

Ministère des Enseignements Supérieur,
Secondaire et de la Recherche Scientifique

-----=0=-----

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple- Un But- Une Foi



UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE

Année Universitaire : 2007-2008

N°-----/

ANTIBIOTHERAPIE DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE

DU

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE GABRIEL TOURE

De Janvier à Juin 2007

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ 2008

Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako

Par **M. KANTA Seydou**

Pour Obtenir le Grade de Docteur en PHARMACIE
(DIPLOME D'ETAT)

Jury:

Président : Professeur Moussa HARAMA

Membre du jury : Docteur Safiatou TOURE

Co- directeur de thèse : Docteur Dramane KONE

Sommaire

Chapitre I : Introduction / Objectifs.....	1
Chapitre II : Generalites.....	3
1. Définition.....	3
2. Historique.....	4
3. Classification.....	5
4. Résistance des bactéries aux antibiotiques.....	24
5. Evolution des résistances bactériennes.....	26
6. Indication de l'antibiothérapie.....	27
7. Posologie.....	33
8. Surveillance et évolution de l'antibiothérapie.....	33
Chapitre III : Méthodologie.....	35
1. Cadre d'étude.....	35
2. Type, lieu, période d'étude.....	37
3. Population d'étude.....	38
4. Critères.....	38
5 Collectes des données.....	38
6. Traitement et analyse des données	38
Chapitre IV : Résultats.....	39
Chapitre V : Commentaires et discussions.....	46
1. Caractéristiques des patients.....	46
2. Fréquence de prescription.....	46
3. Caractéristiques de l'antibiothérapie.....	47
4. Durée de traitement.....	48
Chapitre VI : Conclusion.....	49
Chapitre VII : Recommandations.....	50
Chapitre VIII : Références Bibliographiques.....	51
Fiche signalétique.....	54
Annexes	
Fiche d'enquête	
Serment de Galien	

I. Introduction

La pathologie infectieuse reste relativement élevée surtout dans les pays en voie de développement [1]

L'utilisation des antibiotiques est en rapport avec la prédominance des maladies infectieuses qui sont responsables de plus de 17 millions de décès par an [2]

Les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle ou synthétique, capable d'inhiber ou de détruire certaines espèces microbiennes [1]

L'ère des antibiotiques commença véritablement en 1941 après la production industrielle de pénicilline, découverte en 1929 par Flemming

Elle fut employée pour traiter des septicémies à staphylocoque et la méningite intrarachidienne [3]

Après le succès de la pénicilline plusieurs autres antibiotiques furent successivement découverts mais contrairement à la pénicilline qui était une observation fortuite, la découverte de la plupart des autres antibiotiques a été le résultat d'une recherche systématique [4]

Depuis, la pathologie infectieuse et les traitements antibiotiques ont connu une évolution rapide marquée d'une part par l'émergence de nouveaux agents pathogènes, d'autre part par l'évolution des résistances aux antibiotiques malgré la mise sur le marché de nouvelles molécules [5]

Ces médicaments constituent une part importante de la prescription médicamenteuse : une ordonnance sur quatre comprendrait un antibiotique au Burkina [4]

Leur utilisation nécessite cependant beaucoup de rigueur, car leur mauvais maniement peut majorer leurs inconvénients, notamment la survenue d'effets secondaires, le risque de dépenses inutiles, et surtout l'extension de résistances bactériennes [6, 2,7]

Aujourd'hui, la pratique de l'antibiothérapie à travers le monde suscite de sérieuses inquiétudes

Des études ont montré que plus de 50% des prescriptions d'antibiotiques sont inappropriés [1]

En effet dans la dernière décennie, la résistance aux antibiotiques s'est accrue dans des proportions inquiétantes, alors que le risque de développement de nouveaux antibiotiques a considérablement ralenti

Si la tendance actuelle se poursuivait les médecins pourraient se retrouver dans les toutes prochaines années, désarmés face à certaines maladies infectieuses [7]

Une étude menée dans le service de pédiatrie du centre hospitalier national de Burkina montre un taux de 79,1% de prescription d'antibiotique chez les moins d'un an [1]

En milieu hospitalier, les inconvénients de l'antibiothérapie sont majorés car le taux de prescription est plus important, les pathologies plus graves, et la fréquence des germes multi résistants plus élevée [6, 7,8]

L'évaluation de la prescription des antibiotiques s'impose donc comme une nécessité dans ce milieu

C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier l'expérience du service de pédiatrie de l'hôpital GABRIEL TOURE en nous fixant comme objectifs

Objectif général :

Etudier l'antibiothérapie dans le service de pédiatrie du CHU GABRIEL TOURE

Objectifs spécifiques :

- 1 Déterminer la fréquence de prescription des antibiotiques
- 2 Identifier les pathologies rencontrées
- 3 Identifier les antibiotiques prescrits et leurs classes thérapeutiques
- 4 Apprécier les associations médicamenteuses
- 5 Identifier les voies d'administration et les formes galéniques

II. GENERALITES

1. DEFINITION

Pendant longtemps, on a appelé antibiotique (terme créé par Selman Waksman) toute substance chimique produite par un champignon (exemple=genre pénicillium, genre céphalosporium) ou bactérie (genre Bacillus et surtout genre Streptomyces) pouvant inhiber la croissance ou détruire d'autres micro-organismes.

Cette définition est aujourd'hui trop restrictive et doit être abandonnée car des molécules obtenues par synthèse ou par modification chimique d'une molécule naturelle peuvent être douées des mêmes propriétés.

Un antibiotique est actuellement défini comme une substance d'origine biologique ou synthétique agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (agents antibactériens) ou des champignons (agents antifongiques) [9], pouvant être administré à l'organisme.

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

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

- une activité antibactérienne
- une toxicité sélective
- une activation en milieu organique
- une possibilité d'absorption et de diffusion dans l'organisme

2. HISTORIQUE

Les premières recherches orientées vers la découverte des médicaments antibactériens ont été menées dans deux directions : la voie chimique et la voie biologique.

La voie chimique qui a consisté à trouver par synthèse chimique des antiseptiques à toxicité sélective n'a pu connaître de grands succès.

La voie biologique a été pratiquement le point de départ de l'ère des antibiotiques. Elle a permis à découvrir des produits utilisables parmi des substances antimicrobiennes produites par les micro-organismes. PASTEUR et JOUBERT constatèrent en 1887 un antagonisme entre le bacille de charbon et d'autres bactéries. PASTEUR émit l'idée qu'il serait possible d'obtenir des médicaments anti-microbiens à partir de cet antagonisme. Ils furent suivis par d'autres tels que DACHYNES qui aboutit aux mêmes conclusions, la même année. Mais l'ère véritable des antibiotiques ne s'ouvrit qu'avec la découverte de la pénicilline par ALEXANDRE FLEMING en 1929.

C'est en 1940 qu'une équipe de chercheurs d'OXFORD FOLEY CHAIN et MEATLEY réussit à obtenir une pénicilline concentrée partiellement purifiée et stable. Elle fut employée pour traiter des septicémies à staphylocoques et la méningite intra-rachidienne. Après le succès de la pénicilline plusieurs antibiotiques furent successivement découverts. C'est ainsi qu'en 1939, DUBOS extrait la tyrothricine à partir du Bacillus. Mais elle était trop toxique pour être utilisée par voie générale.

En 1944, SELMAN ABRAHAM, WAKSMAN découvrit avec SCHARTZ et BUGIE la streptomycine à partir d'un Streptomyces. Ils l'utilisèrent contre la tuberculose.

En 1947, les polymyxines ou aérospirines furent isolées d'une bactérie du genre Bacillus par deux groupes de chercheurs.

En 1948, deux antibiotiques importants à spectre large furent isolés du genre Streptomyces : le chloramphénicol par EHRLICH était le premier antibiotique actif contre la fièvre typhoïde et le chlorotétracycline ou

Auréomycine par DUGGAR qui fut suivi en 1949 de l'oxytétracycline. La colistine isolée en 1950 était la plus utilisée de cette famille.

L'érythromycine et la vancomycine en 1956, la kanamycine en 1957, la gentamicine fut isolée en 1963 à partir d'un champignon du genre *Microsporium*, la Lincomycine en 1967 fut également extraite du genre *Streptomyces*.

3. CLASSIFICATION

Les antibiotiques peuvent être classés selon leur origine, leur structure, leur mécanisme, leur spectre et leur activité antibactérienne.

3.1. SUIVANT LEUR ORIGINE

Les antibiotiques d'origine biologique : ils sont obtenus à partir d'autres micro-organismes, parmi eux, on peut citer

Les tétracyclines,

Les betalactamines,

Les oligosaccharides ou aminosides,

Les macrolides,

Les Rifamycines,

Les polypeptides,

Les glycopeptides,

Les fosfomycines,

La novaborine,

L'acide fusidique.

Les antibiotiques d'origine synthétique : ils sont obtenus par synthèse pure ou en associant des produits de synthèse ou des produits biologiquement obtenus :

Les sulfamides,

Les Quinolones,

Les dérivés de l'oxy-quinolone,

Les dérivés des Nitrofuranes,

Les Nitro-5-imidazolés,

3.2. SUIVANT LEUR STRUCTURE

Les molécules qui présentent une structure chimique de base identique sont regroupées dans une même famille, bien que certaines ne comportent parfois qu'un ou deux représentants.

C'est ainsi qu'on distingue les familles suivantes :

3.2.1. Les betalactamines :

Elles ont en commun le cycle beta-lactame. On distingue le groupe des pénicillines (pénames, oxapénames et carbapénames) celui des céphalosporines (céphèmes et oxacéphèmes) et des monobactames.

Les betalactamines sont des antibiotiques bactéricides, elles empêchent la synthèse du peptidoglycane, principale constituant de la paroi bactérienne, en inhibant, l'activité enzymatique des protéines liaisons pénicillines. L'action de l'antibiotique peut être annulée par des beta-lactames (enzymes produites par les bactéries et qui rompent le cycle beta-lactames) et une concentration excessive des bactéries : c'est l'effet inoculum.

3.2.1.1. Les pénèmes

Le groupe de la pénicilline G : (benzylpénicilline) il regroupe :

La pénicilline G, ses sels et ses esters qui sont destinés à modifier sa vitesse d'élimination. C'est la molécule la plus ancienne et elle reste un antibiotique de référence vis à vis des bacilles à gram positif (Clostridium, Corynebactérium, Listéria), les spirochètes, les cocci à gram positif (Staphylococcus et Streptococcus) et négatif (Nésseria) ; échappent à cette règle : l'entérocoque vis à vis duquel elle n'est active qu'en association avec les aminosides, Staphylococcus aureus sécréteur de pénicillinase, les pneumocoques pour lesquels une érosion lente de la sensibilité est observée avec parfois une résistance vraie.

Son activité est remarquable sur les tréponèmes (Syphilis), les Spirochètes (leptospires et borrelia) et surtout l'effet sur les Clostridies, qui rend la pénicilline G irremplaçable en présence d'infections telles la gangrène gazeuse et les cellulites. Les différentes formes de pénicillines G sont :

Pénicillines G

Pénicilline +procaïne

Benzathine-pénicilline

Cette pénicilline a révélé certaines insuffisances telles que :

Sa destruction par le suc gastrique ; d'où les formes actives per os représentées par la pénicilline V, la clométocilline ;

Sa destruction par la pénicillinase produite par certaines souches bactériennes ;

Son spectre étroit (inactive sur les bactéries gram négatif aérobies).

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

- Le groupe de la Mécicilline (pénicillines anti-Staphylococciques)

Ce sont des antibiotiques dérivés de la pénicilline G ayant un spectre identique. Elles sont l'objet de résistances acquises de degré variable qui rendent leur utilisation dans les Staphylococcies sévères aléatoires, du moins en monothérapie jusqu'à la connaissance de l'antibiogramme. L'expression de la résistance s'établit de façon progressive, allant de la tolérance à un haut niveau de résistance. Ce sont :

Mécicilline,

Oxacilline,

Cloxacilline,

Dicloxacilline,

Le groupe des pénicillines à large spectre (amino-pénicillines).

Leur spectre est étendu aux bacilles gram négatif aérobies : entérobactéries telles que Eschérichia Coli, Proteus, Salmonelles et à l'Entérocoque.

Elles sont inopérantes sur le Staphylocoque.

Possèdent un cycle entéro-biliaire du plus haut intérêt thérapeutique (infections biliaires). On doit toutefois considérer qu'il est prudent d'en éviter l'usage systématique en première intention en milieu de soins intensifs (émergence de bacilles pyocyaniques, Klebsiella, Candida). Ce sont :

Ampicilline,

Amoxicilline,

Epicilline,

Les prodrogues : Bacampicillines, Métampicilline, Pivampicilline, Hetacilline, Talampicilline.

Les carboxy-pénicillines : elles ont porté l'action sur les bacilles pyocyaniques grâce à leur absence de toxicité à haute dose. Ce sont :

Carbenicilline

Ticarcilline

Les ureido-pénicillines : elles sont proches par leur spectre des Carboxipénicillines (incluant l'entérocoque et le bacille pyocyanique).

Le groupe des pénicillines sulfones : elles ont une activité anti-bactérienne très faible ; elles ont une action inhibitrice des beta-lactames. Ce sont :

Sulbactames,

Tazobactames.

3.2.1.2. Les oxapénèmes ou clavâmes

Ils ont une activité anti-bactérienne très faible ; ils sont utilisés comme inhibiteurs des beta-lactamases en association avec une autre betalactamine : acide clavulanique (avec l'amoxicilline et la ticarcilline). Cette association permet en pratique :

- la stabilisation de leur spectre

L'activité à l'égard des germes sécréteurs des beta-lactamases tels que :

Haemophilus influenzae, Klebsiella et Branhanella Catarrhalis (germe rencontré aussi bien dans les infections ORL de l'enfant que dans les infections génitales spécialement féminines).

Une variante de grand intérêt, comparable aux céphalosporines de troisième génération est reconstituée par l'association de la ticarcilline à l'acide clavulanique, inhibiteur de beta-lactamases (Claventin *) :

- une alternative dans le traitement des infections complexes atteignant bacilles gram négatif, Entérocoques et certains Staphylocoques, ou chez les immunodéprimés ;

- les infections neuro-méningés sont exclues par l'absence de diffusion de l'acide clavulanique dans ces gîtes.

- les inhibiteurs de beta-lactamases (autre que l'acide Clavulanique) sont également dépourvus en pratique d'effet antibiotique.

3.2.1.3. Les carbapénèmes

Ils ont un spectre très large, y compris *Pseudomonas aeruginosa* avec une grande stabilité vis à vis des beta-lactamases. Le dérivé le plus connu est la Thienamycine, antibiotique naturel produit par *Streptomyces cattleya* ; l'imipénème est le dérivé synthétique.

3.2.1.4. Les monobactames

Ils sont très actifs sur les bacilles à gram négatifs aérobies y compris *Pseudomonas aeruginosa*, mais inactifs sur les bactéries à gram positif et les anaérobies. Exemple : Aztreonam.

3.2.1.5. Les céphèmes et oxacéphèmes (céphalosporine)

Les céphèmes correspondent dans le sens strict aux céphalosporines, (7- α -méthoxy-céphalosporines)

Certains céphèmes sont individualisés sous le nom de Céphamycine.

Les Oxapénémés sont les 1-oxa-7- α -métoxy-céphalosporines.

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

Les céphalosporines de première génération :

Elles sont relativement résistantes aux pénicillines, mais détruites par les céphalosporinases produites par de nombreux bacilles à gram négatif. Elles amalgament les caractéristiques des pénicilles M (*Staphylocoque*, *Streptocoque*) et A (*Entérobactéries*), incluant *Klebsiella* mais excluant l'*Entérocoque*.

Elles sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

A ce titre elles sont souvent associées aux aminosides dans les infections à << inconnue bactériologique >> de première intention.

Certaines céphalosporines orales connues comme Céfaclor ou Céfadroxil sont actives sur *Haemophilus influenzae*

Producteur de beta-lactamases. Ce sont :

Céfalotine

Céfadroxil

Céfaclor

Céfaloridine

Céfacétrile

Céfapirine

Céfradine

Les céphalosporines de deuxième génération :

Elles sont plus stables à l'égard de certaines beta-lactamases et se distinguent des précédentes par une résistance à certaines céphalosporinases et un léger gain d'activités sur les germes sensibles.

Elles ont un spectre élargi aux bacilles à gram négatif producteurs de beta-lactamases insensibles aux précédentes ; elles sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Toutefois la sensibilité de chaque souche varie d'une molécule à l'autre. Certaines ont un effet antistaphyloccique (*Staphylococcus epidermidis* : céfamandol) d'autres sur *Bacteroides* (céfoxitine). Ce sont :

Céfamandol

Céfuroxime

Céfoxitine

Les céphalosporines de troisième génération :

Elles offrent toutes de considérables progrès en matière :

D'activité antibiotique à l'égard des bacilles à gram négatif (jusqu'à 100 fois plus actives pour un germe sensible que les composés anciens)

D'étendue du spectre jusqu'aux bacilles pyocyaniques ou *Bacteroides fragilis*.

En revanche :

Elle n'égale pas les céphalosporines classiques à l'égard des *Staphylococcus aureus*, ni la pénicilline G à l'égard des *Streptococcus*

Elles sont inefficaces contre l'*Entérocoque* et *Listeria monocytogenes* atteint par les pénicillines A.

Elles ont une résistance accrue aux céphalosporinases.

Ce sont :

Céfotaxime

Céfmenoxime

Céftizoxime

Céftriaxone

Latamoxef

Les Bétalactamines même anciennes conservent tout leur intérêt. Elles proposent pour leur existence même, un diagnostic affiné et une approche thérapeutique nouvelle prenant en compte non seulement le spectre, mais aussi la vitesse d'action des antibiotiques.

Les associations à d'autres antibiotiques (aminosides, Fosfomicine) demeurent indispensables dans les infections graves.

3.2.2. Les aminosides

Les aminosides sont l'une des classes majeures d'antibiotiques que l'on distingue en Streptomycine et en desoxy-streptomycine. Ils se fixent sur la sous unité 30s des ribosomes bactériens et entraînent des erreurs de traduction protéique. Les aminosides ne franchissent pas la barrière intestinale, ne diffusent pas dans les tissus adipeux, le liquide céphalo-rachidien, l'œil et la prostate, mais se distribuent sous forme peu métabolisée, dans l'organisme.

Les aminosides sont des bactéricides d'action rapide pour les infections graves à gram négatif aérobies (Entérobactéries, Pseudomonas, les Staphylocoques, les Listéria et le bacille de Koch). Ils sont sans effet sur les aérobies stricts, les Pneumocoques, les Tréponèmes. Les mécanismes de résistances sont acquis et d'origine plasmidique.

Les aminosides, très rarement employés en monothérapie, sont utilisés préférentiellement en synergie avec les Bétalactamines, la colistine et les Quinolones. Ils sont antagonistes possibles des cyclines, des phénicolés et des macrolides. Les doses utilisées doivent être adaptées à la masse maigre de l'individu, à l'âge du sujet, à son sexe, à ses fonctions hépatiques et rénales. Le mode d'administration recommandé est la voie intramusculaire (ou si nécessaire la voie veineuse en perfusion de 30 minutes avec au moins 1ml de soluté pour 1ml d'antibiotique) et un nombre minimal d'injection (au maximum deux injections par jour)

On adaptera, à l'aide du pic sérique et du taux résiduel, la posologie nécessaire non toxique à chaque patient.

Les effets secondaires sont la néphrotoxicité avec insuffisance rénale à diurèse conservée avec guérison lente (nécrose tubulaire aiguë), la toxicité à prédominance vestibulaire irréversible et non appareillable et la dermohypodermite induite par l'administration par voie sous-cutanée. La gentamicine est plus néphrotoxique et ototoxique que la netilmicine. Les contre-indications sont représentées par la grossesse, la myasthénie, l'allergie, l'utilisation conjointe de curarisants, de diurétiques de l'anse ou, simultanément, de médicament néphrotoxique ou ototoxique. Les différentes molécules sont :

La strèctomycine, la kanamycine, la mekamicine, dibekamycine, la tobaramycine, la gentamicine, la sisomycine, la netilmicine et le nebnicyne. La néomycine, la paromomycine, la framycine et la lividomycine sont trop toxiques pour être utilisées par voie générale ; elles sont uniquement employées par voie orale.

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

3.2.3. Les phénicolés

Ils sont actifs sur la plupart des bactéries à Gram négatif y comprises les rickettsies et les chlamydia. Mais leur toxicité limite leur emploi. Le thiamphénicol est moins toxique, mais moins actif que le chloramphénicol.

Ce sont des antibiotiques électifs pour les fièvres typho-paratyphoïdes.

3.2.4. Les macrolides et apparentés

Il s'agit des macrolides vrais, des lincosamides et des streptogramines. Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques. Ils inhibent la synthèse protéique par liaison à la sous unité 50s du ribosome. Leur spectre est relativement étroit. La sensibilité des Pneumocoques s'atténue ; Haemophilus influenzae a une sensibilité intermédiaire ; ils sont actifs sur les germes intracellulaires ; les Entérobactéries ont une résistance naturelle. La majorité des résistances acquises sont de type plasmidique.

Leur diffusion est large sauf dans le liquide céphalorachidien et le système nerveux. Ils ont une bonne diffusion intracellulaire, leur élimination est essentiellement biliaire. Les infections ORL, bronchiques et pulmonaires sont les indications potentielles des macrolides avec une restriction en cas de suspicion de pneumocoque ou d'haemophilus influenzae. Ils sont une alternative pour les malades allergiques aux betalactamines.

- ❖ L'association aux dérivés de l'ergot de seigle est formellement contre indiquée en raison du risque de torsade de pointe.
- ❖ Comme effets secondaires : les macrolides peuvent rarement déclencher des rash d'hypersensibilité immédiate, seule contre-indication à la poursuite ou à la réintroduction des macrolides pour ces patients ; des troubles digestifs (nausée, vomissement, ou diarrhée) indépendants de la voie d'administration, sont observés dans 5% des cas ; les atteintes hépatiques sont observées (cholestase, ictère) avec certains sels érythromycine ou troleandomycine.

Les macrolides comprennent :

Erythromycine,
Roxithromycine,
Azithromycine,
Clarithromycine,
Josamycine,
Spiromycine,
Nidecamycine,
Troleandomycine.

Quant aux Streptomycines qui associent streptogramines A et streptogramines B (d'où leur nom de synergistine) ils sont représentés par la virginamycine et la pristinamycine. Leur spectre d'activité est limité à certains bacilles à gram négatif (Brucella, Bactéroïde, Fusobactérium) aux cocci gram positif et négatif et aux bacilles à gram positif. Les lincosamides sont représentés par deux molécules : lincomycine et la clindamycine.

3.2.5. Les tétracyclines

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques. Elles inhibent la synthèse protéique par la liaison à la sous unité 30s du ribosome. Leur spectre d'activité concerne essentiellement les bactéries à multiplication intracellulaire. L'acquisition des résistances est principalement de type plasmidique. Elles sont actives sur les bactéries à multiplication intracellulaire. Elles sont actives sur des bactéries à gram positif et négatif ainsi que sur les chlamydia et les mycoplasmes. Le spectre de ces différents produits est identique à l'exception de la minocycline qui est active sur certaines souches résistantes aux autres. Il faut éviter leur usage trop large qui favorise l'apparition des résistances plasmiques.

La résorption digestive peut être perturbée par l'alimentation (calcium) et les ions métalliques (nombreux médicaments). Elles ont une bonne diffusion intracellulaire. Leur élimination est biliaire et rénale.

Les principales indications sont les pneumopathies à agent intermédiaire, les maladies sexuellement transmissibles ; la brucellose. Elles sont contre indiquées chez la femme enceinte et l'enfant.

Les différentes tétracyclines sont : La chlorotétracycline, la tétracycline, l'oxytétracycline, la rolitétracycline, la doxycycline et la minocycline.

3.2.6. Les polypeptides

Ils sont représentés par deux groupes :

Groupes des polymyxines

Polymyxine B (polymyxine) : utilisée par voie orale dans les infections digestives et dans les applications locales

Polymyxines E ou colistine (colimycine) : par voie parentérale. Le spectre est celui des entérobactéries (à l'exclusion des proteus ,providencia, serratia) et pyocyanique

Bacitracine et tyrothricine : polypeptides cycliques utilisés seulement par voie orale (pommade, collyre, pastilles). Le spectre est actif sur les bactéries à gram positif.

3.2.7. Les rifamycines

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

3.2.8. Novobiocine (cathomycine)

Elle est active surtout sur les staphylocoques

3.2.9. Acide fusidique (fucidine)

Il est actif sur les staphylocoques. L'émergence rapide des mutants résistants nécessite son emploi en association.

3.2.10. Vancomycine (vancocine)

Spectre : intérêt limité aux infections graves (septicémies, endocardites) à staphylocoques et entérocoques résistants aux produits habituellement actifs

3.2.11. Fosfomicine (fosfocine)

Son spectre est large : cocci à gram positif (staphylocoques, streptocoques sauf le groupe D), certaines entérobactéries. Elle doit être utilisée en association pour éviter la sélection des mutants résistants.

3.2.12. Les sulfamides

La chimiothérapie anti-infectieuse par les sulfamides a d'abord été supplantée par l'utilisation des antibiotiques moins toxiques. L'utilisation dans la pneumocystose en association avec la triméthoprime donne un intérêt nouveau à ces molécules qui ont été améliorées pour une toxicité moindre et une durée d'action prolongée. L'action antibactérienne des sulfamides est due à leur homologie structurale avec l'acide para-amino-benzoïque intermédiaire dans la synthèse de l'acide folique qui entre dans la chaîne de synthèse des acides nucléiques bactériens. Les sulfamides ont un

spectre antibactérien large sur les cocci à gram positif, ou négatif, sur les germes anaérobies et sur les protozoaires (pneumocystis, carinii, toxoplasma gondii, plasmodium). La sulfamido-résistance bactérienne peut être chromosomique ou plasmidique. Les sulfamides sont absorbés rapidement et totalement dans l'intestin, diffusent dans les espaces intracellulaires et le placenta, sont métabolisés par le foie (acétylation rapide ou glycuconjugaison) et éliminés par le rein.

Les sulfamides peuvent être inhibés par certains analgésiques ou anesthésiques (contenant de l'acide para-amino-benzoïque), sont mal absorbés en cas de prise d'antiacides ou de repas. L'action de la phénytoïne, des anti-vitamines K, des antidiabétiques oraux ainsi que la toxicité du methotrexate et de la ciclosporine sont majorées par la prise conjointe de sulfamides.

Les effets indésirables sont cutanés (de l'urticaire au syndrome de Lyell, plus fréquent chez les sujets VIH positifs), les anémies hémolytiques aiguës (par déficit en G6PD ou par sensibilisation), les cytolyses hépatiques, l'ictère nucléaire (contre indication d'utilisation chez la femme enceinte et le nourrisson) les agranulocytoses aiguës et les nécroses hépatiques cellulaires (avec les premiers sulfamides). Les indications des sulfamides en monothérapie sont réduites aux infections respiratoires (streptocoques) méningées (méningocoques) et dans la polychimiothérapie de la lèpre. Ils sont surtout utilisés en association avec la triméthoprimine sous la forme de cotrimoxazole. L'association présente une résorption intestinale rapide et diffuse dans les tissus et le liquide céphalo-rachidien. Les indications sont nombreuses : infection urinaire, ORL, et pulmonaire (haemophilus influenzae, sécrétrice de betalactamases), infections intestinales (salmonelles), nocardioses, infections à gonocoque et à chlamydiae, chancre mou, et surtout traitement préventif et curatif de la pneumocystose.

Les sulfamides se composent de nombreux produits administrés par voie orale, qui peuvent être classés en :

Sulfamide à élimination rapide :

Sulfadiazine (Adiazine)

Sulfafurazol (gantrisine)

Sulfisomidine

Sulfisoxazole

Sulfamides semi-retards :

Sulfamethoxazole

Sulfamoxole

Sulfamerazine

Sulfadiazine

Sulfamides retards:

Sulfamethoxypereidazine

Sulfamethoxydiazine

Sulfadimethoxine

Sulfametomidine

Sulfamides « urinaires » :

Sulfamethoxazole

Sulfamethizol

Sulfamides « intestinaux » :

Sulfaganidine

Succnylsulfathiazol

Phtalyl-sulfathiazol

Les sulfamides associés au triméthoprime :

Triméthoprime + sulfaméthoxazole (Bactrim*)

Triméthoprime + sulfamoxole (Supristol*)

Triméthoprime + sulfamétole (Quam*)

Les sulfamides bien qu'ils soient les premiers agents anti-infectieux historiquement utilisés, sont toujours d'actualité. Leur regain d'intérêt tient pour une part à l'émergence de l'immunodéficience acquise humaine et aux infections opportunistes à *Pneumocystose carinii*.

3.2.13. Les Quinolones

Cette famille regroupe les quinolones classiques (acide nalidixique, acide pipémidique, acide oxolinique et l'acide piromidique) et les nouvelles quinolones encore appelées quinolones de 2^o génération ou fluoroquinolones (norfloxacin, péploxacin, ofloxacin, ciprofloxacine, enoxacin).

Ce sont des antibiotiques bactéricides. Elles agissent par inhibition de l'ADN-gyrase.

Les quinolones classiques ont un spectre d'activités limité aux bacilles à gram négatif à l'exception de pseudomonas et acinetobacter. Quant aux nouvelles quinolones, leur spectre est élargi et leur activité antibiotique accrue ; elles sont en effet plus actives sur les Entérobactéries, aussi sur les cocci à gram négatif (Neisseria) et les cocci à gram positif (staphylocoques dorés, sensibles ou résistants à la méticilline). Par ailleurs certaines sont actives sur les mycobactéries, les mycoplasmes, le chlamydiae et les légionelles.

L'acquisition des résistances par mutation rend nécessaire les associations à d'autres familles d'antibiotiques dans les infections à germes susceptibles de mutation rapide.

Leur biodisponibilité est excellente, leur diffusion est systémique ;elles ont une pénétration intracellulaire. La péfloxacin et la ciprofloxacine ont un métabolisme hépatique.

L'élimination des quinolones est rénale. Elles sont indiquées au cours des infections sévères généralisées ou focalisées, à germes sensibles, les infections osseuses sont une indication privilégiée .

Leur tolérance est généralement bonne ; des interférences ont été décrites avec des antiacides, les vitamines k, la cimétidine et la théophylline. Elles sont contre indiquées chez la femme enceinte et l'enfant.

Les effets secondaires observés sont entre autres :

- gastro-intestinaux : gastralgie, nausées, parfois diarrhée et sécheresse buccale ;
- neuromusculaires : arthralgie, myalgie, céphalée, troubles de la conscience, convulsions par surdosage ;
- cutanés : éruption et rash urticarien en début du Traitement ;

- des manifestations biologiques : hyper éosinophilie et une augmentation transitoire des transaminases.

Les quinolones, d'administration aisée et de tolérance généralement bonne, constituent une grande avancée dans l'antibiothérapie moderne. Certaines lacunes toute fois demeurent, en particulier l'inefficacité sur les Streptocoques et les Pneumocoques pour la majorité des substances disponibles.

Des progrès sont espérés dans un proche avenir dans ce domaine avec les molécules en cours de développement. C'est la condition nécessaire pour un usage plus large de ces substances dont l'évaluation est encore active. De même le bilan à terme des résistances bactériennes acquises parmi les germes habituellement sensibles devra être apprécié.

3.2.14. Les Nitrofuranes

Nitrofurantoïne (Furodoïne, Furadantine) : utilisée dans les infections urinaires

Furazolédone (furoxane), Nifuroxazide (Ercéfuryl)

Nifurzide (Ricridène) : utilisée dans les infections digestives. Leur spectre est large : cocci et entérobactéries (sauf entérocoque Proteus, Klebriella et serratia

3.2.15. Les nitroimidazolés

Quatre molécules sont à ce jour employées :

- Métronidazole (Flagyl*)
- Ornidazole (Tibéral*)
- Tinidozole (Fasigyne*)
- Secnidazole (Flagentyl*)

Ce sont des antibiotiques bactéricides sur les bactéries anaérobies strictes (bactéroïdes, fusobacterium, clostridium) et sur certains parasites (Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis).

Leur chef de file est le métronidazole dont la diffusion est excellente à des concentrations thérapeutiques dans de nombreux tissus et sécrétions

(urogénital, digestif, LCR, os). Sa pharmacocinétique est modifiée par l'âge, l'insuffisance hépatique et les entéropathies.

Leurs principales indications sont des infections anaérobies (en association à d'autres antibiotiques, en traitement curatif ou prophylactique), l'amibiase (avec relais par amoebicide de contact dans l'amibiase intestinale aiguë et évacuation chirurgicale d'un abcès dans l'amibiase hépatique). L'amibiase et les trichomonas uro-génitales (traitement de partenaires). La surveillance d'un traitement prolongé ou à fortes doses porte sur la NFS (Leuconeutropenie) et la recherche de signes neurologiques (polynévrite, ataxie cérébelleuse, réversibles à l'arrêt du traitement).

Les associations aux boissons alcoolisées, à la warfarine, au phenobartital sont à éviter.

Les effets secondaires observés au cours du traitement sont :

- troubles digestifs: nausée, vomissements, diarrhée, anorexie, épigastralgie;
- des signes cutané-muqueux: urticaire, bouffées vasomotrices, prurit, sécheresse buccale ;
- signes neurologiques: céphalées, vertiges.

3.2.16. Les antibiotiques antituberculeux:

Actuellement 6 antibiotiques constituent la base du traitement de la tuberculose, 4 sont bactéricides ce sont :

Isoniazide

Rifampicine

Streptomycine

Pyrazinamide

et 2 sont bactériostatiques, ce sont :

Ethambutol

Thiosemcarbazone

3.3. CLASSIFICATION SUIVANT LEUR MECANISME

Le mécanisme d'action des antibiotiques est le support de leur toxicité sélective ; c'est ce qui les différencie des antiseptiques. Ils interviennent généralement soit au niveau de la paroi bactérienne, de la membrane cytoplasmique, de la synthèse des protéines ou des acides nucléiques [10].

3.3.1. Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi :

La paroi bactérienne est une coque qui protège les bactéries de la pression osmotique de l'environnement. Le squelette de cette paroi est une macromolécule (le peptidoglycane). Les différences de structure de la paroi expliquent les différences de sensibilité des bactéries aux antibiotiques agissant à ce niveau. La destruction de la paroi entraîne la formation de sphéroblastes qui sont des bactéries dépourvues de paroi, incapables de se développer dans un milieu hypertonique.

Les principaux antibiotiques perturbant la synthèse du peptidoglycane sont :

Betalactamines

Vancomycine

Fosfomicine

3.3.2. Les antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique

La membrane cytoplasmique a une structure complexe composée d'une couche phospholipidique séparant deux couches protéiques. La fixation de certains antibiotiques sur cette membrane provoque une désorganisation avec fuite dans le milieu extracellulaire de certains composants cytoplasmiques, puis une lyse de la cellule. Ce sont :

polymyxines

bacitracine

tyrothricine

3.3.3. Les antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines

Ils entraînent une modification de la conformation ribosomale responsable d'erreur de traduction entraînant la formation des protéines anormales ayant perdu leur fonction.

Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique sont :

Les aminosides

Les macrolides et apparentés (streptogramines)

Lincomycine

Tétracycline

Phénicolés

3.3.4. Les antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques

Ils perturbent la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN) entraînant ainsi une modification du message génétique. Mais contrairement aux peptidoglycanes, l'ADN et l'ARN ne sont pas propres au monde bactérien. Les antibiotiques qui agissent sur eux sont toxiques pour toutes les cellules (bactérienne ou non). Ce sont :

Quinolones

Nitroimidazolés

Rifamycine

Nitrofuranes

Sulfamides

3.4. Classification suivant l'activité antibactérienne

Lorsqu'on met les bactéries au contact d'un antibiotique, on observe des phénomènes qui diffèrent selon la concentration en antibiotique. En pratique l'action d'un antibiotique sur une souche bactérienne peut être caractérisée par deux paramètres :

- la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice de la croissance bactérienne)
- la CMB (concentration minimale bactéricide laissant un nombre de survivants inférieur ou égale à 0,01 % de l'inoculum bactérien de départ).

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

Un germe est considéré comme « sensible » à un antibiotique si la CMI est inférieure aux concentrations de l'antibiotique obtenues dans l'organisme avec les posologies usuelles. Si la CMI est supérieure à ces concentrations,

le germe est dit « résistant ». Si elle est voisine de ces concentrations, la souche est dite « intermédiaire ».

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

3.4.1. Les antibiotiques bactéricides

Ce sont des antibiotiques dont la CMB peut être atteinte dans l'organisme avec des posologies usuelles. La CMB est souvent proche de la CMI (CMB/CMI = 1 ou 2). Elles sont privilégiées dans les infections graves ou les infections survenant chez les immunodéprimés. Les antibiotiques bactéricides sont :

- les betalactamines,
- les aminosides,
- les quinolones,
- les polypeptides,
- les rifamycines,
- les sulfamides-diaminopyrines.

3.4.2. Les antibiotiques bactériostatiques

Ce sont des antibiotiques dont la CMB peut être atteint in vivo avec des posologies usuelles. Le rapport CMB/CMI est important (2 à 16). Ils inhibent la croissance des bactéries et la défense de l'organisme se charge de la destruction du reste des germes. Ce sont :

- les cyclines,
- les macrolides,
- les phénicolés,
- l'acide fusidique,
- les nitrofuranes
- les sulfamides.

La connaissance de l'effet bactéricide ou bactériostatique d'un antibiotique est essentielle en antibiothérapie : La prescription d'un antibiotique bactéricide ou bactériostatique sera fonction de la gravité de l'infection et de

l'état du malade. Elle permet aussi de faire une association judicieuse d'antibiotiques.

4. RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

4.1. Définition

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

Qu'elle soit naturelle, inscrite dans le génome de l'espèce ou acquise à la suite de modification génétique chez certaines souches, La résistance bactérienne s'explique par différents mécanismes qui aboutissent schématiquement à des situations différentes[11].

- Certaines bactéries ont la capacité de produire des enzymes en modifiant ou en clivant la molécule d'antibiotique, en assurent l'inactivation. On comprend aisément que de telles bactéries résistent à l'antibiotique, qu'elles sont capables d'inactiver. Ce mécanisme est actuellement connu pour les Bétalactamines, les Aminosides, le Chloramphénicol, les Streptogramines. Il est très largement répandu parmi les souches isolées en clinique.

Les enzymes qui inactivent les Bétalactamines sont des Bétalactamases qui ouvrent le cycle Bétalactame ; certaines hydrolysent surtout les Pénicillines(Pénicillinases), d'autres les Céphalosporines (Céphalosporinases) Les Aminosides sont inactivées par diverses phosphorylases, adénylases et acétylases. Le chloramphénicol par des acétylases, les streptogramines par une hydrolase et une acétylase.

- Dans d'autres cas, la bactérie est capable de croître en présence de l'antibiotique non modifié.

Ceci recouvre des faits différents, souvent encore mal connus, de trois types principaux :

Non pénétration de l'antibiotique dans la bactérie ; il n'atteint pas son site d'action, ceci résulte d'une imperméabilité des membranes bactériennes à l'antibiotique, conséquences parfois de la modification des porines impliquées dans la pénétration ;

Particularité de structure du site d'action conditionnant un manque d'affinité pour l'antibiotique, qui ne se fixe pas sur lui ;

+développement d'une autre voie métabolique, suppléant la voie métabolique inhibée par l'antibiotique (uniquement dans le cas de la résistance acquise).

Beaucoup de ces phénomènes de résistances intrinsèques sont donc liés au mode d'action de l'antibiotique considéré, au contraire de l'inactivation enzymatique ; ce type de résistance va quelque fois jusqu'à la dépendance. Ceci a été étudié surtout avec la streptogramine ; il est en effet possible de sélectionner au laboratoire des souches qui non seulement sont résistantes à la streptomycine, mais encore sont incapables de croître en l'absence de cet antibiotique ; si l'on supprime la streptomycine du milieu, on n'obtient pas de culture : il y a des bactéries toxicomanes.

4.1.1. La résistance naturelle

Certaines bactéries ont la capacité naturelle de se développer en présence de certains antibiotiques= c'est la résistance naturelle qui définit le spectre d'activité théorique qui est l'ensemble des germes sensibles à l'antibiotique.

Les bactéries à gram négatif résistent naturellement à la pénicilline G.

4.1.2. La résistance acquise

Il peut arriver que certaines bactéries sensibles à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques au départ, deviennent résistantes à celui -ci = c'est la résistance acquise qui définit le spectre d'activité clinique. Elle n'apparaît que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible.

Des souches de Staphylocoques normalement sensibles à la pénicilline, peuvent devenir résistantes à celle-ci par suite de production d'une enzyme : la pénicillinase qui hydrolyse le noyau bêta lactame rendant ainsi la molécule inactive. Dans tous les cas la résistance est gouvernée par des gènes localisés, soit au niveau des chromosomes, soit au niveau des

plasmides. Les plasmides sont des fragments d'ADN que certaines bactéries ont à côté de leur chromosome. Ils sont transférables d'une bactérie à l'autre. Les chromosomes peuvent être l'objet d'une mutation rendant la bactérie résistante à des antibiotiques. L'acquisition de plasmides résistants également peut conférer une résistance à la bactérie qui reçoit. Ce mode de résistance est le plus redouté.

5. EVOLUTION DES RESISTANCES BACTERIENNES

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

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

Au Mali, des études ont montré que de nombreuses souches de plusieurs espèces bactériennes sont devenues résistantes à de nombreux antibiotiques. Les bactéries les plus concernées sont le *Staphylococcus aureus* qui résiste à la plupart des antibiotiques 58 % à 75 % de résistance selon Traoré S.A [12].

Selon Koumaré B et collaborateurs la résistance des Staphylocoques serait passée de 36 % en 1980 à 50 % en 1985 et à environ 60 % en 1995 vis à vis de l'Oxacilline [5].

Les familles d'antibiotiques les plus touchées sont les Bétalactamines, les Tétracyclines, les Sulfamides et le Chloramphénicol.

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

6. INDICATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE

L'antibiothérapie a indéniablement transformé le pronostic des maladies infectieuses, toutefois il convient d'en connaître le maniement pour obtenir le maximum d'effet. En rentrant dans ces détails, on se chargera de préciser les règles pratiques d'utilisation des antibiotiques.

6.1. Règles pratiques d'utilisation des antibiotiques

Les indications précises de l'utilisation des antibiotiques dans les infections sont difficiles à définir : on peut toutefois essayer de les schématiser.

- indication à titre curatif

Certes, il est difficile d'être très dogmatique en ce domaine, un cas d'apparence bénigne peut rapidement s'aggraver.

Néanmoins, il est capital de souligner que l'indication de tout traitement antibiotique doit être réfléchi et justifié. En aucun cas, sa prescription ne doit être une attitude automatique devant toute maladie fébrile car il existe des fièvres non infectieuses et que les antibiotiques n'ont aucune action sur les maladies virales.

Deux raisons majeures doivent conduire une utilisation raisonnable de l'antibiothérapie[11] :

- La première réside dans la toxicité de certains produits.

Même si la fréquence des accidents est faible, il est illicite de courir ces risques sans indications précises.

- La deuxième raison, tout aussi sérieuse, tient au fait que l'utilisation intensive des antibiotiques aboutit à une diminution de leur activité car elle sélectionne les souches résistantes. Seule une meilleure pratique d'utilisation de ces médicaments, la limitation de leur usage, la suppression des antibiothérapies dites « de découverte » peuvent limiter ces risques.

La décision de prescrire ce traitement doit donc être fondée sur des arguments réels, titrés de l'examen clinique et si nécessaire des examens biologiques, ayant permis au mieux d'établir un diagnostic précis, à défaut une hypothèse diagnostique vraisemblable. De ce diagnostic dépend l'indication, puis le choix de la prescription.

- indication à titre préventif

C'est très certainement à ce propos que sont commises les erreurs les plus nombreuses dans le traitement antibiotique.

Bactériologiquement il est tentant de prescrire un traitement antibiotique avant qu'une infection ne se déclare, soit chez un sujet qui se trouve dans une situation pathologique, l'exposant à un risque infectieux grave, soit que l'on redoute une infection secondaire à un acte chirurgical ou à une manœuvre instrumentale. L'indication illicite de l'antibioprophylaxie réside dans le domaine médical et en milieu chirurgical ou de réanimation. Dans le milieu médical la prévention des rechutes de rhumatisme articulaire aigu par la pénicillothérapie au long cours a fait la preuve de son efficacité.

Dans le milieu chirurgical ou de réanimation, c'est en ce domaine que la tentation est plus grande. Pourtant l'antibioprophylaxie est très souvent plus nuisible qu'utile. Il faut l'utiliser du fait de la nature de l'acte chirurgical, si le risque potentiel de surinfection et ses conséquences particulièrement redoutables.

Exemple : la chirurgie orthopédique.

6.2. Choix de l'antibiotique

Parmi les médicaments qui répondent aux critères cliniques et bactériologiques d'efficacité dans l'infection à traiter, on doit toujours choisir l'antibiotique le plus ancien dans la pharmacopée (afin de préserver le plus longtemps possible l'efficacité des drogues récentes dont l'activité est parfois intéressante sur des germes résistants que celui auquel on a à faire), le moins toxique (pour que le risque inhérent à la thérapeutique soit négligeable devant les bénéfices qu'on est en droit d'atteindre), le plus commodément administrable, enfin le moins onéreux (cet aspect de la prescription est trop souvent négligé dans les collectivités).

Une dose trop faible expose à l'inefficacité ; une dose très élevée risque d'être toxique et n'élargit pas le spectre de l'antibiotique [20]. Ce choix dépendra :

- Du site infectieux

Les possibilités de diagnostic clinique et para clinique (notamment l'isolement bactériologique) permettent de localiser le site infectieux initial, c'est à dire de choisir la molécule qui y diffuse mieux.

- De la bactérie et de sa sensibilité

Dans l'attente des résultats bactériologiques, la qualité de l'antibiothérapie initiale dépend des connaissances épidémiologiques du clinicien. Elle est basée sur la fréquence des germes en cause dans le site infecté (infection communautaire ou nosocomiale) avec notion de « présomption bactériologique » sur des arguments anamnestiques. Elle intègre l'écologie bactérienne propre au service où l'infection se déclare.

- Du terrain sous-jacent

C'est la capacité d'absorber, de distribuer, d'éliminer et de tolérer l'antibiotique notamment en fonction des états physiologiques (nouveau-né et nourrisson, femme enceinte, sujet âgé) et des états pathologiques (tares viscérales, état d'immunodépression, allergie interférente médicamenteuse).

Choisir un antibiotique c'est aussi déterminer :

- un rythme, une voie d'administration,
- une dose unitaire et sa fréquence, une durée de traitement,
- la nécessité d'une association ou possibilité d'une monothérapie.

6.3. Associations d'antibiotiques

On peut être tenté d'associer les antibiotiques dès que l'infection revêt un caractère de gravité. L'association conforte et sécurise le prescripteur dans son choix thérapeutique. La guérison d'un processus infectieux peut être accélérée par l'utilisation d'une association rapidement bactéricide. Dans ce cas on réduit le coût global du traitement de l'infection.

L'indication de l'association peut être légitimée pour plusieurs raisons :

- élargir le spectre antibactérien quand on ne connaît pas le germe responsable.
- rechercher une synergie sur un germe particulier

- prévenir l'émergence des mutants résistants.

Il y a trois types d'association [13] :

- association synergique : c'est lorsque l'effet de deux antibiotiques combinés est plus grand que la somme des effets séparés
- association antagoniste : c'est lorsque l'effet de deux antibiotiques combinés est significativement inférieur à l'effet de la molécule la plus active
- association additive : c'est lorsque l'effet de deux antibiotiques combinés est égal à la somme des effets séparés.

Cependant les associations d'antibiotiques obéissent à certaines règles : ne jamais associer

- deux antibiotiques de la même famille,
- deux antibiotiques de même toxicité,
- respecter les lois de JAWETZ.

Bactéricide + bactéricide = possibilité de synergie

Bactériostatique + bactériostatique = addition

Bactéricide + bactériostatique = possibilité d'antagonisme.

D'une manière générale les associations sont résumées par le tableau ci dessous

Groupe I Bactéricide	Groupe II Bactériostatique
Aminosides Betalactamines Quinolones Polypeptides Rifamycines Sulfamides-diaminopirines	Acide fusidique Cyclines Macrolides Nitrofuranes Phénicolés Sulfamides
<p>Les membres du groupe I ont des effets additifs et peuvent être synergiques dans leur effet bactéricide (Exemple : Pénicilline + Streptomycine).</p> <p>Les membres du groupe II peuvent avoir des effets bactériostatiques additifs, mais ne sont jamais synergiques, ils peuvent en principe antagoniser l'effet des membres du groupe I.</p>	

6.4. Voies d'administration

La voie d'administration d'un antibiotique est conditionnée à plusieurs facteurs :

- la présentation disponible de l'antibiotique,
- l'urgence thérapeutique,
- la nature du site infectieux,
- l'état du réseau veineux du patient,
- les thérapeutiques associées (Exemple : anticoagulant et voie Intramusculaire).

En pratique les voies d'administration sont les suivantes :

6.4.1. La voie orale

Elle a pour elle sa simplicité et sa commodité. C'est aussi la seule voie efficace du Chloramphénicol dans la fièvre typhoïde.

Il existe une très grande variabilité de la biodisponibilité des antibiotiques en fonction des molécules, de l'individu (certains individus sont mauvais absorbeurs) et chez le même individu en fonction de la plénitude ou de la vacuité gastrique (Exemple : Pénicilline A, Macrolides).

Il faut également tenir compte des possibilités d'interférence d'autres médicaments (antiacides). Pour les antibiotiques en suspension buvable, il est important qu'ils soient ingérés dans le mélange réalisé pour éviter les dépôts au fond du verre, source de sous dosage thérapeutique.

Chaque fois que possible la voie orale sera préférée (coût moindre, respect du capital veineux, absence d'effets indésirables type thrombophlébite, surinfection du cathéter).

6.4.2. La voie intraveineuse

Elle est de préférence indiquée dans toutes les infections graves. Elle est parfois agressive pour les veines (Vancomycine, Céphalotine, Pénicillinate de K) et difficile à prolonger.

La prescription d'antibiotiques ne peut à elle seul être l'indication d'un cathéter intraveineux (risque de thrombophlébite septique).

Elle peut se faire en injection continue ou discontinue dans la tubulure, en fonction de la stabilité des produits. En effet l'association à d'autres substances dans un flacon de perfusion peut entraîner une inactivation.

6.4.3. La voie intramusculaire

Elle est indispensable dans le traitement d'infections générales par des antibiotiques non absorbés ou détruits par voie buccale (Aminosides et Polymyxine sont peu ou pas absorbés, la Pénicilline est détruite) [14]

6.4.4. La voie locale

Elle permet d'utiliser des fortes concentrations au siège de l'infection, en évitant l'administration des doses éventuellement toxiques par voie générale. Certaines administrations locales peuvent entraîner des conséquences fâcheuses par diffusion secondaire : Exemple : injection intra- péritonéale ou intra pleurale moins dangereuse sont les injections intra articulaires, voir intra rachidiennes. L'utilisation abusive de préparations pour usage local d'antibiotiques allergisants (Pénicillines en particulier) augmente le risque de sensibilisation.

Le traitement de l'ostéomyélite chronique nécessite souvent une incision chirurgicale et un traitement antibiotique prolongé par voie intra veineuse Mais l'antibiothérapie par voie générale a des inconvénients : effets secondaires, pénétration incertaine des antibiotiques dans les zones ischémiques, hospitalisation de longue durée.

Pour ces raisons des méthodes d'administration locale d'antibiotiques ont été mises au point, chacune ayant à son tour des inconvénients et des avantages.

Compère [15] et Evrad [16] ont proposé la technique d'irrigation aspiration, Organ [17] a décrit une technique de perfusion extra corporelle des membres. Carlson et coll.[19], Varlet et Dauchy [10] ont utilisé respectivement du méthyle- méthacrylate et des billes de plâtre imprégnées d'antibiotiques. D'autres ont suivi cette voie.

Récemment, Perry et coll [18] ont mis au point une pompe implantable distillant des antibiotiques localement.

7. POSOLOGIE

Elle s'applique à des individus, il n'y a pas de posologie standard. Les posologies données pour chaque famille d'antibiotiques correspondent à une « fourchette » allant du traitement d'infections peu ou moyennement sévères aux posologies fortes pour des infections sévères.

Elles doivent être adoptées au prorata :

- de la réduction néphronique éventuelle
- de l'insuffisance hépatique éventuelle
- du poids corporel vrai.

Ainsi, la sensibilité réduite à un germe peut justifier à elle seule l'augmentation des posologies. Exemple : pour les Pneumocoques, il existe des souches de moindre sensibilité à la Pénicilline G, d'où la nécessité des doses élevées initiales, dans l'attente des renseignements bactériologiques précis avant l'apparition de ces souches.

La posologie est donc la résultante de la prise en compte de plusieurs facteurs :

Sensibilité du germe

Nature du site infectieux

Antibiotique associé (synergie)

8. SURVEILLANCE ET EVOLUTION DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Elle dépend :

De l'efficacité clinique et bactériologique : la guérison d'un processus infectieux se définit comme l'absence de rechute à l'arrêt du traitement [7].

En effet il n'existe guère d'autres critères de certitude de guérison que le recul dans le temps. Du point de vu clinique, c'est la disparition des signes cliniques et particulièrement l'apyrexie qui sont retenus. Du point de vu bactériologique, l'éradication du germe pathogène initial sans mise en évidence de nouvelles bactéries permet de parler de succès bactériologique.

D'autres signes bactériologiques peuvent entrer en jeu, normalisation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la formule globulaire. Des effets indésirables et de la toxicité :

Les antibiotiques peuvent être responsables d'effets indésirables très divers, clinique (cutanés, digestifs, neurologiques) et ou biologique (augmentation de l'urée, de la créatinine, des transaminases hépatiques etc...). La complication la plus grave est le choc anaphylactique qui peut conduire à la mort. Certains effets sont mineurs, transitoires et autorisent la poursuite du traitement. Pour d'autres il est légitime de changer la famille d'antibiotique (en cas d'allergies),

➤ De l'échec en antibiothérapie :

Le choix de l'antibiotique dépend du site infectieux, du germe responsable, de l'hôte. C'est à ces trois niveaux qu'il faudra rechercher la cause d'un éventuel échec thérapeutique.

➤ Le site infectieux : l'antibiotique correctement administré est distribué dans l'organisme et peut ne pas parvenir in situ du fait des conditions locales défavorables (Exemple : réactions inflammatoires modifiant la perméabilité vasculaire). Par ailleurs même s'il se concentre aux foyers infectieux, l'antibiotique peut ne pas être efficace toujours du fait des conditions locales (pH, anaérobiose).

➤ Le germe responsable : la résistance de la bactérie est bien sûre une cause fréquente d'échecs. Cette résistance peut exister d'emblée ou apparaît au cours du traitement (résistance acquise).

de l'hôte : l'échec de l'antibiotique peut venir :

- ❖ Des modalités d'administration de l'antibiotique (sous dosage thérapeutique), du fait des doses faibles.
- ❖ D'une mauvaise évaluation du poids du patient, du fait d'intervalle d'administration trop espacé.
- ❖ Des modifications pharmacocinétiques dues à la pathologie ou aux thérapeutiques associées (modification de l'hémodynamique, du métabolisme, d'interférence médicamenteuse).
- ❖ D'une mauvaise compliance.

III. METHODOLOGIE

1. Cadre de l'étude :

Le CHU de l'hôpital Gabriel TOURE est situé dans la commune III du district de Bamako (capitale du Mali). Le service de Pédiatrie, situé dans la partie Nord-est de l'hôpital. Il est logé dans un bâtiment à 2 niveaux.

Il accueille en moyenne 100 enfants de 0 à 15ans par jour souffrant de toute pathologie médicale. la pédiatrie est classée de la façon suivante.

- Le service de pédiatrie A : il est logé à l'étage du bâtiment et constitué de :
l'unité de pédiatrie III : qui comporte 5 grandes salles dont chacune dispose de 4 lits d'hospitalisation, 2 petites salles climatisées disposant chacune d'un lit d'hospitalisation, une salle de perfusion.

- l'unité de pédiatrie IV : constituée de 4 grandes salles dont chacune dispose de 4 lits d'hospitalisation.

Une unité de prise en charge et de suivi des enfants vivants avec le VIH

Une partie de notre étude a été réalisée dans cette unité

- une salle servant de dortoir pour les mamans dont les enfants sont hospitalisés dans l'unité de réanimation pédiatrique et de néonatalogie.

- l'unité de réanimation pédiatrique et de néonatalogie : divisée en 4 salles d'hospitalisation : 1 salle comportant 6 lits, réservée aux grands enfants dont l'état impose une surveillance régulière, 2 salles pour les nouveau-nés, et nourrissons comportant 6 grands berceaux, 6 petits berceaux, 1 salle pour les prématurés comportant 6 petits berceaux, 6 couveuses.

- Le service de pédiatrie B : occupe le rez-de-chaussée du bâtiment et comporte :

- l'unité de pédiatrie I : avec 4 grandes salles dont chacune dispose de 4 lits ; 6 salles individuelles climatisées.

- une salle de perfusion.

- l'unité de pédiatrie II : comportant 6 grandes salles dont chacune dispose de 4 lits d'hospitalisation.

- Une unité de prise en charge et de suivi des enfants vivants avec le VIH

L'autre partie de notre étude a été réalisée dans ce service

Une salle occupée par le Centre pour le Développement des vaccins (C. V. D) ;

Une salle occupée par le Département d'Epidémiologie des affections parasitaires (D.E.A.P) ;

Une salle occupée par l'unité fonctionnelle de prise en charge de la drépanocytose

Une unité de cancérologie

• Le personnel de la pédiatrie

Il est constitué de :

- 1 professeur de pédiatrie
- 1 Maître de conférence Agrégé de pédiatrie
- 1 Assistant chef de clinique
- 2 médecins pédiatres
- 2 médecins généralistes
- 19 médecins en cours de spécialisation
- 18 techniciens de santé
- 9 techniciens supérieurs de santé
- 12 aides soignants
- 4 Techniciens de surface

A ceux-ci, s'ajoutent les élèves des écoles socio sanitaires et les étudiants de la F.M.P.O.S de différentes années faisant leur stage.

• Les activités du service

Elles sont constituées par :

- la formation théorique et pratique des médecins en spécialisation, des étudiants en médecine et des élèves des écoles socio sanitaires.
- la consultation externe ; elle est payante et la majorité des malades viennent d'eux-mêmes en consultation. D'autres par contre sont référés par les centres de santé périphériques, les cliniques médicales du district et de l'intérieur du pays.

- L'hospitalisation : elle est gratuite en salle commune et payante en salle individuelle et en réanimation néonatalogie.

La visite des malades hospitalisés est quotidienne et est effectuée par les médecins pédiatres, les médecins en cours de spécialisation, les étudiants et les infirmiers.

- les gardes ; elles sont assurées par le personnel paramédical, les étudiants en fin de cycle, les médecins en cours de spécialisation et supervisées par un médecin pédiatre. Un staff est tenu tous les matins en vue d'apprécier les prestations de la garde.

- participation du personnel comme appui aux différents programmes nationaux de survie de l'enfant

- la recherche, assurée par :

Les thèses : 20 à 30 par an.

Le D.E.A.P : ce département mène une surveillance épidémiologique sur les facteurs favorisant les formes graves du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant.

Le C.V.D-Mali : a été crée par un accord entre le ministère de la santé et le "Center for vaccine développement de l'Université de Maryland, Baltimore(C .V.D-Maryland) en avril 2001.

Le but principal de C.V.D-Mali est la surveillance communautaire des infections bactériennes invasives chez les enfants répondant aux critères d'inclusion vus en consultation dans le service de pédiatrie. Une Unité fonctionnelle de prise en charge de la drépanocytose : a été créée en Février 2005.

Le but principal de cette unité est la prise en charge et le suivi des enfants drépanocytaires.

Deux unités de prise en charge et de suivi des enfants vivant avec le VIH

Une unité de cancérologie s'occupant des enfants affectés par le cancer

2. Type, lieu, période d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective réalisée au service de pédiatrie II et IV de l'H.G.T sur une période de 6mois (de janvier à Juin 2007).

3. Population d'étude

Notre population d'étude était constituée par :

- Les enfants de 0 à 15 ans vus en consultation externe et hospitalisés dans les services de pédiatries II et IV pour des infections bactériennes.

4. Les Critères

. Critères d'inclusion

Etaient inclus dans cette étude, tous les enfants de 0 à 15 ans admis en hospitalisation, ayant reçu un traitement antibiotique.

. Critère de non inclusion

Nous n'avons pas pris en compte les patients non hospitalisés, ainsi que ceux hospitalisés mais n'ayant pas bénéficié de prescription d'antibiotique

5. Collecte des données

Pour la collecte des données nous avons établi un questionnaire individuel pour le recueil des informations.

Les paramètres à étudier portaient sur :

- L'âge
- Le sexe
- La durée d'hospitalisation
- La nature des antibiotiques prescrits
- Les modalités d'administration
- La nature de la pathologie
- L'identification des associations d'antibiotique

5. Traitement et analyse des données

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Epi Info 06

Le document de thèse a été saisi sur le logiciel word

IV. RESULTATS

Durant la période de notre étude, de janvier à juin 2007, 193 patients ont été hospitalisés dans les unités II et IV du service de pédiatrie. Parmi ces hospitalisés, 152 ont bénéficié d'une prescription d'antibiotique, soit une fréquence de 78,7%

Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage (%)
Masculin	85	56,3
Féminin	67	43,7
Total	152	100

Le sexe masculin était le plus représenté, soit 56,3%, le sexe ratio était de 1,26 en faveur du sexe masculin

Tableau 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranche d'âge (année)	Fréquence	Pourcentage (%)
<1	54	35,5
1-4	69	45,4
5-9	12	7,9
10-15	17	11,2
Total	152	100

Les enfants âgés de 1 à 4 ans étaient les plus représentés avec un taux de 45,4%, suivis des moins d'un an avec un taux de 35,5%

Tableau 3 : Répartition des patients selon la résidence

Résidence	Fréquence	Pourcentage (%)
Bamako	135	88,8
Hors Bamako	17	11,2
Total	152	100

Les patients résidant à Bamako étaient les plus nombreux, soit 88,8%

Tableau 4 : Répartition des patients selon la provenance

Mode de recrutement	Fréquence	Pourcentage (%)
Consultation externe	46	30,3
Malades transférés	106	69,7
Total	152	100

Les malades transférés étaient le plus nombreux avec un taux de 69,7%

Tableau 5 : Répartition des patients selon les diagnostics

Diagnostics cliniques	Fréquence	Pourcentage (%)
Broncho-pneumopathie	28	18,4
Déshydratation sévère	18	11,8
Fièvre typhoïde	6	3,9
Infection liée au VIH	1	0,7
Drépanocytose	2	1,4
Intoxication au pétrole	1	0,7
Intoxication au médicament	1	0,7
Méningite	37	24,3
Salmonellose	1	0,7
Septicémie	4	2,6
Staphylococcie pleuro pulmonaire	1	0,7
Syndrome néphrotique	2	1,4
Paludisme + Bronchite	50	32,9
Total	152	100

Les patients souffrant à la fois de paludisme et de bronchite étaient les plus représentés avec 32,9%

Tableau 6: Répartition des patients selon la famille d'antibiotiques prescrits

Famille	Nature	Effectif	(%)
Betalactamines	Amoxicilline	43	28,29
	Ceftriaxone	105	69,08
	Céfadroxil	2	1,31
Aminosides	Gentamicine	101	66,45
Sulfamides	Cotrimoxazole	2	1,31
5 nitro imidazole	Metronidazole	4	2,63

Les Bétalactamines représentaient la famille d'antibiotiques la plus prescrite avec un taux de 98,68%, suivis des aminosides avec un taux de 66,45%

Tableau7: Répartition des patients en fonction de la nature des antibiotiques prescrits

Antibiotique	Effectifs	Pourcentage (%)
Amoxicilline	43	28,29
Céfadroxil	2	1,31
Ceftriaxone	105	69,08
Cotrimoxazole	2	1,31
Gentamicine	101	66,45
Metronidazole	4	2,63

Parmi les antibiotiques les plus prescrits on retrouvait le ceftriaxone avec 69,08% des cas, suivi de la gentamicine avec 66,45% des cas.

Tableau 8: Répartition des patients selon les antibiotiques prescrits en monothérapie

Mono antibiotique	Effectifs	Pourcentage (%)
Amoxicilline	15	31,25
Céfadroxil	1	2,09
Ceftriaxone	32	66,66
Total	48	100

La ceftriaxone représentait l'antibiotique le plus prescrit en monothérapie, avec 66,66% des cas.

Tableau9: Répartition des patients selon les antibiotiques prescrits en bithérapies

Bi antibiothérapies	Effectifs	Pourcentage (%)
Amoxicilline + Gentamicine	26	25,49
Amoxicilline + Metronidazole	1	0,98
Ceftriaxone + Gentamicine	73	71,56
Metronidazole + Cotrimoxazole	1	0,98
Metronidazole + Cefadroxyl	1	0,98
Total	102	100

L'association (Ceftriaxone + Gentamycine) était la plus prescrite, avec 71,56% des cas.

Tableau10 : Répartition des patients selon les antibiotiques prescrits en trithérapies

Tri-antibiotherapies	Effectifs	Pourcentage (%)
Ceftriaxone+Gentamicine+Metronidazole	1	50
Amoxicilline+Cotrimoxole+Gentamicine	1	50
Total	2	100

Sur les 152 patients hospitalises, 2 ont été mis sous une tri antibiothérapie.

NB : Nous avons pris comme association d'antibiotiques, celles de 2 ou plusieurs molécules dans des présentations différentes

Tableau 11: Répartition des patients selon les formes galéniques

Forme galénique	Fréquence	Pourcentage (%)
Injectable	145	95,4
Sirop	7	4,6

Les injectables ont été les formes galéniques les plus utilisées avec un taux de 95,4%des cas.

Tableau 12: Répartition des patients selon la voie d'administration

Voies d'administrations	Fréquence	Pourcentage (%)
Voie parentérale	145	95,4
Voie orale	7	4,6

La voie parentérale a été la voie la plus utilisée avec 95,4% des cas.

Tableau 13: Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation

Durée d'hospitalisation (jours)	Fréquence	Pourcentage (%)
1 - 5	69	45,3
6 -11	58	38,1
12-14	25	16,4
Total	152	100

Les patients dont le séjour, était de 1 à 5 jours, ont été les plus nombreux, soit 45,3%

Tableau14 : Répartition des patients selon l'évolution du traitement à la fin de notre étude

Suites du traitement	Fréquence	Pourcentage (%)
Complication	3	2,0
Décès	5	3,3
Evade	2	1,3
Guérison	126	84,2
Favorable	14	9,2
Total	152	100

Les patients guéris étaient les plus nombreux à la fin de notre étude avec 84,2%

V.COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Au cours de notre enquête prospective, de janvier à juin 2007, nous avons recensé 152 patients qui répondaient à nos critères d'inclusion ; le nombre de prescription d'antibiotiques, de notre étude était estimé à 257.

1. Caractéristiques des patients :

- **Sexe :**

Le taux de prescription d'antibiotiques le plus élevé, était observé chez les patients de sexe masculin, soit un ratio de 1,26(56,3% pour les patients de sexe masculin)

Ce résultat est comparable à celui de Konaté ND [23], qui a trouvé un taux de 52,3% en faveur des patients de sexe masculin.

- **Age :**

Les patients ayant un age compris entre 1 à 4 ans, étaient les plus nombreux, soit 45,4% des cas.

Ce résultat est inférieur à celui de SANOU I au Burkina [21] et de KONE MS au Mali [25], qui avaient trouvé respectivement 60,8% et 69%.

- **Résidence :**

La plupart de nos patients résidaient à Bamako, soit 88,8% des cas.

2. Fréquence de prescription :

Sur les 193 patients hospitalisés dans les services de pédiatries II et IV ,152 patients ont reçu au moins une prescription d'antibiotique, soit un taux global de 78,7%.

SANOU I au Burkina [21] et KONE MS au Mali [25] avaient trouvé des taux de prescription globaux légèrement inférieurs à celui de notre étude avec des proportions respectives de 69,9% et de 54,2%.

Par contre notre taux se révèle très élevé par rapport à celui de SENGA P [24] au Congo et de NADJI A [22] au Koweït, avec des taux de prescription respectifs de 37,3% et de 19%.

3. Caractéristiques de l'antibiothérapie :

- **Les familles d'antibiotiques :**

Les Betalactamines représentées par l'amoxicilline, le céfadroxyl et la ceftriaxone étaient les plus prescrits, soit 98,68% de nos patients, suivis des aminosides (gentamicine), soit 66,45% de nos patients.

Nos résultats sont similaires à ceux de SANOU I [21], qui trouva 62,6% pour les Betalactamines.

- **La nature d'antibiotiques prescrits**

La ceftriaxone et la gentamicine étaient les antibiotiques les plus prescrits, avec des taux respectifs de 69,08% et de 66,45%.

KONE MS [25], avait trouvé un taux de 53,8% pour la ceftriaxone et un taux de 4,9% pour la gentamicine. Cette différence pourrait se justifier par La taille de son échantillon qui était plus grande que la nôtre (1300cas). Par contre SANOU I et SENGA P ont trouvé que l'amoxicilline était la plus prescrite avec des proportions respectives de 34,9% [21] et de 28,3% [24] En ce qui concerne la prescription d'amoxicilline, notre résultat s'apparente à ceux de SANOU I [21] et de SENGA P [24] (28,29% des cas dans notre étude).

L'avantage des prescriptions de Betalactamines peut s'expliquer par :

- Leur spectre large qui permet de les prescrire en première intention
- Leur bonne tolérance chez les nouveaux nés, le nourrisson et l'enfant doublé de leur caractère bactéricide justifiant également leur préférence

- **Types d'association**

- **Monothérapie :**

La ceftriaxone était l'antibiotique la plus prescrite, soit 66,66% des cas.

- **Bithérapie**

L'association (ceftriaxone + gentamicine) était la plus représentée soit 71,5% des cas.

Notre résultat est comparable à celui de KONE MS[25], qui a trouvé un taux de 77,5% pour l'association (ceftriaxone + gentamicine), par contre nous avons des résultats nettement supérieurs à celui de KONE MS pour l'association (Amoxicilline+ gentamicine) ;25,49% dans notre étude contre 16,2% dans l'étude de KONE MS[21].

- **Formes galéniques et voies d'administration**

Les formes injectables ont été les plus prescrites avec un taux de 95,4% contre 4,6% pour les formes liquides orales

La voie parentérale a été la plus prescrite 35,4%, contre 4,6% pour la voie orale

Par contre KONE MS [25], a trouvé que la voie orale était la plus prescrite, avec un taux de 70%

Notre résultat s'apparente à celui de Sissoko S [14], qui a trouvé que la voie parentérale était la plus prescrite, avec un taux de 51,6%

Dans notre étude la prédominance de la voie parentérale se justifie par le fait que, 69,7% de ces patients hospitalisés étaient des cas de transfert d'urgence

Contrairement à KONE MS [25], dont les patients étaient recrutés en consultation ordinaire

4. Durée du traitement :

Au cours de cette étude, nous avons trouvé que 45,31% des patients avaient une durée de traitement de 1 à 5 jours, et 88,5% des patients avaient atteint une durée de traitement, allant, de 6 a 11 jours

VI. CONCLUSIONS

Cette étude nous révèle, la forte prescription des antibiotiques dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré

Le fort taux de prescription que nous avons observé, soit 78,7%, nous interpelle tous sur la nécessité, de surveiller l'antibiothérapie

La ceftriaxone et la gentamicine ont été les antibiotiques les plus prescrits soit respectivement 69,08% des cas et 66,45% des cas.

Les Bétalactamines représentaient la famille d'antibiotiques la plus prescrite, 98,68% des cas,

Le taux de prescription le plus élevé a été observé dans la tranche d'âge, de 1 à 4 ans, soit 45,4% des cas.

La voie parentérale a été la plus utilisée soit 95,4% des cas

De nombreux échecs thérapeutiques pourraient être évités à condition que les prescripteurs approfondissent la démarche diagnostique, qu'ils conçoivent et utilisent des arbres décisionnels et qu'ils privilégient la surveillance des hospitalisés, par rapport à la prescription systématique d'antibiotique

VII. RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, les recommandations suivantes s'imposent pour une meilleure utilisation des antibiotiques

1. Aux autorités

- Assurer une formation continue de tous les agents de santé pour qu'ils maîtrisent mieux la prescription des antibiotiques
- Organiser des rencontres entre médecins et pharmaciens pour élaborer des stratégies d'utilisation des antibiotiques
- Faire des séances d'éducation, d'information et de communication (E.I.C) médiatisées aux populations dans le cadre du bon usage des antibiotiques

2. Aux personnels de santé

- Laisser la prescription des antibiotiques aux seuls prescripteurs agréés
- Respecter à la règle les principes de l'antibiothérapie (choix adéquat, posologie respectée, tenir compte du terrain)

3. A l'administration de l'hôpital Gabriel TOURE

Mieux équiper les laboratoires de l'hôpital pour permettre la réalisation de l'antibiothérapie

- Créer une équipe pluridisciplinaire chargée de l'antibiothérapie à l'hôpital avec pour but de rationaliser l'antibiothérapie.

VIII. REFERENCES

1. Audurier A, Guerois M, Choutet P.

Rôle du comité de lutte contre l'infection dans la politique d'antibiothérapie. *Agressologie*, 1987,12 : 1211-1213

2. Jupeau, Vessieres A.M, Scarizzi MR.

Evolution de résistance bactérienne aux antibiotiques-*Encycl Med chir.Paris, Maladies infectieuses*, 8-006,0-10, 1994,16P

3. Bègue P.Pharmacologie des antibiotiques.In : Bègue P Astrue J, eds.

Pathologie infectieuse de l'enfant.1ere édition, Paris : Flammarion, 1998 :20-36

4. Direction des études et de la planification (Ministère de la santé du Burkina Faso)

Statistiques sanitaires 1995, Ouagadougou 1996 :104p

5. Cohen R, Bingen E.

Critères de choix d'un antibiotique

In :Aujardi,Autret E.eds.Flammarion,1992 :144-148

6. Gerbal R.

Rôle du laboratoire dans l'antibiothérapie.*Encycl Med chir.Paris, Thérapeutique*, 25005, D106-1990,8p

7. Deboxker Y, Mouton Y.

Critères de choix d'un antibiotique.*Encycl.Med, chir.Paris, Thérapeutique*, 25006, B102—1988

8. Kathryn M E.

Resisting the urge to prescribe.*J.Pediatr* 1996, 128:729-730

9. O.M.S (organisation mondiale de la santé),

Rapport sur la santé dans le monde 1996 Genève 1996:137p

10. Varlet A, Dauchy P.H

Billes de plâtres de Paris aux antibiotiques dans le traitement de l'infection osseuse.Nouvelle association plâtres antibiotiques.*Rev chir. ortho* 1983, 69,239-244

11. Traoré S.A.

Evolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques au Mali de 1980 a 1998.*These pharm.*, Bamako, 1998

12. **Berche P.Gaillard J.L, Sisonet M.Bacteriologie (bactérie des infections humaines).**

Paris, Flammarion, 1998,660p.

13. **Robert Cohen, Edouard Bing an, Claude Danan**

.Guide d'antibiothérapie pediatrique.Med.Mal Infection, 1996 :4-5

14. **Sissoko S.**

Antibiothérapie dans le service de chirurgie orthopédique et de traumatologie de L'HGT.These de Pharm. Bamako, 2000

15. **Compere EL.**

Treatment of osteomyelitis and infected wounds by classed irrigation with detergent-antibiotic solution acte orthop send 1962, 32:332-333

16. **Evrard J.**

Irrigation continue d'antibiotiques; enseignement d'une série de 100 cas.Rev chir. orthop 1971 57,439-447

17. **Organ C.**

The utilisation of massive dose of antimicrobial agents with isolation perfusion in the treatment chronic osteomyelitis: Intermediate term results.Clin orthop 1978, 76,185,189

18. **Perry ET Coll.**

Antibiotic administration using an implantable drug pump in the treatment of osteomyelitis preliminary report. Contempt 1985, 10:42-45

19. **Carlson ET Coll.**

Revision with gentamicin impregnated. Cement for deep infection in total hip arthroplasties.J Bonejoint Surg (Am) 1978, 60, 1059-1064

20. **Mouton Y, Deboxker Y, Dugeon H**

.Antibiotique-antibiotherapie-Encycl Med chir.Paris 1989:1211-1213

21. **Sanou I, Kam A.D, Bationo A.Traore F.Koueta L.Dao Dye.Sawadogo**

S.A.Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de pédiatrie du C.H.U national Yelgado Ouedraogo de Ouagadougou (Burkina Faso).1996

22. **Nadji A N.khuffash FA.Shaid WA.**

Antibiotic misuse in a pediatrie teaching department in Kuwait. Annals of tropical pediatries 1988, 8:145-148

23. **ND Konaté**

.Etude de la prescription et de distribution des antibiotiques a l'hôpital Gabriel Toure.These, Pharm-Bamako-2005-103P, 1

24. Senga.P.Betho V.M F, Loukeka JC, Mouko A.

Prescription et consommation des antibiotiques dans un service de pédiatrie. Med. Afr. Noire, 1993, 40 : 187-191

25. Kone MS

Evaluation de la prescription des antibiotiques en consultation externe au service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Toure-These Medecine-Bamako-2007

26. Koumare, Bougoudogo F

Evolution de la résistance aux antibiotiques de quatre (4) espèces bactériennes entre 1980 et 1995 au Mali. Premier congrès de la SAOMI, Bamako (Mali) , 29-31 janvier 1996

27. Aujard Y.

Pharmacocinétique des antibiotiques chez le nouveau né et l'enfant. In : Aujard Y, Autret E, eds. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques, Paris. Flammarion, 1992 : 148-151

Fiche signalétique

Nom : KANTA

Prénom : Seydou

Titre de la thèse : Antibiothérapie dans le service de pédiatrie du centre hospitalo universitaire Gabriel TOURE

Année universitaire : 2007-2008

Ville de soutenance : Bamako

Pays : MALI

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'odonto stomatologie (FMPOS)

BP : 1805

Secteur d'intérêt : Pharmacie

Résumé : Le but de cette étude était de déterminer l'antibiothérapie dans le service de pédiatrie. La taille de l'échantillon était 152.

Les données ont été collectées à l'aide de fiche d'enquête

Cette étude nous révèle, la forte prescription des antibiotiques dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré

Le fort taux de prescription que nous avons observé, soit 78,7%, nous interpelle tous sur la nécessité, de surveiller l'antibiothérapie

La ceftriaxone et la gentamicine ont été les antibiotiques les plus prescrits soit respectivement 69,08% des cas et 66,45% des cas.

Les Bétalactamines représentaient la famille d'antibiotiques la plus prescrite, 98,68% des cas,

Le taux de prescription le plus élevé a été observé dans la tranche d'âge, de 1 à 4 ans, soit 45,4% des cas.

La voie parentérale a été la plus utilisée soit 95,4% des cas

De nombreux échecs thérapeutiques pourraient être évités à condition que les prescripteurs approfondissent la démarche diagnostique, qu'ils conçoivent et utilisent des arbres décisionnels et qu'ils privilégient la surveillance des hospitalisés, par rapport à la prescription systématique d'antibiotique

FICHE D'ENQUETE

Analyse de la Prescription des antibiotiques dans le service de pédiatrie

Service d'hospitalisation :.....

NO Fiche :.....

I- Identité

NO Dossier du malade :.....

Nom et prénom(s) :.....

Age :.....

Sexe :.....

1 : Masculin 2 : Féminin

Adresse.....

Résidence :.....

1 : Bamako 2 : Ségou 3 : Mopti 4 : Kayes

5 : Sikasso 6 : Gao 7 : Kidal 8 : Tombouctou

9 : AUTRES 10 : Indéterminé

Si autres à préciser:.....

Nationalité :.....

1 : Malienne 2 : Autre

Si autres à préciser :.....

Profession du père :.....

1 : Cadre sup. 2 : Cadre moyen 3 : Commerçant 4 : Manœuvre

5 : Elève étudiant 6 : Autre 7 : Indéterminée

Si autres à préciser :.....

Profession de la mère :.....

1 : Cadre sup. 2 : Cadre moyen 3 : Commerçante 4 : Ménagère

5 : Elève Etudiant 6 : Autre 7 : Indéterminée

Si autres à préciser :.....

Ethnies.....

1: Bambara 2: Bozo 3: Peulh 4: Tamacheck 5: Dogon

6: Sarakolé 7: Miniaka 9: Autres

Si autres à préciser :.....

Mode de recrutement :.....

1 : Urgence 2 : Consultation ordinaire

II Diagnostic

Motif d'hospitalisation :.....

Date d'entrée :.....
 Date de sortie :.....
 Hypothèse diagnostic :.....
 Diagnostic retenu :.....
 Durée d'hospitalisation :.....

III-Antibiogramme

Antibiogramme demande

1 : Oui 2 : Non

Réalise :.....

1 : Oui 2 : Non

Germes

Identifier.....

1 : E COLI 2 : S aureus 3 : Lactobacilles 4 : Pseudomonas aerogynosa
 5 : Neisseria saprophytes 6 : Bacteroides 7 : Autres

Si autres à préciser.....

Sensibilité aux médicaments.....

1 : Tétracyclines 2 : Novobiocine 3 : Ciprofloxacine 4 : Rifampicine
 5 : Chloramphénicol 6 : Amoxicilline 7 : Cotrimoxazole 8 : Ceftriazone
 9 : Indéterminée 10 : Autres

Si autres à préciser.....

Résistance aux médicaments.....

1 : Tétracyclines 2 : Novobiocine 3 : Ciprofloxacine 4 : Chloramphénicol
 5 : Amoxicilline 6 : Cotrimoxazole 7 : Ceftriazone 8 : Indéterminée
 9 : Autres

Si autres à préciser.....

IV-ANTIBIOTHERAPIE

Antibiotiques prescrits

No	Désignation	Forme Galénique	Voie d'administration	Posologie	Durée du Traitement
1					
2					
3					

L'observance du traitement

1 : Aucune 2 : Bien adaptée 3 : Mal adaptée

Changements de traitement

N	Désignation	Forme Galénique	Voie D'administration	Posologie	Durée du Traitement
1					
2					

V-COUT

	COUT		COUT
Ordonnance 1		Ordonnance 4	
Ordonnance 2		Ordonnance 5	
Ordonnance 3		Ordonnance 6	

VI- Evolution

Les suites du traitement.....

1 : Favorable 2 : Complication 3 : Décès 4 : Inconnu 5 : Evade

6 : guérison

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 ma connaissance 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.