UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

****

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE

****

ANNEE 2012-2013 **N°745**

ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES EN ANTIBIOTHERAPIE CURATIVE AU SERVICE DE MALADIES INFECTIEUSES DU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL UNIVERSITAIRE DE FANN : ENQUÊTE DU 02 AVRIL 2012 AU 02 JUILLET 2012

MEMOIRE

Pour l'obtention du Diplôme d'Etudes Spéciales de

Maladies Infectieuses et Tropicales

Présenté et soutenu publiquement

Le 24 Mai 2013

Par

Docteur Yasmine Zouhaira Ismail,

Epouse Moussa Fadil

MEMBRES DU JURY

Président : Mr Moussa SEYDI : Professeur
Membres : Mme Ndèye Méry DIA BADIANE : Maître de Conférences Agrégé
Mme Sylvie Audrey DIOP NYAFOUNA : Maître de Conférences Agrégé

Directeur de mémoire : Mme Ndèye Méry DIA BADIANE : Maître de Conférences Agrégé

NOTE AUX LECTEURS

Ce document a été numérisé et mis en ligne par la Bibliothèque Centrale de l'Université Cheikh Anta DIOP de DAKAR

Site Web: ***www.bu.ucad.sn***
Mail: ***bu@ucad.edu.sn***
Tél: ***+221 33 824 69 81***
BP 2006, Dakar Fann - Sénégal

LISTE DES ABREVIATIONS

βLSE : β- lactamase à spectre élargi

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ATB : Antibiotique

AVC : accident vasculaire cérébral

BGN : bacille à gram négatif

BMR : bacilles multirésistants

C1G : céphalosporine de première génération

C2G : céphalosporine de deuxième génération

C3G : céphalosporine de troisième génération

C4G : céphalosporine de quatrième génération

CMB : concentration minimale bactéricide

CMI : concentration minimale inhibitrice

CLIN : comité de lutte contre les infections nosocomiales

PRONALIN : Programme national de lutte contre les infections nosocomiales

SARM : *Staphylococcus auréus* résistant à la méticilline

HAS : haute autorité de santé

IgE : Immuniglobuline E

MLS : macrolide-lincosamide sinergistine

OMS : organisation mondiale de la santé

PLP : protéine de liaison des pénicillines

SPILF : société de pathologie infectieuse de langue française

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des β-lactamines

Tableau II : Les pénicillines : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Tableau III : Les céphalosporines : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Tableau IV : Les carbapénèmes : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Tableau V : Les monobactames : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Tableau VI : Les aminosides : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Tableau VII : Les tétracyclines : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'em ploi et posologie

Tableau VIII : Les macrolides, kétolides, lincosamides, synergistines : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Tableau IX : Les phénicolés : pharmacocinétique, mode d'emploi et posologie

Tableau X : Les quinolones : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Tableau XI : L'acide fusidique : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Tableau XII : Les glycopeptides : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Tableau XIII : Les imidazolés : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Tableau XIV : Infections respiratoires hautes et ORL

Tableau XV : Infections respiratoires basses

Tableau XVI : Endocardites bactériennes

Tableau XVII : Infections digestives

Tableau XVIII : Infections cérébraux méningées

Tableau XIX : Infections urinaires

Tableau XX : Infections génitales

Tableau XXI : Infections osteoarticulaires

Tableau XXII : Infections de la peau et des tissus mous

Tableau XXIII : Répartition selon l'âge et le sexe

Tableau XXIV : Répartition selon les prélèvements bactériologiques effectués

Tableau XXV : Répartition des différentes associations antibiotiques

Tableau XXVI : Répartition selon les principales familles d'antibiotique

Tableau XXVII : Répartition selon les principaux antibiotiques utilisés

Tableau XXVIII : Répartition de la qualité de la prescription ATB selon le site de l'infection

Tableau XXIX : Répartition de la qualité de la prescription ATB selon le diagnostic principal

Tableau XXX : Répartition de la qualité de la prescription ATB en fonction des molécules

Tableau XXXI : Répartition de la qualité de la posologie des prescriptions des ATB en fonction des molécules

Tableau XXXII : Répartition de la qualité de la voie d'administration des ATB en fonction des molécules

Tableau XXXIII : Répartition de la qualité du rythme d'administration des ATB en fonction des molécules

Tableau XXXIV : Répartition de la qualité de la durée des prescriptions des ATB en fonction des molécules

Tableau XXXV : Evolution selon la qualité de prescription des ATB

Tableau XXXVI : Evolution selon la modification de l'antibiothérapie

Tableau XXXVII : Prescription antibiotique et durée d'hospitalisation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients hospitalisés selon le mois

Figure 2 : Répartition des patients selon le site de l'infection

Figure 3 : Répartition des patients selon le diagnostic principal

Figure 4 : Répartition selon le prescripteur

Figure 5 : Répartition des patients selon la prescription antibiotique

Figure 6 : Répartition des patients selon l'évolution

Résumé

Introduction : Le bon usage des antibiotiques reste le meilleur moyen de préserver les antibiotiques actuellement disponibles.

Objectifs: Notre travail consiste à évaluer la prescription des antibiotiques au service des maladies infectieuses selon les recommandations nationales et formuler des recommandations en termes de santé publique.

Méthodologie: Etude prospective et observationnelle menée du 02 Avril au 02 Juillet 2012 à partir des dossiers de patients âgés d'au moins 15 ans, et ayant bénéficié d'une antibiothérapie curative en cours d'hospitalisation.

Résultats: L'étude a porté sur 170 patients avec un total de 267 prescriptions antibiotiques. L'âge moyen était de 41 ans ± 15,65 et le sex ratio de 1,5. La majorité des prescriptions était assurée par les médecins en spécialisation (61,8%) et les étudiants en 7ème année de médecine (37,6%). Les principales infections étaient : les pneumopathies bactériennes (28,3%), les méningites bactériennes (21,80%), les infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH (14,70%) et le tétanos (13,52%). Des prélèvements ont été effectués dans 213 cas comprenant surtout l'analyse du liquide céphalorachidien (20.65%), les examens cytobactériologiques des urines (20,65%) et les hémocultures dans (17,37%). Sur le plan de la prescription, 57,70% des patients avaient reçu une monothérapie : essentiellement β-lactamines (55,43%), imidazolés (16,5%) et macrolides (13,9%). Les associations antibiotiques les plus utilisées étaient : Amoxicilline-acide clavulanique-spiramycine (37,66%), ceftriaxone-métronidazole (11,7%), ceftriaxone-métronidazole-gentamicine (10,4%). Le taux de conformité de la prescription antibiotique aux recommandations nationales était de 74,7% notamment pour la posologie (90,63%), la voie d'administration (94%) le rythme d'administration (98,87%), la durée de traitement n'était pas appropriée dans 119 cas (44,56%). Seuls 15,9% de l'antibiothérapie a été évaluée au bout de 48 heures avec une modification antibiotique notée chez 60 patients (35,5%), notamment un élargissement de spectre (83,33%). Sur le plan évolutif, la durée moyenne de séjour était de 14±11 jours et la guérison est survenue dans 69,18%.

Conclusion: Globalement, les prescriptions en antibiotiques étaient appropriées dans 74,7% des cas. Il faudrait former le personnel soignant et vulgariser le guide d'utilisation des antibiotiques afin d'améliorer la qualité de la prescription.

Sommaire

Pages

INTRODUCTION ……... 1

PREMIERE PARTIE : RAPPELS……... 4

I. GENERALITES…… 5

II. LES ANTIBIOTIQUES…… 6

2.1. Caractéristiques essentielles des antibiotiques…….…….. 6

2.2 Effets secondaires des antibiotiques…….…….. 13

2.3 Classification des antibiotiques…….……. 16

2.4 Modalités de prescription des antibiotiques…… 37

2.5 Recommandations nationales sur le bon usage des antibiotiques... 44

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL…… 55

III. 56

ATIENTS ET METHODES…….

3.1. CADRE D'ETUDE…… 56

3.2... MALADES ET METHODES …… 56

3.2.1. .. Type d'étude…….. 56

3.2.2. .. Période d'étude…….. 56

3.2.3. .. Population d'étude……... 56

3.2.4. .. Recueil des données…… 57

3.2.5. .. Saisie et analyse des données……. 58

3.2.6. .. Contraintes…….…… .. 58

IV. RESULTATS…….…… 59

4.1. Etude descriptive……..…… 59

4.1.1. Données épidémiologiques …… 59

4.1.2. Données diagnostiques…… 61

4.1.3. Données bactériologiques……... 63

4.1.4. . Données de prescription…… 64

4.2. Etude analytique…… 69

4.2.1. Qualité de la prescription antibiotique…… 69

4.2.2. Données évolutives……. 76

V.COMMENTAIRES …… 79

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS…… 87

BIBLIOGRAPHIE……... 93

ANNEXE……... 100

INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle, hémi synthétique ou synthétique qui sont susceptibles d'inhiber ou de détruire les agents bactériens. Depuis la découverte de la pénicilline par Sir Alexander Fleming en 1928, l'antibiothérapie a révolutionné la prise en charge des maladies infectieuses, améliorant leur pronostic. Aujourd'hui, les antibiotiques constituent les premières armes à la disposition des prescripteurs pour traiter les infections bactériennes. Cependant, leur large prescription et leur mésusage ont conduit à l'émergence et à la propagation de bactéries résistantes, voire multirésistantes à ces substances **[8].** Or, cette résistance entraîne, non seulement une augmentation de la morbidité et de la mortalité hospitalière, mais également le coût de la prise en charge des infections bactériennes. Les causes de l'émergence et de la dissémination de la résistance bactérienne sont multiples ; toutefois, l'utilisation excessive ou inappropriée des antibiotiques en est le déterminant essentiel **[2].** Leur mésusage a des conséquences sur le plan écologique.

En Afrique, peu de données sont disponibles sur la qualité de l'antibiothérapie en milieu hospitalier. Une étude réalisée en 2010, à l'hôpital régional de Saint-Louis chez les patients hospitalisés, avait rapporté 51% de prescriptions conformes d'antibiotiques **[26].**

Dans le monde, surtout en Occident, plusieurs consensus ont permis d'établir des recommandations ces dix dernières années dans le but d'optimiser la qualité de l'usage des antibiotiques en médecine **[3, 5, 6, 23, 33, 34].** En Afrique, notamment au Sénégal, compte tenu de tous ces constats, il a été élaboré quatre livrets en 2010 pour le bon usage des antibiotiques destinés aux praticiens et aux établissements de santé. Ces livrets se sont basés sur les consensus internationaux et nationaux **[29, 30, 31, 32].** Il s'agit de :

- La Politique d'utilisation des antibiotiques
- L'Antibiothérapie des infections communautaires de l'adulte et de l'enfant
- L'Antibiothérapie des infections associées aux soins
- L'Antibioprophylaxie.

C'est dans ce contexte que nous avons effectué cette étude portant sur l'évaluation des pratiques professionnelles en antibiothérapie curative au service des Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier National Universitaire de FANN avec, comme objectifs, de :

- Evaluer la qualité de la prescription des antibiotiques au service des maladies infectieuses selon les recommandations nationales.

- Formuler des recommandations en termes de santé publique.

Pour atteindre ces objectifs, nous procéderons d'abord, dans la première partie, à un rappel sur les antibiotiques et sur les indications et recommandations de la prise en charge de certaines infections ; puis dans une seconde partie qui correspond au travail personnel, nous exposerons les résultats avant de les commenter. Enfin, nous terminerons par une conclusion et des recommandations.

PREMIERE PARTIE :
RAPPELS

I- GENERALITES [13, 21, 22]

1.1 Définition

L'antibiothérapie est le fait de prescrire les antibiotiques. Ce sont des substances naturelles (produites par des champignons ou des bactéries) semi-synthétiques ou synthétiques capables de bloquer ou de détruire les activités vitales des bactéries.

1.2 Intérêt

L'antibiothérapie est une priorité de santé publique du fait des resistances bactériennes élévées souvent due à une utilisation anarchique, de l'existence de marchés parallèles surtout en Afrique.

L'utilisation rationnelle des antibiotiques doit reposer sur la connaissance des produits utilisés, l'analyse de l'infection à traiter, la prise en compte du terrain sur lequel elle survient, l'épidémiologie bactérienne et l'évolution des profils de résistance.

L'antibiothérapie nécessite la prise en compte de nombreux paramètres dont certains, comme la sensibilité des germes ou les caractéristiques de l'hôte, évoluent au fil du temps.

1.3 Rappel historique

Le premier antibiotique identifié fut la pénicilline. Dès la fin du XIX^{e} siècle, Ernest Duchesne découvrit les propriétés curatives de *Penicillium glaucum.* La découverte de la pénicilline a été faite par Sir Alexander Fleming qui s'aperçut en 1928 que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes de Pétri oubliées avaient été contaminées par les expériences de son voisin de paillasse, le champignon *Penicillium notatum*. Mais l'importance de cette découverte, ses implications et ses utilisations médicales ne furent comprises et élaborées qu'après sa redécouverte, suite aux travaux de Howard Walter Florey, Ernst Chain, et Norman Heatley en 1939.

II- ANTIBIOTIQUES [21, 34, 42,43, 44]

2 .1 Caractéristiques essentielles

2.1.1 Caractéristiques microbiologiques

2.1.1.1 Activité antibactérienne

Elle est caractérisée par la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) : il s'agit de déterminer la concentration minimale permettant d'inhiber la croissance bactérienne in vitro en milieu liquide.

Elle se caractérise également par la Concentration Minimale Bactéricide (CMB). Elle consiste à trouver la concentration qui laisse vivante au maximum 0,01 % de bactéries dans un inoculum bactérien standardisé à 10^6 unités.

Pour identifier le ou les germes responsables de l'infection ainsi que pour déterminer la CMI, on réalise un antibiogramme. L'antibiogramme est réalisé classiquement en boîte de Pétri par la méthode des disques, par E-test, mais de plus en plus par des automates. Ce sont toutes les méthodes qui, en évaluant in vitro l'activité des antibiotiques sur une souche bactérienne responsable d'une infection, permettent d'en prédire l'efficacité clinique et de guider ainsi le clinicien dans ses choix thérapeutiques. La réalisation d'un antibiogramme va permettre de déterminer la CMI et ainsi de classer la bactérie responsable de l'infection en espèces « sensible », « intermédiaire », ou « résistante » à l'antibiotique testé.

- Espèces sensibles : La CMI de l'antibiotique est inférieure à la concentration critique inférieure (cela correspond à la concentration de l'antibiotique obtenue dans le plasma à des posologies usuelles). Une antibiothérapie adaptée aura une grande probabilité de succès thérapeutique (sensibilité ≥ 90%).

-Espèces modérément sensibles ou intermédiaires : La CMI est comprise entre la concentration critique inférieure et la concentration obtenue dans le plasma après majoration de la posologie. Le succès thérapeutique dépend d'une

concentration suffisante de l'antibiotique au niveau du site de l'infection. Cependant, les risques d'apparition de résistances sont accrus.

-Espèces résistantes : La CMI de l'antibiotique utilisé est supérieure aux concentrations obtenues in vivo. La chance d'obtenir un succès thérapeutique dans ces conditions est faible, voire nulle.

2.1.1.2 Spectre antibactérien

Le spectre antibactérien regroupe l'ensemble des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif. Il permet de déterminer le potentiel d'activité d'un antibiotique ainsi que ses limites. Il répartit les espèces bactériennes selon leur comportement probable vis-à-vis de l'antibiotique (intégrant la résistance naturelle et acquise qui peut varier dans le temps ou selon les lieux) :

- Espèces habituellement sensibles = naturellement sensibles à l'antibiotique, inhibées par des concentrations atteintes après administration de l'antibiotique aux posologies validées (prévalence de la résistance acquise inférieure à 10%) ;
- Espèces modérément sensibles = naturellement intermédiaires en l'absence de mécanisme de résistance (une augmentation des posologies de l'antibiotique peut être nécessaire) ;
- Espèces inconstamment sensibles = la résistance acquise peut être un problème (la prévalence de la résistance acquise supérieure à 10%) ;
- Espèces résistantes = naturellement résistantes à l'antibiotique.

2.1.1.3 Résistance bactérienne aux antibiotiques

On distingue :

- les résistances naturelles : présentes chez toutes les bactéries d'une même espèce (*Listeria monocytogenes* ou entérocoque et C3G ; BGN et glycopeptides ; anaérobies et aminosides).

- les résistances acquises : certaines souches théoriquement sensibles à un antibiotique, acquièrent une résistance vis-à-vis de cet antibiotique (*Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus* et pénicillines, entérobactéries et β-lactamines).

Les mécanismes de la résistance résultent soit de :

- La mutation chromosomique (importance plus restreinte). Elle ne s'exerce en général que vis-à-vis d'un seul antibiotique et n'est, en principe, pas transférable d'une espèce bactérienne à l'autre. Elle concerne surtout les fluoroquinolones, les rifampicines, la fosfomycine et l'acide fusidique. La pression de sélection des antibiotiques joue là un rôle majeur dans la sélection des bactéries résistantes. Ces antibiotiques ne doivent pas être utilisés en monothérapie sur ces bactéries.

- L'acquisition d'un plasmide (comporte plusieurs gènes de résistance) ou d'un transposon. En clinique, 80 à 90 % des résistances acquises sont d'origine plasmidique. La résistance plasmidique est transférable d'une bactérie à l'autre (qu'elle soit de la même espèce ou d'espèces différentes) et concerne souvent plusieurs familles d'antibiotiques telles que les tétracyclines, les aminosides, les sulfamides, les phénicolés, les β-lactamines. Ce mécanisme explique la diffusion très rapide de germes multirésistants en milieu hospitalier (transmission par manuportage).

Toutefois, quel que soit le mécanisme de la résistance, les souches résistantes peuvent être sélectionnées par l'usage large d'antibiotiques qui vont détruire la flore sensible. Ce phénomène est particulièrement observé en collectivité, c'est-à-dire à l'hôpital, la crèche, la maison de retraite. Les infections nosocomiales sont le plus souvent dues à des germes multirésistants.

Les mécanismes de la résistance peuvent être :

-la sécrétion d'une enzyme (ex: bêtalactamase),

-la modification de la cible d'action de l'antibiotique,

-la diminution de la perméabilité membranaire (porines) à l'antibiotique, et des mécanismes d'efflux.

2.1.2 Caractéristiques pharmacodynamiques

Ces caractéristiques étudient les effets des antibiotiques sur les bactéries.

2.1.2.1 Bactéricidie

Un antibiotique bactériostatique empêche la prolifération des bactéries et bloque ainsi leur croissance. Il place l'hôte dans de bonnes conditions pour détruire la bactérie. C'est la caractéristique pharmacodynamique des tétracyclines, des phénicolés, des quinolones, et la rifabutine.

Un antibiotique bactéricide tue les bactéries. Les antibiotiques bactéricides (β-lactamines, aminosides, fluoroquinolones) ont des CMB proches des CMI. Ils sont à privilégier dans les infections graves et/ou à inoculum important, ou dans les infections survenant chez des sujets immunodéprimés.

2.1.2.2. Antibiotique temps - dépendant et concentration - dépendante

L'activité des antibiotiques est dite temps-dépendant lorsqu'elle est fonction de la durée d'exposition des bactéries aux antibiotiques. C'est le cas des pénicillines, des céphalosporines, des glycopeptides et des fluoroquinolones sur les staphylocoques.

L'activité des antibiotiques sur les bactéries est dite concentration-dépendante lorsqu'elle est fonction de la concentration des antibiotiques. Cela concerne les aminosides, les fluoroquinolones sur les BGN.

2.1.2.3. Effet post-antibiotique

L'effet post-antibiotique pour un couple bactérie / antibiotique est la conséquence de l'action d'un antibiotique sur la croissance bactérienne après suppression du contact bactérie-antibiotique. Cet effet est variable selon la

bactérie en cause, l'antibiotique utilisé, sa concentration et le temps d'exposition. Il est généralement quantifié par le délai de recroissance bactérienne après exposition à l'antibiotique. Il peut influer sur le choix des doses et des intervalles de prescription.

2.1.2.4. Fenêtre de sélection de mutants résistants

Elle correspond à un intervalle de concentrations où l'antibiotique est à risque de sélectionner des mutants résistants. La limite supérieure de cet intervalle peut correspondre à des concentrations beaucoup plus élevées que la CMI, comme cela a été démontré pour les fluoroquinolones. Cela souligne qu'une monothérapie à doses supérieures à la CMI ne prémunit pas dans certaines situations d'un risque de sélection de mutants résistants. Ce risque est d'autant plus grand que le temps pendant lequel les concentrations plasmatiques sont maintenues dans cette fenêtre de sélection est important.

2.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

La pharmacocinétique étudie le devenir des antibiotiques dans l'organisme.

2.1.3.1. Absorption

La biodisponibilité des antibiotiques administrés par voie orale est très variable d'une molécule à une autre et influe sur le choix de la posologie.

- Certains antibiotiques ont une excellente biodisponibilité par voie orale. C'est par exemple le cas de la rifampicine, des fluoroquinolones, des sulfamides et dérivés.
- Pour les antibiotiques ayant une biodisponibilité de 50 à 70 % par voie orale, il est possible d'atteindre la même activité clinique par voie orale que par voie parentérale si on augmente la posologie de la voie orale. Il s'agit par exemple des β-lactamines.
- Pour les antibiotiques ayant une biodisponibilité nulle ou très faible par voie orale, il convient impérativement d'avoir recours à la voie

parentérale pour obtenir une activité clinique. C'est le cas des aminosides, des polypeptides, et de certaines β-lactamines.

Pour certains antibiotiques, l'alimentation (céphalosporines orales, fosfomycine, quinolones), la consommation de cations divalents provenant de l'alimentation (calcium, aluminium, magnésium) ou des médicaments antiacides peuvent aussi faire chuter significativement leur absorption (tétracyclines, fluoroquinolones).

2.1.3.2. Distribution

La diffusion de l'antibiotique dans l'organisme se définit par le volume de distribution du médicament. Cette diffusion est modérée pour les β-lactamines, les aminosides et les glycopeptides ; bonne pour les tétracyclines, les macrolides, les fluoroquinolones, les céphalosporines de 3ème génération par voie parentérale, l'acide fusidique et la fosfomycine.

Certains sites restent très difficiles d'accès pour les antibiotiques ; c'est le cas du liquide céphalo-rachidien, le cerveau, l'os, la prostate, et les milieux oculaires. En cas d'endocardite, seules des concentrations très élevées permettront d'atteindre ce site.

2.1.3.3 Demi-vie sérique

Elle est variable selon la nature et la voie d'administration. Elle doit être connue pour déterminer à quelle fréquence sera prescrit l'antibiotique pour qu'une concentration sérique efficace couvre le nycthémère. Certains antibiotiques sont dépourvus d'effets post antibiotiques : c'est le cas des β-lactamines.

2.1.3.4. Métabolisme et élimination

Ces étapes sont assurées principalement par le foie et le rein, et accessoirement par les poumons et la peau.

En cas d'insuffisance hépatique, il faut ajuster les doses d'antibiotiques au métabolisme hépatique. Cet ajustement est souvent empirique ; il est donc recommandé d'éviter certains antibiotiques tels que les macrolides, l'acide fusidique, les associations amoxicilline-acide clavulanique et rifampicine-isoniazide.

En cas d'insuffisance rénale, on peut utiliser soit des antibiotiques à métabolisme hépatique, sans modification de la posologie, soit des antibiotiques à élimination rénale, avec adaptation de la posologie. La formule de Cockroft permet de calculer la clairance de la créatinine en fonction de l'âge du sujet, de son poids, et de la créatininémie :

Clairance de la créatinine = [(140 - l'âge) x (poids kg)] / [créatininémie (µmol/litre)] X R

R= 1 chez l'homme ; R= 0,85 chez la femme

2.1.3.5 Paramètres pharmacocinétiques / pharmacodynamiques (PK/PD)

Les paramètres PK/PD permettent de définir les règles d'utilisation d'un antibiotique pour traiter une bactérie donnée en un site d'infection donné en étudiant :

- les caractéristiques microbiologiques (CMI) ;

- les caractéristiques pharmacocinétiques (concentration en antibiotique en fonction du temps)

- les caractéristiques pharmacodynamiques (bactéricidie en fonction des concentrations en antibiotiques**).**

2.2 Effets secondaires des antibiotiques

2.2.1 Généralités

La pharmacovigilance revêt un intérêt tout particulier à chaque stade du développement et de l'usage des médicaments dont les antibiotiques. Même si les effets indésirables des antibiotiques sont relativement peu fréquents et rarement graves, ils doivent être bien connus des prescripteurs pris en compte lors de la prescription, prévus dans le suivi, identifiés et rapportés en cas de survenue.

Les accidents et incidents dus aux antibiotiques ont pour origine :

- Les erreurs thérapeutiques, notamment des erreurs de posologie, de durée, de voie d'administration, le non-respect des contre-indications, l'automédication.
- Les effets indésirables propres aux médicaments liés à l'effet pharmacodynamique principal, à savoir l'action antibactérienne, à l'effet pharmacodynamique secondaire des antibiotiques ou à un état particulier du patient, notamment la réaction d'hypersensibilité.

2.2.2 Mécanismes

Les principaux mécanismes à l'origine des effets secondaires des antibiotiques sont au nombre de quatre :

- **l'hypersensibilité** : les réactions font appel, soit à un mécanisme IgE-dépendant, soit à une action sur les cellules effectrices (production de cytokines) ; les phénomènes d'hypersensibilité concernent essentiellement la famille des β-lactamines et des sulfamides et sont beaucoup plus rares avec les autres antibiotiques, en particulier les aminosides ;

- **des mécanismes biochimiques ou toxiques**, notamment des modifications enzymatiques ou la formation de métabolites toxiques tels dans la myélotoxicité grave du chloramphénicol chez des patients présentant une prédisposition génétique liée à un déficit enzymatique ;
- **la phototoxicité** comme avec les tétracyclines et les fluoroquinolones, qui peuvent entraîner des photodermatoses toxiques, par production de radicaux libres responsables d'érythèmes avec phlyctènes, apparaissant dès la première exposition solaire ;
- **l'interférence avec un processus métabolique physiologique** notamment l'hypokaliémie avec les β-lactamines secondaire à une fuite rénale de potassium et la thésaurismose avec par exemple l'accumulation des tétracyclines dans l'os et les dents.

2.2.3 Manifestations cliniques et biologiques

Elles sont nombreuses et variées. Elles peuvent atteindre tous les organes.

- Les manifestations cutanées

Il s'agit classiquement de manifestations d'hypersensibilité. Les antibiotiques les plus souvent en cause sont les β-lactamines et les sulfamides. Les formes cliniques des toxidermies sont nombreuses, à savoir l'urticaire, l'œdème de Quincke, le purpura vasculaire, l'érythème pigmenté fixe, l'érythrodermie squameuse ou suintante, la pustulose exanthémique aiguë généralisée.

- Le choc anaphylactique : Il concerne 0,015 à 0,04% des sujets traités par la pénicilline.
- Les manifestations neurologiques : Il s'agit d'une atteinte du système nerveux central à type d'hallucinations ou de vertiges, voire de coma liés aux β-lactamines à fortes doses, d'insomnie et de troubles neurosensoriels avec les fluoroquinolones ; ou d'une atteinte cochléovestibulaire en rapport avec la toxicité des aminosides par accumulation dans l'endolymphe.

- Les manifestations rénales : Elles concernent la néphropathie immuno-allergique, surtout avec les pénicillines et la néphrotoxicité vraie avec la néphropathie tubulo-interstitielle aiguë due aux céphalosporines de 1ère génération, l'insuffisance rénale aiguë liée aux aminosides et la cristallurie due aux fluoroquinolones et aux sulfamides.

- Les manifestations pulmonaires : Il s'agit de la pneumopathie interstitielle immuno-allergique aiguë ou subaiguë liée à la minocycline, aux β-lactamines et aux sulfamides.

- Les manifestations hématologiques : On peut citer la cytopénie transitoire par hypersensibilité liée aux β-lactamines, l'aplasie médullaire retardée souvent mortelle due au chloramphénicol, l'hypoprothrombinémie par diminution de la synthèse de la vitamine K par les bactéries digestives sous l'effet des antibiotiques à large spectre tels les β-lactamines.

- Les manifestations digestives : Il s'agit des gastrites et œsophagites lors de la prise de la doxycycline à jeun, les nausées et les vomissements par les macrolides et les β-lactamines, la diarrhée motrice liée à l'acide clavulanique.

- Les manifestations hépatiques : On peut citer les hépatites cholestatiques avec l'association amoxicilline-acide clavulanique et l'hyperbilirubinémie liée à l'acide fusidique.

- Les manifestations rhumatologiques : Il s'agit d'arthralgies, de myalgies, d'arthrites, de tendinopathies et de myosites sous fluoroquinolones.

- Les manifestations cardiaques : Il s'agit surtout de l'allongement de l'espace QT sous érythromycine IV, clarithromycine et moxifloxacine.

2.3 Classification des antibiotiques

2.3.1 Les β-lactamines

2.3.1.1 Généralités

Les β-lactamines représentent la plus importante famille antibiotique par le nombre de molécules disponibles et par le volume d'utilisation. Il existe quatre sous-familles de β-lactamines, les deux premières étant de loin les plus importantes :

- les pénicillines ou pénames -les céphalosporines ou céphèmes
- les carbapénèmes - les monobactames

Tableau I : Classification des β-lactamines

Sous-familles	Types	DCI
Pénicillines	Pénicilline G et V	Benzathine benzylpénicilline
	Pénicillines A	Ampicilline et dérivés, Amoxicilline
	Pénicillines M	Oxacilline, cloxacilline
	Carboxypénicillines	Ticarcilline
	Uréidopénicillines	Pipéracilline
	Inhibiteurs de bêtalactamases	Acideclavulanique, tazobactam, sulbactam
Céphalosporines	1ère génération (C1G)	Céfazoline, Céfadroxil
	2ème génération (C2G)	Céfuroxime-axétil, Céfoxitine
	3ème génération (C3G)	Céfotaxime, Ceftriaxone, Céfixime, Cefpodoxime
Carbapénèmes	Carbapénèmes	Imipénèm-cilastine, ertapénem
Monobactames	Monobactame	Aztréonam

2.3.1.2 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action classique des β-lactamines est fondé sur la liaison de l'antibiotique aux enzymes participant à la synthèse du peptidoglycane qui est le constituant principal de la paroi bactérienne comme les protéines de liaison des pénicillines (PLP). Ces PLP ont une affinité variable vis-à-vis des différentes β-lactamines. Les β-lactamines produisent habituellement un effet bactéricide sauf vis-à-vis des entérocoques pour lesquels l'effet n'est le plus souvent que bactériostatique. En dehors du cas particulier des carbapénèmes, l'activité des β-lactamines est de type « temps-dépendant », avec un effet post antibiotique faible ou nul et un effet inoculum marqué. En association, l'effet des β-lactamines est le plus souvent synergique avec les aminosides, additif ou indifférent avec les fluoroquinolones.

2.3.1.3 Mécanismes de résistance

Trois mécanismes de résistance sont décrits :

- une modification des protéines cibles surtout observée chez les *cocci* à Gram positif (résistance à la méticilline des staphylocoques par apparition d'une nouvelle PLP de faible affinité ; diminution de la sensibilité aux β-lactamines des pneumocoques) ;
- une production d'enzymes (bêtalactamases) surtout observée chez les bacilles à Gram négatif (BGN) ;
- une diminution de la perméabilité de la membrane externe décrite exclusivement chez les BGN.

2.3.1.4 Les pénicillines

- **Spectre**

  - **Pénicillines G et V**

Les espèces habituellement sensibles sont les streptocoques. C'est le cas de *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis, Moraxella sp, Clostridium sp*, *Peptostreptococcus sp*, *Propionibacterium acnes*, *Treponema sp* et de *Borellia sp*. Les espèces résistantes sont les BGN, tant les entérobactéries que les aérobies strictes non fermentaires telles que *Moraxella catarrhalis, Bacterioïdes sp, Legionnella sp*, les rickettsies qui ont une résistance naturelle. La résistance acquise est due à *Staphylococcus* et *Streptococcus pneumoniae*.

  - **Pénicillines du groupe A**

Les espèces habituellement sensibles sont les Streptocoques des groupes A, B, C, F, G et non groupables. On peut citer *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *L. monocytogenes*, et *N. meningitidis*. Les Pénicillines A, quant à elles, ont une résistance naturelle pour les corynébactéries, les BGN telles *Klebsiella, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas* ; elles ont une résistance acquise pour les staphylocoques comme *S. pneumoniae* péni-R, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, et *Shigella*.

  - **Pénicillines du groupe M**

Les espèces habituellement sensibles sont les staphylocoques sensibles à la méticilline. Les pénicillines du groupe M ont une résistance naturelle pour les entérobactéries et les anaérobies ; une résistance acquise pour les staphylocoques résistant à la méticilline.

  - **Les carboxypénicillines**

Les carboxypénicillines ont en général une activité modérée sur les cocci à Gram positif et en particulier sur les staphylocoques et les entérocoques. Le

spectre s'étend sur les bactéries à Gram négatif aérobies non productrices de bêtalactamases.

- **Les uréidopénicillines**

Le spectre antibactérien des uréidopénicillines associe les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif aérobies non productrices de bêtalactamases.

- **<u>Pharmacocinétique-pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie :</u>**

Les Pénicilline G ont une biodisponibilité orale nulle et une faible diffusion tissulaire. Les Pénicillines V, quant à elles, ne sont pas inactivées par l'acidité gastrique et leur absorption gastro-intestinale est moyenne. La biodisponibilité orale des Pénicilline A est variable selon la molécule (ampicilline à 40 % et amoxicilline à 80 %). Leur diffusion extracellulaire est bonne dans la bile, dans le liquide céphalorachidien, à forte posologie. Les Pénicillines M ont une biodisponibilité moyenne et leur diffusion est faible dans le liquide céphalorachidien, le tissu cérébral, la prostate et l'œil. Les uréidopénicillines ont une bonne diffusion méningée. Elles doivent être utilisées exclusivement par voie parentérale. Pour le traitement des méningites à BGN, les carboxypénicillines ont une diffusion méningée insuffisante.

Tableau II : Les pénicillines : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Groupe	DCI	Demi-vie (min)	Voie-rythme d'admin	Posologie (fonction rénale normale)	
				Adultes	Enfants
Péni G	Benzylpénicilline sodique	30	IM-IV 4 fois/j	6-50 MUI/j	50 à 150 000 UI/kg/j
	Benzathine-pénicilline	30	IM 2,4MUI/sem ou mois	1,2 MUI/15j	600 000UI/15j
Péni V	Pénicilline V	120	Orale 3 à 4 fois/j	2 à 4 MUI/J	100 à 200 000 UI/kg/j
Péni A	Ampicilline	60	IM-IV PO 3 à 4 fois/j	2-12g/j	50-250 mg/kg/j
	Amoxicilline	60	PO IM-IV 3 à 4 fois/j	2-12g/j	50-200 mg/kg/j
Péni M	Oxacilline	60	IM-IV, 4 fois/j PO, 2 fois /j	50-100 mg/kg/j 35-50 mg/kg/j	
Carboxypénicillines	Ticarcilline	70	IV	250 mg/kg/24h en 3 injections	
Uréidopénicillines	Pipéracilline	60	IV	200 à 500 mg/kg/24h en 3 injections	

2.3.1.5 Les céphalosporines

- **Spectre**

- **Céphalosporines de première génération (C1G)**

L'activité est habituellement limitée aux cocci à Gram positif (streptocoques, *Staphylococcus* méti-S) et à quelques BGN non producteurs de bêtalactamases.

- **Céphalosporines de deuxième génération (C2G)**

Par rapport aux C1G, Le spectre d'activité antimicrobienne est élargi vers les entérobactéries.

- **Céphalosporines de troisième génération (C3G)**

Les C3G orales ont un spectre qui s'élargit vers les BGN. Cependant, ce spectre s'accompagne d'une moindre activité sur les cocci à Gram positif, en particulier le pneumocoque. Les C3G injectables sont actives sur les streptocoques. Les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) restent sensibles à la ceftriaxone et au céfotaxime.

- **Pharmacocinétique-pharmacodynamie, mode d'emploi, posologie :**

Les C1G et les C2G ont une diffusion insuffisante dans le LCR, bien qu'elle soit satisfaisante pour d'autres tissus. Les C3G injectables ont une bonne diffusion sérique et tissulaire générale et une diffusion méningée satisfaisante à forte posologie. La biodisponibilité des C3G orales est inférieure à celle des C1G.

Tableau III : Les céphalosporines : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Groupe	DCI	Demi-vie (min)	Voie-rythme d'admin	Posologie (fonction rénale normale)	
				Adultes	Enfants
C1G	Céfazoline	100	IM-IV 3 à 4 fois/j	2 -6 g/j	50 -100 mg/kg/j
	Céfadroxil	90	PO 3 à 4 fois/j	2- 4 g/j	50 -100 mg/kg/j
C2G	Céfuroxime	1,3-1,6h	IM-IV 3 à 4 fois/j	2 -6 g/j	
	Céfuroxime-axétil	1,4 h	PO 2 fois/j	500mg -1g/J	
	Céfoxitine	45	IM-IV 3 à 4 fois/j	3 à 6 g/j	
C3G	Céfotaxime	40-80	IM-IV 3 à 4 fois/j	2 à 6 g/j[1]	50-100 mg/kg/j[1]
	Ceftriaxone	8 h	IM-IV 1fois/j	1 -2 g/j[2]	30 -50 mg/kg/j[2]
	Céfixime	3,3 h	PO, 2 à 3 fois/j	400-600mg/J	8 mg/kg/j
	Cefpodoxime axétil	2,4h	PO, 2 fois/j	200-400mg/J	8 mg/kg/j
C4G	Cefepime	2h	IM-IV 2-3 fois/j	2-6g/j	
	Cefpirome	1,8-2,2h	IV 2 fois/j	2-4g/j	

[1] Jusqu'à 200-300 mg/kg dans les méningites.
[2] Jusqu'à 70-100 mg/kg dans les méningites.

2.3.1.6. Les carbapénèmes

- **Spectre**

Les carbapénèmes sont des β-lactamines dont le spectre d'activité, exceptionnellement large, couvre la plupart des bactéries aérobies, anaérobies et des résistances acquises ayant toutefois émergé pour certaines espèces. Leur usage doit être réservé au traitement des infections nosocomiales dues à des bactéries multirésistantes.

- **Pharmacocinétique-pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie :**

L'administration est exclusivement parentérale, du fait d'une absorption intestinale quasiment nulle.

Tableau IV : Les carbapénèmes : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

DCI	Demi-vie (min)	Voie et rythme d'admin	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
Imipénem- cilastine	60	IV, 2 à 4 fois/j IM, 2 fois /j	2 à 4 g/j	60 mg/kg/j
Ertapénem	60	IM, 1 fois /j	1g/j	Non recommandé
Méropéneme	60	IV 3 fois/j	2-6g/j	60mg/Kg/j
Doripéneme	60	IV 3 fois/j	1,5g/j	Non recommandé

2.3.1.7. Les monobactames

- **Spectre**

Les monobactames ont un spectre d'activité étroit sur les bactéries à Gram négatif aérobies. Ils n'ont aucune activité sur les anaérobies et les bactéries à Gram positif. L'association à un aminoside est le plus souvent synergique sur *P. aeruginosa*.

- **Pharmacocinétique, mode d'emploi, posologie :**

L'aztréonam ne peut être utilisé que par voie parentérale. La diffusion tissulaire est bonne dans le poumon, le liquide péritonéal et le rein.

Tableau V : Les monobactames : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

DCI	Demi-vie (min)	Voie et rythme d'administration	Posologie (fonction rénale normale)	
			Adultes	Enfants
Aztréonam	100	IM-IV, 3 fois/j	3-8 g/j	30-50 g/kg/j

2.3.2. Les aminosides

2.3.2.1 Mode d'action et mécanismes de résistance

Les aminosides inhibent la synthèse des protéines bactériennes. Trois mécanismes de résistance peuvent s'associer chez une même bactérie :

- l'altération de la cible ribosomale, rare, par mutation d'origine chromosomique ;

- le défaut de perméabilité cellulaire, par mutation chromosomique, touchant au transport actif de l'ensemble des aminosides au travers de la paroi bactérienne ;

- l'inactivation enzymatique, mécanisme le plus souvent rencontré, d'origine plasmidique, n'épargnant aucun aminoside.

2.3.2.2 Spectre

Les espèces habituellement sensibles aux aminosides sont les staphylocoques méticilline-sensibles, le *Listeria monocytogenes* et l'ensemble des bactéries à Gram négatif (bacilles et cocci). Les aminosides ont une résistance naturelle envers les streptocoques, les entérocoques, les bactéries anaérobies strictes et les rickettsies.

2.3.2.3 Pharmacocinétique, mode d'emploi et posologie :

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides dotés d'une activité concentration-dépendante et d'un effet post antibiotique prolongé. Ils sont éliminés par voie rénale. Ils doivent toujours être prescrits en association (β-lactamines ou fluoroquinolones). La dose unique journalière est actuellement la règle.

Tableau VI : Les aminosides : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

DCI	Demi-vie (heure)	Voie-rythme d'admin	Posologie (fonction rénale normale)
		Injections/24 h	**Adultes et enfants**
Amikacine	2h	IV-IM 1 à 2 fois/j	15 à 25 mg/kg/24 h
Gentamicine	2h	IV-IM 1 à 2 fois/j	4,5 à 7 mg/kg/24 h
Nétilmicine	2,5h	IV-IM 1 à 2 fois/j	6 à 8 mg/kg/24 h
Spectinomycine	1,15h	IM 1 fois/j	2g/j
Streptomycine	2-3h	IM 1 fois/j	20mg/Kg/24h
Tobramycine	2h	IV-IM 1 à 2 fois/j	3-5mg/Kg/24h

2.3.3 Les cyclines

2.3.3.1 Mode d'action

Les cyclines sont des antibiotiques bactériostatiques à large spectre. En se liant à la sous-unité 30S du ribosome, elles inhibent la synthèse protéique. La minocycline et la doxycycline sont les molécules les plus actives in vitro et les plus utilisées en clinique.

2.3.3.2 Spectre

Doxycycline et minocycline sont actives sur les germes dits intracellulaires comme *Brucella sp*, *Chlamydiae sp*, *Mycoplasma sp*, *Ureaplasma sp*, *Rickettsiae sp, Borellia sp*, *Pasteurella sp, Vibrio sp*, *Nocardia sp*, *Yersinia sp* et certaines mycobactéries atypiques.

2.3.3.3 Pharmacocinétique, mode d'emploi et posologie :

L'absorption intestinale est excellente mais diminuée par les anti-acides et le calcium. La diffusion tissulaire est bonne, excepté dans le liquide céphalorachidien.

Tableau VII : Les tétracyclines : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

DCI	Demi-vie	Voie et rythme d'administration	Posologie
Doxycycline	18 h	Orale 1 fois/j	200 mg/j (100mg/j si poids < 60 kg)
Minocycline	18 h	Orale 1 à 2 fois/j	100-200 mg/j

2.3.4 Les macrolides, les kétolides, les lincosamides, et les synergistines

2.3.4.1 Macrolides

- **Mode d'action et mécanismes de résistance**

Ils inhibent la synthèse des protéines en se fixant sur la sous-unité 50 S du ribosome. Ils sont habituellement bactériostatiques. La majorité des BGN est naturellement résistante aux macrolides, leur paroi bactérienne demeurant

imperméable à cette famille d'antibiotiques, mais il existe une exception avec la clarithromycine, efficace sur certains BGN.

- **Spectre**

Le spectre des macrolides est étroit. Les espèces habituellement sensibles sont les streptocoques, les staphylocoques sensibles à la méticilline, les bactéries intracellulaires comme *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydiae, Legionella sp, Treponema sp*. Parmi les espèces modérément et inconstamment sensibles, figurent *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, les pneumocoques, les entérocoques. Parmi les espèces résistantes, figurent les staphylocoques méti-R, les entérobactéries, *Pseudomonas, Bacterioides fragilis*.

- **Pharmacocinétique, mode d'administration et posologie** : (Cf.Tableau VIII)

L'absorption orale varie selon les molécules. La diffusion tissulaire est bonne, sauf dans le liquide céphalorachidien et le tissu nerveux.

2.3.4.2 Kétolides

- **Mode d'action et mécanismes de résistance**

Dérivés de l'érythromycine, les kétolides comprennent la télithromycine. Cette dernière n'induit pas le principal mécanisme de résistance aux macrolides de type MLS inductibles. Ce qui lui permet de conserver une activité sur la quasi-totalité des souches de pneumocoques.

- **Spectre**

Le spectre est proche des macrolides avec une efficacité conservée sur les pneumocoques, y compris ceux résistants à la pénicilline ou aux macrolides.

- **Pharmacocinétique, mode d'administration et posologie** : (Cf. tableau VIII). L'absorption orale est bonne.

2.3.4.3 Lincosamides

- **Mode d'action et mécanismes de résistance**

Les lincosamides sont des inhibiteurs de la synthèse des protéines au niveau de l'attachement sur le ribosome. Les BGN sont naturellement résistants par imperméabilité de leurs membranes. Chez les cocci à Gram positif, la pénétration est un phénomène passif, mais les entérocoques sont naturellement résistants.

- **Spectre**

Ils sont habituellement actifs sur les streptocoques et les staphylocoques méti-S, ainsi que sur certains anaérobies comme *Bacterioides sp, Clostridium sp, Peptostreptococcus, Propionobacterium acnes*.

- **Pharmacocinétique, mode d'administration et posologie** : (Cf tableau VIII)

L'absorption digestive est bonne. Les lincosamides ont une bonne diffusion tissulaire, y compris dans l'os et les abcès cérébraux.

2.3.4.4 Synergistines

- **Mode d'action et mécanismes de résistance**

La cible est la sous-unité 50 S du ribosome. La plupart des BGN ont une résistance naturelle par imperméabilité de la paroi. Le mécanisme de résistance le plus fréquemment rencontré est une modification de la cible ribosomale.

- **Spectre**

Le spectre est proche des macrolides avec une meilleure activité sur les staphylocoques, les pneumocoques, les streptocoques, les entérocoques et *H. influenzae*.

- **Pharmacocinétique, mode d'administration et posologie** : (Cf. tableauVIII)

L'absorption orale de la pristinamycine est bonne. La diffusion tissulaire des synergistines est bonne, sauf dans le liquide céphalorachidien.

Tableau VIII : Les macrolides, les kétolides, les lincosamides, les synergistines : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Groupe	DCI	Demi-vie	Voie-rythme d'admin	Posologie	
				Adultes	Enfants
Macrolides	Erythromycine	3-4 h	PO 3 fois/j	25-50 mg/kg/j	
	Spiramycine	8 h	PO-IV 2 fois/j	6-9 MUI/j	1,5 MUI/10kg/j
	Azithromycine	2-4 j	PO 1 fois/j	250-1000 mg/j	
	Clarithromycine	4 h	PO 2 fois/j	500m-1,5 g/j	15 mg/kg/j
	Roxithromycine	10,5 h	PO 2 fois/j	300 mg/j	5-8 mg/kg/j
Kétolides	Télithromycine	10 h	PO 1 fois/j	800 mg/j	
Lincosamides	Lincomycine	4-6 h	PO-IM-IV 3 fois/j	20-40 mg/kg/j	20-50 mg/kg/j
	Clindamycine	2,5 h	PO-IM-IV 3 fois/j	10-30 mg/kg/j	
Synergistines	Pristinamycine	6 h	PO2-3 fois/j	50-75 g/kg/j	

2.3.5 Les phénicolés

2.3.5.1 Mode d'action et mécanisme de résistance

Les phénicolés agissent par inhibition de la synthèse des protéines par fixation sur la sous-unité 50 S du ribosome. La résistance se fait essentiellement par inactivation enzymatique d'origine plasmidique.

2.3.5.2 Spectre

Les phénicolés sont des antibiotiques bactériostatiques à large spectre dont l'utilisation est cependant limitée par la toxicité hématologique. Ils sont sensibles sur *Neisseria gonorrhoeae* et *meningitidis*, les entérobactéries dont les genres *Salmonella s*p et les *Shigella sp*, les bactéries anaérobies et intracellulaires.

2.3.5.3. Pharmacocinétique-pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie :

L'absorption digestive est bonne et rapide. La diffusion tissulaire est également bonne.

Tableau IX : Les phénicolés : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

DCI	Demi-vie	Voie-rythme d'admin	Posologie	
			Adultes	Enfants
Thiamphénicol	2-3 h	IM-IV-PO, 2-4 prises/j	1,5-3g/j	30-100 mg/kg/j
Chloramphenicol	2-3 h	IV-IM-PO 3-4 prises/j	2-3g/j	30-100mg/Kg/j

2.3.6 Les quinolones

2.3.6.1. Mode d'action et mécanismes de résistance

Mode d'action : Les quinolones agissent spécifiquement sur les deux enzymes cibles, l'ADN gyrase et la topo-isomérase IV, inhibent l'élongation de l'ADN bactérien et bloquent la réplication bactérienne.

Mécanismes de résistance : La résistance acquise est liée à des mutations chromosomiques.

2.3.6.2 Spectre

- **Quinolones urinaires ou de 1ère génération**

Elles sont habituellement actives sur *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella oxytoca*. Elles sont par contre inactives sur *Enterococcus sp*, *Pseudomonas sp* et *Acinetobacter sp*.

- **Quinolones systémiques ou de 2ème génération ou fluoroquinolones**

Elles sont habituellement actives sur les entérobactéries, les bactéries intracellulaires, les staphylocoques méti-S, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhali*s et *Bacillus anthracis*. Elles sont inactives sur *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* méti-R, *Enterococcus, Nocardia* et la plupart des bactéries anaérobies.

- **Quinolones antipneumococciques**

La lévofloxacine et la moxifloxacine possèdent une activité *in vitro* sur *S. pneumoniae,* y compris les souches résistantes à la pénicilline et aux macrolides.

2.3.6.3 Pharmacocinétique-pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie :

Les quinolones sont bactéricides ; leur activité est concentration-dépendante et elles exercent un effet post antibiotique. Elles ont une très bonne absorption orale et une distribution très large.

Tableau X : Les quinolones : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

Quinolones	**DCI**	**Demi-vie**	**Voie-rythme d'admin**	**Posologie**	
				Adultes	**Enfants**
Quinolones urinaires	Acide-nalidixique		PO 2-4 fois/j	2g/j	30-50 mg/kg/j
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	4-6 h	PO-IV 2 fois/j	1-1,5 g/j 400-1200mg/j	
	Ofloxacine	5-7 h	PO-IV 2 fois/j	400-600 mg/j	
	Norfloxacine	3-4 h	PO 2 fois/j	800 mg/j	
Quinolones antipneumo-cocciques	Lévofloxacine	6-8 h	PO-IV 1-2 fois/j	500-1000 mg/j	
	Moxifloxacine	12h	PO 1 fois/j	400mg	

2.3.7 L'acide fusidique

2.3.7.1. Mode d'action et mécanisme de résistance

Seul représentant de sa famille, l'acide fusidique inhibe l'élongation au niveau du ribosome, arrêtant ainsi la synthèse protéique.

2.3.7.2 Spectre

Il est actif sur les cocci et les bacilles à Gram positif, surtout sur *Staphylococcus aureus* résistant ou non à la méticilline et *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Propionobacterium acnes*. Il existe une résistance naturelle de tous les cocci et bacilles à Gram négatif vis-à-vis de cet antibiotique.

2.3.7.3 Pharmacocinétique, mode d'emploi et posologie :

La biodisponibilité est de 95 %. La diffusion est bonne dans l'os, le liquide synovial, les sécrétions bronchiques, la peau.

Tableau XI : L'acide fusidique : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

DCI	Demi-vie	Voie-rythme d'admin	Posologie	
			Adultes	Enfants
Acide fusidique	9 h	Orale-IV, 2-3 fois/j	1-1,5 g/j	25-50 mg/kg/j

2.3.8 Les glycopeptides

2.3.8.1. Mode d'action et mécanisme de résistance

Les glycopeptides agissent par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en bloquant la synthèse du peptidoglycane.

2.3.8.2 Spectre

Ils ne sont actifs que sur les bactéries à Gram positif : les streptocoques dont les pneumocoques, les entérocoques, les staphylocoques méti-S et méti-R.

2.3.8.3 Pharmacocinétique-pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie :

Ils sont bactéricides, mais cette bactéricidie est lente et temps-dépendant. Ils sont non absorbés par voie orale et sont donc presque exclusivement utilisés par voie parentérale. Antistaphylococciques majeurs, les glycopeptides représentent le traitement de référence des infections graves à staphylocoques résistant à la méticilline.

Tableau XII : Les glycopeptides : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

DCI	Demi- vie	Voie-rythme d'admin	Posologie	
			Adultes	Enfants
Vancomycine	6-8 h	IV 2 fois/j	30-60 mg/kg/j	30-60 mg/kg/j
Teicoplanine	70-100h	IM-IV 1-2 fois/j	6-12mg/Kg/12h les 5 1 injections puis 6-12 mg/Kg/j	6-12mg/Kg /12h puis 6-12 mg/Kg/j

2.3.9 Les imidazolés

2.3.9.1. Mode d'action et mécanisme de résistance

Les imidazolés ont une activité bactéricide par inhibition de la synthèse des acides nucléiques, par action sur l'ADN.

2.3.9.2 Spectre

Ils sont actifs sur la plupart des bactéries anaérobies sauf *Propionibacterium acnes* et *Actinomyces* ainsi que sur certains protozoaires (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* et *Giardia intestinalis*).

2.3.9.3 Pharmacocinétique-pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie :

La molécule de référence est le métronidazole. Sa biodisponibilité est de 80 à 100 %. Sa diffusion tissulaire est bonne.

Tableau XIII : Les imidazolés : pharmacocinétique, pharmacodynamie, mode d'emploi et posologie

DCI	Demi-vie	Voie-rythme d'admi	Posologie/24h	
			Adultes	Enfants
Métronidazole	7-8 h	PO-IV/8h	1,5 g	30 mg/kg
Tinidazole	10-20 h	PO/24h	1,5 g	50-70 mg/kg
Secnidazole	10-20h	PO/24h	2g	30mg/Kg
Ornidazole	12-14h	PO-IV/24h	1g	30mg/kg

2.4 Modalités de prescription des antibiotiques

2.4.1 Quand faut-il prescrire un antibiotique ?

L'antibiothérapie est justifiée lorsqu'elle apporte un bénéfice prouvé sur le plan individuel ou éventuellement collectif, en termes de morbidité, de mortalité ou de transmissibilité par exemple. La prescription d'une antibiothérapie doit donc être limitée aux infections dont l'origine bactérienne est documentée ou probable et pour lesquelles d'autres mesures ne suffisent pas. Les règles d'utilisation des antibiotiques doivent permettre de limiter l'émergence de bactéries résistantes, non seulement dans le foyer initial, mais aussi au niveau des flores commensales. L'antibiothérapie peut être préventive, curative, probabiliste ou documentée.

Elle est dite « prophylactique » ou « préventive », lorsqu'elle vise à prévenir une infection précise dans des circonstances définies. Par exemple, lors de la prévention de l'infection postopératoire, de l'endocardite bactérienne, des infections invasives à méningocoque, du rhumatisme articulaire aigu ou des infections chez les splénectomisés. Elle est « curative » lorsqu'elle vise une infection bactérienne caractérisée du point de vue clinique et bactériologique ; Elle est « probabiliste », « présomptive », ou « empirique » lorsqu'elle vise une infection bactérienne non caractérisée sur le plan bactériologique, soit du fait d'un diagnostic uniquement clinique, soit en l'attente du résultat bactériologique. Dans tous les cas, l'antibiothérapie probabiliste doit être adaptée lorsque la documentation bactériologique est connue. Elle est « documentée » lorsqu'elle vise une infection bactérienne caractérisée sur un plan bactériologique.

2.4.2 Faut-il faire un prélèvement ?

En règle générale, la réalisation d'un prélèvement bactériologique doit être envisagée de façon systématique avant tout traitement antibiotique. Le prélèvement doit être indispensable lorsque :

- l'infection est sévère ;
- les bactéries pouvant être responsables sont variées et/ou de sensibilité inconstante aux antibiotiques. Par exemple, au cours de l'endocardite, de la méningite, des collections suppurées diverses, des infections nosocomiales et chez les malades porteurs de matériel étranger.

Le prélèvement bactériologique est superflu lorsque le diagnostic clinique est aisé :

- impétigo, érysipèle, premier épisode de cystite aiguë de la jeune femme sans antécédents ;
- la sensibilité des bactéries responsables aux antibiotiques est avérée et documentée par des études épidémiologiques régulières et récentes.

2.4.3 Quel antibiotique faut-il utiliser ?

Le choix initial repose sur l'analyse de plusieurs critères.

- **La bactérie**

L'antibiotique doit inclure dans son spectre la ou les bactérie(s) caractérisée(s) ou suspectée(s). En l'absence de certitude, la nature de la bactérie peut être évoquée sur un certain nombre d'arguments tels que la clinique, la porte d'entrée, le terrain, le contage. Si le patient a reçu un antibiotique au préalable à dose adaptée pendant au moins 48 heures, les bactéries à suspecter sont habituellement hors du spectre d'activité de cet antibiotique.

En cas d'infection sévère ou de terrain fragile, le traitement débuté aussitôt après réalisation des prélèvements est probabiliste. Il est fondé sur la connaissance de la sensibilité usuelle de la ou les bactérie(s) habituellement en cause dans le type d'infection.

- **Le foyer infectieux**

Il est nécessaire d'obtenir des concentrations efficaces au niveau du foyer. La connaissance des propriétés pharmacocinétiques de chaque antibiotique est donc indispensable.

- **Le patient**

D'une façon générale, il faut privilégier la tolérance dans le traitement des infections bénignes. L'efficacité est au premier plan dans le traitement des infections sévères.

Le risque consenti dans le choix de l'antibiothérapie initiale doit être d'autant plus faible que le patient est plus fragile, soit du fait d'une immunodépression, soit du fait d'une pathologie sous-jacente susceptible de décompensation.

Les antécédents allergiques du patient seront pris en compte, de même que les pathologies hépatiques ou rénales entraînant une diminution de l'élimination des antibiotiques et/ou une augmentation du volume de distribution : grossesse, ascite, œdème.

- **Le coût écologique et économique**

Il est dépendant des caractéristiques intrinsèques et du spectre de l'antibiotique. A activité comparable, choisir l'antibiotique dont l'impact sur la flore commensale est le plus faible, notamment en termes de spectre (spectre nécessaire et suffisant et non spectre le plus large possible). A caractéristiques précédentes comparables, prescrire l'antibiotique le moins cher.

2.4.4 Faut-il utiliser une association ?

Une monothérapie suffit pour traiter efficacement la plupart des infections courantes. Le recours aux associations d'antibiotiques peut avoir pour but :

- d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux ;
- d'obtenir une bactéricidie accrue (recherche d'un effet synergique, classiquement observé pour une association β-lactamines-aminosides, mais n'existant pas pour nombre d'associations d'antibiotiques) ;
- et/ou l'élargissement du spectre antibactérien tel que dans le traitement des infections sévères et microbiologiquement non documentées).

Cependant, quel que soit le but, l'association d'antibiotiques fait augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. En conséquence, les prescriptions d'associations doivent être strictement limitées à des situations bien définies. Les antibiotiques utilisés en association doivent avoir une diffusion comparable au niveau du site infectieux considéré afin d'éviter les situations de « fausses associations ». Le bien-fondé du maintien doit être réévalué, en particulier après identification bactérienne. De ces trois arguments, isolés ou associés, découlent les indications d'une association d'antibiotiques :

- selon la bactérie responsable et/ou l'antibiotique en prévention de l'émergence de résistances : *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, et β-lactamines ou fluoroquinolones, *Staphylococcus aureus* et rifampicine, fluoroquinolones, fosfomycine et acide fusidique ;

- selon le site ou la gravité de l'infection : endocardite, infection neuroméningée post-chirurgicale, infection ostéo-articulaire, abdominopelvienne non documentée, infection respiratoire grave non documentée ;

- selon le terrain sous-jacent : patient en état critique, infection nosocomiale.

2.4.5 Comment prescrire l'antibiotique ?

Posologie et rythme d'administration

- La dose unitaire

Elle doit être adaptée à la gravité de l'infection, à la nature du foyer et à un éventuel état pathologique sous-jacent. Le rythme d'administration est dépendant de ces éléments et des caractéristiques pharmacodynamiques attendues de l'antibiotique, à savoir la nature de l'effet bactéricide, l'éventuel effet post antibiotique, les caractéristiques pharmacocinétiques dont la demi-vie d'élimination. La dose unitaire est moins importante et plus souvent répétée pour un antibiotique temps-dépendant. A l'inverse, la dose unitaire est plus importante mais avec des intervalles entre deux doses. Elle est plus longue pour un antibiotique concentration-dépendante.

- Une dose forte initiale

Encore appelée « dose de charge », la dose forte initiale est parfois utilisée pour les aminosides car leur efficacité est « concentration-dépendante » et pour certains antibiotiques à demi-vie longue comme la teicoplanine, l'azithromycine, afin d'obtenir plus rapidement l'état d'équilibre. Les antibiotiques temps-dépendants nécessitent également, en cas d'administration en perfusion continue, la réalisation d'une dose de charge.

- Les dosages sériques

Dans les cas graves, ils permettent d'adapter la posologie à la sensibilité du germe et à la capacité d'élimination du volume de distribution du patient pour éviter les effets toxiques et les sous-dosages.

Voie d'administration

- La voie intraveineuse

Elle 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

Elle est la voie d'administration préférentielle lorsque l'infection est initialement peu sévère et si les bactéries suspectées ou documentées sont très sensibles à l'antibiotique choisi. C'est aussi la voie choisie pour les traitements de relais en cas d'évolution favorable. L'absence de troubles digestifs, d'interférence médicamenteuse au niveau de l'absorption et une observance thérapeutique parfaite sont indispensables.

- La voie intramusculaire

Elle n'est pas utilisable avec tous les antibiotiques et nécessite de vérifier l'absence de troubles de l'hémostase et de traitement anticoagulant. Elle peut être utilisée avec des antibiotiques à demi-vie longue pour des durées limitées.

- La voie sous-cutanée

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

- Les indications d'administrations locales d'antibiotiques

Elles sont très limitées. Elles concernent les otites externes, les infections conjonctivales, les infections de la peau et du vagin.

2.4.6 Le recours à la chirurgie est-elle nécessaire ?

Toute collection doit faire envisager systématiquement son évacuation du fait de l'efficacité moindre des antibiotiques liée à un inoculum élevé, une diffusion moins bonne. Cette stratégie majore l'efficacité et diminue le risque de sélection de bactéries résistantes. Le traitement rationnel et efficace des pathologies infectieuses canalaires obstructives repose sur la levée de l'obstacle couplée également à une antibiothérapie efficace.

2.4.7 Comment surveiller et évaluer le traitement ?

- **Surveillance de l'efficacité du traitement**

L'efficacité d'une antibiothérapie se juge principalement sur :

- l'amélioration clinique rapide, la disparition de la fièvre et des signes cliniques en rapport avec l'infection,
- la stérilisation des prélèvements bactériologiques qui doivent être le plus souvent répétés et notamment dans les infections sévères, en parallèle de dosages sériques d'antibiotiques,
- la normalisation des analyses biologiques hématologiques et des paramètres inflammatoires
- la disparition des anomalies en imagerie médicale, le cas échéant.

La tolérance d'une antibiothérapie se juge aux plans clinique et biologique par exemple par la surveillance de la fonction rénale pour les aminosides et la vancomycine notamment.

En cas d'efficacité du traitement, il est recommandé de modifier, lorsque cela est possible, une antibiothérapie pour une autre tout aussi efficace, mais à spectre plus étroit et moins coûteuse, dont la tolérance est au moins identique.

Dans le cas d'une antibiothérapie probabiliste, le traitement initial sera éventuellement modifié selon les mêmes principes, en fonction de l'identification bactérienne et/ou de l'antibiogramme.

- **Echec d'une antibiothérapie**

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. On observe l'apparition d'une nouvelle localisation septique ou l'extension locale ou générale de l'infection et la persistance de la ou des mêmes 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.

L'échec d'une antibiothérapie peut être bactériologique, lié à un problème de cible dans le cas d'une antibiothérapie probabiliste ; pharmacologique, lié à un défaut d'observance ou un défaut d'absorption pour la voie orale, une posologie insuffisante, en particulier pour les tissus d'accès difficile, une interaction chimique ou médicamenteuse ou stratégique, lié à l'existence d'un foyer clos ou la présence d'un matériel prothétique.

- **Durée de traitement et critères de guérison**

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. L'antibiothérapie doit être interrompue brutalement, sans posologie dégressive.

2.5 Recommandations nationales sur le bon usage des antibiotiques

Ces recommandations se basent sur le guide national pour le bon usage des antibiotiques établi par le Ministère de la Santé Publique du Sénégal en 2010 en annexe **[30].**

Tableau XIV : Infections respiratoires hautes et ORL

Site Infection	Cadre nosologique	Principaux Germes	Recommandations	
			1ère intention	**2ème intention**
ORL	Otite moyenne aiguë	*Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Bacteries atypiques*	Amoxicilline 100-150 mg/kg/j / 10 j Ou Amoxicilline-acideclavulanique 3g/j / 10 j Si allergie à la penicilline donner un macrolide	Spiramycine : 50 mg/kg/j en 3 prises 10j Clarithromycine : 10mg/kg pdt 3j Azithromycine 8mg/kg/j / 3j Céfixime : 8mg/kg pdt 10j Cefpodoxime : 10 mg/Kg/j/ 10j
	Angine érythémato pultacée ou érythémateuse	*Streptocoque A*	PenicillineV 1Mx3/j/ 10j Amoxicilline 1gx3/j/ 7j	Spiramycine : 50 mg/kg/j en 3 prises 10j Clarithromycine : 10mg/kg / 3j Azithromycine : 8mg/kg/j / 3j Céfixime : 8mg/kg pdt 10j Cefpodoxime : 10 mg/Kg/j/10j
	Sinusite	*S. aureus* *Pneumocoque* *Hemophilus* *Brahnamella* *anaerobies*	Amoxicilline : 1gx2/j /10 j Amoxicilline-acide clavulanique : 2- 3g/j/10 j	Cefpodoxime-proxetil : 100mg/j en 2 prises / 5j Céfuroxime-axétil : 250mg/j en 2 prises durée 5j Pristinamycine : 1gx2/j / 4j
	Pharyngite		Pas d'antibiotiques	

Tableau XV : Infections respiratoires basses

Site infection	Cadre nosologique	Principaux Germes	Recommandation	
			1ère intention	**2ème intention**
Pulmonaire	Pneumonie sans signe de gravité sans facteurs de risque	Age < 40ans : Germes intracellulaires et pneumocoques Age >40 ans : Pneumocoques	Amoxicilline : 3 g/j en 3 fois / 7j Si persistance des signes à 72h révolues ajouter la Spiramycine 3MUIx3/J /7j	Spiramycine : 3 MUI X 3/j en 3 prises / 7j
	Pneumonie du sujet âgé ou avec comorbidité sans signe de gravité	Germes intracellulaires Pneumocoques *H. influenzae* *K. pneumoniae*	Amoxicilline-acide clavulanique : IV-PO 1gx3/j ou Ceftriaxone : IV 2g/j / 7j Si persistance des signes à 72 heures révolues ajouter de la Spiramycine 3MUIx3/j /7 j aux repas.	Lévofloxacine 500 mg x 2 /j IV ou PO
	Pneumo pathie d'inhalation, Abces du poumon	Anaérobies Streptocoques Staphylocoques	Amoxicilline-acide clavulanique : IV 1gx3/j pdt 15j Si allergie aux penicillines : Pristinamycine 500mgx3/j / 10j	Ceftriaxone : IV 2 g/j + Métronidazole : IV-PO 500 mg x 3/j /15j
	Pleurésie purulente	Anaérobies Streptocoques Staphylocoques	Amoxicilline-acide clavulanique : IV 1gx3/j / 15j	Ceftriaxone : IV 2 g/j + Métronidazole : IV-PO 500 mg x 3/j /15j
	Surinfection de BPCO, DDB	Pneumocoque *H. influenzae* BMR (pseudomonas, SARM)	Amoxicilline-acide clavulanique : IV 1gx3/j / 5j	Cefuroxime-axetil : 500mg x2/j +Spiramycine 3MUIx3/j / 7j

Tableau XVI : Endocardites bactériennes

Site de l'infection	Cadre nosologique	Principaux Germes	Recommandations	
			1ère intention	**2ème intention**
Endocarde	Endocardite sur valve native	Streptocoque Entérocoque Staphylocoque	Amoxicilline IV 200 mg/kg/j en 4-6 fois / 6semaines+ Gentamicine 3 mg/kg/j en perfusion de 30 min pdt 15j max	Vancomycine IV 30mg/kg/j en 4 fois / 6 sem + gentamicine 3mg/kg/j en perfusion de 30 min / 15j max
	Endocardite sur prothèse	Streptocoque Entérocoque Staphylocoque	Vancomycine IV 30mg/kg/j en 4 fois/ 6 sem + Gentamicine 3mg/kg/j en perfusion de 30 min / 15j max	

Tableau XVII : Infections digestives

Site infection	Cadre nosologique	Principaux Germes	Recommandations	
			1ère intention	**2ème intention**
Digestif	Diarrhée aigue invasive	*Salmonella, shigella, yersinia, campylobacter*	Ciprofloxacine : PO 500 mgx2/j	Ofloxacine 400mg/j en 2 prise / 5 j
	Colite pseudomembraneuse	*Clostridium difficile*	Métronidazole : IV-PO 500 mg x 3/j/ 10 jours	Vancomycine 500mgx3/j / 10j
	Infection du liquide d'ascite	*E.coli* *K.pneumoniae,* *Streptococcus sp*	Sans ATB préalable : Amoxicilline-acide clavulanique : IV 125mgx3 pdt 48h puis relais PO / 5j Avec ATB préalable : Ceftriaxone IV 2g/j pdt 5j + Gentamicine 3mg/kg/j / 5j	Ciprofloxacine 500mg x2/j IV pdt 48h puis 500mg PO x2/j /5j
	Ulcere gastroduodénal infecté	*H pylori*	Amoxicilline 2g/j en 2 prises + Clarithromycine 500 mg/j en 2 prises pdt 7j et IPP / 3-6 sem	Clarithromycine 500mg/j en 2 prises + Métronidazole 1000mg en 2 prises pdt 7j et IPP durée3-6 sem
	Péritonite par plaie pénétrante abdominale	*Enterococcus spp* Anaérobies BGN Staphylocoque Streptocoque	Amoxicilline 1g- Acide clavulanique 100mg x3/j + Gentamicine 3mg/j / 5j	Ceftriaxone 2g/j IV + Metronidazole 500mg x3/j IV+ Prophylaxie Antitétanique

	Angiocholite-cholécystite-sigmoïdite	*E. coli* Entérobactéries Entérocoques Anaérobies Streptocoques	Amoxicilline-acide clavulanique : 3-6g/j + Gentamicine 3mg/j en perfusion si pronostic engagé durée selon la décision chirurgicale	Ceftriaxone 2g/j IV + Metronidazole 500mg x3/j IV
Hépatique	Abcès du foie	BGN Anaérobies Entérocoques	Amoxicilline-acide clavulanique : 3g/j + Métronidazole : PO-IV 500 mgx3/j 6-8 semaines	C3G + Métronidazole pendant 4 à 6 semaines
Splénique	Abcès splénique	*S.typhi* *S. aureus*	Amoxicilline-acide clavulanique : 3g/j + Métronidazole : PO-IV 500 mgx3/j 6 semaines	C3G + Métronidazole pendant 4 semaines + splenectomie

Tableau XVIII : Infections cérébro-méningées

Site infection	Cadre nosologique	Principaux Germes	Recommandations	
			1ère intention	**2ème intention**
Méningé	Méningite purulentes	Méningocoque Pneumocoque *Listeria* *H.influenzae* *E. coli* Streptocoque	Ceftriaxone : IV 100mg/kg/j soit 2-4 g/j durée fonction du germe 7j, 14j, 21j	Amoxicilline IV 300mg/kg/j en 4 fois + Ceftriaxone IV 100mg/kg/j max 2g en 1 fois + Gentamicine 3mg/kg/j en perfusion de 30 min / 5j
	Méningite à liquide clair	*Listeria monocytogenes* *Bacille de Koch*	Amoxicilline IV 2-3 sem 200-00mg/kg/j en 4 fois Tuberculose voire le traitement correspondant	
Abcès cérébral	Communautaire sans foyer primitif identifié ou avec foyer dentaire	Anaérobies Streptocoques	Amoxicilline IV 200mg/kg/j soit 12g 4 fois +Metronidazole IV 500mg x 3/j	Thiamphénicol IV 1g x 3/j + ceftriaxone IV 100mg/kg/j max 2g durée 6 semaines
	Avec foyer ORL suspecté	Anaérobies Streptocoques Entérobactéries Haémophilus	Ceftriaxone IV 100mg/kg/j +Metronidazole IV 500mg x 3/j	Thiamphénicol IV 1g x 3/j + ceftriaxone IV 100mg/kg/j max 2g Durée 6 semaines

Tableau XIX : Infections urinaires :

Site infection	Cadre nosologique	Principaux Germes	Recommandations	
			1ère intention	**2ème intention**
Urinaire	Cystite ou bactériurie asymptomatique de la femme non enceinte	*E. coli*	Ciprofloxacine : 500 mg/j en prise unique Péfloxacine : 800 mg prise unique au repas Ofloxacine : 400 mg/j prise unique au repas Fosfomycine-Trométamol 1 sachet de 3g en prise unique	
	Cystite de la femme enceinte	*E. coli*	Cefixime PO 200mg x2/j/ 5j	Acide nalidixique PO 1g x2/j / 5j
	Prostatite aigue	*E. coli* Gonocoque *Chlamydiae*	Ceftriaxone IV 1g/j ± Doxycycline 200mg PO durée14-21j	Ciprofloxacine 500mg Péfloxacine 800mg au repas Ofloxacine 400 mg durée 21j
	Pyélonéphrite aiguë primitive	*E. coli* Autres Entérobac-téries	Ceftriaxone : IV 2g/j jusqu'à apyrexie et relais oral selon l'antibiogramme/ 10-14j	Ciprofloxacine : PO 500-750 mg/j Ofloxacine : PO 200mgx2/j Traitement : 14 j
	Pyélonéphrite aiguë compliquée ou avec choc septique	*E. coli* Autres Entérobactéries	C3G IV 2g/j + Gentamicine 3mg/kg/j En perfusion de 30 min dans du glucose 5% Durée traitement : ≥21 jours	Ciprofloxacine IV 500-750 mg x2/j Ofloxacine IV 200mg x2/j + Gentamicine IV 3mg/kg/j dans 250cc SG 5 % en 30 min

Tableau XX : Infections génitales

Site infection	Cadre nosologique	Principaux Germes	Recommandations	
			1ère intention	**2ème intention**
Génital	salpingite	Chlamydia E. coli Bacteroides Gonocoque	Amoxicilline-Acide clavulanique IV 3g/j x3/ 10j + Doxycycline PO 200mg/j 1 fois/ 21j	Ceftriaxone IV 1g/j +Metronidazole 500mg x 3/j PO + Ciprofloxacine 1g/j PO 2 fois /21j
	Urétrite aigue	Gonocoque +/- Chlamydia	Ceftriaxone IV 1g en une dose+ Azithromycine 1g PO en 1prise	Ciprofloxacine PO 1gx 2/j Ofloxacine PO 400mg x 2/j / 7j + Azithromycine PO 1g en PO 1 fois
	Urétrite subaigue ou chronique	Chlamydia	Azithromycine 1g PO en prise unique	Doxycycline 200 mg PO / 14j
	Vaginose bactérienne	*Gardenerella vaginalis*	Métronidazole 500mg PO + Metronidazole ovule intravaginale 1 fois /j / 7j	
Ecoulement génital	Cervicite gonococcique	Gonocoque Chlamydia	Ceftriaxone : IM 250 mg en 1 injection Ciprofloxacine 500mg en prise unique PO	
Ulcération génitale	Syphilis vénérienne	*Treponema pallidum*	Benzathine penicilline 2,4 MUI en IM	Doxycycline 100mg x2/j PO 14j femme enceinte Erythro 500 mgx4 /j PO14j
	Chancre mou	*Haemophilus ducrey*	Azithromycine 1gx1 Ciproflo xacine 250mg 2cpx1 Ceftria 250mg IM x1	Erythro500mg x4/j PO 7j femme enceinte Ceftriaxone 250 mg IM x1/ 14j

Tableau XXI : Infections osteoarticulaires

Site infection	Cadre nosologique	Principaux Germes	Recommandations	
			1ère intention	**2ème intention**
Ostéo-articulaire	Arthrite aiguë	Staphylocoque Streptocoque BGN	Oxacilline ou Cloxacilline 6 g/j en 4 injection + Gentamicine : 3mg/kg/j en perfusion de 30 min Durée : 6-8 semaines relais PO des 15j	Vancomycine IV 40 mg/kg/j en 4 injections + Ceftriaxone : IV 100 mg/kg/j en une injection max 4g Durée: 8 semaines
	Spondylo discite	Staphylocoque Streptocoque BGN	Oxacilline ou Cloxacilline 6 g/j en 4 injection Durée 6-12 sem relais PO j15 clindamycine ou pristinamycine+ Gentamicine : 3mg/kg/j/ 5j en perfusion de 30 min	Vancomycine IV 40 mg/kg/j en 4 injections + Ceftriaxone : IV 100mg/kg/j en une injection Durée: 6-12 semaines Relais PO dès j15 (clindamycine, pristinamycine)

Tableau XXII : Infections de la peau et des tissus mous

Site infection	Cadre nosologique	Principaux Germes	Recommandations	
			1ère intention	**2ème intention**
Peau et tissus mous	Scarlatine	*Streptocoque A*	Penicilline G IV 8MUI/J en 4 injection /10 j	Spiramycine PO 3MUI X3/J Roxithromycine PO 150mg x2/j 15 min avant les repas 7-10j
	Erysipèle de la jambe et de la face	*Streptocoque A* *Staphylococcus aureus*	Pénicilline G : 12 MUI/j en 4 injections Relais oral par Amoxicilline : 100mg/kg/j x3 Durée : 10-20 jours	Clindamycine : IV ou PO 20mg/kg/j ou Pristinamycine : PO 4 cp de 500mgx2/j
	Impetigo	*Streptocoque A* *Staphylococcus aureus*	Cloxacilline : PO 3g/j durée 5 jours en 2 prises	Pristinamycine : PO : 2gx2/j/5 jours
	Gangrène	*Clostridium* *Prevotella* *Bacteroides* *enterobacteries*	Ceftriaxone IV 2g/j + Gentamicine IV 3mg/kg/j en perfusion de 30 min + Metronidazole 500mgx 3/j IV	Ciprofloxacine IV 800mg/j + Gentamicine 3mg/kg en perfusion dans le glucose 5% 250cc + Metronidazole 500mg x3/j
	Fasciite nécrosante	*Streptocoque A* +/-autres germes	Ceftriaxone IV 2g/j + Gentamicine IV 3mg/kg/j en perfusion de 30 min + Metronidazole 500mgx 3/j IV	Cefazoline IV 4g/j en 2 fois + Gentamicine IV 3mg/kg/j en perfusion de 30 min

DEUXIEME PARTIE :
TRAVAIL PERSONNEL

III . PATIENTS ET METHODES

3.1 Cadre de l'étude

Notre étude s'est déroulée au service de Maladies Infectieuses et Tropicales Ibrahima Diop Mar du Centre hospitalier universitaire national (CHNU) de Fann. Cette structure représente le service national de référence pour la prise en charge des maladies infectieuses. Elle a une capacité d'accueil de 56 lits fonctionnels et comprend plusieurs unités (consultation externe, réanimation, Roux, Lemierre, Pasteur, Pavillon Salif Badiane), un pavillon pour les accompagnants et un bloc administratif.

Le personnel prescripteur d'antibiotiques est constitué de 5 Professeurs, 1 Médecin référent responsable du comité de lutte contre les infections nosocomiales ou CLIN, 5 Médecins assistants, 2 Internes des hôpitaux, 21 Médecins en cycle de spécialisation, et des étudiants en 7^{e} année de médecine.

3.2 Malades et méthodes :

3.2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective et observationnelle à partir des dossiers des patients hospitalisés dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHNU de Fann et ayant reçu un traitement antibiotique à visée curative.

3.2.2 Période d'étude

Cette étude s'est déroulée sur une période de 3 mois, allant du 02 avril au 02 juillet 2012.

3.2.3 Population d'étude

3.2.3.1 Critères d'inclusion

Cette étude tient compte des patients de tout genre, âgés d'au moins 15 ans, hospitalisés dans le service de maladies infectieuses et ayant bénéficié d'une

antibiothérapie à visée curative au cours de l'hospitalisation ; à l'exception de traitement à base d'antituberculeux.

3.2.3.2 Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude :

- Tout patient hospitalisé durant la même période et mis uniquement sous traitement antituberculeux,

- Tout patient mis sous antibioprophylaxie médicale,

- Tout patient ayant un âge inférieur à 15 ans.

3.2.4 Recueil des données

Il a été réalisé à l'aide d'un questionnaire préalablement testé. Etabli et receuilli par nous à l'insu du médecin prescripteur. Comprenant les données suivantes :

- Epidémiologiques : numéro de fiche, date d'entrée et de sortie, nom, prénom, âge, sexe.
- Cliniques : antibiothérapie antérieure, diagnostic principal et/ou associé, site de l'infection (respiratoire basse, méningée, urinaire, digestive, cutanée, autres...), nature de l'infection communautaire (lorsque qu'elle est contractée dans la communauté) ou nosocomiale (infection contractée dans un établissement de santé)
- Para cliniques : prélèvements effectués (hémoculture, Examen cytobactériologique des urines, coproculture, liquide de ponction, sérologies bactériennes), germes isolés et antibiogramme.
- Thérapeutiques : prescripteurs, antibiothérapie probabiliste, monothérapie ou associations, molécules, posologie, voie d'administration, rythme, durée, évaluation de l'antibiothérapie à 48 heures avec modification ou non de l'antibiothérapie initiale.
- Evolutives : durée d'hospitalisation, guérison, transfert, décharge ou décès.

3.2 .5 Evaluation de la qualité des prescriptions des antibiotiques

La qualité de la prescription était évaluée selon les recommandations nationales du PRONALIN qui servaient de référence. Ainsi deux niveaux d'appréciation, approprié et inapproprié (discutable et non acceptable) ont été utilisés.

La prescription était jugée **appropriée** si l'indication, le choix de la molécule, la posologie et les modalités d'administration, l'éventuelle association, étaient conformes aux recommandations.

La prescription était jugée **inappropriée** dans les autres cas. Lorsqu'elle était inappropriée, elle pouvait être discutable ou inacceptable.

Discutable : si la ou les molécule (s) choisie (s) auraient pu être remplacées par la ou les molécule (s) de référence, mais qu'elle restait cependant active sur l'antibiogramme, ou bien qu'il s'agissait de choix en première intention d'une molécule de 2ème intention ;

Non acceptable : si la molécule ou l'association choisie ne correspond ni aux recommandations, ni à l'antibiogramme (résistance intrinsèque ou acquise du germe) ou lorsque l'antibiothérapie est jugée non nécessaire.

- **La qualité de la posologie des antibiotiques prescrits** :

La posologie est dite appropriée lorsqu'elle est conforme aux recommandations. La posologie est dite inappropriée lorsqu'il existe un sous dosage ou un surdosage.

- **La qualité de la voie d'administration**

La voie d'administration est dite appropriée lorsqu'elle est conforme aux recommandations. La voie d'administration est dite inappropriée lorsqu'elle n'est pas conforme aux recommandations.

- **La qualité de la durée de la prescription** :

La durée de la prescription est dite appropriée lorsqu'elle est conforme aux recommandations. La durée de la prescription est dite inappropriée lorsqu'elle est trop courte ou trop longue par rapport aux recommandations.

- **La qualité du rythme d'administration** :

  Le rythme est dit approprié lorsqu'il est conforme aux recommandations. Le rythme est dit inapproprié lorsqu'il ne respecte pas la fréquence des prises journalières, tenant compte de la demi-vie de la molécule.

- **La qualité de l'association des antibiotiques** :

  L'association est dite appropriée lorsqu'elle est conforme aux recommandations. L'association est dite inappropriée lorsqu'elle n'est pas conforme aux recommandations.

3.2.6 Saisie et analyse des données :

La saisie et l'exploitation des données ont été faites grâce au logiciel Epi Info 2000 version 3.5.1 du CDC/OMS. La comparaison des données qualitatives s'est faite grâce au test du Chi carré, celles quantitatives par le test ANOVA (comparaison des variances) ou un test non paramétrique de Kruskall-Wallis au besoin. Le seuil de significativité des résultats était $p < 0,05$.

3.2.7 Contraintes :

La principale contrainte de notre travail était liée à l'absence de prélèvement bactériologique réalisé chez bon nombre de patients, souvent pour des raisons financières limitant ainsi l'exploitation de nos données.

IV RESULTATS :

4.1 Etude descriptive :

4.1.1. Données épidémiologiques :

4.1.1.1 Répartition selon le mois

Durant la période du 02/04/2012 au 02/07/2012, 316 patients ont été hospitalisés dans le service, parmi lesquels 170 ont reçu une antibiothérapie visée curative. 65 ont été admis en Avril soit un pourcentage de 38,2%, 53 en Mai soit 31,2%, 50 en Juin soit 29,4% et 2 en Juillet soit 1,2%.

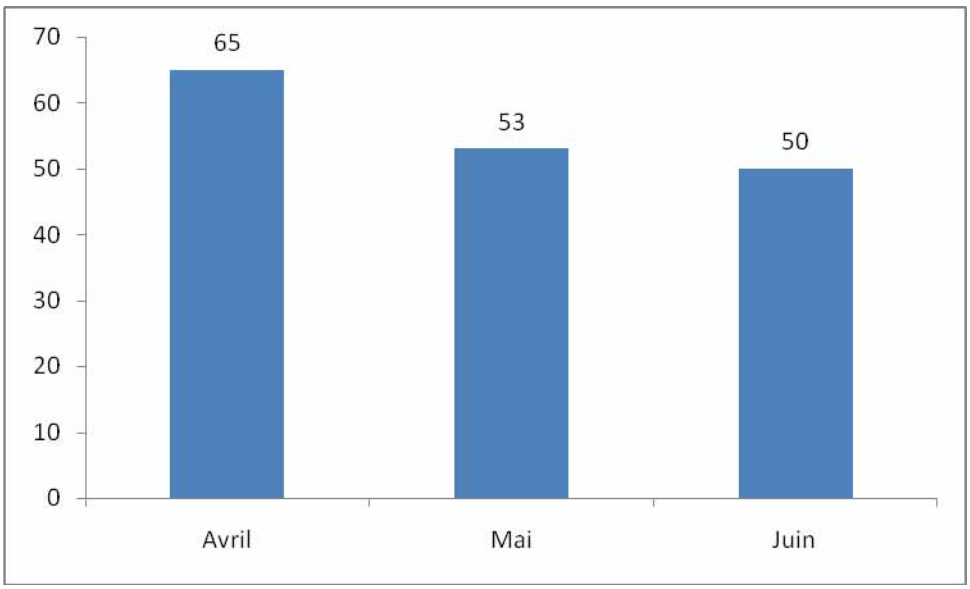

Figure 1 : Répartition des patients hospitalisés selon le mois

4.1.1.2 Répartition selon l'âge et le sexe

Tableau XXIII : Répartition selon l'âge et le sexe

Sexe	Observation	Moyenne (ans)	Valeur extrême (ans)
Féminin	68	41.2±13.6	16-79
Masculin	102	41.5±16.9	15-86

Le sex ratio 102 /68 était de 1.5. La différence n'était pas statistiquement significative (P = 0.8986) pour cette prédominance masculine.

4.1.1.3 Répartition selon la notion d'antibiothérapie antérieure

Seuls 30 sur 170 des patients, soit 17,6% avaient entamé une antibiothérapie avant l'hospitalisation.

4.1.2. Données diagnostiques:

4.1.2.1 Répartition selon le site de l'infection

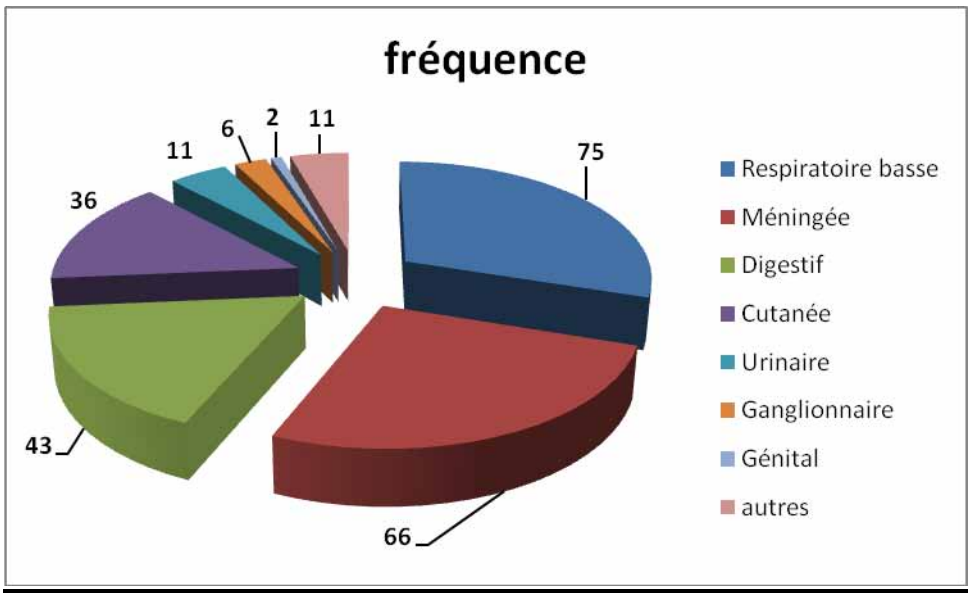

Figure 2 : Répartition des patients selon le site de l'infection :

Le foyer infectieux le plus représenté était respiratoire basse (30%), méningé (26,4%) et digestif (17,2%).

4.1.2.2 Répartition selon le diagnostic principal

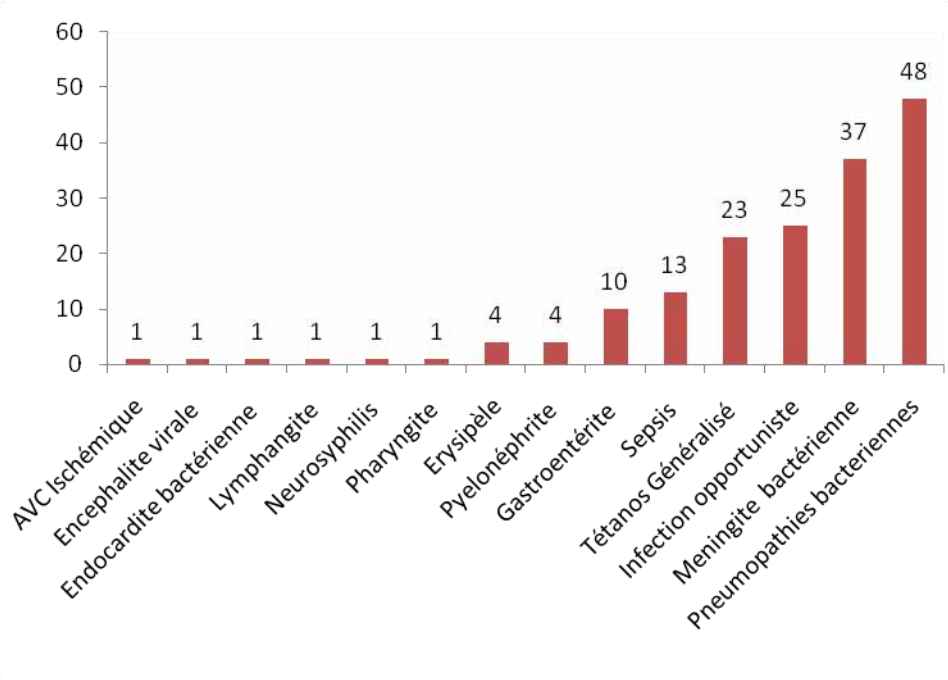

Figure 3: Répartition des patients selon le diagnostic principal

Les pathologies les plus fréquemment rencontrées étaient les pneumopathies bactériennes avec 28,23%, suivies par les méningites bactériennes 21,80%, les infections opportunistes au cours de l'infection à VIH 14,70%, et le tétanos généralisé13,52 %.

4.1.2.3 Répartition selon la nature de l'infection

Sur les 170 infections, 160 étaient de cause communautaire, soit 94,2% ; seules 10 étaient nosocomiales, soit 5,8%.

4.1.3. Données bactériologiques

4.1.3.1 Répartition selon les prélèvements bactériologiques effectués

Tableau XXIV : Répartition selon les prélèvements bactériologiques effectués

Prélèvement bactériologique	Fréquence	Pourcentage %
Liquide céphalorachidien	44	20,65
ECBU	44	20,65
Hémoculture	37	17,37
Sérologie syphilitique	29	13,61
Crachats BAAR	26	12,20
Coproculture	12	5,63
Prélèvement vaginal	6	2,82
Liquide d'ascite	5	2,35
Liquide articulaire	2	0,94
Liquide pleural	2	0,94
Prélèvement urétral	1	0,47
Pus	1	0,47
Total	**213**	**100**

Au total 213 prélèvements ont été réalisés dont les plus fréquents étaient l'analyse du liquide céphalorachidien (20,65%), l'examen cytobactériologique des urines (20,65%) et l'hémoculture (17,37%).

4.1.4. Données de prescription :

4.1.4.1 Répartition selon le prescripteur

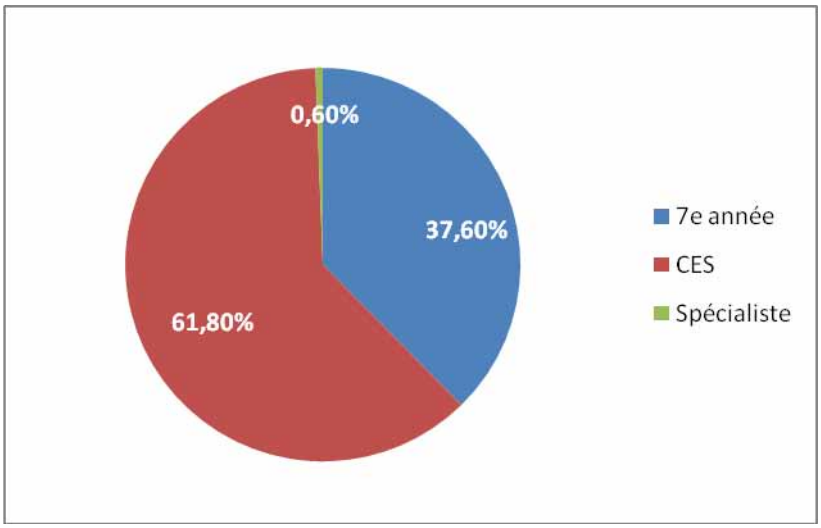

Figure 4 : Répartition selon le prescripteur

La majorité des prescriptions étaient faites par les médecins en cycle de spécialisation, soit 61.80%.

4.1.4.2 Répartition selon le choix de l'antibiothérapie

Sur 170 dossiers, 267 prescriptions antibiotiques ont été faites à visée curative. Quatre vingt treize patients soit 54,70% ont reçu une monothérapie curative et 77 patients soit 45,30% avaient reçu deux ou trois antibiothérapies curatives.

L'antibiothérapie était probabiliste dans 155 prescriptions, soit un pourcentage de 91,18% et documentée sur la base d'un antibiogramme dans 15 ou 8,82%.

4.1.4.3 Répartition selon les différentes associations antibiotiques

Tableau XXV : Répartition de différentes associations antibiotiques

Association antibiotique	Fréquence	Pourcentage %
Amoxicilline-acide clavulanique + spiramycine	29	37,66
Ceftriaxone + métronidazole	9	11,70
Ceftriaxone + métronidazole + gentamicine	8	10,40
Ciprofloxacine + métronidazole	6	7,80
Ceftriaxone + métronidazole + cotrimoxazole	5	6,50
Ceftriaxone + gentamicine	4	5,20
Amoxicilline- acide clavulanique + métronidazole	3	3,90
Amoxicilline- acide clavulanique + métronidazole + spiramycine	3	3,90
Ciprofloxacine + tinidazole	2	2,60
Ciprofloxacine + métronidazole + cotrimoxazole	1	1,30
Ceftriaxone + gentamicine + spiramycine	1	1,30
Amoxicilline- Acideclavulanique + ciprofloxacine	1	1,30
Cotrimoxazole + spiramycine	1	1,30
Ceftriaxone + spiramycine	1	1,30
Ciprofloxacine + tinidazole + métronidazole	1	1,30
Oxacilline + gentamicine	1	1,30
Amoxicilline- acide clavulanique + spiramycine + cotrimoxazole	1	1,30
Total	**77**	**100**

Concernant l'association d'antibiotiques, il s'agissait d'une bithérapie dans 54 cas soit (70,12%) et d'une trithérapie dans 23 cas (29,87%).

Les associations antibiotiques les plus utilisées comprenaient : Amoxicilline-acide clavulanique- spiramycine (37,66%), ceftriaxone-métronidazole (11,7%), ceftriaxone-métronidazole-gentamicine (10,4%). Sept associations differentes de trois antibiotiques ont été retrouvées dont les deux plus fréquentes étaient : ceftriaxone + gentamicine + métronidazole (8) et ceftriaxone + métronidazole + cotrimoxazole (5).

4.1.4.4. Répartition selon les principales familles antibiotiques

Tableau XXVI : Répartition selon les principales familles d'antibiotique

Familles d'antibiotiques	Effectif	Pourcentage %
β -lactamines	148	55,43
Imidazolés	44	16,5
Macrolides	37	13,9
Aminosides	14	5,2
Quinolones	13	4,9
Sulfamide	11	4,1
Total	267	100

Les β-lactamines sont les plus utilisées, représentant plus de la moitié des prescriptions (55,43%).

4.1.4.5. Répartition selon les principaux antibiotiques utilisés

Tableau XXVII : Répartition selon les principaux antibiotiques utilisés

Molécules	Fréquence	Pourcentage %
Ceftriaxone	74	27,7
Amoxicilline-Acide clavulanique	46	17,2
Métronidazole	41	15,4
Spiramycine	37	13,9
Pénicilline G	22	8,2
Gentamicine	14	5,2
Ciprofloxacine	13	4,9
Cotrimoxazole	11	4,1
Amoxicilline	4	1,5
Tinidazole	3	1,1
Oxacilline	1	0,3
Imipénem	1	0,3
Total	267	100

Les antibiotiques les plus prescrits étaient la ceftriaxone (27,7%), l'amoxicilline-acide clavulanique (17,2%) et le métronidazole (15,4%).

4.1.4.6 Répartition selon la prescription antibiotique

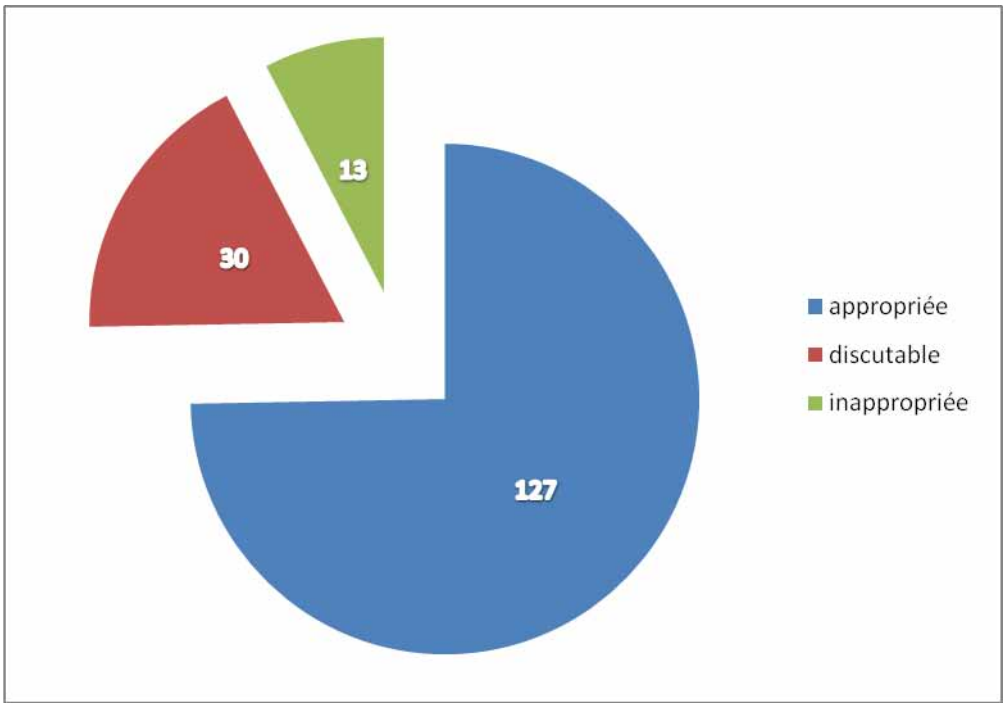

Figure 5 : Répartition des patients selon la prescription antibiotique

Sur les 170 patients, 127 dossiers de prescriptions antibiotiques étaient appropriés, soit 74.7%, 13 inappropriés (7.6%) et le reste était discutable (17,7%).

4.2 Etude analytique :

4.2.1 Qualité de la prescription antibiotique :

4.2.1.1 Qualité de la prescription selon le site de l'infection

Tableau XXVIII : Répartition de la qualité de la prescription selon le site de l'infection

Site infectieux	Prescription ATB			Total
	appropriée	discutable	inappropriée	
Respiratoire	52	18	5	75
Méningé	50	10	6	66
Digestif	26	13	4	43
cutané	32	2	2	36
Urinaire	9	2	0	11
Ganglionnaire	3	1	2	6
Génital	1	0	1	2
Autres	6	3	2	11
TOTAL	179	49	22	250

La qualité de prescription était appropriée dans la plupart des foyers infectieux concernés.

4.2.1.2 Qualité de la prescription selon le diagnostic principal

Tableau XXIX : Répartition de la qualité de la prescription selon le diagnostic principal

Diagnostic principal	**Prescription ATB**			**Total**
	Appropriée	**Discutable**	**Inappropriée**	
AVC ischémique	0	0	1	1
Encéphalite virale	0	0	1	1
Endocardite bactérienne	0	1	0	1
Erysipèle	4	0	0	4
Gastroentérite	6	2	2	10
Infection opportuniste liée au VIH	14	9	2	25
Lymphangite	1	0	0	1
Méningite bactérienne	32	3	2	37
Neurosyphilis	1	0	0	1
Pharyngite	0	0	1	1
Pyélonephrite	3	1	0	4
Sepsis d'étiologie X	7	4	2	13
Tétanos généralisé	22	1	0	23
Pneumopathie bactérienne	37	9	2	48
Total	**127**	**30**	**13**	**170**

Les prescriptions étaient appropriées dans les pneumopathies bactériennes et le tétanos. Elles étaient inappropriées dans l'AVC ischémique et l'encéphalite virale qui ne sont pas de cause bactérienne.

4.2.1.3 Qualité de la prescription en fonction des molécules :

Tableau XXX : Répartition de la qualité de la prescription en fonction des molécules

Molécules antibiotiques	**Prescription**		**Total**
	Appropriée	**Inappropriée**	
Ceftriaxone	72	2	74
Amoxi-acide clavulanique	46	0	46
Métronidazole	38	3	41
Spiramycine	35	2	37
Pénicilline G	22	0	22
Gentamicine	14	0	14
Ciprofloxacine	13	0	13
Cotrimoxazole	11	0	11
Amoxicilline	4	0	4
Tinidazole	3	0	3
Oxacilline	1	0	1
Imipénème	1	0	1
Total	**260**	**7**	**267**

Les prescriptions en fonction des molécules étaient appropriées dans 97,37% des cas.

4.2.1.4 Qualité de la posologie des prescriptions en fonction des molécules

Tableau XXXI : Répartition de la qualité de la posologie des prescriptions en fonction des molécules

Molécules antibiotiques	**Prescription**		**Total**
	Appropriée	**Inappropriée**	
Ceftriaxone	64	10	74
Amoxi-acide clavulanique	45	1	46
Métronidazole	38	3	41
Spiramycine	34	3	37
Pénicilline G	21	1	22
Gentamicine	12	2	14
Ciprofloxacine	12	1	13
Cotrimoxazole	7	4	11
Amoxicilline	4	0	4
Tinidazole	3	0	3
Oxacilline	1	0	1
Imipénème	1	0	1
Total	**242**	**25**	**267**

Les posologies étaient respectées dans la majorité des prescriptions soit 90,63%.

4.2.1.5 Qualité de la voie d'administration en fonction des molécules

Tableau XXXII : Répartition de la qualité de la voie d'administration en fonction des molécules

Molécules antibiotiques	**Prescription**		**Total**
	Appropriée	**Inappropriée**	
Ceftriaxone	72	2	74
Amoxi-acide clavulanique	40	6	46
Métronidazole	38	3	41
Spiramycine	37	0	37
Pénicilline G	22	0	22
Gentamicine	14	0	14
Ciprofloxacine	10	3	13
Cotrimoxazole	11	0	11
Amoxicilline	2	2	4
Tinidazole	1	0	1
Oxacilline	1	0	1
Imipénème	1	0	1
Total	**251**	**16**	**267**

Les voies d'administration étaient respectées pour la quasi-totalité des molécules 94,00%.

4.2.1.6 Qualité du rythme d'administration en fonction des molécules

Tableau XXXIII : Répartition de la qualité du rythme d'administration en fonction des molécules

Molécules antibiotiques	**Prescription**		**Total**
	Appropriée	**Inappropriée**	
Ceftriaxone	74	0	74
Amoxi-acide clavulanique	44	2	46
Métronidazole	41	0	41
Spiramycine	37	0	37
Pénicilline G	22	0	22
Gentamicine	14	0	14
Ciprofloxacine	12	1	13
Cotrimoxazole	11	0	11
Amoxicilline	4	0	4
Tinidazole	1	0	1
Oxacilline	1	0	1
Imipénème	1	0	1
Total	**264**	**3**	**267**

Le rythme d'administration était respecté sur la majorité des prescriptions soit 98,87%.

4.2.1.7 Qualité de la durée des prescriptions en fonction des molécules

Tableau XXXIV : Répartition de la qualité de la durée des prescriptions en fonction des molécules

Molécules antibiotiques	**Prescription**		**Total**
	Appropriée	**Inappropriée**	
Ceftriaxone	39	35	74
Amoxi-acide clavulanique	20	26	46
Métronidazole	23	18	41
Spiramycine	19	18	37
Pénicilline G	17	5	22
Gentamicine	7	7	14
Ciprofloxacine	9	4	13
Cotrimoxazole	8	3	11
Amoxicilline	2	2	4
Tinidazole	2	1	3
Oxacilline	1	0	1
Imipénème	1	0	1
Total	**148**	**119**	**267**

La durée des prescriptions en fonction des molécules n'était pas appropriée dans 119 cas sur les 267 soit 44,56%. Trop longue dans la plupart des cas.

4.2.2 Données évolutives :

4.2.2.1 Répartition en fonction de la durée moyenne d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation des patients était de 14±11 jours avec des extrêmes de 0 à 57 jours. Cette durée en fonction du sexe était de 13.9±10.65 jours chez les femmes et de 14.0±11.65 jours chez les hommes. La différence n'était pas significative (P= 0.9314).

4.2.2.2 Répartition selon l'évaluation de l'antibiothérapie à 48h

L'évaluation de l'antibiothérapie après 48-72h a été réalisée dans 27 cas soit 15.9% sur les 170 patients.

4.2.2.3 Répartition selon la modification de l'antibiothérapie initiale

Sur les 170 patients 60 (35,5%) avaient bénéficié d'une modification antibiotique alors que 110 (64,7%) n'en ont pas eu. Les modifications antibiotiques étaient des élargissements de spectre dans 83,33% (50) alors que 16,66% cas (10) étaient des désescalades.

4.2.2.4 Répartition selon l'évolution

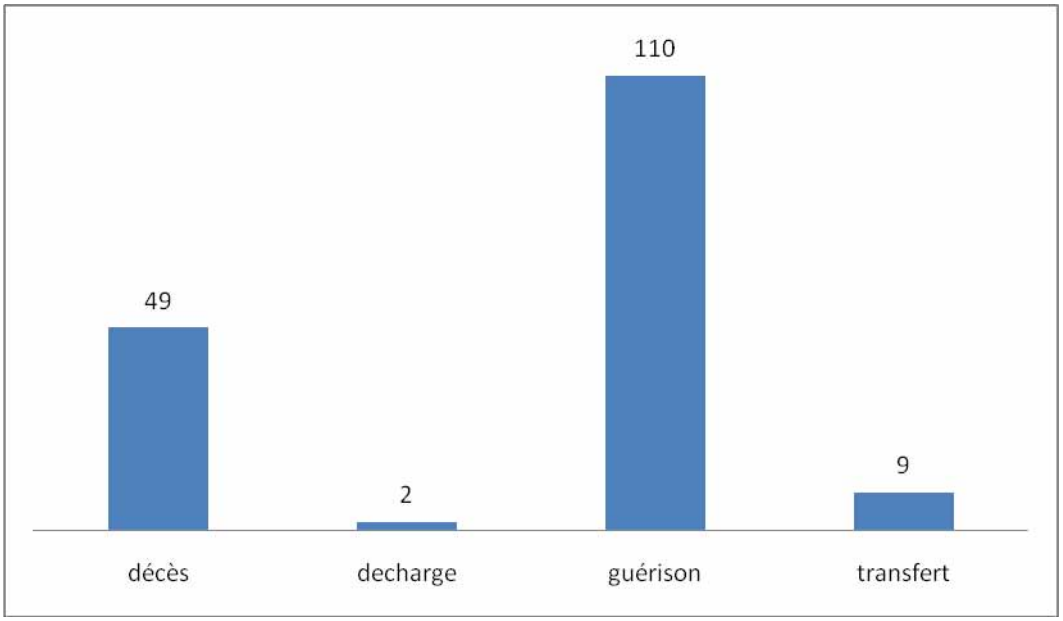

Figure 6 : Répartition des patients selon l'évolution

Sur 170 patients hospitalisés, 110 avaient évolué vers la guérison.

4.2.2.5 Evolution selon la qualité de prescription

Tableau XXV : Evolution selon la qualité de prescription

Evolution	**Prescription ATB**			**Total**
	appropriée	**discutable**	**inappropriée**	
Décès	27**(16,98%)**	18**(11,32%)**	4**(2,52%)**	49**(30,81%)**
Guérison	91**(57,23%)**	10**(6,29%)**	9**(5,68%)**	110**(69,2%)**
TOTAL	118**(74,21%)**	28**(17,61%)**	13**(8,2%)**	159**(100%)**

Quelle que soit la qualité de la prescription, la guérison était de règle dans 69,2% des cas.

4.2.2.6 Evolution selon la modification de l'antibiothérapie

Tableau XXXVI : Evolution selon la modification de l'antibiothérapie

Evolution	Modification antibiothérapie initiale		Total	
	Oui	Non		P
Décès	17**(10,69%)**	32**(20,12%)**	49**(30,82%)**	
Guérison	41**(25,78%)**	69**(43,4%)**	110**(69,18%)**	NS
TOTAL	58**(36,47%)**	101**(63,52%)**	159**(100%)**	

Il n'y avait pas de différence significative dans les décès avec ou sans modification de l'antibiothérapie initiale.

4.2.2.7 Prescription antibiotique et durée d'hospitalisation :

Tableau XXXVII : Prescription antibiotique et durée d'hospitalisation

Prescription ATB	Fréquence	Durée moyenne hospitalisation (J)	Extrêmes	P
Appropriée	127	14,4±11,4	(00-57)	
Discutable	30	13,0±11,0	(01-40)	NS
Inappropriée	13	13,2±10,2	(01-35)	

La durée d'hospitalisation était pratiquement la même, quelle que soit la qualité de la prescription antibiotique (P = 0.8106).

V COMMENTAIRES :

Nous avons effectué une étude prospective descriptive et analytique sur l'évaluation de la prescription de l'antibiothérapie curative au service de Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier National Universitaire de Fann. Ce travail a permis de recueillir 170 dossiers de patients hospitalisés dans le service du 02 avril 2012 au 02 juillet 2012 et ayant bénéficié de 267 prescriptions antibiotiques à visée curative, quel que soit le site de l'infection.

5.1 Epidémiologie :

Dans notre travail, le sex-ratio était de 1,5 en faveur des hommes, comme retrouvé dans d'autres études **[16, 22, 40]** alors que dans l'étude de Lakhe NA **[26],** il était de 0,59 en faveur des femmes.

La moyenne d'âge était de 41 ans avec des extrêmes allant de 15 à 86 ans. Cette valeur rejoint les données de la littérature de Dia NM et al **[16]** qui avaient retrouvé la tranche d'âge de 46-60 ans. Goulet H et al **[22]** avaient eu, quant à eux, une moyenne d'âge de 48,6 ans et des extrêmes de 16 à 95 ans.

Les prescriptions étaient assurées par les médecins en cycle de spécialisation dans 61,8% de cas et 37, 6% par les étudiants en médecine en 7^{e} année. Ce résultat était également retrouvé dans la série de Dia NM et al **[16]** qui avaient retrouvé 54,9% d'étudiants en spécialité et 35,4%. D'internes. De même, d'autres études ont révélé que les prescripteurs étaient respectivement dans 66%, 69% et 50,7 % des seniors, dans 17%, 21% et 35,1 % des internes **[4, 28, 41].** Parmi les 170 patients, 30 soit 17,6% avaient reçu une antibiothérapie avant l'hospitalisation. Ce qui a été également notifié par Lakhe NA **[26]** dans 23,7% ; Dans l'étude de Martinez JS et al portant sur l'audit des prescriptions antibiotiques dans les pneumonies aiguës communautaires de l'adulte dans un centre hospitalier universitaire, un tiers des patients avaient reçu une antibiothérapie avant l'hospitalisation **[27].**

5.2 <u>Diagnostic</u>

Dans notre série, 30% des infections étaient majoritairement respiratoires basses, 26,4% méningées et 17,2% digestives. Ces résultats sont superposables aux données de la littérature. Patry I. et al. **[35]** révélaient qu'en région parisienne, les principaux sites d'infection étaient pulmonaires (23,5%) et urinaires (12,5 %). Pulcini C. et al. **[36]** avaient retrouvé des infections pulmonaires (39%), urinaires (18%) et digestives (13%). Roger PM et al. **[35]** avaient également identifié à Nice des diagnostics à type d'infections broncho-pulmonaires (43%) et urinaires (13%). L'étude menée par l'OMS **[33]** dans trois régions d'Afrique de l'Ouest avait trouvé, au Sénégal, les infections broncho-pulmonaires (25,5%), suivies de celles méningées (11,6%) et urinaires (5,4%). Stéphane G et al **[41]** avaient aussi retrouvé les infections urinaires, pulmonaires et cutanées respectivement dans 25,6%, 24,2% et 16,6%. Dia NM et al. **[16]** avaient répertorié des pneumopathies dans 48%, des infections neuroméningées dans 14% et des infections urinaires dans 11%. David O et al **[15]** avaient une prédominance d'infections respiratoires (36 %) et urinaires (25 %). Pour Cleve M et al. **[12]** les infections traitées étaient majoritairement d'origine respiratoire (53%), digestive (24,6%) et plus rarement d'origine urinaire (5,9 %).

Dans notre étude, 94,1% des infections étaient de cause communautaire contre 5,1% nosocomiales. Ce résultat rejoint celui de Mechkour et al. **[28]** qui avaient trouvé des infections communautaires dans 66 %, nosocomiales dans 33%. Selon Patry I **[35],** l'enquête de prévalence « un jour donné » a montré que l'infection communautaire représente 41,8% des prescriptions et les infections nosocomiales 34,9% de l'usage antibiotique.

Dans notre série, 213 prélèvements ont été effectués, comprenant surtout 20,65% d'analyse du liquide céphalorachidien, 20,65% d' examens cytobactériologiques des urines et 17,37% les hémocultures. Ces données sont comparables à celles de Dia NM et al. **[16]** qui avaient retrouvé des hémocultures dans 36,36% des 110 prélèvements des patients mis sous antibiotiques. Pour Mechkour S et al. **[28],** 80 % des patients avaient bénéficié

de prélèvements microbiologiques ; un ou plusieurs microorganismes avaient été retrouvés. Pour Goulet et al. **[22],** 56 prélèvements microbiologiques étaient effectués chez 44 sur 104 patients, soit 42,3% comprenant un examen cytobactériologique des urines dans 59% des cas et des hémocultures dans 34% des cas. Dans notre contexte, beaucoup de patients n'ont pas bénéficié des examens bactériologiques, faute de moyens financiers.

5.3 Prescription

Choix de l'antibiothérapie initiale :

L'antibiothérapie était probabiliste dans 155 dossiers (91,18%) et documentée sur la base d'un antibiogramme dans 15 (8,82%). Dans notre travail, la majorité de nos patients avaient bénéficié d'une monothérapie représentant 54,70%. Ces résultats sont superposables aux données de la littérature. En effet, Affolabi A et al, Dia NM et al, Goulet H et al, Mechkour S et al, Lakhe NA et al, OMS, Roger PM et al **[2, 16, 22, 26,27, 33, 40]** avaient respectivement retrouvé une monothérapie dans 66%, 34%, 96%, 28%, 55,4%, 94% et 81%. Mais les associations antibiotiques n'étaient pas non plus négligeables. Elles représentaient 45,30% dans notre travail, comme pour Mechkour S et al. **[28]** (72%), Dia NM et al. **[16]** (66%), Asseray N et al. **[4]** (27 %) et Patry I et al. **[35]** (49%).

Selon les familles d'antibiotique

Dans notre série, les familles antibiotiques les plus prescrites étaient les β-lactamines (55,43%), les imidazolés (16, 5%) et les macrolides (13,9%). Dia NM et al. **[16]** avaient retrouvé les β-lactamines dans 48%, les macrolides dans 23% et les sulfamides dans 06%. Lakhe NA **[26]** avait trouvé, quant à elle, les β-lactamines (50%) et les fluoroquinolones (23,3%). Dans la série de Goulet H. et al. **[22],** les β-lactamines étaient prescrites dans 60 %, suivies des fluoroquinolones 32,5 %. Dans l'étude de Patry I. et al **[35],** les β-lactamines représentaient 52,4% des prescriptions d'antibiotiques et les fluoroquinolones

18,5%. Pour Affolabi A et al **[2],** les prescriptions de bêtalactamines représentaient 44,4%, des imidazolés 13,4% et des fluoroquinolones 13,4%. Dans l'étude du Captain A **[10],** les antibiotiques les plus utilisés durant les années 2008 et 2009 étaient toujours les β-lactamines (408/419), suivis des quinolones (88,10/ 87,43) et des macrolides (51,54/43,15). Lors de l'étude du projet européen de surveillance de la consommation d'antibiotiques, Vander Stichele R.H. et al. **[45]** notaient que dans les 15 pays européens où l'étude avait été réalisée, les familles d'antibiotiques les plus prescrites étaient les β-lactamines et les fluoroquinolones. Ceci peut s'expliquer par l'excellente biodisponibilité et le large spectre de cette dernière classe thérapeutique facilitant ainsi leur prescription.

Selon les molécules d'antibiotiques

Les 3 molécules les plus utilisées dans notre série étaient la ceftriaxone (27,7%), l'amoxicilline-acide clavulanique (17,2%), le métronidazole (15,4%) ; contrairement à Lakhe NA **[26]** qui avait eu la ciprofloxacine (22%) suivie de l'amoxicilline-acide clavulanique (19,3%), et de la ceftriaxone (15,3%). La vente de ces molécules en génériques pourrait expliquer la très large utilisation des céphalosporines dans nos hôpitaux depuis quelques années.

Selon Kallel H et al. **[25], c**ette antibiothérapie était curative dans 44% des cas ; les prescriptions étaient non justifiées dans 30,7% ; les antibiotiques les plus utilisés étaient la gentamycine, le métronidazole et la céfotaxime.

Dans notre étude, les associations antibiotiques les plus utilisées comprenaient : l'amoxicilline-acide clavulanique-spiramycine (37,66%), le ceftriaxone-métronidazole (11,7%) et le ceftriaxone-métronidazole-gentamicine (10,4%). Dans le travail de Dosso M **[19],** l'association la plus prépondérante était β-lactamine-aminoside (34,5%) suivie par l'association cotrimoxazole-métronidazole (22,5%).

Qualité de la prescription antibiotique

Sur les 267 prescriptions antibiotiques que nous avons retrouvées, les prescriptions en fonction des molécules étaient appropriées dans 97,37% des cas. Les posologies étaient adéquates dans la majorité des prescriptions soit 90,63%. Les voies d'administration étaient respectées pour la quasi-totalité des molécules soit 94, %. La voie intraveineuse représentait 186 cas (69,66%), la voie orale 66 cas (24,72%) et la voie intramusculaire 15 cas (5,61%). La grande utilisation de la voie intraveineuse pourrait s'expliquer par le fait que le service des maladies infectieuses est un service de référence pour la prise en charge des patients vivants avec le VIH qui sont admis pour des infections sévères à un stade d'immunodépression avancé. Le rythme d'administration était respecté sur la majorité des prescriptions soit 98,87%. La durée des prescriptions en fonction des molécules n'était par contre pas appropriée dans 119 cas sur les 267 soit 44,56%.

Selon Mechkour S et al. **[28],** les posologies étaient conformes dans 94%, les rythmes d'administration dans 97 %. Parmi les 67 antibiotiques prescrits dans son étude, 39 % ont été administrés par voie orale et 60 % par voie intraveineuse. Les durées de traitement étaient conformes aux recommandations dans 94 % des cas. Selon Dupont C **[18]** , la posologie était juste dans 92 cas (92 %), la durée suffisante dans 58 cas (59 %) et trop longue 25 fois (26 %) dépassant de plus de 48 heures la durée recommandée dans le référentiel. La voie et le rythme d'administration étaient adéquats dans 100% des cas. Goulet H **[22]** et al. avaient retrouvé que la voie d'administration de l'antibiotique était adaptée dans tous les cas et le rythme d'administration inadapté dans seulement 1% des cas.

La majorité des prescriptions étaient faites par les médecins en cycle de spécialisation soit 61,80%. Selon Asseray N et al. [4], les prescriptions les plus fréquentes étaient faites par les médecins seniors (30%) et les internes (13%).

Il ressort de notre étude que 74.7% de la prescription d'antibiotique est globalement conforme aux recommandations en vigueur. Ce qui est également retrouvé dans la littérature de Mechkour S et al. **[28].** Selon ce dernier, le choix des molécules antibiotiques était conforme aux recommandations pour 67 % des antibiothérapies. Pour Dia NM et al **[16],** 62,7% des prescriptions antibiotiques curatives étaient justifiées et appropriées. Lakhe NA **[26],** quant à elle, avait trouvé que 51% des prescriptions était appropriées et près du 1/3 des prescriptions soit 32,9% étaient inappropriées. La raison en cause était l'absence de référentiels. Ces taux varient entre 30,7% et 57,4% selon plusieurs auteurs **[9, 25, 26, 36, 39 et 40]**. Au Service d'accueil des urgences du CHU de Nice, l'étude menée par Roger P.M.et al. **[40]** a montré qu'en l'absence d'un référentiel disponible, l'antibiothérapie était inadéquate dans 32% des cas, quel que soit le diagnostic. Dans l'étude de Goulet H. et al. **[22]**, le taux de prescriptions adéquates passait de 25 à 60% (p = 0,01) lorsque l'indication de l'antibiothérapie était présente dans le référentiel.

Martinez JS et al. **[27]** avaient globalement relevé 52,3% de traitements de première intention conformes. Les causes de non-conformité étaient extrêmement diverses, notamment elles consistaient en l'utilisation d'antibiothérapie à spectre trop large ou en association. Cela s'expliquait par la méconnaissance par les prescripteurs de l'accès au référentiel via internet **[27].** Dans la série de Stephane Gennai et al. **[41],** la pertinence des prescriptions antibiotiques n'était liée de manière significative qu'à un seul facteur : le fait que l'antibiothérapie soit uniquement guidée par les connaissances personnelles du prescripteur. En revanche, l'existence d'un référentiel applicable à la situation clinique n'améliorait pas la pertinence des prescriptions (p = 0,52). Dupont C et al. **[18]** avaient trouvé le choix de l'amoxicilline–acide clavulanique discutable ou inacceptable dans 27% des prescriptions.

La prescription antibiotique était adaptée pour le site infectieux et le diagnostic principal dans la majorité des cas mais peut être améliorés. En ce qui concerne la qualité de prescription en fonction de la posologie, la voie

d'administration, le rythme et la durée du traitement, les inadéquations peuvent avoir plusieurs explications telles que les modifications répétées des antibiotiques avec une durée cumulée élevée, l'absence de réévaluation quotidienne de l'antibiothérapie. La diffusion passive seule des recommandations n'assure pas la modification du comportement des prescripteurs **[15]** mais la distribution active. La formation des réunions d'échange, l'adhésion aux propositions ont une influence significative sur la qualité des prescriptions d'antibiotiques par les praticiens. David-Ouakine et al. **[14, 15]** avaient pu montrer dans deux études que ce type d'intervention était efficace puisque le taux d'ordonnances adaptées s'améliorait significativement, passant de 47 à 59% ($p < 0,001$). Une enquête concernant l'utilisation des référentiels médicaux par les médecins hospitaliers soulignait le besoin de référentiels ressenti par les prescripteurs. L'évaluation des pratiques de prescriptions et le suivi d'audit avec réévaluations itératives semblent pourtant être un élément important d'une politique efficace de contrôle de l'antibiothérapie à l'hôpital. Cette évaluation est à la fois un indicateur d'adhésion et un outil pédagogique et permet de maintenir une sensibilisation constante des prescripteurs à l'utilisation des référentiels **[4].**

Evaluation de l'antibiothérapie à 48h

Seuls 15.9% des traitements antibiotiques initiaux des patients avaient été évalués au bout de la 48^{e} heure. Alors que Mechkour S et al. **[28]** avaient retrouvé 66 % des antibiothérapies réévaluées à 48–72 heures. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les modifications de traitement ne sont pas souvent mentionnées dans les dossiers.

Modification de l'antibiothérapie

Sur les 170 patients, seuls 60 (35,5%) avaient bénéficié d'une modification antibiotique. Ce résultat est similaire à celui de Lakhe NA **[26]** dans 32 cas sur 101. Pour Goulet H. et al. **[22],** l'antibiothérapie était modifiée dans 8 cas sur 30. Martinez JS et al. **[27]** avaient trouvé que plus de la moitié des

traitements de première intention (55,3%) avaient été modifiés après une réévaluation à 48–72 heures. Cette réévaluation à 48–72 heures est une règle de bon usage des antibiotiques qui permet d'évaluer l'efficacité du traitement, d'adapter le traitement antibiotique aux résultats de l'antibiogramme et surtout de porter le choix sur un antibiotique à spectre plus étroit. Ainsi, la nécessité de la poursuite d'une antibiothérapie doit être évaluée tous les jours afin d'éviter une durée trop courte ou trop longue d'administration. Aussi, ces modifications de traitement peuvent avoir plusieurs autres explications, à savoir les comorbidités, les échecs cliniques et/ou microbiologiques, la non utilisation de recommandations bien codifiées, la difficulté d'obtenir une documentation microbiologique. Dans notre série, 83,33% des modifications antibiotiques étaient des élargissements de spectre.

5.4 Evolution

Durée d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation des patients était de 14±11 jours avec des extrêmes allant de 0 à 57 jours. Lakhe NA **[26]** avait une durée moyenne du séjour de 11,4 ± 29,6 jours avec des extrêmes allant de 1 à 36 jours. Stéphane G et al. **[41]** avaient eu une durée moyenne d'hospitalisation de 19,8 jours dont une médiane à 10 jours.

Evolution : La guérison était de règle (69,2%) quelle que soit la qualité de la prescription dans notre étude. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative lorsqu'on comparait l'évolution en fonction du sexe et l'évolution des patients en fonction de la qualité de la prescription antibiotique. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés par Lakhe NA **[26]** 90%, et par Roger PM et al. **[40]** 82%. La modification de l'antibiothérapie initiale n'avait pas d'incidence sur l'évolution des patients vers le décès ou la guérison.

CONCLUSION

ET

RECOMMANDATIONS

Le bon usage des antibiotiques reste le meilleur moyen de préserver les molécules antibiotiques actuellement disponibles.

Notre travail a consisté en l'évaluation des pratiques professionnelles en antibiothérapie curative dans le service de maladies infectieuses du CHNU de Fann. Ce travail avait pour objectifs, d'évaluer la prescription des antibiotiques dans ce service selon les recommandations nationales ; Il s'agissait aussi de formuler des recommandations afin d'améliorer la qualité de la prescription des antibiotiques.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons réalisé une étude prospective observationnelle descriptive et analytique, du 02 avril au 02 juillet 2012, à partir des dossiers de patients hospitalisés dans le service de maladies infectieuses et ayant bénéficié d'une antibiothérapie curative. Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standard comprenant les aspects épidémiologiques, diagnostiques, para cliniques, thérapeutiques et évolutifs. Les résultats étaient les suivants :

- **Sur le plan épidémiologique**

Sur les 170 patients hospitalisés dans le service, le sex ratio 102 /68 était de 1.5 en faveur des hommes. La moyenne d'âge était de 41 ans, avec des extrêmes allant de 15- 86 ans. La majorité des prescriptions étaient assurées par les médecins en cycle de spécialisation dans 61,8% des cas et les étudiants en 7^{e} année médecine dans 37, 6% des cas. Nous avons retrouvé 30 sur 170 soit 17,6% des patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie antérieure.

- **Sur le plan diagnostic**

Sur les 160 infections retrouvées, 94,2% étaient de cause communautaire, 10 (5,8%) étaient nosocomiales. Les foyers infectieux étaient majoritairement respiratoires basses (30%), méningés (26,4%) et digestifs (17,2%). Les

pneumopathies bactériennes représentaient 28,23%, les méningites bactériennes 21,80%, les infections opportunistes au cours de l'infection à VIH 14,70%, et le tétanos généralisé 13,52%.

- **Sur le plan bactériologique**

Des prélèvements ont été effectués dans 213 cas comprenant surtout l'analyse du liquide céphalorachidien 20.65%, les examens cytobactériologiques des urines dans 20,65% et les hémocultures dans 17,37%. Dans notre contexte, beaucoup de patients n'ont pas bénéficié des examens bactériologiques, faute de moyens financiers.

- **Sur le plan de la prescription**

La majorité des prescriptions étaient faites par les médecins en cycle de spécialisation soit 61.80%. Nos patients avaient reçu une monothérapie curative dans 54,70% des cas et une bi ou trithérapie antibiotique curative dans 45,30% des cas. L'antibiothérapie était probabiliste dans 91,18% et documentée dans 8,82%. Les familles d'antibiotiques les plus prescrites étaient les β-lactamines 55,43%, les imidazolés16, 5% et les macrolides 13,9%. L'antibiotique le plus prescrit était la Ceftriaxone (27,7%), l'amoxicilline-acide clavulanique (17,2%) et le métronidazole (15,4%). Les associations antibiotiques les plus utilisées comprenaient : Amoxicilline-acide clavulanique- spiramycine 37,66%, ceftriaxone-métronidazole 11,7%, ceftriaxone-métronidazole-gentamicine 10,4%.

Nous avons retrouvé 267 prescriptions antibiotiques. Les prescriptions en fonction des molécules étaient appropriées dans 97,37% des cas. Les posologies étaient adéquates dans la majorité des prescriptions soit 90,63%. Les voies d'administration étaient respectées pour la quasi-totalité des molécules soit 94,00%. La voie intraveineuse représentait 186 cas (69,66%), la voie orale 66 cas (24,72%) et la voie intramusculaire 15 cas (5,61%). Le rythme d'administration était respecté sur la majorité des prescriptions soit

98,87%. La durée des prescriptions en fonction des molécules n'était pas appropriée dans 119 cas (44,56%).

Seuls 15,9% des traitements antibiotiques initiaux des patients avaient été évalués au bout de la 48^{e} heure. Sur les 170 patients, seuls 60 (35,5%) avaient bénéficié d'une modification antibiotique Dans les 83,33%, ces modifications étaient des élargissements de spectre. Il ressort de notre étude que la prescription antibiotique est globalement conforme dans 74.7% des cas aux recommandations en vigueur.

- **Sur le plan de l'évolution**

La durée moyenne d'hospitalisation des patients était de 14±11 jours avec des extrêmes allant de 0 à 57 jours. Il n'y avait pas de différence significative lorsqu'on comparaît l'évolution en fonction du sexe.

La guérison était de règle dans 69,18% des cas, quelle que soit la qualité de la prescription. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'évolution des patients et la qualité de la prescription antibiotique. La modification de l'antibiothérapie initiale n'avait pas d'incidence sur l'évolution des patients vers le décès ou la guérison.

Ces résultats nous amènent à faire les recommandations suivantes :

- **Au niveau national** :

- Mettre à la disposition de toutes les structures les guides de prescription d'antibiotique du PRONALIN
- Effectuer un état des lieux régulier des prescriptions afin de rationnaliser et d'éviter les prescriptions massives des antibiotiques
- Organiser des séances de formation dans le but de renforcer les compétences du personnel médical.
- Réviser régulièrement les recommandations en tenant compte de l'écologie et des données nouvelles

- Développer un système informatique comportant des aides au diagnostic et à la prescription

➢ **Au niveau des structures hospitalières**

- Requérir l'avis d'un médecin référent ou sénior en antibiothérapie, en vue d'améliorer le bon usage des antibiotiques et le contrôle des infections nosocomiales
- Créer au sein du CLIN une commission des antibiotiques chargée de la formation, de l'adaptation des protocoles de traitement à l'écologie locale et de leur diffusion.
- Afficher les protocoles pour les infections courantes ou disposer d'un classeur pour la prescription
- Adapter les protocoles en fonction de l'évolution de l'écologie bactérienne
- Etablir un plan de formation continue pour un bon usage des antibiotiques
- Réaliser des audits réguliers des prescriptions antibiotiques afin d'améliorer le suivi et l'évaluation.
- Faciliter l'accès aux examens paracliniques de laboratoire
- Favoriser la collaboration entre les services cliniques, le laboratoire de microbiologie et la pharmacie

➢ **Au niveau du personnel médical**

- Participer aux séminaires de formation et de recyclage
- Respecter les recommandations du guide national de prescription d'antibiotique.
- "Parrainer " les nouveaux venus et les étudiants dans la prescription et le bon usage des antibiotiques.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Alfandari S., Robert J., Péan Y., Rabaud C., Bedos J.-P., Varon E. et al.**

   Prévalence et bon usage des antibiotiques : enquête SPILF-ONERBA SPA2 dans 314 établissements de santé Français. *Méd. Mal. infect. 2011 ; 41 : 5–6*

2. **Affolabi A., Alidjinou K.E., Dossou-Gbété L., Lankpéko C.M., Paraiso M.N., Anagonou S.Y.**

   Evaluation de la prescription des antibiotiques en médecine ambulatoire à Cotonou, Bénin. *Bull Soc Pathol Exot*, 2009, 102, 2, 110-112

3. **Afssaps**. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte *Méd. Mal. Infect.*, 2008 ; (38S) : S203–S252.

4. **Asseray N., Mallaret M.-R., Sousbie M., Liberelle B., Schaerer L., Borrel E. et al.**

   Antibiothérapie à l'hôpital : évaluation des pratiques de prescription dans le cadre d'un réseau inter hospitalier. *Méd. Mal. Infect 2002 ; 32 : 468–476*

5. **Afssaps**. Mise au point sur l'antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. Octobre 2005

6. **Afssaps**. Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Actualisation octobre 2008. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2008-uretrites-afssaps.pdf 10//04/2012

7. **Belghith Z., Khayeche F., Soltani MS., Ben Salem K. & Bachir A.** L'antibiothérapie en médecine générale à Monastir, Tunisie. *East Mediter Health J.* 1999 ; 5 (1) : 328-332.

8. **Bevilacqua S., Boschetti E., Lozniewski A., Rabaud C., May T.**

   Politique du bon usage des antibiotiques : exemple du CHU de Nancy. *Med. Mal. Infect., 2007 ; 37 : s32-s33.*

9. **Bugnon A.-V.** Etude d'observation de l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier Suisse romand**.** *Thèse de médecine ; Genève, 02/12/2004 , n°10410.*

10. **Capitain A.** Impact de la diffusion des recommandations de bon usage d'antibiolor sur la prescription d'antibiotiques au centre hospitalier de Neufchâteau. *Thèse Méd. ; Nancy ; 28/04/2010, n°3245.*

11. **Caulin C., Chevret S.,Bergmann J.-F., Pons G.,**

Médicaments antibiotiques : nouveautés dans l'évaluation et l'utilisation. Compte rendu de la 3e journée de thérapeutique de l'UFR Lariboisière Saint-Louis, Paris, 8 mars 2001.

12. **Clève M., Baume M.-O., Pommier C.**

Audit des pratiques de prescription des anti-infectieux dans un service de réanimation polyvalente. *Le Pharm. Hosp. et Clin. 2011;46:103-109*

13. **CMIT.** Antibiotiques. In *E.PILLY : Vivactis* Plus 22ème *Ed ; 2010* : 29-71.

14. **David-Ouakine F., Kinoo J., Echard Y., Hacquard B. & Decazes J-M.** Évaluation sur trois mois des prescriptions d'antibiothérapies systématiques à visée curative dans un centre hospitalier général de 759 lits. *Med Mal Infect* 1999 ; 29 : 499–507.

15. **David-Ouakine F, Kinoo J, Echard Y, Hacquard B, Decazes J-M.**

Impact des recommandations sur la pertinence des prescriptions d'antibiotiques.

Med Mal Infect 2003 ; 33 : 192–201.

16. **Dia N.M., Manga N.M., Ka R., Ba M., Diop S.A., Fortes L. et al.**

Enquête de prévalence « Un jour donné » sur l'antibiothérapie au CHNU FANN, Dakar. IVème congrès SAPI, 2-4 Novembre 2011, Bamako (Mali).

17. **Dia M.L.** Infections à bactéries multirésistantes (BMR) à la clinique des Maladies Infectieuses du CHNU de Fann : à propos de 342 cas colligés de 2002 à 2007. *Thèse Méd.*, Dakar ; 2008 ; n°85.

18. **Dupont C., Massé C., Auvert B., Page B., Heym B., Espinasse F. et al.**

Évaluation des prescriptions d'amoxicilline–acide clavulanique dans un CHU de la région parisienne. *Revue de médecine interne 2008 ; 29 : 195–199.*

19. **Dosso M., Bissagnene E., Coulibaly M., Kette Faye H., N'Douba A., Guessend N. et al.**

Résistances acquises et prescriptions d'antibiotiques en Afrique : quelles adéquations ? *Med. Mal. Infect. 2000 ; 30 : 197-204*

20. **European antimicrobial surveillance system.** EARSS annual report 2008.

21. **Faucher J.L.** Bactériofiches. Technique en Bactériologie Clinique.

Ellipses, Paris, 1997 : 30-96.

22. **Goulet H., Daneluzzi V., Dupont C., Heym B., Page, Elkharrat D., Rouveix E. et al.**

Evaluation de la qualité des prescriptions d'antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un CHU en région parisienne. *Méd. Mal. Infect.*, 2009 ; 39 : 48-54.

23. **Haute Autorité de la Santé-Service des bonnes pratiques professionnelles** : Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé ; Avril 2008 : pages 1-23

24. **Jean-Ralph Zahar, Parinaz Ghaffari, Isabelle Kamga, Véronique Perronne.**

Audit des prescriptions antibiotiques dans un service de maladies infectieuses. *Presse Méd.* 2003 ; Vol 32 - N° 26 Pages 1208-1212

25. **Kallel H., Hedi C., Maaloul I., Bahloul M., Ksibi H., Khémakhem B. et al.**

Evaluation de la consommation d'antibiotiques dans un hôpital universitaire tunisien. *Soc. Tunisienne des sciences Méd.*. 2005 ; vol 83 n 2 pages 110-113

26. **Lakhe N.A et al.** Evaluation de la prescription des antibiotiques selon les recommandations nationales et internationales à l'hôpital régional de Saint-Louis : enquête du 1er Mars 2009 au 30 Juin 2009. Mémoire de CES de maladies infectieuses et tropicales à Dakar, 2010, N° 308

27. **Martinez J.-S, Falher G., Corne P., Bourdin A., Lequellec A., DelabreJ.-P. et al.**

Audit des prescriptions d'antibiotiques dans les pneumonies aiguës communautaires de l'adulte dans un centre hospitalier universitaire. *Méd. Mal. Infect., 2010 ; 40 : 468–475*

28. **Mechkour S., Vinat A., Yilmaz M., Faure K., Grandbastien B.** Qualité des prescriptions antibiotiques (fluoroquinolones, aminosides et amoxicilline-acide clavulanique) ; évaluation dans les secteurs de médecine d'un centre hospitalier universitaire. *Pathol. Biol. 2011 ; 59 : 9–15*

29. **Ministère de la santé et de la prévention du Sénégal** ; Recommandations nationales pour le bon usage des antibiotiques. Politique d'utilisation des antibiotiques. Livret 1 ; Edition 1er : 2010

30. **Ministère de la santé et de la prévention du Sénégal** ; Recommandations nationales pour le bon usage des antibiotiques. Antibiothérapie des infections communautaires de l'adulte et de l'enfant. Livret 2 ; Edition 1er : 2010.

31. **Ministère de la santé et de la prévention du Sénégal** ; Recommandations nationales pour le bon usage des antibiotiques. Antibiothérapie des infections associées aux soins. Livret 3 ; Edition 1er : 2010.

32. **Ministère de la santé et de la prévention du Sénégal** ; Recommandations nationales pour le bon usage des antibiotiques. L'antibioprophylaxie. Livret 4 ; Edition 1er : 2010

33. **Organisation mondiale de la Santé.**

Prescriptions des antibiotiques dans trois pays d'Afrique de l'Ouest: Mauritanie, Niger et Sénégal. Genève, 1993 ; *WHO/DAP/93.4.*

34. **Organisation mondiale de la Santé.** Traitement normalisé de la méningite en Afrique en situation épidémique et non épidémique. Genève, 2007 ; *CDS/EPR/2007.3.*

35. **Patry I., Leroy J., Hénon T., Talon T., Hoen B. & Bertrand X.**

Evaluation de la prescription antibiotique dans un centre universitaire français. *Méd. Mal. Infect.*, 2008 ; 38 : 378-382.

36. **Pulcini C., Cua E., Lieutier F., Landraud L., Dellamonica P. & Roger P.M.**

Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2007 ; 26 : 277-280.

37. **Roger P.M., Brofferio P., Labate C., Barrière JR., Minguet JM., Foulon P.et al.** Evaluation prospective des associations antibiotiques d'un centre hospitalier général. *Med Mal Infect* 2010 ; 40 : 165-171.

38. **Roger P.M., Labate C., Zumbo C., Jurado A., Brofferio P.H.**

Réévaluation de l'antibiothérapie à 72 heures : importance du retour d'informations *Méd. Mal. infect 2010 ; 40 : 74–76*

39. **Roger P.M, Hyvernat H., Verlaine-Pugliese S. & al.**

Consultation systématique d'infectiologie en réanimation médicale : impact à court terme sur la consommation d'antibiotique. *Presse Med.* 2000 ; 29 : 1640-1644.

40. **Roger P.M., Martin C., Fournel J.P., Nicole I., Carles M., Mondain V., et al.**

Motifs de prescriptions des antibiotiques dans le service des urgences du centre hospitalier universitaire de Nice : enquête prospective. *Presse Med.* 2002 ; 31 : 58-62.

41. **Stéphane Gennai, Patricia Pavese, Jean-Philippe Vittoz, Corinne Decouchon, Sandrine Remy, Odile Dumont et al.**

Evaluation de la qualité des prescriptions antibiotiques dans le service d'accueil des urgences d'un centre hospitalier général. Analyse prospective de 211 prescriptions. *Presse Méd. 2008; 37: 6–13.*

42. **Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)**

14e conférence de consensus « Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins ». *Med Mal Infect* 2002 ; 32 : 320–328.

43. **Société de Pathologie infectieuse de langue française (SPILF). 17ème Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse**.

Prise en charge des méningites bactériennes aigües communautaires *Méd. Mal. Infect.*, 2009 ; (39) : 175–186

44. **Société de Pathologie infectieuse de langue française (SPILF).** Prophylaxie de l'endocardite infectieuse Révision de la conférence de consensus de mars 1992 Recommandations 2002. Médecine et maladies infectieuses : 32; (2002) : 542–552.

45. **Vander Stichele R.H., Elseviers M.M., Ferech M., Blot S. & Goossens H.**

Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 58 **:** 159–67.

ANNEXES

Questionnaire

PATIENT **N□ □……**

Date d'admission : …/……/…….. Date de sortie :…./…../… Durée d'hospitalisation…..

Nom : ……... Prénom : …….…….. Num. dossier :……

Age : …….. Sexe : …..... Poids :……..

Prescripteur :

1- Etudiant 7e année :……
2- Médecin CES :……
3- Médecin Spécialiste :……

SIGNES CLINIQUES

Antibiothérapie antérieure: Oui …… Non……

Si oui lesquels: ……..

……..

Diagnostic principal :……..

Diagnostic(s) associé(s)……...

……

Site de l'infection : Respiratoire basse…… Méningés……

Digestif…… Urinaires……

Cutanée…… Autres……

Type d'infection : Suspectée :……. Prouvée :……

Nature de l'infection : Nosocomiale :oui……non..…

Prélèvements bactériologiques effectués: Oui …… Non …….

Si oui lequel (s) : ……..

…….

Résultats :……

……..

……..

Germes isolés…1-……..……2-……...

3-…….

Antibiogramme : oui…… non……..

Famille	Molecules	Sensible	intermédiaire	Resistant
B-lactamines	Peni G……. Peni A…….. Peni M…… C1G…… C2G…….. C3G……. Autres……..			
Aminosides	Gentamicine…….. Netilmicine…… Amikacine…….			
Macrolides	Erythromycine……. Clarythromycine…… Spiramycine…… Autres…….			
Cyclines	Tetracyclines……. Doxycyclines……. Autres…….			
Imidazoles	Metronidazole…… Tinidazole……. Autres …….			
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine……. Levofloxacine…….. Norfloxacine……. Ofloxacine…….. Autres……			
Sulfamides	Cotrimoxazole…… Autres……..			
Phénicolés	Chloramphénicol…… Thiamphénicol…….. Autres……			
Glycopeptides	Vancomycine……. Autres……			

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE initial ou probabiliste

	Produit 1	**Produit 2**	**Produit 3**
Nom	A NA	A NA	A NA
Posologie	A NA	A NA	A NA
Durée	A NA	A NA	A NA
Voie d'administration	A NA	A NA	A NA
Rythme	A NA	A NA	A NA

EVALUATION ANTIBIOTHERAPIE A 48H

Oui :…….. Non :…….

Si oui : Amélioration:…….. Persistance des symptômes:…….

MODIFICATION ANTIBIOTHÉRAPIE INITIALE:

Oui…… Non…….

Si oui : Quand ?…….. Justifiée ?**.....**

Désescalade……. Elargissement de spectre……..

CHOIX ANTIBIOTHÉRAPIE:

Monothérapie : oui…….. Non ……

Associations : …… si oui lesquels (famille)?**.....**

Combien de molécules ?**.....** Indiquée : oui…. Non….

PRESCRIPTION ANTIBIOTIQUES (selon le livret 2 de prescription des antibiotiques)

Appropriée…….. Discutable…… Inappropriée……..

EVOLUTION

Guérison…….. Décès…… Transfert……..Décharge…..