

SOMMAIRE

| | PAGES |
|--|--------------|
| INTRODUCTION..... | 01 |
| PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE | |
| 1. LES ANTIBIOTIQUES..... | 02 |
| 1.1. Définition..... | 02 |
| 1.2. Mécanisme d'action des antibiotiques..... | 02 |
| 1.2.1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne..... | 05 |
| 1.2.2. Augmentation de la perméabilité de la membrane cytoplasmique.... | 05 |
| 1.2.3. Inhibition de la synthèse des protéines..... | 06 |
| 1.2.4. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques..... | 06 |
| 1.2.5. Erreur d'interprétation du message apporté par l'ARN..... | 07 |
| 1.3. Mécanisme de développement de la résistance aux antibiotiques..... | 09 |
| 1.3.1. La résistance naturelle..... | 09 |
| 1.3.2. La résistance acquise..... | 11 |
| 1.3.3. Autres mécanismes de résistance..... | 13 |
| 1.4. Classification des antibiotiques..... | 14 |
| 1.4.1. Classification selon la famille d'antibiotique..... | 15 |
| 1.4.2. Classification selon leur mode d'action..... | 18 |
| 1.4.3. Classification selon l'activité d'antibiotiques en fonction du temps et de leur concentration..... | 18 |
| 1.4.4. Classification selon les sources d'antibiotiques..... | 19 |
| 1.4.5. Classification des ATB selon leur pharmacocinétique..... | 20 |
| 2. PRINCIPES D'ANTIBIOTHERAPIE EN PEDIATRIE..... | 23 |
| 2.1. Principes et règle d'utilisation des antibiotiques..... | 24 |
| 2.1.1. Les signes cliniques..... | 24 |
| 2.1.2. Le terrain..... | 24 |

| | |
|---|----|
| 2.1.3. Les critères de gravité..... | 25 |
| 2.1.4. L'antibiogramme..... | 25 |
| 2.1.5. La décision documentée de l'antibiothérapie..... | 26 |
| 2.2. Choix de l'antibiothérapie..... | 26 |
| 2.2.1. Choix des molécules adaptées..... | 27 |
| 2.2.2. La durée de l'administration des antibiotiques..... | 29 |
| 2.2.3. Lois de Jawetz et Gunisson..... | 30 |
| 2.2.4. Connaissance et prévention des risques d'effets secondaires..... | 30 |
| 2.3. Antibiothérapie chez l'enfant (en milieu pédiatrique)..... | 31 |

DEUXIEME PARTIE :
NOTRE TRAVAIL

| | |
|---|-----------|
| 1. METHODOLOGIE..... | 33 |
| 1.1. Cadre de l'étude..... | 33 |
| 1.2. Justificatif | 34 |
| 1.3. Matériel et méthode..... | 34 |
| 1.3.1. Type d'étude et objectif..... | 34 |
| 1.3.2. Recueil, saisie et traitement des données..... | 34 |
| 1.4. La population de l'étude..... | 35 |
| 1.4.1. Critères d'inclusion..... | 35 |
| 1.4.2. Critères d'exclusion..... | 35 |
| 1.5. Limite de l'étude et éthique..... | 35 |
| 1.6. Paramètres étudiés..... | 36 |
| 2. RESULTATS..... | 37 |
| 2.1. Nombre d'enfants de l'étude..... | 37 |
| 2.2. Le genre de patients..... | 38 |
| 2.3. Les tranches d'âge..... | 39 |
| 2.4. Les motifs d'entrée..... | 40 |
| 2.5. Les examens complémentaires..... | 42 |
| 2.6. L'antibiothérapie..... | 44 |

| | |
|---|----|
| 2.7. La durée de l'antibiothérapie..... | 45 |
| 2.8. Le type d'antibiothérapie..... | 46 |
| 2.9. Le pronostic..... | 47 |
| 2.10. Le rapport des côtes..... | 47 |

**TROISIEME PARTIE :
COMMENTAIRES, DISCUSSIONS
ET SUGGESTIONS**

| | |
|---|-----------|
| 1. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS..... | 48 |
| 1.1. La population d'étude..... | 48 |
| 1.2. Les motifs d'entrée..... | 49 |
| 1.3. Les examens complémentaires..... | 49 |
| 1.4. Le traitement par les antibiotiques..... | 51 |
| 1.5. Le pronostic..... | 52 |
| 2. SUGGESTIONS..... | 53 |
| 2.1. Les actions préventives..... | 53 |
| 2.2. Une meilleure utilisation des antibiotiques..... | 53 |
| CONCLUSION..... | 55 |
| BIBLIOGRAPHIE | |
| ANNEXE | |

LISTE DES TABLEAUX

| N° D'ORDRE | INTITULE | PAGES |
|-----------------|--|-------|
| Tableau n° 01 : | Synthèse du mécanisme d'action des antibiotiques..... | 08 |
| Tableau n° 02 : | Classification selon le groupe d'appartenance..... | 15 |
| Tableau n° 03 : | Classification des antibiotiques en fonctions..... | 18 |
| Tableau n° 04 : | Classification selon l'activité d'antibiotiques en fonction du temps et de leur concentration..... | 18 |
| Tableau n° 05 : | Arguments bactériologiques schématiques pour le choix d'un antibiotique..... | 28 |
| Tableau n° 06 : | Nombre d'enfants retenus dans l'étude..... | 37 |
| Tableau n° 07 : | Répartition des patients selon leur sexe..... | 38 |
| Tableau n° 08 : | Répartition des enfants de l'étude selon les tranches d'âge ... | 39 |
| Tableau n° 09 : | Répartition des enfants selon le motif d'entrée..... | 40 |
| Tableau n° 10 : | Examens complémentaires réalisés chez les 2.205 enfants retenus dans l'étude..... | 42 |
| Tableau n° 11 : | Résultats des examens complémentaires..... | 43 |
| Tableau n° 12 : | Aspects macroscopiques du LCR..... | 44 |
| Tableau n° 13 : | Les antibiotiques utilisés et voie d'administration..... | 44 |
| Tableau n° 14 : | Durée du traitement sous antibiotique..... | 45 |
| Tableau n° 15 : | Antibiothérapie à l'admission des malades pour les 3 types d'affections..... | 46 |
| Tableau n° 16 : | Répartition des décès selon les types d'antibiothérapie..... | 47 |
| Tableau n° 17 : | Tableau de contingence pour la vérification de l'hypothèse nulle..... | 47 |

LISTE DES FIGURES

| N° D'ORDRE | INTITULE | PAGES |
|-----------------------|--|-------|
| Figure n° 01 : | Cible de l'action des antibiotiques..... | 04 |
| Figure n° 02 : | Diagramme de la répartition des enfants de l'étude selon le sexe..... | 38 |
| Figure n° 03 : | Représentation graphique selon les tranches d'âge..... | 39 |
| Figure n° 04 : | Diagramme de la répartition des enfants de l'étude selon le motif d'entrée..... | 41 |
| Figure n° 05 : | Diagramme de la durée du traitement sous antibiotique | 45 |
| Figure n° 06 : | Diagramme de l'utilisation des antibiotiques selon les informations de référence utilisées..... | 46 |

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

| | |
|--------------------|--|
| ADN | : Acide Désoxyribonucléique |
| ARN | : Acide Ribonucléique |
| ATB | : Antibiotique |
| CMI | : Concentration Minimale Inhibitrice |
| CRP | : Protéine C – Réactive |
| DTCoq-Polio | : Vaccins contre la Diphtérie, Tétanos, Coqueluche et Poliomyélite |
| IEC | : Information, Education et Communication |
| IPM | : Institut Pasteur de Madagascar |
| LCR | : Liquide Céphalorachidien |
| NFS | : Numération Formule Sanguine |
| NCCLS | : National Committee for Clinical Laboratory Standards |
| OMS | : Organisation Mondiale de la Santé |
| RCP | : Radiographie Cœur-Poumon |
| VIH | : Virus de l'Immunodéficience Humaine |
| g | : Gramme |
| h | : Heure |
| l | : Litre |
| ml | : Millilitre |
| mm | : Millimètre |
| mn | : Minute |
| % | : Pourcentage |
| > | : Supérieur à |
| < | : Inférieur à |
| + | : Plus |
| - | : Moins |

Rapport-Gratuit.com

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des molécules largement utilisés en pratique pédiatrique à des fins thérapeutiques. Leur usage nécessite une bonne connaissance de leur mode d'action et de leur mécanisme de résistance. Ainsi que des mesures préalables et des règles qui lui sont propres.

Leur prescription doivent être rationnelles afin d'éviter la survenue des résistances.

Les antibiotiques présentent des avantages et des inconvénients. Pour qu'ils soient avantageux, il est nécessaire d'évaluer les résultats qu'ils induisent. Des études ont montré un mauvais usage évalué entre 73 et 80% à Madagascar, par manque de respect et de règle de prescription. Dans les pays industrialisés, il a été noté un mauvais usage de l'ordre de 36% (1).

L'utilisation excessive et/ou irrationnelle de ces produits pose un problème sérieux dans le monde du fait du développement et de l'extension de la résistance bactérienne à ces molécules.

Ainsi, la connaissance intégrale du mode d'action des antibiotiques pourrait permettre de déjouer les mécanismes de résistance qui sont le plus souvent l'inverse des mécanismes d'action d'un antibiotique.

Cette étude a pour but d'évaluer l'utilisation des antibiotiques dans les affections pédiatriques.

L'insuffisance des laboratoires d'analyse médicale favorise l'antibiothérapie empirique ou probabiliste et l'aboutissement à la résistance.

Des études montrent que l'antibiothérapie avait été jugée abusive avec un pourcentage élevé en milieu hospitalier pédiatrique soit 18,2% des cas (2), abus et erreurs de prescription concernent dans 87,4% des cas, surtout les amino-pénicillines, les aminoglycosides et cotrimoxazole. Ce qui suscite à recommander des mesures en vue d'optimiser l'antibiothérapie en milieu pédiatrique.

Tout médecin est censé savoir leurs adversaires qui sont les bactéries, avoir une maîtrise complète des armes que sont les antibiotiques.

PREMIERE PARTIE :
REVUE DE LA LITTERATURE

REVUE DE LA LITTERATURE

1. LES ANTIBIOTIQUES

1.1. Définition

Initialement, le terme antibiotique désigne toute substance chimique produite par des micro-organismes vivants, possédant une activité antibactérienne et n'ayant pas de toxicité pour l'hôte. En 1889, Vuillemin fut le premier à créer le terme antibiotique. La pénicilline a été découverte par Sir Alexander Fleming en 1928 et introduit en thérapeutique en 1941. L'antagonisme des microbes et des moisissures a été entrevu et signalé par un français Duchêne de Lyon, qui n'a pas poursuivi ses recherches assez loin. Actuellement, avec le développement de la science, les antibiotiques peuvent être obtenues au laboratoire par synthèse ou semi synthèse (3)(4).

1.2. Mécanisme d'action des antibiotiques (3)(4)(5)

Les antibiotiques ont été depuis longtemps, catégorisés en antibiotiques bactériostatiques et bactéricides.

Les antibiotiques bactériostatiques sont capables d'inhiber la croissance bactérienne : in vitro, l'inoculum bactérien est identique au stade initial du contact antibiotique - bactéries, et en fin d'observation (18 à 24 heures) ; in vivo, on observe la non multiplication bactérienne du fait de la bactériostase, ceci permet aux défenses naturelles immunitaires du patient de prendre le relais de l'action de l'antibiotique (6).

Les macrolides, chloramphénicol, tétracyclines sont classés bactériostatiques.

Les antibiotiques bactéricides sont ceux capables de tuer la bactérie, ce qui s'exprime in vitro par une diminution de l'inoculum bactérien. Par exemple : les bêta-lactamines, les aminosides, les polypeptides, vancomycine... (7)

Le mécanisme d'action des antibiotiques est basé sur plusieurs étapes spécifiques et ils agissent à un niveau précis des structures bactériennes dénommé site d'action.

Les principaux sites d'action au niveau des bactéries sont (8) :

- la paroi,
- la membrane cytoplasmique,
- le chromosome,
- le ribosome.

On distingue 5 principaux mécanismes d'action (9) :

- inhibition de la synthèse de la paroi,
- inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique,
- inhibition de la synthèse protéique,
- inhibition de la synthèse de l'ADN,
- et autres mécanismes d'action.

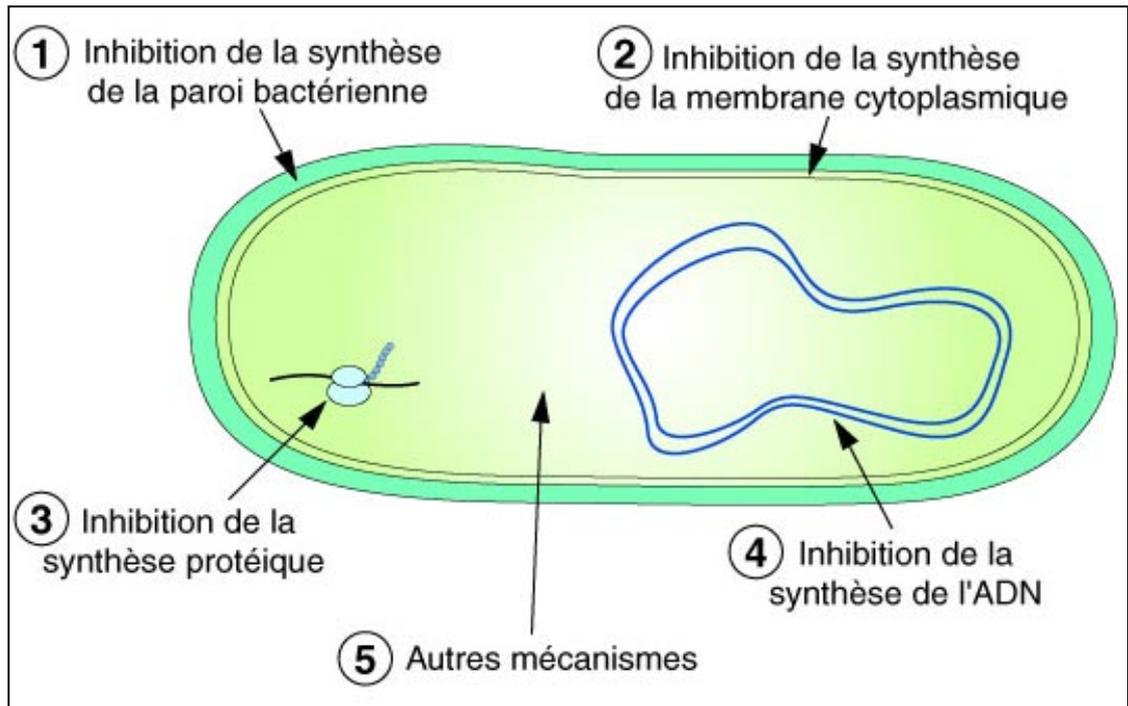


Figure n° 01 : Cible de l'action des antibiotiques (10).

1.2.1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (11)(12)

Parmi ces antibiotiques qui inhibent la paroi bactérienne, citons les bêtalactamines, les glycopeptides, la fosfomycine, et la D-cyclocérine.

La bactérie devient sensible à toutes les agressions. Les antibiotiques pénètrent dans la bactérie après fixation à des sites chargés négativement sur la paroi bactérienne. Par exemple l'aminoglycoside pénètre dans la bactérie par un mécanisme de transport actif impliquant deux étapes, dont le second requiert la présence d'oxygène. C'est pour cela que les anaérobies sont exclues d'emblée du spectre d'activité des aminoglycosides.

Il peut s'agir soit :

- Inhibition de la synthèse de précurseurs de la paroi :
 - la D-cyclocérine,
 - la fosfomycine.
- Inhibition du transfert des précurseurs de la paroi sur un lipide porteur, permettant leur transport à la membrane plasmique :
 - la bacitracine.
- Inhibition de l'insertion des unités glycaniques, précurseurs de la paroi, et de la transpeptidation :
 - les bêtalactamines qui inhibent la transpeptidation intervenant dans la synthèse de la paroi ;
 - les glycopeptides, qui se lient à un intermédiaire de synthèse du peptidoglycane.

1.2.2. Augmentation de la perméabilité de la membrane cytoplasmique (13)

Les antibiotiques agissant de cette façon sont peu nombreux, et ils ne sont actifs que sur les bacilles gram négatifs, ce sont :

- les polymixines agissant comme des détergents cationiques, grâce à leur caractère amphipathique, pénètrent dans la cellule bactérienne et s'insèrent parmi les phospholipides de la paroi, perturbant ainsi la perméabilité membranaire ;
- la tyrothricine et substances apparentées.

Dans le cytoplasme bactérien, il y a l'activité intra bactérienne, par conséquent, il y a fixation de l'antibiotique à des sites spécifiques de la sous unité 30s principale, accessoirement, de la sous unité 50s des ribosomes et certains comme la streptomycine ne se lient qu'à une seule protéine de la sous unité.

1.2.3. Inhibition de la synthèse des protéines (14)(15)

La liaison de l'antibiotique avec la bactérie perturbe la synthèse protéique par un mécanisme complexe qui inclut :

- l'inhibition de l'étape de l'élongation,
- l'introduction d'erreurs dans la lecture de l'ARNm conduisant à la production de protéines erronées, (c'est à dire que la liaison de l'antibiotique au ribosome l'empêche reconnaître codon-anticodon au moment de la lecture de l'ARNm) :

- l'initiation,
- la terminaison.

Ce sont les plus nombreux, comprenant notamment les macrolides les tétracyclines, les aminosides (ou aminoglycoside), chloramphénicol, l'acide nalidixique.

1.2.4. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques

Au niveau des chromosomes, il y a une inhibition de la synthèse de l'ADN. Cette inhibition entraîne une altération du processus de réplication chromosomique (8). Par exemple, les quinolones, rifampicine, nitro-imidazolés.

La mitomycine est une molécule dont la structure est asymétrique. Ainsi, elle se fixe sur les deux brins de l'hélice d'ADN qui fait un portage. Et ce ci empêche donc la réplication de cet acide (ADN) en bloquant la progression de l'ARN polymérase.

D'autres molécules comme les quinolones et fluoroquinolones agissent sur la structure de l'ADN. Ces produits inhibent l'ADN gyrase qui contrôle le sur enroulement de l'ADN.

On note également l'inhibition de l'ARN-polymerase. Ce qui empêche la transcription de l'information génétique. Cette inhibition caractérise par exemple la Rifampicine qui est dotée de ce mécanisme.

1.2.5. Erreur d'interprétation du message apporté par l'ARN

D'où la formation de protéine défectueuse, caractéristique des aminosides. Pour les analogues de vitamines (sulfamides), associés avec l'acide para-benzoïque bloquent à deux niveaux la chaîne de synthèse des acides nucléiques avec un effet synergique.

En résumé, on note plusieurs caractéristiques notables de l'activité antibactérienne. Certains antibiotiques sont rapidement bactéricides, on parle de bactéricidie dose dépendante (c'est à dire proportionnelle à la concentration d'antibiotique et indépendante de l'inhibition bactérienne).

Ces produits antibactériens sont actifs soient par :

- bactériostase, c'est à dire par inhibition de la multiplication bactérienne ;
- bactéricidie, c'est-à-dire par destruction de la bactérie.

Certains d'entre eux sont concentrations dépendante, tels les aminosides, leur efficacité est fonction de leur concentration. Par contre d'autres sont temps dépendant et c'est la durée d'exposition qui définira l'efficacité, cas spécifique pour les céphalosporines. Pour l'effet post-antibiotique, l'action des aminoglycosides par exemple sur la croissance bactérienne se prolonge pendant un moment auquel leur concentration demeure supérieure à la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice). L'effet de l'antibiotique est d'enrayer la croissance bactérienne.

Certains antibiotiques ont un mode d'action :

- antibactériens systémiques,
- anti-infectieux généraux à usage systémique,
- anticancéreux (16),
- anti-coagulants (17).

Tableau n° 01 : Synthèse du mécanisme d'action des antibiotiques.

| <i>Cibles</i> | <i>ATB</i> | Mécanisme d'action |
|------------------------------------|---|---|
| Paroi bactérienne | Bétalactamines - pénicillines - céphalosporines | Inhibition de la formation de la paroi bactérienne La bactérie devient sensible à toutes les agressions |
| Membrane cytoplasmique bactérienne | Polymixines | Augmentation de la perméabilité de la membrane cytoplasmique |
| Chromosome Bactérien | rifampicine | Inhibition de l'ADN, ce qui entraîne une alternation du processus de réplication chromosomique. |
| | Acides nalidixiques | Inhibition de l'ARN-polymerase, ce qui empêche la transcription de l'information génétique |
| | Aminosides | Entraîne une erreur d'interprétation du message apporté par l'ARNm, d'où la formation de protéine défectueuse |
| Ribosomes | Chloramphénicol | Empêche la liaison entre acides aminés. Ce qui arrête l'allongement de la chaîne protéique |
| | Macrolides | Empêché la fixation de l'acide aminé apporté par l'ARNt |

1.3. Mécanisme de développement de la résistance aux antibiotiques (18)(19)

Depuis l'avènement des premiers antibiotiques jusqu'à nos jours, les progrès de la médecine et de la pharmacologie ont donné lieu à la mise sur le marché de multiples substances destinées à traiter les infections. Ceci a ouvert des perspectives de traitements insoupçonnés. Malheureusement, en raison d'un usage inadapté de ces médicaments, l'espoir apporté par ces nouvelles substances a fait place progressivement à une constatation préoccupante.

L'utilisation inconsidérée, notamment la surconsommation des antibiotiques à des conséquences néfastes : effets sur l'émergence et la dissémination de germes résistants et même des multi résistants. Ceci, en raison de l'abondance des substances à disposition, de l'évolution des résistances bactériennes, de la découverte de nouveaux germes et de la recrudescence de pathologies infectieuses dans certaines populations à savoir les immigrés, patients immunodéprimés.

Le mécanisme le plus probable de cette résistance et sans doute que l'antibiotique utilisé crée une pression de sélection, qui favorise la sélection de mutations naturelles (même rare), qui confèrent à la bactérie une résistance à l'antibiotique en question. Certains de ces microorganismes (bactéries dites compétentes) sont capables d'intégrer l'ADN exogène c'est-à-dire présent dans le milieu et à acquérir potentiellement des gènes de résistance aux antibiotiques d'une autre espèce bactérienne.

1.3.1. *La résistance naturelle* (20)(21)

On parle de résistance naturelle si toutes les souches d'une même espèce sont résistantes à un antibiotique. C'est la propriété innée reflétant l'empêchement d'accéder à la cible ou l'absence de la cible. Par exemple, l'imperméabilité des parois des bactéries Gram.

La résistance bactérienne peut être inhérente à une espèce ou un genre bactérien (résistance naturelle ou intrinsèque) et développer ou transmettre à travers différentes modalités de pression de sélection.

Les mécanismes génétiques et biochimiques sont responsables de la résistance. Ces mécanismes biochimiques sont nombreux et quelques un d'entre eux sont cités ci dessous :

- Les bacilles à Gram-(et notamment les entérobactéries et les pseudomonas aeruginosa) sont naturellement résistants aux antibiotiques hydrophobes et ou de masse moléculaire élevée (péni G, péni M, macrolides, rifampicine, acide fusidique, novobiocine, vancomycine) car ces antibiotiques ne peuvent pas traverser la membrane externe de la paroi.

- La cible peut être tout simplement absente ; c'est le cas des mycoplasmes, bactéries sans paroi qui sont naturellement résistants aux bêtalactamines et autres antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi.

Une bactérie peut devenir résistante du jour au lendemain. Elle a à sa disposition, toute une gamme de mécanisme pour devenir résistante.

- Elle peut bloquer l'antibiotique et l'empêcher de pénétrer dans sa structure.
- Elle peut aussi excréter l'antibiotique qui a réussi à pénétrer mais sans pouvoir agir.
- Elle peut modifier la cible que cherchait à joindre l'antibiotique.
- Elle peut diriger la synthèse d'enzymes inactivant son action.

Les gènes de la bactérie peuvent se modifier et ce changement va permettre au micro-organisme de survivre à la présence de l'antibiotique.

Ensuite, elle peut se multiplier et donner une lignée entière de bactéries résistantes qui auront à contaminer d'autres individus.

La bactérie résistante peut aussi transmettre à d'autres bactéries environnantes cette résistance par transfert d'informations.

De ce fait, la conséquence est que la maladie due à ce bacille continuera à se développer et ne pourra plus être soignée de façon efficace avec les traitements habituels. Ensuite le défaut d'affinité peut être lié à la structure de la cible. La constitution d'une enzyme cible est le plus souvent différente d'une espèce bactérienne à l'autre ; ce qui entraîne le plus part du temps de grandes différences d'affinité pour un antibiotique. C'est le cas, par exemple, de la résistance naturelle des staphylocoques et des streptocoques aux quinolones ou de la résistance naturelle des entérocoques aux bêtalactamines.

Autrement dit, la résistance vis-à-vis de tel ou tel antibiotique (ou famille) peut être généralisée, c'est-à-dire toujours présente au sein d'une famille, d'un genre ou d'une espèce bactérienne. C'est dans ce sens qu'on parle alors de résistance naturelle. Il y a donc distribution des résistances naturelles à un antibiotique au sein du monde bactérien. A côté, les enterobactères et autres espèces de bacille à gram négatifs dits entériques (escherchia Coli ou occasionnellement enterobacter cloacae ou pseudomonas aeruginosa dans le tube digestif, ont une paroi dont la couche externe leur permet de survivre dans les conditions hostiles qui y règnent.

Cette résistance naturelle est stable, transmise à la descendance mais pas ou peu transmissible sur un mode horizontal. Inversement, la résistance acquise est moins stable, mais elle propage souvent de façon importante dans le monde bactérien (22).

1.3.2. *La résistance acquise (22)*

La résistance dite acquise survient lorsque quelques souches d'une même espèce normalement sensibles au début deviennent résistantes par la suite. D'un point de vue microbiologique, la résistance peut être acquise par certaines souches chez une espèce habituellement sensible à l'antibiotique. Cette acquisition peut être liée à une mutation d'un gène déjà présent chez la bactérie ou à l'acquisition d'un nouvel ADN porté par un élément mobile, plasmide ou transpon (élément génétique mobile constitués de 100 à 400 paires de bases d'ADN capable de se répliquer). On parle alors de transfert horizontal de gène et les mécanismes utilisés sont la conjugaison, la traduction et la transformation. Les plasmides et transpon déterminent la résistance aux antibiotiques de nombreuses bétalactamines.

1.3.2.1. *Modification du capital génétique (23)*

Elle résulte d'une modification du capital génétique permettant à une bactérie de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée.

Le défaut d'affinité de la cible résulte le plus souvent d'une modification de sa structure. La modification de la cible est très souvent secondaire à une mutation du gène de structure. Cette mutation entraîne une substitution d'un acide aminé pour un autre, ce qui modifie la structure primaire, secondaire et tertiaire de la protéine au

niveau du site d'interaction avec l'antibiotique. C'est le cas de la résistance acquise à la rifampicine et aux quinolones de toutes les bactéries ainsi que de la résistance acquise des mycobactéries à tous les antibiotiques.

1.3.2.2. *La modification de la cible* (24)(25)

La modification de la cible peut être aussi l'acquisition d'une nouvelle cible ayant peu d'affinité pour l'antibiotique.

La résistance acquise par diminution de la perméabilité de la paroi chez les entérobactéries (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*) est secondaire à une diminution des porines, voies de passage de nombreux antibiotiques chez les bactéries à gram négatif. La résistance acquise concerne tous les antibiotiques passant par les porines, soit les bêta-lactamines, le chloramphénicol, le triméthoprime, les cyclines, et les aminosides.

1.3.2.3. *Inactivation de l'antibiotique* (26)

L'inactivation enzymatique est le mécanisme de résistance le plus fréquent. La résistance est dominée par la production d'enzymes inactivatrices : Résistance *Escherichia coli* à l'ampicilline, résistance de *Klebsiella pneumoniae* à la ceftazidime, résistance des staphylocoques et des gonocoques à la pénicilline et de *Haemophilus influenzae* à l'ampicilline.

1.3.2.4. *Excrétion de l'antibiotique* (27)(28)(29)

Quant à l'excrétion ou efflux, la résistance acquise est secondaire soit à l'acquisition du gène d'une protéine d'efflux (cas de la résistance acquise aux cyclines), soit secondaire au transfert du gène codant pour la protéine T et A chez les entérobactéries ou T et K chez les staphylocoques. Soit à l'hypersécrétion d'une protéine d'efflux (cas de la résistance aux quinolones chez les staphylocoques par hyperproduction de *norA* et chez *Pseudomonas aeruginosa* par hyperproduction de OPRM).

Le principe de la résistance par mutation est toujours le même, quelque soit l'antibiotique et quelque soit l'espèce bactérienne.

Au total, bien que plusieurs mécanismes soient impliqués, simultanément dans la résistance aux antibiotiques, il est très commode de les classer comme les images en miroir des trois facteurs d'activité : Défaut d'affinité entre cible bactérienne et antibiotique, défaut de pénétration de l'antibiotique dans la bactérie, inactivation ou excrétion de l'antibiotique quelque soit le mécanisme naturelle ou acquise.

A coté de ces deux mécanismes, naturelle et acquise, d'autres mécanismes de résistance existent.

1.3.3. *Autres mécanismes de résistance*

1.3.3.1. Transfert naturel génétique

La plupart de ces résistances se rencontrent à l'hôpital. Les bactéries ont le pouvoir de transférer l'information génétique. C'est une information génétique qui est exogène et qui est récupérée par la bactérie.

Les gènes qui codent les mécanismes de résistance peuvent faire partie du patrimoine génétique chromosomique de la bactérie, ou à l'opposé appartenir à un élément génétique mobile. Il s'agit souvent d'un plasmide ou un transpon. Cette notion est très importante car elle rend compte en majeure partie de l'évolution de la fréquence de la résistance. Des chercheurs ont démontrés que ce type de résistance était accompagné par des résistances in vitro à d'autres antibactériens.

1.3.3.2. Sélection de mutant résistant

Le risque de sélection in vitro de mutant résistant dépend de l'espèce bactérienne responsable de l'infection, du nombre de bactéries présentes (10⁵ à 10⁸), du niveau de la sensibilité de la souche, du produit utilisé et aussi de la dose et du mode d'administration qui conditionnent la concentration de l'antibiotique obtenu au contact de la population bactérienne considérée. La sélection d'un mutant résistant entraîne l'échec thérapeutique dans plus de la moitié des cas. Souvent les bactéries ont rassemblé plusieurs gènes de résistance sur leur plasmide et l'échange avec d'autres bactéries. Cependant, il existe un certains nombres de transfert :

- Le transfert vertical, il est évident est reconnu entre bactérie de même espace.
- Le transfert horizontal, intervient en revanche dans les échanges entre bactérie Gram positif et Gram négatif, l'inverse, n'est pas réalisable car le gène de Gram négatif n'est pas exprimé chez les Gram positif.
- La transduction : nécessite un vecteur bactériophage. En se répliquant, le phage intègre une partie du génome bactérien. Et en quittant la cellule, il emporte des gènes supplémentaires qui pourront être transférés dans une autre bactérie. Ce système est efficace, mais les échanges sont limités aux organismes proches phylogénétiquement pour la reconnaissance phage/bactérie (bactériophage)
- La transformation : acquisition et incorporation de l'ADN exogène nu présent dans son environnement. Cela peut être de l'ADN d'une bactérie morte qui, une fois capté, permet l'expression de ses gènes par la nouvelle bactérie. C'est un évènement très rare qui par conséquent, n'existe que chez les bactéries Gram négatif
- La conjugaison : transfert de l'ADN d'une bactérie donatrice à une autre bactérie réceptrice au cours d'un contact cellulaire étroit (pilus).C'est le mode de transfert courante.

1.4. Classification des antibiotiques (30)(31)(32)

Concernant cette classification, elle repose d'après un certain nombre de critères : Tout d'abord selon leur famille d'appartenance, leur mode d'action, selon leur activité en fonction du temps et de leur concentration, selon leurs sources et leur pharmacocinétique.

1.4.1. Classification selon la famille d'antibiotique

Tableau n° 02 : Classification selon le groupe d'appartenance (33)(34).

| Famille : Bétactamines | | | |
|---|---|---|-----------------------|
| B. lactamines | Classe et DCI | Choix de spécialité | Voie |
| pénicillines | Benzylepénicillines et pénicillines orales Benzylepénicillines (Peni G) | Pénicilline continental pharm (B) ; Biclinocilline, peni G Diamant (F) ; Hoeschst (CH) | d'adminis- tration |
| | Benzylpénicilline pocaine Benzathine Benzylpénicilline Clométolline Phénoxy-méthylpénicilline (Peni V) Pénicillines résistances aux pénicilases des staphylocoques : - Cloxacilline - Oxacilline - Fluoxacilline | Procaine pénicilline streuili (CH) Penadol LA (B), Exenticilline (F) Rixapen (B) Oracilline (B,F) ; ospen (CH,F) ; Aracasein, Blumocilline, Clacil 1,2 Méga ; Pheotypen. Monocilline ; Perrisol ; Phénocilline ; Rivopen V ; Stabilicilline (CH) ; peni oral (S) Orbenine (B,F) Penstaphon (B). Pestapho (B) ; Bristopen (F) Flucloxin (CH) | |
| | Amino-pénicillines Amoxicilline Ampicilline Bacampicilline | Clamoxyl ; Flemoxine : (B, CH, F) ; Hiconcil (B, F) : Amoxi, Amoxyphen ; Motaline ; Novabritine (B) ; Helvamor ; Penimox ; Agram ; Amodex ; Bactor ; Zamocilline ; ... Totapen (F) ; Penbreten ; Pentrexyl (B) Bacampicine (B, CH, F) ; Penglobe (B, F) Bacocil (B) | |
| Les penames (cycles à 5 atomes C) | Métampicilline Pivampicilline Pénicillines à large spectre activité anti-pseudomonas : Mezlocilline Pipéracilline Témocilline Ticarcilline | Suvipen (F) Proampi (F) Baypen (F) Pipecil (B); Pipril(CH) ; Piperilline (F). Negaban (B) Triacilline (B); Ticarpen (F). | |

| | | | |
|---|---|--|---|
| | <p>Amidinopénicillines Pivmécillinam</p> <p>Combinaisons avec des inhibiteurs bêtalactimines : Amoxicilline + acide clavulanique Ticarcilline + acide clavulanique Ampicilline + sulbactam Piperacilline + tazobactam</p> | <p>Selexid (F).</p> <p>Augmentin (B, CH, F); clavucid (B); ciblor (F). Timenten(CH) ,Timentin (B) ; claventin (F). Unacim (F). Tazocin (B) ;Tazobac ; Tazocilline (F).</p> | |
| (Cycle céphème à 6 atomes insaturés) : les B-lactamines céphalosporines | <p>1ère génération : Céfaclor Céfadroxil Céfalexine Céfatrizine Céfalotine Céfapirine Céfazoline Céfradine</p> <p>2ème génération : (C2 G) Céfamandole Céfotétan Céfoxitine (cephamycine) Céfuroxime Céfuroxime axetil Céfotiam/ Céfotiam bexetil</p> <p>3ème génération : C3G Céfatamet Céfixine Céfpodoxine Céftibutène Céfopérazone Céfotaxine Céftizoxine Céftriaxone Avec activité marquée contre p.aeruginosa Céfsulodine céftazidine</p> <p>4ème génération : céfépime céfpirome</p> | <p>Ceclor (B, CH); Alfatil (F). Duracef (B, CH); Moxacef (B); Oracef (B). Ceporex (B); Keforal (B, F); Keflex (CH); Céfacet; céporexine (F). Keflin (F). Céfaperos (B,F) Keflin (F) Céfalojet (F) Kezol (B,CH,F) ; céfacidal (B,N) Velosef (B); Doncef, Kelsef, zadyl;Zefra(F).</p> <p>Mandol (B); Mendokef (CH); Kefandol (F). Apacef (B, F). Mefoxitin (CH), Mefoxin (B, F); Kefurox (B). Zinacef (B, C H); kefurox(B) Zinat(ch) ;Zinnat(BF)Cé pazine(F). Taketiam/Texodil.</p> <p>Globocef (B,CH). Céphoral (CH), Oroken (F). Orelox (CH,F) ; Podomexet (CH). Cédax (F). Cefolis (F) Claforam (B, CH, F). Céfizox (F). Rocéphine (B, CH, F)</p> <p>Pyocéfale (F). Fortam (CH) ; Fortum (F) ; Kefadin ; Glazidin (B).</p> <p>Maxipine(B,CH), Axépim (F). Cefrom (CH, F)</p> | <p>P.O</p> <p>IV,IM</p> <p>IV,IM , PO IV,IM</p> <p>P.O</p> <p>I.V IM P O P.O</p> <p>IV, IM</p> <p>IV,IM</p> |
| Monobactams et carbapénams | <p>Azactam ; Tienam ; Meronem.</p> | | |

| Famille AMINOSIDES | | | |
|--|--|---|--|
| | Amikacine Dibécacine Gentamicine Isépacicyne Kanamycine Nétilmicine Spectomycine Tobramycine Polypeptides : colistine Néomycine Paramomycine | Amukin(B) ;Amikine(CH) ;Amiklin(Dikacine(B) ;Debekacyl(F) Geomycine ;Garamycin(CH) ;Gentami cine phamaphlex(CH) ;Gentalline ;leurequin /panpharma(F). Isépulline(F) Kamycine(F) Nétromycine(B)netromicine(F)netro Trobicin(e)(B .CH ;.F). Obracin(B,CH) ;Obracin(CH) ;Nebecin e(F). Colymicine (F) Neomycinediamant(B.F). Gabbrolal(B) ;Humatin(CH) | |
| Famille : MACROLIDES (Cycle lactame à 14,15 et 16 atomes C) | | | |
| | 14 atomes : Erythromycine Clarithromycine Roxithramicine Dirithromycine 15 atomes : Azithromycine 16 atomes : Josamycine Spiramycine Midécamycine Apparentes aux maholidés Métronidazoles Nimorazole Ornidazole Nidazole | Erythrocline (B, CH, F). Bilclar (B) ;Klacid ; Klaciped (CH). Rulid (B,CH,F) ; claramid (B,F). Unibac (B) ; Dynabic (F). Zitromax (B) Zithromax (CH,F). Josamycine (CH ,F). Rovamycine (B,CH,F). Mosil (F). Flagyl Lincomycine Clindamycine Streptogramines (synérgine) Préstamycine Virginamycine | P.O sauf quelqu'un Orale et IV (anti- anaérobies stricts. |
| Familles : QUINOLONES | | | |
| | Non fluorés : Acide nalidixique Acide pipémidique Dérivées : Norfloxacin (1886) Pefloxacin Ciprofloxacin (1987) Oxfloxacin (1991) Sparfloxacin Enoxacin (1992) Fléroxacin Loméfloxcine (1992) D'autres plus récents : La levofloxacin (1997) La trovafloxacin (1998) La moxifloxacin (1999) Gemifloxacin (2000) | NEGRAN(F) Deblaston ; Pipram (B, F) ; Pipramfort (F) Noroxine (CH, F) Zoroxin (B) Peflacine (B, F) Ciproxine (B, CH) Ciflox (cp, a mp, perf, IV) Tarivid (B, CH°) Oflocet (F) Zagam Enoxor (B, CH) Quinodis (B, CH) Logiflox, Maxaquibn (CH) | P.O |

| | | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|--|--|
| Famille : PHENICOLES | | | |
| | Chloramphénicol Thiamphénicol | | P.O et parentherale (hématotoxicité) |
| Famille : NITRO – imidazolées | | | |

1.4.2. Classification selon leur mode d'action

Tableau n° 03 : Classification des antibiotiques en fonctions.

| Bactéricides | Bactériostatiques |
|--|--|
| β -lactamines Aminosides Polypeptides Vancomycine | Macrolide Chloramphénicole Sulfamides Tétracycline Dérivés de Nitrofuranes |

1.4.3. Classification selon l'activité d'antibiotiques en fonction du temps et de leur concentration (Tableau 4) (35)

Tableau n° 04 : Classification selon l'activité d'antibiotiques en fonction du temps et de leur concentration.

| | |
|---|--|
| Exemple d'antibiotiques à effets immédiats « concentration-dépendants » | Bétalactamines sur gram positif Quinolones sur bacilles à gram négatif. Fosfomycine sur bacilles à gram négatif Ampicilline amoxi sur bacilles à gram négatif. Aminosides sur bacilles à gram positifs et négatifs |
| Exemples d'antibiotiques à effets immédiats « temps-dépendants » | Quinolones sur germes à gram positif, macrolides Fosfomycine sur bacille à gram positif Vancomycine et teicoplanine sur germes à gram positif. céphalosporines sur germes à gram positif et à gram négatif. A des degrés divers tous les antibiotiques sur pseudomonas aeruginosa. |

Antibiotique dosedépendante : signifie que l'augmentation de la concentration d'antibiotique s'accompagne d'une augmentation de la vitesse de bactéricidie. Ainsi, pour ces molécules, l'obtention de pics élevés est supérieure, en terme de bactéricidie, à la perfusion contenue. Antibiotiques temps-dépendants : ont besoin d'un temps d'action prolongé pour obtenir une durée d'efficacité maximale durant l'ensemble du nycthémère (durée de 24 h).

Pour cela, il existe trois solutions, soit répéter les injections et augmenter les posologies journalières (cas pour la plupart des bêtalactamines) soit choisir un antibiotique à demi-vie d'élimination longue (par exemple ceftriaxone, ou teicoplanine) soit administrer l'antibiotique en perfusion continue (vancomycine ou ceftazidime pour les infections à bacille pyocyanique), (C'est-à-dire c'est la durée d'exposition qui définira l'efficacité).

1.4.4. Classification selon les sources d'antibiotiques (36)

Un antibiotique est une substance qui peut être soit une substance biologique c'est-à-dire produite par les microorganismes, champignons microscopiques et bactéries ayant le pouvoir d'inhiber et même de détruire les bactéries et autres microorganismes en solution diluée, soit également obtenus en laboratoire par synthèse ou hémi-synthèse actuellement.

Les antibiotiques synthétiques sont obtenus soit à partir de dérivés artificiels, soit en recréant des substances primitivement extraites de microorganismes.

1.4.4.1. Les micro-organismes

Des molécules, secrétés par le métabolisme intermédiaire de certaines bactéries ou de certains champignons microscopiques, sont douées d'activité antibiotique sur des bactéries d'autre espèce. Par exemple, la bacitracine et la polymixine sont produites par des bacilles, la streptomycine par des streptomyces SP, la gentamycine par micromonospra purpa ; la griséofulvine, certaines pénicillines et céphalosporines par des champignons de la famille des aspergillaceae.

1.4.4.2. *Les synthèses chimiques*

Permettent d'obtenir des molécules qui ne sont pas produites dans la nature (cas des quinolones). Les modifications apportées aux molécules visent à accroître :

- soit leur spectre d'activité,
- soit leurs propriétés pharmacologiques,
- soit leur tolérance,
- soit plusieurs de ces propriétés.

L'intérêt de ces antibiotiques synthétiques, c'est que les enzymes de résistances pouvant agir sur eux, n'existe pas en règle dans la nature.

1.4.4.3. *Les hémi-synthèses*

Les antibiotiques naturels sont transformés par synthèse chimique après leur production industrielle en fermenteur. Ces transformations n'ont d'autre but que :

- soit d'accroître le spectre d'activité de la molécule native ;
- soit d'augmenter sa stabilité vis-à-vis de l'action hydrolytique ou modificatrice des enzymes de résistance.

1.4.5. *Classification des ATB selon leur pharmacocinétique (37)*

A fin que les antibiotiques soient efficaces, leur prescription doit être en corrélation avec la connaissance parfaite de leur diffusion tissulaire et de leur voie d'élimination.

Le premier impératif, sur le plan pharmacocinétique, est que la molécule parvienne au site de l'infection, avec des taux tissulaires suffisants : ce problème se pose surtout pour les infections neuromeningées, les endocardites et autres. Dans ce volet, il est à noter que l'action de certains antibiotiques sur la croissance bactérienne peut se prolonger au-delà du temps pendant lequel la concentration demeure supérieur à la CMI : c'est l'effet post antibiotique.

1.4.5.1. *Les bétalactamines*

Leur absorption orale est comprise entre 20 à 80% selon la molécule, avec un minimum de 20% (benzilpenicilline (pénicilline G) contre 80% pour certains

amoxicilline, ticarcilline, azolocilline, mezlocilline, piperacilline, mecillinam). Elle est bonne pour la pénicilline V, l'ampicilline et surtout ses dérivées et certaines céphalosporines.

Le pic est de 0,1 µg/ml (benzathyl-penicilline) à 190 µg/ml (tircacilline, piperacilline).

Leur demi-vie sérique varie de 1/2 à 1h dont 1/2 pour une petite partie et 01 pour la majeure partie des molécules dans les cas normales. Mais lorsque la clearance est inférieure 10 ml/mn, il varie entre 1 à 12h voir même 6-18h (amoxicilline).

Ces antibiotiques bêtalactamines sont excrétés principalement par voie tubulaire et rénale. Un produit dénommé probénécide diminue leur vitesse d'excrétion. Lorsque la demi-vie sérique est augmentée de façon considérable lors de la clearance < 10ml/mn), il est capital de savoir adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale.

La liaison à la protéine est également variable avec un minimum à 20% (mecillinam) et 97 % (dicloxacilline).

Leur distribution dans l'organisme se fait au niveau du sang, bile, LCR...).

La diffusion est médiocre plus particulièrement dans le liquide céphalorachidien (LCR) face aux céphalosporines de 1ère et 2^{ème} génération ; moyenne pour la pénicilline G, bonne pour les uréido-pénicilline et les céphalosporines de 3^{ème} génération.

Les bêtalactamines ont une mode d'élimination urinaire prédominante face à l'élimination biliaire (ampicilline et dérivée, céfoperazone, ceftriaxone)

Les bêtalactamines- céphalosporines sont rapidement métabolisés au niveau du foie (exceptionnellement cefazoline non métabolisé), la 2ème génération non hépatique, 3ème génération hépatique ou non hépatique.

Leur demi-vie est courte 0,5 à 2h C1G (2 à 30h si filtration < 10ml/mn) ; 0,5 à 1,2h C2G (9 à 20h si filtration < 10ml/mn), 1 à 8h pour les C3G et C4G (2 à 30h si filtration < 10ml/mn).

La fixation aux protéines est constante pour les C2G (70%).

1.45.2. *Les aminosides*

En général parentérales, ils ne sont pas absorbés par voie orale dans la plus part d'entre eux.

Leur demi-vie sérique est de 2h 30mn. Leur diffusion dans l'organisme est médiocre, elle est faible dans le LCR (trouvés à l'état de trace en cas de méningite).

Leur élimination est urinaire de façon active et accessoirement par voie biliaire.

1.4.5.3. *Les phénicolés*

Le chloramphénicol est absorbé par la muqueuse intestinale, absorption orale excellente.

Le pic après une prise de 1g varie de 10 à 13 mg/ml.

La fixation aux protéines est très bonne pour le chloramphénicol (50%). Sur le plan distribution, bonne diffusion dans les tissus et liquides extracellulaire car sont liposolubles.

Bonne pénétration dans le LCR (45 à 90% de taux sérique), il passe la barrière foeto-placentaire, de même dans le système nerveux central et œil. On le trouve dans le liquide d'ascite et les épanchements pleuraux.

Métabolisme hépatique avec glucuroconjugaison, faible chez les prématurés et nouveaux-nés.

Leur demi-vie dans les conditions normales est de 4h, 24h pour les nouveaux-nés, 12h pour nourrissons. Par contre elle est de 2 à 3h pour thiamphénicol (13h si clearance <10ml/mn).

L'élimination se fait au niveau du foie sous forme de glucuroconjugaison au cours des ictères (chloramphénicol), différent au le thiamphénicol ou on a une concentration biliaire plus importante.

1.4.5.4. *Les macrolides*

Ils ont une bonne absorption digestive, absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle, inactivée par l'acidité gastrique. Le pic se voit après une prise de 0,5 à 1g qui s'élève à 10mg/l.

Leurs demi-vie sériques respectives sont de :

- 1 h (Erythromcyne),
- 5 h (Spiramycine, chlarythromycine),
- 10 h (Azythromycine).

La diffusion est excellente dans les tissus surtout au niveau des poumons et les liquides biologiques sauf LCR.

Les concentrations sont élevées dans les voies respiratoires supérieures et inférieures. Egalement, on note des bonnes concentrations sériques d'où leur réservations dans les infections à développement intracellulaire (chlamydia,...).

L'excrétion se fait principalement par voie biliaire sous forme active et accessoirement par voie urinaire.

1.4.5.5. *Quinolones*

Absorption digestive entre 50% (norfloxacin) à 100% (pefloxacin, fléroxacin) avec une moyenne d'absorption à 80%.

Par voie intraveineuse, leur diffusion dans le liquide céphalorachidien est satisfaisante.

Leur absorption est diminuée de façon considérable en cas d'administration avec des pansements gastriques à base d'aluminium ou de magnésium.

L'excrétion des quinolons est rénale à part la morfloxacin, la ciprofloxacin, la fléroxacin et la lomefloxacin. Elle est principalement rénale pour l'ofloxacin. Ces antibiotiques sont contre indiqués chez l'enfant, depuis la découverte de la toxicité pour les cartilages chez les sujets immatures ,sauf en cas d'infections sévères mettant en jeu le pronostic vital et résistant aux autres familles d'antibiotiques.

2. PRINCIPES D'ANTIBIOTHERAPIE EN PEDIATRIE

Antibiothérapie est une arme irremplaçable contre l'infection en pédiatrie et en médecine en générale, sa mise en œuvre est complexe et doit se faire selon des critères stricts.

2.1. Principes et règle d'utilisation des antibiotiques (38)

Les antibiotiques ne sont actifs que sur les bactéries. Il est inutile d'en prescrire au cours d'une infection virale survenant chez un sujet (immuno-compétent), d'une maladie parasitaire. Dans une maladie virale Comme, la rhinopharyngite ou la grippe, on donne les antibiotiques pour traiter une surinfection bactérienne, mais pas contre le virus lui même.

Le choix et la décision de prescrire un traitement antibiotique doivent baser sur un certain nombre de critère objectifs à savoir : clinique, terrain, critère de gravité, l'antibiogramme, la prise de décision thérapeutique.

2.1.1. Les signes cliniques

Toutes les pathologie fébriles ne sont pas d'ordre infectieux, et même si elles sont infectieuses ne sont pas obligatoire d'origine bactérienne.

Nombreux enquêtes menées dans divers pays ont montré des pourcentages élevées de prescriptions d'antibiotiques injustifiés 30 à 50%, et le cas de Madagascar (70 - 80%) (4). Ceci, résulte soit du fait qu'il s'agisse d'une infection virale, ou l'antibiothérapie n'est pas nécessaire, soit du fait de l'absence d'infection reconnue, soit encore par la présence d'une infection bactérienne bénigne qui guérit sans antibiotique, spontanément ou au moyen de soins locaux appropriés.

2.1.2. Le terrain (39)

- L'âge est significatif : le nouveau né ou le nourrisson et le sujet âgé sont les plus exposés que le grand enfant ou l'adulte à une aggravation ou à l'extension d'une infection initialement bénigne : otite moyenne aigue chez le jeune enfant, infection cutanée streptococcique ou staphylococcique, infection urinaire aigue...
- Les pathologies sous- jacentes ne sont pas à écarter : chez les sujets présentant des pathologies chroniques respiratoires, uro-néphrologiques, cardiaques, ou digestifs tel le cirrhose ou de déficit immunitaire (VIH), ou porteurs de matériel étranger (prothèse), une infection commune pourra faire l'objet d'une antibiothérapie.

2.1.3. Les critères de gravité (40)

Chez le patient antérieurement supposé sain, certaines infections imposent une antibiothérapie d'urgence en raison d'un risque vital telles que les méningites bactériennes, une fièvre typhoïde ..., et ce sans attendre les résultats du laboratoire. Une antibiothérapie empirique « probabilistique » s'impose devant des situations (signes) de gravité : des signes d'endocardite infectieuse, notamment en présence de fièvre chez un cardiaque ayant subi un remplacement valvulaire. En milieu hospitalier pédiatrique devant toute infection nosocomiale, acquise au cours de l'hospitalisation est justifiable d'un traitement d'urgence.

2.1.4. L'antibiogramme (41)

Prévu afin de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'une souche bactérienne vis à vis de divers antibiotiques. Selon la définition dotée par « l'OMS », la CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'oeil nu, après une période d'incubation donnée. Elle servira également au médecin traitant soit à choisir un antibiotique pour traiter une infection, soit à rectifier un traitement de léré intention inadapté. Dans le traitement d'une maladie bactérienne, il faut sélectionner l'antibiotique le plus efficace et spécifié sur la bactérie pathogène et s'assurer que les concentrations atteignent un taux thérapeutique au sein du foyer infectieux. Une raison d'isoler et d'identifier les bactéries puis de déterminer in vitro, à l'aide de méthodes rigoureusement standardisées, l'activité des divers agents antibactériens.

2.1.4.1. Techniques classiques d'antibiogramme

- **Méthode de dilution**

Sont effectuées en milieu liquide ou solide. En milieu liquide, l'inoculum bactérien est distribué dans une série de tubes (méthode de macro dilution), ou cupules (méthode micro dilution) contenant l'antibiotique. Et après incubation, la CMI est indiquée par le tube ou la cupule que contient la plus faible concentration

d'antibiotique et où aucune croissance n'est visible. En milieu solide, l'antibiotique est incorporé dans un milieu gélosé coulé en boîtes de piétri. Elle permet également de mesurer la concentration minimale inhibitrice.

- Méthode de diffusion : antibiogramme standard

Les plus utilisée par les laboratoires de diagnostic. Par l'intermédiaire des disques de papier buvard, imprégnés des antibiotiques à tester, sont déposés à la surface d'un milieu gélosé, préalablement ensemencé avec une culture pure de la souche étudiée.

2.1.4.2. *Autres techniques*

- E- test : une autre méthode de détermination de la CMI comme un considérable.
- Technique de NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards).
- La standardisation

La fiabilité des résultats est influencée par de nombreux paramètres qui doivent être rigoureusement contrôlés.

2.1.5. *La décision documentée de l'antibiothérapie*

Au delà des signes cliniques d'infection, et de la localisation du site de l'infection (Pneumopathie, infection urinaire,...), elle doit être fondée, dans les conditions optimales, sur l'isolement et l'identification de la et ou des bactéries impliquée dans l'infection et sur la détermination rapide de la sensibilité aux antibactériens disponible (antibiogramme).

2.2. **Choix de l'antibiothérapie**

La décision du « bon usage » des antibiotiques sera fondée sur une série de critères dont on doit peser l'importance respective : Quelles molécules ? monothérapie ou association ? Quelle dose, rythme, durée, voie d'administration ? Quels risques d'effets secondaires ou toxiques.

2.2.1. *Choix des molécules adaptées*

Plusieurs critères de choix doivent entrer en jeu :

L'identification bactériologique, chaque fois que l'infection est documentée, les bases bactériologiques (spectre) peuvent conduire au choix de l'antibiotique. Mais la connaissance du spectre ne suffit pas car parmi les espèces « habituellement sensible », des souches résistantes peuvent être acquises par le patient. Après isolement bactérien, les tests de sensibilité aux antibiotiques sont pratiques et conduiront au choix de l'antibiothérapie optimale.

Les caractéristiques pharmacocinétiques des antibiotiques par la connaissance de leur capacité à diffuser dans les tissus et cellules.

Tableau n° 05 : Arguments bactériologiques schématiques pour le choix d'un antibiotique (43).

| | Strepto- coque | Staphylo- coque Méticilline- sensible | Staphylo- coque Méti- cilline résistant | Entéro- bactéries | Acineto- bacter |
|--|--|--|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Amoni pénicillines + Inhibiteur des B-lactamases | ++ | ++ | - | + | - |
| Pénicilline M | - | +++ | - | - | - |
| Uréido pénicillines + Inhibiteur des B-lactamases | ++ | + | - | ++ | + |
| Carboxy pénicillines + Inhibiteur des B-lactamases | ++ | + | - | ++ | +/- |
| Céphalosporines de 3 ^e génération | - | + | - | ++ | - |
| Cefpirome Céfipime | - | + | - | ++ | + |
| Ceftazidime | - | - | - | ++ | + |
| Imipénème | | | | | |
| Méropènème | ++ | + | - | ++ | ++ |
| Fluroquinolones | - | ++ | - | ++ | - |
| Aminosides | - (Synergie avec β - lactamine) | ++ | - | ++ (gentamicine si BLSE*) | + (Amicacine isépamicine) |
| Glycopeptides | ++ | ++ | ++ | - | - |
| *Bêtalactamse à spectre élargie | | | | | |

2.2.2. La durée de l'administration des antibiotiques (44)

Une attention particulière doit être portée à la durée utile de l'administration des antibiotiques.

Différentes modalités sont envisageables : par exemple selon certaines indications : deux jours en prophylaxie, 3 à 5 jours en situation probabilistique, 7 à 10 jours pour une indication documentée pour certains antibiotiques ou il existe déjà une liste pré- établie. Décrit comme ayant un impact positif, cependant, il est ailleurs souhaitable de développer la recherche dans ce domaine qui pourrait être fructueuse. Monothérapie ou association.

Ces techniques et modalités ont été décrites dans la littérature comme ayant un impact favorable.

La décision d'une telle thérapie (monothérapie ou bithérapie) sera fondée sur les règles d'utilisation des antibiotiques afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer initial mais aussi dans les flores commensales.

Ici, il faut tenir compte de l'identification et du profil de résistance selon la bactérie en cause, de la gravité de l'infection et de la localisation de l'infection : méningite, pneumopathie nosocomiale, infection digestive, cardiaque ou uronéphrologique ...). Le recours aux associations peut avoir pour but d'éviter l'émergence de bactéries résistantes dans le foyer infectieux. Il peut contribuer à augmenter la pression de sélection sur la flore commensale. La prescription en association est favorable et a un effet synergique (bactéricide accrue) ou élargissement du spectre anti- bactérien (traitement d'une infection sévère et microbiologique non documentées), doivent être strictement limités à des situation bien définies.

En absence des infections à mycobactéries, les principales situations à risque élevées d'émergence de pré résistances concernent des couples bactéries-antibiotiques précis qui sont :

- *Pseudomonas aeruginosa* et bêtalactamines ou fluoroquinolones.
- *Enterobacter*, *serratia*, *citobacter freundii*, *providencia*, *morgenella* et bêtalactamines.
- *Staphylococcus aureus* et rifampicine, acide fusidique, fosfomycine, ou fluoroquinolones.

- Entérobactéries résistantes d'une association d'antibiotiques doit être réévalué, en particulier après identification de la bactérie.

Les associations d'antibiotiques ont trois objectifs principaux :

- Elargir le spectre d'activité.
- Prévenir le risque d'émergence de mutants résistants.
- Et recherche une synergie.

Le but, théorique est donc de diminuer le risque d'échec et de raccourci la durée du traitement afin d'en réduire la toxicité.

2.2.3. Lois de Jawetz et Gunisson

- Association de 2 antibiotiques bactéricides peut produire un effet synergique. (les effets de chaque antibiotique potentialisent les autres)
- Association de 2 antibiotiques bactériostatiques généralement un effet additif (les activités de deux produits s'ajoutent simplement).
- Association antibiotique bactéricide et bactériostatique peut donner un effet antagoniste (entraîne une activité thérapeutique inférieure à celle de chacun des produits pris séparément).

2.2.4. Connaissance et prévention des risques d'effets secondaires

L'antibiothérapie empirique ne peut être prescrite que lorsque la documentation bactériologique ne peut être obtenue. Notons que peu d'antibiotiques sont privés (dépourvus) d'effets secondaires; la plupart d'entre eux sont reconnus pour des risques importants de toxicité et leur prescription doit être conditionnée ; Selon la sévérité de l'infection et avec une stricte surveillance des fonctions selon les risques d'atteintes (hépatiques, rénales, hématologiques).

L'antibiothérapie empirique ne signifie pas toujours une antibiothérapie à large spectre avec des molécules récentes ou l'emploi d'un amalgame d'antibiotiques. Elle doit être évalué. Après 48 heures, le traitement doit toujours être réévaluée en fonction du contexte clinique et bactériologique

Règle et de savoir que une antibiothérapie n'est habituellement justifiée que si un agent bactérien est incriminé dans les processus infectieux et dans un milieu hospitalier. La prise en charge d'un état septique grave conduit à mener parallèlement : la recherche de la (ou) des portes(s) d'entrées de l'infection, afin d'en préciser les caractéristiques cliniques et épidémiologiques permettant d'en déduire la (les) localisation(s) probables et leurs étiologies. Ceci nous permettra d'exclure le plus rapidement possible le foyer infectieux et mener la prescription d'antibiotique empirique mais raisonnée.

Pour qu'un traitement antibiotique soit valable et efficace :

- Il faut tenir compte des données cliniques et biologiques (examens bactériologiques).
- Il faut tenir compte du terrain : la prescription doit être en fonction de la virulence, de la charge bactérienne, de l'hôte et de l'épuration.
- Il faut que le traitement ne soit pas au-delà des limites normales fixées à douze jours.
- Il faut limiter si possible l'apparition de phénomène de résistance.
- Il faut tenir compte du coût.

Une évaluation sera fonction des résultats cliniques, biologiques, d'éventuels effet secondaires, en particulier s'il s'agit d'un traitement probabilistique.

2.3. Antibiothérapie chez l'enfant (en milieu pédiatrique) (45)

L'institution d'un traitement antibiotique chez l'enfant a pour but de guérir une infection en diminuant la concentration bactérienne au niveau de site infecté et à prévenir l'extension de l'infection à des nouveaux sites.

Ainsi, la prise en charge des infections chez l'enfant doit mettre en valeur plusieurs aspects :

- D'une part l'immatrité qui explique que le nouveau né et le jeune enfant sont plus exposés aux infections bactériennes et virales que les grands enfants.
- L'immatrité des certains organes en particulier hépatique et rénale, surtout au cours des premiers mois de la vie, imposant ainsi un maniement particulier des antibiotiques.

- Tenir compte de l'origine virale au cours de certains états.
- L'épidémiologie bactérienne qui est liée à l'âge et à la pathologie ; un peu moins de la moitié des infections graves sont nosocomiales (soit acquis en dehors ou dans les services de réanimation).
 - L'utilisation compassionnelle qui oblige de prescrire chez l'enfant des molécules n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché pédiatrique.
 - Exemple l'imipramine avant l'âge de 3 mois et les quinolones en cas de diarrhées persistantes à salmonelles.
 - L'antibiothérapie chez l'enfant est à quelques nuances près, déterminé par les règles de l'adulte.
 - Sur le plan pharmacocinétique, il y a quelques spécificités dont il faut tenir compte lors de la prescription.
 - Sur le plan distribution des médicaments, on sait que :
 - la liaison aux protéines plasmiques est réduite (ampicilline) ;
 - il y a une compétition au niveau de la liaison aux albumines plasmiques entre la ceftriaxone et la bilirubine en cas d'ictère néonatal.
 - Sur le plan métabolisme des médicaments : la capacité de conjugaison sera limitée chez les nouveau nés entraînant le syndrome gris après administration de chloramphénicol.
 - Entre autre, sur le plan d'excrétion rénale : on note la diminution de l'excrétion de médicaments dont l'élimination dépend de la fonction rénale : aminoside, vancomycine, ampicilline.

DEUXIEME PARTIE : NOTRE TRAVAIL

NOTRE TRAVAIL

1. METHODOLOGIE

1.1. Cadre de l'étude

- L'étude a été réalisée dans le service de pédiatrie de l'hôpital Joseph Raseta de Befelatanana ou HJRB. C'est un hôpital qui fait partie du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo.

Le service reçoit les enfants âgés de 0 à 15 ans, tout venant pour toute pathologie médicale ; les problèmes chirurgicaux sont orientés vers un autre hôpital à vocation chirurgicale.

- Le service de pédiatrie est un centre de référence national et une unité de formation en soins et recherche.

- Le service comprend 3 unités à savoir :
 - le centre de récupération et d'éducation nutritionnelle intensive (CRENI),
 - l'unité MARFAN,
 - l'unité Debré, ce sont les unités de pédiatrie générale avec une unité de néonatalogie et une salle de réanimation pour les enfants gravement malades (nécessitant des soins intensifs).

- Le service est constitué d'un bâtiment de construction moderne et comprend 132 lits répartis dans les 3 unités :

- MARFAN : 50 lits,
- DEBRE : 50 lits,
- CRENI : 32 lits,
- Salles payantes : 12 lits.

- L'équipe soignante est formée de :
 - un professeur agrégé de pédiatrie chef du service,
 - 4 spécialistes en pédiatrie,
 - 11 médecins généralistes,

- des paramédicaux : 19,
- le personnel d'appui : 9.
- Le personnel permanent est renforcé par des internes de spécialité en cours de formation, des stagiaires internés en fin d'études médicales, et des étudiants de 5^e année de médecine en stage hospitalier.
- Assistantes nutritionnelles : 5.
- Elèves infirmiers.

1.2. Justificatif

Depuis l'année 2005, on a constaté l'émergence de bacilles antibiorésistants dans les services de pédiatrie entraînant des infections nosocomiales redoutables. La prescription d'un antibiotique doit suivre des règles rationnelles afin d'éviter les dérives.

L'étude menée à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) en 1999 a constaté un mauvais usage des antibiotiques dans 73 à 80% des cas à Madagascar et même dans les pays industrialisés.

1.3. Matériel et méthode

1.3.1. Type d'étude et objectif

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique des enfants retenus dans l'étude pendant la période allant du 1^{er} janvier au 31 décembre 2006, portant sur l'évaluation de l'antibiothérapie dans les différentes affections pédiatriques.

1.3.2. Recueil, saisie et traitement des données

i). Recueil des données

Les données de l'étude ont été recueillies manuellement à partir des registres et des dossiers des malades et sont regroupées et classées sur des fiches confectionnées (voir annexe).

ii). Saisie et traitement

Les données sont ensuite saisies à l'ordinateur selon le logiciel Excel.

iii). Analyse des données

L'analyse des données utilise les méthodes épidémiologiques descriptives et analytiques.

L'analyse des données a été effectuée avec le logiciel Epi-info.

1.4. La population de l'étude

1.4.1. Critères d'inclusion

Sont retenus dans l'étude, les enfants des deux sexes de 29 jours à 15 ans hospitalisés pendant la période de l'étude allant du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2006 pour des affections ayant reçu une antibiothérapie.

1.4.2. Critères d'exclusion

Sont écartés de l'étude :

- toutes les formes cliniques de tuberculose nécessitant une antibiothérapie spécifique selon le protocole national ;
- les malades âgés de moins de 29 jours ;
- les enfants admis au CRENI qui sont systématiquement mis sous antibiotique selon un protocole national bien établi ;
- les malades dont les dossiers sont incomplets ou introuvables.

1.5. Limite de l'étude et éthique

- Il s'agit d'une étude rétrospective ; certains dossiers sont incomplets ou introuvables.
- L'étude ne présente pas des éléments susceptibles de permettre de retrouver l'identité des malades.

1.6. Paramètres étudiés

Les paramètres étudiés sont :

- Age,
- Sexe,
- Examens complémentaires pratiqués,
- Antibiothérapie,
- Conduite de l'antibiothérapie,
- Durée de l'antibiothérapie,
- Motif d'entrée,
- Diagnostique de sortie : guéris, décédés, transférés.

2. RESULTATS

2.1. Nombre d'enfants de l'étude

Tableau n° 06 : Nombre d'enfants retenus dans l'étude.

| <i>Dénomination</i> | <i>Nombre</i> | Pourcentage |
|--|---------------|-------------|
| Enfants retenus dans l'étude | 2.205 | 55,2 |
| - CRENI | 342 | } 14% |
| - Sous-antituberculeux | 217 | |
| Enfants écartés de l'étude | | |
| - Dossiers incomplets ou introuvables | } 581 | 14,5 |
| - Enfants de moins de 29 jours | | |
| - Enfants sans antibiotique | 653 | 16,3 |
| Total des enfants hospitalisés dans le service en 2006 | 3.998 | 100% |

Au cours de l'année 2006, 3.998 enfants ont été hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU-HJRB :

- 559 enfants ont été écartés pour :
 - cas de malnutrition objets d'une antibiothérapie systématique,
 - et cas d'enfants sous-antituberculeux.
 - 581 enfants ont été également écartés car ils sont âgés de moins de 29 jours ou leurs dossiers sont incomplets ou introuvables.
- 2.205 dossiers sont retenus pour la présente étude.

2.2. Le genre de patients

Tableau n° 07 : Répartition des patients selon le sexe.

| <i>Dénomination</i> | <i>Genre de patients</i> | | TOTAL |
|---------------------|--------------------------|---------------|--------------|
| | Sexe féminin | Sexe masculin | |
| Nombre | 1.178 | 1.027 | 2.205 |
| Pourcentage | 53,4 | 46,6 | 100% |

- Les enfants de l'étude sont :
 - de sexe féminin dans 53,4% des cas,
 - de sexe masculin dans 46,6% des cas.

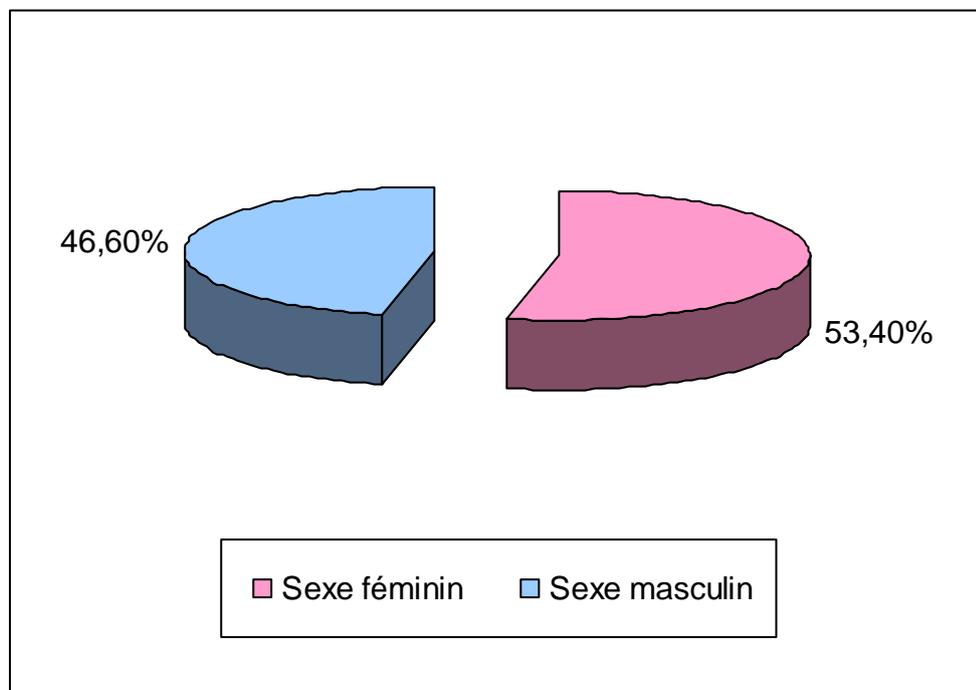


Figure n° 02 : Diagramme de la répartition des enfants de l'étude selon le sexe.

2.3. Les tranches d'âge

Tableau n° 08 : Répartition des enfants de l'étude selon les tranches d'âge.

| <i>Tranches d'âge</i> | <i>Nombre</i> | <i>Pourcentage</i> |
|-----------------------|---------------|--------------------|
| [29j à 2 mois[| 201 | 9,1% |
| [2 à 12 mois[| 867 | 39,3 |
| [12 à 59 mois[| 954 | 43,3 |
| 59 mois et plus | 183 | 8,3 |
| TOTAL | 2.205 | 100% |

- 43,3% des enfants de l'étude ont 12 à 59 mois.

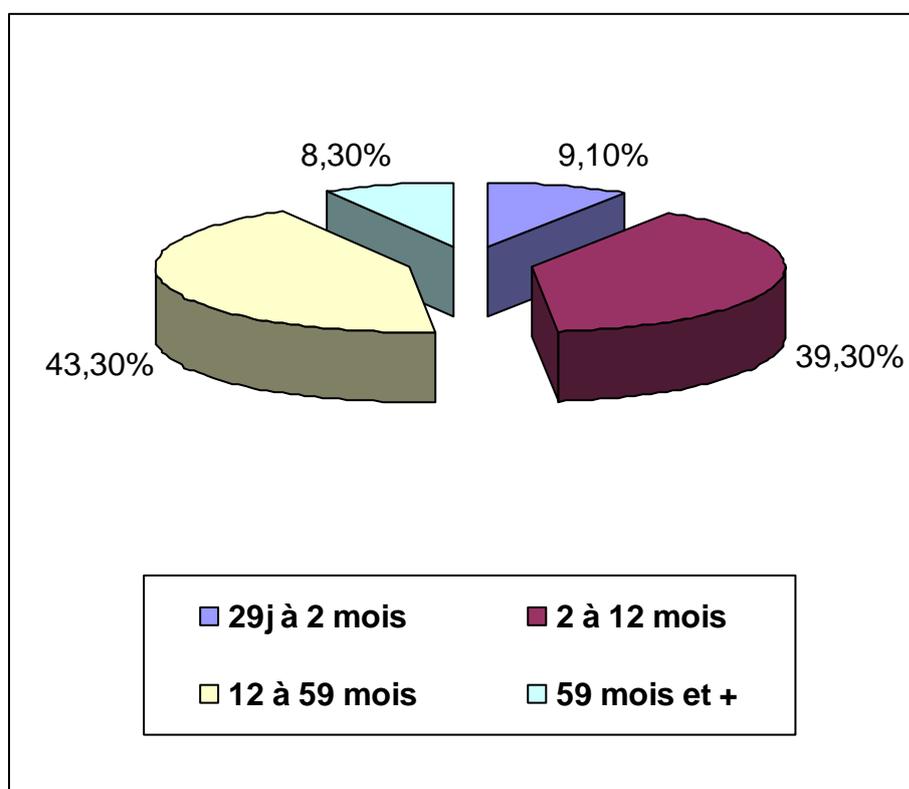


Figure n° 03 : Représentation graphique selon les tranches d'âge.

2.4. Les motifs d'entrée

Tableau n° 09 : Répartition des enfants selon le motif d'entrée.

| <i>Dénomination</i> | | <i>Nombre</i> | Pourcentage |
|------------------------|--------------------------|---------------|-------------|
| Motifs d'entrée | Affections respiratoires | 819 | 37,1 |
| | Affections digestives | 658 | 29,8 |
| | Affections neurologiques | 382 | 17,3 |
| | Affections cardiaques | 46 | 2,1 |
| | Syndrome palustre | 53 | 2,4 |
| | Hémato-oncologie | 14 | 0,7 |
| | ORL | 58 | 2,6 |
| | Uro-néphrologie | 81 | 3,7 |
| | Autres | 94 | 4,3 |
| TOTAL | | 2.205 | 100% |

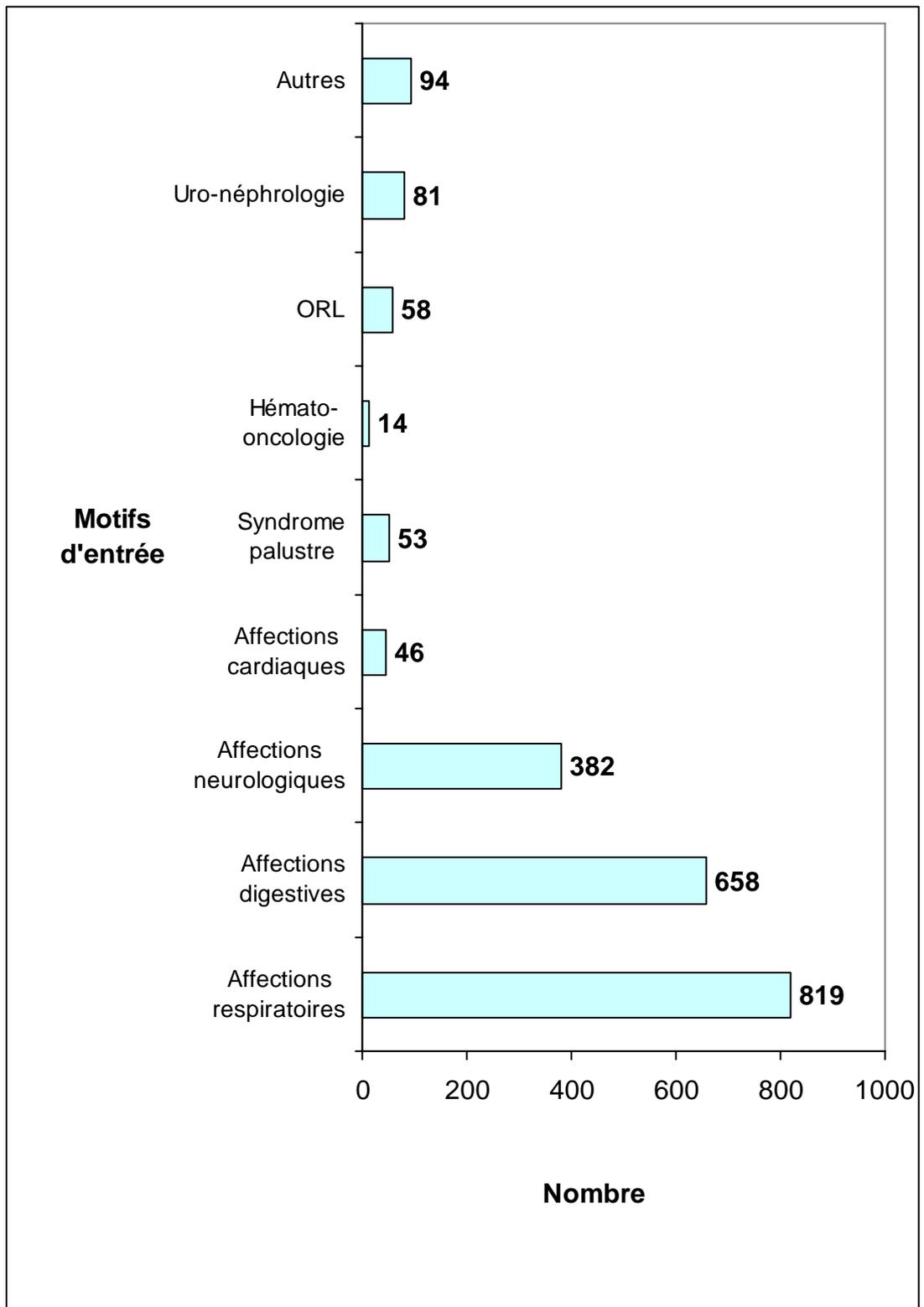


Figure n° 04 : Diagramme de la répartition des enfants de l'étude selon le motif d'entrée.

2.5. Les examens complémentaires

Tableau n° 10 : Examens complémentaires réalisés chez les 2.205 enfants retenus dans l'étude.

| <i>Examens complémentaires</i> | <i>Nombre d'enfants concernés ayant fait les examens</i> | <i>Pourcentage</i> | <i>Nombre d'enfants n'ayant pas fait les examens</i> | <i>Pourcentage</i> |
|--------------------------------|--|--------------------|--|--------------------|
| Examens | | | | |
| Bandelettes urinaires | 240 | 10,9 | 1.965 | 89,1 |
| Protéine C réactive (CRP) | 131 | 5,9 | 2.074 | 94,1 |
| Hémoculture | 258 | 11,7 | 1.947 | 83,3 |
| ECBU | 119 | 5,4 | 2.086 | 94,6 |
| LCR | 158 | 7,2 | 2.047 | 92,8 |
| NFS | 399 | 18,1 | 1.806 | 81,9 |
| RCP | 342 | 15,5 | 1.863 | 84,5 |
| VSH | 233 | 10,6 | 1.972 | 89,4 |

Tableau n° 11 : Résultats des examens complémentaires.

| <i>Examens complémentaires</i> | <i>Nombre d'examens</i> | <i>Résultats positifs</i> | Résultats négatifs |
|--------------------------------|-------------------------|---|-----------------------|
| Bandelettes urinaires | 240 | 83 (34,6%) | 157 (65,4%) |
| Protéine C réactif (CRP) | 131 | >20mg/l 84 (64,1%) | <20mg/l 47 (35,9%) |
| Hémoculture | 258 | 200 (76,6%) - Hémophilus influenzae (43,2%) - Streptocoque (25,8%) - Salmonella Thyphi et parathyphi (16%) - Pneumocoque (4,1%) - Entérobactère cloacal (1,7%) | 58 (22,4%) |
| ECBU | 119 | 125 (57,1%) - Escherichia Coli (47,4%) - Staphiloque Aureus (10,5%) | 94 (42,9%) |
| RCP | 342 | 39 (11,4%) Opacité pulmonaire en foyers | 303 (88,6%) |
| LCR | 158 | Albuminorachie >0,50g/l 27 (17,1%) | 131 (82,9%) |
| NFS | 399 | 247 (61,9%) Hyperleucocytose à polynucléose | 152 (38,1%) |
| VSH | 233 | 148 (63,5%) 1 ^{ère} heure >3-5 mm 2 ^e heure >5-15 mm | 85 (36,5%) |

Tableau n° 12 : Aspects macroscopiques du LCR.

| <i>Aspects macroscopiques</i> | <i>Nombre</i> | Pourcentage |
|-------------------------------|---------------|-------------|
| LCR trouble | 26 | 44,8 |
| LCR clair | 21 | 36,2 |
| LCR hémorragique | 5 | 8,6 |
| LCR purulent | 5 | 8,6 |
| LCR eau de riz | 1 | 1,8 |
| TOTAL | 58 | 100% |

2.6. L'antibiothérapie

Tableau n° 13 : Les antibiotiques utilisés et voie d'administration.

| <i>Antibiotiques</i> | <i>Voie d'administration</i> | Nombre de cas |
|----------------------|------------------------------|---------------|
| Bêtalactamines | Injectable | 1.795 |
| Flagyl | Per os | 373 |
| Phénicolés | Injectable ou per os | 87 |
| Macrolides | Per os | 96 |
| Quinolones | Per os | 32 |
| Céphalosporines | Injectable | 381 |
| Aminosides | Injectable | 733 |

2.7. La durée de l'antibiothérapie

Tableau n° 14 : Durée du traitement sous antibiotique.

| <i>Dénomination</i> | <i>Nombre</i> | <i>Pourcentage</i> |
|---------------------|---------------|--------------------|
| < 5 jours | 174 | 7,9 |
| 5 à 7 jours | 613 | 27,8 |
| 8 à 12 jours | 1.125 | 51,0 |
| 13 à 16 jours | 209 | 9,5 |
| 17 à 24 jours | 84 | 3,8 |
| TOTAL | 2.205 | 100% |

- 51% des enfants ont été mis sous antibiotique pendant 8 à 12 jours.

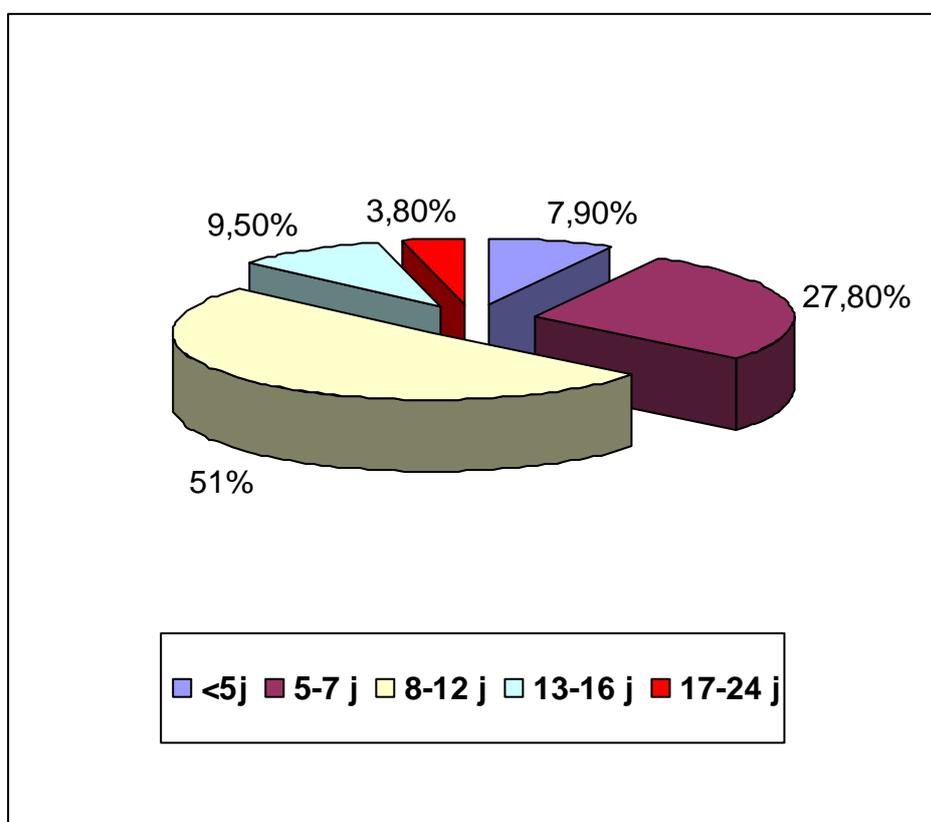


Figure n° 05 : Diagramme de la durée du traitement sous antibiotique.

2.8. Le type d'antibiothérapie

Tableau n° 15 : Antibiothérapie à l'admission des malades pour les principaux types d'affections.

| <i>Dénomination</i> | <i>Nombre</i> | Pourcentage |
|----------------------------|---------------|-------------|
| Antibiothérapie empirique | 1.947 | 88,3 |
| Antibiothérapie documentée | 258 | 11,7 |
| TOTAL | 2.205 | 100% |

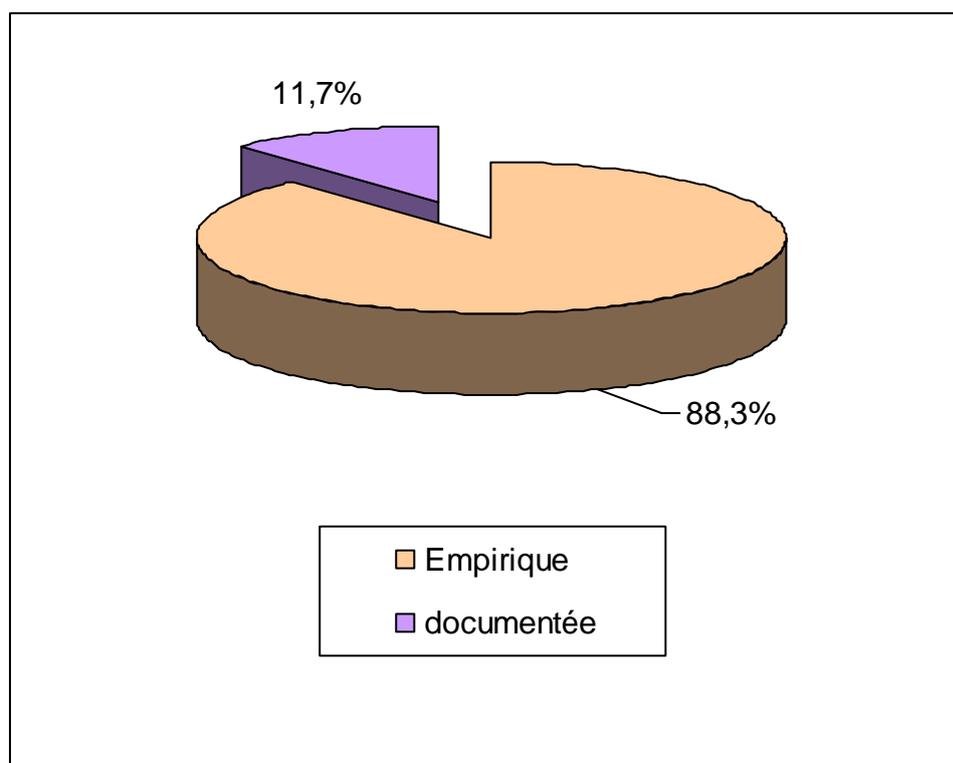


Figure n° 06 : Diagramme de l'utilisation des antibiotiques selon les informations de référence utilisées.

2.9. Le pronostic

Tableau n° 16 : Répartition des décès selon les types d'antibiothérapie.

| <i>Type d'antibiothérapie</i> | <i>Décès</i> | <i>Guérison</i> | TOTAL |
|-------------------------------|--------------|-----------------|-------|
| Empirique | 275 | 1.672 | 1.947 |
| Documentée | 79 | 179 | 258 |

2.10. Le rapport des côtes

Hypothèse nulle : il n'y a pas de différence entre l'antibiothérapie empirique et l'antibiothérapie documentée.

Tableau n° 17 : Tableau de contingence pour la vérification de l'hypothèse nulle.

| <i>Type d'antibiothérapie</i> | <i>Décès</i> | <i>Guérison</i> | TOTAL |
|-------------------------------|--------------|-----------------|-------|
| Empirique | 275 | 1.672 | 1.947 |
| Documentée | 79 | 179 | 258 |
| TOTAL | 354 | 1.851 | 2.205 |

$$\alpha = 0,05$$

$$ddl = 1$$

$$X^2 = 11,58$$

$X^2 > 3,84$ donc on rejette l'hypothèse nulle : il y a une différence entre l'antibiothérapie empirique et l'antibiothérapie documentée avec un degré de signification $p < 0,001$.

$$\text{RCE (rapport des côtes d'exposition)} = 1,58$$

Les enfants sous antibiothérapie documentée ont 1,58 fois plus de chance de guérir que les enfants sous antibiothérapie empirique.

TROISIEME PARTIE :
COMMENTAIRES, DISCUSSIONS
ET SUGGESTIONS

COMMENTAIRES, DISCUSSIONS ET SUGGESTIONS

1. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Les résultats de notre étude permettent de faire les commentaires et discussions suivantes :

1.1. La population d'étude

- Notre étude a retenu 2.205 enfants âgés de 29 jours à 15 ans, admis dans le service durant l'année 2006 pour diverses affections et qui ont été mis sous antibiotique, soit 55,2% des admissions totales. En 1998, dans le même service, ce pourcentage était de 52,6% sur un total de 2.217 enfants hospitalisés.

- Le sexe de patients

Les patients retenus sont de sexe féminin dans 53,4% des cas et de sexe masculin dans 46,6% des cas avec un sex-ratio de 1,14.

- Les tranches d'âge

Les enfants retenus dans l'étude ont dans la majorité des cas 2 à 59 mois (1.821 enfants soient 82,6%). La tranche d'âge 29 jours à 2 mois ne touche que 201 enfants (9,1%), et celle de 59 mois et plus ne contient que 183 enfants (8,3%). L'étude de 1998, dans le même service comportait 84,3% d'enfants de la même tranche d'âge.

Les enfants âgés de 2 à 59 mois sont plus nombreux que les autres car nous sommes dans un service de pédiatrie, et que la recrudescence des pathologies infectieuses de l'enfant se situe dans cette tranche d'âge à défaut d'une couverture vaccinale adéquate.

D'après l'EDS 2003-2004, le taux des enfants de 2 ans complètement vaccinés est de 53%, le taux des enfants moins de 5 ans immunisé contre la rougeole est de 65%, le taux des enfants vaccinés par trois doses de DTC polio est de 57%, et le taux des enfants de 12 à 24 mois vaccinés de polio est de 60%. La vaccination contre l'*Haemophilus Influenzae* n'est pas encore incluse dans notre programme

élargie de vaccination or c'est le germe le plus fréquemment rencontré en pédiatrie. Notamment les infections méningées. Il en est de même pour la vaccination anti-pneumococique.

1.2. Les motifs d'entrée

L'analyse des motifs d'admission dans le service montre :

- affections respiratoires : 819 cas (37,1%) ;
- affections digestives : 658 cas (29,8%) ;
- affections neurologiques : 382 cas (17,3%) ;
- affections uro-néphrologiques : 81 cas (3,7%) ;
- affections ORL : 58 cas (2,6%) ;
- syndrome palustre : 53 cas (2,4%) ;
- affections cardiaques : 46 cas (2,1%) ;
- hémato-oncologie : 14 cas (0,7%) ;
- autres cas : 94 cas (4,3%).

Les principaux motifs d'entrée dans le service sont les affections respiratoires, digestives et neurologiques, ceci confirme les pathologies fréquemment rencontrées à Madagascar en consultation externe (maladies diarrhéiques, infections respiratoires aiguës, hyperthermie).

1.3. Les examens complémentaires

- Les malades hospitalisés ne bénéficient pas d'un bilan complet systématique à cause des moyens financiers souvent insuffisants des parents.

- L'examen CRP (Protéine-C Réactive) a été réalisé chez 131 malades seulement (5,9%). Chez ces malades 35,9% ont un taux normal, et 64,1% ont un taux qui oriente vers une infection bactérienne (> 20 mg/l). Ce qui prouve que dans 1/3 des cas qui ont fait le dosage de la CRP, l'introduction d'un antibiotique n'est pas justifié si l'on se base sur la spécificité du dosage du CRP.

- Sur 399 malades qui ont fait l'objet d'une numération formule sanguine, 247 ont eu dans les résultats une hyperleucocytose à polynucléose (61,9%). La NFS permet également de dépister des cas d'anisocytose et souvent des cas d'anémie.

Il faut souligner que une hyperleucocytose à prédominance polynucléaire associé à une élévation du taux de CRP suggère une infection bactérienne et permet l'introduction d'antibiotique.

- Les 240 bandelettes urinaires qui ont été réalisées ont donné 83 (34,6%) réponses positives en faveur d'une infection urinaire.

- 258 enfants (11,7%) ont fait l'objet d'une hémoculture, documentation précieuse pour orienter le choix des antibiotiques. Les résultats étaient positifs dans 67,6% des cas et négatifs dans 22,4%.

Les germes mis en évidence sont : l'Hémophilus en grande majorité, Salmonella Typhi et Paratyphi, les streptocoque, l'echerichia coli, staphylocoque auréus.

- 219 ECBU ont été effectués avec 125 cas positifs (57,1%). Les germes les plus retrouvés sont les staphylocoques auréus. Il faut souligner que peut d'enfant peuvent pratiquer l'ECBU et dans la majorité des cas les médecins se basent sur la bandelette urinaire.

- 158 enfants ont fait l'objet d'une analyse du LCR. Après une suspicion d'infections méningées, l'aspect macroscopique compte beaucoup sur le traitement car normalement peu de malades peuvent se payer des examens d'analyse.

On peut conclure par la que peu d'infection sont documentées. Dans la plus grande majorité des cas les diagnostiques sont présomptifs, et le traitement se base par la clinique.

Il faut toujours se méfier d'un LCR trouble ou eau de riz. Un LCR clair peut s'expliquer par un traitement antibiotique antérieur ce qui arrive souvent étant donné que le service est un centre de référence, la plupart des enfants on déjà été traité par des médecins de ville. Un LCR hémorragique peut s'expliquer par les conditions de réalisation de la ponction lombaire.

- 342 enfants ont bénéficié d'une radiographie cœur-poumon, 39 cas (11,4%) ont donné une transparence anormale à type d'opacité en foyers.

- 233 enfants ont eu un examen VSH avec VSH élevée dans 148 cas (63,5%).

1.4. Le traitement par les antibiotiques

- Les antibiotiques les plus utilisés sont par ordre de fréquence décroissant :

- bêtalactamines
- aminosides
- céphalosporines
- flagyl
- macrolides

Les autres antibiotiques sont moins fréquemment utilisés. Ceci est dû surtout au fait que les bêtalactamines et les aminosides coûtent beaucoup moins chers. Les céphalosporines coûtent très chers même les génériques pour certains parents. On les réserve surtout aux affections présumées neurologiques.

- L'utilisation combinée en bi ou trithérapie est parfois pratiquée.
- Durée de l'antibiothérapie

Les antibiotiques sont utilisés quel que soit la voie d'administration pendant des durées variables selon les diagnostics et le protocole thérapeutique adoptés :

En moyenne, une cure d'antibiothérapie dure 8 à 12 jours ceci concerne plus de la moitié des cas enregistrés avec une fourchette de 1 à 24 jours. Ceci s'explique du fait que certains malades sont évadés ou en cas d'affections graves.

- Type d'antibiothérapie

Dans le service de pédiatrie, l'antibiothérapie a été menée sur la base de l'hémoculture dans 258 cas, c'est-à-dire dans 11,7% des cas. Cette utilisation a été qualifiée de « antibiothérapie documentée ». Pour le reste, soit dans 1.947 cas 88,3%, l'antibiothérapie est dite empirique.

1.5. Le pronostic

Selon le type d'antibiothérapie (antibiothérapie empirique ou antibiothérapie documentée), les résultats thérapeutiques obtenus ne sont pas les mêmes. En considérant que les enfants sous antibiothérapie empirique sont les « exposés » au décès, et les enfants sous antibiothérapie documentée les « non exposés » avec $\alpha = 0,05$ et ddl = 1 (degré de liberté), le test de $X^2 = 11,58$.

X^2 étant supérieur à 3,84 permet de rejeter l'hypothèse nulle et de dire qu'il y a une différence statistiquement vérifiée entre l'antibiothérapie empirique et l'antibiothérapie documentée.

Avec un rapport de cote d'exposition RCE = 1,58 on est en mesure de dire que les enfants sous antibiothérapie documentée ont 1,58 fois plus de chance de guérir que les enfants sous antibiothérapie empirique.

2. SUGGESTIONS

Compte tenu des résultats de notre étude, et pour mieux utiliser les antibiotiques en milieu pédiatrique, nos suggestions portent essentiellement sur :

- des actions préventives,
- et une meilleure utilisation des antibiotiques.

2.1. Les actions préventives

- L'hygiène et la propreté

- L'hygiène et la propreté est d'abord alimentaire : une attention particulière doit être observée par les parents en ce qui concerne le repas des enfants, et tout ce que ces derniers mangent en dehors des principaux repas.

- Ensuite, quelques règles élémentaires ne doivent pas être oubliées : se laver les mains avant de se mettre à table, éviter de manger les produits alimentaires non protégés vendus dans les rues.

- Les excès alimentaires

Les excès alimentaires ne sont pas tolérés par les enfants.

- Le tabagisme parental

Le tabagisme passif est nocif : la nicotine paralyse les cils vibratiles de l'épithélium de l'appareil respiratoire et gêne l'expulsion des éléments indésirables.

2.2. Une meilleure utilisation des antibiotiques

Notre étude a permis de constater que la pertinence de l'utilisation et le mode d'utilisation ont une importance capitale en milieu hospitalier pédiatrique.

En conséquence, nous suggérons :

- L'établissement d'un protocole thérapeutique de référence pour les principales affections rencontrées dans le service ce qui est déjà commencée par les séances de protocole du Groupe Hospitalier Mère-Enfant (GHME) que nous encourageons.

- Ce protocole doit préciser les types et le mode d'utilisation des antibiotiques en tenant compte de la synergie et de l'antagonisme des effets obtenus.

- Compte tenu des revenus familiaux qui ne sont pas les mêmes et donc des écarts variables entre les capacités financières, il est particulièrement recommandé d'essayer, dans la mesure du possible, d'adapter les prescriptions aux besoins thérapeutiques.

- Pour une utilisation plus rationnelle, le recours à l'antibiogramme a beaucoup d'intérêt chaque fois qu'il est possible de le faire. C'est une bonne stratégie également dans la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques.

- De nombreux auteurs se rejoignent sur l'intérêt d'une équipe multidisciplinaire à l'origine de la mise en œuvre d'un programme d'amélioration de la prescription des antibiotiques.

- La création des unités de travail regroupant des infectiologues, des microbiologistes, des pharmaciens et des administrateurs. Recommandation adaptée à la situation régionale et enseignement des médecins, assistance pour la prescription et obtention de l'accord d'un spécialiste en pédiatrie pour la prescription de certaines substances antibiotiques, confectionner une ordonnance comportant une rubrique éducative sur le produit antibiotique en question.

- La disponibilité des médecins infectiologues et la facilité d'accès à un avis spécialisé devraient être favorisées au sein des établissements pédiatriques et médicales générales. Le recours à un avis spécialisé permettrait dans grand nombre de cas, de réduire les coûts d'un traitement anti-infectieux ou les répercussions liés aux antibiotiques.

- Prévoir des campagnes de formation et de contrôle de prescription combinés à l'IEC (Information, Education et Communication).

- A l'heure où les préoccupations dans le domaine de la santé sont à la rationalisation des soins, et à l'économie, il paraît primordial de tirer de toutes les situations où un changement de comportement permet une épargne tangible, sans compromettre la qualité de la prise en charge des patients.

Un traitement antibiotique mieux adapté assure également une meilleure maîtrise de l'émergence des souches bactériennes résistantes.

CONCLUSION

CONCLUSION

La disponibilité d'un éventail élargi des antibiotiques, la diversité des classes d'antibiotiques et la variabilité des coûts qui peuvent facilement aller de 1 à 20, justifient la réalisation d'études plus approfondies dans le domaine de l'utilisation de ces molécules.

L'insuffisance du pouvoir d'achat des familles dans un pays en développement comme Madagascar rend plus compliquée la conduite des traitements et celle de l'antibiothérapie en particulier, face aux différents types de pathologies qui requièrent une prise en charge thérapeutique efficace.

L'étude que nous avons menée à l'hôpital Joseph Raseta de Befelatanana porte sur les affections ayant fait l'objet d'une antibiothérapie chez les enfants de 29 jours à 15 ans admis à l'hôpital en 2006 avec un nombre total de 2205 cas.

Les affections respiratoires réunissent le plus grand nombre d'enfants hospitalisés et soumis à une antibiothérapie comme traitement de base avec un effectif de 819 enfants. Suivent de près les affections digestives et les affections neurologiques. Les signes cliniques les plus sévères enregistrés sont à type de fièvre supérieures à 39° C, de polypnée à 50-60/mn, de tirage, de battement des ailes du nez, de trouble digestif, de trouble de la conscience et de tachycardie.

L'utilisation des antibiotiques pose un certain nombre de problèmes dans un pays comme Madagascar où les examens complémentaires, et même le choix des antibiotiques sont limités par la capacité financière souvent limitée des familles.

Sur 2.205 enfants de l'étude, 258 enfants ont bénéficié d'un hémoculture et donc d'une antibiothérapie documentée dans 11,7% des cas. Ce type d'utilisation des antibiotiques donne l'avantage à l'antibiothérapie documentée avec un rapport des côtes d'exposition égal à 1,58.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Wikipédia <http://fr.wikipedia.org/Antibiotique>. 2001.
2. Wikipedia.org/WKI/R%A9.sistance_aux_antibiotiques Résistance aux Antibiotiques catégories : Bactériologie, épidémiologie, pharmacologie, 2002.
3. www.WUZttGejN10J.crdf.ac-clermont.fr/etabliss./dpa. Les antibiotiques, 2004.
4. Institut Pasteur Madagascar. Evaluation de l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier pédiatrique. IPM, 1999.
5. www.jle.com.fr/revues/medecine/mtp/e-doc. Prise en charges initiales des états septiques graves. Flammarion, 2001.
6. Arnold B. Finnish Study Group for antimicrobial resistance. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group. A streptococci in Finland. New England : J Med, 1997 ; 337 : 491-492.
7. www.md.ucl.ac.be/infection/anti-infectieux.PLS/AG/PLUS-AG-action.html Aminoglycosides Mécanisme d'Action., 2004.
8. File.E. Fiches 98/375/fiche.htm, Médicaments antiinfectieux.1998.
1. www.123bio.net/Cours/antibio/Modedaction.html. Les différentes classes d'antibiotiques., 2005.
2. David, Floret D. Urgences pathologie infectieuse thérapeutique. Med Trop. 1994.
3. Massari P, Czernichow P et Coll. Modalités d'utilisation et évaluation de l'antibiothérapie. Etude dans quatre services hospitaliers. Rev Epidem et Santé Publique, 1993 ; 41 : 161-168.
4. Buteau R. La revue du praticien. Paris: Médecine du Maghreb. 2004 ; 54 : 9.

5. Jolly H. Diseases of children. Oxford : Black well scientific publications, 1991.
6. Diallo J. Publication pédiatrique au Burkinafaso. Rev Loc, 1998.
7. Courvalin P, Perichon B. Mécanisme de résistance. Paris : Institut Pasteur, Centre National de référence des Antibiotiques, 1994.
8. [http : europa.eu. Scadplus/leg/fr/cha/C 11561 htm](http://europa.eu.Scadplus/leg/fr/cha/C_11561.htm). Menaces pour la santé : Résistance aux antibiotiques, 2006.
9. Pestotnik SL, Classen DC, Evans Rs, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support : clinical and financial outcomes. An Int Med, 1996 ; 124 : 884-890.
10. [http:// 209-85.135.104/Search](http://209-85.135.104/Search). Les produits antimicrobiens à domicile : Le problème de l'antibiorésistance. IDS Vg DYHO OQJ, 2001.
11. Renacor A. Réseau hospitalier pédiatrique français la définition retenue et utilisation des antibiotiques. Rev Univ, 2001.
12. Ilinobeth G. Les antibiotiques : l'envers du miracle. Agora, 2005 ; 1.
13. Filé D, Euzély JP. Résistance aux antibiotiques. Abrégé de Bactériologie générale et médicale. Partage/doc-client/adobe/R%C3%A9 instance % 2 bact, 2003.
14. Gentilini M. Médecine tropicale. Paris : Flammarion, 1994.
15. [http:// Services. Inist.fr. cgi-bin/public/vieus_doc](http://Services.Inist.fr.cgi-bin/public/vieus_doc). Antibiotiques. Actualités de l'épidémiologie et du rôle pathogène des Corynébacteries, 2006 : 3.
16. www.md.ucl.ac.be. Recommandations pour l'utilisation prophylactique des antibiotiques. Médecine Thérapeutique : Revue antibiotique, [2004](#).
17. www.facm.ucl.ac.be. Alertes-aux antibiotiques. PTT, 2004.
18. [www.posters. Pediatries 2006. Rev/pédiatrie](http://www.posters.Pediatries2006.Rev/pediatrie), 2006.

19. www.doc.rera.ch Enterobacterie beta-lactaminases, 2001.
20. www.CPS.ca/français/énonces/II/FNI. Le Staphylocoque doré méthicillino-résistant (SDRM), 2003.
21. <http://doccismef.chu-rouen.fr/Servelts/Simple>. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant, 2005.
22. www.le.com/fr. Quel traitement pour la coqueluche. Rev/médecine, 2006.
23. www.phac.aspc.gc.ca/difficile/index-f.html-26K. Utilisation des antibiotiques hospitaliers dans le cas de pyélonéphrite, 2004.
24. <http://doccimesf.com>. Comité des maladies infectieuses et d'immunisation, société canadienne de pédiatrie (SPC). Pédiatrie & Child Health, 2006.
25. <http://forum.futura-sciences.com/archive/index.phyt-104811>. La résistance aux antibiotiques, 2001.
26. Pandey MR, Smith KR, Boley JSM. Indoor pollution in developing countries and acute respiratory infection in children. Lancet, 1989 ; i : 427-428.
27. <http://www.org.sfar.actu.ca/html/ca>. Antibiothérapie empirique en réanimation, 1996 : 341.
28. www.indes.fr/Publications/Bulletins/OuestEco/qesnum70.pdt. Variabilité des pratiques médicales en médecine générale : La prescription d'antibiotiques dans la rhinopharyngite aiguë., 2003.
29. [www.http.Swiss-pedrics.org/pediatrica](http://www.swiss-pedrics.org/pediatrica) Antibiothérapie prophylactique péri opératoire chez l'enfant- proposition par une recommandation commune du groupe d'infectiologie pédiatrique Suisse (PIGS) et de la Conférence des médecins chefs de chirurgie pédiatrique Suisse. 2005.
30. <http://www.sfm.asso.fr/doc/download.php?doc=DIU8Cd=>, Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie Communiqué, 2006.

31. www.Pasteur.fr.Sciences.com.arch.Nouvelle Cible pour de nouveaux ATB.,
[2001.](#)
32. [www.http./209.85.135.104/Search](http://209.85.135.104/Search)
[q=cache:7BTO3DGUpqMJ](#).Pharmacocinétique et pharmacodynamique des
antibiotiques. 2007.
33. www.chu.ch.Doc/download.php.Stratégie pour optimaliser l'utilisation des
antibiotiques à l'hôpital. [2001.](#)
34. Lechat P. Antibacteriens. Service de pharmacologie clinique. CHU Rouen,
2006.
35. <http://www.bactériologie.net/générale/antibiogramme.html>. Abrégé de
Bactériologie générale et médicale, 2006.
36. [http://www.chups.Jussieu.fr/polys/Pharmaco/](http://www.chups.Jussieu.fr/polys/Pharmaco/Ply/pharmoco.pdf)
[Ply/pharmoco.pdf](#).
Pharmacologie 2001.
37. AMHIS. Engliman A. Tests de sensibilité utiles au traitement antibiotique.
Médecine du Maghreb, 2001 : 91.

ANNEXE

| P. Epidémiologiques | | | P. Cliniques | | P. Paracliniques | | ATB (traitement) | | | | | ΔC de sortie | |
|---------------------|-----|-------------------------------|-------------------------------|---|-------------------------|---|------------------|---|------|-------|---------------------------------|---|--|
| N° D | AGE | SEXE | | AC d'entrée (motif d'hospitalisation) | T° à l'introd. de l'ATB | Examens Faits | Résultats | Classe | Dose | Durée | Voie d'administration | | |
| | | M <input type="checkbox"/> | F <input type="checkbox"/> | 1. Respiratoire 2. Digestif <input type="checkbox"/> 3. Uro-nerph <input type="checkbox"/> 4. Cardiaque <input type="checkbox"/> 5. Neurologiq <input type="checkbox"/> 6. ORL <input type="checkbox"/> 7. Hemato-on <input type="checkbox"/> 8. \$ palustré <input type="checkbox"/> 9. Fièvre <input type="checkbox"/> 10. Autres <input type="text"/> | | NFS <input type="checkbox"/> GP PN CRP <input type="checkbox"/> VSH <input type="checkbox"/> Hemocultu <input type="checkbox"/> BU <input type="checkbox"/> ECBU <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Imagerie <input type="checkbox"/> RXCP <input type="checkbox"/> ECHO <input type="checkbox"/> Autres <input type="text"/> | | Blactamines Aminosides Cephalospo <input type="checkbox"/> Macrolidesd <input type="checkbox"/> Quinolones <input type="checkbox"/> Phenicolés <input type="checkbox"/> Autres <input type="text"/> | | | P.O <input type="checkbox"/> | Parentérale <input type="checkbox"/> | |
| | | M <input type="checkbox"/> | F <input type="checkbox"/> | 1. Respiratoi <input type="checkbox"/> 2. Digestif <input type="checkbox"/> 3. Uro-nerph <input type="checkbox"/> 4. Cardiaque <input type="checkbox"/> 5. Neurologi <input type="checkbox"/> e 6. ORL <input type="checkbox"/> 7. Hemato-o <input type="checkbox"/> o 8. \$ palustré <input type="checkbox"/> 9. Fièvre <input type="checkbox"/> 10. Autre <input type="text"/> | | NFS <input type="checkbox"/> GP PN CRP <input type="checkbox"/> VSH <input type="checkbox"/> Hemocultu <input type="checkbox"/> BU <input type="checkbox"/> ECBU <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Imagerie <input type="checkbox"/> RXCP <input type="checkbox"/> ECHO <input type="checkbox"/> Autres <input type="text"/> | | Blactamines Aminosides Cephalospo <input type="checkbox"/> Macrolidesd <input type="checkbox"/> Quinolones <input type="checkbox"/> Phenicolés <input type="checkbox"/> Autres <input type="text"/> | | | P.O <input type="checkbox"/> | Parentérale <input type="checkbox"/> | |
| | | M <input type="checkbox"/> | F <input type="checkbox"/> | 1. Respiratoi <input type="checkbox"/> 2. Digestif <input type="checkbox"/> 3. Uro-nerph <input type="checkbox"/> 4. Cardiaque <input type="checkbox"/> 5. Neurologi <input type="checkbox"/> e 6. ORL <input type="checkbox"/> 7. Hemato-o <input type="checkbox"/> o 8. \$ palustré <input type="checkbox"/> 9. Fièvre <input type="checkbox"/> 10. Autre <input type="text"/> | | NFS <input type="checkbox"/> GP PN CRP <input type="checkbox"/> VSH <input type="checkbox"/> Hemocultu <input type="checkbox"/> BU <input type="checkbox"/> ECBU <input type="checkbox"/> LCR <input type="checkbox"/> Imagerie <input type="checkbox"/> RXCP <input type="checkbox"/> ECHO <input type="checkbox"/> Autres <input type="text"/> | | Blactamines Aminosides Cephalospo <input type="checkbox"/> Macrolidesd <input type="checkbox"/> Quinolones <input type="checkbox"/> Phenicolés <input type="checkbox"/> Autres <input type="text"/> | | | P.O <input type="checkbox"/> | Parentérale <input type="checkbox"/> | |

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception même sous la menace, je n'admettrai de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président de Thèse

Signé : **Professeur RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré**

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : **Professeur RAJAONARIVELO Paul**

Name and first name : MOHAMED Djazila

**Title of the thesis : “ANTIBIOTHERAPIE IN PAEDIATRIC HOSPITABLE
ENVIRONMENT TO MADAGASCAR”**

Heading : Paediatric

Number of figures : 06 Number of pages : 55 Number of annexes : 01

Number of tables : 17 Number of bibliographical references : 45

SUMMARY

“Antibiotherapie in paediatric hospitable environment to Madagascar” is a survey that has for objective to value the use of antibiotics in the treatment digestive, respiratory and neurological affections at children of 29 days at 15 years hospitalized in 2006.

The survey has been achieved in the service of paediatrics of the hospital Joseph Raseta of Befelatanana. Results of the survey show that the empiric practice of the antibiotherapie has been observed in 88,3% against 11,7% of antibiotherapie documented.

The advantage of the antibiotherapie documented has been confirmed statistically in affections submitted to an antibiotherapie in relation to the empiric antibiotherapie with a report of exhibition equal coasts to 1,58.

In order to improve the use of antibiotics in the domain of the paediatrics, we suggested some preventive actions on the one hand, and a better use of antibiotics on the other hand, in the case where the treatment must be undertaken.

Key-words : Antibiotherapie - Synergism - Resistance - Diagnosis - Paediatric.

Director of the thesis : Professor RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré

Reporter of the thesis : Doctor RABEANTOANDRO Santa

Address of author : Lot VT 85 HBLB Andohanimandroseza Tana (101)

Nom et Prénom : MOHAMED Djazila

**Titre de la thèse : « ANTIBIOTHERAPIE EN MILIEU HOSPITALIER
PEDIATRIQUE A MADAGASCAR »**

Rubrique : Pédiatrie

**Nombre de figures : 06 Nombre de pages : 55 Nombre
d'annexes : 01**

Nombre de tableaux : 17 Nombre de références bibliographiques : 45

RESUME

« Antibiothérapie en milieu hospitalier pédiatrique à Madagascar » est une étude qui a pour objectif d'évaluer l'utilisation des antibiotiques dans le traitement des affections soumises à une antibiothérapie chez les enfants de 29 jours à 15 ans hospitalisés en 2006.

L'étude a été réalisée dans le service de pédiatrie de l'hôpital Joseph Raseta de Befelatanana. Les résultats de l'étude montrent que la pratique empirique de l'antibiothérapie a été observée dans 88,3% contre 11,7% d'antibiothérapie documentée.

L'avantage de l'antibiothérapie documentée a été confirmé statistiquement dans les affections soumises à une antibiothérapie par rapport à l'antibiothérapie empirique avec un rapport des côtes d'exposition égal à 1,58.

Afin d'améliorer l'utilisation des antibiotiques dans le domaine de la pédiatrie, nous avons suggéré des actions préventives d'une part, et une meilleure utilisation des antibiotiques d'autre part, dans le cas où le traitement doit être entrepris.

Mots-clés : Antibiothérapie – Synergie – Résistance – Diagnostic – Pédiatrie.

Directeur de thèse : Professeur RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré

Rapporteur de thèse : Docteur RABEANTOANDRO Santa

Adresse de l'auteur : Lot VT 85 HBLB Andohanimandroseza Tana (101)