



UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie



Année Universitaire 2007-2008

Thèse N° / ___ /

ETUDE PROSPECTIVE DE LA PRESCRIPTION ET DE LA CONSOMMATION DES ANTIBIOTIQUES DANS LE CENTRE DE SANTÉ DE RÉFÉRENCE DE LA COMMUNE III DU DISTRICT DE BAMAKO

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ 200
Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie
De l'Université de Bamako

Par M. Amadou Yaya GUINDO

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

Jury:

Président :	Professeur Mamadou KONE
Membre :	Docteur Saibou MAIGA
Co-directrice :	Docteur N'DIAYE Hawa THIAM
Directeur :	Pr Elimane MARIKO

Thèse : étude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques

Aux honorables membres du jury

A notre maître et président du jury.

**Professeur Mamadou KONE,
Professeur de médecine, médecin du sport, physiologiste à la FMPOS,
Directeur Général Adjoint du centre National des Œuvres Universitaires du
Mali (CENOU) ;
Membre du comité scientifique International de la Revue Française de
Médecine du Sport (MEDISPORT) ;
Membre du groupement Latin et Méditerranéen de Médecine du Sport ;
Secrétaire Général de la Fédération Malienne de Taekwondo (ceinture noir
3^{ème} Dan) ;
Président du Collège Malien de réflexion en Médecine du Sport ;
Vice-président de l'Association Malienne de Médecine du Sport.
Président du Comité Technique de l'Association Ouest Africaine des
Etablissements Polytechniques (WAPOGA)**

Cher maître c'est un grand plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Votre modestie, votre simplicité, votre rigueur scientifique, votre grande pédagogie (à transmettre votre connaissance) et vos qualités de chercheur font de vous un des maîtres les plus appréciés de la faculté.

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

A notre maître et juge

**Docteur Saibou MAIGA,
Pharmacien titulaire de l'officine du Point-G,
Assistant en législation, chargé de cours de législation à la FMPOS,
Membre du comité d'éthique de la FMPOS,
Membre du Rotary club International**

Cher maître,

C'est pour nous un grand privilège de vous avoir comme membre du jury.
Votre humanisme, votre disponibilité, et surtout votre détermination dans le travail forcent notre respect et notre admiration.

Veillez accepter cher maître, l'expression de notre profonde gratitude ;
Puisse l'éternel vous accorder une longue vie et brillante carrière.

A notre maître et co-directrice de thèse**Docteur N'Diaye Hawa THIAM****Spécialiste en dermatologie, vénéréologie, mycologie,****Médecin chef du centre de santé de référence de la commune III du district de Bamako.**

Nous nous réjouissons de la confiance que vous avez placée en nous, en nous acceptant comme élève.

Votre respect et amour pour le travail bien fait ont forcé en nous estime et admiration. Vous constituez pour nous un modèle de simplicité, de courtoisie et de cordialité.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et soyez rassurée de notre attachement.

A notre maître et directeur de thèse

Professeur Elimane MARIKO

Pharmacien,

Professeur de pharmacologie à la FMPOS,

Colonel de l'armée Malienne

Chargé de mission au Ministère de la Défense et des forces armées,

**Coordinateur de la cellule sectorielle VIH/ SIDA au Ministère de la Défense
et des anciens combattants.**

Cher maître,

Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long de notre cycle à la FMPOS.

Homme de principe, votre générosité, votre modestie, votre rigueur le désir permanent de perfectionnement dans tout travail scientifique font de vous un maître exemplaire et reconnu de tous.

Recevez cher maître notre gratitude et nos sincères reconnaissances.

3.Abréviations

A DN : Acide Désoxyribo-nucléotide

A R N : Acide Ribo-Nucléotide

CMI : concentration minimale inhibitrice

CMB : concentration minimale bactéricide

C :

c :

CHU : Centre Hospitalo-universitaire

ATB : Antibiotique

PLP : Protéine Liant les Pénicillines

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE :

I INTRODUCTION ET OBJECTIFS

1- Introduction.....	1
2- Objectifs.....	2

DEUXIEME PARTIE :

II GENERALITES

1- Généralités sur les antibiotiques.....	3
1-1- Historique des antibiotiques.....	3
1-2- Définition, notion de spectre d'activité.....	4
1-2-1- Définition.....	4
1-2-2- Notion de spectre d'activité.....	4
1-3- Principales classes, mécanisme d'action et spectre d'activité	4
1-3-1- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane.....	4
1-3-2- Antibiotiques altérant les membranes de l'enveloppe bactérienne... ..	8
1-3-3- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique.....	8
1-3-4- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques... ..	11
1-3-5- Antituberculeux.....	12
1-3-6- Antifongiques.....	13
1-4- Epreuve de synergie.....	13
1-4-1- Mécanisme des associations synergiques.....	13
1-4-2- Mécanisme des associations antagonistes... ..	14
1-5- Résistance bactérienne aux antibiotiques.....	14
1-5-1- Définition.....	14
1-5-2- Mécanisme de résistance.....	15
1-5-3- Support génétique de la résistance	16
1-6- Classification des bactéries pathogènes pour l'homme	16
1-7- Pharmacovigilance des antibiotiques.....	21
1-7-1- Toxicité des antibiotiques.....	21
1-7-2- les contre-indications des antibiotiques.....	22
1-8- La pharmacie d'officine.....	23
1-8-1- Définition.....	23
1-8-2-Ordonnance médicale.....	23
1-8-3- Règle d'utilisation des antibiotiques.....	23

1-8-4- Règle générale de prescription.....	26
1-8-5- Amélioration des pratiques de prescription et de dispensation.....	30

TROISIEME PARTIE :

TRAVAUX PERSONNELS

III Méthodologie.....	31
1- Cadre de l'étude.....	31
2- Période de l'étude.....	31
3- Type d'étude.....	32
4- Procédure de collecte.....	32
5- Echantillonnage.....	32
- Critère d'inclusion.....	32
- Critère de non inclusion.....	32
6- Matériels d'analyse et de rédaction.....	32
IV- Résultats.....	33
V- Commentaires et discussions.....	40
VI- Conclusion et recommandations.....	44
1- Conclusion.....	44
2- Recommandations.....	45

RESUME

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

I. INTRODUCTION ET OBJECTIFS

I.1. INTRODUCTION

On entend par médicament : << Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques >>.

Sont également considérés comme médicaments : les produits hygiéniques contenant des substances vénéneuses et les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des

Propriétés de repas d'épreuve **(1)**.

Dans ce grand groupe le législateur met particulièrement l'accent sur les médicaments contenant des substances dites vénéneuses. Aussi les a-t-il classées en différents tableaux ou listes en y associant des dispositions relatives à leur prescription, leur délivrance et leur consommation.

Du prescripteur au malade, la législation pharmaceutique veut que ces médicaments spécifiques soient délivrés à partir d'une ordonnance médicale correctement rédigée et dont la conformité sera préalablement attestée par le pharmacien ou ses collaborateurs.

Détenteur du monopole pharmaceutique pour ce qui concerne la préparation et la commercialisation des médicaments, le pharmacien est astreint au respect de la législation pharmaceutique assortie d'un code de déontologie.

L'application stricte de la législation et de la déontologie pharmaceutique a toujours posé problème au Mali. Tenant compte de ce triste constat, nous tentons d'examiner et d'analyser les difficultés rencontrées dans la prescription, la délivrance et la consommation des antibiotiques destinées au traitement des manifestations infectieuses ou de tout état présenté comme tel.

L'aspect que nous nous proposons de développer dans ce travail est : L'étude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques dans le centre de santé de référence de la commune III.

En égard, à l'importance et à la spécificité des produits concernés par cette étude il importe de dégager des objectifs à atteindre pour mieux circonscrire les règles de prescription, de délivrance et d'utilisation des antibiotiques.

I.2. Objectifs :

2.1-objectif général

- Etudier la prescription, la délivrance et la consommation des antibiotiques

2.2-objectifs spécifiques

- Apprécier la qualité de la prescription des antibiotiques
 - Evaluer le niveau de consommation des antibiotiques
 - Evaluer la qualité de la délivrance des antibiotiques
 - Identifier les insuffisances liées à la prescription et à la consommation des antibiotiques
-
- Proposer des améliorations sur la délivrance des antibiotiques.

II. GENERALITES :

1. Généralités sur les antibiotiques :

1.1 Historique des antibiotiques : [31, 22, 18]

L'histoire des antibiotiques est liée à la découverte des micro-organismes bactériens. Le début remonte à 1887 avec les travaux de **PASTEUR** et **JOUBERT** qui constatèrent que les cultures des bactéries de charbon poussaient difficilement lorsqu'elles étaient au contact des bactéries aérobies saprophytes. Ils conclurent qu'il était possible d'obtenir des médicaments à partir de cette expérience. En 1897, **DUCHESNE** aboutit aux mêmes conclusions.

Plus tard, **VUILLEMEN** émit la théorie de l'antibiose après avoir constaté que les être vivants pour survivre se livraient à la lutte.

Ces notions de concurrence vitale ne restèrent pas vaines, car elles permirent la découverte de la pénicilline par **A. FLEMING**, Bactériologue à Londres. En effet **A. FLEMING** remarqua en 1929 que l'action du *penicillium notatum* était liée à une moisissure verte qui provoquait la lyse des colonies de staphylocoques. Dix ans plus tard, l'équipe d'Oxford dirigée par **LORAY** et **CHAIN** réussirent à préparer en petite quantité stable et purifiée, la pénicilline. Elle sera utilisée dans le traitement à staphylocoque et dans les méningites intrarachidiennes.

En 1935, l'allemand **DOMAGK** a utilisé le premier antimicrobien produit synthétiquement (la sulfanilamide). Cet antibiotique fut employé pour traiter les fièvres puerpérales et les septicémies post partum à streptocoques fréquentes et fatales à cette époque. En 1944, **SCHARTZ**, **BUGIE** et **WAKEMAN** ont découvert les substances antibactériennes à spectre large comme la pénicilline, la streptomycine, premier antituberculeux efficace.

En 1945 et la fin des années 80, le rythme de la création de nouveaux antimicrobiens devançait la progression de la résistance que développaient les bactéries.

Dans les années 50 et 70, on découvrit de nouvelles catégories d'antibiotiques, notamment, le chloramphénicol actif sur les bacilles typhiques qui sera utilisé dans le traitement des fièvres typhoïde et paratyphoïde ; les tétracyclines ont été synthétisées à partir de streptomyces albo-Niger par Duggar : la méthylcycline (1961), la doxycycline (1965).

Ainsi, la méticilline et oxacilline ont été obtenues en 1960, la dicloxacilline en 1965, pénicilline G ayant un spectre étroit, des métampicilline (1967), amoxicilline (1971).

Sur 2500 molécules obtenues par la recherche systématique, une centaine seulement sont utilisées en thérapeutique.

La science médicale a alors utilisée les antibiotiques non seulement pour traiter les maladies, mais aussi pour donner accès à des interventions chirurgicales qui

auraient été trop risquées sans la disponibilité d'antibiotiques permettant de combattre le risque accru d'infection.

A titre d'exemple, lors de greffes d'organes, on se fie aux antibiotiques pour combattre l'infection.

La recherche continue et on découvre de nouvelles thérapies tous les ans.

Cependant, les bactéries vont inmanquablement développer une résistance aux nouveaux médicaments et ces derniers seront aussi inefficaces tôt ou tard.

1.2. Définition d'un antibiotique [2, 3] :

Les antibiotiques sont au sens large des substances antimicrobiennes ou Anti-tumorales peu ou pas toxiques pour l'organisme de sorte que l'on peut, au moins pour la plupart d'entre eux les administrer par voie générale : condition nécessaire au traitement de la majorité des infections.

Au sens strict, ce sont des substances anti-bactériennes à activité sélective, c'est-à-dire toxiques pour la bactérie non toxiques pour la cellule hôte et à activité spécifique liée à un mécanisme d'action précis.

1.3. Notion du spectre d'activité [3, 4] :

Le spectre d'activité d'un antibiotique, c'est la liste des espèces sur lesquelles il est actif. Le spectre d'activité est une notion théorique qui dépend de la résistance naturelle des souches dites sauvages mais diverses modifications génétiques peuvent entraîner une résistance acquise chez certaines souches dont la fréquence peut augmenter considérablement grâce à la pression de sélection exercée par l'antibiotique au cours de son utilisation, limitant ainsi son spectre initial.

2. Principales classes, mécanismes d'action et spectres d'activité des antibiotiques [3, 4] :

2.1. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane :

Ce sont les beta-lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine

2.1.1. Les bêta-lactamines :

Mécanisme d'action les bêta-lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, notamment la transpeptidation.

Elles se fixent sur les enzymes de la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane selon leur affinité pour une ou plusieurs P.L.P (protéine liant les penicillines), en particulier sur la transpeptidase. Ceci conduit sauf

exception à l'inhibition de la synthèse de l'ARN, de celle de l'ADN, et enfin de la mise en jeu du système autolytique de la bactérie (muréine-hydrolydase). Les beta-lactamines ont habituellement un effet bactéricide qui s'exerce sur les bactéries en phase de multiplication active.

Spectre d'activité et classification

- ❖ Pénicilline [5, 6] : ce sont des substances à fonction acide ayant en Commun un noyau, l'acide 6-amino-pénicillanique constitué par l'accolement d'un cycle bêta-lactame et d'un cycle thiazolidine avec un radical R variable. L'activité des pénicillines varie en fonction de la nature de ce Radical R.
- ❖ Groupe de la pénicilline G et V : La pénicilline G et tous ses sels et esters sont administrés par voie parentérale. Ils ont un spectre excluant la plupart des bacilles à Gram négatif et agissant essentiellement sur les bactéries à Gram positif. Cependant ils sont hydrolysés par les bêta-lactamases et sont donc sans action sur les souches sécrétant ces enzymes, en particulier les staphylocoques. La pénicilline V (phénoxy-méthyl-penicille), ayant le même spectre la pénicilline V à l'avantage d'être active par voie orale. Elle est aussi hydrolysée par les bêta-lactamases (pénicillinases).
- ❖ Groupe des pénicillines à large spectre :
 - Méticilline et analogues** : ces produits ont le même spectre antibactérien que les précédents. Mais se caractérisent par une grande résistance aux pénicillinases du staphylocoque.
 - Aminopénicillines** : ampicillines et analogues. Ils ont un spectre élargi aux bacilles à Gram négatif. Ils sont également détruits par les pénicillinases.
 - Amidinopénicillines** :
 - Mecilinam** : il a un spectre étroit, limité uniquement aux bacilles à Gram négatif. C'est un antibiotique à visée urinaire.
 - Carboxypénicillines** : Ce sont la ticarcilline et la carbenicilline. Ces produits sont des pénicillines hémi-synthétiques. Ils ont l'avantage d'être actifs sur le bacille pyocyanique et sur certaines souches productrices de céphalosporinase.
 - Ureidopénicillines** : Ce sont la piperacilline, la Mezlocilline, l'azlocilline et L'apalcilline. Ils sont actifs sur les bacilles pyocyaniques et résistent à certaines pénicillinases et céphalosporinases

❖ Céphalosporines [6, 7] : elles sont classées par génération

- Céphalosporine de 1^{ère} génération

Céfalotine (keflin®)
 Céfacecétrile (célospor ®)
 Céfapirine (céfaloject®)
 Céfaloridine (céporine®)
 Céfazoline (kefzol®, céfacidal®)
 Céfradine (Eskacef®, vélocef®)
 Céfalezine (keforal®, Orex®)
 Céfadroxil (Oracefal®, biodroxil®)
 Céfaclor (Alfatil®, Cloracef®)
 Céfatrizine (céfaperos®)

Leur spectre englobe celui des pénicillines M et des aminopénicillines. Elles résistent à la pénicillinase staphylococcique et sont actives sur certains bacilles à Gram négatif producteurs de pénicillinases.

Elles sont cependant détruites par les céphalosporinases des *Enterobacter*, *serratia*, *Acinetobacter* et *Proteus* indole positif par ouverture du cycle bêta-lactame.

Elles sont par contre moins actives que la pénicilline G sur les streptocoques en particulier *streptococcus pneumoniae*.

- Céphalosporines de 2^{ème} génération

Céfamandole (kéfandol®)

Céfuroxime (Curoxime®, Zinnat®, Zamur®)

Céfoxitine (Méfoxin®)

Elles se distinguent des premières par une résistance accrue vis-à-vis des céphalosporinases et un gain d'activité sur les souches sensibles

- Céphalosporines de 3^{ème} génération

Céfotaxime (Claforan®)

Céftriaxone (Rocéphine®, Mespurin®)

Céftizoxime (Cefizox®)

Céfopérazone (Céfobis®)

Céftazidime (Fortum®)

Céfotelan (Apacef®)

Latamocef (Moxalactam®)

Céfotiam (pansporine®)

Céfixime (Oroken®)

Céfménoxime

Elles sont différentes des deux premières par une meilleure activité sur les souches

Sensibles, une certaine activité sur le bacille pyocyanique, une bonne diffusion dans le liquide céphalo-rachidien et une plus grande résistance aux céphalosporinases.

- Carbapénèmes : Imipénème

L'imipénème se caractérise particulièrement par sa résistance vis-à-vis des bêta-lactamases à spectre élargi.

- Monobactams : aztreonam (Azactam®)

Il présente le même spectre d'activité que les Céphalosporines de 3^{ème} génération et résiste plus ou moins aux bêta-lactamases. Son spectre d'activité est limité aux bactéries Gram négatif.

2.1.2. Les fosfomycines [3]

La fosfomycine inhibe la première étape de la synthèse du peptidoglycane. Elle agit comme un analogue du phospho-enol-pyruvate et se lie de façon covalente à la pyruvyl-transférase qui ne peut donc plus assurer la Condensation de l'uridine-diphosphate-N-acetyl- glucosamine avec le phospho-enol-pyruvate. L'activité bactéricide est lente.

0

2.1.3. Les glycopeptides, vancomycine et téicoplanine [3] :

Ces antibiotiques agissent en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane.

Les glycopeptides prennent une forme de bracelet permettant d'entourer leur cible préférentielle (la surface externe de la membrane cytoplasmique et la paroi bactérienne) qui est le D-alanyl-D-alanine terminal du pentapeptide. Ils bloquent l'action des transglycosylates qui fixent le pentapeptide à un autre disaccharide déjà lié au peptidoglycane.

Elles sont inactives sur les bacilles Gram négatif car ne pouvant pas traverser la membrane externe bien qu'hydrophiles du fait de leur masse.

Spectre : Le spectre est étroit et limité aux bactéries Gram positif, en particulier les staphylocoques et les streptocoques des infections graves comme les septicémies et les endocardites .Ce sont des produits non absorbés par voie digestive, c'est pourquoi la vancomycine est indiquée dans le traitement de la colite pseudo-membranaire due à la *clostridium difficile*. Il s'agit d'antibiotiques toxiques qui peuvent être responsables de plébitis au niveau des points d'injections, d'éruptions cutanées et de surdité surtout chez l'insuffisant rénal.

2.2. Antibiotiques altérant les membranes de l'enveloppe bactérienne :

2.2.1. Les polypeptides (polymixine A, B, C, D et E) [3] :

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

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

Spectre : le spectre est étroit. Les polymixines sont actives sur les bactéries Gram négatif à l'exclusion des *proteus*, *providencia*, *Serratia* et les anaérobies.

2.2.2. La bacitracine [3] :

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

Utilisation sous forme de pommades, collyres, pastilles.

2.2.3. La tyrothricine (Gramicidine et tyrocidine) [3] :

Cet antibiotique agit en altérant la membrane cytoplasmique par une réaction avec les phospholipides qui la constituent. Ce sont les polypeptides cycliques actifs sur les bactéries Gram positif. Trop toxiques pour être utilisés par voie générale. Ces antibiotiques sont utilisés uniquement dans les traitements locaux sous forme de pastilles.

2.3. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique :

2.3.1. Aminosides ou Aminoglycosides [3] :

- Aminosides administrables par la voie orale : Streptomycine et dihydrostreptomycine, kanamycine, tobramycine, dibécacine, amikacine, sisomicine, nétilmicine.
- Aminosides administrables par voie locale : Néomycine, paronomycine, framycétine.
- Aminocyclitols proches des Aminosides : spectinomycine

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

Spectre : les aminosides sont des antibiotiques à spectre large et ont une activité bactéricide. Les streptocoques et les *listeria* sont cependant peu sensibles. Les bactéries anaérobies sont résistantes.

Action sur d'autres cibles bactériennes : Les aminosides agissent aussi par une désorganisation de la membrane bactérienne, entraînant une modification du transport d'électron, une altération de la synthèse de l'ADN.

Ils sont caractérisés par :

Des mécanismes d'action multiples,

-Un effet bactéricide à la fois important, très rapide et indépendant de la densité bactérienne.

-Une durée d'activité très supérieure au temps d'exposition correspondant à un <<Effet post-antibiotique>> marqué.

Ce sont des antibiotiques à large spectre, actifs essentiellement sur les germes à Gram négatif aérobies (bacilles, cocci et coccobacilles) et aussi sur les staphylocoques et les bactéries à Gram positif. La streptomycine et la kanamycine sont actives sur *Mycobacterium tuberculosis* (à un degré moindre). L'amikacine est active sur les mycobactéries atypiques et sur *Nocardia astéroïdes*. La paronomycine est active sur les protozoaires (*Entamoeba histolytica*) et sur les helminthes (Ténia). Les streptocoques et les *listeria* sont peu sensibles. Les bactéries Gram négatif sont habituellement résistantes.

2.3.2. Macrolides, lincosamides et streptogramides [8, 3, 4] :

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

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

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

Spectre : Il est étroit et limité aux bactéries Gram positif, en général les cocci. Ils sont souvent actifs sur les cocci Gram négatif (*Nesseriae*). Les macrolides vraies sont actifs sur les *Legionella* le *Campylobacter*, le *Chlamydia* et les mycoplasmes.

Cas particulier des streptogramines ou synergistines : Ce sont des molécules composées de deux fractions d'antibiotiques A et B. La fraction A est un antibiotique de type macrolidique et la fraction B agirait sur la liaison peptidique en induisant le détachement prématuré de la chaîne peptidique.

Deux molécules sont utilisées : Pristinamycine et la Virginamycine. La grande majorité des staphylocoques quelque soit leur phénotype de résistance sont sensibles aux streptomycines de même que les streptocoques, les pneumocoques, les méningocoques et les gonocoques producteurs ou non de bêta-lactamase.

2.3.3. Les tétracyclines [3] :

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

Spectre : le spectre est le même pour toutes les tétracyclines, les différences concernent les propriétés pharmacologiques. Elles sont actives sur les bactéries Gram positif, les bactéries Gram négatif y compris les rickettsies, *chlamydia* et les mycoplasmes. Il existe une résistance croisée entre toutes les tétracyclines. Cependant certaines souches résistant à la majorité des tétracyclines peuvent être sensibles à la doxycycline et à la minocycline du fait de l'intensité d'action de ces deux molécules.

2.3.4. Les phénicolés [9, 3] :

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

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

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

2.3.5. Les acides fusidiques [10,3] :

Mécanisme d'action : L'acide fusidique agit sur la synthèse protéique en inhibant le facteur d'élongation G (translocase) : ce qui bloque la traduction de l'ARN messager au niveau de la sous-unité 50S du ribosome.

Ce mécanisme d'action spécifique explique l'absence de résistance croisée entre l'acide fusidique et les autres antibiotiques, en particulier la méticilline et apparentés.

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

2.4. Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques :

2.4.1 Quinolones [11 ,3] :

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

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

Spectre :

- Quinolones de première génération : Ils sont actifs sur les bactéries Gram négatif principalement les entérobactéries. Ils diffusent très peu dans l'organisme et sont éliminés par les urines.
- Fluoroquinolones : leur spectre comprend les entérobactéries, le bacille pyocyanique, l'*acinobacter*, *legionella*, *haemophilus*, staphylocoques et certains Cocci Gram positif. Certains produits sont même actifs sur les mycobactéries et les *chlamydia*. En revanche certaines bactéries comme les *listeria*, streptocoques et *bactéroïdes* sont peu sensibles.

2.4.2. Rifamycine [3] :

Ces produits inhibent la synthèse de l'ARN messager par blocage de la transcriptase qui est une ARN polymérase ADN dépendante. Ils agissent par inhibition des synthèses protéiques.

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

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

2.4.3. Nitrofuranes [3] :

Spectre : Ce sont des antibiotiques à large spectre. Toutes fois le bacille pyocyanique, les *proteus* et les *serretia* (entérobactéries) leur sont résistants. Ils sont utilisés pour traiter des infections urinaires et digestives.

- infections digestives : Nifuroxazide
- infections urinaires : Nitrofurantoïne

2.4.4. Métronidazole [3] :

Spectre : initialement connu comme anti-parasitaire actif sur les amibes et les trichomonas, cet antibiotique s'est ensuite révélé doué d'une excellente action sur la plupart des bactéries anaérobies comme les *bactéroïdes*, *fusobactérium*, *veillonella*, *Gardenella vaginalis* et *Campylobacter*

2.4.5. Sulfamides et diaminopyrimidines [2, 3] :

Ce sont des inhibiteurs de l'acide nucléique car ils inhibent la synthèse des folates précurseurs de l'acide nucléique.

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

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

2.5. Antituberculeux :

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

2.6. Antifongiques :

Deux molécules sont actuellement disponibles : La fongizone® (Amphotericine B) et l'Abel cet® (Amphotericine B complexe lipidique). Son Spectre comprend l'*Aspergillus fumigatus*, les levures ou les champignons résistants aux dérivés azotés (fluconazole, itraconazole) [32]

Nystatine (Mycostatine®)

Cet antibiotique est actif sur les champignons levuriformes et filamenteux dont *Candida* et *Géothermie*

Griséofulvine (Grisefuline®)

Son spectre concerne le Trichophyton et l'Epidermophyton responsables des dermatophytes.

Leur activité est fongistatique.

3. Epreuves de synergie [12] :

3.1 Mécanismes des associations synergiques :

Facilitation de la pénétration : La pénétration d'un antibiotique dans la bactérie peut être facilitée par une autre molécule. Ce mécanisme est observé lors de l'association d'un antibiotique inhibant la synthèse de la paroi avec un aminoside. Ainsi, les bêta-lactamines ou la vancomycine facilitent la pénétration des aminosides en augmentant la perméabilité de la paroi. Cet effet synergique a été démontré pour les entérocoques, les streptocoques. *Staphylococcus aureus subsp aureus*, *Listeria monocytogènes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* mais il n'est pas constaté pour toutes les souches de ces espèces.

Inhibition séquentielle d'une même voie métabolique : les associations Triméthoprime-sulfamides sont synergiques car il y a inhibition séquentielle de la dihydroptéroate synthétase et de la dihydrofolate réductase qui sont deux enzymes impliquées dans la synthèse des folates.

Inhibition de la synthèse de la paroi : un effet synergique séquentiel se produit lors de l'association de la vancomycine avec une bêta-lactamine. L'association de deux bêta-lactamines se fixant sur des PLP différentes peut également avoir un effet synergique. Les PLP ou protéines Liant les Pénicillines constituent les cibles d'action des bêta-lactamines.

Inhibition des bêta-lactamases : une synergie par compétition d'affinité pour une bêta-lactamase peut être observée lors de l'association pénicilline G (ou ampicilline) avec la cloxacilline. L'association d'un inhibiteur des bêta-

lactamases tel que l'acide clavulanique avec l'amoxicilline permet à ce dernier antibiotique de conserver une efficacité sur des souches productrices de certaines bêta-lactamases.

3.2. Mécanismes des associations antagonistes :

Association d'un antibiotique bactériostatique et d'une bêta-lactamine :

Les antibiotiques bactériostatiques comme les tétracyclines, les macrolides ou les phénicolés diminuent l'activité bactéricide des bêta-lactamines car celles-ci ne sont actives que sur les bactéries en phase de multiplication. Cet antagonisme a été démontré *in vitro* et *in vivo*.

Associations d'antibiotiques actifs sur la sous-unité 50S des ribosomes :

Les associations macrolides-chloramphénicol ou macrolides-lincosamides ou macrolides-macrolides conduisent à une compétition pour la fixation sur la sous unité 50S des ribosomes ce qui produit un effet antagoniste.

Inhibition du transfert actif des aminosides : *In vitro*, l'association d'un aminoside avec un phénicolé ou une tétracycline inhibe le mécanisme de transfert actif nécessaire à la pénétration de l'aminoside dans la cellule bactérienne.

Induction de bêta-lactamases : L'association de deux bêta-lactamines peut être antagoniste si l'une d'elles est inductrice de bêta-lactamases.

Exemples: associations pipéracilline-céfotaxime (ou ceftazidime ou imipénème) : Associations céfoxitine-céfamandole (ou ceftazidime ou carbénicilline).

3.3. Résistance bactérienne aux antibiotiques [13, 3,14] :

3.3.1. Définition : La notion de résistance est relative et, en pathologie infectieuse, on dit qu'une souche bactérienne est résistante à un antibiotique lorsqu'une modification de son capital génétique lui permet de tolérer une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que la concentration qu'il est possible d'obtenir *in vivo* à la suite d'un traitement.

Bactériologiquement, cette concentration est inférieure à celle qui inhibe la croissance de la majorité des souches appartenant à la même espèce bactérienne (*in vitro*).

Cliniquement, elle est supérieure aux concentrations thérapeutiques, c'est-à-dire celles qui peuvent être obtenues *in vivo* pour un traitement avec des doses usuelles de l'antibiotique.

Par exemple les souches de *Staphylococcus aureus* subsp *aureus* sont normalement sensibles à des concentrations de pénicilline G inférieures à

0.25µg /ml. Au sein de cette sous-espèce, certaines souches ont acquis la capacité de résister à des concentrations de pénicilline G supérieur à 16µg/ml. De telles souches sont dites résistantes car, à la suite d'un traitement, les concentrations maximales sériques et tissulaires de pénicilline G ne dépassent pas 16µg/ml.

3.3.2. Mécanisme de résistance : les conditions de l'activité d'un antibiotique peuvent être schématisées de la manière suivante :

- L'antibiotique doit pénétrer dans la cellule bactérienne.
- Trouver la cible moléculaire de son action.
- Y parvenir sous forme active et se maintenir au contact de cette cible à une concentration suffisante pour inhiber l'agent pathogène.

Les mécanismes de résistance peuvent concerner une ou plusieurs de ces conditions.

- ❖ Inactivation enzymatique de l'antibiotique : la souche bactérienne résistante produit des enzymes spécifiques à chaque groupe ou famille d'antibiotique ; ainsi l'antibiotique est soit détruit par une hydrolyse (bêta-lactamase, et céphalosporinase), soit modifié dans sa structure chimique (aminosides et chloramphénicol).
- ❖ Modification de la cible : cette modification de la cible peut se faire par altération ou par by-pass.

L'altération : est une transformation de la cible de telle sorte que la nouvelle configuration n'est plus reconnue par l'antibiotique : c'est le cas des bêta-lactamines, aminosides, quinolones, rifamycines, tétracyclines et des glycopeptides.

Le By-pass : c'est une déviation par duplication de la cible de l'antibiotique, la seconde version étant résistante à l'antibiotique : cas des sulfamides et du triméthoprime.

- ❖ Diminution de l'accumulation de l'antibiotique dans la cellule bactérienne, elle se fait par :
 - Diminution de la perméabilité membranaire aux antibiotiques, ce qui entraîne une réduction de la diffusion de l'antibiotique dans l'espace périplasmique et par la même une réduction de la quantité de l'antibiotique pouvant accéder à la cible.

Elle est généralement liée à une diminution quantitative de différentes protéines de la membrane externe appelée porines et qui ont normalement pour rôle de laisser diffuser les substances hydrophiles dont certains antibiotiques.

Exemple : chez *Pseudomonas aeruginosa*, la perte d'une porine spécifique (D3) servant de canal d'entrée pour l'imipénème peut entraîner une résistance spécifique à cet antibiotique.

- L'efflux actif : c'est la mise en route d'un système énergie dépendant qui permet à la bactérie d'extraire la molécule d'antibiotique qui la pénètre (résistance aux cyclines).

Plusieurs mécanismes de résistance peuvent se présenter simultanément dans la même souche bactérienne : c'est le cas en particulier lorsque plusieurs gènes déterminant différents mécanismes de résistances sont portés par le même plasmide ou par mutation chromosomique.

3.3.3. Support génétique de la résistance bactérienne :

3.3.3.1. Résistance naturelle : la résistance naturelle ou intrinsèque correspond à la résistance de toutes les souches d'une même espèce ou d'un même genre bactérien à un antibiotique. Elle est généralement due soit à une absence de cible pour l'antibiotique soit à une imperméabilité de la paroi bactérienne à l'antibiotique. La résistance naturelle fait partie du patrimoine génétique habituel de l'espèce bactérienne.

Exemple : les entérobactéries sont naturellement résistantes aux macrolides et synergistines. Le mécanisme de cette résistance est variable mais son support génétique est généralement chromosomique.

3.3.3.2. Résistance Acquisie : la résistance acquise correspond à l'acquisition de la résistance par une souche normalement sensible. L'acquisition de la résistance peut être liée :

3.3.3.2.1. Résistance par mutation chromosomique : elle est due à une altération de l'information génétique endogène.

3.3.3.2.2. Résistance par acquisition de gène : elle est due à l'acquisition d'informations génétiques exogènes (acquisition de plasmides ou de transposons).

La multi-résistance acquise est transférable en bloc d'une bactérie résistante à une bactérie sensible par intermédiaire d'un plasmide. Comme les plasmides, les transposons sont des facteurs de dissémination des gènes de résistance. Leur grande mobilité entre plasmides différents participe à la large distribution des gènes et la constitution des plasmides de résistance multiple.

4. Classification des bactéries pathogènes pour l'homme :

4.1. Introduction :

Les bactéries pathogènes pour l'homme sont à l'origine de multiples maladies infectieuses qui, en particulier dans les pays en voie de développement, font encore de ravage.

En 1995, les maladies infectieuses ont été responsables d'un tiers (17 millions de personnes) des décès dans le monde [33].

La coloration de **Gram** est la coloration double la plus utilisée. Cette technique utilise deux colorants pour créer un effet de contraste. Les bactéries colorées en violet par le premier colorant (**violet de Gentiane**) sont appelées bactéries à

Gram positif et celles qui sont colorées en rouge par la fuchsine sont dites bactéries à **Gram négatif**.

On distingue trois grandes formes :

- Formes arrondies (Cocci)
- Formes en batonnets (Bacilles)
- Formes spiralées (par exemple les spirochètes) [32].

4.2. Cocci :

4.2.1. Cocci à Gram positif

-les aérobies et anaérobies facultatifs

Streptococcus :

Ils sont regroupés en chaînettes et comprennent plusieurs espèces dont :

- .Agalactiae
- .Bovis
- .Mutans
- .Pneumoniae
- .Pyogènes
- .Salvarius
- .Sanguins

Staphylococcus :

Ils sont regroupés en amas et comprennent les espèces suivantes :

- .Aureus
- Epidermidis
- .Saprophyticus

Enterococcus :

Deux espèces sont pathogènes :

- .Aérococcus (genre)
- .Faecalis
- .Faecium

-Anaérobies :

Ils sont constitués de deux genres :

- peptostreptococcus
- Peptococcus

4.2.2. Cocci à Gram négatif :

Aérobies:

- Acinetobacter calco
- Branahamella
- Kingela Kingae
- Moraxella catarrhalis
- Neisseria: deux espèces sont connues:
 - .meningitidis (diplocoque en grain de café)
 - .gonorrhoeae (diplocoque en flamme de bougie)

Anaérobies :

-Veilloneila parvula

4.3. Bacilles :

4.3.1. Bacilles à Gram positif :

Aérobies :

-Bacillus (deux espèces) :

.Anthraxis

.Cereus

-Corynebactérium diphteriae

-Erysipetothrix rhusopathiae

-Gardnerella vaginalis

-Listeria monocytogènes

-Nocardia (deux espèces) :

.Asteroides

.Brazilensis

Anaérobies :

-Actinomycès israeli

-Clostridium :

.botilinium

.difficile

.perfringens

.tetani

-Lactobacillus

-Propionobacterium acnes

4.3.2. Bacilles à Gram négatif :

Les aérobies :

-les enterobacteriaceae :

-Citobacter freundii

-Enterobacter cloacae

-Escherichia coli

-Klebiella pneumonia

-Morganella morganii

-Proteus mirabilis

-Provincialat

-Salmonella :

.Arizona

.Enteridis

.Cholerea suis

.Paratyphi

.Typhi

.Typhi murium

-Serratia marcesens

-Shigella :

.Boydii
 .Dysenteria
 .Flexnererii
 .Sonneii

-Yersinia :
 .enterocolitica
 .pestis
 .pseudotuberculosis

Legionellaceae :

-Legionella pneumophila

Pseudomonaceae

-Burkholderia mallei/ pseudomallei
 -Pseudomonas aeruginosa

Pasteurellaceae :

-Actinobacillus
 -Haemophilus
 .ducreyi
 .influenzae
 -Pasteurella multocida

Spirillaceae :

-Campylobacter
 .coli
 .foetus
 .jejuni
 -Helicobacter pilori

Vibrionaceae

-Aeromonas hydrophila
 -Plesiomonas shigelloides
 -Vibrio :
 .cholerae
 .parahaemolyticus

Autres aérobies :

Gram positif : streptobacillus moniliformis

Gram négatif :

-Brucella :
 .abortus bovis
 .abortus suis
 .melitens
 -Bordetella pertussis
 -Calymmatobacterium granulomotis
 -Cardiobacterium hominis
 -Eikenella corrodens
 -Francisella tularensis

-Spirillum min

Les anaérobies

-Bactéroidaceae:

-Bacteroides fragilis

-Fusobacterium necrophorum

4.4. Autres bactéries pathogènes pour l'homme :

Ils sont constitués par les mycobactéries, les spirochètes et les bactéries de très petites tailles. Ces bactéries sont regroupées dans le tableau suivant [32].

Famille	Genre	Espèces	Particularités
Chlamydiaceae	Chlamydia	pneumoniae psittaci trachomatis	Intracellulaires
Mycobactériaceae	Mycobactérium	africanum avium bovis intracellulare kansasii leprae marinum tuberculosis ulcerans xenopi	Coloration de Ziehl Neelsen. Pousse lente en culture
Mycoplasmataceae	Mycoplasma	genitalium hominis pneumonia	Molliculites Sans paroi
	Urea plasma	urealyticum	
Rickettsiaceae	Bartonella	bacilliformis elisabethae henselae quintana	Intracellulaire
	Coxiella	burnetii	
	Ehrlichia		
	Rickettsia	africa conorii prowasekii typhi	
Spirochaetaceae	Borrelia	burgdorferi hispanica recurrentis	Spiralés, mobiles
	Leptospira	biflexans interrogans	
	Treponema	pallium pertenuae	

5. Pharmacovigilance des antibiotiques :

5.1 Toxicité des antibiotiques :

Employés d'une façon intensive et prolongée, les antibiotiques peuvent exercer sur l'organisme des effets néfastes.

- Les manifestations allergiques dépendent de la susceptibilité individuelle.
- Elles sont assez fréquentes avec la pénicilline, la streptomycine et les céphalosporines.

L'atteinte du nerf auditif peut s'observer avec la streptomycine et la kanamycines.

- Les accidents sanguins dus aux chloramphénicol (agranulocytose) peuvent être graves chez les sujets prédisposés.
- Des accidents hépatiques : s'observent lors de traitements intensifs avec la L'auréomycine et la Rifampicine.
- L'atteinte rénale peut s'observer avec la néomycine.
- L'atteinte digestive peut s'observer avec les tétracyclines et la lincomycine.

Il est préférable de ne pas administrer de tétracyclines à la femme enceinte dans le dernier trimestre de la grossesse.

- Les perturbations de la flore intestinale. La flore intestinale normale Est riche et mixte ; elle comprend des germes aérobies Gram+(lactobacilles, bacilles subtilis, staphylocoques non pathogènes, entérobactéries ...), Gram-(colibacilles, proteus...) des germes anaérobies Gram+(lactobacilles anaérobies, clostridies ...) et Gram-(coliforme entérobactéries) des levures, des virus. Elle possède quatre fonctions essentielles :
 - défense antimicrobienne de l'organisme car la flore normale s'oppose à la Pullulation d'autres germes ;
 - Synthèse locale de vitamines des groupes B et K qui ne sont pas absorbées et servent essentiellement aux germes vitamino-dépendants ;
 - dégradation de l'amidon et de la cellulose par la flore de la fermentation du colon droit, dégradation des albumines résiduelles par la flore de putréfaction du colon gauche ;
 - transformation de la bilirubine en stercobiline.

Lors d'un traitement antibiotique cette flore normale est perturbée ce qui entraîne la prolifération d'une flore nouvelle antibiorésistante qui à l'origine des diarrhées observées.

Chez certains sujets dont les défenses de l'organisme sont altérées, la disparition de la flore microbienne habituelle favorise une surinfection dues à des champignons, surtout *Candida albicans* (candidose), ou à des germes pathogènes comme staphylocoque agent de l'entérocolite aigue cholériforme. La prescription de levures pour <<régénérer>> la flore n'a aucun intérêt réel.

5.2 Les contre-indications des Antibiotiques :

Il existe des contre-indications formelles des antibiotiques dont l'essentiel est donné dans le tableau 12.1 :

Terrain	Antibiotiques contre-indiqués
Femme enceinte	Tétracyclines, Kanamycines, streptomycine, chloramphénicol, gentamycine, sulfamides, novobiocine, amphotéricineB
Nourrisson	Chloramphénicol, tétracyclines, sulfamides
Enfant de moins de 6ans	Tétracyclines
Allergie	Pénicillines, céphalosporines, sulfamides, amphotéricineB, vancomycine
Porphyrie aigue	sulfamides
Déficit en glucose-6-Phosphate déshydrogénase (G6PD)	Sulfamides, chloramphénicol,
Insuffisance rénale	Kanamycines, céphaloridines, amphotéricineB, sulfamides, vancomycine, polymixineB, colistine
Insuffisance hépatique sévère	Chloramphénicol, érythromycine, spiramycine, Oléandomycine novobiocine, rifampicine, tétracyclines, sulfamides
Myasthénie	Chloramphénicol, vancomycine, antibiotique polypeptidiques et aminosides
Lors d'une anesthésie générale	Streptomycine, kanamycine, polymixineB, colistine
Antécédents épileptiques ou psychiques	Isoniazide, cyclosérine

6. La pharmacie d'officine :

6.1. Définition de l'officine :

En République du Mali, l'article 39 du décret N°091-106/PRM du 15 mars 1991 définit l'officine : << comme étant l'établissement affecté à l'exécution des ordonnances magistrales, à la préparation des médicaments inscrits aux pharmacopées autorisées et à la vente des produits visés à l'article 34 du même décret >>. Cette référence doit également être faite à l'article 4 de l'arrêté N°91-4318/MSP-AS-FF du 30 Octobre 1991 qui énumère les produits dont la vente peut également être effectuée par les pharmaciens et qui complète cette

définition. L'officine est essentiellement un établissement vendant au détail aux consommateurs (24).

6.2. Ordonnance médicale :

Pièce écrite remise par le médecin à un malade ou à une personne de son entourage qui résume les prescriptions résultant de l'examen clinique et de l'interprétation des examens biologiques. Ces prescriptions sont d'ordre diététique, hygiénique, physiothérapie, médicamenteux, la dose des médicaments et leur voie d'administration doivent être indiquées, l'ordonnance est la propriété du malade (25).

L'ordonnance médicale doit comporter les caractéristiques suivantes : (26)

- 1- Identité, adresse du prescripteur ;
- 2- Le nom, prénom, âge et sexe du malade ;
- 3- Date, signature du prescripteur ;
- 4- Dénomination des médicaments, la posologie, forme galénique, mode d'administration, dosage ;
- 4-Quantité prescrite ou durée de traitement ;
- 5-Eventuellement le nombre de renouvellements ;

6.3. REGLES D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES :

- ✓ Le rôle du laboratoire est essentiel dans l'utilisation des antibiotiques : Orienter pour le meilleur choix de l'antibiotique (Antibiogramme CMI, CMB et association d'antibiotiques, cinétique de bactéricidie).
- ✓ Surveiller l'activité et l'efficacité de l'antibiotique (Dosage d'antibiotique).

les antibiotiques sont des médicaments destinés à traiter des infections bactériennes ou fongiques. L'utilisation d'un antibiotique ne doit s'envisager qu'après avoir posé un diagnostic de certitude ou au moins de forte présomption d'infection bactérienne [15, 16]

Le choix de l'antibiotique est fonction de 6 caractères :

Bactériologique, pharmacologique, individuel (lié au patient), toxicologique, écologique et économique.

Les trois premiers critères sont des critères majeurs et doivent être obligatoirement respectés.

6.3.1. Critère bactériologique :

- le pari bactériologique : il consiste, à partir des données cliniques (interrogatoire, examens clinique et para clinique), à présumer, avec une forte probabilité, de la (ou éventuellement des) bactérie (s) en cause [16].

Le choix d'un antibiotique dépend avant tout de la bactérie en cause ce qui implique au minimum que les prélèvements bactériologiques nécessaires soient effectués avant toute antibiothérapie.

- le pari thérapeutique : en antibiothérapie empirique, c'est-à-dire en absence d'antibiogramme, le choix tient compte :

- ❖ de la connaissance des spectres d'activité bactérienne ;
- ❖ du pourcentage de souches habituellement résistantes à l'antibiotique envisagé ;
- ❖ de la gravité d'une situation clinique qui incite à utiliser l'antibiotique pour lequel le risque de résistance est le plus faible.

- l'antibiothérapie adaptée : après identification du germe et obtention de l'antibiogramme, il convient de recourir à une antibiothérapie adaptée.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus faible concentration d'antibiotiques capable d'inhiber toute culture visible de la souche étudiée. Elle s'exprime en mg/L ou µg/L.

Une souche est sensible pour un antibiotique si la CMI est inférieure à la concentration critique inférieure (c).

Elle est intermédiaire si : $(c < \text{CMI} < C)$ avec C concentration critique supérieure.

Elle dite résistante si la CMI est supérieure à la concentration critique supérieure (C) [15].

La CMB (concentration minimale bactéricide) est la concentration d'antibiotique laissant après 24 heures d'incubation moins de 0.01% de germes survivants :

L'antibiotique est bactériostatique si la CMB > à la CMI.

L'antibiotique est bactéricide si la CMB est voisine à sa CMI [17].

6.3.2. Critère pharmacologique :

Un deuxième objectif essentiel de l'antibiothérapie est d'être efficace au site de l'infection. Il faut donc que la concentration tissulaire de l'antibiotique soit au moins égale à la CMI (et si possible à la CMB) du germe visé.

Cette condition dépend de plusieurs paramètres qui constituent la pharmacocinétique de l'antibiotique tel l'absorption, la liaison aux protéines, les taux sériques, le volume apparent de distribution, la demi-vie d'élimination, la diffusion (tissulaire et cellulaire), l'élimination (urinaire ou biliaire).

6.3.3. Critère individuel :

Ce critère est basé sur le terrain.

-Chez le nouveau-né et le nourrisson, sont contre-indiqués les phénicolés, les Sulfamides, les fluoroquinolones et on utilise de préférence les macrolides, les bêta-lactamines et, en cas de nécessité seulement, les aminosides.

-Chez la femme enceinte, seuls les bêta-lactamines et les macrolides sont indiqués en toute sécurité à tous les stades de la grossesse.

-Chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, il faut utiliser les macrolides et les cyclines (doxycycline).

-Chez le sujet âgé, il faut tenir compte de la diminution physiologique de la fonction rénale.

6.3.4 Critère toxicologique :

A l'efficacité identique, il faut toujours choisir l'antibiotique le moins toxique. Avant d'administrer des antibiotiques, vous devez vous assurer de connaître exactement la toxicité que l'antibiotique a sur le patient. La streptomycine peut par exemple provoquer la surdité du nourrisson d'une femme en enceinte [23].

6.3.5. Critère écologique :

Les antibiotiques à spectre large peuvent rompre l'équilibre de l'écosystème en détruisant la flore bactérienne, principalement au niveau cutané et digestif. Ces antibiotiques sont inducteurs de résistance plasmidique, entraînant la prolifération de bactéries multi résistantes, pathogènes et épidémiques. Chaque que cela est possible, il faut donc utiliser les antibiotiques à spectre étroit et éviter ceux à spectre large (amino-pénicillines, cyclines, phénicolés, céphalosporines et aminosides).

6.3.6. Critère économique :

A efficacité et tolérance égales, il faut préférer l'antibiotique le moins coûteux. RAPIN a proposé une classification pour l'exercice en France les antibiotiques en quatre, selon ce critère [18, 19,20] :

-Antibiotiques à spectre étroit précis, peu toxiques, respectant les conditions écologiques et économiques : pénicillines (G-V-M) et quinolones de première génération.

-Antibiotiques à spectre large mais avec des risques de dommage écologiques : aminosides, céphalosporines de troisième génération.

-Antibiotiques à spectre large mais coûteux, parfois toxiques : aminosides fluoroquinolones.

-Autres antibiotiques à éviter, sauf indications précises : vancomycine, fosfomycine, phénicolés.

Cet exercice basé sur la pathologie et économie est à adapter dans chaque pays.

6.4. REGLES GENERALES DE PRESCRIPTION :

INTRODUCTION :

La prescription d'antibiotiques doit être le résultat d'une étude méthodiquement menée. Elle ne doit en aucun prétexte être systématique devant toute maladie fébrile. Ces molécules sont inactives sur les maladies virales et les fièvres non infectieuses [21].

Selon AZELE FERRON la décision de prescrire ce traitement doit donc être fondée sur des arguments réels, tirés de l'examen clinique et si nécessaire des examens biologiques ayant permis de mieux établir un diagnostic précis, à défaut une hypothèse diagnostique vraisemblable [22].

Les paramètres étudiés sont les suivants :

- Identification du prescripteur (nom, signature, date et service) ;
- Identification du patient (nom, prénom, âge, poids, sexe) ;
- Identification du médicament (nom, dosage, quantité, posologie, durée, famille etc.) ;

La démarche thérapeutique se fait par étapes successives :

Il faut répondre aux questions suivantes :

- 1) Faut-il prescrire l'antibiothérapie ?
- 2) Quel antibiotique choisir ?
- 3) Faut-il utiliser une mono antibiothérapie ou une association d'antibiotiques ?
- 4) Quelle posologie prescrire ?
- 5) Quelle durée de traitement ?
- 6) Faut-il considérer les effets secondaires ?

1-Faut-il prescrire l'antibiothérapie ?

Y'a-t-il une infection ?

L'infection est-elle bactérienne ?

- o Avoir des arguments cliniques, biologiques et / ou radiologiques.
- o Hyperthermie isolée.

2- Choix de l'antibiotique :

Ce choix nécessite la connaissance de cinq points fondamentaux :

- a) La connaissance des antibiotiques mis à notre disposition : de leur propriétés chimiques, pharmacologiques et leurs modes d'action.
- b) La connaissance de la nature de l'infection et de la sensibilité du germe vis-à-vis des antibiotiques : permet de choisir l'antibiotique le plus actif.
- c) La localisation de l'infection : permet de choisir parmi les antibiotiques actifs sur le germe identifié celui qui parvient à forte concentration au site même de l'infection.
- d) La connaissance des modes d'administrations des antibiotiques : elle dépend de la présentation du médicament et des possibilités

d'administration chez le patient. En cas d'urgence et / ou vomissement, la meilleure voie d'administration des antibiotiques est la voie parentale (Intraveineuse lente et Intramusculaire). Pour les autres cas, la voie orale (pers os) est la plus utilisée et elle nécessite la répétition des doses unitaires.

- e) La connaissance du terrain : elle se traduit par la toxicité du médicament et l'état du patient. A titre d'exemple : le terrain au service de pédiatrie, ce sont des enfants de 0 à 14 ans.

3- Mono antibiothérapie ou association ?

Les prescriptions d'associations ont pour but l'élargissement du spectre antibactérien (traitement d'urgence d'infections sévères) ou l'accélération d'une bactéricidie ou réduction du risque de sélection de mutants résistants ou la recherche d'un effet synergique.

Ces associations peuvent avoir des contreparties : majoration du risque toxique, risque d'inactivation ou antagonisme, majoration du risque écologique, majoration du coût.

Pour quelles bactéries une association ?

- Les Cocci (Gram positif et Gram négatif) : pneumocoque, méningocoque, staphylocoque...
- Enterobacter, Haemophilis, Salmonella...

L'association d'antibiotique est cependant justifiée dans les circonstances suivantes : les septicémies, la méningite, la pneumopathie, la pneumopathie aiguë, l'accident de la voie publique (les fractures ouvertes et lésions infectées). En pratique la synergie est toujours obtenue lorsqu'on associe deux antibiotiques bactéricides de familles différentes et de mécanismes d'action différents (bêta-lactamines + aminosides par exemple). C'est pourquoi la mono thérapie doit rester la règle, notamment en pratique médicale courante [16].

4-Quelle posologie prescrire ?

Pas de sous dosage pour les infections sévères.

La posologie est écrite sur la liste médicale des malades hospitalisés, pour les patients externes, c'est inscrit sur l'ordonnance.

5-Quelle durée de traitement ?

Elle dépend de la bactérie en cause de l'infection. La durée maximum est de 7 jours.

6-Les principaux effets Indésirables des antibiotiques

Bêta-lactamines : Allergie, convulsions (pénicilline à très forte dose)

Fluoroquinolones : Myalgies, arthralgies

Phénicolés : Hématotoxicité

Aminosides : Néphrotoxicité, ototoxicité [16].

a)- Définition d'une substance vénéreuse (29) :

Elle est définie à l'article 39 de l'arrêté 4318 /MSP-AS-PF/CAB du 03 octobre 1991 comme suite : « on entend par substance vénéreuse, toute substance dont l'administration peut engendrer des effets nocifs. Ces substances sont classées en 3 tableaux ou listes qui sont :

Tableau A : substances toxiques

Tableau B : substances stupéfiantes

Tableau C : substances dangereuses

L'inscription d'une substance dans l'un des tableaux dépend de la nature de sa toxicité, réactions secondaires, contre-indications.

Concernant les substances stupéfiantes, elles sont soumises à un régime particulièrement strict dans la mesure où leur usage intéresse seulement l'individu en tant que consommateur mais aussi la société. Elles peuvent induire chez l'utilisateur un état de dépendance physique mais aussi psychique.

b)-Caractère d'une ordonnance prescrivant une substance vénéreuse (29) :

• **Caractères communs :**

Toutes les ordonnances inscrivant les substances vénéreuses doivent être datées et signées par leurs auteurs dont le nom du prescripteur doit être indiqué de façon lisible ainsi que le mode d'emploi du médicament, nom, âge et sexe du malade.

• **Caractères particuliers :**

Substance du tableau A :

Pour une ordonnance prescrivant les substances du tableau A, les doses et le nombre d'unité thérapeutique doivent être écrites en toute lettre, Le renouvellement est interdit sauf indication de l'auteur.

Substance du tableau B :

Pour une ordonnance prescrivant les substances du tableau B, elle doit satisfaire les conditions suivantes :

- être rédigée sur des feuilles d'un carnet à souche, d'un modèle déterminé par le Ministère de la santé,
- les doses des substances prescrites et le nombre d'unité thérapeutique écrite en toute lettre,
- l'ordonnance doit être rendue au client revêtue du cachet de l'officine où elle a été exécutée,
- la date de livraison,
- le n° sous lequel la prescription est inscrite à l'ordonnancier,
- le renouvellement de l'ordonnance est interdit, une nouvelle prescription sur carnet est obligatoire,

- la durée du traitement est égale au délai déterminé par le mode d'emploi du médicament indiqué par le prescripteur,

Substance du tableau C :

- la posologie ou le nombre d'unité thérapeutique peuvent être écrits en chiffre,
- le renouvellement est possible sauf mention formelle de non renouvellement par l'auteur,
- durée de traitement et le délai indiqué par le mode d'emploi.

c) Dispositions légales relatives à la prescription des médicaments classés parmi les substances vénéneuses (24) :

Trois listes	Liste I Ex- tableau A	(Stupéfiants : produits toxicomanogènes) Ex- tableau B	Liste II Ex- tableau C
Nom, Adresse, Signature du médecin	obligatoire	obligatoire	obligatoire
Type de papier	Libre	Carnet à souche délivré par le Ministère de la santé doit être conservé pendant 5 ans	Libre
Date	obligatoire	obligatoire	obligatoire
Posologie ou nombre d'unité thérapeutique	Doit être écrit en toutes lettres	Doit être écrit en toutes lettres	Peut être écrite en chiffre
Durée du traitement	Délai déterminé par le mode d'emploi des médicaments indiqués par le prescripteur	Délai déterminé par le mode d'emploi des médicaments indiqués par le prescripteur	Délai déterminé par le mode d'emploi des médicaments indiqués par le prescripteur
Renouvellement de l'ordonnance	Possible uniquement sur indication formelle du prescripteur lorsque la durée de la prescription est écoulée	Impossible une nouvelle prescription sur carnet à souche est toujours obligatoire	Possible lorsque la durée de la prescription est écoulée sauf mention formelle de non renouvellement par le prescripteur

Par ailleurs, pour attirer l'attention de l'utilisateur et ceux qui manipulent le médicament, les caractères particuliers sont portés sur l'emballage :

- un rectangle qui entouré d'un filet

- le filet est simple et rouge orangé si la spécialité relève du tableau A
- le filet est double et rouge orangé si la spécialité relève du tableau B
- simple et vert si la spécialité relève du tableau C.

Nouvelle réglementation de l'étiquetage des substances vénéneuses : (30)

- Liste I : correspond au tableau A
- Liste II: correspond au tableau C
- Stupéfiants: correspond au tableau B

6.3.3. Amélioration des pratiques de prescription et dispensation (27) :

Les pratiques de prescription et de dispensation peuvent être améliorées en :

- Révisant les cursus des écoles de formation de base du personnel de santé.
- Intensifiant l'effort de formation continue des agents de santé en fonction des besoins, aussi bien dans le secteur public que privé.
- Faisant appliquer la réglementation en vigueur en matière de prescription et de dispensation des médicaments.
- Intensifiant les actions d'information, éducation et communication auprès des prescripteurs, dispensateurs et consommateurs.

III. Méthodologie :

1. Cadre de l'étude :

Le centre de santé de référence de la commune III du district de Bamako a été choisi comme cadre d'étude en raison de ses caractéristiques socioéconomiques et de la situation géographique de la commune qui est la suivante :

La commune III est limitée au nord par la commune de Kati, au sud par la portion du fleuve Niger comprise entre le pont du martyrs et le motel, à l'est par le boulevard du peuple qui la sépare de la commune II depuis le pont des

martyrs jusqu'à la colline du point G, à l'ouest par la commune IV en suivant la rivière farako à partir du lido par l'avenue cheik zayed qui engendre la dite rivière et enfin la route d'A C I 2000 passant derrière le cimetière de hamdallaye.

Le centre de santé de référence de la commune III est constitué de 16 unités et une salle d'injection et de petite chirurgie qui sont :

- Unité administration
- Unité comptabilité
- Unité laboratoire
- Unité enfants malades
- Unité enfants sains
- Unité ophtalmologie
- Unité ORL
- Unité gynécologie
- Unité prénatale
- Unité PF/ post-natale
- Unité kinésithérapie
- Unité pharmacie qui est notre lieu d'étude
- Unité tuberculose et lèpre
- Unité vaccination
- Unité pansement
- Unité système d'information sanitaire.

Parmi les activités qui sont effectuées au niveau du centre de santé de référence nous pouvons citer les consultations, les soins, les analyses, les démonstrations nutritionnelles, les vaccinations etc.....

2. Période de l'étude :

Notre étude s'est étalée sur une période de six mois, du 01 Janvier 2008 au 30 Juin 2008, elle a consistée en :

- La définition du concept et la validation du protocole ;
- L'enquête auprès du centre de santé de référence ;
- La saisie et l'analyse des données ;
- La rédaction de la thèse ;

3. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective portant sur toutes les ordonnances comportant des antibiotiques délivrés ou non dans le centre de santé de référence.

4. Procédure de collecte :

Nous avons procédé à l'élaboration des fiches d'enquête appropriées, les fiches ont été remplies par l'enquêteur lui-même avec l'aide des personnels du centre de santé de référence.

5. Echantillonnage :

❖ Critère d'inclusion et de non inclusion :

✓ Critère d'inclusion : ont été inclus dans notre enquête
Toutes les ordonnances comportant les antibiotiques exécutés ou non,
partiellement ou totalement au niveau du centre de santé de référence.

✓ Critère de non inclusion : ont été exclus de l'enquête toutes les
ordonnances ne comportant pas d'antibiotiques.

6. Matériels d'analyse et de rédaction :

Le logiciel Epi-info 2000 m'a servi dans le cadre de l'analyse des données et la
rédaction a été faite avec Windows 98.

IV Résultats :

Les informations recueillies sur les ordonnances enregistrées durant notre étude
nous ont permis de parvenir à ces résultats.

Tableau I : répartition de la prescription selon la qualification du prescripteur.

Type de prescripteur	Effectif	Pourcentage (%)
Médecin	1122	39.8
Sage-femme	737	26.2
Infirmier(e)	495	17.6
Technicien supérieur de santé	275	9.8
Interne	187	6.6
Total	2816	100

39.8% des ordonnances ont été prescrits par les médecins ; 26.2% par les sages-femmes ; 17.6% par les infirmiers.

Tableau II : répartition de la prescription selon la présence ou l'absence du nom du prescripteur.

Nom du prescripteur	Effectif	Pourcentage (%)
Comportant le nom du prescripteur	748	26.6
Ne comportant pas le nom du prescripteur	2068	73.4
Total	2816	100

73.4% des ordonnances ne comportent pas le nom du prescripteur, ce qui prouve que le personnel non qualifié occupe une part importante dans la prescription du médicament.

Tableau III : répartition selon la présence ou l'absence de l'adresse du prescripteur.

Adresse du prescripteur	Effectif	Pourcentage (%)
Comportant l'adresse du prescripteur	231	8.2
Ne comportant pas l'adresse du prescripteur	2585	91.8
Total	2816	100

91.8% des ordonnances ne comportent pas l'adresse du prescripteur.

Tableau IV : répartition selon la présence ou l'absence du nom du patient.

Nom du patient	Effectif	Pourcentage (%)
Comportant le nom du patient	2464	95.3
Ne comportant pas le nom du patient	132	4.7
Total	2816	100

4.7% des ordonnances ne comportent pas le nom du patient avec une différence de 95.3% pour les ordonnances comportant le nom du patient.

Tableau V : répartition selon la présence ou l'absence de la date.

Date de prescription	Effectif	Pourcentage (%)
Comportant la date de prescription	2706	96.1
Ne comportant pas la date de prescription	110	3.9
Total	2816	100

La date de prescription est présentée sur 96.1% des ordonnances et 3.9% des ordonnances ne comportent pas la date de prescription.

Tableau VI : répartition selon la présence ou l'absence de la posologie des produits.

Posologie des produits	Effectif	Pourcentage (%)
Comportant la posologie	2618	93
Ne comportant pas la posologie	198	7
Total	2816	100

La posologie est présentée sur 93% des ordonnances et 7% ne comportent pas de posologie.

Tableau VII : répartition selon la présence ou l'absence de la durée du traitement.

Durée de traitement	Effectif	Pourcentage (%)
Comportant la durée de traitement	583	20.7
Ne comportant pas la durée de traitement	2233	79.3
Total	2816	100

20.7% des ordonnances comportent la durée du traitement, avec une différence de 79.3% ne comportant pas de durée du traitement.

Tableau VIII : répartition selon la présence ou l'absence du cachet du prescripteur.

Cachet	Effectif	Pourcentage (%)
Présence du cachet	2629	93.4
Absence du cachet	187	6.6
Total	2816	100

93.4% des ordonnances présentent le cachet.

Tableau IX : répartition selon la présence ou l'absence de la quantité prescrite.

Quantité prescrite	Effectif	Pourcentage (%)
Comportant la quantité prescrite	2662	94.5
Ne comportant pas la quantité prescrite	154	5.5
Total	2816	100

94.5% des ordonnances comportent la quantité prescrite.

Tableau X : répartition selon le type de dispensateur.

Type de dispensateur	Effectif	Pourcentage (%)
Infirmière	1881	67
Autres (pharmacien, pharmacien assistant, vendeur, stagiaire qui sont à l'extérieur du centre de l'étude)	935	33
Total	2816	100

67% des antibiotiques prescrits ont été dispensés par l'infirmière qui gère la pharmacie du Centre de santé de référence et 33% ont été dispensés à l'extérieur du centre de santé par d'autres dispensateurs qui peuvent être des pharmaciens, vendeurs, stagiaires ou pharmaciens assistants.

Tableau XI : répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Masculin	1155	41
Féminin	1661	59
Total	2816	100

Le sexe féminin est plus consommateur des antibiotiques avec 59%.

Tableau XII : répartition des médicaments selon la forme pharmaceutique.

Forme pharmaceutique	Effectif	Pourcentage (%)
Comprimé/Gélule	968	23.3
Sirop/Suspension	1166	28.1
Collyre/Pommade ophtalmique	1045	25.2
Ovule	396	9.6
Injectable	132	3.2
Crème/Pommade dermique	440	10.6
Total	4147	100

28.1% des effectifs sont des sirops/Suspensions, après les collyres/Pommades ensuite les comprimés/Gélules

Tableau XIII : répartition des ordonnances selon les unités de prescription

Unité	Effectif	Pourcentage (%)
Enfant malade	1144	40.6
Ophthalmologie	759	26.9
Gynécologie	275	9.8
Prénatale/ Post natale	154	5.5
Petite Chirurgie	143	5.1
ORL	121	4.3
Autres	121	4.3
Kinésithérapie	99	3.5
Total	2816	100

L'unité enfant malade a prescrit le plus avec **40.6%**.

Tableau XIV : répartition selon la nature des produits demandés.

Nature	Effectif	Pourcentage (%)
DCI	2651	63.9
SPECIALITE	1496	36.1
Total	4147	100

Sur les **4147** antibiotiques prescrits, nous avons **63.9%** en DCI et **36.1%** en Spécialité.

Tableau XV : répartition selon les DCI d'antibiotiques prescrits dans l'ensemble des cas

ANTIBIOTIQUES PRESCRITS (DCI)	Effectif	Pourcentage (%)
Amoxicilline	528	12.7
Métronidazole	352	8.5
Cotrimoxazole	286	6.9
Céfadroxyl	286	6.9
Amoxicilline-Acide Clavulanique	275	6.6
Auréomycine	264	6.4
Nystatine	220	5.3
Phenoxy-méthyl-pénicilline	209	5
Norfloxacine	198	4.8
Doxycycline	187	4.5
Néomycine	176	4.3
Bacitracine	165	4
Ciprofloxacine	143	3.4
Rifamycine	143	3.4
Spiramycine	110	2.7
Oxytétracycline	99	2.4
Acide fusidique	88	2.1
Oxacilline	88	2.1
Erytromycine	88	2.1
Gentamycine	77	1.9
Chloramphenicol	66	1.6
Amphotericine B	55	1.3
Ampicilline	44	1.1
Total	4147	100

L'amoxicilline a été le plus prescrit dans l'ensemble des cas avec 12%.

L'unité enfant malade a prescrit le plus grand nombre d'antibiotique après unité ophthalmologie.

Tableau XVI : Répartition selon les familles d'antibiotiques prescrits

Famille	Effectif	Pourcentage (%)
Bêta-lactamine	1430	34.5
Tétracycline	550	3.3
5-Nitro imidazolé	352	8.5
Quinolone	341	8.2
Sulfamide	286	6.9
Antibiotique antifongique	275	6.6
Aminoside	253	6.1
Macrolide	198	4.8
Bacitracine	165	4
Rifamycine	143	3.4
Acide fucidique	88	2.1
Phénicolé	66	1.6
Total	4147	100

Les bêta-lactamines ont été les familles d'antibiotiques les plus prescrites dans l'ensemble des cas avec 34.4%, suivie des tétracyclines (13.3%), des nitroimidazolés (8.5%), et des quinolones (8.2%).

Tableau XVII : répartition selon les associations d'antibiotiques.

Association	Effectif	Pourcentage (%)
Monothérapie	1928	68.5
Bithérapie	828	29.4
Trithérapie	60	2.1
Total	2816	100

La monothérapie a été la plus utilisée avec 68.5% contre 29.4% pour la bithérapie suivie de l'association de 3 antibiotiques 2.1%.

V. Commentaires et Discussions

Nos résultats nous ont permis de faire des commentaires et discussions suivants :

1. A propos des éléments de l'ordonnance :

Sur 2816 des ordonnances enregistrés, 1122 proviennent des médecins soit 39.8%.

2068 demandes ne comportent pas le nom du prescripteur soit 73.4%,

2585 demandes ne comportent pas l'adresse du prescripteur soit 91.8%,

2233 demandes ne comportent pas la durée du traitement soit 79.3%,

2424 demandes ne comportent pas l'âge du patient soit 86.1%,

Sexe : le sexe féminin était le plus représenté avec 59%.

Konaté [28] a trouvé le contraire avec prédominance du sexe masculin soit 52.9%.

La presque totalité de nos ordonnances ont été prescrites à l'unité enfant malade soit 40.6%. Cette importante prescription s'explique par le faite que la plupart de nos patients étaient des enfants.

Konaté [28] a trouvé un Résultat très proche du nôtre au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré, soit 39.8%.

2. A propos du taux et fréquence de prescription :

Sur 6062 ordonnances enregistrées pendant la période de l'étude, 2816 ont comporté des antibiotiques avec un taux de prescription de 46.5%.

Ce taux élevé s'explique par la prépondérance de pathologies infectieuses identifiées dans les unités.

A l'hôpital Gabriel Touré **Konaté** a trouvé un taux de prescription de 46.7% dans la pharmacie de l'hôpital.

Au Sénégal, N'DIAYE a trouvé un taux de prescription de 79,9% dans une clinique de maladies infectieuses [36], Michard 80.17% [37], au Niger 39.7% [38] et à Tunis 38.1% [39].

Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus à l'hôpital Gabriel Touré 46.7%, au Niger 39.7% et à Tunis 38.1%.

Le Mali et le Niger sont deux pays où nous rencontrons pratiquement les mêmes pathologies.

L'écart observé entre les résultats de N'DIAYE, de MICHARD et les nôtres est dû à la conséquence d'une forte admission de pathologies infectieuses.

Les familles d'antibiotiques les plus prescrites ont été les bêtalactamines avec 34.5%, suivies des tétracyclines 13.3%, des nitro imidazolés 8.5%, des quinolones 8.2%.

Nos résultats sont distincts de ceux d'autres études réalisées au Mali qui ont montré aussi une supériorité des bêtalactamines.

KONATE [28] trouve les bêta-lactamines 47.4%, suivies des aminosides 28.1%, les quinolones 10.3%, et des nitroimidazolés 8.5%. OUEDRAOGO trouve les bêta-lactamines 60.7%, les sulfamides 8.1% et les macrolides 7.5% [40]. Pour SISSOKO, les bêta-lactamines occupent 39.3% contre 22% pour les aminosides et 20% pour les nitroimidazolés [41]. KIOUBA a observé que les bêta-lactamines occupent 29%, suivies des quinolones 16%, des nitroimidazolés 14.8% et des antibiotiques antifongiques 14% [46].

En France, Musey observe que les bêta-lactamines représentent 57.6%, les quinolones 14.9%, les nitroimidazolés 5.9% des antibiotiques prescrits [42]. Au Niger, les bêta-lactamines sont prescrites à 73,4% [38].

Ces résultats sont largement supérieurs aux rôles, ceci s'explique par une forte admission de maladies infectieuses et la synergie est toujours obtenue lorsqu'on associe les bêta-lactamines, antibiotiques bactéricides aux autres familles d'antibiotiques.

En ce qui concerne les molécules d'antibiotiques, 23 molécules ont été prescrites.

L'amoxicilline occupe la première place avec 12.7%, suivie de métronidazole 8.5%, de cotrimoxazole 6.9% et céfadroxyl 6.9%, de amoxicilline-acide clavulanique 6.6%.

KONATE [28] révèle la prédominance de l'amoxicilline 30.5%, suivie de gentamycine 26.8%, de ceftriazone 13.1%, de ciprofloxacine 9.2% et de métronidazole 8.5%.

N'DIAYE relève la prédominance de la pénicilline G 39.5%, suivie de cotrimoxazole 22%, et du chloramphénicol 12,4% [36].

Au Brésil, ce sont l'ampicilline et le chloramphénicol qui sont beaucoup prescrits [44]. Au Zimbabwe [45], on admet la pénicilline G, les sulfamides et les cyclines.

La prédominance d'un antibiotique dépend de la diversité des infections qui varient d'un milieu à un autre et de la sensibilité des souches constamment rencontrées.

3. A propos des associations d'antibiotiques :

68.5% des ordonnances ont comporté une mono antibiothérapie contre 29.4% pour la bi antibiothérapie suivie de l'association de 3 antibiotiques 2.1%.

La moyenne est de 2 antibiotiques par ordonnance.

Nos résultats se rapprochent de ceux obtenus par KONATE [28], 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%.

Nos résultats sont contraires à ceux obtenus par Kiouba [46], qui trouve que 58.5% des patients ont reçu une association d'antibiotiques et 41.5% une mono antibiothérapie.

L'association de 2 antibiotiques la plus prescrite a été : amoxicilline-gentamycine. Quant à la tri antibiothérapie, c'est l'association : amoxicilline-métronidazole-gentamycine qui a prédominé.

Nos résultats sont presque identiques à ceux de Kiouba [46] qui a observé 66.1% pour la voie orale contre 33.9% pour la voie parentérale.

OUEDRAOGO [40] a trouvé 81% pour la voie orale contre 19% pour la voie parentérale.

SISSOKO a également trouvé la moyenne d'association à 2 antibiotiques.

L'association la plus prescrite a été : ampicilline-gentamycine-métronidazole [41].

A propos des formes et voies d'administration :

Les formes liquides orales ont été les plus prescrites avec 28.1% suivies de la forme collyre et pommade ophtalmique 23.9% et de formes solides orales 23.3%.

La voie orale a été la plus prescrite avec 51.4% contre 48.6% pour la voie parentérale.

Cette politique de l'usage rationnel des antibiotiques a montré des résultats positifs dans l'Etat de Dhely en Inde [47].

5. A propos de la prescription des génériques par rapport aux spécialités :

Les médicaments en DCI ont été les plus prescrites que ceux en Spécialité 63.9% contre 36.1%.

KONATE a trouvé la prédominance des génériques 92,7% par rapport aux spécialités 7.3% [28].

SISSOKO [41] a trouvé la prédominance des génériques 80.7% par rapport aux spécialités 19.3%. Par contre, OUEDRAOGO [40] a observé une codominance des spécialités 51.84% et des génériques 48.16%.

L'écart de nos résultats avec ceux de OUEDRAOGO se justifie par le lieu d'enquête, la pharmacie du centre dispense seulement les médicaments génériques.

6. A propos de la durée des traitements :

La durée moyenne est de 5 jours.

La durée des traitements antibiotiques repose en partie sur des bases empiriques.

Le raccourcissement des durées de traitement ne peut s'envisager après des études expérimentales et cliniques rigoureuses. C'est ainsi que pour certaines infections, une durée optimale a pu être établie : Angine à streptocoque 10 jours ; Pneumonie à pneumocoque 10 jours ; Méningite à méningocoque 5 à 7 jours ; Brucellose 45 jours ; Endocardite infectieuse 30 à 40 jours [16].

Ces durées sont données à titre indicatif ; il faut aussi tenir compte de l'évolution et du terrain.

VI- Conclusion et Recommandations

Conclusion :

Notre étude est un travail prospectif sur une période de 6 mois : 01 Janvier au 30 Juin 2008. Elle a portée sur l'analyse de la prescription et de la consommation des antibiotiques. Cette analyse de la prescription n'est qu'une représentation imparfaite de l'évolution quantitative des distributions et des prescriptions d'antibiotiques.

Sur 6062 ordonnances enregistrées, 2816 ont comporté des antibiotiques. La grande majorité des ordonnances a été prescrite à l'unité Enfant malade 40.6%. Le sexe féminin a prédominé 59.9% ; 23 molécules d'antibiotiques ont été prescrites avec prédominance d'amoxicilline 12.7%, de métronidazole 8.5% et de cotrimoxazole, céfadroxyl 6.9%.

La moyenne d'association a été de 2 antibiotiques.

RECOMMANDATIONS :

Les principales actions à mettre en œuvre sont :

-Au ministère de la santé

- ✓ Former les prescripteurs à une meilleure prescription des médicaments essentiels génériques en particulier celles des antibiotiques.
- ✓ Associer les praticiens à l'élaboration de schémas thérapeutiques adaptés.
- ✓ Etablir la liste des antibiotiques à distribution contrôlée et proposer les modalités de ce contrôle.
- ✓ Réviser le programme d'enseignement dispensé dans les écoles de formation en santé.

- A la direction du centre de santé de référence :

- ✓ Approvisionner suffisamment la pharmacie en médicaments afin d'éviter les ruptures des stocks.
- ✓ Réaménager la surface de vente.

-Aux praticiens hospitaliers :

- ✓ Entreprendre des campagnes d'information et de sensibilisation du public relatives à la consommation, aux prix et aux nouveaux antibiotiques approuvés puisqu'il est établi que les patients contribuent par leur demande à une consommation parfois justifiée d'antibiotiques.
- ✓ Respecter les règles générales de prescription des antibiotiques (choix adéquat, posologie, dosage, terrain du patient et coût du traitement).

-Aux pharmaciens d'officine :

- ✓ Exiger l'ordonnance lors de l'achat des antibiotiques ;
- ✓ Prendre le temps avec le client sans ordonnance, pour lui expliquer les méfaits de l'automédication avec les antibiotiques

-A la population :

- ✓ Suivre les conseils des praticiens (posologie, durée du traitement etc....) et prendre correctement les médicaments surtout s'il s'agit des antibiotiques afin éviter la résistance.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Marc Talbert, Gérard W, Denis L.

Pharmacologie, Pharmaciens et étudiants en pharmacie, 5^e édition 1149 pages.

2-Carbon C, Mariel C, Veyssier P. Les grandes familles d'antibiotiques. In : Carbon C, Mariel C, Veyssier P.eds. Guide pratique de l'antibiothérapie. Paris, Midy, 1993 ; 9-15.

3-Simonet M. Structure mode d'action des antibiotiques et mécanisme de la résistance bactérienne. In : Berchem P, Gaillard JL et Simonet M. Bactériologie : les bactéries des infections humaines. FLammarion, Paris 1988 ; 585-92.

4-Thabaut A. Structure, classification, activité antibactérienne, et pharmacocinétique des macrolides en 1992. Lettre infect 1992, VII (N^o 98) :585-89.

5-Duval J. Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens. In : Le Minor et Véron M (eds). Bactériologie médicale Flammarion, Paris 1989 ; 273-96.

6-Moatti J. Les nouvelles bêtalactamines. Med mal infect 1983 ; 19 ; 706-9.

7- Sarr A.M. Nature et sensibilité aux antibiotiques des germes rencontrés dans les maux perforants plantaires d'origine lépreuse à l'institut Marchoux de Bamako. Thèse de pharmacie 4P-97 Bamako 1997.

8- Meynard J.L et Frottier J. Lincomycines ; synergistines. In: Encyméd chir (Elsevier, paris) mal infect 8-004-F-10, 1996 4P.

9-Buu-hoi A. Phénicolés: chloramphénicol et thiamphénicol. Ed-Technique In: ency, Med chir, théor, 25010H10-6, 1990.

10- Fleurette J. Activité antibactérienne de l'acide fusidique et notamment l'activité antistaph. Lettre infect, 1992 hors série 3-5.

11- Diall M G. Activité antibactérienne comparée de 3 quinolones (acide nalidixique, péfloxacin et ciprofloxacine) sur 423 souches bactériennes isolés au Mali : thèse de pharmacie, Bamako, 1989.

12- Coulibaly F. Sensibilité des enterobactéries aux bêta-lactamines à l'hôpital national de Point G : thèse de pharmacie 97 P 12 Bamako 1997.

13- Lambert et Technovosky N. Résistance bactérienne, In : Bergogne-Berretin E. et Dellamonica P. eds, Antibiothérapie et pratique clinique, Masson S.A, paris 1995.

14- Weber, Roussel M, Delvallez, lauras G, Fosse T, Dupont M.J,

Perez R et Geslin p. Enquête épidémiologie Régionale sur la résistance aux antibiotiques de streptococcus pneumoniae : Résultats préliminaires de 6 observatoires.

- 15- G.Beaucaire, S. Alfandari, B .Guery, M. Roussel, N. le maître, A. du rocher. Faculté de médecine, Université Lille II.**
- 16- J.P.Brion-1995.** Consultation du corpus médical : maladies infectieuses et parasitaires. Antibiotique : règle d'utilisation. Htm.
- 17- tankoua. Y :** Evaluation de l'antibiothérapie dans le service de médecine interne de l'Hôpital du Point-G de Bamako, Mali : Thèse de, pharm, Bamako, 1992 ; 109 ; P 23,
- 18-Rapin M, Brun-buisson c ;** Stratégies des antibiotiques chez l'adulte : Considération générale con. Med. 5 Mai 1984, 1631- 1633.
- 19- Rapin M, Brun-buisson c ;** Stratégies des antibiotiques dans les infections respiratoires. Con. Med 5Mai 1984, 1635- 1637.
- 20- Rapin M, Brun-buisson c ;** Stratégies des antibiotiques dans les infections neuro-méningées. Con. Med 23 Juin 1984, 2373- 2374.
- 21- Duval J. Soussy C.J.** Comment choisir et prescrire un traitement antibiotique. In : Abrégé d'antibiothérapie. Masson ed. Paris. 1977, 65-71 ;
- 22- Azele-Ferron.** Classification des antibiotiques ; In : Bactériologie Médicale. Crouen et roques ed. Lille. 1982, 73-1.
- 24- Loi N° 01-078/ Du 18 Juillet 2001** portant sur le contrôle des drogues et des précurseurs.
- 25- Sangaré .CK :** Problématique de la prescription et de la délivrance des psychotropes à Bamako, Thèse de pharmacie, Bamako, 2002, N° 3, 66 Pages.
- 26- Diarra.A :** Automédication dans les officines de Bamako, thèse de pharmacie, Bamako 2004, 64 pages.
- 27- Issiaka MI.** Evaluation de la prescription médicamenteuse à l'institut d'ophtalmologie tropicale de l'Afrique (I.O.T.A). Thèse de pharmacie, N° 42, 54 pages.
- 28- Aissata KONATE :** étude de la prescription et de la distribution des antibiotiques à l'Hôpital Gabriel Touré. Thèse de pharmacie.
- 29- Traoré N'Goro :** Contribution à l'étude de la réglementation de médicament et de la pharmacie au Mali, thèse de pharmacie au Mali, Bamako 1996, N° 23, 60 pages.
- 30- Guide du préparateur en pharmacie,** Afrique noire. 12^e 2dition, 2002, 192 pages.
- 31- Haidara.B.** Législation et réglementation pharmaceutiques des états de l'Afrique de ouest Africain. Doctorat d'état en sciences pharmaceutiques ; Montpellier (France).
- 32- Classification et mécanisme d'action** des agents antibactériens, In : Bactériologie médicale Flammarion, Médecine, Science et paris 192203.
- 33- Organisation Mondiale de la Santé :** Rapport sur la santé dans le monde

- 36- N'diaye.S.** Utilisation des antibiotiques au service des Maladies infectieuses du CHU de Fann à Dakar. Thèse, pharm. Dakar, 24.
- 37- Michard Florence.** Prescription des antibiotiques dans trois pays d'Afrique de l'ouest (Mauritanie, Niger, Sénégal) OMS, Genève, 1993.
- 38- Amadou.H.** Etude de la prescription médicamenteuse à Niamey, 1992, 69P.
- 39- Abroug.F.Belghutthm, Nouras, Bouchoucha S.** Evaluation de la prescription des médicaments en milieu hospitalier tunisien-med Mal infect 1990, 20 : 595-599.
- 40- Ouedraogo.M.** Contribution à l'amélioration de l'antibiothérapie dans le district de Bamako : Analyse de la consommation des antibiotiques dans les officine carrefour de Lafiabougou et les hirondelles. Thèse pharm, Bamako, 1997, 74p ; № 25.
- 41- Sissoko.R.** Antibiothérapie dans le service de traumatologie de l'Hôpital Gabriel Touré. Thèse de pharm ; Bamako 2000, 00p 40.
- 42- Musey.K. Akafomo K, Beuscart :** Autocontrôle de l'antibiothérapie : Evaluation d'un système de suivi informatisé. Med. Mal. Infect 1990, 20 : 25-32.
- 44- Victora C.G, Facchini L.A, Grassi-Filhom.** Drug usage in southern Brazilian hospitals. Trop. Doct. 1982, 12, 231-235.
- 45- Morton DJ, Langtonsa:** Antibiotic prescribing in Zimbabwe. Cont Afr J Med 1985, 31: 249-250.
- 46- Kiouba.J.** Usage des antibiotiques en milieu hospitalier. Thèse, pharm Bamako ; 2003-72P ; 11.
- 47- Ranjit :** Usage rationel : à Delhy nouvelle politique pharmaceutique. Jr le point 1999 ; 27 : 2-4.

FICHE SIGNALÉTIQUE**Nom : GUINDO****Prénom : Amadou Yaya****Titre : Etude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques dans le centre de santé de Référence de la commune III****Année : 2007-2008****Ville : Bamako****Pays d'origine : Mali****Lieu de dépôt : FMPOS Bamako – Mali****Secteur d'intérêt : Prescription – Délivrance – Consommation – Antibiotique.****RESUME :**

6062 ordonnances ont été enregistrées dans la pharmacie du centre de santé de référence de la commune III, entre 01 janvier 2008 et le 30 juin 2008.

Sur l'ensemble des ordonnances, 2816 sont concernées par notre étude.

La grande majorité des ordonnances était prescrite à l'unité enfants malades soit 40.6%. Le sexe féminin prédominait avec 59.9%. 23 molécules d'antibiotiques avaient été prescrites avec prédominance de l'amoxicilline 12.7%, de métronidazole 8.5% et de cotrimoxazole, céfadroxyl 6.9%.

La moyenne d'association a été de 2 antibiotiques.

La voie orale a été la plus utilisée avec 51.4%. Les médicaments en DCI ont été les plus prescrites 63.9%.

La durée moyenne de traitement a été de 5 jours.

Mots clés : Etude – Prescription – Consommation - Antibiotique

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

Je le jure !