



Année : 2016 – 2017

N°1842/17

THESE
Présentée en vue de l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE
Par
M. TOUOBOU YVES MAURICE

**ANALYSE DE L'UTILISATION DES
AMINOSIDES EN MILIEU HOSPITALIER
PEDIATRIQUE A ABIDJAN**

Soutenue publiquement le mercredi 14 juin 2017

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur **MENAN EBY HERVE**, Professeur titulaire
Directeur de thèse : Monsieur **ABROGOUA DANHO PASCAL**, Maître de conférences agrégé
Asseseurs : Monsieur **DALLY LABA ISMAEL**, Maître de conférences agrégé
Monsieur **KOUAKOU KOUAME CYPRIEN**, Maître-assistant

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT DE
L'UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs / Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE BAMBA Diéneba
Sous-directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

III.1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique

	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique., contrôle de qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
M	YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

III.2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba	Pharmacie Galénique
	DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie, Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mmes	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques-statistiques
	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique

	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
M	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

III.3. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M	DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
---	-------------------	--

III.4. MAITRES ASSISTANTS

Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
M	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M	MANDA Pierre	Toxicologie
M	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire

III.5. ASSISTANTS

MM	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
M	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tjepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé publique
	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie

	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO Awa	Pharmacie Galénique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

III.6. ATTACHES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
M	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

III.7. IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître-Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant
Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

IV.1. UNIVERSITAIRES

IV.1.1 Professeurs

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

IV.1.2 maîtres de conférences

MM	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

IV.1.3. Maître-assistant

M	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
---	---------------------	------------------------

IV.2. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique



**COMPOSITION DES LABORATOIRES ET
DÉPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître- Assistante
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	APETE Yah Sandrine épouse TAHOU	Assistante

II- BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître-Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante
	KOFFI Akissi Joelle épouse SIBLI	Assistante

III- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	SANGARE Mahawa	Maître-assistante
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO R. S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV- CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire, Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
	AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
	YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
	BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa André Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant
	N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
	COULIBALY Songuigama	Assistant

VI- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-assistante
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-assistante
	VANGA ABO Henriette	Maître-assistante
	KONATE Abibatou	Maître-assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-assistant

VII- PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
	DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	AKA-ANY Grah Armelle	Maître-assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant
	BOKA Paule Mireille épse A.	Assistante
	N'GUESSAN Kakwopko C.	Assistante

TUO Awa Nakognon

Assistante

VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE

Professeur KONE BAMBA Diénéba

Professeur Titulaire

Chef de Département

Docteurs FOFIE N'Guessan Bra Yvette

Maître-Assistante

ADJOUNGOUA Attoli Léopold

Assistant

OUAYOGODE-AKOUBET Aminata

Assistante

ODOH A EDWIGE

Assistante

IX- PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeur KABLAN Brou Jérôme

Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeurs ABROGOUA Danho Pascal

Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.

Maître de Conférences Agrégé

IRIE N'GUESSAN Amenan G.

Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AMICHIA Attoumou M.

Assistant

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir

Assistant

EFFO Kouakou Etienne

Assistant

KAMENAN Boua Alexis

Assistant

KOUAKOU Sylvain Landry

Assistant

BROU N'GUESSAN Aimé

Assistant

X- PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé

X- SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
	SANGARE TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
	MANDA Pierre	Maître-Assistant
	DIAKITE Aïssata	Maître-Assistant
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	KOFFI Kouamé	Assistant



D E D I C A C E S

 *Je dédie cette thèse à ...* 

A **Dieu Tout puissant** : « L' Eternel est mon berger et je ne manquerai de rien ». Merci de m'avoir donné les moyens nécessaires pour réaliser ce modeste travail.

A **mon père Touobou Bi Kouamé**, qui m'a soutenu depuis le premier jour avec un amour infini et un soutien sans faille, j'exprime la gratitude du fils !

A **ma mère** qui m'a donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance, je dis merci d'avoir guidé mes pas vers le chemin que je mène.

A mon oncle **Mankoua Mobio Yvon**, j'aimerais juste lui écrire ma reconnaissance en cinq lettres : merci ! Seul Dieu dans son immense bonté comblera tes désirs au centuple.

A ma très chère **tante Mankoua Oulohon Sabine** : ton affection constante, ton soutien sans faille et ta tendresse incommensurable ne m'ont jamais fait défaut. Longue vie, santé indestructible et que Dieu te bénisse à jamais !

A mes oncles, **Dr. Mankoua KokoDésiré, Mankoua Henry et Dr. Mankoua Biékoï Roméo** : votre passion pour les études supérieures m'a inspiré et conduit dans cette prestigieuse faculté de pharmacie de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan.

A **mon oncle Mankoua Atchou**, mon grand frère et compagnon de tous les temps. Tu m'as inspiré la joie aux durs moments de mes études.

A **mon Ami Aho Guy Stéphane**, Tu as été durant toutes ces années un frère, un confident, une épaule solide, un vrai repère. Je suis fier de toi

A **mes oncles Sehi Mathias et Fernand**, pour leur aide, leur soutien, leur bonne humeur et leurs encouragements.

A **mes aînés Dr. Konan Ahoui, Dr. Adjorlolo Emmanuel et Dr. Komenan Benoit** qui m'ont guidé et patiemment conseillé. Qu'ils soient assurés de tout mon respect et de toute ma reconnaissance.

A **mon oncle Youalou Benoit**, tu m'as appris que l'école était le meilleur investissement. Cette thèse vient conforter ton judicieux choix.

A **mes frères et sœurs**,

Juliana, Ramatou, Kate, Lydia, Dominique, Doudou, Axel, Junior, Yann, Abiba, Serena, les Samini, Stella, Akram, Nathan. Entre nous les mots sont inutiles. Que Dieu conserve indéfiniment la cohésion et nous assiste.

A **ma grand-mère, feu Yao Lou Samini Marguerite** : tu es celle qui m'a indiqué la bonne voie en me rappelant que la volonté fait toujours les grands hommes. J'aurais tellement souhaité que tu sois là ce jour. Je ne t'oublierai jamais !

A **mon grand père, feu Goké Mankoua Lazare** qui m'a transmis son savoir, sa sagesse, ses conseils et m'a appris la vie. Tes pas de danses nous manqueront encore aujourd'hui. Mais sache que je ne t'oublierai jamais, où que tu sois !

A **tous les autres défunts de ma famille** : mon arrière-grand-père, Kotourou Bi Yao Maurice, mon arrière-grand-mère, Sèrèbou Lou Kaguini Adèle; ma tante, Mankoua Tchèbe Gèneviève ; mon frère Touobou Didier Moïse !

A **mes amis, les vrais, avec qui j'ai partagé les meilleurs moments comme les pires et qui m'ont donné leur amitié de façon inconditionnelle** :

Kouahi Luther, Kouahi Sinclair, Konan Yao Thierry, Atsé Hugues, Kambiré Salomon, Coulibaly Désiré, Zako Abraham, Dr Traoré Zanga Deporlah, Dr Ouattara N'dah Mathieu, Dr Krou Kouamé Olivier, Dr Noufé Sié Alphonse, Dr Mamery Fofana, Touré Brahim, Touré Wattao Arsène, Kapa Zogbé, Zady Krékré, Dan Fatouma Gertrude, Nadro Oneny, Tra Désiré, Beckegnran Cesar et Bamba Issouf.

A **ma camarade Silue Naomi**, pour tout l'Amour et le soutien que tu m'apportes au quotidien malgré mon caractère « facile ».



REMERCIEMENTS

SINCÈRES REMERCIEMENTS

Merci au **Professeur Abrogoua Danho Pascal** qui a été un directeur de thèse exemplaire avec toute sa disponibilité, sa pédagogie, sa gentillesse et surtout sa patience.

Un grand merci au **Professeur Menan Eby Hervé** pour m'avoir fait l'honneur et le plaisir de présider ce jury de thèse.

Merci également au **Professeur Dally Laba Ismaël**. Nous admirons votre disponibilité, votre esprit de collaboration et surtout votre modestie. Vous avez accepté de juger cette thèse malgré vos multiples occupations. Soyez en remercié

Je remercie le **Dr Kouakou Kouamé Cyprien** de m'avoir fait l'honneur d'être l'un des membres du jury.

Je remercie sincèrement le **Professeur Folquet Amorissani, chef de service de pédiatrie et néonatalogie du CHU de Cocody** pour l'accueil dans son service et sa participation avec son équipe à ce travail.

Je tiens à remercier particulièrement le **Professeur Adonis Koffi L., chef de service de pédiatrie du CHU de Yopougon** pour l'accueil et la formation reçue lors de mon stage d'externe en pharmacie. Pour sa participation et son soutien tout au long de ce travail.

Je remercie le **Professeur Soumahoro M**, d'avoir accepté de participer aux travaux de cette thèse en m'accueillant au sein de son service. J'espère être à la hauteur de ses attentes ainsi que de celles de mes collègues et des patients.

Un grand merci également au **Dr Berhat Armel** d'avoir accepté de participer à ce travail de thèse et de tout l'investissement et l'encouragement dont il fait preuve à l'égard de tous les jeunes étudiants en pharmacie et médecine.

Merci à toute l'équipe des **services de pédiatrie et de néonatalogie des CHU de Cocody, Treichville et Yopougon** qui m'a formée et a confirmé ma vocation pour la pharmacie clinique durant tous ces jours passés en leur compagnie.

A tous ceux qui n'ont pas été nommés individuellement.



**À NOS MAITRES
ET JUGES**

À NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur MENAN EBY IGNACE HERVÉ

- ✓ Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan
- ✓ Chef du département de Parasitologie – Mycologie – Zoologie – Biologie Animale de l'UFR SPB
- ✓ Docteur ès sciences pharmaceutiques et biologiques de l'Université de Montpellier I (Thèse unique, PhD)
- ✓ Directeur du Centre de Diagnostic et de recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS)
- ✓ Officier supérieur (Colonel) du Service de Santé des Armées de la RCI
- ✓ Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire
- ✓ Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993)
- ✓ Lauréat du prix PASRES-CSRS des 3 meilleurs chercheurs ivoiriens en 2011
- ✓ Membre du Conseil Scientifique de l'Université FHB
- ✓ Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire
- ✓ Vice-président du Groupe scientifique d'Appui au PNLP
- ✓ Ex- Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM)
- ✓ Vice-président de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP)
- ✓ Membre de la Société Française de Parasitologie
- ✓ Membre de la Société Française de Mycologie médicale

Cher Maître,

Malgré vos charges, vous avez accepté spontanément de présider notre jury de thèse

Vous êtes d'une simplicité et d'une humilité qui étonnent, mais qu'on ne peut qu'admirer.

Nous avons eu la chance et le plaisir de profiter de vos enseignements limpides.

Nous en sommes à la fois honorés et reconnaissants.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre vive gratitude et notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le Professeur ABROGOUA DANHO PASCAL

- ✓ Maître de Conférences Agrégé de Pharmacie Clinique et thérapeutique (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- ✓ Docteur en pharmacie diplômé de l'Université de Cocody
- ✓ Docteur de l'Université de Lyon en Pharmacie Clinique (France)
- ✓ Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan
- ✓ Pharmacien Hospitalier au CHU de Cocody
- ✓ Responsable de l'enseignement de Pharmacie clinique et thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Université Félix Houphouët-Boigny)
- ✓ Titulaire du Master de Pharmaco-économie de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon (France)
- ✓ Titulaire des DESS de Toxicologie et de Contrôle qualité des médicaments (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- ✓ Membre du comité pédagogique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Université Félix Houphouët-Boigny)
- ✓ Membre de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).
- ✓ Membre associé de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique de France (ANEPC).
- ✓ Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX).

Cher Maître,

Vous n'êtes pas pour nous qu'un formateur, vous êtes aussi comme un père. Toujours à nous motiver, nous orienter, nous inculquer la notion d'assiduité, de dynamisme et du travail bien fait. Vous vous êtes montré toujours disponible pour nous malgré vos nombreuses occupations.

Ce travail est le votre. Trouvez ici l'expression de nos vifs remerciements et profonds respects. Soyez-en sûr, nous continuerons à toujours vous faire honneur. Soyez béni.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur DALLY LABA ISMAEL

- Docteur en Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan
- Maître de Conférences Agrégé de Pharmacie galénique et Industrielle
- Pharmacien des Hôpitaux
- Chercheur au laboratoire de Pharmacie galénique et Législation pharmaceutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny d'Abidjan
- DEA de Conception, Réalisation et Evaluation de médicaments d'origine traditionnelle, option Pharmacotechnie
- DESS de Contrôle qualité des médicaments, aliments et produits cosmétiques
- Responsable des expertises Pharmacotechniques du Laboratoire de Contrôle des Médicaments du Laboratoire National de la Santé Publique d'Abidjan
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans le jury de cette thèse malgré vos nombreuses occupations nous a émus.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements pour votre contribution à la réussite de ce travail.

Que DIEU vous bénisse !

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Docteur KOUAKOU KOUAME CYPRIEN

- ✓ Maitre- assistant de pédiatrie

- ✓ Membre de la Société Ivoirienne de Pédiatrie (SIP)

- ✓ Membre de l'Association des Pédiatres d'Afrique Noire Francophone (APANF)

- ✓ Titulaire du diplôme de formation médicale spécialisée approfondie en Réanimation Néonatale

Cher Maître,

Vous nous avez impressionnés par vos qualités scientifiques et humaines qui font de vous un grand maître.

Ce travail je l'espère aura répondu à vos exigences de scientifique averti.

Que Dieu vous bénisse.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
CHAPITRE I : PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE.....	6
I- DEFINITION DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE.....	7
II- SUPPORT DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE.....	7
III- ANALYSE PHARMACEUTIQUE DES PRESCRIPTIONS.....	10
IV- OUTILS D'AIDE A L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE.....	13
CHAPITRE II : INFECTIONS BACTERIENNES ET ANTIBIOTIQUES.....	17
I- INFECTIONS BACTERIENNES.....	18
II- NOTIONS GENERALES SUR LES ANTIBIOTIQUES.....	21
CHAPITRE III : AMINOSIDES.....	26
I- DEFINITION ET PHARMACOLOGIE DES AMINOSIDES.....	27
II- ASPECTS THERAPEUTIQUES ET MODALITES D'UTILISATION DES AMINOSIDES.....	36
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	46
CHAPITRE I- MATERIEL ET METHODES.....	47
I- MATERIEL.....	48
II- METHODES.....	50
CHAPITRE II- RESULTATS ET COMMENTAIRES.....	51
CHAPITRE III- DISCUSSION.....	84
CONCLUSION.....	98
RECOMMANDATIONS.....	101
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	103
ANNEXE.....	117
TABLE DES MATIERES.....	123

LISTE DES ABREVIATIONS :

- CHU** : Centre Hospitalier-universitaire
- AHU** : Année Hospitalo- Universitaire
- SFPC** : Société française de pharmacie Clinique
- DCI** : Dénomination commune internationale
- INR** : International Normalizing ratio
- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- ORP** : Observatoires régionaux du pneumocoque
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- IRA** : Infections Respiratoires Aigüe
- HIB** : *Haemophilus influenzae type b*
- LCR** : Liquide Céphalo-rachidien
- CIVD** : Coagulation Intravasculaire Disséminée
- ARN** : Acide Ribonucléique
- CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice
- EPA** : Effet Post-Antibiotique
- IDE** : Infirmier diplômé d'état
- AG** : Aminoglycoside
- ATCD** : Antécédent
- DUJ** : Dose Unique Journalière
- BGN** : Bacille Gram Négatif
- Vd** : Volume de distribution
- NT** : Néphrotoxicité
- Cmax** : concentration plasmatique au pic

- CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice
- Cmin** : Concentration plasmatique résiduelle
- UFR** : Unité de Formation et de Recherche
- CRP** : C- reactive protein
- ECBU** : Examen cytbactériologique des urines
- IV** : Intraveineuse
- IM** : Intramusculaire
- SC** : Sous-cutanée
- AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- RCpharm** : Réunion de concertation pharmaceutique
- SPILF** : Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française
- SSR** : Soins de suite et de Réadaptation
- ONERBA** : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques
- PAS** : Acide para-aminosalicylique
- GTIAM** : Groupe de travail interactions médicamenteuses de l'ANSM
- ECG** : Electrocardiogramme
- HAS** : Haute Autorité de santé
- CMI₅₀** : Concentration Minimale inhibitrice (50) : qui inhibe la croissance visible de 50% de souches bactériennes
- CMI₉₀** : Concentration Minimale inhibitrice (90) : qui inhibe la croissance Visible de 90% de souches de levures étudiées

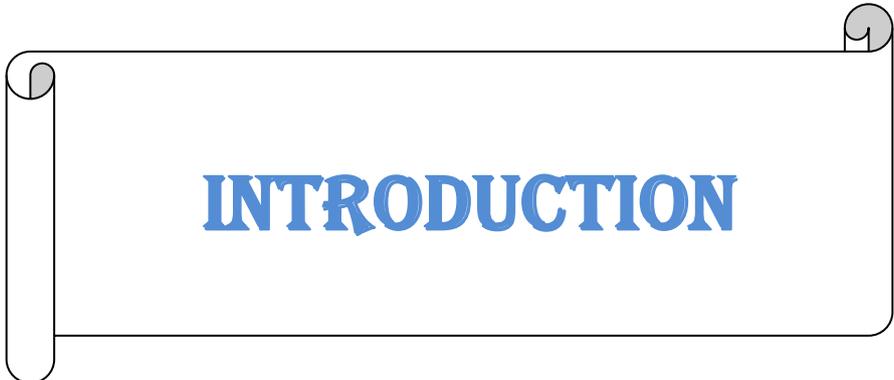
LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse...	15
Tableau II : Description des opinions pharmaceutiques	16
Tableau III: Administration en dose divisée.....	43
Tableau IV: Caractéristiques générales des patients.....	53
Tableau V : Durée du séjour hospitalier.....	54
Tableau VI: Terrains particuliers	55
Tableau VII : Motifs d'hospitalisation.....	56
Tableau VIII : Diagnostics.....	57
Tableau IX: Historique médicamenteux lié aux antibiotiques.....	59
Tableau X : Antibiothérapie initiale.....	60
Tableau XI : Types d'aminosides prescrits en antibiothérapie initiale.....	61
Tableau XII : Autres antibiotiques prescrits en antibiothérapie initiale.....	62
Tableau XIII : Réalisation de la créatininémie au cours de l'antibiothérapie initiale.....	63
Tableau XIV : Nature de l'antibiothérapie.....	64
Tableau XV : Germes identifiés après antibiogramme.....	65
Tableau XVI : Sensibilité du germe à l'aminoside.....	66
Tableau XVII: Sensibilité du germe à autres antibiotiques.....	66
Tableau XVIII : Attitude thérapeutique liée aux aminosides avant antibiothérapie post documentée.....	67
Tableau XIX : Attitude thérapeutique liée aux antibiotiques associés avant antibiothérapie Post-documentée.....	68
Tableau XX : Précision de la posologie des aminosides dans les dossiers.....	68
Tableau XXI : Conformité de la posologie des aminosides.....	69
Tableau XXII : détails sur la posologie des aminosides prescrits.....	70
Tableau XXIII : voie et durée d'administration des aminosides en admission...	70

Tableau XXIV : Modalités d'administration de l'aminoside en admission.....	71
Tableau XXV : Durée entre deux injections (doses divisées).....	72
Tableau XXVI : Durée du traitement avec aminosides.....	73
Tableau XXVII : Durée du traitement avec aminoside en cas d'une durée supérieure à 3 jours.....	73
Tableau XXVIII : Motifs éventuels de la poursuite du traitement au-delà de 72h avec aminosides.....	74
Tableau XXIX : Association des aminosides avec les bêta lactamines.....	75
Tableau XXX : Associations avec les médicaments ototoxiques.....	75
Tableau XXXI : Adaptation posologique des aminosides.....	76
Tableau XXXII : support de l'adaptation posologique des aminosides.....	76
Tableau XXXIII : Réévaluation thérapeutique.....	77
Tableau XXXIV : Réévaluation explicite tracée sur arguments cliniques.....	78
Tableau XXXV : Réévaluation basée sur l'évolution de la fièvre.....	78
Tableau XXXVI : Réévaluation basée sur l'évolution des autres symptômes.....	79
Tableau XXXVII : Réévaluation basée sur arguments radiologiques.....	79
Tableau XXXVIII : Arguments radiologiques.....	80
Tableau XXXIX : Types d'examens radiologiques.....	80
Tableau XL : Réévaluation basée sur arguments biologiques.....	81
Tableau XLI : Types d'examens biologiques.....	81
Tableau XLII : Réévaluation implicite.....	82
Tableau XLIII : Devenir du patient.....	83

LISTES DES FIGURES :

Figure 1 : Mécanisme biochimique de résistance.....	20
Figure 2 : Mécanisme d'action des antibiotiques.....	23
Figure 3 : Principales modifications induites par les aminosides des cellules du tube contourné proximal du rein.....	35
Figure 4 : Diagramme de flux de la population de l'étude	52
Figure 5 : Proportion de patients avec antécédents d'antibiotiques avant admission en hospitalisation.....	58



INTRODUCTION

La découverte et le développement d'antibiotiques efficaces et bien tolérés ainsi que la création de nombreuses stratégies d'antibiothérapie ont conduit à une nette amélioration de la santé des personnes à travers le monde [1].

Dans la lutte actuelle contre la résistance aux antibiotiques, deux types de stratégies sont envisagés, à savoir le développement de nouveaux antibiotiques et l'usage rationnel des antibiotiques existants. Toutefois au cours de ces dernières années, le développement de nouveaux antibiotiques est tellement ralenti que promouvoir leur usage rationnel reste primordial [2]. Ce qui revient à se poser la question de savoir si la qualité de la prescription des antibiotiques tient une place importante dans l'usage rationnel des médicaments.

Le contexte actuel de forte iatrogénie médicamenteuse, de sécurisation du circuit des médicaments et la nécessaire maîtrise des dépenses de santé a favorisé une importante démarche d'amélioration continue de la prise en charge des patients à l'hôpital [3]. Et cela concerne les enfants, couche de la population particulièrement vulnérable aux infections bactériennes, notamment dans les pays tropicaux tels que la Côte d'Ivoire [4].

Des études ont montré que, dans environ 50% des cas, les antibiotiques ne sont pas prescrits correctement par les médecins hospitaliers. La conséquence de cette utilisation inappropriée et excessive des antibiotiques favorise l'émergence de la résistance des bactéries. Une autre étude réalisée à Abidjan sur l'utilisation des antibiotiques en pédiatrie a montré que 20,9% de posologies étaient supra-thérapeutiques et 12,8% de doses étaient insuffisantes [5].

Il y a donc un besoin croissant de comprendre les habitudes de prescription selon les services pédiatriques hospitaliers, afin d'en améliorer la pertinence [6]. Et la problématique de l'utilisation des antibiotiques, en particulier les aminosides, doit être mieux appréhendée dans des groupes de patients à risques tels que les enfants.

Dans ce sens, l'analyse des prescriptions d'antibiotiques peut permettre d'identifier les principaux problèmes d'antibiothérapie chez les enfants.

L'enfant, en particulier le nouveau-né et le prématuré, présentent des particularités importantes à connaître. Chez le nouveau-né, certaines voies de métabolisation sont immatures (déficience en enzymes, défaut de glucuroconjugaison), entraînant une métabolisation imprévisible et une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments [7]. Dans le cas spécifique du prématuré, on observe, par exemple, que le rein est immature à la naissance ; ce qui lui fait courir un risque d'accumulation des médicaments qu'il ne peut éliminer rapidement. En conséquence, la néphrotoxicité des aminosides peut être majorée chez les enfants. De même, la fragilité de l'organe de Corti peut favoriser l'ototoxicité des aminosides chez le nourrisson.

En outre, les médicaments à index thérapeutique étroit sont difficiles à manier ; ce qui pourrait causer un surdosage ou un sous-dosage fréquent [7] chez les enfants. Dès lors, l'utilisation des aminosides doit s'inscrire dans un cadre strict de prescription (indications limitées, schémas d'administration actualisés) et s'accompagner d'une surveillance adaptée [8]. Aussi est-il important de connaître leur modalité d'emploi pour atteindre leur efficacité optimale de manière à limiter leur toxicité rénale et auditive chez l'enfant.

Le choix des aminosides et leur posologie doivent tenir compte de deux facteurs essentiels que sont la nature du germe cible et le coût du traitement (s'ils sont équivalents) ainsi que la sévérité de l'infection à traiter.

A Abidjan, une étude a montré que les aminosides sont utilisés de façon importante en milieu pédiatrique [5]. Ils ont représenté 38%, 31%, 30% et 20% des antibiotiques, respectivement chez les enfants de 0 à 2 ans, 2 à 5 ans, 5 à 10 ans et 10 à 15 ans [5].

Ces données indiquent qu'il est indispensable de comparer les différentes modalités d'utilisation des aminosides, dans les différents services de pédiatrie

dans les trois CHU d'Abidjan, afin d'en tirer des éléments d'optimisation thérapeutique.

Notre étude vise donc à analyser l'utilisation des aminosides en milieu hospitalier pédiatrique à Abidjan. Nos objectifs spécifiques consistent à :

- déterminer le profil des aminosides les plus utilisés en milieu hospitalier pédiatrique à Abidjan ;
- déterminer les spécificités d'utilisation des aminosides selon les services en fonction de différents paramètres (indication, posologies et rythme d'administration, durée du traitement...) ;
- identifier les éléments de suivi thérapeutique et d'adaptation posologique des aminosides utilisés.

Notre travail s'articulera autour de deux grandes parties :

- une première partie, consacrée à la revue de la littérature, a porté sur la prescription médicamenteuse, les infections bactériennes, les antibiotiques en général et en particulier les aminosides.
- une deuxième partie, relative à l'étude pratique, a abordé successivement le matériel, les méthodes d'études, les résultats et commentaires qu'ils suscitent, suivis de la discussion.

Pour finir, nous avons tiré une conclusion et fait des recommandations.

PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

CHAPITRE I : PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE

I- DEFINITION DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE

La prescription d'un médecin, est l'ensemble des recommandations qu'il fait à son malade verbalement ou par écrit (sous forme d'ordonnance) [9]. La prescription médicamenteuse est donc la recommandation écrite comportant les médicaments et leur mode d'utilisation.

La prescription d'antibiotiques doit être le résultat d'une étude méthodiquement menée. Elle ne doit, sous aucun prétexte être systématique devant tout malade fébrile. Car, selon le cas, ces molécules sont inactives sur les maladies virales et les fièvres non infectieuses [10]. Selon AZELE FERRON la décision de prescrire ce traitement doit donc être fondée sur des arguments réels, tirés de l'examen clinique et si nécessaire des examens biologiques ayant permis de mieux établir un diagnostic précis, à défaut une hypothèse diagnostique vraisemblable [11].

La démarche thérapeutique se fait par étapes successives. Il faut répondre aux questions suivantes :

- faut-il prescrire l'antibiothérapie ?
- quel antibiotique choisir ?
- faut-il utiliser une mono antibiothérapie ou une association d'antibiotiques ?
- quelle posologie prescrire ?
- quelle durée de traitement ?
- faut-il considérer les effets secondaires ?

II- SUPPORT DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE

L'ordonnance est le support de la prescription. Elle fournit les renseignements nécessaires à l'analyse de la prescription et à l'information pharmaceutique [12].

Les prescriptions effectuées pendant le séjour du patient et à sa sortie sont des éléments du dossier-patient. Il existe 2 types de support pour la prescription : une version manuscrite ou une version informatisée [13].

La prescription est rédigée après examen du malade et doit comporter [13]:

- les nom et prénom du patient ;

- son sexe et sa date de naissance ;
- si nécessaire son poids (obligatoire pour les enfants) et sa surface corporelle ;
- le cas échéant, la mention d'une grossesse ou d'un allaitement ;
- la qualité, le nom et la signature du prescripteur ;
- l'identification de l'unité de soins ;
- la date et l'heure de la prescription, qu'il s'agisse d'une prescription initiale d'une réactualisation, d'une substitution ou d'un arrêt de traitement ;
- la dénomination commune internationale (DCI) du médicament, son dosage et sa forme pharmaceutique ;
- la voie d'administration ;
- la dose par prise et par 24 heures ;
- le rythme ou les horaires d'administration ;
- pour les injectables, les modalités de dilution, la vitesse et la durée de perfusion, en clair ou par référence à un protocole préétabli ;
- la durée du traitement, lorsque celle-ci est connue à l'avance ou fixée par la réglementation.

Si la prescription est manuscrite, elle doit être rédigée sur un support unique pour toutes les prescriptions et tous les prescripteurs. Ce support doit permettre d'enregistrer l'administration [13]. La prescription orale est proscrite sauf dans le cas de l'extrême urgence. Il existe différents types de prescriptions au cours de l'hospitalisation du patient :

- **La prescription initiale ou d'entrée**

Elle est réalisée par le/les médecins prenant en charge initialement le patient. Lors d'une hospitalisation programmée cette prescription peut être établie lors d'une consultation préalable, dans le respect du délai de validité de la prescription, sinon elle est établie à l'arrivée dans le service. Elle répond à un double contexte : les thérapeutiques nécessitées par la/les pathologies préexistantes du malade et celles liées directement à l'épisode d'hospitalisation.

• Les prescriptions au cours du séjour*✓ Les prescriptions « conventionnelles »*

Elles sont le fait de plusieurs prescripteurs, selon les besoins du malade et selon l'organisation médicale qui définit la répartition des responsabilités et les modalités de permanence et de coordination entre les différents prescripteurs. Au cours du séjour, la prise en charge thérapeutique est continue. Elle fait référence aux antériorités thérapeutiques du séjour et à l'évolution des données cliniques et paracliniques.

✓ Les prescriptions conditionnelles

Une « prescription conditionnelle » est la prescription d'un médicament en dose variable en fonction de l'évaluation d'un ou plusieurs paramètres cliniques et/ou biologiques pour un patient donné.

✓ La prescription dans les situations de détresse vitale (prescription sous forme de protocoles)

Les conduites à tenir (protocoles, procédures) en cas d'extrême urgence sont définies et diffusées à l'ensemble des unités de l'établissement. Des procédures plus spécifiques à certains services peuvent être élaborées si nécessaire. Toutefois, lors de la prise en charge des détresses vitales, les prescriptions peuvent être faites oralement par le médecin présent, puis écrites par lui-même dès que possible.

• La prescription de sortie

Elle reprend et concrétise la stratégie thérapeutique préconisée par le prescripteur et mentionnée dans le compte-rendu d'hospitalisation. Une copie est conservée dans le dossier du patient. La durée de traitement permet la continuité de la prise en charge du patient à son domicile.

L'ordonnance de sortie est remise au patient par le médecin et/ou l'IDE, à ses représentants légaux ou à la personne de confiance qu'il a choisie. Ceci doit être fait suffisamment tôt pour permettre un approvisionnement optimal auprès du pharmacien d'officine et éviter un arrêt momentané du traitement. L'information

orale et écrite donnée au patient pour une bonne observance s'inscrit dans la démarche globale d'éducation thérapeutique du patient. Le médecin et l'IDE s'assurent de la bonne compréhension du patient vis-à-vis des modalités de prise des médicaments ainsi que des signes et symptômes qui doivent l'alerter. La qualité de la prise en charge thérapeutique nécessite que les médicaments prescrits à la sortie soient disponibles au moment du retour à domicile ou du transfert dans l'établissement d'accueil. Ceci est particulièrement important pour les médicaments spécifiques et lorsque la sortie a lieu à des heures et/ou des jours non ouvrables, et/ou que l'autonomie du patient ou de son entourage est limitée. A cet effet, il appartient à l'établissement de santé de mettre en œuvre tous les moyens nécessaires pour assurer la continuité de cette prise en charge thérapeutique. Dans ce cadre, les liens entre les professionnels de santé hospitaliers et les professionnels de santé libéraux (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmier libéral) exerçant ou non dans les structures alternatives à l'hospitalisation sous forme de « réseaux de soins » sont encouragés.

III- ANALYSE PHARMACEUTIQUE DES PRESCRIPTIONS

L'analyse pharmaceutique des prescriptions a pour objectifs d'identifier, de résoudre et de prévenir les problèmes liés à la prise de médicaments ainsi que de contrôler l'aptitude de ces prescriptions à satisfaire les besoins exprimés et implicites du patient. Ce processus d'analyse est mis en œuvre par les pharmaciens. Il consiste en une analyse réglementaire, pharmacothérapeutique et clinique des ordonnances. La finalité de ce processus est d'optimiser le traitement médicamenteux sur le plan de l'efficacité, de la sécurité et de l'économie.

III-1- Analyse réglementaire

Le pharmacien doit vérifier la conformité de l'ordonnance à la réglementation. Manuelle ou informatisée, individuelle, signée par un prescripteur habilité, la prescription doit comporter certaines mentions [14]:

- identification du prescripteur : établissement, service, unité de soins, nom et fonction, spécialité, numéro de téléphone, signature ;
- identification du patient : nom, prénom, sexe, date de naissance, numéro d'identification pour les patients hospitalisés, taille et poids notamment en pédiatrie et en gériatrie. Afin de pouvoir effectuer l'analyse pharmaceutique, les informations suivantes doivent être accessibles. Indications utiles relatives au terrain du patient (régime, insuffisance rénale, allergies...). Pour certains médicaments soumis à prescription particulière, l'indication doit être mentionnée afin de vérifier le suivi des recommandations de pratique clinique et le respect des protocoles.
- identification du ou des médicament(s) (et/ou dispositifs médicaux) : dénomination, forme, dosage, voie d'administration, dose, rythme et fréquence d'administration, durée du traitement.

III-2-Analyse pharmacothérapeutique

Pour réaliser l'analyse pharmacothérapeutique de la prescription, le pharmacien doit :

- disposer des caractéristiques physiopathologiques du patient et connaître son historique médicamenteux c'est-à-dire médicaments prescrits en cas de traitement chronique habituel, automédication, observance, allergie, intolérance à un médicament et effets indésirables observés,
- s'assurer de la cohérence des médicaments prescrits : redondances pharmacologiques, interactions médicamenteuses et incompatibilités physicochimiques,
- vérifier les doses, les rythmes d'administration, la durée du traitement, identifier les effets indésirables et les précautions d'emploi.

L'analyse pharmacothérapeutique se fait avec ou sans système d'aide à l'analyse de la prescription (Thériaque®, Vidal®...) mais nécessite l'exploitation de base de données actualisée sur les médicaments.

III-3-Analyse clinique

Le pharmacien évalue le traitement médicamenteux dans sa globalité. Il recherche une optimisation de traitement par son adéquation avec les caractères physiopathologiques, les facteurs de risque, les pathologies, l'urgence, les examens biologiques...

Il prend en compte le patient et sa thérapeutique médicamenteuse, à la fois dans son historique médicamenteux, dans la mise en place de la stratégie thérapeutique mais aussi dans son suivi et dans son évaluation (efficacité et tolérance) [15]. L'analyse clinique consiste également à prodiguer des conseils au patient afin de s'assurer de l'observance du traitement et du respect des modalités d'utilisation optimales. Les conséquences de la conduite simultanée ou successive de ces 3 analyses sont les suivantes :

- la délivrance *in extenso* du traitement
- le refus de délivrance, argumenté auprès du médecin
- la formulation d'une opinion pharmaceutique visant à corriger et/ou optimiser la prescription médicale suite à la détection d'un problème thérapeutique lié au médicament.
- l'émission d'un conseil thérapeutique directement au patient ou à l'attention des professionnels de santé. Lors de l'analyse pharmaceutique de prescriptions, la constatation d'une anomalie doit impliquer une intervention du pharmacien auprès du prescripteur et/ou des personnes concernées.

III-4-Formulation des interventions pharmaceutiques

Nous évoluons aujourd'hui vers une optimisation de la sécurisation du circuit du médicament grâce à l'action du pharmacien par l'analyse pharmaceutique de prescriptions et les interventions pharmaceutiques qui en découlent. La validation pharmaceutique des prescriptions se caractérise par la formulation d'interventions pharmaceutiques définies comme « toute proposition

de modification de la thérapeutique médicamenteuse initiée par le pharmacien » ou « toute activité entreprise par le pharmacien qui bénéficie au patient » [16].

Plus précisément, l'intervention pharmaceutique analysée comprend deux phases :

- la détection d'un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse
- suivie de l'émission d'une opinion pharmaceutique.

IV- OUTILS D'AIDE A L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE

Il existe différents types d'outils : outils d'aide à la détection des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, outils d'aide à la formulation des interventions pharmaceutiques, outils d'aide à l'identification et à la résolution des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, outils d'aide à la codification des actes pour l'évaluation des activités.

III-1- Outil de recueil et de classification des interventions pharmaceutiques

La première classification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse a été proposée par Strand et al dès 1990[17]. Cette classification a évolué et beaucoup de pays l'ont modifiée en fonction de leurs spécificités : Barber (1997, Royaume-Uni), Mutnick (1997, Etats-Unis), Weidle (1999, Etats-Unis), et Galindo (2003, Espagne) [18]. En France, suite au constat de l'absence de standardisation et donc d'une difficulté de mise en commun des données, un outil de recueil et de classification des interventions pharmaceutiques a été élaboré par le groupe de travail « standardisation et valorisation des activités de pharmacie clinique » de la Société Française de Pharmacie Clinique, coordonné par Ornella CONORT et Michel JUSTE [19]. Cet outil permet donc de recueillir et de codifier les problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse, les opinions pharmaceutiques émises, les familles de médicaments concernées, le devenir de l'intervention. Cet outil comporte une fiche d'intervention pharmaceutique et deux tableaux explicatifs d'aide à la codification.

- description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

- description des opinions pharmaceutiques
- support des interventions pharmaceutiques

La fiche SFPC permet de saisir les informations suivantes:

- caractéristiques du patient
- type de service d'hospitalisation
- identification du problème lié à la thérapeutique médicamenteuse, en sélectionnant l'un des dix items et sous items proposés
- type d'opinion pharmaceutique émise, en choisissant parmi les sept codifications proposées
- identification du médicament à l'origine de l'intervention
- devenir de l'intervention, selon trois possibilités : acceptation, refus ou non renseigné
- une case « détail de l'intervention » permettant de préciser les éléments pertinents en relation avec le problème dépisté. Elle est le support des interventions pharmaceutiques.

Tableau I : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse [19]

	PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1	Non-conformité aux référentiels ou Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Non-conformité du choix de médicament au livret thérapeutique</i> : Il existe un équivalent au livret thérapeutique. - <i>Non-conformité du choix du médicament aux différents consensus</i> : Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. - <i>Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament</i> : Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.
1.2	Indication non traitée	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.</i> - <i>Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert</i> - <i>Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication</i> - <i>Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.</i>
1.3	Sous-dosage	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Posologie infra-thérapeutique</i> : le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps). - <i>La durée de traitement est anormalement raccourcie.</i> (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours).
1.4	Surdosage	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Posologie supra-thérapeutique</i> : * Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. * Il existe une accumulation du médicament. - <i>Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance.</i> (Ex : Doliprane® et Di-antalvic®).
1.5	Médicament non indiqué	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Un médicament est prescrit sans indication justifiée.</i> - <i>Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage</i> (Ex : antibiothérapie sur 15 jours). - <i>Prescription de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique</i> (Ex : Josi® et Xatral®).
1.6	Interaction	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante</i> - <i>D'après le GTIAM de l'AFSSAPS</i> : Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée. - <i>Interaction publiée mais non validée par le GTIAM de l'AFSSAPS.</i> (préciser les références bibliographiques).
1.7	Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie.</i> Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.
1.8	Voie et/ou administration inappropriée	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée</i> : - <i>Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente</i> - <i>La méthode d'administration n'est pas adéquate</i> (reconstitution, dilution, manipulation, durée). - <i>Mauvais choix de la forme galénique.</i> - <i>Libellé incomplet</i> (absence de dosage...) - <i>Plan de prise non optimal</i> (répartition horaire et moment).
1.9	Traitement non reçu	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables</i> : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion - <i>Problème d'observance.</i>
1.10	Monitoring à suivre	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant pour son traitement</i> : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)

Tableau II : description des opinions pharmaceutiques [19]

	INTERVENTION	DESCRIPTIF
2.1	Ajout (prescription nouvelle)	<i>Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.</i>
2.2	Arrêt	<i>Arrêt d'un médicament d'un patient <u>sans</u> substitution</i>
2.3	Substitution/échange	<i>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</i> - Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décision liée à un marché) ou thérapeutique (formulaire local). - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé. - L'alternative est mieux adaptée au patient.
2.4	Choix de la voie d'administration	- Relais voie injectable / voie orale : . Alternative thérapeutique d'un produit différent à efficacité équivalente et passage voie injectable vers la voie orale. . Alternative voie injectable vers voie orale du même produit avec efficacité conservée. - <i>Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.</i>
2.5	Suivi thérapeutique	- Suivi INR, kaliémie, suivi clinique, suivi cinétique... - <i>Demande / arrêt du dosage d'un médicament.</i> - <i>Demande / arrêt prélèvement biologique.</i>
2.6	Optimisation des modalités d'administration	- <i>Plan de prise :</i> . Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. . Conseil de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...) - <i>Précision des modalités d'administration ou du libellé (dosage...)</i> (Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion...).
2.7	Adaptation posologique	- <i>Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (Clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique.</i> - <i>Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.</i> - <i>Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.</i>

CHAPITRE II : INFECTIONS BACTERIENNES ET ANTIBIOTIQUES

I- INFECTIONS BACTERIENNES

I-1-Définition

L'infectiologie est la branche de la médecine qui concerne les maladies infectieuses. Suivant le type de germe, on parle de bactériologie, virologie, parasitologie ou de mycologie. Les pathologies infectieuses se définissent comme étant un envahissement de l'organisme par des agents infectieux (bactéries, virus, champignons et parasites) responsables de maladies dont les manifestations cliniques varient d'un organisme à un autre [20].

I-2-Epidémiologie des résistances des bactéries aux antibiotiques

I-2-1-Définitions

L'antibiotique est une substance chimique qui a le pouvoir de s'opposer à la multiplication des germes microbiens en inhibant leur multiplication (*effet bactériostatique*) ou en les détruisant (*effet bactéricide*) [21].

Une bactérie est dite résistante à un antibiotique lorsque les taux nécessaires à inhiber sa croissance *in vitro* sont supérieurs aux taux qui peuvent être couramment atteints *in vivo*. On parle alors de résistance bactérienne quand un micro-organisme s'adapte au milieu et réussit à modifier son métabolisme pour continuer à se développer en présence de l'antibiotique qui devrait le détruire. Il existe deux types de résistance : la résistance naturelle et la résistance acquise. Naturelle, elle est inscrite dans le génome de l'espèce ou acquise à la suite de modification génétique chez certaines souches. La résistance bactérienne s'explique par différents mécanismes qui aboutissent schématiquement à des situations différentes [22] :

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

lactamines sont des bêta-lactamases qui ouvrent le cycle bêta-lactame ; certaines hydrolysent surtout les Pénicillines (Pénicillinases), d'autres les Céphalosporines (Céphalosporinases). Les Aminosides sont inactivés par diverses phosphorylases, adenyases et acétylases. Le chloramphénicol par des acétylases, les Streptogramines par une hydrolase et une acétylase.

- Dans d'autres cas, la bactérie est capable de croître en présence de l'antibiotique non modifié. Ceci recouvre des faits différents, souvent encore mal connu, de trois types principaux :

- Non pénétration de l'antibiotique dans la bactérie ; il n'atteint pas son site d'action, ceci résulte d'une imperméabilité des membranes bactériennes à l'antibiotique, conséquences parfois de la modification des porines impliquées dans la pénétration ;
- Particularité de structure du site d'action conditionnant un manque d'affinité pour l'antibiotique, qui ne se fixe pas sur lui ;
- Développement d'une autre voie métabolique, suppléant la voie métabolique inhibée par l'antibiotique (uniquement dans le cas de la résistance acquise). Beaucoup de ces phénomènes de résistances intrinsèques sont donc liés au mode d'action de l'antibiotique considéré, au contraire de l'inactivation enzymatique ; ce type de résistance va quelque fois jusqu'à la dépendance. Ceci a été étudié surtout avec la streptogramine. Il est en effet possible de sélectionner au laboratoire des souches qui non seulement sont résistantes à la streptomycine, mais encore sont incapables de croître en l'absence de cet antibiotique ; si l'on supprime la streptomycine du milieu, on n'obtient pas de culture: il y a des bactéries toxicomanes.

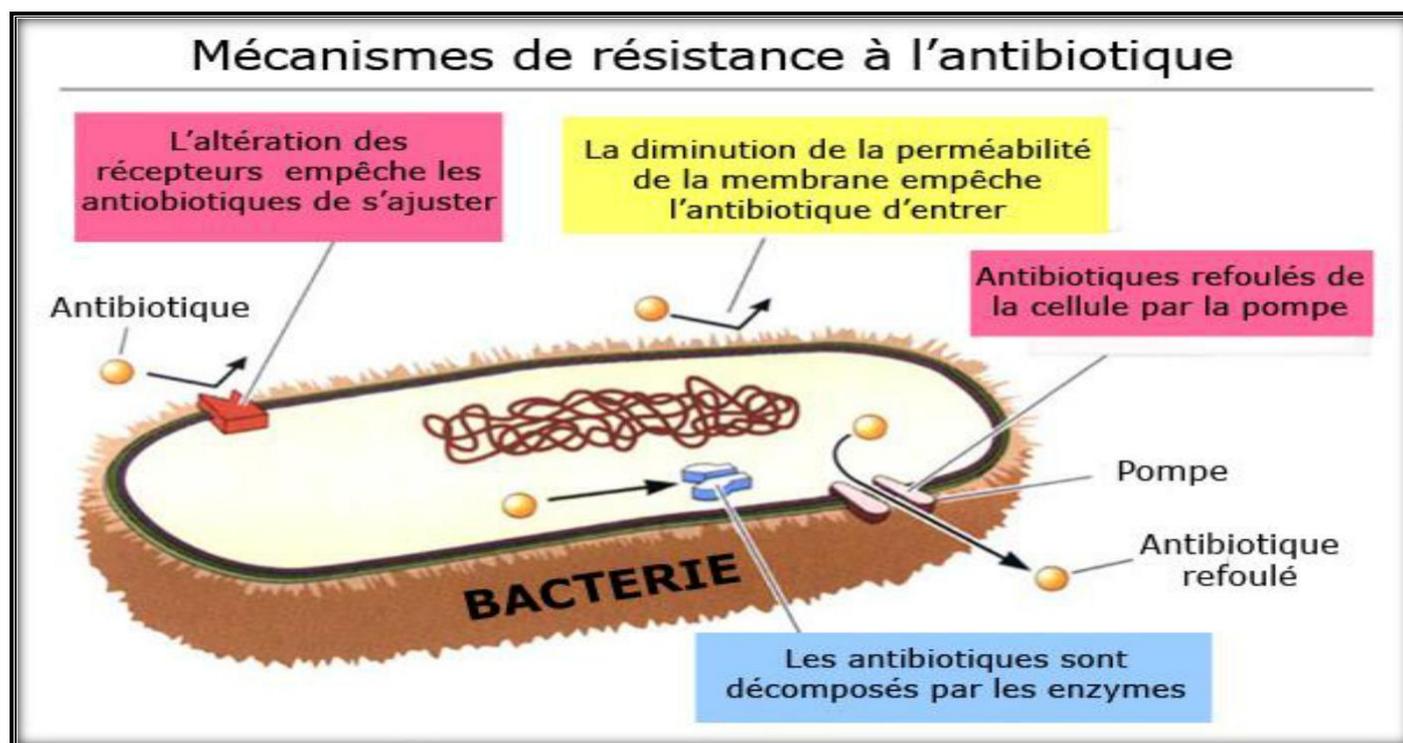


Figure 1: Mécanismes biochimiques de résistance [23].

I-2-2- La résistance naturelle

Certaines bactéries ont la capacité naturelle de se développer en présence de certains antibiotiques : c'est la résistance naturelle qui définit le spectre d'activité théorique qui est l'ensemble des germes sensibles à l'antibiotique. Les bactéries à Gram négatif résistent naturellement à la pénicilline G.

I-2-3- La résistance acquise

Il peut arriver que certaines bactéries sensibles à un antibiotique ou à une famille d'antibiotiques au départ, deviennent résistantes à celui-ci : c'est la résistance acquise qui définit le spectre d'activité clinique. Elle n'apparaît que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible. Des souches de staphylocoques normalement sensibles à la pénicilline, peuvent devenir résistantes à celle-ci par suite de production d'une enzyme (la pénicillinase) qui hydrolyse le noyau bêta-lactame rendant ainsi la molécule inactive. Dans tous les cas la résistance est gouvernée par des gènes localisés, soit au niveau des chromosomes, soit au niveau des plasmides. Les plasmides sont des fragments d'ADN que

certaines bactéries ont à côté de leur chromosome. Ils sont transférables d'une bactérie à l'autre.

Les chromosomes peuvent être l'objet d'une mutation rendant la bactérie résistante à des antibiotiques. L'acquisition de plasmides résistants également peut conférer une résistance à la bactérie qui reçoit. Ce mode de résistance est le plus redouté.

II- NOTION GENERALE SUR LES ANTIBIOTIQUES

II-1- Définition

Selon WAKSMAN, inventeur de la Streptomycine en 1943, on désigne sous le vocable d'antibiotiques "toutes substances chimiques produites par des micro-organismes ou reproduites par synthèse totale ou partielle capables d'inhiber le développement et ou de détruire les bactéries et autres micro-organismes, " responsables d'infection chez l'homme ou l'animal ". Cette définition est considérée actuellement comme un peu trop stricte et on lui préfère l'énoncé suivant : on appelle antibiotique "tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique élevé dont l'activité se manifeste à très faible dose, d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des micro-organismes ou même de certaines cellules des êtres pluricellulaires"[24].

II-2-Historique

L'antagonisme entre moisissures et microbes a été observé en 1877 par PASTEUR et JOUBERT, puis par TYNDALL. En 1897, DUCHESNE a suggéré son utilisation en thérapeutique. En 1929, FLEMING a noté l'inhibition de la croissance d'une colonie de staphylocoques dorés en présence d'une culture de *Penicillium*, et découvrit la pénicilline. Mais il a fallu attendre les années 40, à la suite des travaux de chercheurs de l'université d'OXFORD avec FLOREY, CHAIN, HEATHLEY, ABRAHM pour que la pénicilline soit utilisée en thérapeutique.

Dans la ligne des recherches d'EHRLICH sur les propriétés trypanocides des colorants (1905), qui ont valu à son auteur d'être considéré comme le fondateur de la chimiothérapie anti-infectieuse. C'est en Allemagne que DOMAGK avait proposé en 1935 l'utilisation du Prontosil (colorant rouge) pour traiter les affections streptococciques. A l'institut Pasteur de Paris, J. et M.T. TREFOUEL avaient montré en 1936 que le véritable agent actif *in vivo* était un métabolite, le sulfanilamide. Alors commence l'ère des sulfamides qui, pendant plus de dix ans, seront l'arme principale de la thérapeutique anti-infectieuse. Partant des travaux de DUBOS, qui isola en 1939 la toxine des cultures de *Bacillus brevis*, WAKSMAN recherche de son côté des antibiotiques dans la flore tellurique; et découvrit en 1943 la streptomycine. D'autres prospections systématiques des sols permirent d'isoler à partir des champignons du genre *Streptomyces* de nombreux antibiotiques du groupe des aminosides, phénicolés, cyclines, macrolides, rifamycines.... Actuellement, l'apparition de nombreuses souches de germes résistantes oblige à poursuivre inlassablement la recherche de nouveaux antibiotiques efficaces [25].

II-3- Mécanismes d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent sur les micro-organismes par plusieurs mécanismes dont certains sont connus [24]:

- sur la paroi bactérienne,
- sur la membrane cytoplasmique,
- sur les acides nucléiques,
- sur le métabolisme intermédiaire.

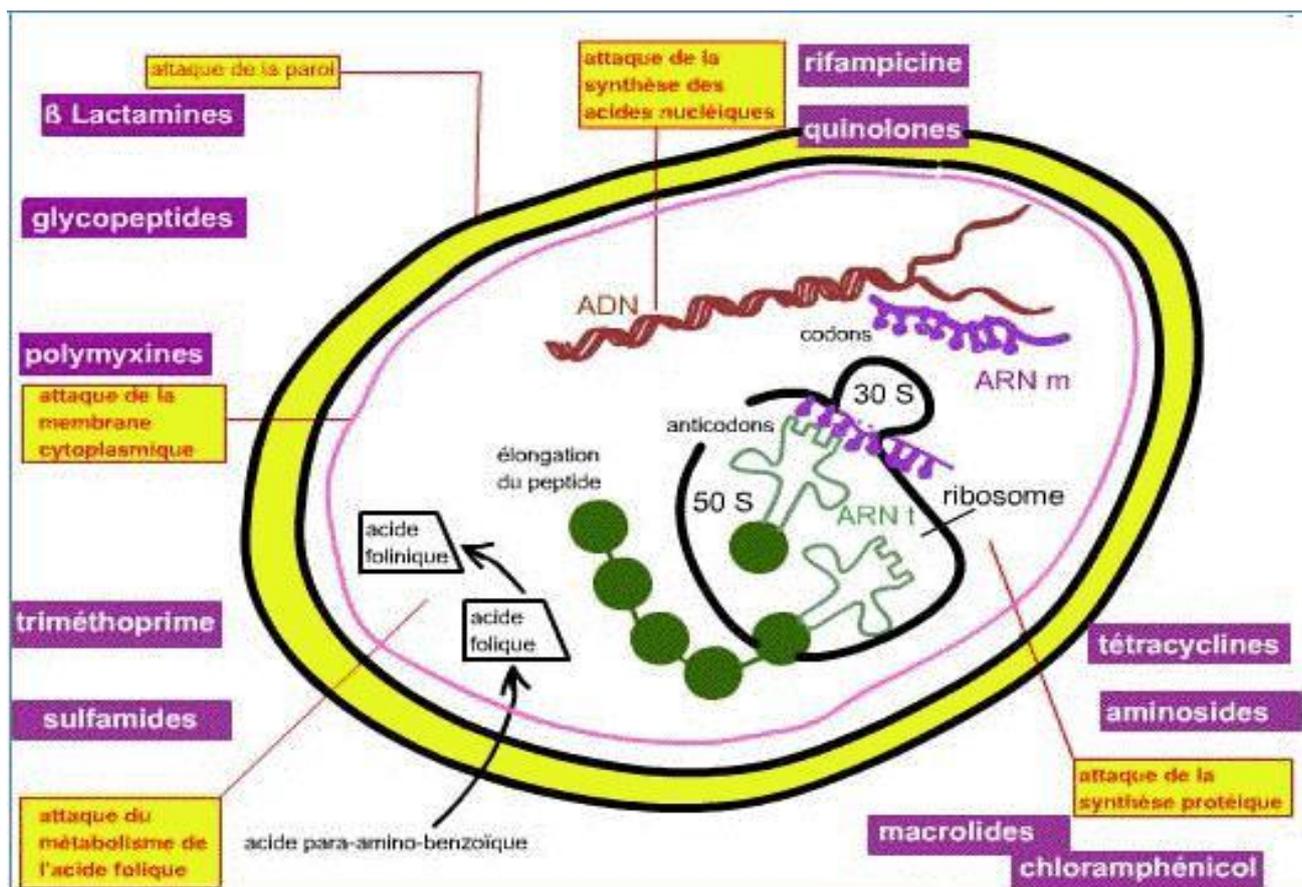


Figure 2 : Mécanismes d'action des antibiotiques [26]

II-3-1- Action sur la paroi bactérienne

La synthèse des mucopeptides de la paroi bactérienne est perturbée par l'inhibition de certaines enzymes : peptido-glycane-synthétase, transpeptidase, etc. Les bêta-lactamines, la cyclosérine, la bacitracine, la vancomycine agissent par ce mécanisme de préférence sur les bactéries jeunes dont la paroi est en cours d'édification. Les cocci gram (+) dont la paroi est riche en mucopeptides sont plus sensibles que les cocci gram (-) [24].

II-3-2- Action sur la membrane cytoplasmique

Certains antibiotiques se fixent sur les phospholipides de la membrane cytoplasmique, entraînant une altération de la perméabilité de cette membrane. Ils opèrent comme les agents tensioactifs cationiques. Les constituants cellulaires vitaux s'échappent du cytoplasme bactérien, ce qui provoque la mort de la cellule.

La polymyxine, la colistine, la bacitracine, la tyrothricine, qui sont des polypeptides cycliques à caractère basique, agissent par ce mécanisme [24].

II-3-3- Action sur la réplication de l'ADN

L'actinomycine D, les rifamycines, l'acide nalidixique perturbent la réplication de l'acide désoxyribonucléique [24].

II-3-4- Action sur la traduction de l'ARN messenger

L'ARN messenger ou l'ARN de transfert sont les cibles des antibiotiques et les mécanismes de traduction de l'ARN messenger sont troublés. La streptomycine et les autres aminosides se fixent sur les deux sous-unités ribosomales 30S et 50S, alors que les tétracyclines, le chloramphénicol les macrolides interviennent de diverses manières sur la sous-unité ribosomale 50 S [24].

II-3-5- Action sur le métabolisme intermédiaire

Les sulfamides, le PAS, le triméthoprime et l'isoniazide inhibent respectivement les systèmes enzymatiques suivants:

- dihydrofolate synthétase,
- dihydrofolate réductase,
- mycolate synthétase [24].

II-4- Sensibilité aux antibiotiques

Il faut distinguer la sensibilité du germe *in vitro* et *in vivo*. Certains antibiotiques ont une pharmacocinétique qui ne leur permet pas d'atteindre les germes dans les foyers infectieux de certains organes ou tissus. Il s'agit des mécanismes de résorption, de diffusion, de transformation et d'élimination des antibiotiques dans l'organisme de l'hôte. Peu d'antibiotiques sont capables de traverser la barrière hémoméningée et donc d'être utiles dans les méningites, affections redoutables chez l'enfant. Certains germes sont plus sensibles à certains antibiotiques qu'à d'autres: Cocci-gram(+) sensibles à la pénicilline G, Salmonelles

sensibles au chloramphénicol, etc. En recherchant les germes sensibles, on établit le spectre d'activité de l'antibiotique [24 ; 27].

II-5-Association des antibiotiques

Les associations d'antibiotiques peuvent avoir trois buts:

- élargissement du spectre,
- obtention d'une synergie et d'une bactéricidie plus rapide,
- diminution du risque d'émergence de souches résistantes [28].

II-6- Critères de choix des antibiotiques

Le choix optimal d'un antibiotique dépend:

- de la ou des bactéries responsables de l'infection et de leur sensibilité aux antibiotiques ;
- du site de l'infection, l'antibiotique choisi devant y pénétrer suffisamment.
- du malade dont l'état et les antécédents peuvent contre-indiquer certains produits ou nécessiter des adaptations de posologie ;
- des caractéristiques des molécules, en particulier leur tolérance et leur pharmacologie, une concentration élevée et prolongée des antibiotiques au niveau des sites infectés étant nécessaire ;
- de l'expérience clinique du prescripteur ;
- du coût, en effet certains antibiotiques coûtent très cher [28].



CHAPITRE III : AMINOSIDES

I- DEFINITION ET PHARMACOLOGIE DES AMINOSIDES

I-1- Définition

En 1915, Waksman isole un champignon, l'*Actinomyces griseus* [29], qui prendra en 1943 le nom de *Streptomyces griseus*. En 1932, il fut chargé par l'American National Association de comprendre le mécanisme de la destruction rapide du bacille tuberculeux dans la terre. Il rapporte cette instabilité du bacille à l'action antagoniste d'autres microbes également présents dans le sol. Waksman propose le terme « antibiotique » pour définir une substance antibactérienne produite par un microbe et antagoniste d'un autre microbe ; simultanément, il développe une série de tests afin d'isoler de nouveaux antibiotiques. Une première molécule provenant de l'*Actinomyces griseus*, l'actinomycine, se révèle toxique. En 1944, les cultures effectuées par l'un de ses assistants, Albert Schatz, aboutissent à une nouvelle molécule à partir de l'actinomycine de 1915. Le produit est administrable à l'homme et enrichi d'une activité antibiotique *in vitro*. Waksman, Schatz et l'un de leurs collaborateurs, Bugie, démontrent l'efficacité de ce nouveau produit, la streptomycine, sur plusieurs bactéries, dont le bacille tuberculeux. Waksman participe à sa caractérisation biochimique et à son développement clinique. Schatz est le premier auteur de la publication princeps [30], et cosigne avec Waksman un autre article cette même année 1944 [31]. En 1952, Waksman reçoit le prix Nobel pour cette découverte importante [32]. En 1949, la néomycine est isolée du champignon portant le nom de *Streptomyces fradiae* [33], rapidement suivie par la kanamycine à partir du *Streptomyces kanamycetus* en 1957[34]. En 1963, la gentamicine est isolée de l'actinomycète *Micromonospora purpurea* [35]. La nétilmicine, introduite en 1976, est un dérivé semi-synthétique de la sisomicine venant aussi d'une espèce de *Micromonospora* [36]. La tobramycine a été produite à partir du *Streptomyces tenebrarius* en 1967 [37], et l'amikacine qui fut introduite en 1972, est un dérivé semi synthétique de la kanamycine [38]. Les aminosides dérivés de *Streptomyces* s'écrivent avec un « y » « -mycine ». Ceux dérivés d'*Actinomyces* s'écrivent avec un « i » « -micine ». La gentamicine, tobramycine,

nétilmicine et pour finir l'amikacine sont utilisées dans le traitement des sepsis sévères alors que la streptomycine a plus sa place dans le traitement de la tuberculose.

I-2- Classification

Les aminosides, également appelés aminoglycosides, ou amino-cyclidols sont constitués de sucres aminés dérivés du noyau 2 doxy streptamine et élaborés par des actinomycètes (amikacine, tobramycine) ou des *micromonospora* (gentamicine). On peut les classer en deux groupes [39]:

✓ Naturels

- Streptomycine (antituberculeux) IV
- Kanamycine (réservé à l'exportation) IV
- Gentamicine IV
- Néomycine (trop toxique par voie orale ou parentérale) local
- Tobramycine IV ou nébulisation
- Micronomicine collyre
- Soframycine local

✓ Hémi-synthétiques

- Amikacine IV
- Nétilmicine IV
- Iséпамycine IV
- Spectinomycine (apparenté aux aminosides utilisé dans le traitement des gonococcies) IM.

I-3- Structure

Les aminosides sont composés de deux à cinq unités de sucres (glucide) substitués par des fonctions amine (-NH₂), ce qui constitue l'origine de leur dénomination (amino → amine, glycoside → sucre). La plupart d'entre eux sont construits autour d'un noyau central commun, constitué de 2-désoxystreptamine et de glucosamine. Cette structure minimale correspond à l'antibiotique néamine ou

néomycine A. La plupart des aminosides utilisés en clinique comportent d'autres sucres aminés, substitués soit en position 4, soit en position 5 du cycle désoxystreptamine. On a ainsi deux familles d'aminosides :

- Les aminosides 4,6 disubstitués, tels que la kanamycine, la gentamicine ou l'amikacine
- Les aminosides 4,5 disubstitués, tels que la néomycine ou la ribostamycine [39].

I-4- Mécanisme d'action

Les aminosides traversent passivement la paroi de la bactérie, puis la membrane cytoplasmique. Cette seconde phase est active et peut expliquer la résistance des bactéries anaérobies par absence de métabolisme oxydatif et lors de conditions physico-chimiques locales défavorables. Les aminosides se fixent ensuite sur la sous-unité 30S du ribosome, entraînant une altération de la synthèse des protéines responsables notamment des phénomènes de mort cellulaire. Ils agissent également sur d'autres cibles (sous-unité 50S, membrane, ADN, ARN...) et provoquent une désorganisation de la membrane bactérienne, des modifications du transport d'électrons, une altération de la synthèse de l'ADN et une dégradation non spécifique de certains ARN [39].

I-5- Spectre d'activité

Les aminosides agissent en inhibant la synthèse protéique des bactéries par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome. Ce sont des antibiotiques dotés d'une bactéricidie rapide à large spectre [40]. Ils sont actifs *in vitro* sur :

- les bacilles à Gram négatif aérobies : entérobactéries, les différentes espèces d'acinetobactérie et *Pseudomonas aeruginosa* ;
- Les cocci à Gram positif aérobies : essentiellement les staphylocoques, alors que les entérocoques et les streptocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau;
- Les bacilles à Gram positif aérobies : *Listeria monocytogenes*, corynébactéries.

- Ils sont en revanche inactifs sur les bactéries anaérobies strictes et sur *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia*.

La gentamicine, la nétilmicine, la tobramycine et l'amikacine ont une activité microbiologique et des paramètres pharmacocinétiques proches. L'amikacine a des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus élevées, compensées par des concentrations sériques plus élevées. Il existe cependant quelques différences au niveau des spectres d'activité [41]:

- Cocci à Gram positif : la gentamicine et la nétilmicine sont les molécules les plus régulièrement actives ;
- Entérobactéries : l'amikacine est le seul aminoside actif sur *Providencia* spp, alors que la tobramycine a une activité diminuée sur *Serratia marcescens*. Les souches productrices de β lactamases à spectre élargi (BLSE) présentent une sensibilité globale à la gentamicine et à l'amikacine, variable selon l'espèce, de l'ordre de 50 à 60 %
- *Pseudomonas aeruginosa* : la tobramycine est celle qui présente le pourcentage de résistance le plus bas. Mais, cette résistance est le plus souvent de haut niveau (résistance enzymatique) non accessible à une augmentation de la posologie. À l'inverse, bien que plus fréquente, la résistance à l'amikacine est souvent de bas niveau (résistance par efflux) et accessible à une augmentation de posologie.
- *Acinetobacter baumannii*: la tobramycine et l'amikacine sont les aminosides les plus fréquemment actifs.

I-6-Pharmacocinétique

Les aminosides sont des molécules polarisées, très hydrosolubles, peu liposolubles, éliminées sans métabolite par les reins, sans sécrétion biliaire ni digestive. La diffusion tissulaire est très limitée, à l'exception du poumon où le rapport concentration tissulaire/sérique est de 1/1, et du rein où il est de 2 à 3/1. La

diffusion est médiocre dans le liquide céphalorachidien (1/10), même en cas d'inflammation ne permettant pas d'obtenir des taux efficaces. Leurs propriétés pharmacocinétiques sont comparables et caractérisées par un faible volume de distribution (Vd) de l'ordre de 0,3 à 0,4 l/kg, une fixation aux protéines de l'ordre de 20 % et une demi-vie d'élimination d'environ deux heures chez les sujets à fonction rénale normale. Il existe une phase d'élimination tardive (> 20 heures) par accumulation dans le cortex rénal. Le pic sérique apparaît 30 minutes après la fin de l'injection intraveineuse. Celui-ci varie selon un modèle tricompartimental : distribution (1/2 vie de 0,2 à 0,4 heure), élimination précoce (2 heures) et élimination tardive (> 20 heures) responsable de la toxicité [39].

I-7-Pharmacodynamie

I-7-1- Effet bactéricide concentration dépendant

Elle est concentration-dépendante, intense, rapide, et indépendante d'un effet inoculum [42]. L'effet évolue en trois phases : bactéricidie rapide dans la première heure suivant l'injection, puis apparition d'une phase de résistance adaptative pendant laquelle les bactéries, en particulier les bacilles à Gram négatif, entament une période dite réfractaire pendant laquelle la bactéricidie est beaucoup plus lente. Enfin, une phase de décroissance bactérienne peut être observée lorsque la bactérie est de sensibilité diminuée et que la dose d'aminoside est trop faible. L'utilisation de posologies plus élevées et l'augmentation de l'intervalle entre les doses sont un moyen efficace de préserver l'activité bactéricide. Leur activité est diminuée en anaérobiose, par un pH acide et par la présence de débris cellulaires (pus +++). En revanche, ils gardent une activité bactéricide sur les bactéries quiescentes et leur activité n'est pas modifiée si la densité bactérienne est importante (absence d'effet inoculum). Le caractère « concentration-dépendant » de la bactéricidie a été validé en clinique par les travaux de Moore et coll. [43] qui montrent que l'effet clinique dépend du ratio de la concentration maximale obtenue au pic sur la CMI (C_{max}/CMI). L'efficacité est maximale si C_{max}/CMI est supérieur ou égal à 8 à 10. Ce travail, qui portait sur 236 patients ayant une infection à BGN traitée en association

avec une β lactamase, a été confirmé par d'autres travaux [44]. Il a également été montré, dans l'un de ces travaux, que plus le ratio C_{max}/CMI de la première injection était élevé, plus la probabilité de guérison au septième jour augmentait [44].

I-7-2- Effet post-antibiotique

L'effet post-antibiotique (EPA) est défini comme la persistance d'une activité inhibitrice alors que la concentration d'antibiotique a diminué sous le seuil de la CMI. L'EPA des AG est prolongé, de l'ordre de deux à quatre heures *in vitro*, mais quatre à dix fois plus longue *in vivo* [45 ; 46]. Il autorise l'espacement des injections sans craindre de recroissance bactérienne [42].

I-7-3- Résistance adaptative

Il existe un phénomène de résistance adaptative qui se caractérise par une augmentation marquée des CMI, une diminution de la vitesse de bactéricidie et une réduction de la durée de l'EPA, dès le premier contact entre une bactérie et un aminoside. Ce phénomène est réversible en 24 heures et nettement moins marqué, si on augmente l'intervalle entre les injections. Il a été observé principalement chez le *Pseudomonas aeruginosa* et l'*Escherichia coli*, mais il a également été retrouvé plus récemment chez les staphylocoques [47 ; 48].

I-8- Mécanisme de résistance acquise

L'incidence des résistances est très variable suivant le site géographique, l'année étudiée et le niveau de prescription. Trois mécanismes principaux sont impliqués dans la résistance aux aminosides [49]:

- ✓ L'inactivation enzymatique est le mécanisme le plus fréquent. Il existe trois classes d'enzymes. Chacune peut inactiver plusieurs aminosides et une même bactérie peut sécréter plusieurs enzymes. Le niveau de résistance est variable, allant de la conservation d'une activité bactériostatique à un haut niveau de résistance [50], nécessitant une lecture interprétative de l'antibiogramme. Cette

résistance se transmet par des plasmides ou des transposons, pouvant provoquer des épidémies intra hospitalières.

- ✓ L'altération de la cible ribosomale, d'origine chromosomique, confère une résistance de très haut niveau. Elle est rare et pose donc peu de problème en pratique.
- ✓ Le défaut de perméabilité cellulaire, également d'origine chromosomique, confère une résistance croisée à tous les aminosides et à d'autres antibiotiques. Il est rencontré en particulier chez le staphylocoque et le *Pseudomonas*.

I-9-Risque rénale des aminosides

I-9-1- Insuffisance rénale

L'incidence de la néphrotoxicité des aminosides est difficile à estimer. Elle était de 10% dans les années 1980 et a probablement diminué, du fait d'une meilleure connaissance de ces antibiotiques et des facteurs de risques associés.

I-9-2- Physiopathologie

La toxicité rénale des aminosides est liée au stockage d'une proportion faible mais non négligeable de la dose administrée d'aminoside (5%) dans les cellules du tube proximal rénal après la filtration glomérulaire [50 ; 51 ; 52]. Après une injection IV, ils se fixent dans un premier temps sur la bordure en brosse de l'épithélium tubulaire proximal, au niveau de récepteurs à haute capacité de fixation à savoir des phospholipides acides et notamment la phosphatidyléridine. Rapidement après et de façon saturable, les aminosides sont transférés par la mégaline, une protéine transmembranaire, avec laquelle ils sont internalisés dans les endosomes puis dans les lysosomes [53]. La mégaline est exprimée dans les tubules rénaux mais aussi dans d'autres types de cellules d'épithéliums spécialisés type épithélium de l'oreille interne. Entre le début du traitement et le sixième jour, il apparaît progressivement une altération morphologique et fonctionnelle des lysosomes avec notamment une accumulation de corps lipidiques (corps myéloïdes) qui aboutit à une lyse avec largage d'enzymes lysosomales dans le

cytoplasme [54]. À partir du septième jour, les lésions sont constituées : souffrance des cellules tubulaires, puis dégénérescence et nécrose des cellules tubulaires. Ces phénomènes retentissent sur la filtration glomérulaire. Secondairement, il existe une régénération cellulaire et une prolifération tubulaire, ce qui explique que dans la majorité des cas l'insuffisance rénale est réversible.

I-9-3- Caractéristiques sémiologiques de la néphropathie

Sa survenue est particulièrement insidieuse. Au départ, une polyurie peut être constatée de façon inconstante. Cette dernière peut évoluer vers une insuffisance rénale oligoanurique dans de rares cas. C'est en fait, bien souvent devant l'élévation de la créatinine sanguine que l'on découvre l'atteinte rénale. Celle-ci apparaît entre le 5ème et le 8ème jour de traitement. A cette date on peut dépister une faible protéinurie souvent de type tubulaire, accompagnée parfois d'une leucocyturie. L'augmentation de certaines enzymes urinaires traduit l'atteinte préférentielle de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales [55]. Ces enzymes sont : l'alanine aminopeptidase et la N-acetyl- β -D-glucosaminidase. Il est aussi constaté une diminution de la réabsorption tubulaire de la β_2 micro-globuline. Très vite l'urée et la créatinine sanguines augmentent, traduisant la chute de la filtration glomérulaire.

I-9-4- Histologie

Les aminosides entraînent une nécrose tubulaire, habituellement limitée aux tubes contournés proximaux. La lésion la plus précoce visible en microscope électronique est une augmentation du nombre et de la taille des lysosomes contenant des phospholipides appelés corps myéloïdes. Ces anomalies lysosomiales ne sont pas toujours associées à une nécrose cellulaire et à une insuffisance rénale. De plus, elles ne sont pas spécifiques de la toxicité des aminosides et peuvent se voir dans d'autres tissus et avec d'autres toxiques. A un stade plus avancé, on note un gonflement des mitochondries et une diminution ou une perte de la bordure en brosse des cellules épithéliales proximales. Au

microscope optique, les tubes ont perdu leur bordure en brosse, l'épithélium tubulaire est en partie nécrosé et les lumières de certains tubes sont élargies, encombrées de débris cellulaires (figure 3).

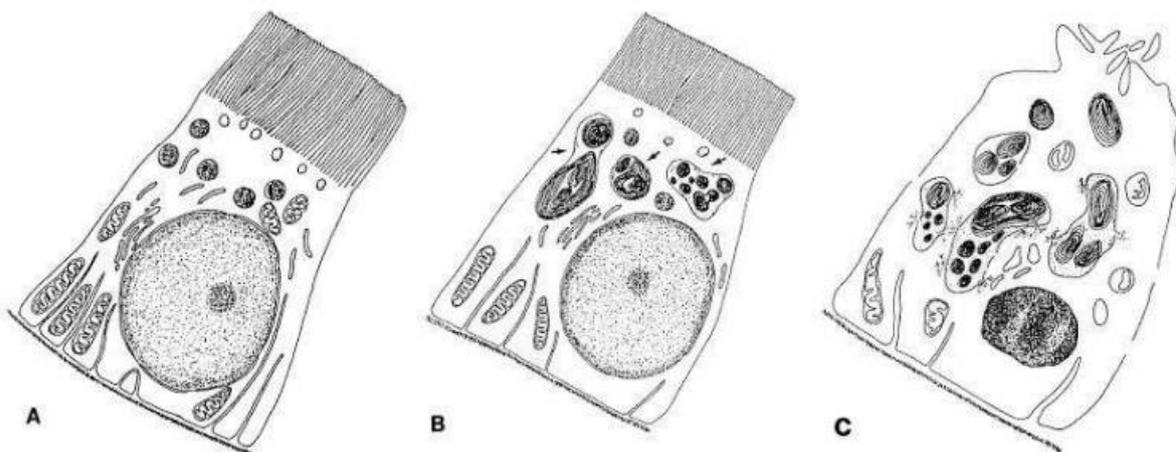


Figure 3: Principales modifications induites par les aminosides dans les cellules du tube contourné proximal du rein [49].

Les membranes basales tubulaires persistent, et la régénération cellulaire commence tôt, vers les 10-12^{ème} jours. Elle aboutira dans la majorité des cas à la reconstruction ou la régénération totale de l'épithélium tubulaire. Les signes de régénération peuvent être observés sous forme de mitoses et de cellules immatures peu différenciées reprenant progressivement une structure et une hauteur normales. Des foyers interstitiels de cellules inflammatoires sont habituels à ce stade.

I-9-5- Evolution

L'évolution après arrêt du toxique est généralement favorable, aboutissant à une guérison spontanée sans séquelles histologiques ou fonctionnelles. La biopsie rénale n'est donc pas indispensable. Le recours à l'épuration extra-rénale est rare [49].

I-9-6-Facteurs de risque

En dehors des patients en sepsis grave, la néphrotoxicité des aminosides est connue et est de plus favorisée par de nombreux facteurs de risque constitutionnels, cliniques, métaboliques et iatrogéniques imposés aux malades. Ces facteurs de risques sont [56 ; 57]:

- la durée de traitement,
- plusieurs doses par jour
- une classe d'aminoside comparée à une autre
- Autres traitements néphrotoxiques (Furosémide, AINS, céphalosporines, etc....)

II-ASPECTS THERAPEUTIQUES ET MODALITES D'UTILISATION DES AMINOSIDES

II-1- ASPECTS THERAPEUTIQUES

II-1-1-Indications

En pédiatrie les aminosides sont le plus souvent utilisés dans les infections urinaires ou néonatales. Dans le premier cas, la bactérie cible est *Escherichia coli* dont les CMI₅₀ et CMI₉₀ sont basses. Dans le deuxième cas, les bactéries cibles sont le streptocoque B (pour rechercher une synergie) et *Escherichia coli* [58].

II-1-2- Contre –indications

Les principales contre-indications des aminosides sont :

- Allergie aux aminosides
- Myasthénies
- Certaines associations [59]

II-1-3- Interactions médicamenteuses

Les principales interactions rencontrées avec les aminosides sont les suivantes [59]:

- Association contre-indiquées : céfoloridine, dérivés du platine

- Associations déconseillées : elliptinium, polymixines toxine botulique
- Associations à prendre en compte: amphotéricine B IV, céphalosporines injectables, ciclosporine, curarisants, diurétiques de l'anse, tacrolimus, vancomycine, zalcitabine.
- Association synergique avec bêta-lactamines (sans les mélanger en perfusion car incompatibilité), acide fusidique, fosfomycine, rifampicine, vancomycine, telcoplanine, fluoroquinolones, macrolides, synergistines.

II-1-4- Effets indésirables

La toxicité des aminosides est essentiellement auditive, vestibulaire et rénale. Les risques de toxicité existent chez les sujets sains et sont majorés chez l'insuffisant rénal. Ils sont indépendants de la concentration plasmatique obtenue au pic (C_{max}) pour la toxicité rénale, et aucune donnée ne montre l'existence d'une corrélation avec la C_{max} pour les toxicités auditive et vestibulaire [40].

Par contre, les risques de voir survenir une toxicité rénale auditive et/ou vestibulaire augmentent avec la durée de traitement, pour devenir importants pour tous les traitements de plus de cinq à sept jours, et ce, quels que soient les modalités d'administration [51].

Les toxicités rénales et auditives demeurent, à ce jour, rares chez les nouveau-nés et les enfants [58].

II-1-5- Principe d'association

Une association à un autre antibiotique est la règle. Elle permet suivant le cas une activité synergique, l'élargissement du spectre ou la prévention de mutants résistants. Une synergie est obtenue avec les β lactamines, les quinolones et les glycopeptides. L'association β lactamines-aminoside doit si possible être privilégiée, en particulier dans les infections graves ou survenant sur des terrains déficitaires (ex. : immunodéprimés), car c'est celle où la synergie est la plus importante, en particulier sur les bacilles à Gram négatif. Le mécanisme en est l'augmentation de la perméabilité de l'aminoside par la destruction du

peptidoglycane engendrée par les β lactamines. Un antagonisme est décrit *in vitro* avec d'autres antibiotiques dont la cible est également le ribosome (macrolides, cyclines, phénicolés), mais cette réalité est discutée *in vivo*, l'association streptomycine-cycline étant efficace dans le traitement de la brucellose [39].

II-1-6- Durée du traitement

En dehors d'un abstract publié en 1997 qui montre que sur des pneumopathies de réanimation traitées par une association, cinq jours d'aminoside font aussi bien que dix jours, aucune donnée n'a été publiée sur la durée optimale d'un traitement par aminosides [60]. A partir des propriétés pharmacodynamiques, des objectifs PK/PD et des données de toxicité, un rationnel sur la durée de traitement optimale par les aminosides a pu être développé. Dans la grande majorité des situations, les aminosides sont prescrits dans le cadre d'une association et peuvent être arrêtés dès l'obtention des résultats de l'antibiogramme, après 48 à 72 heures de traitement [61]. En l'absence de documentation microbiologique et selon l'évolution clinique, ils peuvent être poursuivis au maximum cinq jours, y compris chez les patients neutropéniques, en sepsis sévère ou en choc septique. Une durée maximale de cinq jours est considérée comme un bon compromis entre les avantages en termes de bactéricidie et les risques de survenue d'une toxicité [49 ; 62].

Deux exceptions à cette règle existent : les endocardites pour lesquelles les durées de traitements recommandées varient en fonction de la bactérie en cause, de l'existence de complications et de la survenue de l'endocardite sur du matériel intracardiaque [63] et les infections ostéoarticulaires sur matériel étranger à *P. aeruginosa* [64]. Dans tous les autres cas d'infections ostéoarticulaires, la prescription d'aminosides ne doit pas dépasser cinq à sept jours [65 ; 66].

II-1-7- Surveillance du traitement : monitoring

Traditionnellement un contrôle simple des concentrations plasmatiques d'AG était utilisé et les intervalles entre les injections étaient déterminés en fonction de la clairance de la créatinine [62]. Rigoureusement effectué, ceci s'est avéré efficace quant à la réduction de la NT des aminosides [67]. Néanmoins, le monitoring de la Cmax a été controversé depuis que quelques auteurs le préconisaient uniquement pour les patients immunodéprimés, ou ceux recevant plus de 10 jours de traitement aminoside ou pour les bactéries dont les CMI oscillaient entre 8 et 16 mg/litre [68]. La concentration au pic plasmatique (Cmax) témoigne du potentiel d'efficacité. Elle doit impérativement être mesurée 30 minutes après la fin de la perfusion de 30 minutes (l'ensemble des données sur lesquelles sont bâties les recommandations de suivi thérapeutique a été établi dans ces conditions). Un prélèvement effectué avec 15 minutes de retard, sans que l'information ait été fournie au laboratoire, peut faire varier le résultat de 30 à 40 % et être à l'origine d'un surdosage [41].

Des recommandations françaises récentes ne prennent en compte le monitoring de Cmax uniquement après la première injection d'aminoside chez les patients en sepsis sévère [57]. Cet objectif se révèle être différent en fonction des études variant de 20-25 mg/litre à 30-40 mg/litre pour la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine[57], et 60 mg/litre pour l'amikacine [69].

La concentration plasmatique (Cmin) résiduelle est prédictive du potentiel toxique. Son contrôle est plus consensuel puisque lié à la néphrotoxicité [68]. Il est recommandé de contrôler la Cmin seulement pour un traitement par aminosides de plus de 5 jours ou chez les patients ayant une altération de la fonction rénale [57]. Ces mêmes recommandations ne prennent pas en compte la spécificité des patients en sepsis sévère avec une fonction rénale altérée.

L'objectif de la Cmin varie entre 0,5 mg/litre et 1-2 mg/litre pour la gentamicine, la tobramycine ou la nétilmicine, et entre 2,5 mg/litre et 5 mg/litre pour l'amikacine [57 ; 68].

Au total, la surveillance des concentrations plasmatiques ne doit pas être systématique, mais réservée à certaines situations :

- en cas de traitement inférieur ou égal à trois jours, aucun dosage n'est nécessaire chez les patients pour lesquels aucune modification des paramètres pharmacocinétiques n'est attendue, même en présence d'une insuffisance rénale tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 60 ml/min [41];
- un dosage du pic plasmatique est fortement conseillé après la première injection chez tous les patients sévères, surtout si des modifications des paramètres pharmacocinétiques (augmentation du Vd et/ou diminution de la diffusion tissulaire) sont probables : choc septique, brûlés, neutropénie fébrile, patients de réanimation en ventilation mécanique, obésité morbide, polytraumatisés, mucoviscidose [59]. En DUJ, la valeur de Cmax à atteindre doit permettre d'obtenir un ratio Cmax/CMI supérieur à 8 à 10. Si l'objectif de concentration n'est pas atteint, il faut augmenter la posologie de l'injection suivante. Si le traitement est prolongé au-delà de cinq jours, un nouveau contrôle, 48 heures plus tard, est fortement conseillé ;
- un dosage de la résiduelle (24 heures après l'injection) est nécessaire uniquement si la durée de traitement est supérieure à cinq jours (dosage à effectuer au troisième jour de traitement) ou si une insuffisance rénale existe. Ce dosage doit être répété deux fois par semaine et s'accompagner d'une surveillance de la fonction rénale. Des taux résiduels supérieurs à ceux recommandés nécessitent de ne pas réinjecter avant que la concentration résiduelle, mesurée par un nouveau dosage, ne soit inférieure au seuil de toxicité.

II-2- MODALITES D'UTILISATION DES AMINOSIDES

II-2-1- Modalités d'administration

Les méta-analyses des études néonatales et pédiatriques ont montré une supériorité de l'ODD (once daily dosing) vs le MDD (multiple daily dosing) pour atteindre des concentrations pic et résiduelles ciblées. Une supériorité en termes d'efficacité n'est pas démontrée. Une réduction du risque de néphrotoxicité primaire n'a pas été démontrée en pédiatrie et néonatalogie, mais chez l'adulte. Chez les enfants, les risques de la néphrotoxicité secondaire (défini comme la présence d'une protéinurie et de phospholipide dans les urines) était diminué avec le schéma ODD. Une réduction du risque de l'ototoxicité n'a pas été démontrée [70].

II-2-1-1- Dose unique journalière (DUJ)

Les caractéristiques de la bactéricidie et les paramètres PK/PD des AG sont en faveur d'une utilisation en DUJ (prescription de la totalité de la posologie journalière en une seule injection). Les études pharmacocliniques ont toutes montré que l'obtention d'une efficacité maximale reposait sur l'utilisation d'une DUJ, même si elles ont été réalisées dans un contexte d'association, en général avec des β lactamines [43].

Les avantages de la DUJ sont de [40]:

- permettre une optimisation des paramètres PK/PD ($C_{max}/CMI > 10$), avec une bactéricidie rapide et intense qui permet de réduire rapidement l'inoculum bactérien. Seule l'utilisation de la DUJ permet d'atteindre cet objectif sur les bactéries avec des CMI élevées, en particulier s'il s'agit d'un BGN ;
- réduire l'impact de la variabilité, inter et intra-individuelle de la pharmacocinétique (V_d et demi-vie d'élimination) ;
- favoriser certains passages tissulaires, en raison de gradients de concentration plasma/tissus plus élevés (parenchyme pulmonaire) ;
- diminuer les risques d'émergence de mutants résistants.

Aucune étude clinique comparative n'a pu montrer la supériorité de la DUJ en raison d'une puissance insuffisante. Entre 1994 et 1997, 9 méta-analyses

montrent des résultats microbiologiques et cliniques très en faveur de la DUJ, et aucune ne soutient le concept de fractionnement journalier de la posologie [55 ; 71] même chez les patients immunodéprimés. Toutes ces méta-analyses montrent également une tendance à la diminution de la néphrotoxicité avec la DUJ. L'explication est liée aux concentrations circulantes très élevées obtenues en DUJ, qui sont responsables d'une saturation de la mégaline (le transporteur des aminosides vers les reins et les oreilles). Cela se traduit par une « épargne toxique » qui correspond à une augmentation du délai d'apparition des effets toxiques. Les aminosides continuent à s'accumuler dose après dose dans les reins, mais le seuil toxique n'est atteint que trois à quatre jours plus tard puisque la bordure en brosse de l'épithélium tubulaire proximal rénal sur laquelle ils se fixent est saturable.

En ne dépassant pas cinq jours de traitement en DUJ, la gentamicine, considérée comme la plus néphrotoxique, est aussi bien tolérée que la nétilmicine [72].

Chaque aminoside possède une toxicité rénale potentielle. Celle de la tobramycine et de la gentamicine semble supérieure à celle de la nétilmicine et très supérieure à celle de l'amikacine, même si les modalités d'utilisation sont optimales.

Cependant dans trois autres méta-analyses, la DUJ n'a pas réduit la néphrotoxicité des AG et on devrait considérer des sous-groupes. Particulièrement la dose unique journalière n'influence pas la néphrotoxicité des patients ayant une endocardite [73, 74], des patients en neutropénie fébrile ou des patients ayant une fonction rénale précédemment altérée. Aucune méta-analyse ne peut conclure quant à l'influence de la DUJ sur la toxicité cochléaire, ni ne donne d'information sur la toxicité vestibulaire [40].

Chez les patients pédiatriques d'âge supérieur à un mois à 18 ans, l'administration en dose unique journalière n'est pas recommandée en cas de [70] :

- insuffisance rénale
- brûlures étendues, présence d'un troisième secteur, choc, méningite endocardite.

II-2-1-2- Doses divisées

Les posologies (mg/Kg) des aminosides en dose divisée sont illustrées dans le tableau suivant :

Tableau III : administration en dose divisée [75]

Gentamicine	<p>-GE : 3mg/kg/j en 3 injections IM (1mg/kg toutes les 8h -E (à partir d'un an) : 1mg/kg toutes les 8h et, si besoin est, 1,5mg/kg avec un retour à la posologie de 1mg/kg toutes les 8h dès que possible. -N (10 jours à 12 mois) : 1,5 mg/kg toutes les 8h et, si besoin est, 2 mg/kg toutes les 8h avec retour à la posologie de 1mg/kg toutes les 8h dès que possible. -NN (0 à 10 jours, prématuré ou à terme) : 2mg/kg toute les 12h et, si besoin est, 3mg/kg toutes les 12h avec contrôle des taux sériques de l'antibiotique.</p>
Gentamicine Perfusion	4,5 à 7,5mg/kg/j(1,5 à 2,5mg toutes les 8h).Cependant, GENTAMICINE sol perfusion n'est pas recommandée pour les enfants de moins de 18kg(dose quotidienne unique) et 55kg(dose divisée en 3 fois).
Nétilmicine	<p>-E : 6 à 7,5mg/kg/jour, soit 2 à 2,5mg toutes les 8h en injection IM. -N : 6 à 7,5mg/kg/jour, soit 2 à 2,5mg/kg toutes les 8h, en injection IM, sous contrôle des taux sériques de l'antibiotique.</p>
Tobramicine	<p>-E: 3mg/kg/jour en 3 injections I.M. également réparties. -N : 3mg/kg/jour en 3 injections I.M. sous contrôle des taux sériques de l'antibiotique. -NN (à terme ou prématuré) : on peut administrer une posologie atteignant jusqu'à 3 à 4mg/kg/jour en 2 injections I.V. également réparties sous contrôle des taux sériques de l'antibiotique. Dans les infections mettant en jeu le pronostic vital, on peut administrer jusqu'à 5 mg/kg en 3 ou 4 injections également réparties.</p>
Amikacine	<p>-sujet aux fonctions rénales normales .voie intramusculaire E : 15mg/kg/jour pouvant être répartie en : 7,5mg/kg/jour 2 fois par jour, 5mg/kg 3 fois par jour N : 15mg/kg/jour, sous contrôle des concentrations sériques de l'antibiotique .voie I.V. (perfusion intraveineuse lente) L'amikacine ne doit pas être administré par voie intraveineuse directe.</p>

E : Enfant **GE** : Grand enfant **N** : Nourrisson **NN** : Nouveau né

Une adaptation posologique est effectuée en fonction de la clairance de la créatinine endogène de l'enfant [75] :

- **Gentamicine** : on procède à une injection initiale de 1mg/kg. Les doses suivantes à réinjecter toutes les 8h sont calculées selon la formule :

$1\text{mg/kg} \times [\text{valeur de la clairance de la créatinine du patient}/[\text{valeur normale de la clairance de la créatinine}(100)]]$

- **Nétilmicine** :

L'ajustement de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine sérique se fait :

Soit de conserver une dose unitaire de 2mg/kg et d'espacer les rythmes des injections. L'intervalle (en heures) entre deux doses unitaires est obtenu en multipliant par 0,8 la valeur de la créatinine sérique.

Soit de conserver un intervalle de 8 heures entre les injections en réduisant la dose unitaire administrée. Dans ce cas après une dose de charge de 2 mg/kg, on injecte toutes les 8 heures une dose réduite en divisant la dose de charge par le dixième de la valeur de la créatinine sérique (mg/l).

L'ajustement de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine endogène:

On procède à une injection initiale de 2mg/kg .Les doses suivantes à réinjecter toutes les 8 heures sont calculées selon la formule :

$2\text{mg/kg} \times [\text{valeur de la clairance de la créatinine du patient}/[\text{valeur normale de la clairance de la créatinine}(100)]]$

- **Amikacine** :

Pour la posologie aux variations de la fonction rénale. Pratiquement on commencera par une dose de charge de 7,5mg/kg que l'on répètera, en sachant que l'intervalle de temps T'entre chaque injection sera égal à $3 T_{1/2}$ étant donné par la relation :

$T_{1/2} = 0,3 \times Cr \text{ mg/l}$; par exemple pour une créatininémie à Cr de 40mg/l nous avons :

$$T_{1/2}(\text{heure}) = 0,3 \times 40 = 12 \text{ heures}$$

$$T^? = 3T_{1/2} = 3 \times 12 = 36 \text{ heures}$$

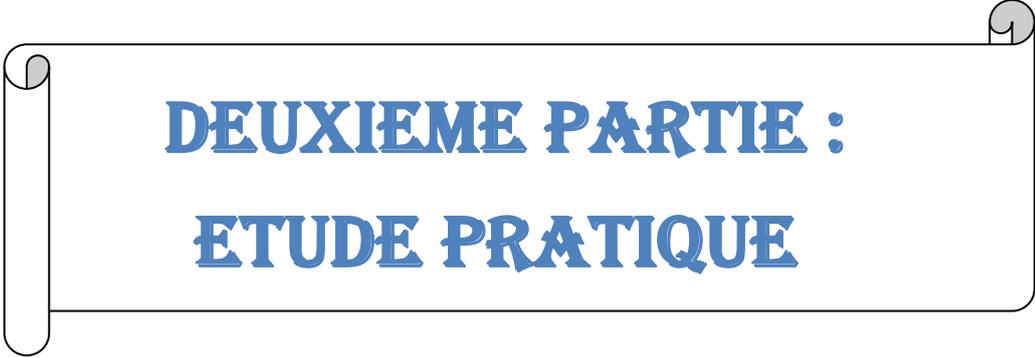
Si T' est supérieure à 40 heures il faut changer le schéma et faire $\frac{1}{2}$ doses toutes les $T_{1/2}$.

II-2-2- Voie d'administration

La tolérance locale veineuse est habituellement excellente. L'injection est théoriquement possible par voie intramusculaire ou sous-cutanée, mais la résorption est plus lente et irrégulière, entraînant des risques d'inefficacité et de toxicité, voire de nécrose cutanée. Dans le traitement des infections respiratoires à germes multi résistants, l'utilisation des aminosides en aérosols est possible (tobramycine). Cette voie n'a pas fait la preuve de son efficacité et doit être réservée à des cas très particuliers, comme la mucoviscidose, où la prescription d'aminosides par voie systémique de manière répétée entraînerait des effets secondaires majeurs. Les différents types d'administration et de monitoring en fonction des différents sites d'infection ne font l'objet d'aucune étude [76 ; 77].

Chez les enfants une attention particulière doit être portée sur la dilution et sur la quantité administrée. Toute erreur même faible peut avoir un retentissement majeur sur les concentrations sériques obtenues et sur l'interprétation qui en est faite.

Les faibles volumes perfusés à des concentrations élevées nécessitent de rincer la tubulure après chaque administration dans le but de diminuer les risques de sous-dosage et de suivis thérapeutiques inappropriés [58].



**DEUXIEME PARTIE :
ETUDE PRATIQUE**



CHAPITRE I :
MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL

I-1- Cadre d'étude

I-1-1- Le CHU de Cocody

Le CHU de Cocody, est un hôpital public de troisième niveau de référence et a une superficie de 30 ha. Son service de pédiatrie occupe le 5^e étage des 13 étages du bâtiment principal.

I-1-2- Le CHU de Treichville

Situé dans le sud d'Abidjan sur une superficie de 42 ha, le CHU de Treichville est bâti de type pavillonnaire. Beaucoup fréquenté par les populations pour ses infrastructures et son histoire (ancien hôpital réservé aux populations autochtones et allogènes), c'est le premier hôpital d'Abidjan.

I-1-3- Le CHU de Yopougon

Le CHU de Yopougon est un établissement public à caractère industriel et commercial. Il est situé sur le territoire final de Yopougon et a une superficie de 39617 m². Le service de pédiatrie médicale occupe le 2^e étage du bâtiment C.

I-2- Sélection des dossiers

I-2-1- Critères d'inclusion

Pour notre travail, nous avons tenu compte des critères d'inclusion que sont :

- patient avec un dossier renfermant de façon complète les données relatives aux objectifs de l'étude
- patient avec un dossier archivé de 2010 à 2015

I-2-2- Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion ont concerné :

- les patients sans prescription d'aminosides pendant toute la durée du séjour hospitalier
- Tous les patients pédiatriques non admis dans les services de pédiatrie
- les patients pédiatriques dont l'âge est inférieur à 29 jours (nouveau-nés)

I-2-3- Critères d'exclusion

Sont exclus de notre étude :

- Les patients pédiatriques avec une fiche d'enquête incomplètement renseigné par rapport aux objectifs de l'étude

I-3- Fiche d'enquête

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient permettant l'analyse des différents paramètres étudiés pour atteindre nos objectifs.

Les principales parties de notre fiche d'enquête sont les suivantes.

- Données générales
- Données cliniques
- Antécédents d'antibiothérapie
- Antibiothérapie initiale
- Associations médicamenteuses
- Réévaluation thérapeutique
- Devenir du patient

II- METHODES

II-1- Type d'étude

Il s'est agi d'une étude descriptive transversale. L'échantillonnage s'est effectué de mars 2015 à mai 2016.

II-2- Déroulement de l'étude

Concernant les méthodes, il faut dire que nous avons d'abord sélectionné les dossiers, collecté les données à partir de la fiche d'enquête puis analysé ses données.

II-3- Analyse des données

Nous avons utilisé le VIDAL année 2014 comme référentiel d'analyse des prescriptions comportant les aminosides (Posologie, modalités d'administration et la voie d'administration...).

Les données statistiques de l'étude ont été analysées grâce au logiciel SPSS version 2.0 et au logiciel EPINFO 6.0.

Les tests statistiques ont été effectués avec un risque $\alpha = 5\%$



CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES

I-DOSSIERS ANALYSES ET DONNEES GENERALES DES PATIENTS

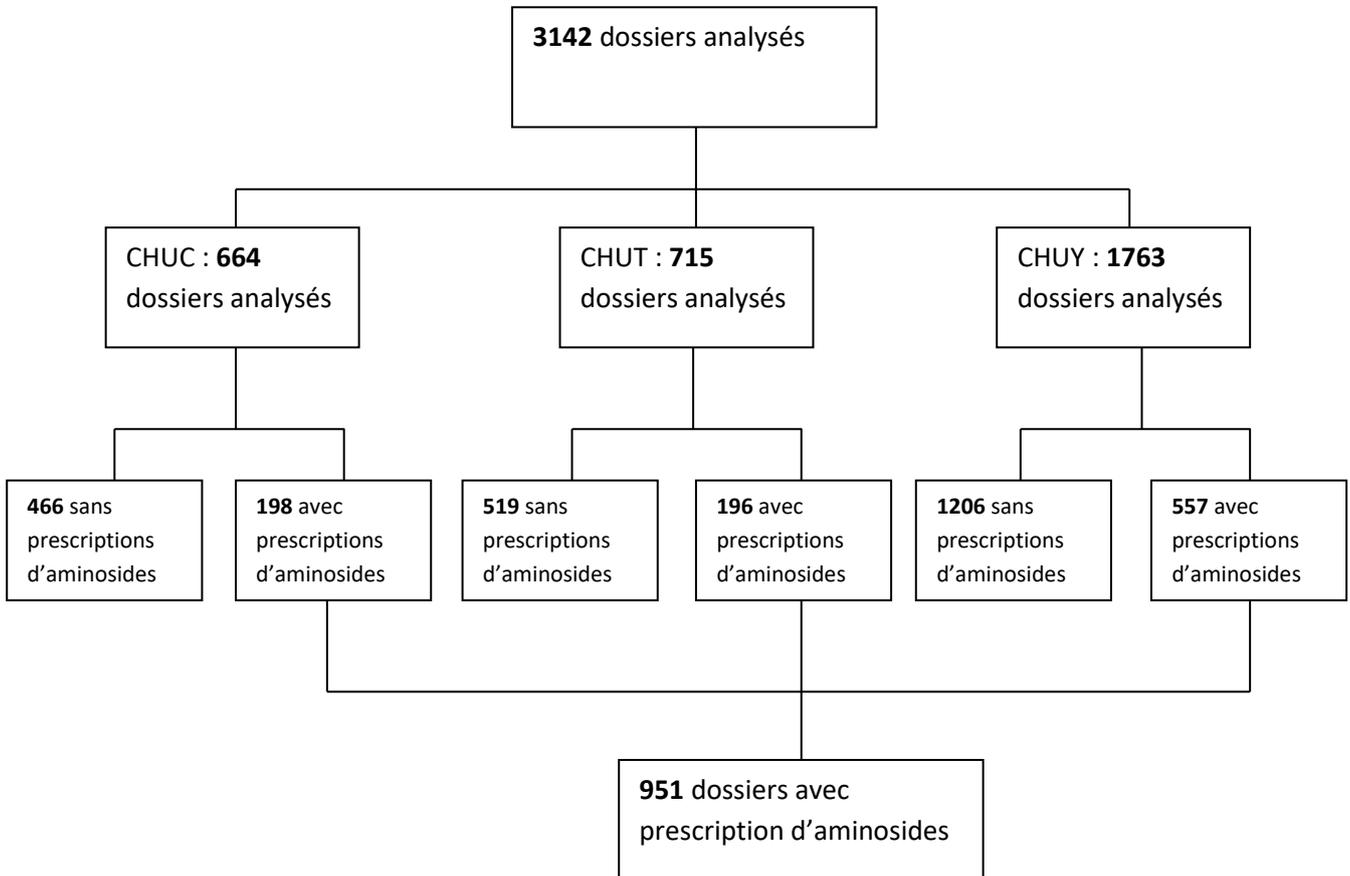


Figure 4: Diagramme de flux de la population de l'étude

Les patients pédiatriques hospitalisés (de 2010 à 2015) dans les services de pédiatrie des CHU de Cocody, CHU de Treichville et du CHU de Yopougon étaient respectivement estimés à 8996, 16371 et 28489.

Compte tenu du problème d'archivage, nous avons pu analyser au total 3142 dossiers dont 664 au CHUC, 715 au CHUT et 1763 au CHUY.

Nous avons noté 198, 196 et 557 dossiers patients comportant des aminosides. Soit un total de 951 dossiers contenant des prescriptions d'aminosides.

Tableau IV : Caractéristiques générales des patients

Caractéristiques générales		SERVICES DE PEDIATRIE				P
		CHUC (n=198)	CHUT (n=196)	CHUY (n=557)	TOTAL	
Age (mois)	Moyenne± écart type	9,74±6,68	7,76±6,47	8,40±6,48	8,63±6,54	0,45*
Catégorie pédiatrique N(%)	Nourrissons (29 jours- 23 mois)	133(67,2)	107(54,6)	404(72,5)	644(64,8)	<0,000001 ⁺
	Enfants (2-11 ans)	56(28,3)	72(36,7)	147(26,4)	275(30,4)	
	Adolescents (12-16 ans)	9(4,5)	17(8,7)	6(1,1)	32(4,8)	
	Total	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	
Sexe N (%)	Masculin	77(38,8)	83(42,4)	255(45,7)	415(42,3)	0,22 ⁺
	Féminin	121(61,2)	113(57,6)	302(54,3)	536(57,7)	
	Total	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	
Poids (kg)	moyenne± écart type	12,06 ±17,37	12,53 ±9,56	8,38 ±4,81	10,99 ±10,58	<0,001*
Taille (cm)	moyenne± écart type	81±29,93	63,18±21,39	76,89±23,25	73,69±24,85	<0,001*

* : Test de Fischer + : Test de khi deux
CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody
CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Notre étude a porté sur 951 patients. Leur âge moyen était de 8,63 mois. Les nourrissons étaient les plus représentés avec 64,8%. La proportion de nourrissons au CHUY (72,5%) était la plus élevée comparativement aux deux autres CHU. Le sexe féminin (57,7%) était le sexe prédominant avec un sex ratio M/F de 0,77. Le poids moyen était de 10,99 kg. La taille moyenne était de 73,69 cm.

La différence d'âge et de sexe étaient statistiquement non significatives au niveau des trois services de pédiatrie.

La différence entre les catégories pédiatriques, le poids et la taille étaient statistiquement significatives au niveau des trois services.

Tableau V: Durée du séjour hospitalier

Durée du séjour hospitalier (jours)	SERVICES DE PEDIATRIE			
	CHUC	CHUT	CHUY	TOTAL
Moyenne ± écart type (jours)	10±6,24	6±4,35	11±6,63	9±5,74

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

La durée moyenne de séjour était de 9 jours, avec une durée plus longue au CHUY (11 jours).

II- DONNEES CLINIQUES

Tableau VI: Terrains particuliers (n=49)

Terrains particuliers	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL
	CHUC	CHUT	CHUY	
	N(%)	N(%)	N(%)	
<i>Hydrocéphalie</i>	1(10,0)	0(0,0)	1(3,0)	2(4,3)
<i>Drépanocytaire</i>	1(10,0)	0(0,0)	9(26,4)	10(12,1)
<i>Asthme</i>	1(10,0)	3(50,0)	10(29,4)	14(29,8)
<i>Cardiopathie</i>	0(0,0)	0(0,0)	2(5,9)	2(2,0)
<i>Séropositifs au VIH sida</i>	4(40,0)	2(33,3)	10(29,4)	16(34,2)
<i>Insuffisances rénales</i>	3(30,0)	1(16,7)	2(5,9)	6(17,6)
<i>TOTAL</i>	10(100)	6(100)	34(100)	50(100)

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les terrains particuliers les plus rencontrés étaient le VIH/ SIDA (34,2%), l'asthme (29,8%) et l'insuffisance rénale (17,5%). Le VIH/SIDA et l'insuffisance rénale avaient une proportion plus élevée au CHUC (40,0% et 30,0%). L'asthme avait une fréquence plus élevée au CHUT (50,0%).

Tableau VII: Motifs d'hospitalisation

Motifs D'hospitalisation	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)	
<i>Fièvre</i>	89(32,3)	24(10,6)	133(26,0)	246(23,0)
<i>Anémie</i>	8(2,9)	36(15,9)	21(4,1)	65(7,6)
<i>Diarrhée</i>	19(6,9)	9(4,0)	26(5,1)	54(5,3)
<i>Vomissement</i>	25(9,1)	5(2,2)	32(6,3)	62(5,9)
<i>Altération de l'état général</i>	4(1,4)	9(4,0)	52(10,2)	65(5,2)
<i>Gastroentérite (patients adressés)</i>	2(0,7)	2(0,9)	39(7,6)	43(3,1)
<i>Paludisme (patients adressés)</i>	2(0,7)	10(4,4)	80(15,6)	92(6,9)
<i>Dénutrition</i>	4(1,4)	3(1,3)	4(0,8)	11(1,2)
<i>toux ou rhinorrhée</i>	50(18,1)	16(7,1)	12(2,3)	78(9,2)
<i>Douleur abdominale</i>	6(2,2)	3(1,3)	9(1,8)	18(1,8)
<i>Troubles digestifs</i>	0(0,0)	0(0,0)	11(2,1)	11(0,7)
<i>Syndromes infectieux+ pleurésie</i>	6(2,2)	12(5,3)	0(0,0)	18(2,5)
<i>Pneumopathie</i>	2(0,7)	16(7,1)	8(1,5)	26(3,1)
<i>Convulsions</i>	5(1,8)	18(8,0)	17(3,2)	40(4,3)
<i>Déshydratation</i>	1(0,4)	4(1,8)	13(2,5)	18(1,6)
<i>Détresse respiratoire</i>	30(10,9)	40(17,7)	4(0,9)	74(9,8)
<i>Autres</i>	23(8,3)	19(8,4)	51(10,0)	93(8,8)
<i>Total</i>	276(100)	226(100)	512(100)	1014(100)

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Dans notre étude, nous avons noté 1014 motifs d'hospitalisation. Ces motifs étaient dominés par la fièvre (22,5%) et les détresses respiratoires (9,8%). Les

patients admis pour détresse respiratoire étaient très importants au CHUT (17,7%). Les motifs pour fièvre au CHUC (32,0%) étaient plus élevés.

Tableau VIII: Diagnostics

Diagnostics	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)	
<i>Paludisme</i>	30(12,0)	47(18,5)	133(15,7)	210(15,4)
<i>Syndromes anémiques</i>	12(4,8)	14(5,5)	83 (9,8)	109(6,7)
<i>Abcès</i>	3(1,2)	4(1,6)	11 (1,3)	18(1,4)
<i>broncho-pneumopathies</i>	74(29,4)	68(26,7)	171(20,6)	313(25,6)
<i>Dénutrition</i>	11(4,3)	10(3,9)	59(6,7)	80(5,0)
<i>Coma fébrile+Convulsion</i>	12(4,8)	5(2,0)	11(1,3)	28(2,7)
<i>Détresse respiratoire</i>	2(0,8)	1(0,4)	8(0,9)	11(0,7)
<i>Gastroentérites</i>	12(4,8)	8 (3,1)	23(2,7)	43(3,5)
<i>Bronchiolites surinfectées</i>	22(8,7)	19(7,5)	20(2,4)	61(6,2)
<i>Déshydratations</i>	7(2,8)	12(4,7)	34(4,0)	53(3,8)
<i>Méningite</i>	14(5,6)	6(2,4)	46(5,4)	66(4,5)
<i>Septicémie</i>	8(3,2)	9(3,5)	77(9,1)	94(5,3)
<i>Cardiopathie</i>	4(1,6)	1(0,4)	14(1,6)	19(1,2)
<i>Tuberculose</i>	4(1,6)	2(0,8)	11(1,3)	17(1,2)
<i>encéphalopathie+cardiopathie</i>	5(2,0)	4(1,6)	20(2,5)	29(2,0)
<i>Infection urinaire+pyélonéphrite</i>	3(1,2)	5(2,0)	46(5,5)	54(2,9)
<i>Infection virale</i>	0(0,0)	2(0,8)	2(0,3)	4(0,4)
<i>Pharyngite</i>	2(0,8)	2(0,8)	4(0,5)	8(0,7)
<i>Staphylococcie à germe communautaire</i>	5(2,0)	3(1,2)	24(2,8)	32(2,0)
<i>Autres diagnostics où hypothèses diagnostiques</i>	21(8,4)	32(12,6)	47(5,6)	100(8,9)
TOTAL	251(100)	254(100)	844(100)	1349(100)

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les diagnostics les plus importants étaient constitués de broncho-pneumopathies (27,2%), de paludisme (16,6%) et de syndromes anémiques (7,9%). Les broncho-pneumopathies étaient plus importants au CHUC (29,5%) et au CHUT (27,2%). Le paludisme était plus rencontré au CHUT (18,5%) et au CHUY (19,3%). Les syndromes anémiques étaient plus fréquents au CHUY (12,0%).

III- ANTECEDENTS D'ANTIBIOTHERAPIE

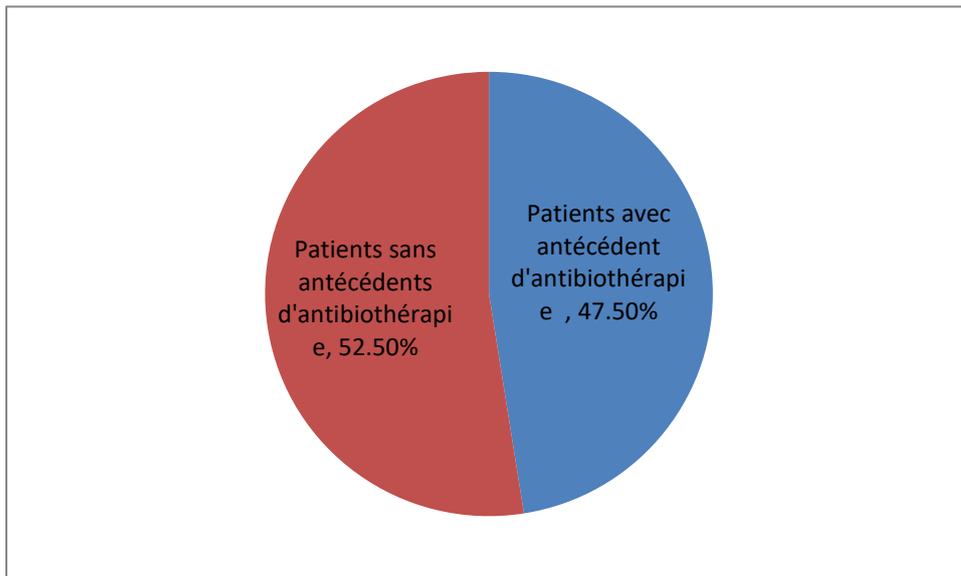


Figure 5: Proportion de patients avec antécédents d'antibiothérapie avant admission en hospitalisation

Le pourcentage des patients ayant déjà utilisés des antibiotiques avant leur hospitalisation était de 47,5%.

Tableau IX: Historique médicamenteux lié aux antibiotiques

Historiques médicamenteux (antibiotiques)	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY (N%)	
Amoxicilline + acide clavulanique	34(30,9)	27(24,8)	78(30,6)	139(28,8)
Amoxicilline	22(20,0)	45(41,3)	89(34,9)	156(32,1)
Ampicilline	1(0,9)	1(0,9)	0(0,0)	2(0,7)
Azithromicine	6(5,5)	8(7,4)	4(1,6)	18(4,8)
Cefadroxil	9(8,2)	11(10,1)	0(0,0)	20(6,1)
Cefpodoxime	3(2,7)	2(1,8)	0(0,0)	5(1,5)
Ceftriaxone	7(6,4)	0(0,0)	19(7,4)	26(4,6)
Cefixime	9(8,2)	7(6,4)	16(6,3)	32(7,0)
Cotrimoxazol	8(7,3)	3(2,8)	4(1,6)	15(3,9)
Erythromycine	2(1,8)	1(0,9)	8(3,1)	11(1,9)
Flucoxacilline	4(3,6)	0(0,0)	14(5,5)	18(3,0)
Gentamicine	3(2,7)	1(0,9)	11(4,3)	15(2,6)
Josamicine	2(1,8)	0(0,0)	1(0,4)	3(0,7)
Oxacilline	0(0,0)	2(1,8)	7(2,7)	9(1,5)
Phenoxymethylpenicilline	0(0,0)	0(0,0)	1(0,4)	1(0,1)
Thiamphénicol	0(0,0)	1(0,9)	3(1,2)	4(0,7)
TOTAL	110(100)	109(100)	255(100)	474(100)

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

L'Amoxicilline (32,1%) et l'Amoxicilline + acide clavulanique (28,8%) ont été les antibiotiques les plus prescrits avant l'admission en hospitalisation. La prescription de l'amoxicilline a été plus importante au CHUT (41,3%). La prescription de l'amoxicilline + acide clavulanique était prédominante dans les CHUC (30,9%) et CHUY (30,6%).

IV- ANTIBIOTHERAPIE INITIALE

Tableau X : Antibiothérapie initiale

Antibiothérapie Initiale	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Antibiothérapie initiale sans aminosides	18(9,1)	12(6,1)	80(14,4)	110(11,6)	0,003 ⁺
Antibiothérapie initiale avec aminosides	180(90,9)	184(93,9)	477(85,6)	841(88,4)	
Total	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	

* : **Test de Fischer** + : **Test de Khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody
 CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire
 de Yopougon

Parmi les 951 patients admis, 841 ont reçu une prescription d'aminosides en antibiothérapie initiale (88,4% de cas) et 110 ont été traités par aminosides au cours de leur séjour hospitalier.

La différence des antibiothérapies initiales avec ou sans aminosides était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XI: Types d'aminosides prescrits en antibiothérapie initiale

Aminosides Prescrits	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)	
Amikacine	0(0,0)	0(0,0)	1(0,2)	1(0,1)
Gentamicine	73(40,5)	93(50,5)	355(74,4)	520(55,1)
Nétilmicine	107(59,5)	91(49,5)	121(25,4)	318(44,8)
Total	180(100)	184(100)	477(100)	841(100)

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon.

Parmi les aminosides prescrits, la Gentamicine a représenté 55,1% des prescriptions, suivie de la nétilmicine (44,8%). La Gentamicine était plus prescrite au CHUY (55,1%) et la nétilmicine était plus prescrite au CHUC (59,5%). L'Amikacine (0,1%) a été l'aminoside le moins prescrit.

Tableau XII: Autres antibiotiques prescrits en antibiothérapie initiale

Autres antibiotiques prescrits	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)	
Ceftriaxone	61(30,9)	77(39,3)	250(44,9)	388(38,9)
Amoxicilline	14(7,1)	41(20,9)	270(48,5)	325(26,0)
Amoxicilline+ Acide clavulanique	117(59,0)	73(37,3)	10(1,8)	200(32,7)
Oxacilline	0(0,0)	0(0,0)	22(3,9)	22(1,3)
Cefotaxime	2(1,0)	3(1,5)	2(0,4)	7(1,0)
Metronidazol	4(2,0)	2(1,0)	2(0,4)	8(1,0)
Thiamphenicol	0(0,0)	0(0,0)	1(0,2)	1(0,1)
TOTAL	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

La ceftriaxone (38,9%), l'amoxicilline + acide clavulanique (32,7%) et l'amoxicilline étaient les antibiotiques les plus associés aux aminosides. L'amoxicilline (50,2%) et la ceftriaxone (46,5%) sont les plus associés aux aminosides au CHUY. L'amoxicilline + acide clavulanique (59,0%) étaient les plus associés aux aminosides au CHUC.

Tableau XIII: Réalisation de la créatininémie au cours de l'antibiothérapie initiale

Créatininémie		SERVICES DE PEDIATRIE						TOTAL		P
		CHUC N(%)		CHUT N(%)		CHUY N(%)				
Non effectuée		165(91,7)		170(92,4)		401(84,1)		736(89,4)		0,002 ⁺
Effectuée	Avant prescription d'aminosides	6 (3,3)	15	8 (4,3)	14	25 (5,3)	76	39 (4,3)	105 (11,6)	
	Après prescription d'aminosides	9 (5,0)	(8,3)	6 (3,3)	(7,6)	51 (10,7)	(16,0)	66 (6,3)		
	TOTAL	180(100)		184(100)		477(100)		841(100)		

* : **Test de Fischer** + : **Test de khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody

CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

La créatininémie a été réalisée chez 105 patients ayant bénéficiés d'antibiothérapie initiale avec aminoside.

La créatininémie a été réalisée avec un taux général de 10,6% dont 4,3% avant et 6,3% après prescription d'aminosides. Le taux de réalisation de la créatininémie a été plus élevé au CHUY (16,0%).

La différence entre le taux de créatininémie effectuée et celle non effectuée était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XIV : Nature de l'antibiothérapie

Nature d'antibiothérapie	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Initialement documentée	2(1,0)	3(1,5)	12(2,1)	17(1,6)	<0,001*
Post-documentée	6(3,0)	7(3,6)	70(12,6)	83(6,4)	
Probabiliste	190(96,0)	186(94,9)	475(85,3)	851(92,0)	
TOTAL	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	

* : **Test de Fisher** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les antibiothérapies probabilistes étaient prédominantes (92,0%).

La différence entre les fréquences d'antibiothérapie documentée, post-documentée et probabiliste était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XV: Germes identifiés après antibiogramme

Germes Identifiés	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL
	CHUC	CHUT	CHUY	
<i>Burkholderia cepacia</i>	2(25,0)	0(0,0)	0(0,0)	2(8,3)
<i>Citrobacter cogeri</i>	0(0,0)	0(0,0)	1(1,2)	1(0,4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1(12,5)	0(0,0)	8(9,7)	9(7,4)
<i>Escherichia coli</i>	1(12,5)	2(20,0)	13(15,8)	16(16,1)
<i>Flavobacterium spp</i>	0(0,0)	0(0,0)	1(1,2)	1(0,4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0(0,0)	0(0,0)	2(2,4)	2(0,8)
<i>Klebsiella sp</i>	1(12,5)	0(0,0)	2(2,4)	3(5,0)
<i>Pneumococcus spp</i>	0(0,0)	0(0,0)	2(2,4)	2(0,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0(0,0)	1(10,0)	1(1,2)	2(3,7)
<i>Salmonella spp</i>	0(0,0)	0(0,0)	7(8,6)	7(2,9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0(0,0)	3(30,0)	27(32,9)	30(21,0)
<i>Streptococcus spp</i>	1(12,5)	3(30,0)	7(8,6)	11(17,0)
<i>Autres germes</i>	2(25,0)	1(10,0)	11(13,4)	14(16,2)
TOTAL	8(100)	10(100)	82(100)	100(100)

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Dans notre étude, 100 germes ont été identifiés. *Staphylococcus aureus* (21,0%) était le germe le plus fréquemment rencontré avec des proportions plus importantes au CHUT (30,0%) et au CHUY (32,9%). *Burkholderia cepacia* a représenté le germe le plus courant au CHUC (25,0%).

Tableau XVI : Sensibilité du germe à l'aminoside

Sensibilité du germe à l'aminoside	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Germe non sensible	2(25,0)	7(70,0)	25(32,01)	36(36,0)	0,03 ⁺
Germe sensible	6(75,0)	3(30,0)	57(67,9)	64(64,0)	
TOTAL	8(100)	10(100)	82(100)	100(100)	

+ : **Test de khi deux** **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

De tous les germes identifiés, 64% étaient sensibles aux aminosides prescrits. La sensibilité des germes était plus élevée au CHUY (67,9%).

La différence entre la proportion de germes sensibles et ceux non sensibles à l'aminoside était statistiquement significative au niveau des trois services pédiatriques.

Tableau XVII: Sensibilité du germe à autres antibiotiques

Sensibilité du germe à autre antibiotique	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Germe non sensible à autre antibiotique	3(37,5)	6(60,0)	35(42,7)	44(46,7)	0,53 ⁺
Germe sensible à autre antibiotique	5(62,5)	4(40,0)	47(57,3)	56(53,3)	
TOTAL	8(100)	10(100)	82(100)	100(100)	

+ : **Test khi deux** **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

L'étude a montré que 53,3% de germes étaient sensibles aux autres antibiotiques associés aux aminosides. La sensibilité des germes aux autres antibiotiques était plus élevée au CHUC (62,5%).

La différence entre la proportion de germes sensibles et ceux non sensibles à autres antibiotiques était statistiquement non significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XVIII: Attitude thérapeutique liée aux aminosides avant antibiothérapie post-documentée

Antibiothérapie probabilistes avec aminosides	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Arrêt	1(16,7)	2(28,6)	9(12,7)	12(19,2)	0,00044*
Changement de classe thérapeutique	2(33,3)	1(14,3)	0(0,0)	3(15,9)	
Maintien	3(50,0)	2(28,6)	58(82,9)	63(53,9)	
Substitution interclasse	0(0,0)	2(28,6)	3(4,3)	5(11,0)	
TOTAL	6(100)	7(100)	70(100)	83(100)	

*: **Test de Fischer** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Chez les 83 patients ayant reçu une antibiothérapie post documentée, les antibiothérapies probabilistes prescrites en début de traitement ont été maintenue à 53,9% avec une proportion plus élevée au CHUY (82,9%).

La différence entre les arrêts, les changements, le maintien et les substitutions de classes est statistiquement significative.

Tableau XIX: Attitude thérapeutique liée aux antibiotiques associés avant antibiothérapie post-documentée

Antibiothérapie probabiliste avec autres antibiotiques	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Arrêt	0(0,0)	0(0,0)	2(2,8)	2(0,9)	0,31*
Changement de classe	2(33,3)	2(28,6)	6(8,6)	10(23,5)	
Maintien	3(50,0)	3(42,8)	45(64,3)	51(52,3)	
Substitution interclasse	1(16,7)	2(28,6)	17(24,3)	20(23,3)	
TOTAL	6(100)	7(100)	70(100)	83(100)	

* : **Test de Fischer** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

L'attitude thérapeutique adoptée après l'antibiogramme était le maintien (52,3%) des antibiotiques initialement associés aux aminosides avec un taux de maintien plus élevé au CHUY (64,3%).

La différence observée entre les différentes attitudes thérapeutiques est statistiquement non significative.

Tableau XX : Précision de la posologie des aminosides dans les dossiers

Précision de la posologie de l'aminoside	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Posologie non précisée	17(9,4)	10(5,4)	70(14,7)	97(9,8)	0,002 ⁺
Posologie précisée	163(90,6)	174(94,6)	407(85,3)	744(90,2)	
TOTAL	180(100)	184(100)	477(100)	841(100)	

+ : **Test de khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

La majorité des posologies a été précisée dans les dossiers patients.

La différence entre les posologies précisées et celles non précisées est statistiquement significative.

Tableau XXI: Conformité de la posologie des aminosides

Posologie		SERVICES DE PEDIATRIE						TOTAL		P
		CHUC N(%)		CHUT N(%)		CHUY N(%)				
Posologie conforme		94(57,7)		97(55,7)		293(72,0)		484(61,8)		0,00006 ⁺
Posologie non conforme	Sous dosage	68 (41,7)	69 (42,3)	76 (43,7)	77 (44,3)	102 (25,0)	114 (28,0)	246 (36,8)	260 (38,2)	
	Surdosage	1 (0,6)		1 (0,6)		12 (3,0)		14 (1,4)		
TOTAL		163(100)		174(100)		407(100)		744(100)		

+ : **Test khi deux** **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Nous avons noté 38,2% de posologies non conformes avec 36,8% de sous dosage et 1,4% de surdosage. Les proportions de sous dosages étaient plus élevées au CHUC (41,7%) et au CHUT (43,7%).

La différence observée entre les posologies conformes et celles non conformes était statistiquement significative au niveau des services de pédiatrie.

Tableau XXII: détails sur la posologie des aminosides prescrits

Aminosides Prescrits	DOSES MOYENNE mg/kg			TOTAL
	SERVICES DE PEDIATRIE			
	CHUC	CHUT	CHUY	
Gentamicine	4,99	4,6	4,52	4,70
Nétilmicine	4,9	4,6	5,1	4,86
Amikacine	6,02	8,8	12,06	8,96
Total	15,91	18	21,68	18,52

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les doses moyennes étaient de 4,86 mg/kg/jour pour la nétilmicine, 4,70 mg/kg/jour pour la Gentamicine et de 8,96 mg/kg/jour pour l'Amikacine.

Tableau XXIII: voie et durée d'administration des aminosides en admission

Voie d'administration	SERVICES DE PEDIATRIE						TOTAL	P
	CHUC N(%)		CHUT N(%)		CHUY N(%)			
IM	176(97,8)		11(6,0)		34(7,1)		221(37,0)	<0,001 ⁺
IV (30mn)	0(0,0)		4(2,2)		0(0,0)		4(0,7)	
IV (autre durée)	20 mn	0(0,0)	4 (2,2)	3(1,6)	173 (94,0)	0(0,0)	3(0,5)	
	15 mn	1(0,6)		7(3,8)		0(0,0)	8(1,5)	
	10 mn	0(0,0)		3(1,6)		0(0,0)	3(0,5)	
	5 mn	0(0,0)		1(0,5)		0(0,0)	1(0,2)	
Non renseigné	3(1,6)	155 (84,3)	443 (92,9)	601 (59,6)	620 (63,0)			
TOTAL	180(100)		184(100)		477(100)		841(100)	

+ : **Test de khi deux** **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

La voie d'administration la plus utilisée était la voie IV (63,0%). La voie IM était peu utilisée (37,0%). La voie IM a été la plus utilisée au CHUC (97,8%) tandis que la voie IV est celle qui a été la plus employée dans les CHUT (90,1%) et CHUY (92,9%).

La différence observée entre les différentes voies d'administration était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXIV: Modalités d'administration de l'aminoside en admission

Modalités d'administration	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Dose unique quotidienne	174(96,6)	181(98,4)	30(6,3)	385(67,1)	<0,001 ⁺
Dose divisée	6(3,4)	3(1,6)	447(93,7)	456(32,9)	
TOTAL	180(100)	184(100)	477(100)	841(100)	

+ : **Test de khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Parmi les 841 patients traités initialement avec aminosides, 67,1% ont reçu une dose unique quotidienne, et 32,9% ont reçu une dose divisée. La dose unique quotidienne a été plus importante au CHUC (96,6%) et au CHUT (98,4%). La dose divisée a été la plus employée au CHUY (93,7%).

La différence observée entre les fréquences d'utilisation des doses divisées et celles des doses uniques était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXV : Durée entre deux injections (doses divisées)

Dose divisée Durée entre 2 injections	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
2H-7H	0(0,0)	0(0,0)	5(1,1)	5(0,4)	0,64*
8H-12H	1(16,7)	0(0,0)	274(61,3)	275(26,0)	
13H-20H	0(0,0)	0(0,0)	49(11,0)	49(3,7)	
Non renseignées	5(83,3)	3(100,0)	119(26,6)	127(69,9)	
TOTAL	6(100)	3(100)	447(100)	456(100)	

* : **Test de Fischer** **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

La durée entre deux injections pour une administration en dose divisée se situait en majorité dans l'intervalle de 8 à 12 heures (soit 26,0%) avec un taux plus élevé au CHUY (61,3%). La majorité des durées n'a pas été renseignée à 69,9%. La différence observée entre les différents intervalles d'administration était statistiquement non significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXVI: Durée du traitement avec les aminosides

Durée du traitement	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	p
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
≤ 72H	62(34,4)	149(81,0)	158(33,1)	369 (49,5)	<0,001 ⁺
>72H	118(65,6)	35(19,0)	319(66,9)	472(50,5)	
TOTAL	180(100)	184(100)	477(100)	841(100)	

+ : **Test de khi deux** **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les durées de traitement supérieures à 3 jours étaient élevées au CHUC (65,6%) et au CHUY (66,9%).

La différence observée entre les durées de traitement supérieure à 72 heures et celles supérieures ou égales à 72 heures était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXVII: Durée du traitement avec aminoside en cas d'une durée supérieure à 3 jours

Durée du traitement si sup 72h (jours)	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
[4-6]	108(91,6)	32(91,4)	252(79,0)	392(87,4)	<0,0001*
7	3(2,5)	0(0,0)	52(16,3)	55(6,3)	
>7	1(0,9)	0(0,0)	13(4,0)	14(1,6)	
Non renseignés	6(5,0)	3(8,6)	2(0,6)	11(4,7)	
TOTAL	118(100)	35(100)	319(100)	472(100)	

* : Test de Fischer **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

La durée de traitement la plus rencontrée était une durée comprise entre 4 et 6 jours (87,3%).

La différence observée entre les différents intervalles de durée de traitement lorsqu'elle est supérieure à 72 heures était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXVIII: Motifs éventuels de la poursuite du traitement au-delà de 72h avec aminosides (n=472)

Motifs éventuels de la poursuite du traitement	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC	CHUT	CHUY		
	N(%)	N(%)	N(%)		
Persistance de la fièvre	32(27,1)	10(28,6)	74(23,2)	116(26,3)	>0,10*
Persistance des symptômes	28(23,7)	14(40,0)	91(28,5)	133(30,7)	
Mauvaises observances thérapeutiques	3(2,5)	0(0,0)	21(6,6)	24(3,1)	
Motifs non précisés	55(46,7)	11(31,4)	133(41,7)	122(39,9)	
TOTAL	118(100)	35(100)	319(100)	472(100)	

* : **Test de Fisher** **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les motifs de la poursuite du traitement étaient principalement la persistance des symptômes (30,7%), suivie de la persistance de la fièvre (26,2%). Il y'a eu 39,9% de motifs non renseignés.

La différence observée entre les différents motifs éventuels de poursuite du traitement était statistiquement non significative au niveau des trois services de pédiatrie.

V-ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

Tableau XXIX: Association des aminosides avec les bêta-lactamines

Associations Médicamenteuses	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N (%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
<i>Beta-lactamines</i>	194(98,0)	193(98,5)	547(98,2)	934(98,2)	0,93 ⁺
<i>Antibiotiques autres que beta-lactamines</i>	4(2,0)	3(1,5)	10(1,8)	17(1,8)	
<i>TOTAL</i>	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	

+ : **Test de khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les bêta-lactamines ont été associées à 98,2% aux aminosides aux mêmes proportions dans les trois CHU.

La différence observée entre les différentes associations des aminosides avec bêta-lactamines et antibiotiques autres que bêta-lactamines était statistiquement non significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXX: Associations avec les médicaments ototoxiques

Association avec médicaments ototoxiques	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)	
Acide valproïque	20(35,7)	16(25,8)	32(22,2)	68(27,9)
Aspirine	0(0,0)	3(4,8)	4(2,8)	7(2,5)
Azithromicine	0(0,0)	0(0,0)	1(0,7)	1(0,2)
Erythromycine	0(0,0)	1(1,6)	0(0,0)	1(0,5)
Quinine	14(25,0)	21(33,9)	13(9,0)	48(22,6)
Oméprazole	0(0,0)	0(0,0)	2(1,4)	2(0,5)
Benzodiazépine	20(35,7)	20(32,3)	91(63,2)	131(43,7)
Ibuprofène	2(3,6)	1(1,6)	1(0,7)	4(2,1)
TOTAL	56(100)	62(100)	144(100)	262(100)

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les benzodiazépines (43,7%) étaient les plus prescrits avec un taux élevé au CHUY (63,2%). L'acide valproïque a été le deuxième médicament ototoxique le

plus associé aux aminosides (27,9%). L'acide valproïque a été plus utilisé au CHUC (35,7%).

VI- REEVALUATION THERAPEUTIQUE

Tableau XXXI: Adaptation posologique des aminosides

Réévaluation de la posologie	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Effectuée	0(0,0)	14(7,1)	16(2,9)	30(3,2)	0,002 ⁺
Non effectuée	198(100,0)	182(92,9)	541(97,1)	921(96,8)	
TOTAL	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	

+ : **Test de khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Trois virgule deux pourcent (3,2%) d'adaptations posologiques ont été effectuées.

La différence observée entre les réévaluations effectuées ou non effectuées de la posologie était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXXII: support de l'adaptation posologique des aminosides

Adaptation de la posologie fonction de :	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Poids	0(0,0)	14(100,0)	13(81,2)	27(90,6)	0,13*
Fonction rénale	0(0,0)	0(0,0)	3(18,8)	3(9,4)	
Germes	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
Dosage plasmatique	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	
TOTAL	0(0,0)	14(100)	16(100)	30(100)	

* : **Test de Fisher exact** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les adaptations posologiques ont été effectuées majoritairement en fonction du poids (90,6%), avec des taux plus élevés au CHUT (100%) et CHUY (81,2%). Aucune réévaluation posologique n'a été effectuée au CHUC.

La différence observée entre les différents supports d'adaptation posologique était statistiquement non significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXXIII: Réévaluation thérapeutique

Réévaluation thérapeutique	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Réévaluation thérapeutique	194(98,0)	192(97,9)	495(88,9)	881(94,9)	
Absence de réévaluation implicite ou explicite tracée	4(2,0)	4(2,1)	62(11,1)	70(5,1)	<0,0001 ⁺
TOTAL	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	

+ : **Test de Khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les réévaluations thérapeutiques ont été réalisées à 94,9%.

La différence entre la réalisation ou non de réévaluation thérapeutique était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXXIV: Réévaluation explicite tracée sur arguments cliniques

Réévaluation explicite tracée sur arguments cliniques	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Effectuée	193(97,5)	190(96,9)	496(89,0)	879(94,5)	0,00001 ⁺
Non effectuée	5(2,5)	6(3,1)	61(11,0)	72(5,5)	
TOTAL	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	

+ : **Test de Khi deux** **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Nous avons noté 94,5% de réévaluations explicites tracées sur arguments cliniques.

La différence observée entre les réévaluations tracées sur les arguments cliniques effectuées ou non effectuées était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXXV : Réévaluation basée sur l'évolution de la fièvre

Fièvre	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)	
Aggravation	0(0,0)	4(2,1)	13(2,6)	17(1,6)
Persistance	6(3,1)	33(17,4)	82(16,5)	121(12,3)
Régression	187(96,9)	153(80,5)	401(80,9)	741(86,1)
TOTAL	193(100)	190(100)	496(100)	879(100)

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Nous avons noté une régression de la fièvre à 79,3% des cas. Cette régression de la fièvre était plus importante au CHUC (96,9%).

Tableau XXXVI: Réévaluation basée sur l'évolution des autres symptômes

Autres symptômes	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Aggravation	4(2,1)	27(14,2)	36(7,3)	67(7,9)	<0,0001 ⁺
Persistance	12(6,2)	26(13,7)	76(15,3)	114(11,7)	
Régression	177(91,7)	137(72,1)	336(67,7)	703(77,2)	
Non renseignés	0 (0,0)	0(0,0)	48(9,7)	48(3,2)	
TOTAL	193(100)	190(100)	496(100)	879 (100)	

+ : **Test de Khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Nous avons noté en moyenne 77,2% de régression des symptômes avec un taux de régression plus élevé au CHUC (91,7%).

La différence observée entre les réévaluations basées sur l'évolution des autres symptômes était statistiquement non significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XXXVII: Réévaluation basée sur arguments radiologiques

Réévaluation explicite tracée dans le dossier sur arguments radiologiques	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Non effectuée	152(76,8)	176(89,8)	458(82,2)	786(82,9)	0,002 ⁺
Effectuée	46(23,2)	20(10,2)	99(17,8)	165(17,1)	
TOTAL	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	

+ : **Test de Khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Nous avons noté une moyenne de 17,1% de réévaluations tracées sur les arguments radiologiques. Le taux de réévaluations tracées sur les arguments radiologiques au CHUC (23,2%) était le plus élevé.

La différence entre la réalisation ou non de réévaluation basée sur les arguments radiologiques était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau **XXXVIII**: Arguments radiologiques

Résultats arguments radiologiques	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	p
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Régression	33(71,7)	15(75,0)	80(80,8)	128(75,8)	>0,10*
Persistance	11(24,0)	5(25,0)	12(12,2)	28(20,4)	
Aggravation	2(4,3)	0(0,0)	7(7,0)	9(3,8)	
TOTAL	46(100)	20(100)	99(100)	165(100)	

* : **Test de Fischer** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les réévaluations basées sur arguments radiologiques ont présenté 75,8% de régression des symptômes avec des résultats plus élevés au CHUY (80,8%). Nous avons noté plus de persistance des symptômes au CHUC (24,0%).

La différence observée entre les différents résultats de radiologie était statistiquement non significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau **XXXIX** : Types d'examens radiologiques

Types d'examens radiologiques	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Radiographie pulmonaire	33(71,7)	16(80,0)	73(73,7)	122(75,1)	0,77 ⁺
Echographie	13(28,3)	4(20,0)	26(26,3)	43(24,9)	
TOTAL	46(100)	20(100)	99(100)	165(100)	

+ : **Test de Khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Nous avons noté une prédominance des radiographies pulmonaires (75,1%). La différence entre la réalisation de radiographie pulmonaire et d'échographie n'était pas statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XL: Réévaluation basée sur arguments biologiques

Arguments biologiques	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Non effectuées	141(71,2)	181(92,3)	383(68,8)	705(77,4)	<0,0001 ⁺
Effectuées	57(28,8)	15(7,7)	174(31,2)	246(22,6)	
TOTAL	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	

+ : **Test de Khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

On a noté 22,6% de réévaluations basées sur les arguments biologiques avec un taux plus élevé au CHUY (31,2%).

La différence entre les réévaluations basées sur les arguments biologiques effectués ou non effectués était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XLI: Types d'examens biologiques

Types d'examens biologiques	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
CRP de control	47(82,4)	3(20,0)	59(34,0)	109(45,5)	<0,0001 ⁺
ECBU de control	10(17,6)	12(80,0)	115(66,0)	137(54,5)	
TOTAL	57(100)	15(100)	174(100)	246(100)	

+ : **Test de Khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les bilans biologiques de contrôle effectués ont été en faveur de l'ECBU (54,5%), avec un taux plus élevé au CHUT (80,0%). La CRP de contrôle a été majoritairement réalisée au CHUC (82,4%).

La différence entre le taux de réalisation de la CRP de contrôle et de l'ECBU de contrôle était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Tableau XLII : réévaluation implicite

Réévaluation implicite	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	p
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Effectuée	21(10,6)	23(11,7)	113(20,3)	157(16,5)	0,0009 ⁺
Non effectuée	177(89,4)	173(88,3)	444(79,7)	794(83,5)	
TOTAL	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	

+ : **Test de Khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon.

On a noté 16,5% de réévaluations implicites avec un taux plus élevé au CHUY (20,3%).

La différence observée entre la réévaluation implicite effectuée ou non effectuée était significative au niveau des trois services de pédiatrie.

VII- DEVENIR DU PATIENT

Tableau XLIII: Devenir du patient

Devenir du patient	SERVICES DE PEDIATRIE			TOTAL	P
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Décès	5(2,5)	34(17,3)	68(12,2)	107(10,7)	<0,0001 ⁺
Evolution favorable	173(87,4)	110(56,1)	369(66,2)	652(69,9)	
Stabilisation	0(0,0)	15(7,7)	17(3,1)	32(3,6)	
Autres	20(10,1)	37(18,9)	103(18,5)	160(15,8)	
TOTAL	198(100)	196(100)	557(100)	951(100)	

+ : **Test de Khi deux** CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody CHUT : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville CHUY : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Nous avons noté en moyenne 69,9% d'évolution favorable, 3,6% de stabilisation, et 10,7% de décès. On a eu plus de décès au CHUT (17,3%) et plus d'évolution favorable au CHUC (87,4%).

La différence observée entre le taux de décès, d'évolution favorable et de stabilisation était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

CHAPITRE III : DISCUSSION

I- DIFFICULTES RENCONTREES

I-1- Selon le lieu de l'étude

Nous avons constaté l'exiguïté de la salle des archives par rapport au nombre important de dossiers qu'il peut contenir entraînant souvent un mauvais rangement des dossiers. Certaines fiches de dossier se retrouvaient dans d'autres ; ce qui nous a énormément gêné dans le recueil des données cliniques ou thérapeutiques nécessaires pour notre étude.

I-2- Selon le questionnaire

Contrairement à ce que nous souhaitions au début, nous avons pu établir un questionnaire assez exhaustif qui nous aura permis de recueillir de nombreuses données. Mais certaines parties du questionnaire n'ont pu être remplies faute d'informations les concernant. Certaines fiches d'observations étaient incomplètes et il en est de même pour les fiches thérapeutiques et les fiches de surveillance. Ce qui nous amenait chaque fois à aller nous renseigner auprès des médecins ou du personnel paramédical et parfois même auprès des internes.

II- CARACTERISTIQUES GENERALES

II-1- sexe

Un taux d'hospitalisation élevé était observé chez les patients de sexe féminin (57,7%) avec un sex ratio M/F de 0,77. **Le sexe ne variait pas significativement selon les services de pédiatrie.** ASSE et al [77] ont eu un résultat similaire avec une prédominance féminine de 56,7% soit un sex ratio M/F de 0,76.

Les études de SANOU et al ont donné une prédominance masculine de 52,9% et 47,1% de sexe féminin soit un sex ratio M/F de 1,1 en faveur du sexe masculin [78].

II-2-âge et catégories pédiatriques des patients

L'âge moyen de nos patients était de **8,63** mois. **L'âge moyen des patients ne variait pas significativement au niveau des 3 services de pédiatrie. MABIALA**, dans son étude, a obtenu un âge moyen de 18,6 mois [80].

La prescription des aminosides était très élevée chez les patients âgés de moins de deux ans (64,8%). **Ces différentes catégories pédiatriques variaient significativement dans les 3 Services de pédiatrie MAHMOUDI** avait également rapporté un résultat similaire avec un taux de 64,05% de nourrissons [79]. **SANOU** a montré que les taux de prescription d'antibiotiques les plus élevés se retrouvaient chez les moins d'un an (79,1%) [78].

Nous avons constaté dans notre étude que, d'une manière générale, les enfants de moins de 2 ans ont été le plus souvent hospitalisés pour infections du jeune âge. Il est bien connu que dans cette catégorie d'âge les infections sont fréquentes, vu leur immunocompétence relative par rapport aux enfants plus âgés qui ont déjà eu une stimulation antigénique par des germes (Virus ou bactéries) quand ils étaient plus jeunes ; c'est pour cela qu'on constate qu'il y a peu d'hospitalisation à infection pour catégorie de plus de 10 ans et plus (3,27%) [79].

En effet, du fait de l'immaturation de leur système immunitaire vis-à-vis des différents germes, les nourrissons sont plus sensibles aux infections, notamment respiratoires et digestives [80].

II-3- Taille et poids

Le poids moyen était de 10,99 kg. Une étude similaire réalisée au service de réanimation pédiatrique au CHU de Nantes en 2013 par **MACHER et al** a donné un poids moyen de 4,4 kg [81]. Cette différence est due au fait que dans cette étude l'âge moyen était de 2,6 mois.

II-4-Durée du séjour hospitalier

La durée moyenne de séjour était de 9 jours avec une durée plus longue au CHUY (11 jours). Cette durée est comparable à celle de **SANOUE** [78] qui avait trouvé 7,6 jours comme durée moyenne d'hospitalisation.

MAHMOUDI a obtenu une durée moyenne d'hospitalisation de 8,85 jours [79].

III- DONNEES CLINIQUES

III-1- Etat physiopathologique particulier

Les états physiopathologiques les plus rencontrés étaient le VIH/SIDA (34,2%), l'asthme (29,8%) et l'insuffisance rénale (17,6%). Le VIH/SIDA et l'insuffisance rénale avaient une proportion plus élevée au CHUC (40,0% et 30,0%). L'asthme avait une fréquence plus élevée au CHUT (50,0%). Ces résultats sont comparables à ceux de **BENZAKEN** [82] qui a trouvé 40% de patients asthmatiques et 20% de patients atteints de cardiopathie. L'étude de **MIRABAUD** a donné 27% de patients atteints de cardiopathie et 26% ayant des problèmes néphrologiques [83].

III-2- Motifs d'hospitalisation

Les motifs d'hospitalisation étaient dominés par la fièvre (23,0%) et les détresses respiratoires (9,8%). Les patients admis pour détresse respiratoire étaient très importants au CHUT (17,7%). Les motifs pour fièvre au CHUC (32,3%) étaient plus élevés. Ces motifs sont nombreux parce que plusieurs patients sont orientés par des centres de santé de premiers soins. **ASSE** et **al** [77] ont eu la même conclusion avec un taux de 58,3% pour la fièvre et 26,7% pour les pneumopathies. **KANTA** dans son étude a mentionné que l'infection la plus rencontrée chez l'enfant était la bronchiolite (32,9%), suivie des pneumopathies (18,4%) [84]. Dans son étude sur la morbidité et la mortalité, **NAPON** notait que le paludisme (25,6%) était la cause d'hospitalisation la plus

fréquente. Il était suivi de diarrhée (21,44%) puis les affections pulmonaires (12,4%) [85].

III-3-Diagnostics ou hypothèses diagnostiques

Les diagnostics les plus importants étaient constitués de broncho-pneumopathies (25,6%), de paludisme (15,4%) et de syndromes anémiques (6,4%). Les broncho-pneumopathies étaient plus importantes au CHUC (29,4%) et au CHUT (26,7%). Le paludisme était plus rencontré au CHUT (18,5%) et au CHUY (15,7%). Les syndromes anémiques étaient plus fréquents au CHUY (9,8%).

Nos résultats s'apparentent à ceux d'ASSE et al [77] qui ont montré que le paludisme (58,3%), notamment la forme grave anémique (33,3%), ainsi que les affections broncho-pulmonaires (13,3%) étaient les principales affections rencontrées. L'étude de BASSIROU a donné une prédominance des pathologies broncho-pulmonaires (26,90%), urogénitales (20,21%) et cutanées (15,51%) [86]. BAKYONO [87] a eu comme diagnostic prédominant, le paludisme (25,8%) suivi des infections respiratoires aiguës (22,1%).

IV- ANTECEDENTS D'ANTIBIOTHERAPIE

Nous avons observé que 47,5% des patients avaient déjà utilisé des antibiotiques avant leur hospitalisation. MAHMOUDI a obtenu un taux plus faible (39,2%) de patients ayant des antécédents d'antibiothérapie [79]. L'amoxicilline (32,1%) et l'amoxicilline + acide clavulanique (28,8%) ont été les antibiotiques les plus prescrits avant l'admission en hospitalisation. La prescription de l'amoxicilline a été plus importante au CHUT (41,3%). La prescription de l'amoxicilline + acide clavulanique était prédominante dans les CHUC (30,9%) et CHUY (30,7%).

Ce qui semble être en concordance avec l'antibiothérapie probabiliste en cas d'infection présumée bactérienne à titre externe [80]. MAHMOUDI a eu un

résultat contraire avec 59,80% pour l'amoxicilline et 19,61% pour la Josamycine [79].

V- ANTIBIOTHERAPIE INITIALE

V-1- Antibiothérapie initiale

Parmi les 951 patients avec prescription d'aminosides, 841 ont reçu une prescription d'aminosides en antibiothérapie initiale (88,4% de cas) et 110 (11,6%) ont été traités par aminosides au cours de leur séjour. **La différence des antibiothérapies initiales avec aminosides variait significativement au niveau des 3 services de pédiatrie. COSME et al** ont eu un taux de 31,6% de prescription d'aminosides en antibiothérapie initiale [88]. **BONTEMPS [89]** a eu 85% (CHG) et 60% (CHU) de prescription d'aminoside en antibiothérapie initiale. **MAUG [90]** a obtenu 75,15% d'aminosides prescrits en antibiothérapie initiale. Ces résultats sont contraires à ceux de **KONATE [91]** et **CISSOKO [92]** qui ont obtenu respectivement 28,1% et 22% de prescription d'aminoside.

V-2-Types d'aminosides prescrits en antibiothérapie initiale

Parmi les aminosides prescrits, la Gentamicine a représenté 55,1% des prescriptions suivie de la nétilmicine (44,8%). La Gentamicine était plus prescrite au CHUY (74,4%) et la nétilmicine était plus prescrite au CHUC (59,5%). L'Amikacine (0,1%) a été l'aminoside le moins prescrit.

Ces résultats s'apparentent à ceux d'une étude menée au CHU de Yopougon en 2003 par **COSME et al [88]** qui ont mentionné que sur 18 aminosides prescrits, 15(83,3%) prescriptions étaient en faveur de la nétilmicine, 2(11,1%) pour la gentamicine, et 1(5,5%) pour l'Amikacine. L'étude de **BASSIROU** a montré que les aminosides les plus prescrits à Kaolack (Sénégal) étaient la Gentamicine (68,75%), la spectinomycine (25,0%). La Nétilmicine était rarement prescrite (6,25%) [86]. **MAUG [90]** a eu 72,5% de prescription de gentamicine et 2,6% pour l'Amikacine.

La forte prescription de la nétilmicine est due au fait que l'étude de COSME et ala été réalisée uniquement sur les infections ostéo-articulaires.

V-3- Autres antibiotiques prescrits en antibiothérapie initiale

La ceftriaxone (38,9%), l'amoxicilline + acide clavulanique (32,7%) et l'amoxicilline étaient les antibiotiques les plus associés aux aminosides. L'amoxicilline (48,5%) et la ceftriaxone (44,9%) sont les plus associés aux aminosides au CHUY. L'amoxicilline + acide clavulanique (59,0%) étaient les plus associés aux aminosides au CHUC. **KONATE [91]** a trouvé une majorité de prescription pour l'association ceftriaxone + gentamicine (71,6%) et une faible proportion pour l'association amoxicilline + gentamicine (25,49%). **BONGTEMPS** a eu 35% pour l'association amoxicilline + acide clavulanique + aminoside (1,3%) et 4% pour l'association carbapénème + aminoside [89].

V-4- Créatininémie en antibiothérapie initiale

La créatininémie a été réalisée avec un taux général de 10,6%, dont 4,3% avant, et 6,3% après prescription d'aminosides. Le taux de réalisation de la créatininémie a été plus élevé au CHUY (16,0%). **La réalisation de la créatininémie en antibiothérapie initiale variait significativement selon les 3 services de pédiatrie.** **ANKOURAO** a eu 48,5% de réalisation de la créatininémie [93]. Ce résultat est contraire au nôtre parce que les contextes de travail n'ont rien de comparable. L'étude d'ANKOURAO a été réalisée dans un service de néphrologie.

Une étude réalisée au HUG (hôpitaux universitaires Genève) mentionne que les doses d'aminosides administrées en doses journalières multiples doivent être administrées en fonction de la clairance de la créatinine [70].

V-5- Nature de l'antibiothérapie initiale

Les antibiothérapies probabilistes étaient prédominantes (92,0%). **La nature de l'antibiothérapie variait significativement au niveau des 3 services de pédiatrie.**

En Mars 2011, l'AFSSAPS (agence Française de la sécurité sanitaire des produits de santé), en collaboration avec la SFPC (société française de pharmacie clinique), a publié une mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. Cette publication nous informe que les aminosides sont indiqués dans les Chocs septiques non documentés et dans les traitements probabilistes des infections à risque [58].

V-6- Germes identifiés

Dans notre étude, 100 germes ont été identifiés. *Staphylococcus aureus* (21,0%) était le germe le plus fréquemment identifié avec des proportions plus importantes au CHUT (30,0%) et au CHUY (32,9%). *Burkholderia cepacia* a représenté le germe le plus rencontré au CHUC (25,0%). Les études menées par **BONI. et al [94]** ont donné une prédominance d'*Escherichia coli* (38,0%), *klebsiella sp* (24,0%) et *enterobacter sp* (7,0%). Cette différence est due au fait que dans l'étude de **BONI et al** les germes ont été isolés uniquement des prélèvements d'urines chez les enfants. Les études de **COSME et al.** ont permis d'isoler le plus fréquemment les *salmonelles* (37,5% des cas), suivis du *Staphylococcus aureus* (25%), du *Klebsiella pneumoniae* et de l'*Acinetobacter baucinii* [88].

V-7- Sensibilité du germe à l'aminoside et à autres antibiotiques en antibiothérapie initiale

De tous les germes identifiés, 64% étaient sensibles aux aminosides prescrits. La sensibilité des germes était plus élevée au CHUY (67,9%). La différence entre la proportion de germes sensibles et ceux non sensibles à l'aminoside est statistiquement significative.

L'étude a montré que 53,3% de germes étaient sensibles aux autres antibiotiques associés aux aminosides. La sensibilité des germes aux autres antibiotiques était plus élevée au CHUC (62,5%). La différence entre la proportion de germes sensibles et ceux non sensibles à autres antibiotiques est statistiquement non significative.

La plupart de ces germes étaient des souches productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). Cette étude est superposable aux données ONERBA 2009, qui ont montré que les BLSE présentent une sensibilité globale à la Gentamicine et à l'Amikacine, variable selon l'espèce, de l'ordre de 50 à 60% [95].

BONGTEMPS a eu respectivement une sensibilité des germes à 92% et 67% pour l'Amikacine et la Gentamicine [89].

V-8-Attitudes thérapeutiques liés aux aminosides avant antibiothérapie post-documentée

Chez les 83 patients ayant reçu une antibiothérapie post-documentée, les antibiothérapies probabilistes prescrites en début de traitement ont été maintenues à 53,9% avec une proportion plus élevée au CHUY (82,9%). L'attitude thérapeutique adoptée après l'antibiogramme était le maintien (52,3%) des antibiotiques initialement associés aux aminosides avec un taux de maintien plus élevé au CHUY (64,3%). **Les attitudes thérapeutiques liées aux aminosides avant antibiothérapie post-documentée variaient significativement selon les services de pédiatries.**

Cette étude s'apparente à celle de **KOOBAR et al [96]** qui ont trouvé plus d'arrêt (50%) complet des antibiotiques et plus de maintien (50%) de l'antibiothérapie initiale.

V-9- Précision de la posologie et leur conformité en antibiothérapie initiale

La majorité des posologies (90,2%) a été précisée dans les dossiers patients. La différence entre les posologies précisées et celles non précisées est statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

ANKOURAO [93] a eu 100% des posologies connues.

L'étude d'**AMADOU [97]** a donné 93% de posologie précisée et 7% des ordonnances ne comportaient pas de posologies.

Concernant la conformité, les posologies inadéquates étaient de l'ordre de 38,2% avec 36,8% de sous-dosage. **La conformité de la posologie variait significativement au niveau des 3 services de pédiatrie.** Ces résultats sont superposables à ceux de **CHUCK et al [98]** et **BEGG et al. [99]** qui ont eu respectivement 40% à 60% de posologies inadéquates (le plus souvent existence d'un sous-dosage).

V-10- Doses moyennes des aminosides administrés

Les doses moyennes de la gentamicine étaient de 4,7 mg/kg/jour et celles de la Nétilmicine et l'Amikacine étaient respectivement de 4,86 mg/kg/jour et 8,96 mg/kg/jour. La dose moyenne de la gentamicine obtenue est sensiblement équivalente à celle de notre référentiel qui est le **VIDAL [75]**. Selon notre document de référence (VIDAL), la nétilmicine et l'Amikacine ont été administrées à des doses infra-thérapeutiques dans les trois CHU. **MAHMOUDI** a eu des doses moyennes de 4,43 mg/kg/jour pour la gentamicine, 15,33 mg/kg/jour pour l'Amikacine [79]. L'étude de **SOULAT [39]** a donné des doses moyennes d'Amikacine de 18,4 mg/kg/jour et pour la gentamicine les doses moyennes administrées étaient de 6 mg/kg/jour. **THERRIEN et al** ont obtenu la dose de 5 mg/kg/jour dans une étude réalisée au CSSSL (centre de santé et de services sociaux de Laval) [100].

V-11- Adaptations posologiques

Les adaptations posologiques ont été effectuées majoritairement en fonction du poids (90,6%) avec des taux plus élevés au CHUT (100%) et CHUY (81,2%). Aucune réévaluation posologique n'a été effectuée au CHUC. Dans l'étude de MAUG [90], les adaptations posologiques ont été effectuées en fonction des taux de la créatininémie. Dans cette étude, chez 92 patients, 6 ont bénéficié d'une adaptation de doses d'aminosides et 14 n'ont pas reçu d'aminosides.

V-12- Voie d'administration des aminosides

La voie d'administration la plus employée aux CHU de Treichville et de Yopougon est la voie IV (63,0%). Elle a été utilisée à 92,9% au CHU de Yopougon et à 94,0% au CHU de Treichville. La voie IM était la plus employée au CHU de Cocody (97,8%). **La voie d'administration variait significativement selon les services pédiatriques.**

Cette fréquence d'utilisation élevée de la voie IM au CHU de Cocody ne semble pas être justifiée. La voie IM peut être utilisée mais à des fréquences plus réduites. Les études réalisées dans les Hôpitaux universitaires de Genève ont montré que la voie de préférence est la voie IV en perfusion de 30 à 60 mn après dilution avec glucose 5% ou Nacl 0,9%. Une administration en IV lente sur 2-3mn ou en IM est possible [66]. L'étude menée par MABIALA et al [80] qui ont trouvé 58,2% d'administration par voie IV se rapproche des résultats obtenus au CHUT et CHUY et s'éloigne de ceux obtenus au CHUT.

V-13- Modalités d'administration des aminosides en antibiothérapie initiale

Parmi les 841 patients traités initialement avec aminosides, 67,1% ont reçu une dose unique quotidienne et 32,9% ont reçu une dose divisée. La dose unique quotidienne a été plus importante au CHUC (96,6%) et au CHUT (98,4%). La dose divisée a été la plus employée au CHUY (93,7%).

L'administration en dose unique journalière était la plus employée dans les CHU de Cocody (96,6%) et au CHU de Treichville (98,4%). **Les modalités d'administration des aminosides variaient significativement selon les services de pédiatrie.**

Cette dose univoquotidienne, semble tout à fait en harmonie avec les recommandations de l'AFSSAPS [58].

Les études de **CHUCK et al [98]** et de **BEGG et al [99]** ont donné respectivement 40 et 50% d'administration d'aminosides en dose univoquotidienne. L'AFSSAPS recommande une administration en dose unique journalière par voie intraveineuse (Perfusion de 30 minutes), en début de traitement et pour une durée ≥ 5 jours [58]. L'étude de **TACCONE et al [62]** a montré que dans les endocardites l'administration d'aminosides en deux ou trois doses équivalentes reste encore de mise, sauf dans les endocardites à streptocoques (DUJ recommandée) et à entérocoques (DUJ pouvant être envisagée). Plusieurs études dans la littérature supportent une utilisation sécuritaire des aminosides en dose univoquotidienne, spécifiquement dans le traitement des infections urinaires, chez une clientèle pédiatrique avec une fonction rénale adéquate [63]. Par contre, l'administration ODD (once daily dosing) n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale (IR), de brûlures étendues présence d'un troisième secteur, choc, méningite et endocardite [70].

V-14- Durée entre deux injections en cas d'administration en dose divisée

La durée entre deux injections pour une administration en dose divisée se situait en majorité dans l'intervalle 8 à 12 heures (26,0%), avec un taux plus élevé au CHUY (61,3%). La majorité des durées n'a pas été renseignée à 69,9%. La différence observée entre les différents intervalles d'administration était statistiquement non significative au niveau des trois services de pédiatrie.

On ne peut réellement affirmer la conformité de cet intervalle d'administration que si l'on connaissait la valeur de la clairance de la créatininémie. Cet

intervalle est celui qui est recommandé par le VIDAL [75]. C'est pour cette raison qu'une dose unquotidienne serait plus appropriée pour les patients hospitalisés dans nos trois CHU.

L'étude menée à l'hôpital des HUG sur l'administration et le monitoring de la Gentamicine et de l'Amikacine en pédiatrie a montré que les intervalles d'administration (heure) sont de 8 heures, 12 heures-18 heures, 18 heures-24 heures et 48 heures-72 heures respectivement pour des clairances de créatinine >50ml/min, 30-50ml/mn, 10-29ml/mn et <10ml/min [70].

V-15- Durée du traitement

Les patients ayant reçu un traitement d'une durée supérieure à 72 heures représentaient 50,5%, et ceux ayant reçu un traitement d'une durée inférieure ou égale à 72 heures étaient estimés à 49,5%. Les durées de traitement supérieures à 3 jours étaient élevées au CHUC (65,6%) et au CHUY (66,9%). Les durées de traitement de 48 heures à 72 heures étaient les plus employées au CHUT (81,0%). **La durée de traitement avec aminoside variait significativement au niveau des 3 services de pédiatrie.** Selon l'étude menée par l'AFSSAPS, le plus souvent il faut arrêter le traitement avec l'aminoside au bout de 48 à 72 heures. Mais en cas d'absence de documentation microbiologique et selon l'évolution clinique, le traitement peut être poursuivi au delà de 3 Jours [58]. L'étude menée par SOULAT [39] a donné une durée de traitement approximatif de 2 à 3 jours ce qui correspond à habituellement au temps nécessaire à l'obtention de résultat de l'antibiogramme et donc à l'arrêt de l'aminoside au passage à une monothérapie adaptée.

V-16- Motifs de la poursuite du traitement

Les motifs de la poursuite du traitement étaient principalement la persistance des symptômes (30,7%) suivi de la persistance de la fièvre (26,3%). Il y a eu 39,9% de motifs non renseignés. La différence observée entre les différents motifs éventuels de poursuite du traitement était statistiquement non significative au niveau des trois services de pédiatrie.

L'étude présentée par GAUZIT et al a montré qu'en absence de documentation microbiologique et selon l'évolution clinique, ils peuvent être poursuivis au maximum 5 jours, y compris chez les patients neutropéniques, en sepsis sévère ou en choc septique [101]. Mais dans les endocardites et les infections ostéoarticulaires sur matériel étranger à *P. aeruginosa* (Tobramycine ou Amikacine) [63], les durées de traitements recommandées varient en fonction de la bactérie en cause, de l'existence de complications et de la survenue de l'endocardite sur du matériel intracardiaque [87]. Dans tous les autres cas d'infections ostéoarticulaires, la prescription d'aminosides ne doit pas dépasser cinq jours [63;64].

V-17- Associations des aminosides avec les bêta-lactamines

Les bêta-lactamines (98,2%) ont été les plus associés aux aminosides. La différence observée entre les associations des aminosides avec les bêta-lactamines et les antibiotiques autres que bêta-lactamines était statistiquement non significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Les travaux de BAKYONO [87] ont montré que les associations de pénicillines à la gentamicine représentaient 66,9% des associations.

V-18- Association avec les médicaments ototoxiques

Les benzodiazépines (43,7%) étaient les plus prescrits avec un taux élevé au CHUY (63,2%). L'acide valproïque a été le deuxième médicament ototoxique le plus associé aux aminosides (27,9%). L'acide valproïque a été plus utilisé au CHUC (35,7%).

La toxicité cochléo-vestibulaire est favorisée par des doses résiduelles élevées, les traitements prolongés, les administrations pluriquotidiennes, l'âge (nouveau-nés, prématurés, sujets âgés), l'insuffisance rénale, l'hypovolémie, les diurétiques de l'anse et les autres médicaments ototoxiques [63].

V-19- Réévaluation thérapeutique

Les réévaluations thérapeutiques ont été effectuées en moyenne à 94,9%. **Les réévaluations thérapeutiques variaient significativement au niveau des 3 services de pédiatrie.** Contrairement à **BENZAKEN [82]** qui, lors de son étude au CHU de Poitiers, a trouvé un taux faible de 13,1% de réévaluations thérapeutiques.

V-20- Réévaluation explicite tracée sur arguments cliniques

Les réévaluations explicites ont été faites en moyenne à 94,5%. La différence observée entre les réévaluations tracées sur arguments cliniques effectuée ou non effectuée était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Cette étude s'apparente à celle effectuée par **ELISE [102]** dans laquelle on a eu 83% de réévaluation tracée sur argument clinique.

IV-21- Réévaluations basées sur l'évolution de la fièvre

La fièvre était en nette régression à 86,1% en moyenne. **CHOUKI [103]** a eu 94,4% d'évolution favorable de la fièvre dans une étude similaire.

V-22- Réévaluations sur l'évolution des autres symptômes

Pour la réévaluation basée sur l'évolution des symptômes, on a eu en moyenne 77,2% de régression avec un taux plus élevé au CHUC (91,7%). La différence observée entre les réévaluations basées sur l'évolution des autres symptômes est statistiquement significative.

Les résultats de **SANOUE [78]**, se rapprochent de ceux de notre étude avec 71,4% d'évolution favorable des symptômes.

V-23- Réévaluations basées sur arguments radiologiques

Les radiologies de contrôle ont été réalisées à une moyenne de 17,1%. La différence entre la réalisation ou non d'une réévaluation basée sur les arguments radiologiques était statistiquement significative.

L'étude de **BENZAKEN [82]** a donné 29,2% de radiologie de contrôle avec une majorité pour la radiographie de face (94,1%).

V-24- Réévaluation basée sur argument biologique

La biologie de contrôle a été réalisée à 22,6% en moyenne. La différence entre les réévaluations basées sur les arguments biologiques effectués ou non effectués était statistiquement significative au niveau des trois services pédiatriques.

La CRP de contrôle et l'ECBU de contrôle ont été réalisés respectivement à 45,5% et 54,5%. Ces valeurs sont superposables à celles de l'étude de **BENZAKEN [82]** qui a eu 44,4% de réévaluations basées sur argument biologique, avec 34,1% de CRP de contrôle et 31,7% d'ECBU de contrôle. **BONGTEMPS [89]** a eu 24% d'ECBU de contrôle.

V-25- Réévaluations implicites

Il y a eu en moyenne 16,5% de réévaluations implicites. Une étude similaire a été menée par **ELISE [102]** dans laquelle on a trouvé 18,3% de réévaluations implicites.

La différence observée entre la réévaluation implicite effectuée ou non effectuée était statistiquement significative au niveau des trois services pédiatriques.

I- DEVENIR DU PATIENT

Nous avons enregistré en moyenne 10,7% de décès, 3,6% de stabilisation et 69,9% d'évolution favorable. La différence observée entre le taux de décès, d'évolution favorable et de stabilisation était statistiquement significative au niveau des trois services de pédiatrie.

Ces résultats sont superposables à ceux d'**ASSE et al [78]** qui ont eu 76,0% de guérison, 10% de sortie contre avis médical, et 14% de décès. **SANOUE [79]** a eu 71,4% d'évolution favorable, 15,8% de décès et l'évolution est restée inconnue chez 11,3% portés "évadés".



CONCLUSION

Nous avons mené une étude intitulée, analyse de l'utilisation des aminosides en milieu hospitalier pédiatrique dans les trois centres hospitalo-universitaires d'Abidjan.

Cette étude nous a permis d'analyser l'utilisation des aminosides selon les services pédiatriques des trois CHU d'Abidjan.

Nous avons constaté durant cette étude qu'il n'a pas été facile de recueillir toute les données sur notre questionnaire étant donné que les dossiers patients étaient souvent mal renseignés.

Notre étude pratique a concerné 951 patients (557 au CHU de Yopougon, 198 patients au CHU de Cocody et 196 au CHU Treichville) d'âge compris entre 28 jours et 16 ans.

Sur le plan clinique, les motifs d'hospitalisation fréquemment rencontrés ont été la fièvre (22,5%) et les détresses respiratoires (9,8%). Parmi les affections rencontrées, on note surtout les pathologies broncho-pulmonaires (25,6%), le paludisme (15,4%) et les syndromes anémiques (6,7%).

Sur le plan thérapeutique, les antibiothérapies probabilistes étaient prédominantes (92,0%). L'essentiel des aminosides (88,4%) prescrits est composé de gentamicine (55,1%), de nétilmicine (44,8%) et d'amikacine (0,1%). La ceftriaxone (38,9%), l'amoxicilline + acide clavulanique (32,7%) et l'amoxicilline (26,0%) étaient les molécules les plus fréquemment associées aux aminosides.

En outre, les prescriptions de ces aminosides ont été souvent justifiées et correctes. Toutefois certaines posologies étaient non conformes (38,2% de sous-dosage et 1,4% de surdosage).

Nous avons également remarqué que les aminosides n'étaient pas utilisés de la même manière dans les services de pédiatrie des CHU de Cocody, Treichville et Yopougon. La voie IM était la plus utilisée au CHUC (97,8%), et la voie IV était plus employée dans les CHUT (90,1%) et CHUY (92,9%). L'administration en

dose unique journalière a été plus importante au CHUC (98,6%) et au CHUT (98,4%), et la dose divisée a été plus employée au CHUY (93,7%).

Les durées de traitements étaient le plus souvent supérieures à 3 jours (CHUC et CHUY) à l'exception du CHUT où prédominaient les durées de traitement de 3 jours. Les adaptations posologiques ont été effectuées majoritairement en fonction du poids (90,6%).

Les réévaluations thérapeutiques ont été essentiellement tracées sur arguments cliniques, radiologiques et biologiques.

Sur les 951 enfants traités par aminosides, 652 (69,9%) sont sortis avec une évolution favorable, 32 (3,6%) sont sortis stable, 107 (10,7%) sont décédés et 160 (15,8%) cas d'évolutions non renseignés(le plus souvent des cas d'évasions).

Au terme de cette étude, nous pensons que les traitements antibiotiques avec aminosides en pédiatrie dans les trois CHU sont bien conduits par le corps médical. Seulement, il faudrait penser à les améliorer par l'utilisation d'un même référentiel, afin d'avoir une uniformité d'administration et d'utilisation des aminosides dans les différents services de pédiatrie respectifs des CHU d'Abidjan.



RECOMMANDATIONS

Nous recommandons :

1- AUX PEDIATRES

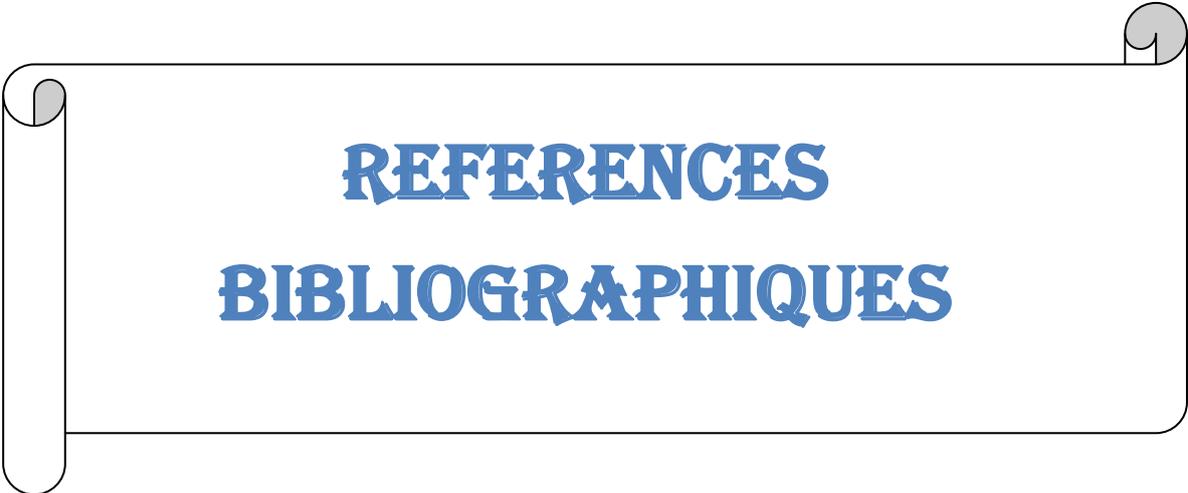
- de faire des réunions de consensus afin d'harmoniser les traitements avec aminosides
- de suivre le personnel soignant pour que ces derniers respectent les voies et les intervalles (heures) d'administration des aminosides.
- à considérer d'avantage les valeurs de la clairance de la créatinine au cours du traitement avec aminosides.

2- AUX PHARMACIENS

- à contribuer à un usage optimal des aminosides par des opinions pharmaceutiques pertinentes dans les services de pédiatrie.

3- AUX AUTORITES ADMINISTRATIVES SANITAIRES

- Donner les moyens aux services pour mieux organiser les archives



**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1.Rangoolam , Andres , Steele , Russell.

Formulations of Antibiotics for Children in Primary care: Effects on compliance and efficacy. *Pediatric Drugs*: 2002 Volume 4 issue 5 PP323-333

2.Wise R, Hart T, Cars O, Streulens. M, helmuth R, et al.

Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health.*BMJ* 1998; 317:609-610?

3.Tanguy-Goarin C, Mugnier N.

L'activité de pharmacie clinique en hospitalisation continue d'oncologie et d'hématologie améliore significativement l'efficacité des actions pharmaceutiques et la prévention des problèmes pharmaco thérapeutiques. 2011; 46: 4-12

4.Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, Holmes A, Ramsay C, Taylor E, Wilcox M, Wiffen PJ.

Intervention to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients.*Cochrane. Database of systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art N°.:CD003543.DOI:

5.Abrogoua D.P, B.J. Kablan, E.H. Amoakon, L. Adonis Koffi.

Interêt des fenêtres thérapeutiques dans les échecs d'antibiothérapie pédiatrique à Abidjan (côte d'ivoire). *Antibiotique* 2008 volume 10,142-150.

6.Antonio C, Maurizio B.

Differences in antibiotic prescribing in pediatric outpatients. *Arch. Dis.Child.*(2011) 96(6):590-595

7.Pascale Monfort.

La thérapeutique chez l'enfant. *Le médicament pédiatrique*. 2007. P 66

8.Bertino J.S, Booker L A, Franck KR, Nafziger AN.

Indice of and significant risk. Factors for aminoglycosides associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmaco kinetic monitoring. *J infect Dis* 1993; 167:173-9

9. Grand Robert.

Dictionnaire de la langue française, SEJER, 2005 p1260. www.lerobert.com

10. Duval J. Soussy C.J.

Comment choisir et prescrire un traitement antibiotique. In .Abrégé d'antibiothérapie. Masson ed : Paris.1997,65-71

11. Azele-Ferron.

Classification des antibiotiques ; In : bactériologie médicale. Crouen et Roques ed. Lille.1982, 73-1.

12. Marie Martini.

Qualité de l'analyse pharmaceutique des traitements médicamenteux au centre hospitalier de Lunéville. Thèse de doctorat de pharmacie 2010, p 86

13. HAS.

Organisation du circuit du médicament en établissement de santé.2005.

14. Ministère de l'emploi et de la sécurité(France).

Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, dispensation et administration des médicaments soumis à des réglementations des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter hospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur . Journal officiel numéro 77 du 1^{er} avril 1999.

15. Calop., Brudieu E., Allenet B.

Méthodologie de validation d'ordonnance .In : Pharmacie clinique et thérapeutique. Paris Masson; 2002:29-34

16. Bright J.M, Tenni P.C.

The clinical service services documentation system for documenting clinical pharmacists. Aust J. hosp. pharm, 2000.30(1):p 10-15

17. Strand L.M., Morley P.C., Ramsey R., Lamsam G.D.

Drug-related problems: their structure and function. Drug intellclin pharm 1990; 24(11):1093-7

18. Barber N.D., Batty D.A.

Predicting the rate of physician, accepted interventions by hospital the United Kingdom AM J HEALTH System Pharm 1997;54(4):397-405

19. Mallet L., Leclerc G., Dubois M.

Manuel du clinicien associé 2002-2003 PHM-4871.Faculté de pharmacie université de Montréal, Avril 2001.

20. Kaplan B S., Proesman W.

The hemolytic and uremic syndrom of child hood and its variants. Hematol. 1987, 24:148-60

21. FLanon.C. Infection bactérienne invasives dans les services de pédiatrie du CHU Gabriel Touré Bamako (Mali).Thèse de doctorat pharmacie 2007, p26

22. Carlson et al.

Revision with gentamicin impregnated cement for deep Infections in total arthroplastie. J bonejointsurg (Am) 1978, 60, 1059-1064

23. Lechat P, Calio F, Decremoux P, Giroud J.P, Logier G, Rouvex B, Weber S.

Medicaments anti-infectieux. Abrég.Pharmacol.Méd, 1990, 5ème Ed: 114-190.

24. Cohen Y.

Antibiotiques. Abreg. Pharmacol. 1990, 3^e Ed : 353-595

25. Lotfi A.

Antibiothérapie pédiatrique. Thèse de doctorat de pharmacie. Université Cheick Anta Diop de Dakar (Sénégal) 1998, p 40

26. Image provenant du site: [http:// www.anibiotique.eu/](http://www.anibiotique.eu/)

27. Raffi ., Caillion J. Réflexion sur la validité et les applications des methodes de determination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques. Lettre de l'infectiologie, VII(1) Jan. 1992 :3-4

28. Cohen R, Binger E, Danan C.

Critère de choix des antibiotiques. Guide d'antibiothérapie pédiatrique. 1996 p3

29. Paul M, Soares-weiser K, Leibovici L.

Bêta-Lactammonotherapy versus b-Lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326: 1111-5.

30. Waskman SA.

My life with the microbes. New York: Simon and Schuster, 1954: 214-31

31. Schatz A, Bugie E.

Waksman SA. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. Proc soc exp Biol NY 1944; 57:244-8

32. Schatz A, Waksman S.A.

Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon mycobacterium tuberculosis and related organisms. Proc Exp Biol NY 1944; 57: 244-8

33. Schatz A, Waksman S.A.

Streptomycin: background, isolation, properties, and utilization. Nobel lecture December 12th, 1952. Nobel lectures Physiology or Medicine 1942-1962. Amsterdam: Elsevier publishing company, 1964

34. Waksman SA, Lecchevalier HA.

Neomycin, a new antibiotic active against streptomycin resistant bacteria, including tuberculosis organisms. Science 1949; 109: 305-307

35. Umezana H, Ueda M, Maeda K, et al.

Production and isolation of a new antibiotic, Kanamycin. J Antibiot. (Tokyo) 1957; 10: 181-189

36. Weinstein MJ, Luedeman GM, Oden EM, et al.

Gentamicin, a new antibiotic complex from Micro-monospora. J med Chem 1963; 6: 463-464

37. Kabins SA, Nathan C, Cohen S.

In vitro comparison of nétilmicine, a semisynthetic derivate of sisomicin, and four other aminoglycoside antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 10: 139-145

38. Higgins CE, Kastners RE.

Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. I. Description of streptomycintenebrarius. *Antimicrob Agents Chemother* 1967; 7: 324-331

39. Marie soulat.

Risquerenal des aminosides dans le choc septique, université bordeaux 2 ufr des sciences médicales. Thèse de doctorat de médecine. Bordeaux. 2013, 111p

40. Boussekey N, Alfandari S.

Aminosides. EMC (Elsevier SAS, Paris) 2006 ; 5-0030

41. Remy Gauzit.

Actualité en antibiothérapie- Aminosides toujours et encore : bon usage et suivi thérapeutique. *Réanimation* 2011 ; 20 : S290-S298

42. Kawaguchi H, Naito T, Nakagowa S, Fujijawa K, BBK8,

a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiot (Tokyo)* 1972; 25:695

43. Craig WA, Ebert SC.

Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis* 1990;74:63-70

44. Moore RD, Lietman PS, Smith CR.

Clinical response to aminoglycosides therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93-9

45. Kashuba ADM, Nafziger AN, Drusano GL, et al.

Optimizing aminoglycosides therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 623-9

46. Isakson B, Mailer R, Nilson LE, et al.

Postantibiotic effects of aminoglycosides on staphylococci.

J.Antimicrobchemother 1993; 32:215-22

47. Isaksson B, Nilsson LE, Mailer R, et al.

Postantibiotic effects of aminoglycosides on Gram-negative bacteria evaluated by a new method. *J AntimicrobChemother* 1988; 22: 23-33

48. Karlowsky JA, Zhanel GG, Davidson RJ, et al.

Postantibiotic effect in *pseudomonas aeruginosa* following single and multiple aminoglycoside exposures in vitro. *J AntimicrobChemoter* 1994; 33(5): 937-47

49. Chandrakanth RK, Raju S, Patil S.

Aminoglycosides- resistance mechanisms in multidrug-resistant staphylococcus aureus clinical isolates. *CurrMicrobiol*2008; 56: 558-62

50. Mingeot- Leclercq MP, Tulkens PM.

Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemoter* 1999; 43: 1003-12

51. Rea RS, Capitano B.

Optimizing use of aminoglycoside in the critically ill. *SeminRespirCrit care Med* 2007; 28:596-603

52. Tran Ba Huy P.

Bases pharmacocinétiques de de l'ototoxicité des aminosides. Comment définir le rythme optimal d'administration des aminoglycosides .

Paris : *Arnette*1989.p.39-42

53. Beaucaire G.

Does once daily dosing prevent nephrotoxicity in all aminoglycoside? *Clinical microbiology and infection diseases* 2000; 6(7) 357-62

54. Sandoval R, Leiser J, Molitoris BA.

Aminoglycoside antibiotics traffic to the Golgi complex in LLC-PK1 cells.

J Am Socnephrol 1998; 9: 167-174

55. Tod M, Minozzi C, Beaucaire G, et al.

Isepamicin in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia: population pharmacokinetic- pharmacodynamic study.

The journal of antimicrobial chemotherapy 1999; 44(1) 99-108

56. Pannu N, Nadim MK.

An overview of drug-induced acute kidney injury.

Critical care medicine.2008; 36(4 suppl) : S 216-23

57. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, et al.

Risk factors for predicting nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Annals of internal medicine*.1984; 100(3): 352-7

58. AFSSAPS.

Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable, Gentamicine, nétilmicine, Amikacine et Tobramicine. Mars 2011.p16

59. DOROSZ D.

Vital Durand, C. Le Jeune. Guide pratique des médicaments Maloine, 33^{ème} édition 2014 p151

60. Leibovici L, Vidal L, Paul M.

Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009; 63(2): 246-51

61. Beaucaire G, Minozzi C, Tod M, et al.

Clinical efficacy of IV once –daily dosing isepamicin used five or ten days, with or without initial loading dose in ICU.ICAAC, Toronto, Ontario Canada, Abstract LM-39. Abstracts book p 371

62. Rougier F, Claude D, Maurin M, et al.

Aminoglycoside nephrotoxicity: Modeling, simulation and control. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1010-6

63. Stratégies d'antibiothérapie et de prévention des résistances bactériennes en établissement de santé (2008) Haute Autorité de santé (HAS).

[http : //www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr)

64. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al.

Guidelines on the prevention, and treatment of infective endocarditis : the task force on the prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis of the european Society of cardiology (ESC). Eur Heart J 2009; 30:2369-413

65. Recommandation de bonne pratiques(2009)

Infections ostéoarticulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse)-spilf.

[http://www. Infectiologie.com/site consensus-recos.php](http://www.Infectiologie.com/site/consensus-recos.php)

66. Recommandation pour la pratique clinique (2006)

Prise en charge du pied diabétique infecté-Spilf.[http.](http://www.Infectiologie.com/site/consensus-recos.php)

<http://www.Infectiologie.com/site/consensus-recos.php>

67. Recommandation de bonne pratique.

spondylodiscites infectieuses primitives et secondaires à un geste intra discal, sans mise en place de matériel-Spilf.

[http://www. Infectiologie.com/site/consensus-recos.php](http://www.Infectiologie.com/site/consensus-recos.php). (2007)

68. De Broe ME, Paulus GT, Verpooten GA, et al.

(1984) Early effects of gentamicin, tobramycin and amikacin on the human kidney.KidneyInt 1984; 64:3-52

69. Radigan EA, Gilchrist NA, Miller MA.

Management of aminoglycosides in the intensive care unit. Journal of intensive care Medicin .2010; 25 (6) : 327-42

70. Gervais CZ, Rimensberger P et al.

Administration et TDM (Therapeutic drug monitoring) de la gentamicine et de l'Amikacine en pédiatrie aux HUG. 2009. p4

71. Blaser J, Koning C.

Once daily dosing of aminoglycosides. Eur J clin Microbiol 1995; 14: 1029-38

72. Mavros MN, Polyzos KA, Rafailidis PI, et al.

Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia : a systematic review and meta-analysis.

The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011; 66:251-9

73. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, et al.

Initial low-dose gentamicin for staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. Clinical infectious diseases 2009; 48(6): 713-21

74. Vidal.

Base de données médicamenteuses. 2014, p567

75. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al.

Revisiting loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care 2010; 14(2):R53

76. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB.

A suggested approach to once daily aminoglycoside dosing. British journal of clinical pharmacology. 1995; 39(6): 605-9

77. Asse K.V, Akaffou E, Ake-Assi-Konan MH, Seoue MJ, Adonis-Koffy LY, Timite –Konan AM.

Motivations des parents d'enfants malades à consulter un service d'urgences pédiatrique autre que celui de leur lieu de résidence : le cas des CHU de d'Abidjan 2012.

78. Sanou.I, Kam A.D, Bationo A, Traore F. Koueta L. Dao Dye. Sawadogo. Sawadogo S.A.

Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de pédiatrie du CHU national de Yelgado Ouedraogo de Ouagadougou (Burkina Faso). 1996.

79. Mahmoudi Mohamed AMA.

Evaluation de l'antibiothérapie probabiliste chez les enfants hospitalisés dans le service de pédiatrie et des UMcp de l'EHS. Université ABOU BEKR BELKAID Algérie. Thèse de doctorat de pharmacie 2013, 158p.

80. Mabilia Babela J.R., Ollandzobo Ikobo L.C., Mbika Cardorelle A., Moyen G.

Evaluation de l'antibiothérapie initiale en milieu pédiatrique au CHU de Brazzaville (Congo). Médecine et santé tropicales 2013 ; 23 : 189-192.

81. Macher.J, Gras-Le Guen.C, Liet.JM, Gournay.V, O. Baron, Gaillard-le roux.B, Joram.N.

Portage préopératoire de *Staphylococcus aureus* et risque d'infection de site opératoire après chirurgie cardiaque pédiatrique. Service de pédiatrie CHU de Nantes, Mère-Enfant, Nantes, France 2013 p 4

82. Benzaken V.

Evaluation des pratiques professionnelles concernant la prise en charge des pneumonies aux urgences pédiatriques selon recommandations de l'AFSSAPS de 2005. Thèse de médecine. Université Poitiers. 2012 p 58.

83. Mirabaud, Madeleine Irène.

Entérobactérie à bêta-lactamases à spectre élargie en pédiatrie 1996. Thèse de doctorat : Université de Genève, 2003, 2003, no.Méd.10303.

84. Kanta S.

Antibiothérapie dans le service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire de GABRIEL TOURE (MALI), 2008.

85. Napon M.

Morbidité et mortalité dans le service de pédiatrie du centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo. Thèse Med. Ouagadougou 1991, 184 : 86p

86. Bassirou F.M.

Evaluation de la prescription des antibiotiques dans la région de Kaolack (Sénégal). Thèse de doctorat pharmacie. Université CHEICK ANTA DIOP de DAKAR 1999. p 132.

87. Bakyono J.A.

Etude de la prescription des antibiotiques en milieu hospitalier pédiatrique de Ouagadougou (Burkina). Thèse de médecine. Université de Ouagadougou.1997. P96

88. Cosme A, Sylvia Anoma D.S, Attafi G.D, Constant R, Yapo B, Ibrahima S, Amadou S, Prince J.A.

L'antibiothérapie dans les infections ostéo-articulaires chez l'enfant atteint d'hémoglobinopathie au CHU de Yopougon. Vol 13, n° 3, Juillet 2003.

89. Bontemps. S.

Antibiothérapie des infections urinaires pédiatriques à entérobactérie à BLSE. Résultat d'une enquête nationale. Thèse de médecine. Faculté de médecine HENRI Warenbourg. 2013.p 78

90. Maug. G.

Etude descriptive sur la prise en charge des pyélonéphrites aiguës de l'enfant au CHU de Grenoble durant l'année 2011. Evaluation des pratiques professionnelles confrontées aux recommandations. Thèse de médecine. 2013 p87.

91. Konate ND.

Etude de la prescription et de la distribution des antibiotiques à l'hôpital Gabriel Touré. Thèse de pharmacie Bamako, 2005.

92. Sissoko R.

Antibiothérapie dans le service de traumatologie de l'hôpital de GABRIEL TOURE. Thèse de Pharm ; BAMAKO 2000, 00p40.

93. Ankourao K.Z.

Adaptation de la posologie des antibiotiques chez les insuffisants rénaux dans le service de néphrologie et d'hémodialyse de l'hôpital du point G. Thèse de pharmacie. Faculté de médecine, pharmacie et d'odontostomatologie du Mali 2005. p105

94. Boni C, Zaba F, Meite S, Mlan A, Adonis K L, Guessennd N, Faye Kette H, Dosso M.

Profil bactériologique des infections urinaires en milieu pédiatrique. CHU de Yopougon. *Pharmbiol*2014 ; 15, 1 :34-41

95. Gauzit R.

Actualités en antibiothérapie-Aminosides toujours et encore : Bon usage et suivi thérapeutique.2011, p9 .ONERBA 2009-

<http://www.onerba.org>

96. Koobar O, Desprez .P, Hammouche.C , Lefebvre.N, Geroult.A.C, Sauleau.E, Chauvin.C, Puel.C.

Pertinence et réévaluation d'une antibiothérapie probabiliste. Etude dans le service de réanimation médicochirurgicale pédiatrique spécialisée du CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre Strasbourg France. 23:235-238

97. Amadou M.Y.G.

Etude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques dans le centre de santé de référence de la commune III du district de bamako.thèse de doctorat: faculté de médecine,de pharmacie et d'odontostomatologie.Bamako 2008, 59 p.

98. Chuck SK, Raber SR, Rodvold KA et al.

National survey of extended-interval aminoglycosides dosing. *Clin infect Dis* 30: 433-9 (2000)

99. Begg E J, Velta-Brincat JWA, Robersshaw B, et al .

(2009) Eight years experience of an extended-interval dosing protocol for gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother* 63: 1043-9

100. Therrien E, Lysane S. Marco B.

Protocol de la Gentamicine en dose unquotidienne en pédiatrie pour les infections des voies urinaires. Centre de santé et des services sociaux de Laval.2010 p7.

101. Gauzit R, Rea RS, et al.

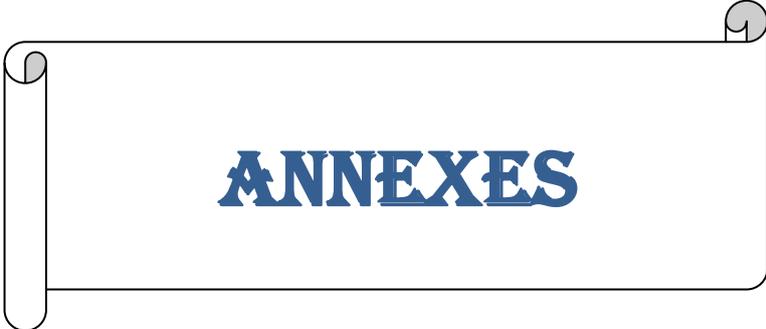
Bon usage et suivi thérapeutique des aminosides. 2011.p 143-147

102. Elise R.

Réévaluation de l'antibiothérapie dans les 72h. XI journée régionale de prévention des AIS, Avril 2013.p 11

103. Chouki H.

La fièvre isolée du nourrisson. Thèse de doctorat de médecine 2010.p149.



ANNEXES

IDENTIFICATION FICHE N° NUMERO DOSSIER PATIRNT
 Service de Pédiatrie : CHUC CHUT CHUY Unité de soins :

1. DONNEES GENERALES

AGE mois Prématuré Nouveau-nés à terme (0-27 j) Nourrissons (28j-23 mois) enfants (2-11 ans) adolescents (12-18 ans) EXE : Masculin Féminin Poids Kg Taille Cm Durée du séjour hospitalier jours duau.....

2. DONNEES CLINIQUES

Terrains particuliers :

Antécédents médicaux :

Motifs d'hospitalisation :

Diagnostic :

3. DONNEES THERAPEUTIQUES

3-1. Antibiothérapie initiale

Date de prescription

Antibiothérapie initiale sans aminoside Antibiothérapie initiale avec aminoside

Aminoside prescrit : gentamicine netilm cinetobramic eamikacine
 Autre aminoside (préciser) :

Autre(s) antibiotique(s) prescrit(s) :

Créatininémie effectuée : oui non
 Créatininémie : avant prescription d'aminosides après prescription d'aminosides

Type d'antibiothérapie initiale : Probabiliste initialement documentée post documentée
 Si l'antibiothérapie est documentée : Germe identifié :

Germe sensible à l'aminoside : oui non
 Germe sensible à autre antibiotique : oui non

Antibiotiques	DCI/Dosage/forme	Posologie et durée de traitement
1		
2		
3		
4		
5		

Après antibiogramme(Antibiothérapie post documentée) aminoside :
 Maintien arrêt substitution changement de classe

Créatininémie effectuée : oui non

Créatininémie : avant prescription d'aminosides après prescription d'aminosides

Type d'antibiothérapie : Probabiliste initialement documentée post documentée
 Si l'antibiothérapie documentée : Germe

identifié :.....

Germe sensible à l'aminoside : oui non

Germe sensible à autre antibiotique : oui non

Antibiotiques	DCI/Dosage/forme	Posologie et durée de traitement
1		
2		
3		
4		
5		

Après antibiogramme(Antibiothérapie post documentée)-aminoside :

Maintien arrêt substitution changement de classe

si substitution ou changement de classe, préciser antibiotique :.....

Après antibiogramme (Antibiothérapie post documentée)-autre antibiotique :

Maintien arrêt substitution changement de classe

Si substitution ou changement de classe préciser antibiotique :.....

Evaluation de la Posologie de l'aminoside

Posologie précisée dans le dossier : oui non

Si oui est-elle conforme : oui non si non Surdosage sous-dosage

Modalités d'administrations de l'aminoside

Dose de départ :.....

• Voie d'administration

IV (30mn) IV (60mn) IV (autre durée) préciser

durée :.....

IM SC

• Modes d'administration

- Dose unique quotidienne

valeur :.....

Conforme : oui non

- Dose divisée :

Nombre d'injection d'aminoside/jour :.....Durée entre 2 injections :.....

Conforme : non oui

- Vitesse d'administration est mentionnée : oui non

Si oui est-elle conforme aux normes : oui non

- Durée du traitement : ≤ à 72h > à 72h durée si > à 72h : jour(s)

Motifs éventuels de la poursuite du traitement > 72h :

.....

3-3. Autres médicaments prescrits (sauf antibiotiques)

Antibiotiques	DCI/Dosage/forme	Posologie et durée de traitement
1		
2		
3		
4		
5		

3-4. Associations médicamenteuses

- Bêta-lactamines

- Autres médicaments néphrotoxiques

- | | | |
|--|---|---|
| Acyclovir <input type="checkbox"/> | Furosémide <input type="checkbox"/> | Vancomycine <input type="checkbox"/> |
| Amikacin <input type="checkbox"/> | Gentamicine <input type="checkbox"/> | Céphalosporine <input type="checkbox"/> |
| Amphotéricine B <input type="checkbox"/> | Pentamidine <input type="checkbox"/> | Tétracyclines <input type="checkbox"/> |
| Antinéoplasique <input type="checkbox"/> | Dérivé pénicilline <input type="checkbox"/> | Tacrolimus <input type="checkbox"/> |
| Cyclosporine <input type="checkbox"/> | | |

- Autres médicaments ototoxiques

- Les salicylates : aspirine
- Autres anti-inflammatoires : indométacine fenoprofène ibuprofène
Acide méfénamique piroxicam
- Anticancéreux : vincristine vinblastine methotrexate
- Diurétiques : furosémide
- Macrolides : érythromycine clarithromycine azithromycine polimyxine
- Tétracycline
- Antipaludiques : quinine mefloquine pyriméthamine
- Interféron :
- Topiques locaux ORL :
- Anesthésiques locaux et régionaux :
- Anticonvulsivant : Acide valproïque Carbamazépine
- Antiulcéreux : cimétidine famotidine omeprazole
- Diazepam

3-5. Tolérance

Evènements indésirables notés :

.....

3-6. Réévaluation thérapeutique

Réévaluation de la posologie de l'aminoside

Effectuée : oui non

Si oui l'adaptation posologique est faite en fonction de :

Evolution clinique fonction rénale germe dosage plasmatique

Condition de réévaluation thérapeutique

➤ **NON (absence de réévaluation implicite ou explicite tracée)**

➤ **OUI**

• **Réévaluation explicite tracée dans le dossier médical ou dossier de soins**

- **Sur arguments cliniques** non oui

Fièvre : régression persistance aggravation

Autres Symptômes : régression persistance aggravation

- **Sur arguments radiologiques :** non oui

Régression persistance aggravation

Types d'examens :

.....
.....
.....

- **Sur arguments biologiques :** non oui

Types d'examens :

.....
.....
.....

• **Réévaluation implicite (ex : modification du traitement sans explication tracée) :** oui non

3-7. Devenir du patient

Evolution favorable

Stabilisation

Décès du patient

Autres :

.....
.....
.....

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PREMIÈRE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
CHAPITRE I: PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE.....	6
I. DEFINITION	7
II. SUPPORT DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE.....	7
III ANALYSE PHARMACEUTIQUE DES PRESCRIPTIONS	10
III-1. Analyse réglementaire	10
III-2. Analyse pharmacothérapeutique.....	11
III-3 Analyse clinique.....	12
III-4 Formulation des interventions pharmaceutiques	12
IV-OUTILS D'AIDE A L'ANALYSE PHARMACEUTIQUE.....	13
IV-1-Outil de recueil et de classification des interventions pharmaceutiques...13	
CHAPITRE II : INFECTIONS BACTERIENNES ET ANTIBIOTIQUES	17
I.INFECTIONS BACTERIENNES	18
I-1-1 Définition	18
I-1-2 Epidémiologie des résistances bactériennes aux antibiotiques	18
II. NOTIONS GENERALES SUR LES ANTIBIOTIQUES.....	21
II.1 Définition.....	21
II-2 Historiques.....	21
II-3 Mécanismes d'actions des antibiotiques	22
II-4 Sensibilité et résistances aux antibiotiques	24
II-5 Associations des antibiotiques	25
II-6 Critères de choix des antibiotiques	25
CHAPITRE III :AMINOSIDES.....	26
I.DEFINITION ET PHARMACOLOGIE DES AMINOSIDES	27
I-1-Définition.....	27
I-2-Classification.....	28
I-3-Structure.....	28

I-4-Mécanisme d'action.....	29
I-5-Spectre d'activité.....	29
I-6-Pharmacocinétique.....	30
I-7-Pharmacodynamie.....	31
I-8-Mécanismes de résistances acquises.....	32
I-9-Risques rénales des aminosides.....	33
II.ASPECTS THERAPEUTIQUES ET MODALITE D'UTILISATION DES AMINOSIDES.....	36
II-1-ASPECTS THERAPEUTIQUES.....	36
II-1-1-Indications.....	36
II-1-2-Contre-indication.....	36
II-1-3-Interactions médicamenteuses.....	36
II-1-4-Effets indésirables.....	37
II-1-5-Principe d'association.....	37
II-1-6-Durée du traitement.....	38
II-1-7-Surveillance du traitement: monitoring.....	39
II-2-MODALITES D'UTILISATION DES AMINOSIDES EN PEDIATRIE.....	41
II-2-1-Modalités d'administration.....	41
II-2-1-1-Dose unique journalière.....	41
II-2-1-2-Dose divisée.....	43
II-2-2-Voie d'administration.....	45
DEUXIEME PARTIE: ETUDE PRATIQUE	46
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES	47
I. MATÉRIEL	48

I-1 Type d'étude	48
I-2-Cadre de l'étude.....	48
I-3- Sélection des dossiers	48
I-4-Fiche d'enquête.....	49
II. METHODES.....	50
II-1 Déroulement de l'étude	50
II-2 Analyse des données	50
CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES	51
I.DOSSIER ANALYSES ET DONNEES GENERALES DES PATIENTS.....	52
II.DONNEES CLINIQUES	55
III.ANTECEDENTS D'ANTIBIOTHERAPIE	58
IV. ANTIBIOTHERAPIE INITIALE.....	60
V-ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES.....	75
VI-REEVALUATION THERAPEUTIQUE.....	76
VII-DEVENIR DU PATIENT.....	83
CHAPITRE III : DISCUSSION.....	84
CONCLUSION	98
RECOMMANDATIONS.....	101
RÉFÉRENCES.....	103
ANNEXES	117
TABLE DES MATIERES.....	123

RESUME

Introduction

La prescription irrationnelle des antibiotiques en particulier des aminosides peut majorer leurs effets secondaires et l'extension des résistances bactériennes. Nous avons analysé les différentes modalités d'utilisation des aminosides, dans les différents services de pédiatrie dans les trois CHU d'Abidjan afin d'en tirer des éléments d'optimisation thérapeutique.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude descriptive transversale chez les enfants hospitalisés de 2010 à 2015. Les dossiers ont été sélectionnés selon les critères d'inclusion et les données ont été recueillies avec comme support une fiche d'enquête. L'analyse statistique a été faite par saisie des données sur Excel et analysé sur logiciel Spss version 2.0 et logiciel epinfo version 6.0. Le Vidal 2014 a été notre document de référence d'analyse des prescriptions comportant les aminosides.

Résultats

Elle a porté sur 951 patients qui avaient reçu au moins une prescription d'aminoside durant leur hospitalisation.

L'âge moyen des patients était de 8,63 mois, le sexe ratio M/F était de 0,77 avec une nette prédominance féminine.

Le tableau clinique était dominé par la symptomatologie broncho-pulmonaire (25,6%), le paludisme (15,4%) et les syndromes anémiques (6,4%). *Staphylococcus aureus* (21,0%) étaient le germe le plus fréquemment identifié.

Les aminosides ont été le plus souvent utilisés dans les traitements probabilistes (92,0%) et les bêta-lactamines (98,2%) leurs étaient les plus associés en particulier la ceftriaxone (38,9%). La créatininémie a été peu réalisée au cours des traitements avec aminosides.

Il en est ressorti une différence d'utilisation des aminosides dans les trois services de pédiatrie notamment le choix d'administration en dose divisée ou unique, l'utilisation de la voie IM ou IV.

La voie IV a été la plus utilisée dans les CHUT (94,0%) et CHUY (92,9%) et la voie IM a été la plus employée au CHUC (97,8%). La dose unique journalière a été plus importante au CHUC (96,6%) et au CHUT (98,4%). L'administration en dose divisée était plus employée au CHUY (93,7%). Les adaptations posologiques ont été effectuées en fonction du poids (90,6%) et les réévaluations thérapeutiques étaient basées sur des arguments cliniques, radiologiques et biologiques.

Conclusion

La rédaction des protocoles thérapeutiques et d'arbres décisionnels ainsi que la collaboration des médecins avec les pharmaciens cliniciens devraient permettre de mieux rationaliser les prescriptions des aminosides dans les services de pédiatrie.

Mots clés : Aminosides, pédiatrie, adaptation, réévaluation, Abidjan (Côte d'ivoire).