impact de ce type de résistance est faible. Ce gène est par contre utilisé comme outil en biologie moléculaire : il peut être inséré dans un plasmide à transférer dans une cellule eucaryote et permet de vérifier le niveau d'expression des promoteurs en mesurant l'acétylation de chloramphénicol dans le milieu de culture. L'érythromycine estérase inactive le cycle lactone de l'érythromycine. Ce mode de résistance plasmidique est toutefois assez rare et n'a été décrit que pour des *E. coli*. Une fluoroquinolone acétylase active sur les molécules présentant un substituant pipérazine a été récemment décrite.

➤ **Altération de la cible bactérienne**

▪ **Altération de la cible ribosomiale**

Les antibiotiques qui agissent sur la synthèse protéique peuvent voir leur activité annihilée par une mutation de leur site de fixation sur le ribosome bactérien. Au niveau de la sous-unité 50S, une méthylation confère la résistance croisée aux macrolides, lincosomides et Streptogramines chez *S. aureus*, *S. sanguis*, *B. fragilis*, ou *C. perfringens*. Elle peut être constitutive ou inductible, plasmidique ou chromosomique. De même, une altération de la

liaison des tétracyclines d'origine encore inconnue rend résistants les Gram (+), *Neisseria* et *Campylobacter*.

Au niveau de la sous-unité 30S, une mutation confère la résistance à la streptomycine. Les autres aminoglycosides semblent à ce jour à l'abri de ce mode de résistance, probablement parce qu'ils possèdent, contrairement à la streptomycine, des sites de fixation multiples sur les ribosomes.

▪ **Altérations des précurseurs de la paroi :**

Les glycopeptides doivent leur action antibiotique à leur liaison aux extrémités DAla-D-Ala des chaînes pentapeptidiques des précurseurs de peptidoglycane. Des souches d'entérocoques ont acquis un ensemble de gènes conduisant à la production d'une série d'enzymes permettant la synthèse de peptidoglycane au départ d'un précurseur caractérisé par une extrémité D-Ala-D-Lac à laquelle les glycopeptides ne se lient plus. Suivant le phénotype de la souche, on distingue la résistance induite par l'exposition à la vancomycine ou à la teicoplanine (VanA) ou à la vancomycine seule (VanB et VanC). VanA confère la résistance à la vancomycine et à la teicoplanine, VanB confère la résistance à la vancomycine mais en principe pas à la teicoplanine puisque celle-ci n'est pas inductrice, VanC ne confère la résistance qu'à la vancomycine.

▪ **Cible Altérations d'enzymes**

Les antibiotiques inhibiteurs d'enzyme sont rendus inactifs lorsqu'une mutation de l'enzyme-cible y empêche leur liaison. - La résistance aux β -lactames peut être due à une diminution de l'affinité de leur liaison aux PBP (Penicillin Binding Proteins) suite à une mutation de celles-ci, ou à une diminution du nombre de PBP produites. Ces deux mécanismes peuvent se rencontrer chez les Gram (+) alors que seule la réduction d'affinité est documentée chez les Gram (-). L'exemple le plus connu de ce type de résistance est constitué par les MRSA (Méticilline Résistants *S. aureus*). - La résistance aux sulfamidés et au triméthoprim est le plus souvent due à la production de dihydroptérorate synthase (plasmidique) ou de dihydrofolate réductase (chromosomique ou plasmidique) modifiées et ne liant plus l'antibiotique. - La résistance aux fluoroquinolones peut être due à la mutation de l'ADN gyrase, qui empêche la formation du complexe ternaire fluoroquinolone - gyrase - ADN. Ce mode de résistance est décrit pour *P. aeruginosa*, les entérobactéries, *E. coli* et les Gram (+).

➤ **Altération de la concentration de l'antibiotique dans la bactérie :**

▪ **Altération des membranes bactériennes :**

La membrane externe des Gram (-) peut constituer une barrière à la pénétration des antibiotiques. En effet, le passage de petites molécules hydrophiles n'est possible que grâce à la présence de porines qui forment des canaux aqueux à travers cette membrane. En revanche, des molécules trop volumineuses ou insuffisamment hydrophiles ne pourront emprunter cette voie d'accès et ne pénétreront que modestement dans les bactéries. Toute mutation affectant une porine va perturber la pénétration de l'antibiotique dont elle permet l'entrée. Il existe ainsi des défauts de pénétration des β -lactames principalement, mais aussi des aminoglycosides, du chloramphénicol ou des quinolones.

La membrane interne porte elle aussi des transporteurs susceptibles de favoriser la pénétration des antibiotiques. Ainsi, les aminoglycosides polycationiques et donc très hydrophiles nécessitent l'intervention d'un transporteur anionique actif pour rejoindre leur cible intracellulaire. Un traitement au long cours par un aminoglycoside peut induire une résistance réversible par altération du système de transport.

▪ **Efflux de l'antibiotique :**

Une réduction de l'accumulation intra bactérienne suite à l'expression d'un transporteur actif qui expulse l'antibiotique, a été décrite pour la première fois vis-à-vis des tétracyclines. Aujourd'hui, il apparaît qu'il s'agit d'un mécanisme de résistance extrêmement répandu et capable de réduire l'activité de quasi toutes les classes d'antibiotiques (par exemple, β -lactames, macrolides, fluoroquinolones, sulfamidés, aminoglycosides...). De façon inquiétante, on décrit à présent des pompes capables de reconnaître plusieurs classes d'antibiotiques et donc responsables d'une résistance croisée. Ces pompes sont particulièrement présentes chez les bactéries à Gram-négatif, comme *Pseudomonas aeruginosa*. Ainsi, sont substrats de la seule pompe MexAB OprM : β -lactames, acide fusidique, tétracyclines, macrolides, lincosomides, chloramphénicol, rifampicine, fluoroquinolones et sulfamidés. Par ailleurs, une bactérie peut aussi exprimer plusieurs pompes et donc résister de la même façon à un grand nombre de classes d'antibiotiques.

Les bactéries peuvent résister aux antibiotiques par exportation active grâce à des transporteurs membranaires appelés pompes d'efflux. Ces protéines sont spécifiques d'une classe d'antibiotiques ou au contraire responsables de MDR (multidrug résistance). Pour fonctionner, les pompes d'efflux utilisent l'énergie fournie par dissipation d'un gradient de protons ou d'ions sodium ou encore par hydrolyse d'ATP [19].

➤ **Multiplication ou protection de la cible :**

Une stratégie plus rare consiste dans une multiplication de la cible, de telle sorte que l'antibiotique est « noyé » et incapable de saturer celle-ci. Un exemple est décrit chez *S. aureus*, où des souches présentent un niveau de résistance intermédiaire aux glycopeptides par production d'une paroi épaisse où abondent des résidus D-Ala-D-Ala (phénotype VISA [Vancomycine Intermédiaire *S. aureus*]). Un autre mécanisme consiste dans la protection de la cible. C'est le cas pour la résistance aux tétracyclines, qui peut résulter d'une protection ribosomale. Celle-ci est assurée par la production de protéines cytoplasmiques qui lient les tétracyclines. De la même manière, on a décrit récemment une résistance aux fluoroquinolones médiée par la production de protéines dont la structure tertiaire mime celle de l'ADN, déplaçant les fluoroquinolones de leur liaison à l'acide nucléique.

➤ **Court-circuit" de l'action antibiotique :**

Des souches bactériennes auxotrophes caractérisées par une déficience dans les enzymes-cible des antibiotiques peuvent survivre si elles trouvent dans leur environnement la substance normalement produite par ces enzymes. Par exemple, des bactéries ayant perdu leur thymidilate synthase sont résistantes au triméthoprim et survivent en présence de thymidine.

III.3. La pharmacocinétique des ABT [20] :

Paramètres pharmacocinétiques importants en antibiothérapie :

La connaissance de la pharmacocinétique est un élément prépondérant pour un bon usage des antibiotiques, particulièrement chez les patients de réanimation dont la variabilité pharmacocinétique est grande au cours des différentes phases que sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion.

III.3.1. Absorption :

L'absorption digestive est possible pour certains antibiotiques comme les fluoroquinolones dont la biodisponibilité approche les 100 % même si la voie parentérale reste la voie de prédilection dans les unités de soins intensifs. L'absorption orale est soumise à des variations dues à l'état de vacuité gastrique, l'état hémodynamique et les interférences médicamenteuses (antiacides, anti-H2...), l'existence de vomissements et/ou de diarrhées. Ces facteurs ont pour conséquences de diminuer la biodisponibilité et/ou de retarder l'absorption du principe actif entraînant un risque de sous dosage avec des concentrations infra thérapeutiques favorisant l'apparition de résistances bactériennes. De même, dans certains cas, le recours à des posologies élevées n'est pas compatible avec une administration orale pour cause d'intolérance. Toutefois, un relais par la voie orale doit être envisagé dès lors qu'il apparaît

adapté à la prise en charge optimale du patient. La notion de biodisponibilité devient alors essentielle pour le choix du schéma posologique. L'administration d'antibiotiques par sonde gastrique est aléatoire et demande à être validée par des dosages sanguins.

III.3.2. Distribution :

Le Volume de distribution (VD) des antibiotiques est variable d'une classe à l'autre. Celui-ci peut être faible comme pour les aminosides avec une distribution essentiellement plasmatique et interstitielle ou plus fort comme pour les fluoroquinolones avec une large diffusion tissulaire et intracellulaire. Le VD peut également changer entre les sujets sains et les patients et selon le type de pathologie.

Le Volume de distribution (VD) est souvent augmenté chez les patients de réanimation à cause des :

- états septiques graves ; au cours d'un choc septique, patients sous ventilation mécanique
- états hémodynamiques ou d'hydratations instables ;
- neutropénies fébriles ;
- insuffisances rénales, hépatiques et cardiaques ;
- œdèmes localisés ;
- ventilation mécanique ;
- brûlures étendues. Cette élévation du volume de distribution (VD) est sûrement due à une augmentation de la perméabilité capillaire suite à la libération de nombreux médiateurs (réponse de l'organisme à l'agression) avec une hypovolémie, une hypoalbuminémie (hémorragie, dilution, malnutrition, atteinte hépatique, fuite urinaire ou cutanée par brûlure...) et création d'un secteur interstitiel à forte pression oncotique. L'hypoperfusion tissulaire s'explique en général par l'utilisation de drogues vasoconstrictrices. En conséquence, les concentrations tissulaires d'antibiotiques sont beaucoup plus faibles par rapport aux concentrations plasmatiques et celles rencontrées chez le volontaire sain, avec une variabilité inter et intra-individuelle accrue. Ces concentrations apparaissent parfois comme insuffisantes et nécessitent une augmentation de posologie et/ou un rythme d'administration plus court. Le deuxième paramètre expliquant cette augmentation du volume de distribution (VD) est la liaison aux protéines des antibiotiques. Ces deux paramètres sont intimement liés car seule la fraction libre est active, éliminable de l'organisme et diffusible à travers les membranes biologiques vers les cellules et les tissus. Elle est donc le véritable vecteur de l'activité pharmacologique. Lors d'une diminution de la liaison aux protéines, la fraction libre augmente entraînant une hausse du volume de distribution (VD), du passage tissulaire et une

capacité accrue d'épuration par des techniques de dialyse. Cette hausse de la fraction libre peut-être due à des situations fréquemment rencontrées dans les services de réanimation :

Lors d'une hypoalbuminémie (hémorragie, dilution, malnutrition, atteinte hépatique, fuite urinaire ou cutanée par brûlure...);

- d'un risque de saturation de la liaison protéine–principe actif en cas de concentration élevée en principe actif due à l'utilisation de fortes posologies ou à la diminution des capacités d'épuration de l'organisme ;

- d'une interférence médicamenteuse avec d'autres médicaments ou des molécules endogènes (bilirubine) fortement liés. Ce sont plutôt les médicaments acides faibles fortement liés à une protéine (albumine) sur un nombre restreint de sites qui sont susceptibles d'être fixés. Les bases faibles comme l'érythromycine se lient préférentiellement à l'alpha-1 acide glycoprotéine et leur fraction libre variera en fonction de l'état inflammatoire du patient. La ventilation mécanique perturbe aussi le volume de distribution (VD) en augmentant la pression intrathoracique avec une diminution des débits hépatique et rénal entraînant une augmentation de l'eau extracellulaire et perturbant l'espace de diffusion (très grande variabilité inter- et intra-individuelle) des antibiotiques surtout s'ils sont très hydrosolubles (aminosides, céphalosporines). Ainsi, le volume de distribution (VD) des aminosides peut être multiplié par deux à dix chez des patients ayant une augmentation du volume extracellulaire aboutissant à une réduction de la C_{max} et donc de leur efficacité. Il est recommandé, dans ce cas, d'utiliser une dose de charge lors de l'instauration du traitement.

III.3.3. Métabolisme :

La majorité des médicaments sont métabolisés au niveau hépatique par deux types de réactions enzymatiques. Les enzymes du groupe des cytochromes P 450 donnant lieu à différents métabolites de phase I par réaction d'hydrolyse, de réduction ou d'oxydation. Les réactions de phase II dites de conjugaison permettent le transfert sur la molécule de restes polaires tels le D-glucuronate, sulfate... Ces réactions rendent la molécule plus hydrosoluble, permettant une élimination plus facile par les émonctoires naturels, en particulier les reins. La métabolisation des antibiotiques est extrêmement variable d'une classe à l'autre et plutôt faible en général. Ainsi, certains antibiotiques hydrosolubles ne sont que très peu métabolisés comme les aminosides, les bêtalactamines, l'ofloxacin et les glycopeptides avec une élimination le plus souvent par voie rénale. Mais certains antibiotiques (érythromycine, péfloxacin, rifampicine, linézolide...) métabolisés par le foie sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses dont il faudra tenir compte chez les patients en service de réanimation habituellement soumis à des polychimiothérapies. De plus, certains de ces

antibiotiques sont eux-mêmes inducteurs (rifampicine) ou inhibiteurs (macrolides) de ces réactions enzymatiques ce qui nécessite une grande prudence quant à leur utilisation en particulier en association avec d'autres molécules, antibiotiques ou autres. Cette métabolisation est donc soumise à une très grande variabilité à la fois interindividuelle (origine génétique) intra individuelle consécutive à l'effet de facteurs environnants dont l'utilisation de certains antibiotiques (rifampicine, macrolides, imidazolés...).

III.3.4. Excrétion :

L'élimination des antibiotiques est majoritairement rénale et/ou hépatique. Elle se caractérise par la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) et est définie par la clairance totale (CIT) qui est égale à la somme de toutes les clairances (hépatique, rénale et autre).

III.3.4.1. La clairance rénale :

L'élimination des molécules par le rein est la somme de trois mécanismes :

- la filtration glomérulaire ;
- la sécrétion tubulaire ;
- la réabsorption tubulaire. Les deux premiers servent à l'élimination des molécules, le troisième mécanisme s'oppose à cette élimination par une réabsorption active ou passive des molécules. Beaucoup d'antibiotiques ont une clairance rénale. C'est le cas des molécules hydrophiles non métabolisées tels que les aminosides, glycopeptides, ofloxacine et la plupart des bêtalactamines. Leur élimination est intimement liée à l'état de la fonction rénale et du débit de perfusion. L'insuffisance rénale entraîne diverses modifications de la pharmacocinétique de ces médicaments :
 - diminution de leur filtration glomérulaire ;
 - baisse de la fixation aux protéines plasmatiques ;
 - augmentation du volume de distribution dans la plupart des cas. Adapter la posologie des médicaments à élimination rénale est une nécessité en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère car la marge thérapeutique reste étroite compte tenu des posologies élevées utilisées et de la toxicité potentielle de certaines de ces molécules (aminosides, glycopeptides) même si la marge thérapeutique reste grande pour une bonne partie des antibiotiques (bêtalactamines, macrolides...). Les modalités des adaptations de posologies sont habituellement inscrites dans les résumés des caractéristiques produits des molécules et rapportées dans le Vidal. Mais parfois, le recours à des dosages sanguins de l'antibiotique s'avère nécessaire pour choisir une option ou valider un choix posologique. À l'inverse, sous l'effet de certaines molécules inotropes positives (dopamine, dobutamine et furosémide), l'élimination rénale augmente suite à l'augmentation du débit sanguin rénal avec le risque d'avoir des concentrations subthérapeutiques. Pour les aminosides, la réabsorption tubulaire joue un rôle majeur car

ceux-ci sont concentrés au niveau du cortex rénal (tropisme préférentiel) avec un risque d'accumulation intracellulaire tubulaire à l'origine de leur toxicité.

III.3.4.2. La clairance hépatique :

La clairance hépatique résulte de deux mécanismes :

- la clairance métabolique ou le principe actif est éliminé après transformations par les enzymes hépatiques (réactions de phase I et/ou II) ;
- la clairance par sécrétion biliaire ou le principe actif est excrété inchangé dans la bile. La variation du débit sanguin hépatique entraîne une modification de la clairance hépatique de façon proportionnelle et dans le même sens pour les molécules à fort coefficient d'extraction hépatique (ex : rifampicine). La clairance hépatique des substances à faible coefficient d'extraction n'est pas affectée par les variations de débit. De même, une molécule ayant une élimination rénale et hépatique (ciprofloxacine, linézolide...) est peu ou pas affectée en cas de défaillance de l'un de ces organes, l'un prenant le relais de l'autre. Les adaptations de posologies en cas d'insuffisance hépatique sont complexes et souvent imprévisibles car elles concernent toutes les étapes de la pharmacocinétique. Elles dépendent de l'atteinte hépatique (nature et degré de gravité) mais aussi des caractéristiques propres du médicament (coefficient d'extraction hépatique, liaison aux protéines plasmatique).

III.4. Les effets indésirables antibiotiques[21].

III.4.1. Au plan individuel

Toute la gamme des effets indésirables médicamenteux peut se voir, pour les antibiotiques.

Pour la plupart, ils ont plusieurs effets dose-dépendants qu'on peut mettre en évidence chez l'animal. Ils peuvent être soit pharmacologique (les macrolides ont un effet « motiline-like », et augmentent le transit ; les aminosides ont un effet curarisant), soit toxiques (par exemple, les aminosides ont une toxicité rénale et cochléaire (organe de Corti), qui conditionnent en partie le mode d'administration.

Ainsi, on sait que la toxicité rénale des aminosides est liée à leur concentration intracellulaire ; qu'ils pénètrent dans les cellules du cortex rénal par transport intracellulaire actif et saturable ; que ce passage est moindre avec un mode d'administration donnant des pics très élevés, suivis de périodes de concentrations basses, qu'avec une imprégnation permanente ; pour ce qui est de la toxicité cochléo-vestibulaire, il ne semble pas y avoir de différence selon les modalités d'administration. Notons que la toxicité cochléaire est cumulative, dans la mesure où les cellules cassées ne sont pas remplacées.

Certains antibiotiques sont inhibiteurs (ex : macrolides), d'autres sont inducteurs enzymatiques (ex : rifampicine) et ils peuvent donc modifier l'effet d'autres médicaments présents dans l'organisme en même temps qu'eux.

Des réactions de mécanisme immuno-allergique, non prévisibles par l'expérimentation animale, peuvent être induites ; certaines classes (béta-lactamines, sulfamides) sont plus souvent que d'autres à l'origine de telles réactions ; le médicament, ou une partie de celui-ci, joue le rôle d'haptène. Si la structure chimique de cet haptène est commune à plusieurs molécules, et a été responsable d'une première réaction allergique, il peut se produire des allergies dites « croisées », lors de l'introduction de l'une des autres molécules de la même famille chez le sujet.

En termes de prévention, l'interrogatoire est essentiel pour éviter une réintroduction chez un sujet qui a fait une réaction immuno-allergique à un principe actif de la classe (mais il faudra parfois traduire ce que le sujet en dit, allergie n'ayant pas le même sens pour un médecin et pour le public), puisqu'une réintroduction peut induire un effet plus grave que la fois précédente.

Les manifestations possibles d'une réaction immuno-allergique humorale ou cellulaire médicamenteuse sont multiples, précoces ou plus tardives, et vont de la réaction anaphylactique à une atteinte cytotoxique de n'importe quel organe ou système.

Fièvre : les antibiotiques, comme d'autres médicaments, peuvent parfois induire des fièvres, dont le mécanisme est souvent immuno-allergique (béta-lactamines +), en général rythmées par les prises. C'est très gênant pour un antibiotique, dont on suit souvent l'efficacité sur ... la température !

Certains antibiotiques se présentent sous forme de sels de sodium, et représentent un apport de sel qui doit être pris en compte chez certains malades.

Enfin, il peut exister des effets indésirables, résultant de l'efficacité sur les germes :

Soit liés à la libération de substances variées par les bactéries tuées,

Soit une colonisation d'un organe par un germe sélectionné : c'est le cas de la colite pseudo-membraneuse due au *Clostridium difficile*, induite par de nombreux antibiotiques.

III.4.2. Au plan collectif :

L'émergence de résistances

Plusieurs phénomènes peuvent en être l'origine :

La sélection de mutants résistants (existant au départ)

La mutation chromosomique

L'acquisition de nouveaux gènes par le biais de plasmides, qui confèrent de multiples résistances à des bactéries ;

Cela peut aboutir à :

Une modification du site d'action de l'antibiotique,

Une modification des membranes que l'antibiotique doit traverser, ou dans lesquelles il doit rester un temps suffisant pour être à bonne concentration à son site d'action,

Une production d'enzyme(s) inactivant l'antibiotique.

III.4.3. Principaux effets secondaires [22] :

Pénicillines : allergies, toxicité neurologique, rénale et digestive et augmentation des risques de lithiase urinaire, en particulier chez les patients jeunes, le risque restant significatif jusqu'à 3 ans après le traitement.

Céphalosporines : allergies, toxicité neurologique, rénale et digestive et risques de lithiase jusqu'à 5 ans après le traitement.

Aminosides : toxicités auditive et rénale.

Fluoroquinolones : allergies, toxicité auditive et risque de calculs rénaux.

Macrolides : allergies, toxicités hépatique et digestive (NB : les médicaments à base de chloroquine et d'hydroxychloroquine peuvent interagir avec les fluoroquinolones et les macrolides et augmenter leur toxicité).

Glycopeptides : contexte d'anesthésie et insuffisance rénale.

Imidazolés : fragilité digestive.

III.5. La pharmacovigilance des antibiotiques [23] :

Il est donc indispensable de suivre la sécurité d'emploi des antibiotiques ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) lors de leur utilisation en pratique courante. C'est le rôle de la pharmacovigilance que de rassembler les notifications d'effets indésirables attribuables au médicament, permettant ainsi de générer un signal et de mettre en évidence des facteurs de risque. Ces données de post-AMM peuvent conduire à modifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et, si le rapport bénéfice/ risque du médicament n'est plus favorable, peuvent entraîner jusqu'à la suspension ou le retrait de la molécule du marché par les autorités de santé.

BÊTALACTAMINES

Les réactions allergiques médicamenteuses sont décrites principalement pour les antibiotiques, au premier rang desquels se trouvent les bêtalactamines. Pour ces molécules, disponibles en thérapeutique depuis de nombreuses années, sont classiquement décrits deux

types d'événements : des éruptions maculopapuleuses ou morbilliformes sans critère de gravité, et de plus rares réactions anaphylactiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

FLUOROQUINOLONES

Les “nouvelles” fluoroquinolones, à savoir ciprofloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine, Péfloxacine, puis Sparfloxacine, ont été mises sur le marché dans les années 1990. L'utilisation de cette classe d'antibiotiques à large spectre antibactérien, offrant une alternative possible aux bêtalactamines et semblant bien tolérée, a été d'emblée importante. Toutefois, après quelques années de commercialisation, des effets indésirables sont apparus en notification spontanée et dans la littérature.

Un profil d'effets indésirables des fluoroquinolones s'est dégagé avec des particularités propres à certaines molécules, qui seront détaillées plus loin. Des troubles neuropsychiatriques, des atteintes tendineuses, des photosensibilisations et des troubles cardiaques sont décrit :

. Des réactions plus rares d'hypersensibilité immunomédiées ont aussi été rapportées en notification spontanée. Ces effets indésirables sont maintenant attendus pour toute la classe, et sont suivis pour toutes les molécules mises sur le marché depuis l'enquête initiale, comme la Lévofloxacine, la Moxifloxacine, la Trovafloxacine et la Grépafoxacine.

Certains de ces effets indésirables sont expliqués par la structure chimique des fluoroquinolones. Par exemple, la phototoxicité est influencée par la nature d'une substitution.

MACROLIDES

Les troubles gastro-intestinaux retrouvés pour la majorité des molécules, les effets indésirables découlent du potentiel de certains macrolides à allonger l'intervalle temps de quick (QT) et à entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives, les deux étant souvent liés.

D'une part, le potentiel d'allongement du temps quick (QT) est intrinsèque à la molécule, et interviennent la pharmacocinétique du produit (dose, voie d'administration, distribution, ...) et les capacités métaboliques et d'élimination du patient. D'autre part, l'impact des macrolides sur l'intervalle temps quick (QT) peut également résulter de l'inhibition du métabolisme, par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), d'un médicament prolongeant le temps quick (QT) à fortes concentrations plasmatiques [exemple : le cisapride]. Les cas rapportés de torsades de pointes en post marketing révèlent la Co prescription des macrolides avec des médicaments contre-indiqués ou l'existence de facteurs de risque connus comme les

antécédents cardiovasculaires, une hypokaliémie, une hypomagnésémie ou l'existence d'un temps quick long (congénital ou acquis).

TÉTACYCLINES

Elles sont responsables d'atteintes auto-immunes de type lupus, de survenue tardive au cours du traitement, la durée du traitement (> 3 mois) ressortant comme principal facteur de risque.

La symptomatologie peut comporter : fièvre, éruption cutanée, adénopathies, hyperéosinophilie, atteintes viscérales (essentiellement hépatiques, pulmonaires, myocardiques ou rénales)" a été intégrée à la rubrique "effets indésirables" du RCP des spécialités contenant de la minocycline. L'évolution de cet effet est en général favorable, parfois après corticothérapie.

III.6. Les interactions médicamenteuses [24] :

➤ Pharmacocinétique :

Par pharmacocinétique, on entend l'effet de l'organisme sur la substance administrée.

Une interaction peut survenir au niveau de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation et de l'excrétion.

➤ Absorption :

La prise alimentaire, des changements du pH ou de la motilité gastrique, une compétition au niveau des transporteurs dans la paroi gastrique ou intestinale, peuvent, entre autres, influencer la vitesse d'absorption et/ou la quantité absorbée. La présence de calcium dans l'estomac, par ingestion de produits laitiers par exemple, diminue considérablement l'absorption des quinolones comme la ciprofloxacine et la Norfloxacine. Ces deux substances doivent être prises une heure avant ou deux heures après l'ingestion de produits riches en calcium.

➤ Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques et la compétition entre deux substances fortement liées peuvent influencer l'exposition à un médicament. Les antibiotiques sont peu touchés par ce problème.

➤ Métabolisme :

L'exemple le plus connu est probablement le système enzymatique des cytochromes p450, présents surtout dans le foie, mais aussi dans la paroi intestinale. Ces enzymes métabolisent d'innombrables substances que nous absorbons tous les jours, mais également une multitude de médicaments, en les rendant hydrosolubles pour permettre leur élimination par voie rénale principalement. Si plusieurs substances sont métabolisées par le même cytochrome, il peut y avoir compétition pour un même substrat. Certaines substances sont des inhibiteurs, d'autres

des inducteurs enzymatiques, diminuant ou augmentant ainsi le métabolisme d'autres médicaments. Les antibiotiques qui influencent les cytochromes.

La rifampicine, inducteur enzymatique puissant, peut accélérer considérablement l'élimination de certaines substances, telles les coumariniques (Sintrom), les anticalciques, les inhibiteurs de la pompe à protons, entre autres. Une augmentation de la posologie, parfois considérable, peut être nécessaire, sans oublier de réadapter cette posologie à l'arrêt de la rifampicine pour éviter des effets toxiques.

Parfois, l'introduction d'un inhibiteur enzymatique puissant nécessite l'arrêt d'une autre substance : la clarithromycine (Klacid) peut, par exemple, augmenter la toxicité de certaines statines substrats du 3A4 par effet inhibiteur sur cet enzyme, Il est recommandé dès lors de suspendre certaines statines (atorvastatine, simvastatine) durant le traitement de clarithromycine.

Il existe d'autres enzymes impliqués dans le métabolisme médicamenteux, comme la glucuronyl-transférase. Ces enzymes sont moins sujets aux interactions avec les antibiotiques, à l'exception de la rifampicine (inducteur).

Une autre forme de métabolisation accrue est l'inactivation de l'érythromycine par l'acidité gastrique. Ce médicament doit être pris avec de l'eau (pour neutraliser le liquide gastrique) une heure avant ou deux heures après les repas.

➤ **Élimination :**

L'élimination des substances se fait avant tout par voies rénale et fécale. Une altération de la fonction rénale peut évidemment ralentir l'élimination d'un médicament et induire une toxicité par accumulation. Certains antibiotiques (par exemple : aminoglycosides) ont un potentiel néphrotoxique et nécessitent des contrôles de la fonction rénale.

Dans le rein existent des systèmes de transporteurs qui excrètent certaines substances activement, comme par exemple la p-glycoprotéine qui excrète la digoxine. La clarithromycine inhibe cette protéine et peut donc provoquer une intoxication à la digoxine.

III.7. Interactions pharmacodynamiques[25] :

But d'utiliser une association d'antibiotiques :

Lors de la décision d'antibiothérapie, on peut être amené à choisir une association d'antibiotiques pour trois principales raisons :

L'obtention d'un spectre antibactérien plus large ;

La prévention de la sélection de germes résistants ;

L'augmentation de la vitesse de bactéricidie via une synergie d'action.

L'élargissement du spectre s'envisage lorsqu'une infection est potentiellement polymicrobienne ou chez des patients fragiles, atteints d'une infection sévère, d'insuffisance d'organes, néoplasies, etc. Cette attitude est valable.

Synergie :

Pénicilline—aminosides

Cette association (ampicilline + gentamicine) a été décrite aussi bien pour les bactéries à Gram positif (*Enterococcus* sp.) que pour les bactéries à Gram négatif. Lors de l'association de ces deux molécules, l'ampicilline, via son action sur la synthèse de la paroi, facilite l'entrée de la gentamicine, permettant une bactéricidie rapide. Cette synergie reste vraie tant que la gentamicine n'est pas inactivée par une enzyme.

Amoxicilline—céphalosporine de troisième génération

Une autre association synergique a été décrite pour *Enterococcus faecalis* : amoxicilline et céphalosporine injectable de troisième génération (Cefotaxime ou ceftriaxone). Cette synergie est la résultante de l'action des deux b-lactamines sur des protéines liant les pénicillines (PLP) différentes. En effet, l'amoxicilline entraîne une saturation partielle des PLP 4 et 5 tandis que la céphalosporine agit en saturant les PLP 2 et 3.

B-lactamines—fosfomycine In vitro, vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*, l'association fosfomycine et b-lactamine a montré une synergie. Cela est aussi vrai pour les *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM), alors que cette souche est résistante aux b-lactamines, mais uniquement si la bactérie est sensible à la fosfomycine. Cette synergie s'explique par l'action de la fosfomycine qui diminue l'expression des PLP 2 et 4.

➤ **Antagonisme :**

Antagonisme de deux b-lactamines :

L'interaction de deux b-lactamines souvent synergique peut aussi être aussi antagoniste. Il peut s'agir soit d'une compétition entre les deux molécules, soit de l'induction d'un mécanisme de résistance par l'une des molécules. En matière de compétition, ce n'est pas tant au niveau des PLP qu'elle se manifeste mais plus au niveau du passage des porines. En effet, si l'entrée de la molécule la plus active via les porines est gênée par l'autre betalactamine, l'association va avoir une activité moindre. Cependant, le principal mécanisme d'antagonisme est l'induction de la sécrétion d'une b-lactamase inductible comme les céphalosporinases, sécrétées par les entérobactéries dites du groupe 3 (*Enterobacter* spp, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Proteus Indole* +) et par *Pseudomonas aeruginosa*... De nombreux inducteurs ont été décrits comme la Cefoxitine, le Cefamandole, la Céfaloine, l'imipénème,

l'acide clavulanique. L'utilisation d'une de ces molécules avec une pénicilline ou une céphalosporine entraîne une résistance au traitement par surexpression de la céphalosporinase. L'implication clinique d'un tel antagonisme n'est pas claire. L'antagonisme a été retrouvé dans des études animales, au cours de péritonites chez la souris, mais pas chez l'homme au cours des neutropénies.

III.8. LES REGLES DE PRESCRIPTION DES ATB[26] :

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.

Examen bactériologique préalable :

Les examens bactériologiques sont essentiels pour identifier l'(les) agent(s) responsable(s) et préciser sa (leur) sensibilité aux antibiotiques quand le pronostic vital ou fonctionnel est en jeu. Dans l'attente des résultats bactériologiques, un premier traitement antibiotique est prescrit sur des arguments cliniques (antibiothérapie « empirique ») qui permettent de présumer des agents infectieux en cause (antibiothérapie « probabiliste »).

Ailleurs, les examens bactériologiques sont facultatifs. L'antibiothérapie alors empirique et probabiliste est justifiée dès lors que le tableau clinique suggère une infection bactérienne. Quand la bactérie est reconnue pathogène, l'antibiothérapie sera éventuellement révisée en fonction des données de l'antibiogramme.

Choix de l'antibiotique et la dose :

Le choix doit tenir compte de trois paramètres :

- le site de l'infection, ce qui exige un diagnostic clinique ;
- la bactérie responsable, ce qui exige des connaissances épidémiologiques ;
- le terrain, prenant en compte des notions comme allergie, âge, grossesse, fonctions rénale et hépatique, ce qui exige des connaissances pharmacologiques.

Pour la dose :

Le plus souvent, il suffit de se conformer aux règles d'utilisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ; on peut cependant être amené à utiliser une posologie plus élevée.

Monothérapie ou association :

Une monothérapie suffit dans la majorité des situations.

Le rationnel pour une association d'antibiotiques est donné dans le chapitre consacré aux interactions médicamenteuses.

L'association d'antibiotiques n'est pas sans inconvénient :

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

Durée optimale de traitement :

Le choix de la durée d'un traitement antibactérien reste la question la plus difficile dans la mesure où il n'existe aucun critère absolu de guérison d'une maladie infectieuse.

Le seul critère de guérison est a posteriori, à savoir l'absence de rechute suivant l'arrêt du traitement antibiotique.

La prolongation d'un traitement antibiotique majore le risque toxique, favorise la sélection de souches multi résistantes et représente le facteur principal du coût du traitement. Il apparaît donc légitime d'envisager un raccourcissement de l'antibiothérapie chaque fois que possible. A l'opposé, dans certaines infections, un traitement trop court peut entraîner une rechute. Toutefois, les données sur la durée de l'antibiothérapie tirées de l'expérience clinique doivent toujours être modulées en fonction du malade.

De nombreux facteurs peuvent modifier la réponse au traitement et donc sa durée : délai d'institution du traitement, état des défenses naturelles, présence d'un corps étranger, collection suppurée inaccessible à un geste chirurgical, pouvoir bactéricide du traitement tenant compte de la sensibilité bactérienne et de la diffusion de l'antibiotique dans le site infecté.

METHODOLOGIE

IV. METHODOLOGIE

IV.1. Cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée au CHU hôpital du MALI.

Hôpital de 3ème référence, situé sur la rive droite du fleuve Niger à Missabougou en Commune VI. L'Hôpital du Mali est un don de la République Populaire de Chine à la République du Mali. Il a été inauguré en 2010 et équipé en grande partie par le partenaire chinois. Il comprend essentiellement :

Un (01) bloc administratif comprenant les bureaux de la direction, la consultation externe, le bureau des entrées, la pharmacie hospitalière, les urgences et la réanimation ;

□ Un (01) bloc technique qui comprend le laboratoire d'analyse médicale, l'imagerie médicale, l'exploration fonctionnelle et le bloc opératoire ;

□ Un (01) bloc d'hospitalisation qui comprend la chirurgie (neurochirurgie, chirurgie thoracique, chirurgie générale, traumatologie- orthopédie et la gynécologie), la médecine et la pédiatrie ;

Des bâtiments annexes qui comprennent une (01) cantine pour le personnel, une (01) mosquée, une (01) morgue, une (01) buanderie, un (01) bloc de distribution électrique, un (01) local de vente de produits de première nécessité, des latrines extérieures, cinq (05) hangars dont un (01) pour les accompagnants des hospitalisés, un (01) pour les malades en consultation externe, un (01) au service des urgences pour les accompagnants, un (01) pour protéger les appareils de climatisation du bloc opératoire et un (01) pour la cuisine, une (01) salle de gaz, deux (02) salles dont une pour la formation et l'autre pour l'accueil des mères des enfants prématurés hospitalisés, une mini banque de sang, etc. ;

Un service de radiothérapie qui a été financé sur budget d'Etat et construit grâce à la coopération avec l'Autriche. Ce service qui est dédié au traitement du cancer a été inauguré en février 2012 et est fonctionnel depuis avril 2014.

L'Hôpital dispose aussi de deux (02) groupes électrogènes dont un (01) pour le service de radiothérapie et (1) pour l'alimentation en électricité pendant les périodes de coupures de courant.

La structure a une capacité actuelle de cent trente-deux (132) lits d'hospitalisation. Il est envisagé que cette capacité progresse pour atteindre quatre cent (400) lits, conformément au Projet d'Etablissement Hospitalier (2014-2018) et grâce à la possibilité d'extension sur une

superficie de plus de quinze (15) hectares disponibles. Ce développement progressif permettra de répondre à la plupart des besoins de référence de l'ensemble des populations du Mali.

IV.2. Lieu d'étude : la pharmacie hospitalière

Les infrastructures

La pharmacie du CHU hôpital du MALI comprend les unités suivantes :

-Un bureau du chef de service

Un service de secrétariat

- Une officine de jour
- Un magasin de stockage et de dispensation des produits de cession aux services ;

Les ressources humaines :

✚ Le personnel comprend :

- Une (1) pharmacienne

✚ Une assistante de biologie médicale

- Une technicienne supérieure ;
- Six techniciens de laboratoire ;
- Un aide comptable faisant état d'office de caissière
- Un technicien de surface (manœuvres)
- Deux secrétaires.

IV.3. Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude prospective, analytique et descriptive.

IV.4. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée du 1er janvier 2020 au 30 juin 2020. Les différentes étapes ont été :

- La validation du protocole
- Elaboration et validation d'une fiche d'enquête
- Collecte des données au niveau de la surface de vente
- Saisie et analyse des données
- Rédaction du document.

IV.5. Echantillonnage :

Ce sont les ordonnances médicales récoltées au niveau de l'espace réservée au traitement informatisé des ordonnances nominatives, à l'encaissement des recettes et à la dispensation qui ont constitué notre échantillon. La taille de l'échantillon a été fixée à 726 ordonnances.

IV.6. Critères d'inclusion

Ont été incluses :

- Toutes ordonnances dans lesquelles figure au moins un ATB
- Toutes ordonnances prescrites au CHU Hôpital du Mali.

IV.7. Critères de non inclusion :

N'ont pas été incluses

- Les ordonnances sans ATB
- Les ordonnances établies dans d'autre structure sanitaires
- Les ATB délivrés sous conseil ou sous automédication.

IV.8. Technique de collecte :

Les données ont été récoltées sur une fiche de collecte individuelle établie pour l'occasion. Ce questionnaire comprenait trois parties essentielles :

- **L'identification du patient**, qui nous a permis de vérifier la présence effective du nom, de l'âge et du poids du patient sur l'ordonnance.
- **L'identification du prescripteur**, qui nous a permis de vérifier la présence effective du titre du prescripteur, de sa signature, du cachet et de la date de la prescription sur l'ordonnance.
- **Partie réservée aux ATB et médicaments associés**, destinée à vérifier si les noms des ATB sont correctement écrits, si la posologie y figure, si la quantité à délivrer est indiquée, si la durée du traitement est définie. Cette partie aura également servi à relever des interactions médicamenteuses et à déterminer les médicaments en cause.

IV.9. Définition des variables :

➤ **La prescription médicale :**

Dans l'exercice de la médecine, la prescription est l'acte par lequel un professionnel de la santé habilité ordonne des recommandations thérapeutiques auprès d'un patient. Traditionnellement, la prescription concerne l'application du plan thérapeutique proposé par un médecin, élaboré selon son diagnostic et les pratiques contemporaines de la médecine moderne.

Lorsque la prescription met en jeu un autre membre du corps médical (radiologue, biologiste) ou un membre du corps pharmaceutique (pharmacien), celui-ci partage la responsabilité de la prescription avec le prescripteur. Les auxiliaires médicaux (infirmiers par exemple) ne sont pas responsables des prescriptions qui leur sont adressées [27].

➤ **L'ordonnance médicale :**

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

Pour être honorée elle doit comporter les éléments suivants :

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

- **Concernant le patient :** ses noms et prénoms, son sexe, son âge et éventuellement son poids s'il s'agit d'un enfant.

- **Concernant le médicament :** la dénomination correcte du médicament ou du produit prescrit, sa posologie, son mode d'administration, la durée de traitement (ou le nombre d'unité de conditionnement). Le nombre de renouvellement doit être indiqué si nécessaire par le prescripteur selon la classe des médicaments.

➤ **Médicament :** est une préparation utilisée pour prévenir, diagnostiquer, soigner une maladie, un traumatisme ou pour restaurer, corriger, modifier, les fonctions organiques de l'organisme.

- **Type de médicament :** il s'agit de médicament en DCI ou de médicament en spécialité.

- **Voie d'administration :** il s'agit de l'ensemble des moyens d'administration d'un médicament.

- **Posologie** : ensemble des modalités d'administration et de prise d'un médicament.

Mono-antibiothérapie : prescription contenant une seule molécule d'antibiotique.

Bi-antibiothérapie : prescription contenant deux molécules d'antibiotiques.

Tri-antibiothérapie : prescription contenant trois molécules d'antibiotiques.

IV.10. Catégorisation de l'échantillon

➤ **La qualité de prescription :**

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

L'identification du patient

- L'identification du prescripteur

- L'identification des ATB prescrits

Chacune de ses rubriques a été notée sur 1 point

a) L'identification du patient :

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

L'identification du patient était dite bonne si au moins deux des trois éléments figurent sur l'ordonnance.

b) L'identification du prescripteur :

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

L'identification du prescripteur était jugée bonne pour toute ordonnance ayant pris en compte au moins trois des quatre éléments.

c) L'identification des ATB prescrits :

Pour cette dernière rubrique quatre éléments devaient figurer sur l'ordonnance (noms des ATB, quantités prescrites, posologies, durée de traitement). Seules les ordonnances ayant pris en compte deux ces quatre éléments, étaient jugées bonnes quant à l'identification des ATB prescrits.

d) Conformité de l'ordonnance :

Les ordonnances récoltées ont été groupées en trois ainsi on entend par :

- Ordonnance conforme, toute ordonnance ayant obtenu la note de 3/3

- Ordonnance acceptable, toute ordonnance ayant obtenu la note de 2/3

- Ordonnance non conforme, toute ordonnance ayant obtenu moins de 2/3.

IV.11. Considérations éthiques :

➤ **Confidentialité :**

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

➤ **Approbation du chef de service et encadreur**

Nous avons au préalable obtenu l'accord du chef de service de la pharmacie hospitalière pour débiter l'enquête. Les fiches ont été établies sous son encadrement. Et tous les résultats obtenus ont au préalable été approuvé avant d'être utilisés.

IV.12. Saisies et analyse des données :

La saisie des données s'est faite à l'aide du logiciel Microsoft Word office version 2007. Quant à l'analyse des données, elle s'est faite à l'aide du logiciel SPSS 19.0

RESULTATS

V. RESULTATS

V.1. Identification du patient

- Le sexe du patient

Tableau I : Répartition des ordonnances selon que le sexe du patient y figure.

| Présence du sexe | Effectif | Pourcentage (%) |
|------------------|----------|-----------------|
| Oui | 251 | 34,6 |
| Non | 475 | 65,4 |
| Total | 726 | 100,0 |

Le sexe des patients ne figurait pas sur 65,4% des ordonnances.

- L'âge du patient

Tableau II : Répartition des ordonnances selon que l'âge du patient y figure.

| Présence de l'âge | Effectif | Pourcentage (%) |
|-------------------|----------|-----------------|
| Oui | 114 | 15,7 |
| Non | 612 | 84,3 |
| Total | 726 | 100,0 |

L'âge des patients figurait sur 15.7 % des ordonnances.

- Le poids du patient

Tableau III : Répartition des ordonnances selon que le poids du patient y figure.

| Poids | Fréquence | Pourcentage |
|-------|-----------|-------------|
| Oui | 47 | 6,5 |
| Non | 679 | 93,5 |
| Total | 726 | 100,0 |

Le poids des patients n'était pas renseigné sur 93,5% des ordonnances.

▪ **Qualité de l'identification du patient**

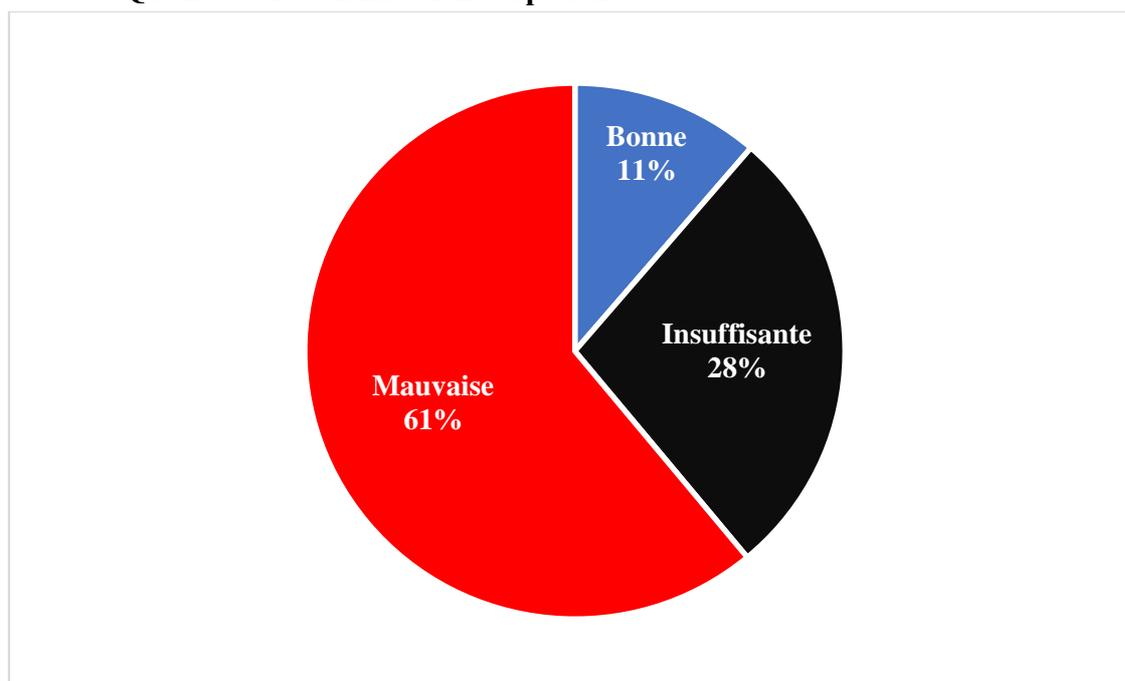


Figure 2 : Répartition des ordonnances selon la qualité de l'identification du patient
La qualité de l'identification du patient a été jugée mauvaise pour 61% des ordonnances.

V.2. Identification du prescripteur

▪ **Qualité de l'identification du prescripteur**

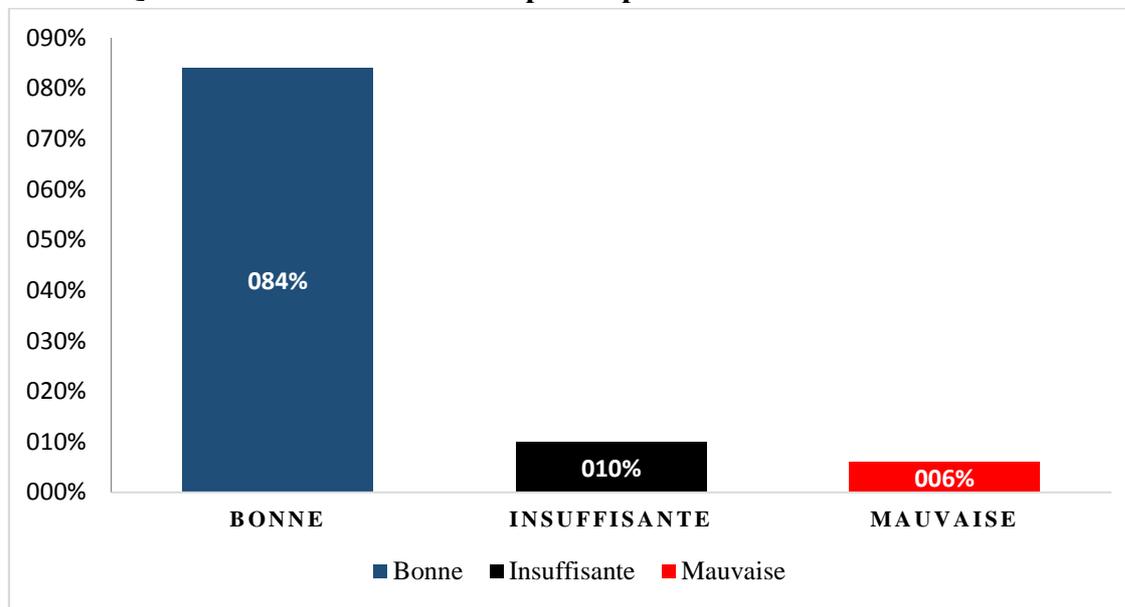


Figure 3 : Répartition des ordonnances selon la qualité de l'identification du prescripteur.
La qualité de l'identification du prescripteur a été jugée bonne pour 84,0% des ordonnances.

V.3. Les fréquences de prescription

V.3.1. Origine des prescriptions

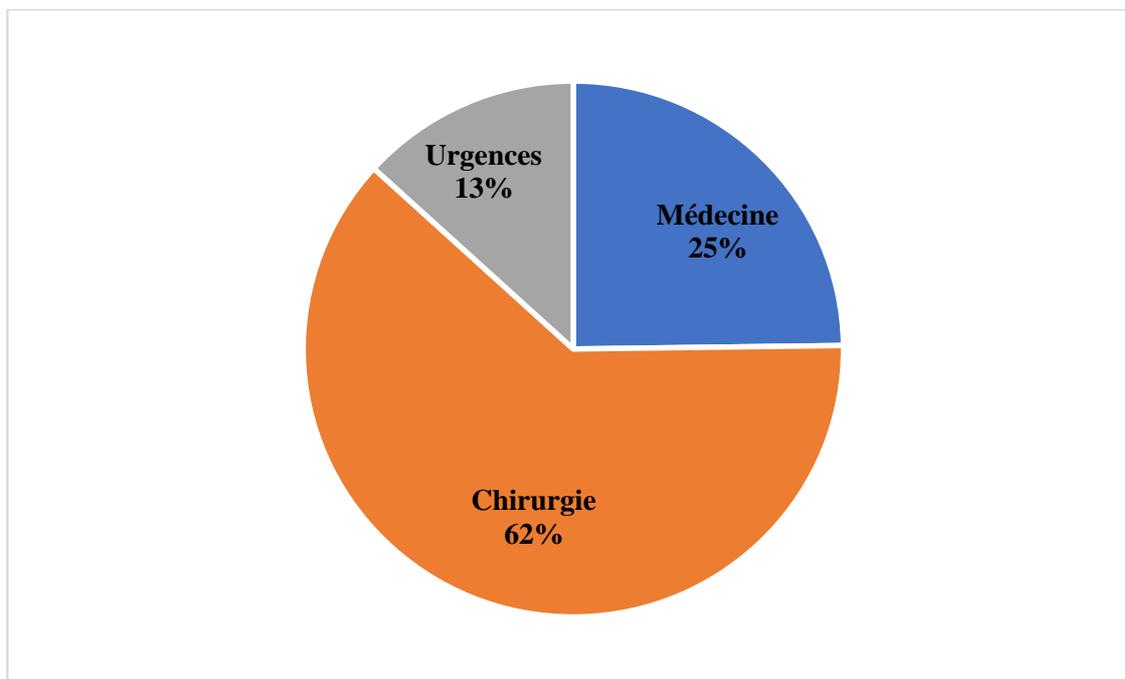


Figure 4 : Répartition des ordonnances selon leur provenance

Plus de la moitié des ordonnances soit **62%** provenaient des services de chirurgie et spécialité chirurgicale.

*ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI*

Tableau IV : Répartition des ordonnances reçues par service

| Service de provenance | Effectifs | Pourcentages (%) |
|--------------------------------|------------------|-------------------------|
| URGENCES | | |
| SAU | 80 | 11,01 |
| Anesthésie réanimation | 16 | 2,20 |
| CHIRURGIE | | |
| Chirurgie A et B | 256 | 35,26 |
| Gynécologie-Obstétrique | 194 | 26,72 |
| MEDECINE | | |
| Médecine interne | 84 | 11,57 |
| Cardiologie | 37 | 5,09 |
| Hématologie | 12 | 1,65 |
| Neurologie | 44 | 6,06 |
| Ophtalmologie | 3 | 0,41 |
| Total | 726 | 100,0 |

Les services de chirurgie A et B avaient le plus prescrit avec **35,26%** des prescriptions

V.3.2. Fréquence de prescription des ATB

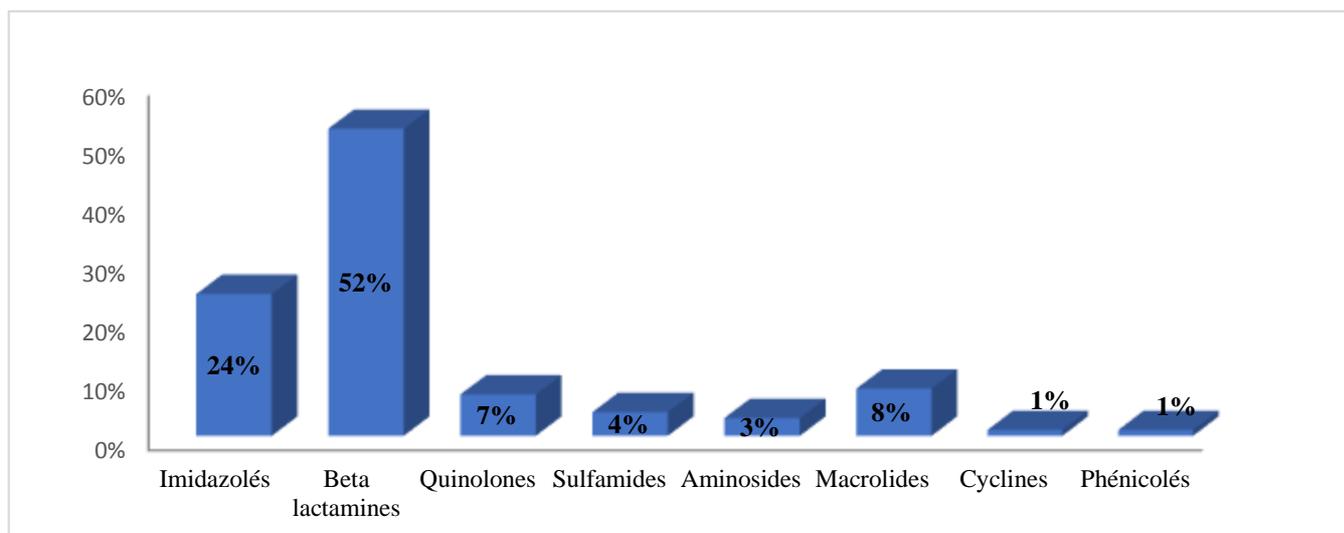


Figure 5 : Répartition des antibiotiques prescrits par famille et analysés à la pharmacie hospitalière du CHU Hôpital du Mali.

Les bêtalactamines ont été les plus représentés avec **52%** des ATB prescrits.

*ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES STRUCTURES
HOSPITALIERES : CAS DU CHU HOPITAL DU MALI*

Tableau V : Fréquence de prescription des antibiotiques au CHU Hôpital du Mali au vu des ordonnances analysées à la pharmacie hospitalière du CHU Hôpital du Mali

| Antibiotiques | Effectif | Pourcentage (%) |
|--|-----------------|------------------------|
| Amoxicilline + acide clavulanique | 203 | 18,50 |
| Amoxicilline | 121 | 11,02 |
| Ceftriaxone | 108 | 9,83 |
| Métronidazole | 101 | 9,20 |
| Ciprofloxacine | 98 | 8,92 |
| Cefixime | 96 | 8,74 |
| Cefotaxime | 64 | 5,82 |
| Gentamicine | 95 | 8,65 |
| Tétracycline | 22 | 2,00 |
| Doxycycline | 72 | 6,55 |
| Cotrimoxazole | 49 | 4,46 |
| Clarithromycine | 36 | 3,27 |
| Erythromycine | 11 | 1,00 |
| Benzathine pénicilline | 9 | 0,81 |
| Autres* | 13 | 2,09 |
| Total | 1098 | 100,0 |

*Autres : Tinidazole (3), Ofloxacine (7), Thiamphénicol (2), Lévofloxacine (1)

L'association Amoxicilline + acide clavulanique a été la plus prescrite avec **18,50%**

V.4. La qualité de prescription

V.4.1. Identification des ATB

- **La posologie**

Tableau VI : Répartition des ordonnances selon que la posologie des antibiotiques soit mentionnée.

| Présence de la posologie | Effectif | Pourcentage (%) |
|---------------------------------|-----------------|------------------------|
| NON | 612 | 84,3 |
| OUI | 114 | 15,7 |
| Total | 726 | 100,0 |

La posologie était mentionnée seulement sur 15,7% de nos ordonnances.

▪ **La voie d'administration**

Tableau VII : Répartition des ATB prescrits selon la voie d'administration choisie

| Voie d'administration | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------|-------------|--------------|
| Intraveineuse | 658 | 65,8 |
| Voie Orale | 326 | 32,6 |
| Intramusculaire | 7 | 0,7 |
| Oculaire | 6 | 0,6 |
| Vaginale | 3 | 0,3 |
| Total | 1000 | 100,0 |

La voie intraveineuse a été la plus utilisée pour 65,8% des ATB prescrits.

▪ **La durée du traitement**

Tableau VIII : Répartition des ordonnances selon que la durée de traitement des antibiotiques soit mentionnée.

| Présence de la durée | Effectif | Pourcentage |
|----------------------|------------|--------------|
| Oui | 23 | 3,2 |
| Non | 703 | 96,8 |
| Total | 726 | 100,0 |

La durée de traitement n'était pas mentionnée sur 96,8% de nos ordonnances traitées.

▪ **La qualité de l'identification des ATB.**

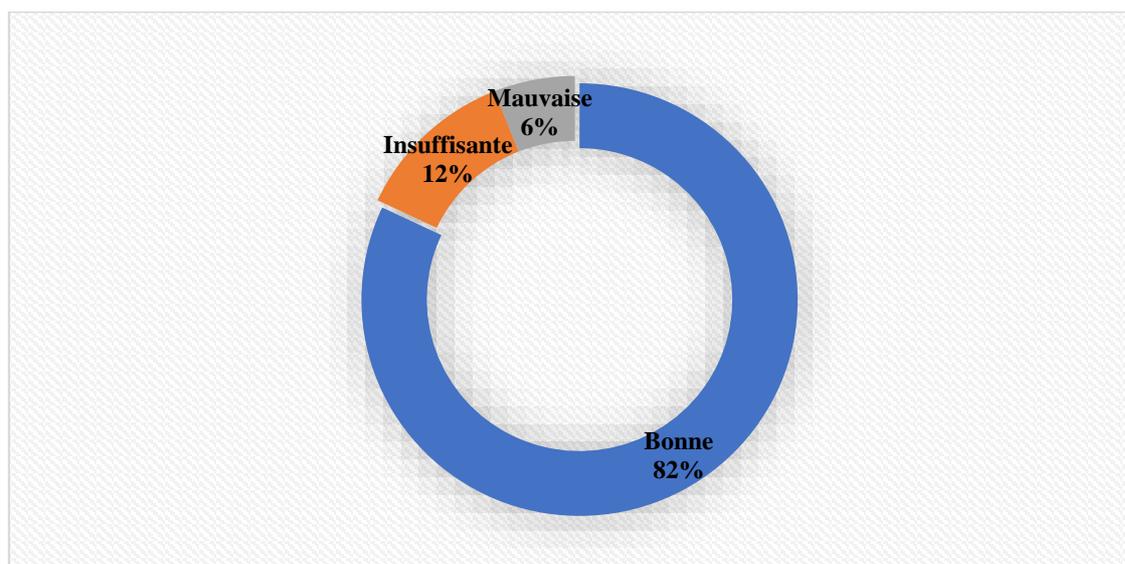


Figure 6 : Répartition des ordonnances selon la qualité de l'identification des ATB.

Plus de la moitié des ordonnances soit 82% a été jugée bonne quant à l'identification des ATB.

V.4.2. Conformité de l'ordonnance

V.4.3. Conformité de l'ordonnance

Tableau IX : Répartition des ordonnances collectées selon l'acceptabilité.

| Appréciation | Effectifs | Pourcentages |
|----------------------------------|------------------|---------------------|
| Ordonnances conformes | 192 | 26,4 |
| Ordonnances acceptables | 514 | 70,8 |
| Ordonnances non conformes | 20 | 2,8 |
| Total | 726 | 100,0 |

Plus de la moitié de nos ordonnances soit **70,8%** a été jugée acceptable quant à la conformité.

V.5. Association des ATB

▪ **Mode d'utilisation**

Tableau X : Répartition des ordonnances analysées selon le mode d'utilisation des antibiotiques

| Mode d'utilisation | Effectifs | Pourcentages |
|-----------------------------|------------------|---------------------|
| Mono antibiothérapie | 450 | 62,0 |
| Bi antibiothérapie | 254 | 35,0 |
| Tri antibiothérapie | 22 | 3,0 |
| Total | 726 | 100,0 |

Plus de la moitié de nos prescriptions soit **62,0%** était des mono-antibiothérapies.

▪ **La bi-antibiothérapie**

Tableau XI : Fréquence de prescription des antibiotiques en bi-antibiothérapie.

| Bi-antibiothérapie | Fréquence | Pourcentage |
|---|------------------|--------------------|
| Amoxicilline-Ceftriaxone | 1 | 0,39 |
| Amoxicilline-Ciprofloxacine | 19 | 7,48 |
| Amoxicilline-Cotrimoxazole | 7 | 2,75 |
| Amoxicilline-Métronidazole | 19 | 7,48 |
| Amoxicilline-Tétracycline | 1 | 0,39 |
| Amoxicilline + acide clavulanique-Azithromycine | 1 | 0,39 |
| Amoxicilline + acide clavulanique-Gentamycine | 6 | 2,36 |
| Amoxicilline + acide clavulanique-Métronidazole | 12 | 4,72 |
| Azithromycine-Ciprofloxacine | 1 | 0,39 |
| Ceftriaxone-Ciprofloxacine | 17 | 6,69 |
| Ceftriaxone-Cotrimoxazole | 5 | 1,96 |
| Ceftriaxone-Gentamycine | 77 | 30,31 |
| Ceftriaxone-Métronidazole | 39 | 15,35 |
| Ciprofloxacine-Gentamycine | 10 | 3,93 |
| Ciprofloxacine-Métronidazole | 10 | 3,93 |
| Erythromycine-Métronidazole | 4 | 1,57 |
| Gentamycine-Métronidazole | 18 | 7,08 |
| Gentamycine-Tétracycline | 6 | 2,36 |
| Métronidazole-Norfloxacin | 1 | 0,39 |
| Total | 254 | 100,0 |

L'association **Ceftriaxone-Gentamycine** était la plus représentée des bi-antibiothérapies soit 30,31%.

▪ **La tri-antibiothérapie**

Tableau XII : Fréquence de prescription des ATB en tri-antibiothérapie.

| Tri-antibiothérapie | Fréquence | Pourcentage |
|---|------------------|--------------------|
| Amoxicilline -Ceftriaxone-Métronidazole | 1 | 4,5 |
| Ceftriaxone-Ciprofloxacine-Métronidazole | 9 | 40,9 |
| Amoxicilline-Ceftriaxone-Ciprofloxacine | 1 | 4,5 |
| Amoxicilline-Gentamycine-Métronidazole | 5 | 22,7 |
| Ceftriaxone-Gentamycine-Métronidazole | 4 | 18,2 |
| Ciprofloxacine-Gentamycine-Métronidazole | 2 | 9,0 |
| Total | 22 | 100,0 |

L'association **Ceftriaxone-Ciprofloxacine-Métronidazole** a été la plus représenté avec 40,9% des associations.

Les associations inappropriées d'ATB

Tableau XIII : fréquence de prescription des ATB en association, pouvant induire un antagonisme d'effet

| Association d'ATB | Effectifs | Pourcentages |
|--------------------------------------|------------------|---------------------|
| Bêtalactamine + Bêtalactamine | 2 | 9,52 |
| Bêtalactamine + Macrolide | 15 | 71,42 |
| Bêtalactamine + Cycline | 3 | 14,3 |
| Bêtalactamine + Phénicolé | 1 | 4,8 |
| Total | 21 | 100,0 |

Plus de la moitié des associations pouvant induire un antagonisme d'effet concernait les associations Bêtalactamines-Macrolide soit 71,42%.

Tableau XIV : Répartition des ordonnances reçues, selon l'association des antibiotiques à d'autres médicaments

| Médicaments associés | Fréquence | Pourcentage |
|-----------------------------|------------------|--------------------|
| Acétylâtes de lysine | 22 | 3,0 |
| Artemether + Luméfantrine | 43 | 5,9 |
| Dexaméthasone | 30 | 4,1 |
| Diclofénac | 28 | 3,9 |
| Furosémide | 38 | 5,2 |
| Ibuprofène | 44 | 6,1 |
| Kétoprofène | 42 | 5,8 |
| Méthylprednisolone | 22 | 3,0 |
| Morphine | 36 | 5,0 |
| Noramidopyrine | 69 | 9,5 |
| Oméprazole | 57 | 7,9 |
| Paracétamol | 209 | 28,8 |
| Paracétamol + Codéine | 25 | 3,4 |
| Tramadol | 56 | 7,7 |
| Total | 726 | 100,0 |

Le paracétamol occupe la première position des médicaments les plus associés aux ATB soit 28,8%.

V.6. Nature de la prescription

Tableau XV : Répartition des antibiotiques prescrits selon la nature de la prescription.

| Nature de la prescription l'ATB | Effectifs | Pourcentages |
|--|------------------|---------------------|
| DCI | 856 | 85,6 |
| Spécialité | 242 | 14,4 |
| Total | 1098 | 100,0 |

Plus de la moitié de nos ATB était prescrite en DCI soit 85,6%.

V.7. Cout des ATB

Tableau XVI : Répartition des ordonnances selon le cout de l'antibiothérapie

| Cout total des ATB par ordonnance en FCFA | Effectifs | Pourcentages |
|--|------------------|---------------------|
| De 150 à 1000 | 7 | 0,99 |
| De 1005 à 2000 | 106 | 15,08 |
| De 2005 à 3000 | 258 | 36,70 |
| De 3005 à 4000 | 26 | 3,70 |
| De 4005 à 5000 | 89 | 12,66 |
| De 5005 à 6000 | 74 | 10,53 |
| De 6005 à 7000 | 91 | 12,94 |
| De 7005 à 8000 | 22 | 3,13 |
| De 8005 à 9000 | 11 | 1,56 |
| De 9005 à 10000 | 17 | 2,42 |
| Plus de 10000 | 6 | 0,85 |
| Total | 703 | 100,0 |

Le cout total des ATB était situé entre 2005 et 3000 FCFA chez la majorité des cas soit 36,70% des ordonnances chiffrées.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI.1. Les fréquences de prescription.

➤ **Origine des ordonnances**

- La moitié des ordonnances que nous avons collectées, soit **62%** provenait des services de chirurgie et de spécialités chirurgicales. Nos résultats diffèrent avec ceux de **J. Ewane [6]** qui avait trouvé 53,6% dans une étude similaire réalisée au CHU Point G en 2014.
- Durant notre étude, les services de chirurgie A et B avaient plus prescrit les antibiotiques avec **35,26%** des ordonnances. 11% provenaient de l'unité des urgences et 11,55% du service de médecine interne.

Cette fréquence élevée d'antibiothérapie en chirurgie est de réduire l'incidence des infections post opératoire. La fréquence de prescription des ATB serait liée à la fréquence et à la nature septique des interventions chirurgicales.

- Plus de la moitié des antibiotiques prescrits, soit **52%** appartenait à la famille des Bêtalactamines. Notre résultat est similaire à celui de **K. KONATE [18]** qui a retrouvé 58,5% de Bêtalactamines.

J. Ewane [6] a retrouvé dans son étude 54,9% de Bêtalactamines.

La prescription courante des bêtalactamines en médecine communautaire ou hospitalière serait en rapport avec leur spectre large qui conditionne leur efficacité dans le traitement de nombreuses infections bactériennes. Sur ce s'ajoute leur grande sécurité d'emploi. En effet outre des manifestations allergiques et des troubles digestifs bénins, ces antibiotiques sont en général bien tolérés[28].

- L'antibiotique le plus représenté dans notre étude combinait l'amoxicilline à l'acide clavulanique, soit **18,5%** des ATB prescrits.

Ont suivis, l'amoxicilline avec **11,02%**, la ceftriaxone avec **9,83%**, le métronidazole avec **9,20%**, et le ciprofloxacine avec **8,92%**.

Ces 5 antibiotiques sont fréquemment prescrits en milieu hospitalier. En cause, leurs diverses indications en matière d'infections bactérienne.

ADEBO [28] en 2019 au CHU Point G trouvait que la combinaison amoxicilline-acide clavulanique était la plus prescrite avec 38,6% des prescriptions et l'amoxicilline était moins prescrit soit 6,8%.

L'élément pouvant être attribué à cette baisse de consommation de l'amoxicilline serait la possible émergence des bactéries résistantes à lui employé seul, d'où l'intérêt porté à son association avec l'acide clavulanique. En effet l'acide clavulanique est un substrat suicide qui inhibe de façon irréversible les bêtalactamines produites par des germes résistants, rétablissant ainsi l'activité de l'amoxicilline.

➤ **Les voies d'administration**

Dans notre étude, nous avons constaté une préférence pour la voie intraveineuse.

En effet, **65,8%** des antibiotiques prescrits étaient administré par cette voie.

Dans l'étude de **ADEBO [28]**, les antibiotiques étaient prescrits majoritairement par voie orale soit 55%.

La différence des résultats observée, serait liée à certains qui pouvaient influencer l'échantillon. En effet la voie d'administration des antibiotiques aurait été choisie :

- sur la base de l'état clinique des patients au moment de la réalisation de notre enquête (Exemple : patient n'offrant pas de possibilité pour la voie orale)
- en rapport avec la forme disponible au moment de l'étude
- en rapport avec l'état d'urgence clinique des patients fréquentant le CHU au moment de l'étude, considérant que la voie parentérale est une voie rapide.

VI.2. Conformité des ordonnances

➤ **L'identification du patient**

➤ **Le Non du patient**

Dans notre étude presque la totalité des ordonnances que nous avons reçue comportaient le nom du malade. Cela peut s'expliqué par le fait que la plupart des ordonnanciers comportent une rubrique nom des patients.

➤ **L'âge du patient**

L'âge du patient n'avait pas été indiqué sur 84,3% des ordonnances récoltées.

A. KONATE [30] en 2005 trouvait que l'âge du patient ne figurait que sur 8.3% des ordonnances. **LY [31]** trouvait également 8.3% en 2008.

➤ **Le poids du patient**

Dans notre étude, 6,5% des ordonnances récoltées avaient pris en compte le poids du patient.

A. KONATE et **LY** trouvaient que le poids figurait que sur 0.6% et 7.6% des ordonnances [30, 31].

Cette faible fréquence observée dans ces trois études, résulteraient du fait que le poids ne soit pas toujours systématique pour la prescription. Exception faite chez les personnes obèses et les jeunes enfants chez qui le poids permettrait l'adaptation posologique des antibiotiques[28].

➤ **Appréciation de la qualité de l'identification du patient**

Pour apprécier la qualité de l'identification du patient, nous avons pris en compte trois éléments important à savoir le nom, l'âge et le poids du patient. Il convient de signaler que dans toutes les ordonnances qui ont constitué notre échantillon, le nom du patient avait bel et bien été inscrit.

Nous avons constaté après analyse que, seules 11% des ordonnances étaient satisfaisantes quant à l'identification du patient. La majorité, soit 61% donnaient une mauvaise satisfaction.

➤ **L'identification du prescripteur**

L'identification du prescripteur a été jugée bonne pour la plupart des ordonnances soit 84%. Ces ordonnances avaient pris en compte tous les éléments permettant l'identification du prescripteur : le titre du prescripteur, le cachet, la signature et la date de la prescription. Ce sont des éléments qui permettent au pharmacien d'entrer en contact avec le médecin en cas de doute ou d'incompréhension concernant la prescription. Ils permettent par ailleurs de vérifier l'authenticité et la provenance des ordonnances à dispenser.

➤ **Identification des antibiotiques prescrits**

▪ **La posologie**

La posologie indique la fréquence de prise du médicament. Elle indique au patient comment prendre ses médicaments.

La posologie des antibiotiques n'était effective sur **84,3%** de nos ordonnances.

Seulement 15,7% de nos ordonnances comportait la posologie de l'antibiotique prescrit.

Dans l'étude de **K. KONATE [18]** en 2020 à l'hôpital de Sissoko, **81,21%** des ordonnances ne comportaient pas la posologie des ATB prescrits

Dans la plupart des cas, ce sont les ordonnances contenant des préparations injectables qui n'avaient pas donné la posologie des antibiotiques prescrits.

Les médicaments administrés par voie parentérale sont très souvent destinés aux malades hospitalisés. Ces malades bénéficient d'un suivi particulier par le médecin lui-même qui contrôle l'administration des ATB et vérifie par la même occasion les modalités de prise. Ceci pourrait justifier pourquoi 84,21% des ordonnances n'avaient pas mentionnés la posologie.

➤ **La durée du traitement**

Plus de la moitié des ordonnances, soit **96,8% n'avaient** pas indiqué la durée de traitement, elle était précisée seulement sur 3,2% des ordonnances.

K. KONATE [18], la durée du traitement n'était pas mentionnée sur la majorité des ordonnances (98,58%) ; elle était précisée seulement sur 1,42% des ordonnances.

Il est intéressant de savoir que la précision de la durée de traitement oblige mieux les patients à observer le traitement jusqu'au bout.

Par contre l'absence de ces éléments peut encourager l'abandon du traitement suite à une disparition partielle des signes de l'infection.

▪ **Appréciation de la qualité de l'identification des antibiotiques prescrits**

Globalement plus de la moitié, soit 82% des ordonnances que nous avons prises en compte étaient jugées satisfaisantes quant à l'identification des antibiotiques prescrits.

Ces ordonnances avaient correctement indiqué les noms des molécules prescrites, les quantités à prescrire, la posologie et la durée du traitement.

Nous avons qualifié mauvaise, 6% des ordonnances concernant l'identification des ATB prescrits. Cela pourrait avoir un impact sur l'observance et retarder le processus de guérison.

➤ **Conformité des ordonnances**

Durant notre période d'étude, **70,8%** des ordonnances étaient jugées acceptables sur la base de leur conformité.

Notre résultat est un peu similaire à celui de **J. Ewane [6]** dont la plupart des ordonnances, soit **81.5%** étaient jugées acceptables.

VI.3. Les associations d'antibiotiques

➤ **Mode d'utilisation des antibiotiques**

C'est la mono antibiothérapie qui a été le plus souvent observé dans notre étude, avec une fréquence de **62%**, suivi de **35%** pour la bi-antibiothérapie et de l'association de 3 antibiotiques **3%**.

Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus par : **A. KONATE** qui trouve que **52,9%** des patients ont reçu une mono antibiothérapie contre **36,3%** pour la bi-antibiothérapie suivie de l'association de 3 antibiotiques **8,1%**. **GUINDO** en 2008 qui trouve **68,5%** pour la mono antibiothérapie contre **29,4%** pour la bi-antibiothérapie et **2,1%** pour la tri-antibiothérapie.[30][32].

DIARRA [33] en 2007 trouve que la mono antibiothérapie était la plus utilisée soit **61 %** contre **35 %** pour les bi-antibiotiques [41].

Nos résultats sont contraires à ceux obtenus par **KIOUBA [29]** en 2003 après une étude réalisée en milieu hospitalier, qui trouve que **58,5%** des patients ont reçu une association d'antibiotiques et **41.5%** une mono antibiothérapie.

Dans notre étude la bi-antibiothérapie la plus prescrite a été : **ceftriaxone-gentamycine** (30,31%) et en tri-antibiothérapie, c'est l'association : Ceftriaxone-ciprofloxacine-métronidazole qui a prédominé (40,9%).

L'association de la ceftriaxone a un autre antibiotique est utile non seulement pour l'élargissement du spectre antibactérien, mais aussi pour la prévention de l'émergence de mutant résistant et l'obtention d'un effet synergique et favorable.

➤ **Les associations d'antibiotiques à risque**

Les associations d'antibiotiques confortent et sécurisent le prescripteur dans son choix thérapeutique. Cependant elle ne se limite pas seulement à une addition ou une amplification de l'effet.

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

En règle générale, l'association d'un ATB bactéricide actifs sur les germes en croissance à un ATB bactériostatique est déconseillée. Cette forme d'association expose au risque d'antagonisme avec de lourdes conséquences pour le patient.

L'effet antagoniste qui en découle est lié à un mécanisme de compétition. En effet les ATB bactériostatiques inhibent la multiplication des bactéries alors que les ATB bactéricides sur les germes en croissance nécessitent cette multiplication pour être actif.

Dans notre étude, l'antagonisme d'effet a concerné les associations **bêtalactamines-macrolides** à hauteur de **71,42%** bien que cette dernière soit régulièrement utilisée pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* ; bêtalactamines-cyclines 14,3% ; bêtalactamines-Phenicolés 4,8%.

L'effet antagoniste peut également découler d'une inhibition par induction enzymatique. C'est le cas de l'association entre deux bêtalactamines. Celles-ci ont concerné 9,52% des associations antagonistes dans notre étude.

VI.4. Nature de la prescription.

Plus de la moitié de nos ATB était prescrite en DCI soit **85,6%**.

A. KONATE et DIARRA ont trouvé également que la prescription en DCI était importante respectivement à **99.4%** et **92.7%**. [30,33]

Les DCI coutent relativement moins chères que les spécialités pharmaceutiques.

Leur accessibilité financière serait la principale raison de leur prescription préférentielle.

VI.5. Le coût du traitement antibiotique

Le cout total des ATB était situé entre 2005 et 3000 FCFA chez la majorité des cas soit 36,70% des ordonnances chiffrées avec des extrêmes 150FCFA et 11000FCFA.

Bien que le cout moyen soit inférieur au SMIC du Mali (40000FCFA) nous ne saurions nous avancer sur l'accessibilité financière des ATB, étant donné que tout dépend de la situation sociale de chaque malade.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

CONCLUSION

Notre étude s'est déroulée du 1er Janvier 2020 au 30 Juin 2020 au CHU de l'hôpital du Mali à la Pharmacie hospitalière au niveau de la surface de vente, où nous avons récolté 726 ordonnances contenant les ATB.

Au CHU de l'hôpital du Mali tous les services prescrivent les antibiotiques que ce soit en préventif ou en curatif. Le service de chirurgie a occupé la première position des services prescripteurs d'ATB avec 62% des ordonnances collectées. Les bêtalactamines ont été les antibiotiques les prescrits. Leur sécurité d'emploi et leur efficacité justifie leur large prescription. Les ordonnances que nous avons reçues à la pharmacie durant la période d'étude ont globalement été jugées acceptables.

Nous avons constaté que le poids du patient y figurait rarement et l'âge n'avait été mentionné que sur 15,7% des ordonnances traitées. La posologie et la durée du traitement figurait rarement sur nos ordonnances traitées. Concernant les associations d'antibiotiques, toutes ne sont toujours justifiées. Certaines sont antagoniste avec comme conséquence l'échec du traitement. C'est le cas des associations bêtalactamines – cyclines, bêtalactamines - macrolides et bêtalactamines – phénicoles qui représentaient respectivement 14,3%, 71,42% et 4,8% des associations inappropriées.

Les prescriptions étaient majoritairement faites en DCI. Bien qu'à priori moins chère par rapport aux spécialités leur accessibilité dépendra en parti des capacités financières de chaque malade.

RECOMMANDATIONS

Nous ne saurions terminer notre travail sans formuler quelques recommandations.

Aux autorités sanitaires :

De renforcer la surveillance des antibiotiques, par mise en place d'un système de suivi de la consommation des antibiotiques.

- De promouvoir la tenue des rencontres scientifiques dans le cadre de renforcer la formation des prescripteurs hospitaliers.

Aux prescripteurs hospitaliers

De mettre plus de rigueur dans la rédaction de l'ordonnance en inscrivant tous les éléments qui caractérisent le patient, le prescripteur, et les médicaments prescrits.

- De s'assurer de la bonne observance des patients à travers des conseils prodigués aux malades sur les règles de bon usage des antibiotiques.

- De privilégier la prescription en DCI et de s'informer régulièrement sur l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Aux biologistes

De rendre accessible les données de laboratoires

Aux pharmaciens

De jouer leur rôle d'éducateur de santé, en sensibilisant les professionnels de santé et les usagers des risques liés au mauvais usage des antibiotiques ;

- De s'assurer de la disponibilité des antibiotiques à la pharmacie.

Aux patients

De prendre correctement leur traitement antibiotique en respectant scrupuleusement la prescription du prescripteur ;

- De demander toujours conseil au pharmacien ou au médecin en cas d'incompréhension.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VIII. REFERENCES

1. Opatowski M. Résistance bactérienne aux antibiotiques, apport du système national des données de santé. :189.
2. Juste prescription des antibiotiques et mesures de prévention des infections (e-learning) - Formation DPC [Internet]. Bon Usage Du Médicament. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://bonusagedumedicament.com/dpc/juste-prescription-des-antibiotiques-et-mesures-de-prevention-des-infections-e-learning-formation-dpc/>
3. La surconsommation d'antibiotiques menace la santé mondiale [Internet]. Franceinfo. 2018 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/la-surconsommation-d-antibiotiques-menace-la-sante-mondiale_2678384.html
4. Antibiotique. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Antibiotique&oldid=183363558>
5. Elbouti A, Rafai M, Chouaib N, Jidane S, Belkouch A, Bakkali H, Belyamani L. Evaluation des prescriptions antibiotiques au service des urgences de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV). *Pan Afr Med J.* 16 nov 2016;25:162.
6. Ewane E, Claude J. Analyse pharmaceutique de la prescription des antibiotiques à la pharmacie hospitalière du CHU Point G. 2014 [cité 25 août 2021]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1051>
7. Structure et physiologie de la bactérie : Anatomie - Structure. :11.
8. 10.1.1. Généralités sur les médicaments anti-infectieux et antibiotiques [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <http://amar-constantine.e-monsite.com/pages/modules-de-2eme-annee/10-reanimation/10-1-1-generalites-sur-les-medicaments-anti-infectieux-et-antibiotiques.html>
9. Tulkens PM. PHARMACOLOGIE GENERALE DES ANTIBIOTIQUES. :212.
10. Antibiotique — Wikipédia [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Antibiotique>
11. Antibiotique. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Antibiotique&oldid=183363558>
12. Bambeke FV, Tulkens P. Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse. :214.
13. *classification_et_mode_d_action_des_antibiotiques.pdf* [Internet]. [cité 27 août 2021]. Disponible sur:

https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/classification_et_mode_d_action_des_antibiotiques.pdf

14. Antibiotique - Définition et Explications [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Antibiotique.html>
15. *Antibiotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antibiotiques-les-points-essentiels>
16. Critères de choix d'un antibiotique. :2.
17. Classification_des_antibiotiques.pdf [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Classification_des_antibiotiques.pdf
18. Les antibiotiques [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <http://coproweb.free.fr/pagbac/antibio1.htm>
19. Cattoir V. Pompes d'efflux et résistance aux antibiotiques chez les bactéries. *Pathol Biol.* 1 déc 2004;52(10):607- 16.
20. Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation.* juin 2005;14(4):264- 75.
21. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.19.5.html>
22. Effets secondaires antibiotiques : précautions d'emploi - Ooreka [Internet]. Ooreka.fr. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: [//medicament.ooreka.fr/astuce/voir/433115/effets-secondaires-antibiotiques](https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/433115/effets-secondaires-antibiotiques)
23. Polard E. La pharmacovigilance des antibiotiques - Antibiotics post-marketing safety surveillance. *P HARMACOVIGILANCE.* 2005;19:6.
24. Antibiothérapie : interactions médicamenteuses et alimentaires [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-220/antibiotherapie-interactions-medicamenteuses-et-alimentaires>
25. Denes É, Hidri N. Synergie et antagonisme en antibiothérapie. *Antibiotiques.* mai 2009;11(2):106- 15.
26. 19.03..Règles de prescription des ATB.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://fmedecine.univ->

setif.dz/ProgrammeCours/19.03..R%C3%A8gles%20de%20pr%C3%A9scription%20des
%20ATB.pdf

27. Prescription (médecine). In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 2 oct 2021]. Disponible sur:
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prescription_\(m%C3%A9decine\)&oldid=176416528](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prescription_(m%C3%A9decine)&oldid=176416528)
28. ANALYSE PHARMACEUTIQUE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES A LA PHARMACIE HOSPITALIERE DU CHU POINT G - Recherche Google [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur:
<https://www.google.com/search?q=ANALYSE+PHARMACEUTIQUE+DE+LA+PRESCRIPTION+DES+ANTIBIOTIQUES+A+LA+PHARMACIE+HOSPITALIERE+DU+CHU+POINT+G&oq=ANALYSE+PHARMACEUTIQUE+DE+LA+PRESCRIPTION+DES+ANTIBIOTIQUES+A+LA+PHARMACIE+HOSPITALIERE+DU+CHU+POINT+G&aqs=chrome..69i57.8081j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
29. **Jean-Claude KIOUBA**, l'usage des antibiotiques en milieu hospitalier, thèse de pharmacie, 2002.
30. **Ndaw Aissata KONATE**, Etude de la prescription et de la dispensation des antibiotiques à l'hôpital Gabriel Touré, thèse de pharmacie, 2004-2005
31. **Antarou LY**, Antibiothérapie dans le service de chirurgie général du CHU Gabriel Touré thèse de pharmacie, 2008.
32. **Guindo AY**, "Etude prospective de la prescription et de la dispensation des antibiotiques dans le centre de santé de la commune III."
33. **Diarra K. F** : "Prescription, dispensation et disponibilité des ATB à la pharmacie hospitalière du point G."

ANNEXES

IX. ANNEXES

• FICHE D'ENQUETE

1- Collecte des données figurant sur l'ordonnance

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

I- Conformité de l'ordonnance

- Identité du patient

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

Oui Non

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

Oui Non

Si oui quel est l'âge du patient ?.....

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

Oui Non

Si oui quel est le sexe du patient ?

Masculin Féminin

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

Oui Non

- Identité du prescripteur

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

Oui Non

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

Oui Non

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

Oui Non

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

Oui Non

- Date et qualité de l'ordonnance

9. La date de l'établissement de l'ordonnance est-elle inscrite sur l'ordonnance ?

Oui Non

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

Oui Non

11. L'ordonnance est-elle lisible ?

Oui Non

II- Analyse de la prescription

| | Antibiotiques prescrits | | |
|---|-------------------------|-------------------------------|--|
| Présentation dosage | | | |
| Voie(s) d'administration(s) | | | |
| Posologie(s) | | | |
| Quantité(s) totale(s) prescrite(s) | | | |
| Durée de l'antibiothérapie | | | |
| Disponibilité | | | |
| Médicaments associés l'antibiothérapie | | | |
| Cout de l'antibiothérapie | | % COUT (ATB/ATB) = | |
| Cout total du traitement | | | |

12 sous quelle(s) forme est/sont prescrit(s) les antibiotiques ?

DCI Spécialité

13 Quel est le nombre d'antibiotiques prescrits sur l'ordonnance ?

1 2 3 Plus de 3

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOMS : SANGARE

PRENOMS : N'Fafing

**TITRE : ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES DANS LES
STRUCTURES HOSPITALIERES. CAS DU CHU HOPITAL DU MALI**

VILLE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : MALI

LIEU DE DEPOT : FAPH –MALI

SECTEUR D'INTERET : Santé publique

RESUME

L'étude s'est déroulée de Janvier à Juin 2020. Il en ressort que 62% des ordonnances provenaient des services de chirurgie. L'âge du patient ne figurait que sur 15,7% des ordonnances, le poids sur 6,5% et l'identification globale du patient n'avait été jugée satisfaisante que pour 11% des ordonnances. Nous avons constaté que 84% des ordonnances avaient bien identifié le prescripteur.

Concernant les antibiotiques prescrits, 65,8% ont été administrés par voie intraveineuse. La posologie des antibiotiques a été précisée seulement sur 15,7% des ordonnances, la durée de traitement sur 3,2% de nos ordonnances et les antibiotiques ont été bien identifiés pour 82% des ordonnances. Concernant la conformité, seules 26,4% des ordonnances étaient conformes. Globalement, les bêta-lactamines ont été les antibiotiques les plus prescrits avec 52% des antibiotiques recensés dans notre étude.

Mots clés : prescription, antibiotique, interaction, association. Mali

Abstract:

The study was conducted from January to June 2020. It appears that 62 % of the prescriptions were from surgical services. Age of patient appeared only on 15,7 % of prescriptions, weight about 6,5 % of prescriptions, and overall patient identification had not been satisfactory for 11 % of prescriptions. We found that 84 % of prescriptions had clearly identified the prescriber. On prescribed antibiotics, 65, 8% were administered intravenous. The dosage of antibiotics was specified on 15, 7 % of prescriptions, duration of treatment 3,2 % and antibiotics have been well identified for 82% of prescriptions. Regarding compliance, only 26,4 % of prescriptions were compliant.

Overall beta-lactams were the most widely prescribed antibiotics, with 52 % of the antibiotics identified in our study.

Keywords: prescription, antibiotic, association. Mali

• **SERMENT DE GALIEN**

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine; En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;

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

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

Je le jure !