

## SOMMAIRE

pages

INTRODUCTION .....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	
<b>I. LES ANTIBIOTIQUES .....</b>	<b>2</b>
I.1. GENERALITES .....	2
I.2. L'ANTIBIORESISTANCE .....	2
I.2.1. FACTEURS FAVORISANTS L'ANTIBIORESISTANCE .....	3
I.2.2. MISE EN EVIDENCE DE L'ANTIBIORESISTANCE .....	3
I.2.3. TYPES DE LA RESISTANCE .....	3
I.2.4. MECANISMES DE RESISTANCE .....	4
I.2.5 EPIDEMIOLOGIE DE LA RESISTANCE BACTERIENNE .....	6
I.3. MODALITES DE PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUE .....	7
I.3.1. INDICATIONS D'UNE ANTIBIOTHERAPIE .....	7
I.3.2. LES DIFFERENTS TYPES D'ANTIBIOTHERAPIE .....	8
I.3.3. CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE .....	8
I.3.3.1. CRITERES BACTERIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES .....	8
A- Détermination de(s) bactérie(s) en causes .....	8
B- Détermination de la sensibilité des germes .....	9
C- Spectre d'activité .....	9
D- Notion d'absorption et de diffusion .....	10
E- Demi-vie sérique .....	10

F- Voie d'élimination .....	10
G- Posologie et durée totale du traitement .....	10
H- Voie d'administration .....	11
I.3.3.2. CRITERES INDIVIDUELS .....	11
A- Grossesse .....	11
B- Nouveau-né et nourrisson .....	11
C- Immunodéprimés et tarés .....	12
I.3.3.3. CHOIX D'UNE ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUE .....	12
I.4. EFFICACITE D'UNE ANTIBIOTHERAPIE .....	13
 <b>II. LE PALUDISME .....</b>	<b>13</b>
II.1. EPIDEMIOLOGIE .....	13
II.1.1.Agents pathogènes et vecteur .....	13
II.1.2.Répartitions géographiques .....	15
II.2. LA RESISTANCE AUX ANTIPALUDEENS .....	18
II.2.1.GENERALITES .....	18
II.2.2.RESISTANCE A LA CHLOROQUINE .....	18
II.2.3.RESISTANCE AUX AUTRES ANTIPALUDEENS .....	19
II.2.4.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUE DE LA RESISTANCE PARASITAIRE .....	19
II.2.5.FACTEURS DE RISQUE DE RESISTANCE AUX ANTI PALUDEENS .....	21
II.3. STRATEGIE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME A MADAGASCAR.	21
II.3.1. DIAGNOSTIC DU PALUDISME .....	22
II.3.1.1.Clinique .....	22

II.3.1.2.Parasitologique .....	22
A. Microscopie conventionnelle .....	22
B. Test de Diagnostic Rapide .....	23
II.3.2. TRAITEMENT .....	23
II.3.2.1. LES ANTIPALUDIQUES .....	23
A. Schizonticides érythrocytaires .....	23
B. Schizonticides intra-hépatique .....	23
C. Gamétocytocides .....	23
D. Les associations d'antipaludiques à effet synergique .....	24
II.3.2.2. INDICATIONS .....	24
A. PROPHYLAXIE .....	24
A.1. Lutte anti-vectorielle .....	24
A.2. Chimio prophylaxie .....	25
B. CURATIF .....	25
B.1. Paludisme simple .....	25
B.2. Paludisme grave .....	26

## DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

<b>I. MATERIELS ET METHODE .....</b>	<b>27</b>
I.1. CADRE DE L'ETUDE .....	27
I.2. TYPE DE L'ETUDE .....	27
I.3. POPULATION D'ETUDE .....	27
a - recrutement .....	27
b - critères d'inclusion .....	28
c - critères d'exclusion .....	28
I.4. PARAMETRES A ETUDIER .....	28

I.5. REMARQUES .....	29
I.6. TRAITEMENT DES DONNEES .....	30
<b>II. LES RESULTATS .....</b>	<b>31</b>
II.1. REPARTITION SELON L'AGE .....	31
II.2. REPARTITION SELON LE SEXE .....	32
II.3. REPARTITION SELON L'INTERVALLE ENTRE LE DEBUT DES SIGNES ET LA PREMIERE CONSULTATION .....	33
II.4. REPARTITION SELON LE TYPE ET LE LIEU DE LA CONSULTATION .....	34
II.5. REPARTITION SELON LA PRESENCE DE FIEVRE COMME MOTIF DE CONSULTATION .....	35
II.6. REPARTITION SELON L'INTERROGATOIRE .....	36
II.7. REPARTITION SELON LA PRISE DES PARAMETRES .....	39
II.8. REPARTITION SELON L'EXAMEN PHYSIQUE .....	42
II.9. REPARTITION SELON LA DUREE DE LA CONSULTATION.....	45
II.10. REPARTITION SELON LA PERTINENCE DE L' EXAMEN CLINIQUE .....	46
II.11. EXAMEN PARACLINIQUE .....	47
II.12. REPARTITION SELON LES MOLECULES D' ANTIBIOTIQUES PRESCRITES .....	48
II.13 REPARTITION SELON LES MOLECULES D' ANTIPALUDEENS PRESCRITES .....	49
II.14. REPARTITION SELON LES ASSOCIATIONS D' ANTI-INFECTIEUX .....	50
II.15. REPARTITION SELON LA POSOLOGIE .....	51
II.16. REPARTITION SELON LA DUREE TOTALE DE TRAITEMENT.....	52
 <b>COMMENTAIRES ET DISCUSSION</b>	
<b>COMMENTAIRES ET DISCUSSION .....</b>	<b>53</b>
I. TAUX DE PRESCRIPTION D'ANTI-INFECTIEUX .....	53

II. EPIDEMIOLOGIE .....	53
III. DUREE DE L'INTERVALLE ENTRE LE DEBUT DES SIGNES ET DE LA CONSULTATION .....	54
IV. LE LIEU ET LE TYPE DE CONSULTATION.....	54
V. LA PRESENCE DE FIEVRE COMME MOTIF DE CONSULTATION....	55
VI. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE .....	55
VI.1. Interrogatoire .....	55
VI.2. Prise de paramètres .....	56
VI.3. Examen physique .....	57
VI.4. Les examens paracliniques .....	57
VI.5. La durée de la consultation .....	58
VI.6. La pertinence de l'examen clinique .....	58
VII. LA PRESCRIPTION D'ANTI-INFECTIEUX.....	59
VII.2. Les antibiotiques .....	59
VII.2. Les antipaludéens .....	60
VII.3. Les associations d'anti-infectieux .....	61
VII.4. La posologie .....	62
VII.5. La durée de traitement .....	66
SUGGESTIONS .....	67
CONCLUSION.....	69
ANNEXE	
BIBLIOGRAPHIE	

## LISTE DES FIGURES

	pages
Figure 1 : mécanisme de la résistance aux antibiotiques .....	6
Figure 2 : répartition géographique du paludisme dans le monde .....	15
Figure 3 : répartition géographique du paludisme à Madagascar .....	17
Figure 4 : répartition géographique de la chloroquinorésistance dans le monde ...	20
Figure 5 : répartition selon le tranche âge .....	31
Figure 6 : répartition selon le sexe .....	32
Figure 7 : répartition selon la durée d'intervalle entre le début des signes et la première consultation en jours .....	33
Figure 8 : répartition selon la consultation .....	34
Figure 9 : répartition selon la présence de fièvre.....	35
Figure 10 : répartition selon la durée de la consultation.....	45
Figure 11 : répartition selon la pertinence de l'examen clinique .....	46
Figure 12 : répartition selon la pertinence clinique par rapport aux types et aux lieux de consultation .....	46
Figure 13 : répartition selon la prescription d'examen paraclinique .....	47
Figure 14 : répartition selon les molécules d'antibiotiques prescrites .....	48
Figure 15 : répartition selon les molécules d'antipaludéens prescrites .....	49
Figure 16 : répartition selon la fréquence d'association d'anti-infectieux.....	50
Figure 17 : répartition selon la durée totale de traitement .....	52

## LISTE DES TABLEAUX

pages

Tableau I	: représentation de l'interrogatoire selon le cabinet consulté .....	36
Tableau II	: représentation de l'interrogatoire selon le médecin consulté .....	37
Tableau III	: représentation de l'interrogatoire selon le type de la consultation ....	38
Tableau IV	: représentation de la prise de paramètres selon le cabinet consulté...	39
Tableau V	: représentation de la prise de paramètres selon le médecin consulté ...	40
Tableau VI	: représentation de la prise de paramètres selon le type de la consultation .....	41
Tableau VII	: représentation de l'examen physique selon le cabinet consulté .....	42
Tableau VIII	: représentation de l'examen physique selon le médecin consulté.....	43
Tableau IX	: représentation de l'examen physique selon le type de consultation ...	44
Tableau X	: répartition selon la posologie des molécules prescrites .....	51

## **LISTES DES ABREVIATION**

ACT : Artemisinin Combination Therapeutic

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DCI : Dénomination Commune Internationale

HRP2 : Histidin Rich Protein 2

LDH : Lactate Deshydrogenase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

TDR : Test de Diagnostic Rapide



## INTRODUCTION

Depuis leur découverte au 20<sup>e</sup> siècle, les anti-infectieux (antibactériens, antiparasitaires, antiviraux...) ont permis de réduire considérablement la morbi-mortalité de maladies infectieuses (1)(2)(6). Malheureusement, l'efficacité des anti-infectieux est de plus en plus menacée. Nombreuses souches de micro-organismes ont développé des résistances aux anti-infectieux usuels (3)(4)(5). L'émergence de la résistance met en danger la santé mondiale (8).

La montée de la résistance est liée essentiellement à un usage abusif des anti-infectieux (7). La vitesse de propagation des microbes résistants dans notre environnement impose un grand changement de comportement en matière de prescription d'anti-infectieux.

A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée sur la prescription d'anti-infectieux extrahospitaliers à Madagascar. Pourtant, les conséquences de la mauvaise utilisation des anti-infectieux concernent tous les pays du monde.

Notre objectif dans ce travail consiste à évaluer la pertinence des prescriptions d'anti-infectieux par les médecins de ville avant l'admission au service de maladies infectieuses de l'hôpital Joseph Raseta de Befelatanana. Pour notre étude on s'intéressera seulement sur la prescription d'antibiotiques et d'antipaludéens.

Notre travail comportera trois parties :

- La première partie sera consacrée aux revues de la littérature ;
- Dans la deuxième partie la présentation de l'étude proprement dite avec la méthodologie et les résultats ;
- La troisième partie sera consacrée aux discussions et avant de terminer notre travail par la conclusion, nous allons proposer quelques suggestions.

## **PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE**

## I. ANTIBIOTIQUES

### I.1. GENERALITES

On appelle antibiotique toute substance chimique, quelle que soit son origine (naturelle ou artificielle), qui agit spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (9)(10)(2). Certains antibiotiques tuent les germes (bactéricides) ; d'autres empêchent seulement la multiplication des bactéries (bactériostatiques). Les antibiotiques sont actuellement classés en 15 groupes (10). **(Voir annexe 1)**

Les bactéries sont des êtres vivants. Ils évoluent et sont capables de modifier leurs gènes pour faire face à diverses situations perturbants leur développement (réactions immunitaires, effets du traitement...).

Selon l'OMS, depuis 1998 le phénomène de résistance aux anti-infectieux est devenu un problème majeur de santé publique dans le monde (11). L'augmentation de la résistance rend la maladie plus prolongée et potentiellement mortelle. Cela conduit à une augmentation de la prescription d'antibiotiques, une diminution de l'éventail de l'arsenal thérapeutique (choix limité d'antibiotiques), un allongement des durées de traitement et d'hospitalisation. Tout ceci va engendrer une majoration des coûts d'hospitalisation, une augmentation de la morbidité et de la mortalité des patients infectés par ces germes résistants (8).

### I.2 L'ANTIBIORESISTANCE (6) (10) (12)

L'antibiorésistance est définie comme la croissance d'une souche bactérienne en présence d'une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe la majorité des souches de la même espèce.

### **I.2.1 Facteurs favorisant l'antibiorésistance (13)**

L'émergence de la résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel favorisée par l'utilisation abusive de ces médicaments (15) et accélérée par leur utilisation inappropriée.

### **I.2.2 Mise en évidence de l'antibiorésistance**

La résistance s'exprime, cliniquement et/ou paracliniquement (microbiologie, imagerie, anatomopathologie...), par l'échec d'un traitement bien adapté. En pratique, la sensibilité d'un germe à un antibiotique est évaluée par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) et de la concentration minimale bactéricide (CMB). La CMI est la concentration minimale d'antibiotique inhibant la croissance bactérienne *in vitro* en milieu liquide. Elle détermine la bactériostase et peut être évalué par l'antibiogramme. La CMB est la concentration minimale bactéricide laissant un nombre de bactéries survivantes égal ou inférieur à 0,01 % d'un inoculum bactérien standardisé à  $10^6$ . Un antibiotique est dit «bactéricide» quand la CMI est proche de la CMB.

Le résultat de la CMI permet de classer la sensibilité d'un germe à un antibiotique donné en 3 catégories :

- Une bactérie est dite «sensible» à l'antibiotique testé lorsque la CMI est nettement inférieure aux concentrations humorales obtenues avec un traitement à doses thérapeutiques non toxiques.
- Une bactérie est dite «résistante» lorsque la concentration d'antibiotique capable de l'inhiber (CMI) est trop élevée pour être atteinte *in vivo* et en thérapeutique.
- Si la CMI de l'antibiotique testé se situe entre ces deux extrêmes, la sensibilité de la bactérie est dite «intermédiaire».

### **I.2.3 Types de la résistance**

Les bactéries sont présentes depuis environ 3,5 milliards d'années. Durant cette période, la population microbienne a survécu à de nombreux phénomènes:

l'accumulation d'oxygène dans l'atmosphère (exerçant une pression de sélection sur la flore anaérobie), l'exposition à de nombreux produits comme les déchets industriels, les pesticides, les herbicides et l'introduction des antibiotiques. Les bactéries ont survécu grâce à leur faculté permettant de modifier leur propre matériel génétique, de muter rapidement, d'intégrer, d'exprimer et de disséminer des gènes exogènes à l'origine de leur résistances aux diverses agressions qu'ils subissent. L'émergence et l'augmentation de l'incidence de la résistance bactérienne en milieu hospitalier est un sujet largement débattu depuis une décennie et ce dans de nombreux pays. En date d'aujourd'hui, cette problématique s'est largement étendue à la communauté extrahospitalière. Il en résulte de sérieux problèmes de santé publique à une époque où l'on espérait avoir dominé les maladies infectieuses (16).

La résistance peut être naturelle ou acquise.

La résistance naturelle est une insensibilité innée à un ou plusieurs anti-infectieux, elle est propre aux bactéries d'une même espèce. Exemple résistance naturelle de la *Listeria* aux céphalosporines, les streptocoques et les aminosides. C'est à partir de cette résistance naturelle que définit le spectre d'activité des antibiotiques.

La résistance acquise est une insensibilité par modification d'un de gènes bactériens favorisée surtout par la pression de sélection due à l'action des antibiotiques (mutation aléatoire) ou par échange avec une bactérie résistante du gène qui confère la résistance.

#### **1.2.4 Les mécanismes de la résistance**

Les mécanismes de la résistance peuvent être de différentes natures:

- sécrétion d'une enzyme détruisant ou inactivant l'antibiotique (exemple : bêtalactamase),
- modification ou diminution de l'affinité de la cible d'action de l'antibiotique (exemple : modification des protéines liant la pénicilline (ou PLP) et pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines),
- diminution de la perméabilité membranaire (porines) à l'antibiotique,
- mécanismes d'efflux.

Plusieurs mécanismes de résistance peuvent être présents simultanément dans une même souche bactérienne.

L'information génétique qui induit la résistance résulte soit d'une mutation chromosomique, soit de l'acquisition d'un plasmide ou d'un transposon.

- En clinique, 80 à 90 % des résistances acquises sont d'origine plasmidique (bacilles à Gram négatif, staphylocoques). La résistance plasmidique est transférable d'une bactérie à l'autre (au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes) et concerne souvent plusieurs familles d'antibiotiques (le plasmide comportant plusieurs gènes de résistance) telles les Béta-lactamines, les aminosides, les tétracyclines, les phénicolés, les sulfamides. Ce mécanisme épargne souvent certaines familles d'antibiotiques tels les polypeptidiques, les quinolones, les rifamycines, la fosfomycine, les nitrofuranes.

- La mutation chromosomique est beaucoup plus rare: elle ne s'exerce que vis-à-vis d'une seule famille d'antibiotique et n'est, en principe, pas transférable d'une espèce bactérienne à l'autre. Le taux de mutation est très variable d'une famille antibiotique à l'autre ; il est particulièrement élevé pour les quinolones, les rifamycines, la fosfomycine, l'acide fusidique. Ainsi, ces antibiotiques ne devraient pas être utilisés en monothérapie plus particulièrement dans certaines situations qui favorisent cette mutation. Les résistances naturelles sont toujours chromosomiques.

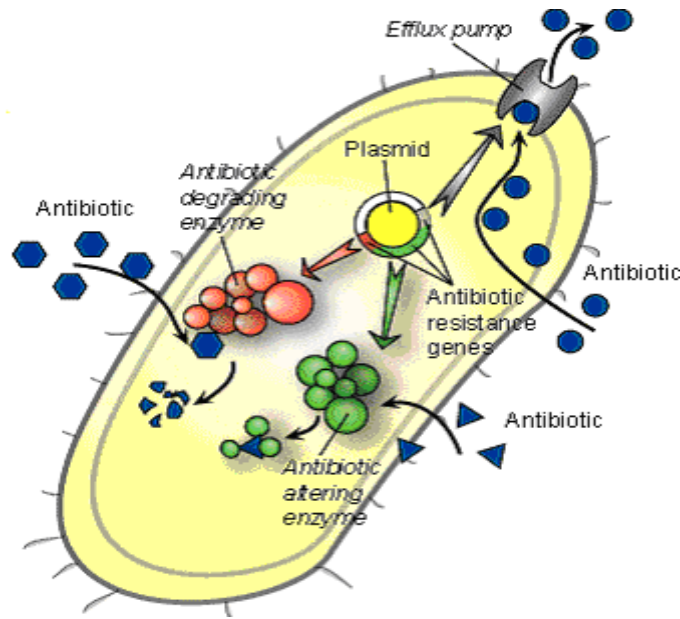


Figure1 : mécanisme de la résistance aux antibiotiques. (35)

### I.2.5 Épidémiologie de la résistance bactérienne

La résistance bactérienne aux antibiotiques a augmenté dans des proportions inquiétantes dans le monde mettant en jeu la validité de l'arsenal thérapeutique disponible. Des données ont montré qu'en France 50% des souches de staphylocoques aureus sont résistantes à la méticilline avec diminution de la sensibilité à la vancomycine qui reste souvent le seul antibiotique efficace (18). Les bactéries multi-résistantes posent particulièrement un problème sur la prise en charge. Le phénomène de résistance s'observe également de plus en plus en pratique de ville (17). Dans les pays en développement, le problème de résistance aggrave la situation sanitaire déjà précaire. La tuberculose à elle seule tue 1,6 millions de personnes chaque année dont 98% vivent dans les pays en développement. Les données sur la résistance aux antituberculeux indiquent que 3,2% de tous les nouveaux cas sont résistants à plusieurs médicaments. Environ 70 millions de personnes seraient infectées par la tuberculose latente à bacilles multi résistantes. (20) (21)

Entre 3 et 18% des femmes enceintes qui fréquentent les centres prénatals en Afrique ont la syphilis. Toujours en Afrique, l'incidence et la prévalence des autres infections sexuellement transmissibles sont élevées, et selon certaines études ; parfois

jusqu'à 40% des personnes examinées ont la gonorrhée et/ou la chlamydiae. Alors que selon certains auteurs, la résistance du gonocoque à la pénicilline peut s'élever jusqu'à 90% en Asie, et dépasser 35% en Afrique sub-saharienne et dans les Caraïbes (19) (22).

Tout ceci nous montre l'importance du problème que pose la résistance aux antibiotiques dont l'impact est beaucoup plus conséquent dans les pays en développement.

A Madagascar, en 1997, on a découvert de souches d'*Yersinia pestis* résistant à tous les antibiotiques recommandés par l'OMS (34).

La perte d'efficacité des molécules les plus accessibles et les moins coûteuses aussi a été notée: c'est le cas de la pénicilline G et des cyclines vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* (respectivement 84 et 65% de résistance); les cyclines vis-à-vis des streptocoques (80%); l'ampicilline mais aussi le cotrimoxazole et les phénicolés vis-à-vis d'*Escherichia coli* (respectivement 60%, 60% et 28% de résistance) et *Shigella sp.* (77%, 83% et 71%) (23).

L'évolution de la résistance est due principalement au mésusage de l'antibiotique c'est-à-dire son utilisation inappropriée. L'inadéquation peut concerner soit l'indication, soit la posologie, la voie d'administration et la durée du traitement. L'utilisation rationnelle des antibiotiques est donc essentielle. Elle repose sur la connaissance des produits utilisés, l'analyse de l'infection à traiter, la prise en compte du terrain sur laquelle elle survient, l'épidémiologie bactérienne et l'évolution des résistances.

### I.3 MODALITES DE PRESCRIPTION D'ANTIBIOTIQUE (10)

#### I.3.1 Indication d'une antibiothérapie

La prescription d'antibiotique doit être justifiée c'est-à-dire lorsqu'elle apporte un bénéfice prouvé sur le plan individuel (ou éventuellement collectif), en termes de morbidité, de mortalité ou de transmissibilité.



### **I.3.2 Les différents types d'antibiothérapie**

L'antibiothérapie peut être prophylactique, ou curative, ou probabiliste. L'antibiothérapie prophylactique, appelée aussi préventive, vise à prévenir l'installation d'une infection si ce risque est justifiée.

L'antibiothérapie est dite curative lorsqu'elle sert à traiter une infection bactérienne documentée.

Enfin l'antibiothérapie probabiliste appelée également empirique ou présomptive vise à traiter les infections présumées bactériennes sans preuve bactériologique (25). L'antibiothérapie probabiliste peut être prescrite en urgence au cours d'un état infectieux présumé d'origine bactérienne avec des signes de gravité. Dans ce cas, l'antibiotique sera adapté secondairement lorsque la documentation bactériologique est connue.

### **I.3.3 Choix de l'antibiotique (24)**

La prescription d'antibiotique que ce soit hospitalière ou en pratique de ville doit être rationnelle. Ainsi, le choix de l'antibiotique doit prendre en compte des critères bien établis.

#### **I.3.3.1 Critères bactériologiques et pharmacologiques**

##### ***A. Détermination de(s) bactérie(s) en cause***

Les prélèvements bactériologiques ont pour objectif d'isoler et d'identifier les bactéries responsables d'une infection. Ils doivent être réalisés dans des bonnes conditions pour éviter les souillures et surtout réalisé avant toute antibiothérapie. Ces prélèvements à visée bactériologique sont indiqués quand l'infection est sévère et/ou si les bactéries pouvant être responsables sont variées et/ou de sensibilité inconstante aux antibiotiques (endocardite, méningite, collections suppurées diverses, infections de l'immunodéprimé, tuberculose, infections nosocomiales, malades porteurs de matériel étranger).

Néanmoins, les praticiens, surtout les médecins de ville, en traitement ambulatoire peuvent être emmenés à prescrire une antibiothérapie sans preuve bactériologique donc probabiliste. Une bonne et rigoureuse démarche diagnostique est impérative pour arriver à une bonne prescription qu'il s'agit d'une antibiothérapie ou autres prise en charge. La nature de la bactérie pourrait être évoquée sur des faisceaux d'arguments anamnestiques et cliniques. Les données anamnestiques renseignent sur le terrain, l'éventuel contag, et la porte d'entrée ou les points d'appel infectieux. L'examen clinique doit être minutieux et complet. Il recherchera ou confirmera le ou les foyer(s) infectieux suspectés lors de l'interrogation. Souvent des examens paracliniques simples tels que la radiographie thoracique, BU (bandelette urinaire), Test de Diagnostic Rapide (TDR : streptotest...) aident rapidement à la décision thérapeutique.

### ***B. Détermination de la sensibilité des germes***

La prescription est aisée si le germe est identifié et on a un résultat d'antibiogramme. Par contre, le choix de l'antibiotique empirique exige une bonne connaissance à la fois des propriétés pharmacologiques (pharmacodynamie, pharmacocinétique) de la molécule, des données épidémiologiques sur la résistance aux antibiotiques du germe présumé en cause. La molécule est choisie au mieux selon le type d'infection et aux recommandations d'expert.

### ***C. Spectre d'activité***

On privilégie autant que possible les antibiotiques à spectre étroit. Les antibiotiques à large spectre (en association ou non) sont fortement inducteurs de résistance bactérienne du faite de l'importance de la pression de sélection que ceux-ci engendrent sur les flores commensales. Leur emploi doit être ainsi limité et bien codifié.

### ***D. Notion d'absorption et de diffusion***

Les critères d'absorption et de diffusion influence le choix et l'efficacité de l'antibiotique au niveau du foyer infectieux. Certains sites sont plus difficiles d'accès pour les antibiotiques comme les méninges, l'œil, l'endocarde, l'os et la prostate.

### ***E. Demi-vie sérique***

La demi-vie sérique permet de préciser l'intervalle d'administration de l'antibiotique; prenons le cas de la famille de bêta-lactamines qui a une demi-vie courte nécessitant ainsi une administration pluriquotidienne sauf la céftriaxone.

### ***F. Voie d'élimination***

La voie rénale et la voie hépatique constitue les principales voies d'élimination des antibiotiques. Cela permet également d'adapter la dose en cas d'anomalie de ces organes comme dans le cas de l'utilisation de gentamycine au cours de l'insuffisance rénale.

### ***G. Posologie et durée totale du traitement***

La posologie et la durée totale du traitement devraient être basées sur la sévérité et les recommandations pratiques de bon usage des antibiotiques. Il est toujours nécessaire d'utiliser une posologie suffisante pour éviter le sous dosage.

La durée du traitement a une finalité propre: aboutir à la guérison complète de la maladie. La durée du traitement est extrêmement variable selon le germe, la localisation infectieuse et le terrain. Les durées de traitement sont souvent codifiées à partir des résultats d'essais thérapeutiques et d'études cliniques.

## ***H. Voie d'administration***

Diverses voies d'administration d'antibiotiques sont possibles; mais le choix doit être mûrement réfléchi.

La voie intraveineuse est la voie d'administration de référence pour les infections graves car elle évite les aléas de l'absorption et permet d'obtenir rapidement des concentrations élevées.

La voie orale doit être la voie préférentielle en cas d'infection peu sévère.

La voie intra musculaire n'est pas utilisable pour tous les antibiotiques et nécessite de vérifier l'absence de trouble de l'hémostase et d'un traitement anticoagulant. Elle peut être utilisée avec des antibiotiques à demi-vie longue pour des durées limitées du fait des problèmes de tolérance.

La voie sous-cutanée peut être utilisée pour certains antibiotiques, mais expose à des risques de sur- ou de sous-dosage du fait d'une grande variabilité interindividuelle en termes de résorption.

Les indications d'administration locale d'antibiotiques sont très limitées : otites externes, infections conjonctivales, dermatologiques, vaginales.

### **I.3.3.2 Critères individuels**

#### ***A. Grossesse***

Certains médicaments sont tératogènes chez la femme enceinte ou toxiques sur le fœtus. Le prescripteur doit prendre en considération aussi sur l'augmentation du volume de distribution au cours de la grossesse, mais observée aussi au cours de l'ascite et de l'œdème.

#### ***B. Nouveau-nés et nourrisson***

Certains antibiotiques sont contre-indiqués chez les nouveau-nés et nourrisson comme les cyclines et les quinolones.

### *C. Chez les immunodéprimés et tarés*

En cas de neutropénie, d'hémopathie maligne, de traitement immunosuppresseur, de corticothérapie, d'éthylisme chronique, l'âge avancé, le diabète déséquilibré, soit du fait de la présence d'une pathologie sous-jacente susceptible de se décompenser (insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque...), on privilégie les antibiotiques bactéricides, à spectre large, ou des associations d'antibiotiques pour élargir le spectre. Pour eux, les infections sont à considérer comme grave du fait de la faiblesse de défense du système immunitaire chez les immunodéprimés et du risque potentiel de mortalité chez les sujets tarés.

#### I.3.3.3. Choix d'une association d'antibiotiques

L'association doit avoir comme but: la guérison de l'infection, tout en évitant l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux, et enfin une bonne tolérance.

L'association permet l'obtention d'une bactéricidie accrue (recherche d'un effet synergique) ; et/ou l'élargissement du spectre antibactérien (traitement d'urgence des infections sévères).

De tous ces arguments cités ci-dessus, isolés ou associés découlent les indications d'une association d'antibiotiques qui seront à décider : selon la bactérie responsable et ou l'antibiotique (mycobactérie, *Staphylococcus aureus* et rifampicine ...) ; selon le site de l'infection (endocardite, infection neuroméningée ...); selon le terrain sous-jacent (patient en état critique, neutropénique...)

Cependant une monothérapie est la règle pour les infections courantes rencontrées en pratique de ville.

#### I.4. EFFICACITE D'UNE ANTIBIOTHERAPIE

Elle se juge principalement :

- sur l'amélioration clinique rapide (disparition de la fièvre et des signes cliniques en rapport avec l'infection)
- sur la stérilisation des prélèvements bactériologiques
- sur la normalisation des anomalies biologiques hématologiques
- sur la disparition des anomalies en imagerie médicale

L'échec d'une antibiothérapie est habituellement défini par la persistance des signes locaux et généraux de l'infection après 48 à 72 heures de traitement à concentration efficace, l'apparition d'une nouvelle localisation septique ou l'extension locale ou générale (emboles septiques) de l'infection et la persistance de la ou des même(s) bactérie(s) malgré une antibiothérapie jugée initialement adaptée. La rechute est définie par la réapparition, après l'arrêt du traitement, du syndrome infectieux et de la même bactérie. L'absence de rechute est le seul critère absolu de guérison d'une infection.

## II. LE PALUDISME

### II. 1. EPIDEMIOLOGIE

#### II.1.1 Agents pathogènes et vecteur (26)

Le paludisme est l'une des maladies parasitaires la plus répandue dans le monde. Depuis près de cent ans, cette maladie endémique fait près de 2,7 millions de mort dans les pays d'Afrique (27). Le paludisme est provoqué par des protozoaires du genre *Plasmodium*. On a recensé cinq espèces dont :

- *Plasmodium falciparum*,
- *Plasmodium malariae*,
- *Plasmodium ovale*

- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium knowlesi* (Asie) (31)

Seul le *Plasmodium falciparum* est responsable de paludisme grave mortel mais aussi à l'origine souvent des phénomènes de résistances aux antipaludéens.

L'anophèle femelle constitue le vecteur de la maladie.

### II.1.2 Répartition géographique

La transmission du paludisme est élevée dans toute la zone intertropicale entre le 30° de latitude Nord et le 30° de latitude Sud (32) :

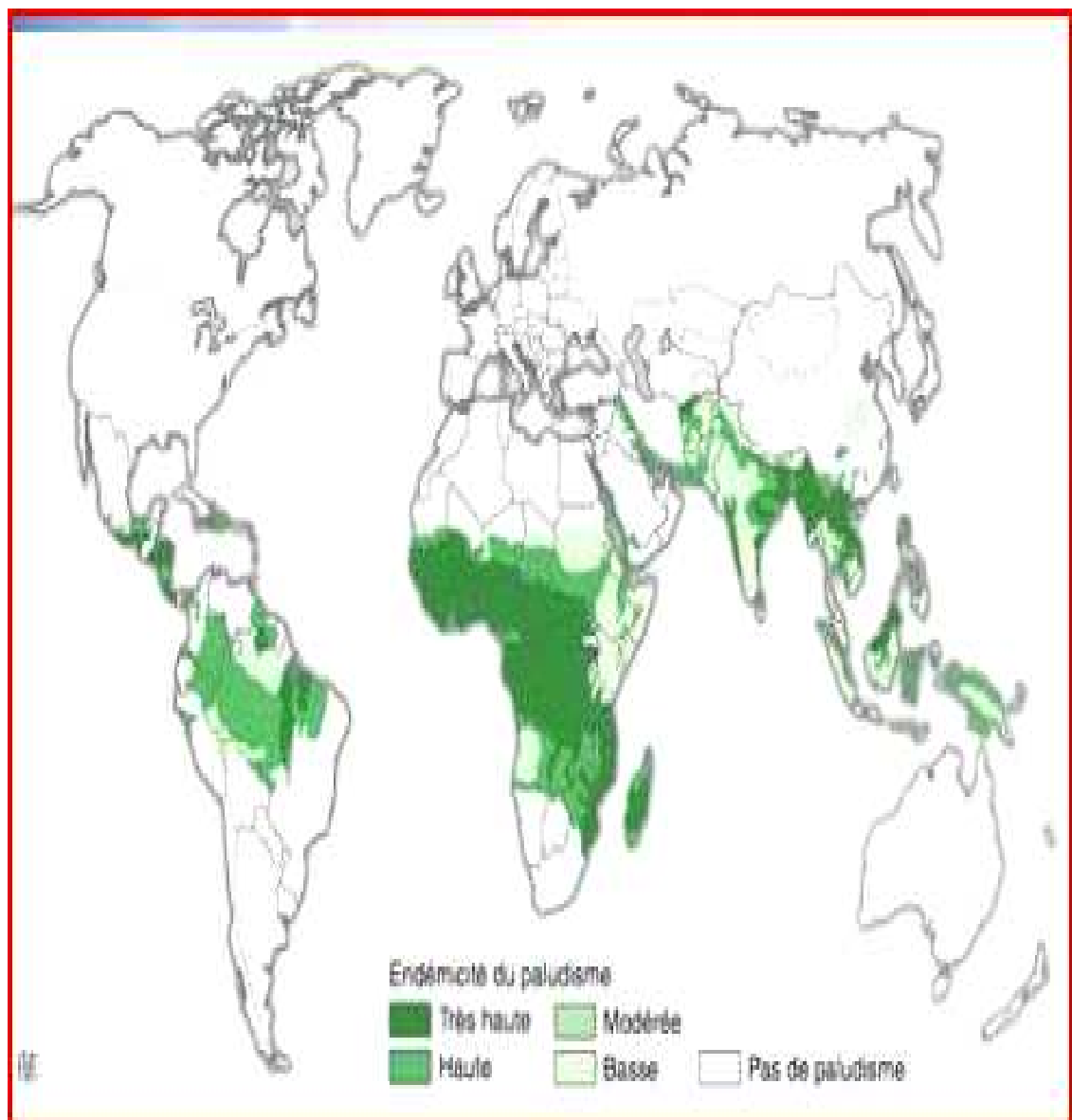


Figure 2 : répartition géographique du paludisme dans le monde.



Deux profils épidémiologiques sont décrits à Madagascar (27) (30):

- Paludisme stable à transmission pérenne le long des côtes où vit plus de la moitié de la population du pays (9 sur les 18 millions d'habitants). La prémunition dans la population adulte est considérable. Ce sont surtout les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes qui sont les plus vulnérables.
- Paludisme instable à transmission saisonnière sur les Hautes Terres Centrales et dans le sud subdésertique. L'immunité acquise est insuffisante. Toute la population est à risque et les épidémies peuvent survenir avec un fort taux de mortalité.

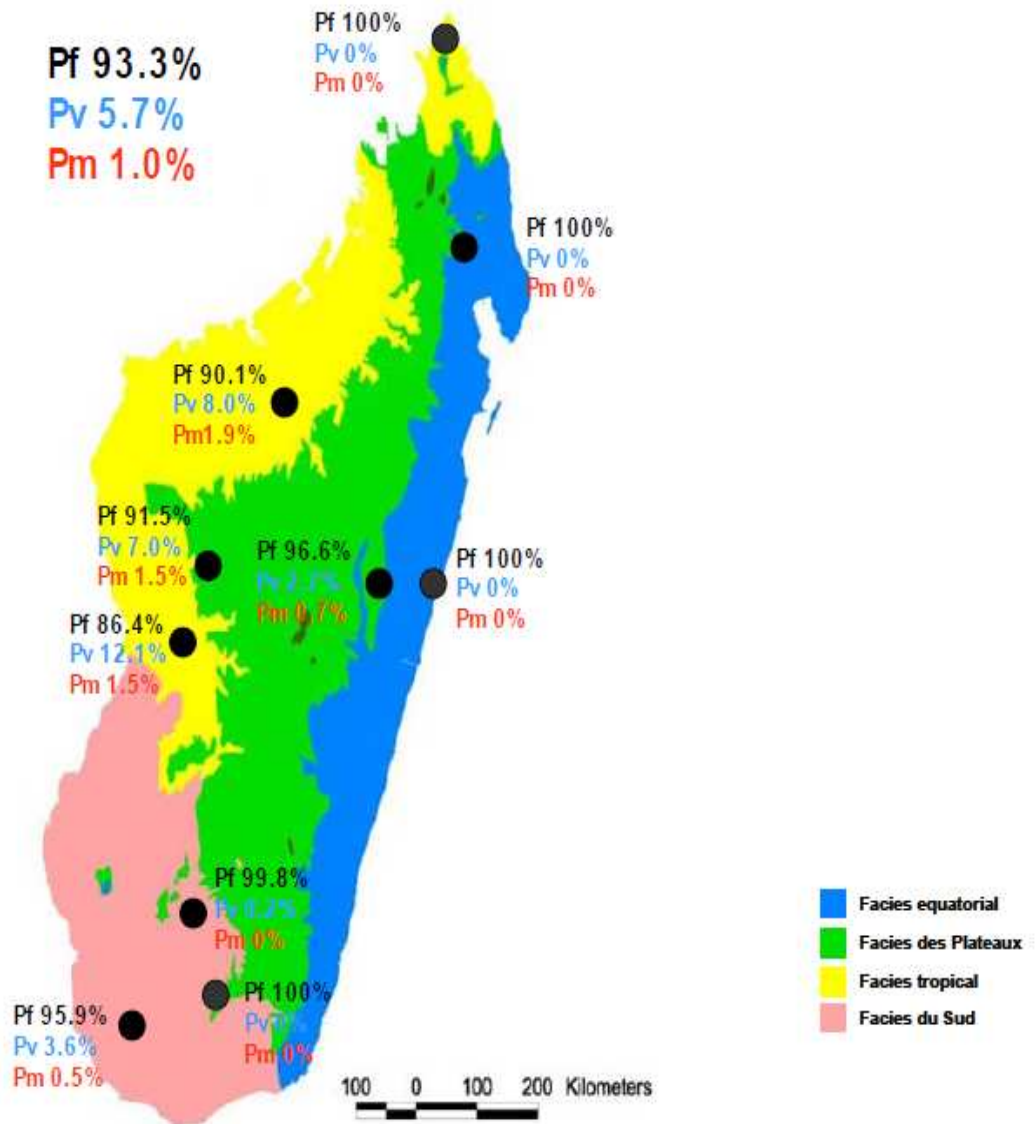


Figure 3 : répartition géographique du paludisme à Madagascar.

## II.2. LA RESISTANCE AUX ANTIPALUDEENS (28)

### II.2.1 Généralités

La résistance est apparue contre toutes les classes d'antipaludiques à l'exception, jusqu'à présent, des dérivés de l'artémisinine. Cette résistance a augmenté la charge de morbidité mondiale due au paludisme et constitue une menace importante pour la lutte qui vise à éradiquer ce fléau. L'utilisation très répandue et sans discernement des antipaludiques exerce une forte pression de sélection sur les plasmodies qui développent alors des taux de résistance élevés. La résistance pourrait être prévenue en associant des antipaludiques ayant différents mécanismes d'action et en garantissant ainsi des taux de guérison satisfaisant. (32)

### II.2.2 Mécanisme de la résistance à la chloroquine

La chloroquino-résistance est définie par la persistance de parasites asexués dans les hématies du patient au bout de septième jour d'un traitement à la chloroquine bien conduit. (26)

Le mécanisme de résistance du *P. falciparum* à la chloroquine est bien clair. La chloroquine agit sur le parasite à son stade intra-érythrocytaire. Dans le globule rouge, le Plasmodium digère l'hémoglobine en libérant la molécule d'hème, hautement toxique. Pour éviter cette toxicité, le parasite provoque la polymérisation de l'hème en cristaux inertes d'hémozoïne. Dans cette vacuole digestive créée par le Plasmodium à l'intérieur du globule rouge, la chloroquine s'oppose à la cristallisation et forme avec l'hème un complexe toxique qui détruit le parasite. La résistance du parasite repose sur l'expulsion de la chloroquine en dehors de la vacuole. Cette expulsion se fait par transport actif consommant de l'énergie par l'intermédiaire d'une molécule de la membrane de cette vacuole. La molécule est connue sous l'acronyme PfCRT (*Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter). Le déterminant de la résistance à la chloroquine est localisé dans le segment 36 kb du chromosome 7 de *Plasmodium falciparum*. A l'intérieur de ce segment, le gène *pfcr*t codant pour la protéine PfCRT a un rôle déterminant pour l'expulsion de la chloroquine hors de la vacuole (29).

### II.2.3 La résistance aux autres antipaludiques

- ***Pyriméthamine et sulfadoxine*** : la résistance se fait par accumulation rapide de mutation tels la résistance à la pyriméthamine par mutations ponctuelles sur le gène de la dihydrofolate réductase (dhfr S108N, N51I et C59R) ; la résistance à la pyriméthamine et au cycloguanil par la survenue de la mutation dhfr I164L ; la résistance à la sulfadoxine par mutations au niveau du gène de la dihydroptéroate synthase (dhps). Les plus associées à la résistance in vivo sont dhps A437G et K540E.
- ***Méfloquine*** : polymorphisme des gènes de résistance tels l' amplification du gène pfmdr1.
- ***Quinine*** : résistance confirmée rare, implication de gènes tels que pfmdr1 et pfcr1 dans la baisse de sensibilité à la quinine. Découverte récente de natrium/hydrogen exchanger (PfHNE), microsatellite de Plasmodium falciparum également impliqué dans la baisse de sensibilité de P. falciparum à la quinine.
- ***Atovaquone*** : possibilité de mutations ponctuelles au niveau du cytochrome b.
- ***Artémisinine*** : aucun cas de résistance confirmé n'a encore été décrit.

### II.2.4. Données épidémiologiques de la résistance parasitaire

L'évaluation de la résistance en fonction de la parasitémie permet de définir trois seuils de résistance :

- résistance de stade RI : disparition des parasites au 7<sup>ème</sup> jour, suivie d'une réapparition
- résistance de stade RII : simple diminution de la parasitémie
- résistance de stade RIII : aucune diminution de la parasitémie

Selon l'OMS, les pays sont classés en trois groupes par rapport à son stade de chloroquino-résistance.

## Malaria 2009-2010 (source WHO 2008)

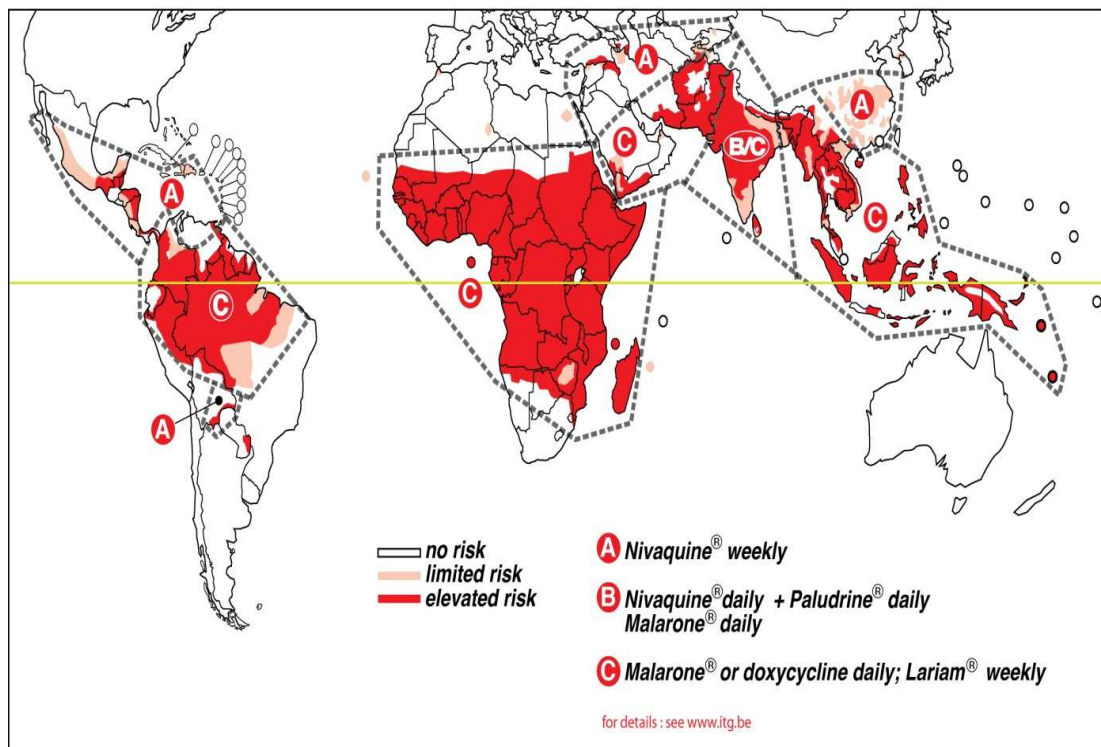


Figure 4 : répartition géographique de la chloroquinorésistance dans le monde.

**Zone A, pays du groupe 1 :** Risques généralement faibles et saisonniers ; pas de risques dans beaucoup de régions. *P. falciparum* est absent ou sensible à la chloroquine.

**Zone B, pays du groupe 2 :** Faible risque dans la plupart des régions. La Chloroquine seule protège contre le *P. vivax*. La Chloroquine avec du Proguanil donnera une protection contre le *P. falciparum* et pourra combattre la maladie si elle apparaît.

**Zone C, pays du groupe 3 :** Risque élevé dans la plupart des régions de cette zone en Afrique, sauf à haute altitude. Risque plus faible dans les régions d'Asie et d'Amérique, mais élevé dans les parties du bassin Amazonien. Multi-résistance dans la zone C de l'Asie, variable dans la zone C de l'Afrique et de l'Amérique.

L'OMS a rapporté en 2005 que la résistance à la chloroquine concerne 81 sur 92 pays (28).

Pour les autres antipaludéens, on a noté pour la quinine une résistance partielle limitée aux jungles d'Asie du sud-est et d'Amazonie, et pour la sulfadoxine-pyriméthamine une résistance observée au Cambodge en 1968, à Mayotte en 2004; pour l'halofantrine: quelques cas confirmés, dont un cas à Madagascar (1993). (26)

Jusqu'à présent Madagascar reste encore dans la zone de résistance 2, selon l'OMS (26).

### **II.2.5 Facteurs de risque de résistances des antipaludéens (33)**

- Pression médicamenteuse
- Non-observance aux antipaludiques
- Automédication
- Prescription irrationnelle des antipaludiques
- Absence ou non-respect des directives nationales
- Vente illicite des antipaludiques
- Concentration insuffisante du médicament
- Utilisation de monothérapie à demi-vie longue (pyriméthamine-sulfadoxine, méfloquine)
- Non-utilisation de combinaisons d'antipaludiques (polychimiothérapie)
- Antipaludiques de mauvaise qualité (contrefaçons, sous-dosage)
- Hétérogénéité génétique de *Plasmodium falciparum*
- Production rapide de gamétocytes porteurs du gène de résistance

### **II.3. STRATEGIE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME A MADAGASCAR (30)**

Depuis l'émergence des souches plasmodiales chloroquino-résistantes, chaque pays endémique, comme Madagascar a commencé à ériger des programmes de lutte contre le paludisme. Et ceci sous l'initiative de l'OMS en 1998 dans le projet « faire

reculer le paludisme ou roll back malaria» mis en place avec l'UNICEF, la Banque Mondiale et le PNUD.

### **II.3.1 Diagnostic du paludisme**

#### **II.3.1.1 Clinique**

Les premiers symptômes du paludisme ne sont pas spécifiques. Ce sont : des céphalées, une lassitude ou de la fatigue, une gêne abdominale et des douleurs musculaires et articulaires, suivies de fièvre, de frissons, de transpiration, d'anorexie, de vomissements et d'une aggravation du malaise.

Un malade présentant les symptômes mineurs peut évoluer en quelques heures vers un paludisme grave surtout si le *Plasmodium* responsable est le *falciparum*. Celui-ci se manifeste habituellement par un ou plusieurs des signes de gravité définis par l'OMS. **(Voir annexe 2)**

#### **II.3.1.2 Parasitologique**

Selon la recommandation de l'OMS et le programme national de lutte contre le paludisme à Madagascar une preuve parasitologique est recommandée avant le traitement sauf chez l'enfant de moins de 5 ans (32). Plusieurs méthodes sont possibles :

##### ***A- La microscopie conventionnelle***

Les techniques microscopiques conventionnelles (frottis mince, goutte épaisse) demeurent la référence en matière de diagnostic, elles nécessitent une méthodologie simple, mais précise et rigoureuse mais aussi un long apprentissage pour celui qui va faire la lecture des lames. La sensibilité est corrélée au temps d'observation (pour un frottis: lecture d'au moins 100 champs, en pratique 20 minutes) mais aussi souvent manipulateur-dépendant (expérience...) et à la densité parasitaire.

### ***B- Le test de diagnostic rapide***

La mise en évidence des antigènes parasitaires (HRP2, spécifique du *P falciparum* et LDH commune à toutes les espèces plasmodiales) par les tests rapides sur bandelettes réactives contenant un anticorps monoclonal (durée : 5 à 15 mn)

D'autres techniques fiables pour le diagnostic existent mais non pratiqués car non disponible citons quelques uns tels la technique microscopique par fluorescence, la biologie moléculaire (PCR).

## **II.3.2. Traitement**

### **II.3.2.1. Les antipaludiques**

#### ***A- Schizonticides érythrocytaires***

**Amino-4-quinoléines** : chloroquine, amodiaquine, pipéraqune

**Amino-alcools** : quinine, méfloquine, halofantrine, luméfantrine,

**Sesquiterpènes** : artémisinine et ses dérivés : dihydroartémisinine, artéméther, artèsunate ,

**Antimétabolites** : antifoliques : sulfadoxine, dapsonne ; antifoliniques : proguanil, pyriméthamine ; antibiotiques : cyclines ; analogues de l'ubiquinone : atovaquone.

#### ***B- Schizonticides intra-hépatiques***

**Amino 8 quinoléines** : primaquine, tafénoquine

**Antimétabolites** : proguanil, cyclines.

#### ***C- Gamétocides***

**Amino 8 quinoléines** : primaquine, tafénoquine.



### ***D- Associations d'antipaludiques à effet synergique***

L'action synergique schizonticide de plusieurs molécules permet d'augmenter l'efficacité des médicaments antipaludiques et d'obtenir une protection mutuelle des produits contre l'acquisition de résistance des plasmodies, essentiellement de *Plasmodium falciparum*.

Certaines de ces associations sont déjà anciennes :

- Quinine + tétracyclines
- Sulfadoxine + pyriméthamine
- Méfloquine + sulfadoxine + pyriméthamine
- Chloroquine + proguanil

Les nouveaux antimalariques sont tous associés, au moins en bithérapie :

- soit en associations fixes : atovaquone + proguanil ; chlorproguanil + dapsone ; artéméter + luméfantrine , artésunate + amodiaquine , artésunate + méfloquine
- soit en associations libres (2 sortes de comprimés) : artésunate + sulfadoxine/pyriméthamine , artésunate + amodiaquine , artésunate + méfloquine .

#### **II.3.2.1. Indications**

##### ***A. Prophylaxie***

##### **A.1. Lutte antivectorielle**

- aménagements de l'environnement destiné à diminuer le nombre de gîtes anophéliens,
- aspersions intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent,

- moustiquaires imprégnées d'insecticides (deltaméthrine, perméthrine) : outil majeur de prévention du paludisme au niveau communautaire, stratégie de lutte recommandée par l'OMS.
- port de vêtements imprégnés de perméthrine (utilisés par les armées)
- répulsifs (insecticides ou répellents).

#### A.2. Chimio prophylaxie (42)

La prophylaxie médicamenteuse est indispensable pour les zones à *Plasmodium falciparum*. Elle n'est pas efficace à 100%. Les modalités de prise (avant, pendant, après le séjour) et la durée de la chimio prophylaxie varient selon l'antipaludique utilisé et selon le terrain (enfant, grossesse...) et enfin le pays ou la région où la personne veut aller. Les recommandations sont consultables auprès du site de l'OMS : <http://www.who.int>

### ***B. Curatif***

#### B.1. Paludisme simple

Pour faire face au risque d'une résistance de *P. falciparum* aux monothérapies et pour améliorer l'efficacité du traitement, les combinaisons thérapeutiques antipaludiques sont désormais recommandées par l'OMS pour le traitement des cas de paludisme simple. Cette combinaison devrait être des associations médicamenteuses à base d'artémisinine (désignées par le sigle anglais ACT : Artemisinin Combination Therapeutic).

Les options thérapeutiques actuellement recommandées par l'OMS sont les suivantes (55) :

1. artéméther/luméfantrine
2. artésunate plus amodiaquine

3. artésunate plus SP (Sulfadoxine Pyriméthamine) (là où la SP a conservé une bonne efficacité)
4. amodiaquine plus SP, là où l'amodiaquine et la SP restent d'une bonne efficacité (région principalement limitée à l'Afrique de l'Ouest)
5. artésunate plus méfloquine, association complémentaire réservée aux zones à faible transmission.

Selon la Politique Nationale de Lutte contre le Paludisme à Madagascar (PNLP), les médicaments de première intention sont : l'Artésunate – Amodiaquine. Les médicaments de deuxième intention sont l'Arthéméter –Luméfantrine. A défaut de ces deux types d'association : Quinine + Cyclines. La durée de traitement est de trois jours dans les deux formes (3 jours) mais la posologie varie en fonction de l'âge. L'administration doit être rapide et efficace pour éviter le passage vers le paludisme grave.

## B.2. Paludisme grave

Devant la présence d'un seul des signes de gravité, la QUININE doit être le médicament de choix. Elle doit être administrée par voie intraveineuse en perfusion. En cas d'impossibilité de perfuser, la voie intramusculaire peut être utilisée. Selon le PNLPM à Madagascar, le traitement est initié par une dose de charge de 16 mg/ kg de quinine-base à passer en 4 heures suivies de la dose d'entretien de 8 mg/kg de quinine-base à passer en 4 heures toutes les 8 heures jusqu'à ce que le malade puisse prendre le médicament par voie orale. Puis, on passe à la voie orale de 10 mg/kg de quinine-base toutes les 8 heures pour compléter le traitement de 7 jours ou la combinaison Artésunate-Amodiaquine pendant 3 jours.

La dose de charge n'est plus indiquée si prise antérieure de Quinine en moins de 24 heures ou de Méfloquine les sept jours précédents. Si le traitement doit durer plus de 48 heures, il faut réduire la dose à 5 – 7 mg/kg à partir du troisième jour pour éviter un surdosage en quinine.

## **DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE**

## I. MATERIELS ET METHODE

### I.1. CADRE DE L'ETUDE

L'étude était réalisée dans le service de Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier Joseph Raseta Befelatanana- Centre Hospitalo - Universitaire d'Antananarivo.

C'est l'un des cinq services de Médecine Interne du Centre Hospitalier Joseph Raseta Befelatanana. Cette unité reçoit quotidiennement des malades venant directement du service des triages de l'hôpital. Elle dispose de sept chambres, comprenant chacune quatre lits.

Le personnel est constitué par :

- Un professeur agrégé de Maladie Infectieuse,
- Deux chefs de cliniques,
- Quatre médecins assistants,
- Une infirmière Major,
- Cinq infirmier(e) s,
- Une laborantine,
- Deux secrétaires,
- Quatre agents d'appuis,

### I.2. TYPE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique, dont la période de recrutements des cas a duré 3 mois allant du mois d'octobre au mois de décembre 2009.

### I.3. POPULATION D'ETUDE

#### I.3.1- Recrutements

Durant la période de l'étude, tous les patients hospitalisés dans le service des Maladies Infectieuses ayant eu des consultations médicales extrahospitalières préalables

étaient recrutés. A l'aide d'une fiche pré établie, les patients répondaient à des questionnaires dès leur admission dans le service. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche individuelle (**voir annexe 3**)

### **I.3.2- Critère d'inclusion :**

Ont été inclus dans notre étude: tout patient ayant reçu après consultation médicale (par un médecin libéral ou un médecin des centres de santé de base ou un médecin d'entreprise) un traitement antibiotique et/ou antipaludique pré-hospitalier.

### **I.3.3- Critère d'exclusion :**

Les patients ayant perdu l'ordonnance et ne se souvenant plus du détail de la consultation, du traitement prescrit avec leur posologie et la durée recommandées par le médecin qui les a consulté ont été exclus de notre étude.

## **I.4. PARAMETRES ETUDIES**

- âge
- sexe
- date de début de la symptomatologie,
- date de consultation
- date de la référence
- lieu d'exercice du médecin consultant pré-hospitalier (secteur privé ou publique), relation entre le médecin et le malade (médecin de famille, médecin traitant, ...),

- renseignements sur la démarche diagnostic : de l'interrogatoire à la prescription des examens paracliniques,
- durée de la consultation,
- les anti-infectieux prescrits : nom de la molécule, la posologie, et la durée du traitement,
- les signes de gravité à l'entrée,

### I.5. REMARQUES

Dans cette étude,

- a- La démarche diagnostic est considérée comme pertinente si le médecin a fait :
  - un interrogatoire sur l'histoire de la maladie, sur le(s) point(s) d'appel et les signes associés,
  - au moins le médecin a demandé une précision sur les antécédents (allergie, séjour en zone d'endémie palustre, contagé, pathologies sous-jacentes...),
  - prise au moins de la température et/ou de la tension artérielle et/ou de la fréquence cardiaque et/ou de la fréquence respiratoire,
  - examen physique : inspection et/ou palpation et/ou percussion et/ou auscultation de l'appareil concerné et/ou des autres appareils.
- b- Le diagnostic de paludisme est pertinent si le médecin a interrogé sur :
  - l'histoire de la maladie,
  - l'antécédent de séjour en zone d'endémie palustre,
  - la prise au moins de la température et/ou de la tension artérielle et/ou de la fréquence cardiaque et/ou de la fréquence respiratoire,

- Avec :

✓ Un examen physique (inspection et/ou palpation et/ou percussion et/ou auscultation de l'appareil concerné et/ou des autres appareils),

✓ Et la prescription de Goutte Epaisse et de Frottis Mince et/ou du Test de Diagnostic Rapide du paludisme.

#### I.6. TRAITEMENT DES DONNEES

Le traitement de texte a été effectué à l'aide du logiciel Microsoft Word 2007. Les représentations graphiques ont été traitées par Microsoft Excel 2007. Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi info 2004 versions 3.2.2. La mesure d'association utilisée est l'Odds Ratio,  $\chi^2$  pour les tests statistiques. La différence est significative si  $p < 0,05$ .



## II. LES RESULTATS

Durant notre étude, 138 patients étaient recrutés dont 68,11% (n= 94) ont eu de prescription d'anti-infectieux. D'après nos critères, nous avons retenu 60 patients.

### II.1 REPARTITION SELON L'AGE

Pour notre étude, la moyenne d'âge était à 37,13 ans avec des âges extrêmes allant de 13 à 88 ans.

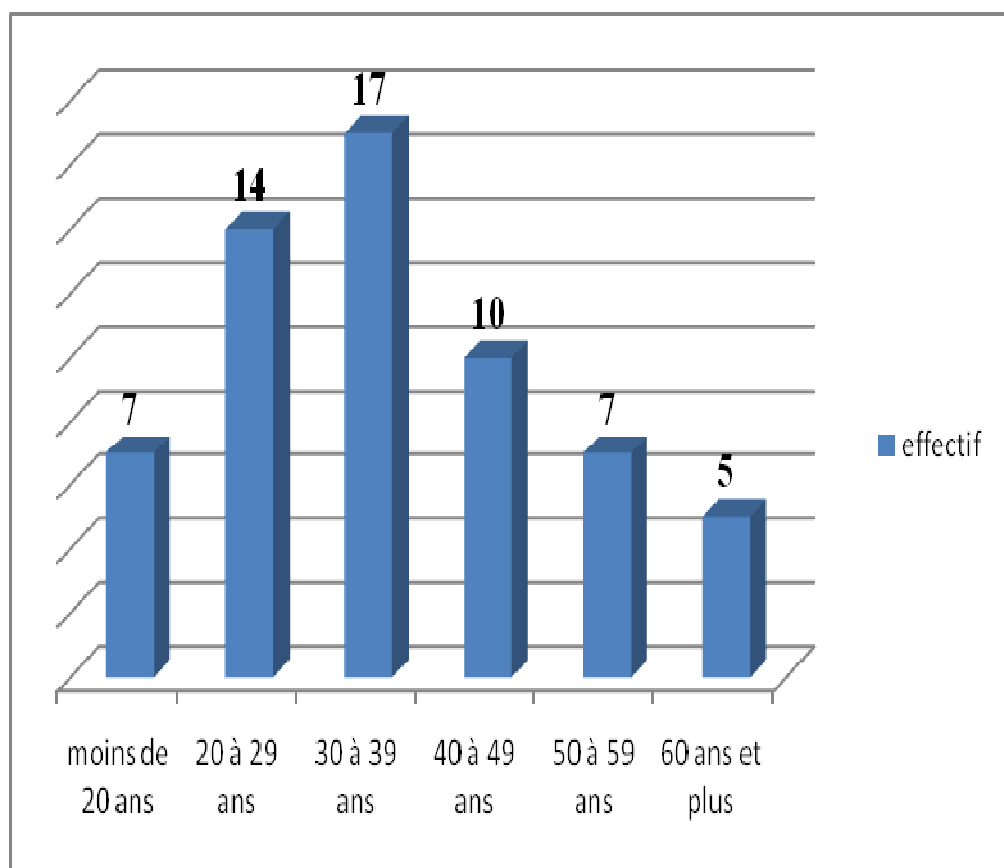


Figure 5 : répartition selon le tranche âge.

## II.2. REPARTITION SELON LE SEXE

Le sexe ratio est égal à 1,22

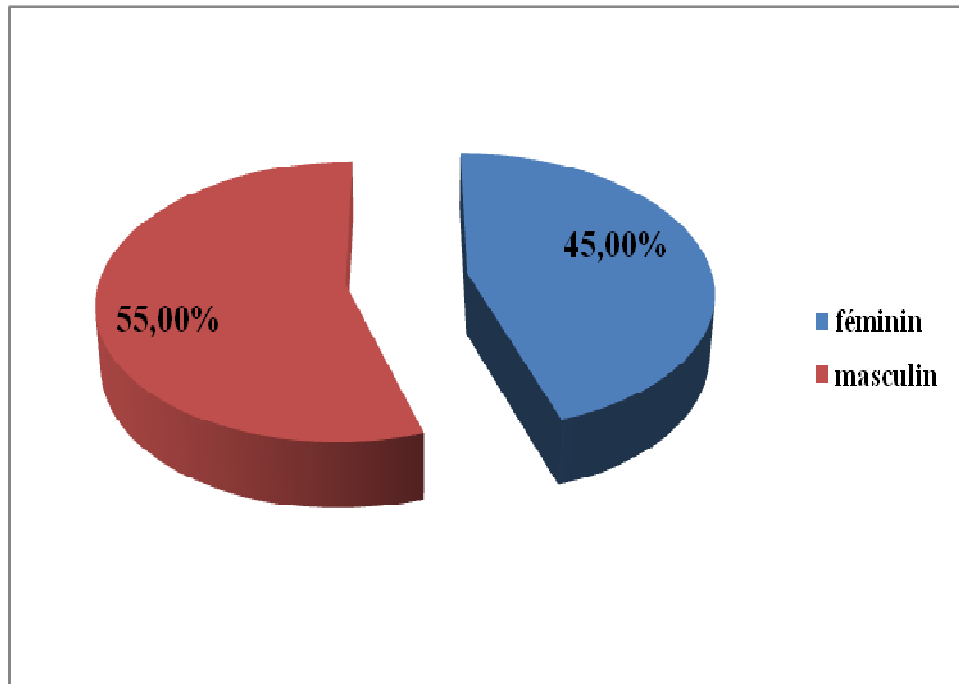


Figure 6 : répartition selon le sexe

### II.3. REPARTITION SELON L'INTERVALLE ENTRE LE DEBUT DES SIGNES ET LA PREMIERE CONSULTATION

La moitié (n= 30) de la population de notre étude a consulté dans les 48 premières heures avec une moyenne de 3,28 jours et un écart type de 5,52.

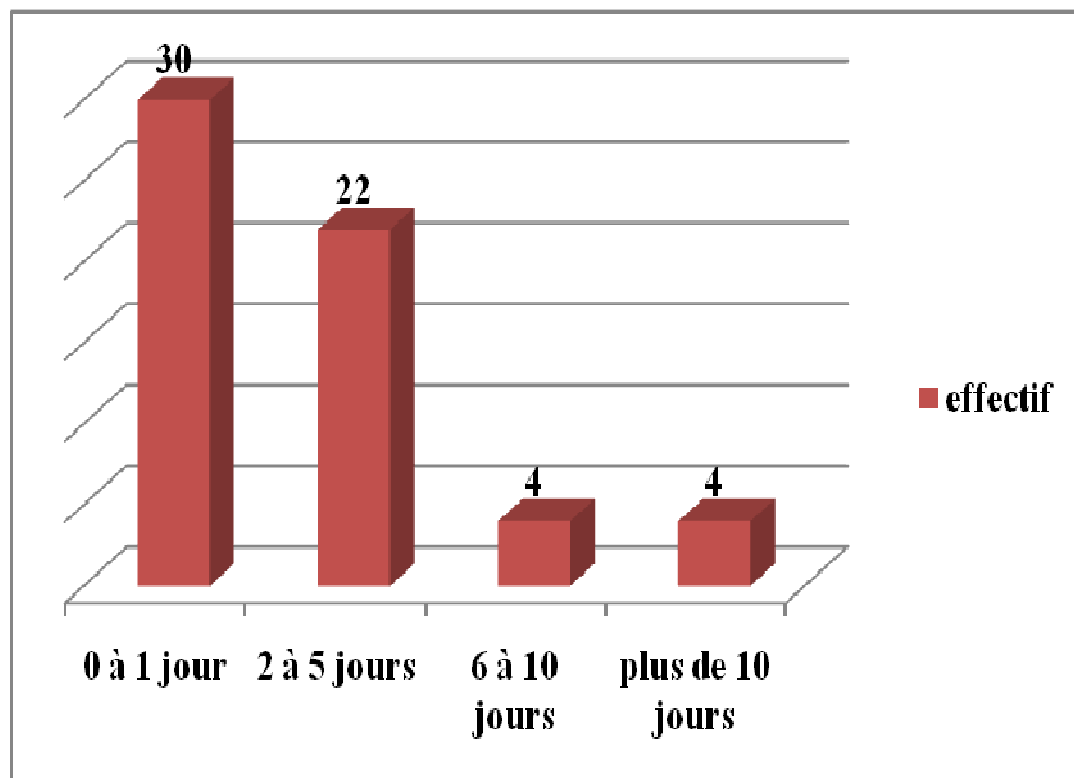


Figure 7 : répartition selon la durée de l'intervalle entre le début des signes et la première consultation en jours.

#### II.4. REPARTITION SELON LE TYPE ET LE LIEU DE LA CONSULTATION

La majorité des patients ont fait des consultations payantes chez des médecins dans un cabinet médical libre, non traitants.

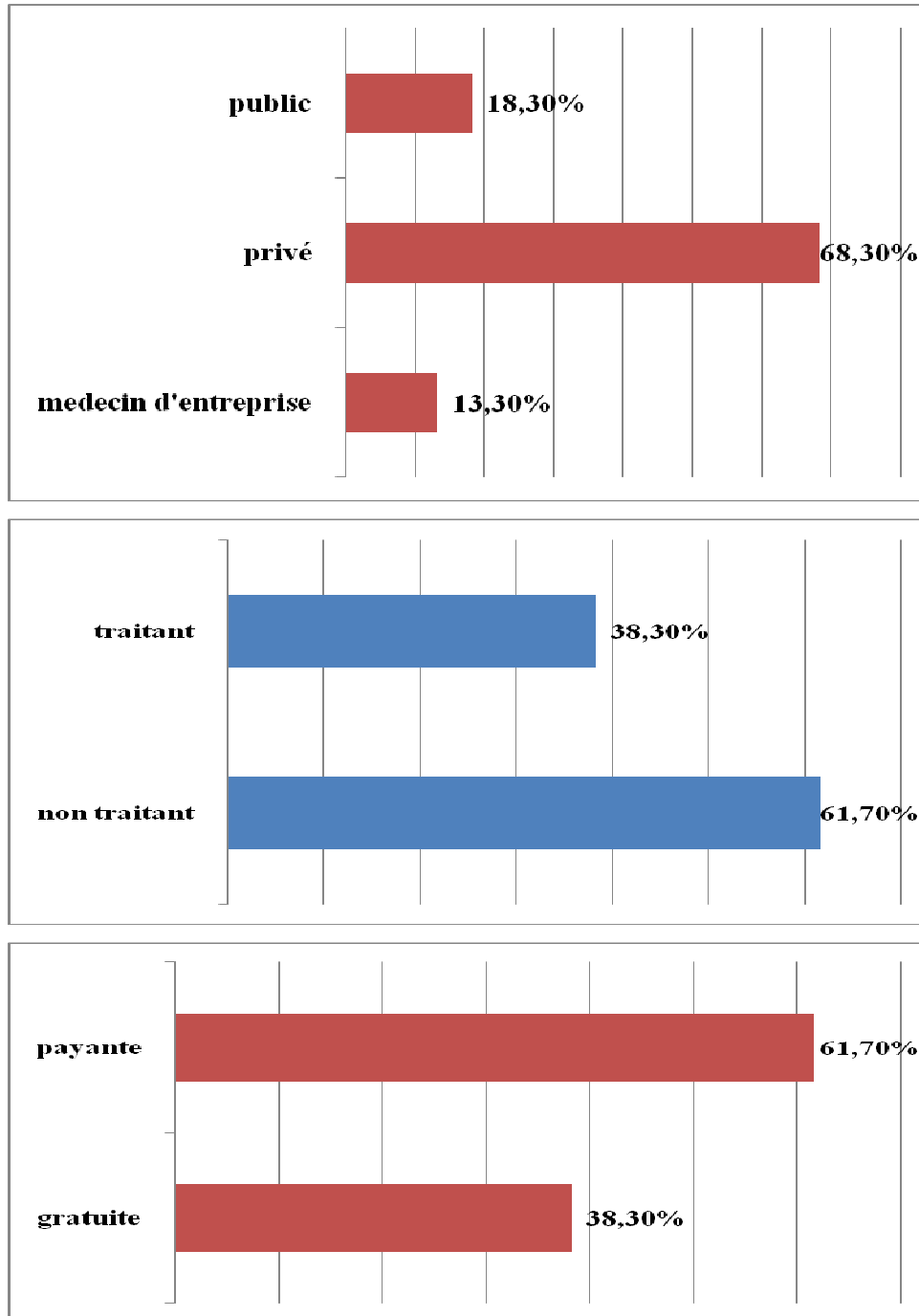


Figure 8 : répartition selon la consultation.

## II.5. REPARTITION SELON LA PRESENCE DE FIEVRE COMME MOTIF DE CONSULTATION

Notre étude a montré que 20% (n= 12) des patients ayant eu des prescriptions d'anti-infectieux n'était pas fébriles.

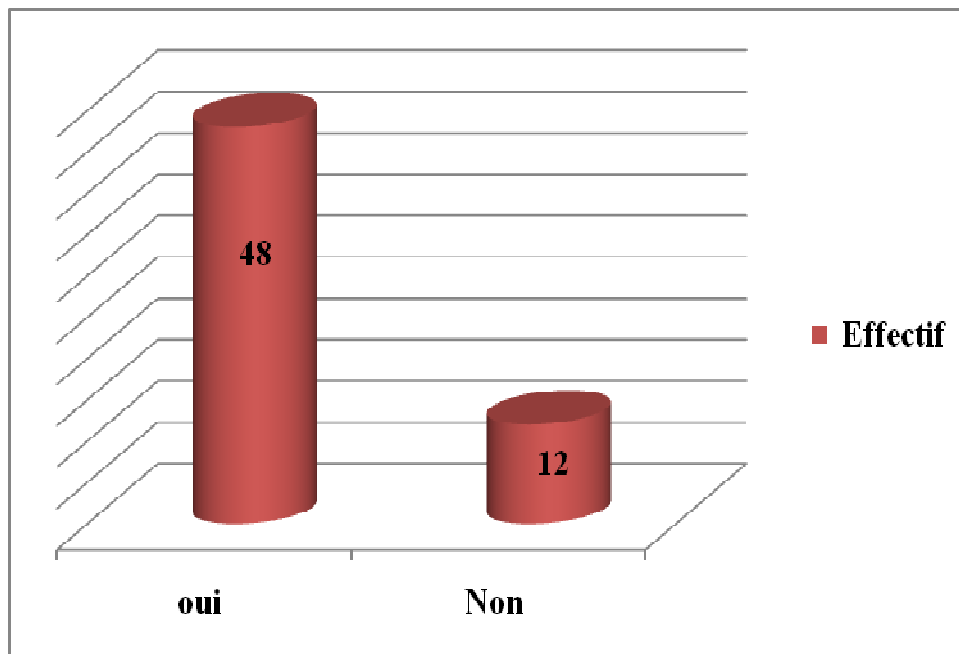


Figure 9 : Répartition selon la présence de fièvre.

## II.6. REPARTITION SELON L'INTERROGATOIRE

Tableau I : représentation de l'interrogatoire selon le cabinet consulté.

CABINET						
Interrogatoire	PRIVE		PUBLIC		M.E.	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
<b>HDM</b>	40 97,6%	1 2,4%	11 100%	00 00%	8 100%	00 00%
<b>S. Associés</b>	22	19	6	5	5	3
<b>Pt Appel</b>	53,7%	46,3%	54,5%	45,5%	62,5%	37,5%
<b>Allergie</b>	10 24,4%	31 75,6%	3 27,3%	8 72,7%	1 12,5%	7 87,5%
<b>Séjour ZEP</b>	16 39%	25 61%	3 27,3%	8 72,7%	2 25 %	6 75%
<b>Maladie chronique</b>	10 24,4%	31 75,6%	3 27,3%	8 72,7%	3 37,5%	5 62,5%

ME : médecine d'entreprise ; HDM : histoire de la maladie ; ZEP : zone d'endémie palustre ; S Associés : signes associés ; Pt Appel : point d'appel.

Tableau II : représentation de l'interrogatoire selon le médecin consulté.

<b>MEDECIN</b>				
<b>Interrogatoire</b>	<b>TRAITANT</b>		<b>NON TRAITANT</b>	
	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>HDM</b>	23 100%	00 00%	36 97,3%	1 2,7%
<b>S. Associés</b>	17	6	16	21
<b>Pt Appel</b>	73,9%	26,1%	43,2%	56,8%
<b>Allergie</b>	7 30,4%	16 69,6%	7 18,9%	30 81,1%
<b>Séjour ZEP</b>	8 34,8%	15 65,2%	13 35,1%	24 64,9%
<b>Maladie chronique</b>	8 34,8%	15 65,2%	8 21,6%	29 78,4%

HDM : histoire de la maladie ; ZEP : zone d'endémie palustre ; S Associés : signes associés ; Pt Appel : point d'appel.

Tableau III : représentation de l'interrogatoire selon le type de la consultation.

CONSULTATION				
Interrogatoire	Payante		Gratuite	
	Oui	Non	Oui	Non
<b>HDM</b>	36 97,3%	1 2,7%	23 100%	0 00%
<b>S. Associés</b>	18	19	15	8
<b>Pt Appel</b>	48,6%	51,4%	65,2%	34,8%
<b>Allergie</b>	8 21,6%	29 78,4%	6 26,1%	17 73,9%
<b>Séjour ZEP</b>	13 35,1%	24 64,9%	8 34,8%	15 65,2%
<b>Maladie chronique</b>	8 21,6%	29 78,4%	8 34,8%	15 65,2%

HDM : histoire de la maladie ; ZEP : zone d'endémie palustre ; S Associés : signes associés ; Pt Appel : point d'appel.



## II.7. REPARTITION SELON LA PRISE DE PARAMETRES

Tableau IV : représentation de la prise de paramètres selon le cabinet consulté.

	CABINET					
	PRIVE		PUBLIC		M E	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
<b>Prise</b>						
<b>Température</b>	40	1	9	2	7	1
	97,6%	2,4%	81,8%	18,2%	87,5%	12,5%
<b>Tension</b>	34	7	8	3	7	1
<b>artérielle</b>	82,9%	17,1%	72,7%	27,3%	87,5%	12,5%
	7	34	1	10	2	6
<b>Fréquence</b>	17,1%	82,9%	9,1%	90,9%	25%	75%
<b>Cardiaque</b>						
	2	39	0	11	0	8
<b>Fréquence</b>	4,8%	95,2%	00%	100%	00%	100%
<b>Respiratoire</b>						
	00	41	00	11	00	8
<b>Pesée</b>	00%	100%	100%	100%	00%	100%

ME : médecine d'entreprise.

Tableau V : représentation de la prise de paramètres selon le médecin consulté.

<b>MEDECIN</b>				
	<b>TRAITANT</b>		<b>NON TRAITANT</b>	
<b>Prise</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>Température</b>	23 100%	0 00%	33 89,2%	4 10,8%
<b>Tension artérielle</b>	21 91,3%	2 8,7%	28 75,7%	9 24,3%
<b>Fréquence Cardiaque</b>	6 26,1%	17 73,9%	4 10,8%	33 89,2%
<b>Fréquence Respiratoire</b>	1 4,3%	22 95,7%	0 00%	36 100%
<b>Pesée</b>	00 00%	23 100%	00 00%	36 100%

Tableau VI : représentation de la prise de paramètres selon le type de la consultation.

	CONSULTATION			
	PAYANTE		GRATUITE	
	Oui	Non	Oui	Non
<b>Prise</b>				
<b>Température</b>	36	1	20	3
	97,3%	2,7 %	87%	13%
<b>Tension artérielle</b>	30	7	19	4
	81,1%	18,9%	82,6%	17,4%
<b>Fréquence cardiaque</b>	5	32	5	18
	13,5%	86,5%	21,7%	78,3%
<b>Fréquence respiratoire</b>	1	36	00	23
	2,7 %	97,3%	00%	100%
<b>Pesée</b>	00	37	00	23
	00%	100%	00%	100%

## II.8. REPARTITION SELON L'EXAMEN PHYSIQUE

Tableau VII : représentation de l'examen physique selon le cabinet consulté.

Examen	CABINET					
	PRIVE		PUBLIC		M E	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
<b>Inspection</b>	14	27	5	6	2	6
	34,1%	65,9%	45,5%	54,5%	25%	75%
<b>Palpation</b>	24	17	3	8	2	6
	58,5%	41,5%	27,3%	72,7%	25%	75%
<b>Percussion</b>	8	33	0	11	0	8
	19,5%	63,5%	00%	100%	00%	100%
<b>Auscultation</b>	22	19	4	7	4	4
	53,7%	46,3%	36,4%	63,6%	50%	50%
<b>Autres appareils</b>	19	22	5	6	1	7
	46,3%	53,7%	45,6%	54,4%	12,5%	87,5%

ME : médecine d'entreprise ;

Tableau VIII : représentation de l'examen physique selon le médecin consulté.

MEDECIN				
Examen	TRAITANT		NON TRAITANT	
	Oui	Non	Oui	Non
<b>Inspection</b>	9 39,1%	14 60,9%	12 32,4%	25 67,6%
<b>Palpation</b>	13 56,5%	10 43,5%	16 43,2%	21 56,8%
<b>Percussion</b>	4 17,4%	19 82,6%	4 10,8%	33 89,2%
<b>Auscultation</b>	11 47,8%	12 52,2%	19 51,4%	18 48,6%
<b>Autres appareils</b>	13 56,5%	10 43,5%	12 33,3%	24 66,7%

Tableau IX : représentation de l'examen physique selon le type de consultation.

CONSULTATION				
Examen	PAYANTE		GRATUITE	
	Oui	Non	Oui	Non
<b>Inspection</b>	12 42,9%	25 57,1%	9 39,1%	14 60,9%
<b>Palpation</b>	20 54,1%	17 45,9%	9 39,1%	14 60,9%
<b>Percussion</b>	7 18,9%	30 81,1%	1 4,3%	22 95,7%
<b>Auscultation</b>	19 51,4%	18 48,6%	11 47,8%	12 52,2%
<b>Autres appareils</b>	16 43,2%	21 56,8%	9 39,1%	14 60,9%

## II.9. REPARTITION SELON LA DUREE DE LA CONSULTATION

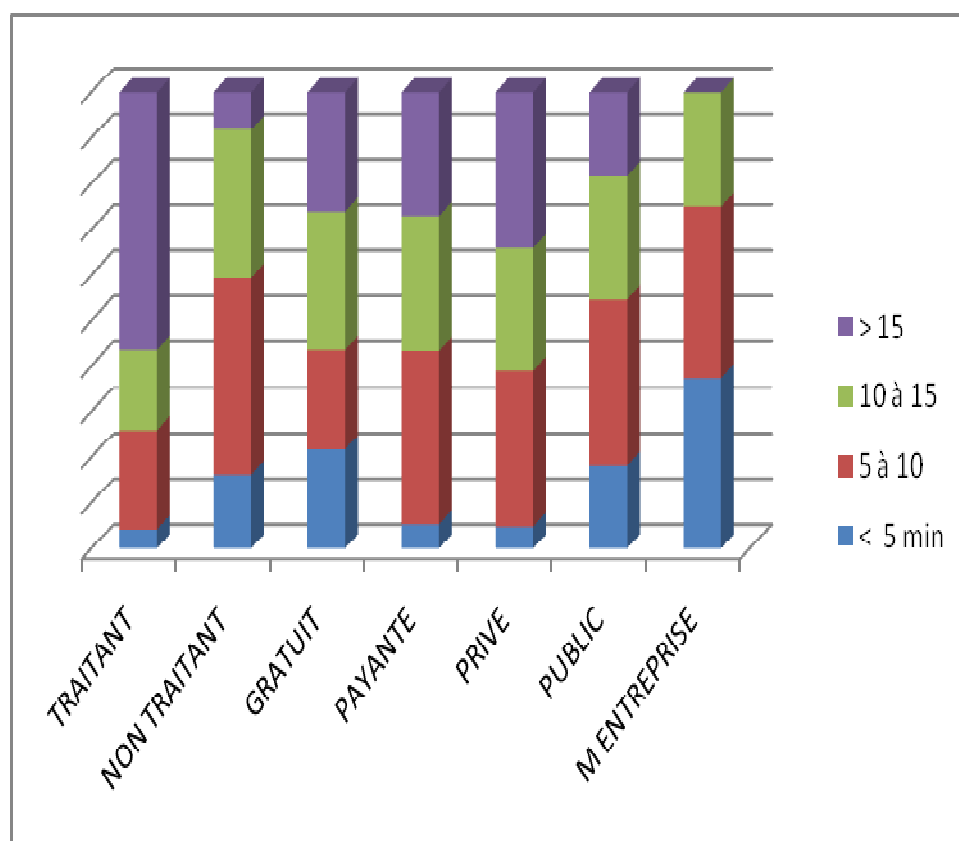


Figure 10 : répartition selon la durée de la consultation.

## II.10. REPARTITION SELON LA PERTINENCE DE L'EXAMEN CLINIQUE

Pour notre étude 23,3% (n= 14) seulement des examens cliniques étaient pertinents

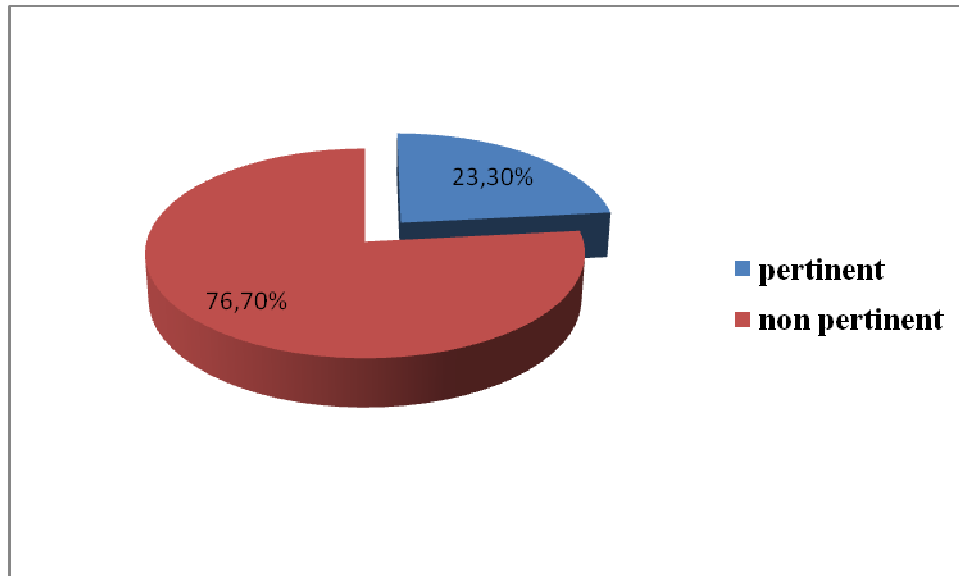


Figure 11 : répartition selon la pertinence de l'examen clinique.

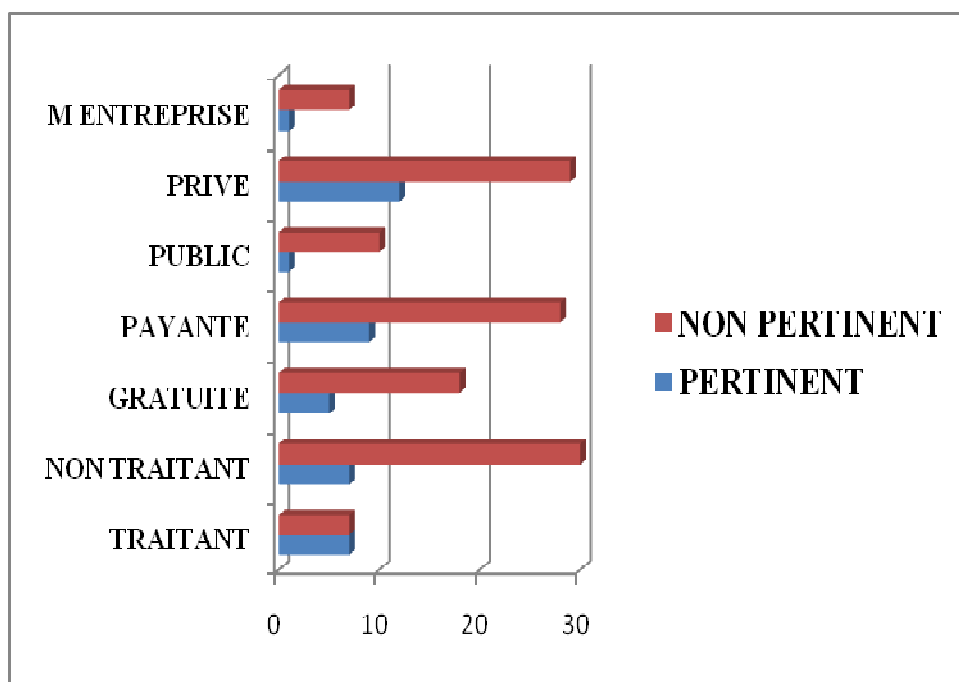




Figure 12 : répartition selon la pertinence clinique par rapport aux types et aux lieux de consultation.

## II.11. EXAMEN PARACLINIQUE

Un seul patient , soit 1,7% , a bénéficié d'un examen paraclinique.

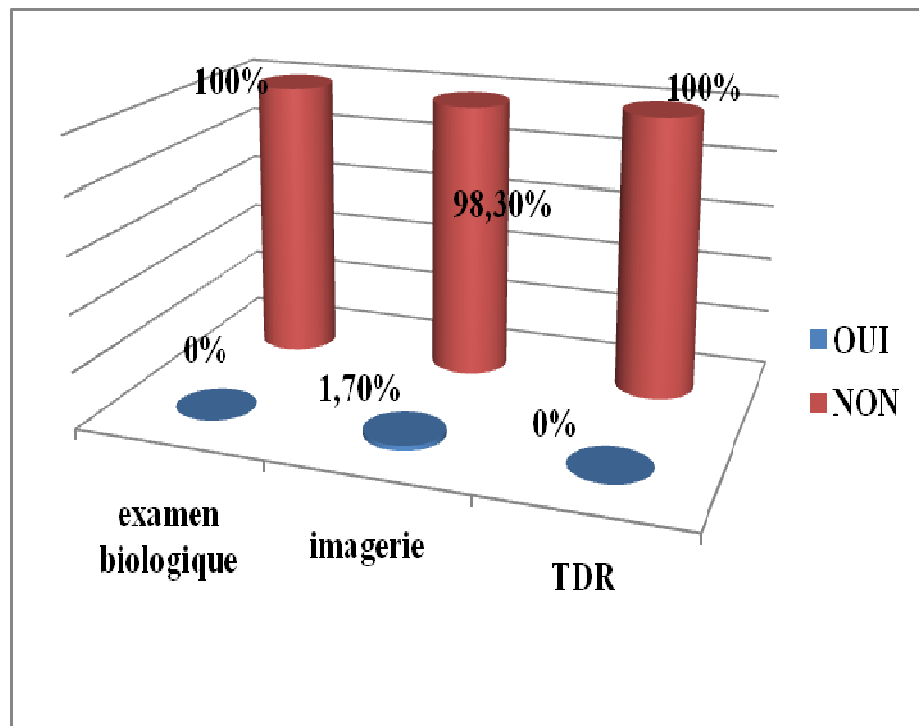


Figure 13 : répartition selon la prescription d'examen paraclinique.

## II.12. REPARTITION SELON LES MOLECULES D'ANTIBIOTIQUES PRESCRITES

La famille de  $\beta$  lactamine a été prescrite dans 46,42% des antibiotiques prescrits (n= 26).

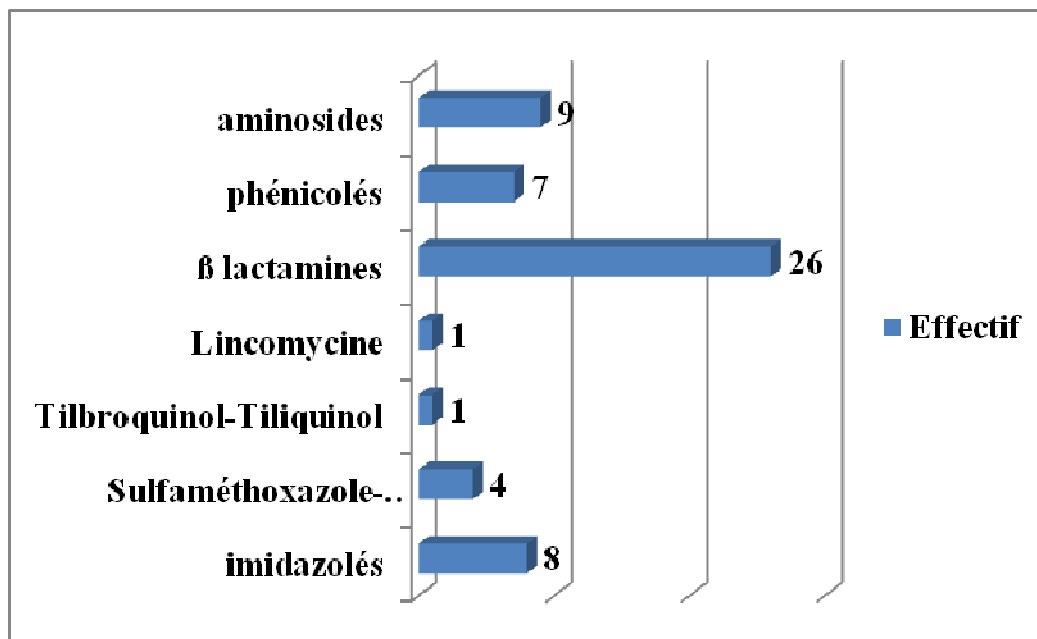


Figure 14 : répartition selon les molécules d'antibiotiques prescrites.

### II.13 REPARTITION SELON LES MOLECULES D' ANTIPALUDEENS PRESCRITES

La quinine a été prescrite dans 62% (n=18) des prescriptions d'antipaludéens.

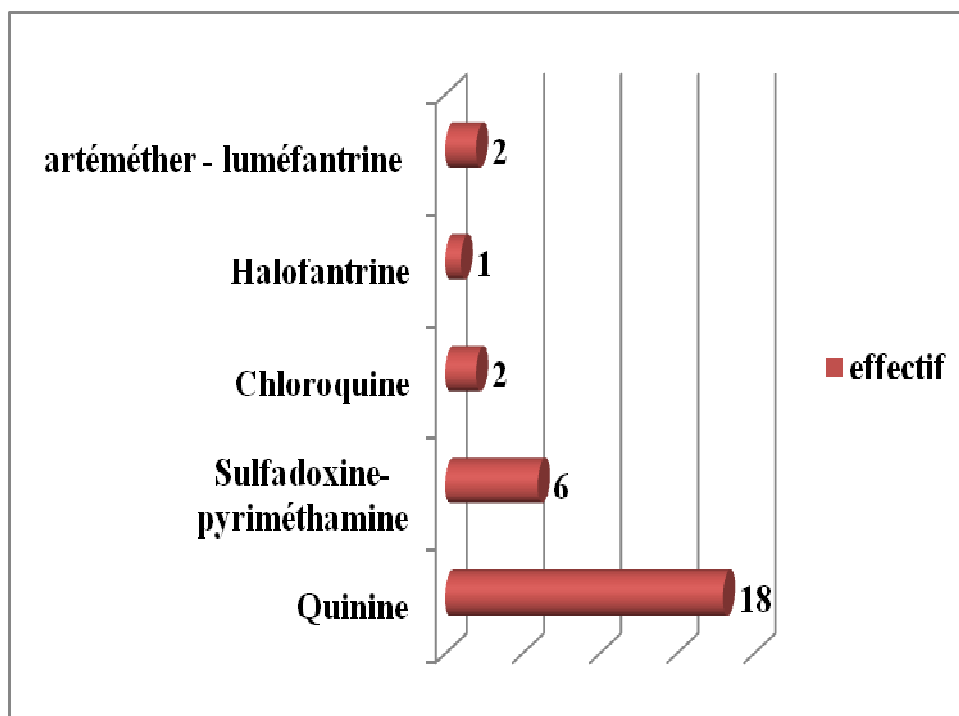


Figure 15 : répartition selon les molécules d'antipaludéens prescrites.

#### II.14. REPARTITION SELON LES ASSOCIATIONS D'ANTI-INFECTIEUX

Dans notre étude, l'association d'anti-infectieux a été retrouvée dans 58,33% (n= 35) dont la plus fréquente est la quinine associée à un ou deux antibiotiques : 22,86% (n= 8) des associations.

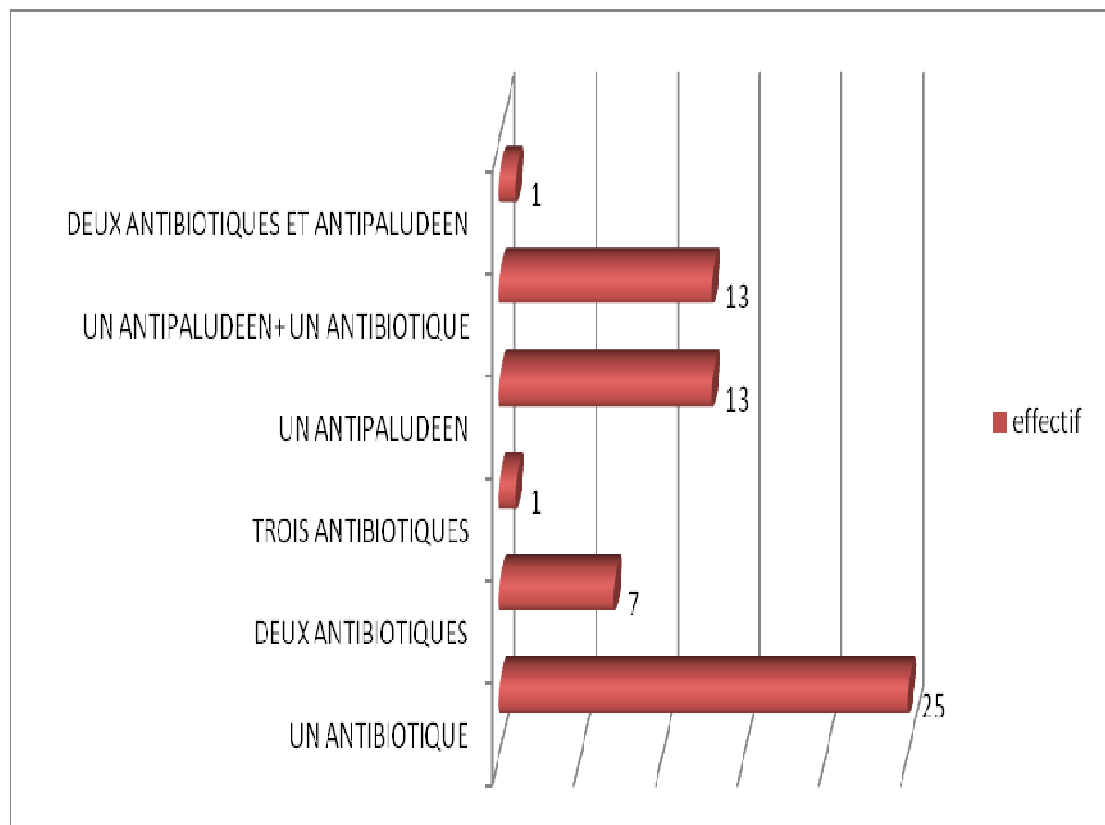


Figure 16 : répartition selon la fréquence d'association d'anti-infectieux.

## II.15. REPARTITION SELON LA POSOLOGIE

Tableau X : répartition selon la posologie des molécules prescrites.

<b>MOLECULES PRESCITES</b>		<b>Posologie journalière prescrite</b>	<b>Posologie journalière recommandée</b>
	Metronidazole 500 mg	1g/j (5 ; 55,6%) 1,5g/j (4 ; 44,4%)	0,5 à 1,5 g
	Sulfaméthoxazole –Triméthoprim 480 mg cp	< 4 cp (1 ; 50%) 4 cp (1 ; 50%)	4 à 6 cp
<b>A</b>	Intérix 300mg	1,2 g (1 ; 100%)	1,2 g
<b>N</b>	Lincomycine 500mg	1g (1 ; 100%)	1,5 à 2 g
<b>T</b>	Amoxicilline 500mg	1g (1 ; 0,1%)	
<b>I</b>		2g (10 ; 90,8%)	2 à 3 g
<b>B</b>		3g (1 ; 0,1%)	
<b>I</b>	Amoxicilline + acide clavulanique		
<b>O</b>	500mg+62,5mg cp	4 cp (1 ; 100%)	4 à 6 cp
<b>T</b>	Penicilline G	1 million	
<b>I</b>		(6 ; 100%)	3 à 6 millions
<b>Q</b>	Gentamycine	80 mg (9 ; 100%)	3mg/kg/j soit
<b>U</b>			120 à 180mg
<b>E</b>	Chloramphénicol	1g (6 ; 85,7%)	
<b>S</b>	500mg	2g (1 ; 14,3%)	1,5 à 2 g
	Ampicilline	1 g (7 ; 87,5%) 3g (1 ; 13,5%)	2 à 3 g
<b>AN</b>	Sulfadoxine- pyriméthamine	3cp (6 ; 100%)	3cp en une prise
<b>TI</b>	Halofantrine 250mg cp	750 mg (1 ; 100%)	Dose totale
<b>PA</b>			24mg/kg 2cp/6h
<b>LU</b>	artémether- luméfantrine	8cp (2 ; 100%)	8cp (pendant 3j)
<b>DE</b>	Chloroquine 100mg cp	6 cp (2 ; 100%)	25 mg/kg en 3j
<b>EN</b>	Quinine 600 mg injectable	600mg(18 ; 100%)	20 à 25 mg/kg

## II.16. REPARTITION SELON LA DUREE TOTALE DE TRAITEMENT

Nous avons retrouvé que 53,30% (n= 32) de traitement ont été moins de 5 jours.

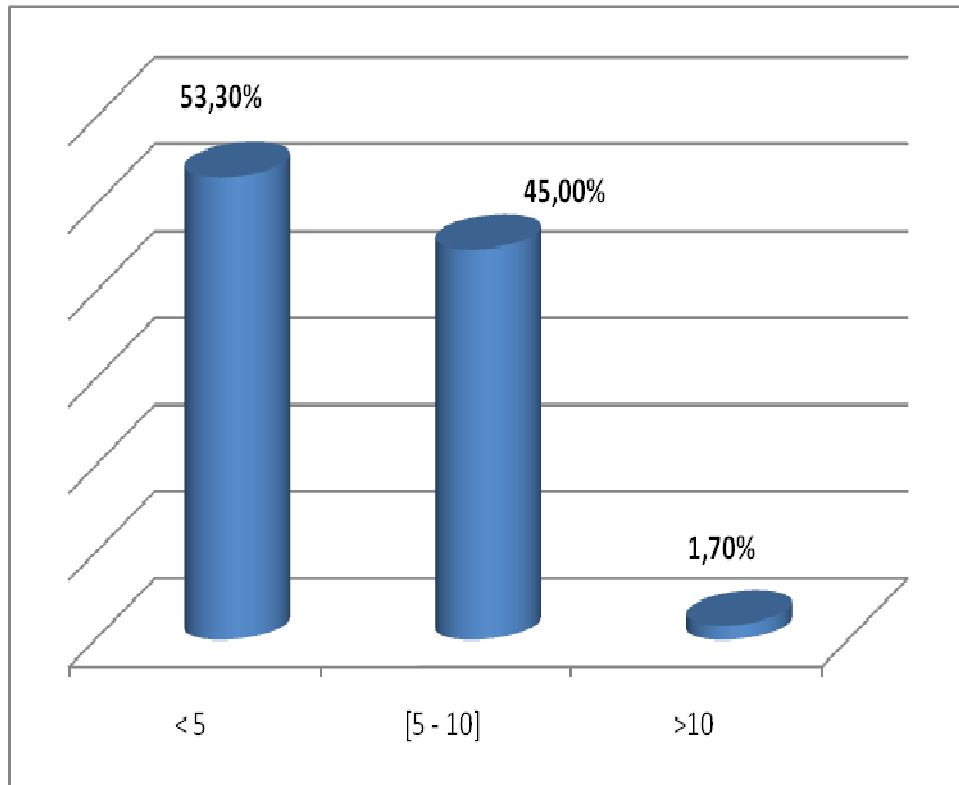


Figure 17 : répartition selon la durée totale de traitement

### **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION ET COMMENTAIRE**

## DISCUSSION ET COMMENTAIRES

Notre étude, nous a permis de soulever les faits suivants concernant la pertinence des prescriptions d'anti-infectieux en pratique de ville.

### VIII. TAUX DE PRESCRIPTION D'ANTI-INFECTIEUX

Dans notre étude, la prescription d'anti-infectieux a été retrouvée dans 68,11% des prescriptions en ambulatoire. Nous n'avons pas de données précises sur les taux de prescription antérieur à Antananarivo. Cependant comparativement aux autres études, notre chiffre s'est révélé élevé. A Monastir en Tunisie le taux de prescription en ambulatoire d'antibiotique était de 50,40% (36). Actuellement, dans les pays industrialisés ce taux de prescription a connu une réduction et reste relativement bas par rapport au nôtre et à celui de la Tunisie ceci est due à la sensibilisation sur la rationalisation des prescriptions des antibiotiques (52). Du fait de la relation connue qui existe entre la consommation d'antibiotique et la fréquence de la résistance, ce taux élevé de prescription d'anti-infectieux constaté durant notre étude nous incite à être vigilant sur la situation de l'antibiorésistance à Antananarivo.

### IX. EPIDEMIOLOGIE

Les 60 patients retenus ont un âge moyen de 37,13 avec des âges extrêmes de 13 et 88 ans. La population de notre étude est une population jeune. En effet, nous avons noté un fort taux de prescription chez les personnes appartenant à la tranche d'âge 20-49 ans. En milieu hospitalier selon l'âge d'après certaines études ; les anti-infectieux sont plus fréquemment prescrites chez les sujets âgés plus de 60 ans (37).



## X. DUREE DE L'INTERVALLE ENTRE LE DEBUT DES SIGNES ET DE LA CONSULTATION

Notre étude a montré que 50% (n= 30) seulement des patients ont consulté dans le même jour ou le lendemain du début des symptômes. Ce problème relève dans la majorité de la négligence de la maladie par le patient et/ou l'entourage. L'autre explication serait les problèmes financiers. Beaucoup de famille n'ont pas le moyen de se faire consulter immédiatement. Tout ceci favorise l'automédication. La moitié restant de notre population d'étude décide d'aller consulter seulement à la deuxième et même 5 jours après le début de la maladie. Le risque dans ces situations est l'aggravation de la maladie du fait du retard diagnostic et de la prise en charge. Tout ceci rejoint nos constatations dans la pratique quotidienne hospitalière où souvent les gens arrivent à l'hôpital avec des signes de gravité influençant le pronostic vital même après une prise en charge correcte. Or, la présence des signes d'aggravation ainsi que la notion de prise d'antibiotique influencent secondairement la prescription d'anti-infectieux. Claude Attali et al. ont montré que l'altération de l'état général du patient fait partie des situations à risque de prescription non conforme (42). En effet, selon cette étude du fait de l'état inquiétant que présente ces malades ; les médecins préfèrent prescrire des médicaments anti-infectieux ou autres plus par précaution sans évaluer concrètement le bénéfice-risque de sa prescription.

## XI. LE LIEU ET LE TYPE DE CONSULTATION

Pour notre étude, 68,30% des patients sous anti-infectieux ont consulté chez un médecin libre dans un cabinet privé. Notre résultat rejoint celui retrouvé en Tunisie où plus de la moitié (53,5%) de prescription d'antibiotique a été prescrite dans le secteur privé de médecine général (38). Il semble être plus facile aux malades d'aller consulter tout d'abord un médecin libre dans leur quartier ou leur village, même si la consultation est payante. Les deux autres secteurs (public et médecin d'entreprise) sont peu consultés malgré la gratuité de la consultation du fait qu'ils sont situés plus loin du quartier ou du village, et que ses horaires d'ouverture sont limitées.

On note une nette prévalence des consultations chez des médecins non traitant. Ceci serait liée au fait que les Malgaches n'ont pas l'habitude d'avoir un médecin traitant fixe sauf si le patient est un membre proche (famille, ami...) du médecin.

D'après notre étude, on a constaté une forte proportion de patient qui a consulté dans le secteur privé chez des médecins qui ne sont pas leur médecin traitant. D'après certains auteurs, une consultation dans le secteur privé et par des médecins non traitant augmente la probabilité de prescription d'anti-infectieux (39)(40). L'une des explications serait peut être que la prescription pourrait être influencé par le désir de satisfaire le patient afin de garder une bonne relation médecin-patient et d'éviter une éventuelle réconsultation chez un autre médecin.

## XII. LA PRESENCE DE FIEVRE COMME MOTIF DE CONSULTATION

Nous avons noté que 20% des patients n'ont pas eu de fièvre au moment de la consultation. Pourtant, rares sont les maladies infectieuses d'origine bactérienne non fébriles. Un syndrome palustre est classiquement fébrile. Ceci nous incite à se poser la question sur la pertinence de la prescription d'anti infectieux en ville. En effet, Haidara A. a constaté à Bamako (2) que 100% des patients ayant des prescriptions d'antibiotique ont été fébrile. Mais il faut se souvenir aussi que fièvre n'est pas synonyme d'infection, d'où l'importance d'une bonne démarche diagnostic.

## XIII. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

### VI.1. Interrogatoire

D'après notre étude, la majorité des médecins de tous les secteurs à Antananarivo, ont l'habitude de préciser dans leur démarche diagnostic l'histoire de la maladie. Plus de la moitié ont fait une précision sur les signes associés et le point d'appel, on note un taux élevé significatif ( $p = 0,02$ ) à 73,9% chez les médecins traitants par rapport aux médecins non traitants. Cette situation pourrait s'expliquer par le fait que les médecins traitants accordent beaucoup plus d'attention aux patients, insistent un peu plus sur les éléments anamnestiques qui vont leur être utile pour le diagnostic.

L'objectif est toujours la guérison de leur patient pour que la confiance médecin-malade soit gardée.

Certains éléments anamnestiques ont été minimisés par les médecins de ville d'après notre étude comme :

- la question sur la notion d'allergie est oubliée dans la majorité des cas, en effet seulement 20% des médecins tout secteur confondu en demande. Or, c'est une situation qui peut mettre en danger la vie du malade tel le cas de choc anaphylactique par prise de bétalactamine.
- la notion de séjour en zone d'endémie palustre (demandée par environ 30% des médecins tout secteur confondu) qui pourrait influencer sur la décision de la prise en charge diagnostique et thérapeutique, vu le profil épidémiologique du paludisme à Madagascar,
- La précision sur la présence de tares (demandé que dans 20 à 30% des différents types de consultation) alors que la présence de maladie chronique a une grande influence sur la prise de décision thérapeutique : choix de la molécule et posologie (10) (24).

## VI.2. Prise de paramètres

Pour notre étude, la prise de la température corporelle a été faite dans plus de 90% des consultations que ce soit dans le secteur privé ou public. La tension artérielle a été prise dans de proportion voisine de la prise de la température. Or, La prise de ces deux paramètres surtout la température est considérée comme un élément essentiel pour le diagnostic d'une pathologie infectieuse. La prise de la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire ont été négligées dans la majorité de cas (respectivement aux alentours de 20% et de 2,7%). Cependant, ces deux paramètres permettent de juger sur la gravité de la maladie et la décision thérapeutique en dépend dans certaines pathologies tels un sepsis, les pneumopathies... (41).

Aucune pesée n'était réalisée au cours de toutes les consultations. Ceci pourrait être due au fait que les médecins n'ont pas eu de balance, soit par un problème de disponibilité ou tout simplement par négligence. La posologie est plus adéquate si on l'adapte au poids du patient surtout pour certaines molécules tels les aminosides.

### VI.3. Examen physique

Un examen clinique doit comporter une inspection, une palpation, une percussion et une auscultation de l'appareil concerné puis compléter par l'examen des autres appareils. Dans notre étude, plus de la moitié des médecins ne font pas un examen clinique adéquat et complet. Cette situation peut s'expliquer par le manque de temps pour bien examiner les patients. Comme une bonne démarche diagnostic nécessite un examen physique correct ; la pertinence de la prise en charge en ville serait remise en question pour notre étude. En matière d'examen physique, on a constaté que les médecins du secteur privé qui font des consultations payantes accordent plus de temps au malade que les médecins du secteur publique. Ceci pourrait être liée au fait que ces médecins doivent satisfaire les patients pour ne pas les perdre ; c'est pas le cas de ceux du secteur public et de la médecine d'entreprise qui sont souvent confronter plus aux problèmes de disponibilité du faite de la proportion trop importante de leur consultation journalière. L'examen clinique se résume dans la plupart des cas à l'auscultation et à la palpation.

### VI.4. Les examens paracliniques

D'après notre étude, le diagnostic et la décision des prescriptions d'anti infectieux en ville à Antananarivo se font uniquement dans la grande majorité des cas par la clinique. Un seul patient (1,7%) a bénéficié d'un examen paraclinique. Pour son cas, le cliché radiographique du thorax a permis de poser le diagnostic. Notre résultat rejoint celui de Haidara en 2003 à Kenya où aucun examen paraclinique n'a été demandé (2) pour confirmer le diagnostic. A Monastir, Tunisie, une étude a montré que 52,8% des prescriptions seulement ont été basées sur la clinique.

Les examens paracliniques occupent une place non négligeable dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une maladie même si dans certains cas on peut s'en passer. Pour notre étude, la non prescription de demande d'examen complémentaire relève du problème de plateau technique et de la situation financière du patient. Le

laboratoire est parfois situé loin de la formation sanitaire. Le médecin doit attendre plusieurs jours pour avoir le résultat. Le problème financier du patient empêche le médecin ou la formation sanitaire d'investir même dans des examens simples, permettant d'éviter les prescriptions non conformes, comme le Test de Diagnostic Rapide (paludisme ...), la bandelette urinaire. Les antibiotiques continuent à être souvent prescrits sans indication microbiologique fondée. Cela contribue aux problèmes d'apparition de résistance aux anti-infectieux, de l'exposition inutile à des effets indésirables potentiels, de l'utilisation inappropriée des ressources, et encourage les patients à l'automédication pour des symptômes similaires (44). De plus, il est maintenant évident que le diagnostic clinique n'est pas une science exacte ; Van Duijn et al avait montré, dans le résultat de leur travail, que les cliniciens n'étaient pas sûrs de leur diagnostic clinique dans un tiers des cas et avaient posé un diagnostic correct pour seulement 40% des cas (45).

#### VI.5. La durée de la consultation

On a constaté que la durée de la consultation semble être influencée par le lieu et le type de la consultation. La consultation a durée plus longtemps chez les médecins traitants, dans les cabinets privés et au cours des consultations payantes. Cela pourrait être expliqué par le fait que dans le secteur public et dans la médecine d'entreprise où la consultation reste gratuite le médecin doit voir en consultation beaucoup des patients sur une même journée. Une étude menée aux Etats Unis a retrouvé une durée moyenne de consultation de 14 minutes et dont la prescription inappropriée d'antibiotique permet de gagner une minute par malade par consultation donc gain de temps mais qu'en est-il de la pertinence de la démarche diagnostic et des prescriptions d'anti infectieux (46). Plus la consultation est rapide, plus le risque de prescription inappropriée est élevé.

#### VI.6. La pertinence de l'examen clinique

Pour notre étude 76,70% des examens cliniques n'étaient pas pertinents. Des études ont montré des corrélations entre la qualité de l'examen clinique et la prescription

d'anti-infectieux (47). En effet, le manque de spécificité des symptômes, l'examen clinique peu probant, l'absence de confirmation paraclinique surtout bactériologique entraînent une incertitude diagnostique (48). L'incertitude diagnostique est source de prescription inappropriée et parfois inutile d'anti-infectieux (49). On a noté quand même des différences mais non significatives en faveur des médecins traitants dans le secteur privé faisant des consultations payantes en ce qui concerne la pertinence des examens cliniques. Ceci pourrait être dû à la taille réduite de notre échantillon.

#### XIV. LA PRESCRIPTION D'ANTI-INFECTIONNELS

##### VII.2. Les antibiotiques

Pour notre étude, la prescription d'antibiotiques de la famille de  $\beta$  lactamine est la plus fréquente (46,42%) suivie par les aminosides (16,07%) et les imidazolés (14,30%). Cette famille de  $\beta$  lactamine a été représentée par la pénicilline G (23,08%), la pénicilline A (ampicilline dans la forme injectable : 30,77% et amoxicilline dans la forme orale : 46,15% avec association amoxicilline et acide clavulanique dans 46,15%). Cette proportion sur la prescription des  $\beta$  lactamines rejoint le résultat de Haidara Alpha à Bamako qui était de 43,65% (2). Par contre cette fréquence en ce qui concerne la prescription des  $\beta$  lactamines était moins importante pour notre étude que celle d'une étude menée par l'OMS dans les trois pays d'Afrique de l'ouest où 62% des antibiotiques prescrits appartiennent aux  $\beta$  lactamines (51). Et même dans de nombreux pays développés, surtout en France les  $\beta$  lactamines sont les antibiotiques les plus souvent prescrits selon un résultat rapporté par Guillemot et al. (52). Cela peut s'expliquer par le fait que dans le pays en voie de développement les bêta-lactamines constituent la famille la plus disponible dans les services de santé mais aussi la plus accessible du point de vue coût. Du point de vue pharmacologique, les  $\beta$  lactamines sont les plus utilisées surtout du fait de son spectre élargi permettant d'atteindre les germes courants dans les infections communautaires surtout respiratoire. Malheureusement, l'efficacité de la  $\beta$  lactamine est actuellement menacée à cause de cette surprescription souvent irrationnelle et son usage risquerait d'être très limité dans

un avenir proche. La résistance de pneumocoque à la pénicilline par exemple selon les études dépasse actuellement le 50% dans les pays développés et cela est lié à l'utilisation trop important de cette molécule (53).

Par contre, Notre résultat est différent de celui du Bamako concernant les sulfamides. Ils ont noté une proportion de prescription de 35,10% contre 7,14% pour notre étude. Cette diminution de l'utilisation de la cotrimoxazole pourrait être liée aux habitudes de prescripteurs Malgaches. Une des particularités de notre étude est le constat que les médecins en ville à Antananarivo continue à prescrire le chloramphénicol (n=7 c'est-à-dire 12,50% des prescriptions d'antibiotiques) en cas de problème digestif malgré l'effet secondaire grave que cette molécule peut occasionner et malgré la disponibilité d'autres molécules plus puissantes et moins dangereuse.

L'aminoside prend la deuxième place des molécules le plus prescrites pour notre étude alors que qu'elle n'est plus fréquemment utilisé en ambulatoire dans les pays développés (52). Dans notre étude la gentamycine est l'aminoside le plus utilisé en association avec les  $\beta$  lactamines en ville.

## VII.2. Les antipaludéens

Pour les antipaludéens, nous avons retrouvé que la quinine a été prescrite dans 62,07% des antipaludéens prescrits. La recommandation de l'OMS, et du programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) à Madagascar n'a pas été respectée. En effet, Pour l'OMS et le PNLP, la quinine n'est indiquée qu'en cas de paludisme grave c'est-à-dire en présence d'un des signes de gravité. En principe, la prise en charge en ambulatoire doit concernée uniquement le paludisme simple donc le traitement par la quinine n'est justifié dans tous les cas.

Six virgule quatre vingt dix pour cent des médecins en ville seulement ont prescrit les associations recommandées (association à base de dérivés de l'artémisinine ou ACT): il s'agit de l'association artéméter- luméfantrine qui constitue le traitement de deuxième intention après l'artésunate-amodiaquine. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que leur coût est élevé pour le malade, ou la méconnaissance des recommandations par les

médecins prescripteurs. Mais comme c'est souvent le cas, les médecins sont souvent plus réticents devant les nouvelles directives (par exemple l'utilisation des TDR pour le paludisme et ici l'acceptation de l'ACT) en matière de prise en charge aussi bien diagnostic que thérapeutique.

Nous avons noté toujours en ce qui concerne le traitement antipaludique une forte proportion de prescription de l'association sulfadoxine et pyriméthamine (20,78%) qui n'est plus recommandée dans le programme national à Madagascar comme traitement de l'accès palustre simple mais indiqué pour le traitement préventif intermittent des femmes enceintes. Pour la chloroquine, elle a été prescrite dans 6,80% des antipaludéens. L'une des explications pourrait venir du fait que ces médicaments (association sulfadoxine-pyriméthamine et chloroquine) restent encore disponibles gratuitement ou à bon marché dans les centres de santé et dans des pharmacies. Cela malgré que ces molécules ne sont plus recommandées pour le traitement curatif de paludisme dans notre territoire.

Notre résultat est différent de celui de Dakar rapporté par Soumare en 2008 où en matière d'antipaludéens : 32,7 % des ordonnances renfermaient des antipaludiques en monothérapie (chloroquine ou amodiaquine), 67,3 % renfermaient des antipaludiques en association. Parmi la totalité des formes associées : 14,3 % renfermaient de la sulfadoxine-pyriméthamine et les reste (85,7%) sont des associations à base d'artémisine (54). Dans cette même étude 62,90 % des prescriptions ont respectées les directives de l'OMS et du PNLP à Dakar.

### VII.3. Les associations d'anti-infectieux

La monothérapie doit être la règle dans la prise en charge des infections communautaires (10) (24). Cependant pour notre étude, nous avons retrouvé un nombre assez important d'association d'antibiotiques plus précisément 36,66% des ordonnances. Ce résultat est différent de celui de Haidara en 2003 qui a rapporté que seulement 1,82% des antibiotiques prescrites en ambulatoire sont des associations (2). Cela pourrait sous entendre un manque de maîtrise des prescriptions d'anti-infectieux par les praticiens de notre étude. Ainsi, des études devraient être menées à Antananarivo pour essayer d'expliquer cette différence.



Durant notre étude, nous avons pu constater plusieurs fois que les médecins prescrivaient à la fois en association un ou plusieurs antibiotiques avec un antipaludéen (63,64%). Cette situation reflète l'incertitude de diagnostic qui guide les médecins en ville sur sa prescription d'anti-infectieux.

La deuxième association la plus prescrite est l'association d'un autre antibiotique à la Gentamycine (34,62%) le plus souvent par un  $\beta$  lactamine. Cette association est indiquée dans les formes présumées sévères ; à la recherche d'un effet synergique. La molécule est dans la plupart de temps prescrite sans tenir compte de l'éventuelle insuffisance rénale préexistante selon notre enquête concernant l'habitude des médecins à l'interrogation du malade. La prescription en ambulatoire de l'aminoside est devenue très rare dans les pays développés (52) ce n'est pas encore le cas à Antananarivo d'après notre étude.

#### VII.4. La posologie

Nous avons constaté durant notre étude que la posologie est insuffisante pour certaines molécules (surtout les  $\beta$  lactamines, la lincomycine, et certains antipaludiques tels la chloroquine et la quinine), par rapport à la dose moyenne recommandée dans le résumé caractéristique de produit. De façon globale dans 44,58% des prescriptions des anti infectieux, la posologie est insuffisante, ceci, rejoint l'étude des prescriptions des trois pays de l'Afrique de l'Ouest par l'OMS qui avait retrouvé des posologies insuffisantes d'antibiotique dans 53% des cas (51). Ceci pourrait s'expliquer entre autres par l'impossibilité par le patient de se payer faute de moyen la totalité des médicaments mais aussi parfois par les prescriptions mêmes des médecins. L'insuffisance de dose semblerait liée à la mode d'administration du médicament comme le cas de la pénicilline G et l'ampicilline qui sont tous administrés par voie intramusculaire à la dose de une injection de 1 million d'unités pour la pénicilline G et de 1g pour l'ampicilline par jour. Ces posologies sont trois fois moins de la posologie moyenne recommandée. Mais vu la taille de notre échantillon ; le test statistique n'a pas pu être fait. Alors que du faite de la durée de vie des  $\beta$  lactamine qui est courte cette

famille d'antibiotique nécessite des administrations pluriquotidiennes (10). La concentration plasmatique est tellement médiocre en cas de sous dosage que la résistance bactérienne apparaisse rapidement. C'est ce qui se passerait très probablement en ville à Antananarivo selon notre étude. Mais d'autres études seraient utiles pour confirmer notre hypothèse. Ce problème se pose aussi dans la posologie de la quinine qui a été administrée chez tous les patients à la dose de 600mg en intramusculaire par jour. La dose journalière recommandée est de 20 à 25mg/kg/jour en 3 injections par jour. Cette situation peut s'expliquer par le fait que le patient habite plus loin du centre sanitaire et il ne peut pas revenir plusieurs fois dans la journée pour faire les injections.

On a noté aussi une posologie inadéquate par rapport à l'indication thérapeutique. C'est le cas par exemple de l'amoxicilline qui a été prescrite à la dose de 2 grammes par jours dans les pneumopathies communautaires. En effet, parmi les 12 patients recevant de l'amoxicilline 75% (n= 9) à 2g par jour ; l'indication thérapeutique selon le motif d'entrée est une pneumopathie aigue communautaire. Selon les recommandations, l'amoxicilline doit être administrée à la dose de 3 grammes par jour (41).

Parfois , les médecins ont prescrits les médicaments à des doses irrationnelles, par exemple, la prescription de l'amoxicilline à 1 gramme par jour , le lincomycine à 1 gramme ... Cela peut être due à la méconnaissance de la molécule ou tout simplement par négligence de la part du médecin et ignorance des conséquences du traitement envers la sensibilité des germes en cas de mésusage des anti infectieux.

#### VII.5. La durée de traitement

Dans notre étude, 53,30% des traitements antibiotiques ont été prescrits à moins de 5 jours. Ceci ne respecte pas à priori les recommandations internationales en matières de traitement anti infectieux. Le traitement antibiotique doit durer 5 à 10 jours dans les infections communautaires, sauf dans certaines situations tels que les cystites simples de la femme jeune, certaines infections sexuellement transmissibles ...

Pour le traitement du paludisme, selon les recommandations presque tous les médicaments administrés par voie orale durent 3 jours surtout les dérivés de

l'artémisinine. Par contre, selon les directives de lutte, la quinine doit être donnée en 7 jours quelque soit le mode d'administration. Pour notre étude ces recommandations sont souvent non respectées car la quinine qui est l'antipaludique le plus utilisé est administrée en trois jours.

Notre étude malgré quelques difficultés et ses limites du fait de la taille de notre population nous a permis d'évaluer la pertinence des prescriptions d'anti-infectieux en médecine de ville à Antananarivo. Vu notre résultat de l'étude, l'avenir des anti-infectieux semblent être menacé, nécessitant des mesures immédiates pour faire face à cette situation.

## SUGGESTIONS

Pour faire face aux prescriptions irrationnelles des anti-infectieux et pour prévenir l'apparition des germes résistants à Madagascar nous voudrions émettre les suggestions suivantes

### A. Pour les autorités compétentes (gouvernement), il faut

- faire un état de lieu concernant la résistance bactérienne à Madagascar dans le but de sensibiliser les praticiens de l'impact de la prescription d'antibiotique et l'antibiorésistance, et secondairement d'adapter la prise en charge en fonction de l'épidémiologie de la résistance.
- faire régulièrement des programmes de suivi et évaluation sur la prescription d'anti-infectieux en médecine de ville et en milieu hospitalier.
- fournir aux différents centres de santé (privés et publics) des outils rapides faciles à manier (bandelette urinaire, TDR streptocoque...) pour poser le diagnostic.
- améliorer la disponibilité et l'accessibilité des plateaux techniques surtout biologique pour faciliter le diagnostic à visée étiologique infectieuse ou autres pour pouvoir pratiquer la médecine basée sur des preuves.
- pour le paludisme, plus spécifiquement
  - sensibiliser les praticiens pour adhérer aux directives du programme de lutte contre le paludisme
  - fournir et assurer la disponibilité des médicaments recommandés : ACT et retirés les médicaments non recommandés
  - fournir le TDR dans les zones où le diagnostic microscopique est impossible

#### B. Pour les infectiologues,

- faire des consensus nationaux en vue d'établir des recommandations pratiques pour les maladies infectieuses courantes à Madagascar et pour uniformiser la prise en charge en tenant compte de l'épidémiologie de la résistance bactérienne.
- faire des enseignements postuniversitaires élargis pour remettre à niveau tous les praticiens.
- mettre en place un réseau ou un service permettant facilement aux médecins de demander des avis spécialisés concernant la prescription d'antibiotique.

#### C. Messages pour les médecins de ville

- Il faut essayer d'avoir des preuves biologiques ou tout au moins des arguments cliniques probants avant de prescrire des antibiotiques tout en sachant que toute fièvre ne signifie pas antibiothérapie.
- Prescrire les anti-infectieux à des doses correctes suivant les résumés caractéristiques de produits consultables dans le Vidal et se référer aux recommandations pratiques pour le choix, la durée totale de traitement, en faisant attention aux risques éminents du médicament par rapport au terrain.
- Pour le paludisme, tout médecin pratiquant à Madagascar doit connaître et appliquer les directives du plan national pour la lutte contre le paludisme.
- Approfondir les connaissances par des formations ou des revues médicales, suivre des formations continues et des enseignements postuniversitaires pour renforcer les connaissances et pour être au courant des actualités diagnostiques et thérapeutiques consensuelles en matière de maladies infectieuses.

## CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous avons constaté un taux de prescription ambulatoire d'anti-infectieux très élevé à 68,11%. L'âge moyen de patient était de 37,13. On a constaté que les malades ont tendance à faire des consultations payantes dans un cabinet privé, dont la majorité n'ont pas de médecin traitant. Les prescriptions d'anti-infectieux sont basées dans la majorité des cas sur des arguments cliniques. Par contre, d'après nos critères 23,30% seulement des examens cliniques étaient pertinents. Nous avons rapportés beaucoup d'erreurs dans la prescription des anti-infectieux. Ces erreurs concernaient le choix de la molécule comme l'utilisation des molécules qui ne sont plus indiquées dans le traitement du paludisme à Madagascar (sulfadoxine-pyriméthamine, chloroquine), la posologie qui était dans la plupart des cas insuffisantes par exemple la pénicilline G, l'ampicilline et la quinine qui ont été toutes données à des doses journalières insuffisantes, la durée du traitement qui a été aussi insuffisante avec une durée moyenne de trois jours. On a noté des associations inhabituelles qui témoignent une incertitude diagnostique, comme les nombreux cas d'association d'antibiotique avec la quinine.

Des séances de sensibilisation et de formation sont nécessaires pour éradiquer le mésusage important d'anti-infectieux en milieu ambulatoire. Ainsi l'effort doit être multidisciplinaire insistant sur l'accès à la sensibilisation élargie concernant le programme national de lutte contre le paludisme et à l'élaboration des recommandations pratiques pour les traitements des infections communautaires afin d'éviter la flambée des germes résistants en milieu communautaire.

## **ANNEXES**

Annexe 1 : tableau de classification des antibiotiques

	Sous familles	DCI
β LACTAMMINES	PENICILLINE : A	Ampicilline, Amoxicilline
	M	Oxacilline, Cloxacilline
	G	Pénicilline G
	UREIDOPENICILLINE	Pipenilline, Piperacilline
	CARBAPENEMES	Imipeneme (TIENAM)
	CEPHALOSPORINES :	
	1 <sup>ère</sup> génération	Cefadroxil
	2 <sup>e</sup> génération	Cefamandole, Cefuroxime
	3 <sup>e</sup> génération	Cefotaxime, Ceftriaxone
QUINOLONES	1 <sup>ère</sup> génération	Acide nalidixique,
		Acide pipemidique
	2 <sup>e</sup> génération	Fluoroquinolones
	3 <sup>e</sup> génération	Moxifloxacine,
		Levofloxacine
AMINOSIDES		Gentamicine, Nétilmicine,
		Amikacine
GLYCOPEPTIDES		Vancomycine,
		Teicoplanine
MACROLIDES		Erythromycine,
		Clarithromicine,
		Azithromycine,
		Spiramycine
LINCOSAMIDES		Lincomycine,
		Clindamycine
SYNERGISTINES		Pristinamycine
KETOLIDES		Telithromycine
CYCLINES		Doxycycline, Minocycline
RIFAMYCINES		Rifampicine
SULFAMIDES		Sulfaméthaxazole +
		Trimethoprim
FOSFOMYCINES		
NITRO-IMIDAZOLES		Metronidazole
OXAZOLIDINONES		Linézolide
PHENICOLES		Chloramphénicol,
		Thiamphénicol



## Annexe 2 : signes de gravité du paludisme selon l’OMS en 2000

---

Neuropaludisme (score de Glasgow < 9, score de Blantyre <2 chez l’enfant de moins de 5 ans)

Troubles de la conscience (score de Glasgow <15 et >9)

Convulsions répétées (> 1/ 24 heures)

Prostration

Syndrome de détresse respiratoire

Ictère (clinique)

Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L)

Anémie grave (Hb < 5g/dl ou Ht < 15%)

Hyperparasitémie (> 4% chez le sujet non immun ou > 20% chez le sujet immun)

Hypoglycémie (< 2,2 mmol/L)

Hémoglobinurie macroscopique

Insuffisance rénale

- adulte : diurèse < 400 mL /24h. ou créatininémie > 265 µmol/L

- enfant : diurèse < 12mL/kg/24h ou créatininémie élevée pour l’âge

Collapsus circulatoire (TAS <50 mm Hg avant 5 ans, TAS < 80 mm Hg après 5 ans)

Hémorragie anormale

Oedème pulmonaire (radiologique)

---

## Annexe 3 : fiche de recueil des données

**FICHE D'ENQUETE POUR EVALUER LA PERTINENCE DE LA PRESCRIPTION  
D'ANTIINFECTIEUX PAR LES MEDECINS DE VILLE AVANT L'HOSPITALISATION**

## I. RENSEIGNEMENTS GENERAUX :

- Date d'entrée : \_\_\_\_\_ - motif d'entrée : \_\_\_\_\_  
- Date de sortie : \_\_\_\_\_ - diagnostic de sortie : \_\_\_\_\_

## II. RENSEIGNEMENTS SUR LE MALADE :

- Nom : \_\_\_\_\_ - Age : \_\_\_\_\_ - sexe : \_\_\_\_\_  
- Profession : \_\_\_\_\_ - adresse : \_\_\_\_\_

### III. RENSEIGNEMENTS SUR LA MALADIE :

- Date de début des signes : ...j/ ... m/ ...année - Date de consultation :  
- Automédication d'anti-infectieux : non – oui/ molécule(s) : ..... posologie ... /j / durée : ..... /j

Autres (DCI) :

#### IV. RENSEIGNEMENTS SUR LA CONSULTATION :

- Cabinet : privé – public – médecine d’entreprise - Consultation : payante - gratuite  
- Médecin : traitant – non traitant  
- Interrogatoire sur HDM : oui –non Précision sur le point d’appel ± Signes associés  
- Interrogatoire sur ATCD : allergie – séjour ZEP – pathologie chronique  
- Examen physique :

Prise: T° - TA - FC -FR-IMC

Appareil concerné : non – inspection – percussion – palpation – auscultation / autres appareils : oui-non

- Examens paracliniques : TDR : oui – non    Autres : oui – non (Pertinence : oui – non)

## V. RENSEIGNEMENTS SUR LA PRESCRIPTION D'ANTIINFECTIEUX :

- Molécule (1) : ..... ; voie d'administration : ..... ; posologie : ...../j durée du traitement : ..... /j  
- Molécule (2) : ..... ; voie d'administration : ..... ; posologie : ...../j durée du traitement : ..... /j  
- Molécule (3) : ..... ; voie d'administration : ..... ; posologie : ...../j durée du traitement : ..... /j

## VI. RENSEIGNEMENTS SUR L'EVOLUTION SOUS TRAITEMENT :

- Nouvelle consultation : oui – non (autouréférent) -date : ...  
- Même médecin – autre médecin (privé-public-M.entreprise)  
- Traitement : . Molécule (1) : ..... voie d'administration : ... - posologie : ...../j -durée : ..... /j  
. Molécule(1) : ..... voie d'administration : ... - posologie : ...../j -durée : ..... /j  
➤ hospitalisation : ..... / j après traitement ; motif de la référence : .....

## VII. RENSEIGNEMENTS AUCOURS DE L'HOSPITALISATION :

- Point d'appel : - signes de gravité : .....  
- Diagnostic :

## **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- Claude Attali, Stéphanie R, Vincent R. Situations cliniques à risque de prescription non conforme aux recommandations et stratégie pour y faire face dans les infections respiratoires présumées virales. Revue Française de médecine générale 2008 ; 82 : 66-72
- 2- Alpha Haidara. Analyse de prescription d'antibiotique dans les centres de santé communautaire de District de BAMAKO (Thèse de médecine) 2003
- 3- Organisation Mondiale de la Santé. Rapport sur la santé dans le monde 1996. Genève OM 1996 ; 137
- 4- Madmar M, Taddei F, Matic I. DNA repair systems and bacterial evolution. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2000; 82: 66-72
- 5- Cohen R, Bingen E. Critères de choix d'un antibiotique In: Aujard Y, Autret E. Edds. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques. Paris : Flammarion, 1992 : 144-148
- 6- Hazebroucq G. et Coll. Dorval L'officine : Vigot 23<sup>e</sup> édition, 1995 : 134-138
- 7- Marbart, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and futur control. Emerg Infect Dis 2005; 11: 794-801
- 8- Goldmann DA, Muskins WC. Control of nosocomial antimicrobial resistant bacteria: a strategie priority far hospitals worldwide. Clin Infect Dis 1997; 24 (Supol-1): S1 39-45
- 9- Clive PP Curtis M, Walker MJ, Hoffman BB. Les anti-infectieux. Pharmacologie intégrée. Paris : Ed Deboeck, 1999 : 419-444

10-CMIT Maladies Infectieuses et Tropicales, vivactis Plus Ed, Epilly 2009 : 39-96

11- World Health Organisation. 51st World Health Assembly : Emerging and other communicable disease, antimicrobial resistance (Res. WHA51./1998)

12- Yala D et Al. Resistance bactérienne aux antibiotiques. Médecine du Maghreb, 2001 ; 91 : 13-14

13- CNAMTS. Les antibiotiques c'est pas automatique. Volet antibiotique.  
<http://www.antibiotiques-pasautomatiques.com/antibiotique>. Consulté en Janvier 2010.

14- Neila Rhaim. Antibiotiques et maladies infectieuses : la guerre des bactéries aura bien lieu. <http://www.la-presse.tn/archives> 2003. Consulté en Décembre 2009

15- European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS Annual Report 2007, (165 pages)

16- Van Den Bogaar A.L. et al Epidemiology of resistance to antibiotics, links between animals and humans. International Journal of Antimicrobial Agents 2000; 14: 327-335

17- Schrag S.J. et al. Limiting the Spread of resistant pneumococci biological and epidemiologic evidence for the effects of alternative interventions. Clin Microbiol Rev 2000; 3: 560-601

18- Kristinson Kg, Monnet DL. Increasing multidrug resistance and limited treatment options: situation and initiatives in Europe. Euro surveillance. 2008; 13: pii 19043.

- 19-Okeke I.N. et al. Antimicrobial resistance in developping contries. Part I. Recent trends and current Status. The Lancet Infections Diseases 2005; 5: 481-493
- 20-Dye C, Espiral M.D. Will tuberculosis become resistant to al antibiotics? Proceeding of the Royal Society. Biological Science 2001; 268: 45-52
- 21-The world Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing (2004)
- 22-Undea M. et al. Requirements for high impact diagnostics in the developing world. Nature 2006; 444: 73-79
- 23-Decousser J.W. P fister P., Xueref X., Rakoto-Alson O. Acquired resistance to antibiotics in Madagascar: Preliminary evaluation. Médecine tropicale 1999; 59; 3: 259-265
- 24-Belouni R. . Critères de choix d'un antibiotique. Médecine du Maghreb 2001 ; 91
- 25-X Veber B., Borel M., Gouin P. Antibiotherapie probabiliste. Elseiver Massen SAS. Médecine d'urgence 2006, 573-582
- 26-Aubry P. Paludisme. Actualité 2009. <http://www.médecine tropicale.free.fr/cours/paludisme.html>.2009.consulté en Janvier 2009.
- 27-Rabarijaona L.P., Rabe T., Ranaivo L.H. Paludisme sur les hautes terres centrales de Madagascar : Stratégie de lutte. Médecine tropicale 2006 ; 66 : 504-512
- 28-Le Bras J., Russet L. and Clain J. Les résistances aux médicaments antipaludiques. Médecine et maladies infectieuses 2006 ; 36 ; 8 : 401-405

- 29- Johnson DJ, Fidock DA, Mung thin M, et al. Evidence for a central role for PfCRT in conferring Plasmodium falciparum resistance to diverse antimalarial agent. Mol Cell 2004; 15: 867-877.
- 30- République de Madagascar. MinSanPF. Plan stratégique de lutte contre le paludisme. Du contrôle vers l'élimination du paludisme à Madagascar 2007-2012
- 31- White N.I Plasmodium Knowlesi: the fifth human malaria parasite. Clin. Infect. Dis 2008; 48: 172-173
- 32- Organisation Mondiale de la Santé. Directives OMS pour le traitement du paludisme 2006
- 33- Memento thérapeutique du paludisme en Afrique. IMEA-Doin, 2009
- 34- Galimand M., Ph. D., Guiyoule A. Multidrug Resistance in Yersinia pestis Mediated by a Transferable Plasmid. N. Engl J. Med 1997; 377: 677-681
- 35- The science creative Quarlerly (<http://www.scq>, consulté en décembre 2009).
- 36- Antibiothérapie : Médecine générale à Monastir, Tunisie [http ://www.emro-who-int/publication/emly/0502/14.html](http://www.emro-who-int/publication/emly/0502/14.html). consulté en décembre 2009.
- 37- Andrianampy H. Evaluation de la prescription d'antibiotique à l'Hopital Joseph Raseta Befelatanana Antananarivo : Thèse Médecine, 2009.

38- Gargouri M. Analyse de la prescription des antibiotiques en médecine  
omnipraticienne de ville [Thèse en médecine]. Sfax, Tunisie, Université de Sfax,  
1993; 664.

39- Butler CC. Rolnick S. Pill R., Maggs – Rapport F., Stott N. Understanding the  
culture of prescribing: qualitative study if general practitioners and patients  
perceptions of antibiotics for sore throats - BMJ: 1998; 317: 637-42.

40- Feron J.M., Le grand D - Pestiaux. D. Prescription d'antibiotique en médecine  
générale en Belgique et en France : entre déterminants collectifs et responsabilité  
individuelle. Pathologie Biologie 2009 ; 57 : 61-64.

41- AFSSAPS, Antibiothérapie par voie générale en pratique courante. Infections  
respiratoires basses de l'adulte : Revue des Maladies Respiratoires : 2003 ; 20-3 –  
C<sub>1</sub> : 462-469.

42- World Health Organization-Management of uncomplicated malaria and the use  
of antimalarial drug for the protection of travellers. Geneva.WHO/MAL/96.1075.  
consulté en janvier 2010.

43- Belghith Z Khayeche F, Saltami MS. L'antibiothérapie en médecine générale à

Monastir, Tunisie. Eastern. Mediteranean Health Journal. 1999; SC<sub>2</sub>: 328-332.

44- Butler CC., Rollnick S., Kinnersley P et al. Reducing antibiotics for respiratory symptoms in primary care consolidating “why” and considering “how”. Br. J. Gen Pract. 1998; 48: 1865-70.

45- Van Duijin NP, Brouwer MJ, Lamberts H. Use of symptoms and signs to diagnose maxillary sinusitis in general practice: comparison with ultrasonography: BMJ. 1992; 305. 6847.

46- Linder JA., Singer DE, Stafford RS. Association between antibiotic prescribing and visit duration in adults with respiratory tract infections. Clin ther. 2003; 25: 2413-30.

47- Hutchinson JM, Jelinski S., Hefferton D. Role of diagnostic labeling in antibiotic prescription. Can Fam Physician. 2001; 47: 1217-24.

48- Fischer, Kochen, Hummers – Pradier: Influence of patient symptoms and physical finding on general practitioners treatment of respiratory tract infection: A direct observation study. BMC. Fam. Pract 2005; 6: 6.



49- Akkerman A., Keryvenhoven, M., Van...der. Wonder J., Verheij T.

Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. J. Anti-microb. Chemother 2005. 56 (5): 930-6.

50- Meyere M.: une prescription inappropriée d'antibiothérapie mais un gain de temps, une illusion supplémentaire qui s'envole... Revue d'Evidence – Based Medecine 2006 ; 5 (5) : 65-65.

51- Organisation Mondiale de la Santé. Prescription des antibiotiques dans trois pays de l'Afrique de l'Ouest : Mauritanie, Niger et Sénégal. Série de recherche 1993 ; 09 : 104p.

52- Guillemot D, Maugendre P, Chauvin C. Consommation des antibiotiques en France. BEH 2004 : 32-34

53- Goossens H., Ferech M. , Van der Stichele R , Elseiviers M , ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross national database study. Lancet 2005; 365: 579-87.

54- Aboukabry Soumare. Evaluation de l'usage rationnel des médicaments du traitement de l'accès palustre simple auprès des professionnels de santé et des patients. Etude à Dakar (mémoire pour obtenir un master 2 en santé publique) 2008

55- World Health Organisation. Roll Back Malaria. Les associations à base d'artémisinine, Genève Novembre 2005 [http// www.rollbackmalaria.org](http://www.rollbackmalaria.org). Consulté en décembre 2009

## VELIRANO

« Eto anatrehan'i ZANAHARY, eto anoloan'ireo Mpampianatra ahy, sy ireo mpiara-mianatra tamiko eto amin'ity toeram-pampianarana ity, ary eto anoloan'ny sarin'i HIPPOCRATE.

Dia manome toky sy miniana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharaha-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaim-poana ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon'olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko, ka tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo aboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoaafady na hanamorana famitan-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirenena, ara-pirazanana, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn'ny maha olona aho na dia vozonana aza.

Manaja sy mankasitraka ireo Mpampianatra ahy aho ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha manatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotry ny henatra sy ho rabirabian'ireo Mpitsabo namako kosa anie aho raha mivadika amin'izany »

**PERMIS D'IMPRIMER**

**LU ET APPROUVE**

**Le Président de Thèse**

**Signé : Professeur RANDRIA Mamy Jean de Dieu**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo**

**Signé ; Professeur RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa**

**Name and first name** : RAKOTO SEDSON Rado Olivier  
**Title of thesis** : Assessment of the antibiotics and anti malaria agents  
in outpatients from Antananarivo  
**Heading** : Medicine  
**Numbers of page** : 67 **Numbers of table** : 10  
**Numbers of appendix** : 03 **Numbers of figure** : 17  
**Numbers of bibliographical reference**: 55

### **SUMMARY**

The discovery of anti-infectious drugs has improved dramatically the life expectancy. Currently, their efficiency decreases significantly because of their irrational use. This misuse concerns both in and out hospital fields. We conducted a prospective study over a period of 3 months from the first October to December 31, 2009 at the Infectious Diseases Unit of the University Hospital Befelatanana. Our objective was to assess the appropriateness of the prescriptions of anti-infectious drugs in outpatients. We selected 60 patients whose average age was 37.13. The consultation was paid in most cases in a non-treating physician in private practice. The therapeutic decision was based on clinical elements non conclusive. For antibiotics, the family of betalactams took the first place (46.42%) and quinine for malaria (62%). The association was found in 36.67% of which 59.10% were combined with quinine with other antibiotics.

The misuse of antimicrobials has been noted in the majority of prescriptions regarding the choice of the molecule, the therapeutic indication, the daily posology, and the duration of the treatment.

**Key words** : prescription, antibiotic, antimalaria, ambulatory, Antananarivo  
**Director of thesis** : Professeur RANDRIA Mamy Jean de Dieu  
**Reporter of thesis** : Docteur ANDRIANASOLO Radonirina  
**Adress of the autor** : sedsonrado@yahoo.fr

**Nom et prénoms** : RAKOTO SEDSON Rado Olivier  
**Titre de thèse** : Evaluation de la prescription d'anti-infectieux (antibiotiques et antipaludéens) en ville à Antananarivo  
**Rubrique** : Médecine  
**Nombre de page** : 67 **Nombre de tableaux** : 10  
**Nombre d'annexes** : 03 **Nombre de figures** : 17  
**Nombres de références bibliographiques** : 55

#### RESUME

La découverte des anti-infectieux a permis d'améliorer de façon spectaculaire l'espérance de vie humaine. Actuellement, leur efficacité diminue considérablement du fait de leur usage irrationnel. Ce mésusage concerne à la fois le milieu hospitalier et le milieu extrahospitalier.

Nous avons menée une étude prospective sur une période de 3 mois allant du premier octobre au 31 décembre 2009 à l'USFR de Maladie Infectieuse du CHU HJR de Befelatanana. Notre objectif était d'évaluer la pertinence des prescriptions des anti-infectieux en ambulatoire. Nous avons retenu 60 patients dont la moyenne d'âge était de 37,13. La consultation était payante dans la majorité de cas chez un médecin non traitant dans un cabinet privé. La décision thérapeutique était basée sur des éléments cliniques non probants. Pour les antibiotiques, la famille de bêta-lactamine prenait la première place (46,42%) et la quinine pour les antipaludéens (62%). L'association a été retrouvée dans 36,67% dont 59,10% ont associé la quinine avec d'autres antibiotiques. Des mésusages des anti-infectieux ont été notés dans la majorité des prescriptions concernant le choix de la molécule, l'indication thérapeutique, la posologie journalière, et la durée du traitement.

**Mots clés** : prescription, antibiotique, antipaludéen, ville, Antananarivo

**Directeur de thèse** : Professeur RANDRIA Mamy Jean de Dieu

**Rapporteur de thèse** : Docteur ANDRIANASOLO Radonirina

**Adresse de l'auteur** : [sedsonrado@yahoo.fr](mailto:sedsonrado@yahoo.fr)