

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL



Année : 2018 – 2019

N°....

THESE

**Présentée en vue de l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

MME LOBE SOUHO OZOUA EPOUSE GUEI

**ANALYSE DES SPECIFICITES D'UTILISATION DES AMINOSIDES
EN NEONATALOGIE DANS TROIS CHU A ABIDJAN**

Soutenue publiquement le.....

COMPOSITION DU JURY :

Président du jury : Monsieur YAVO William, Professeur titulaire
Directeur de thèse : Monsieur ABROGOUA Danho Pascal, Professeur titulaire
Assesseurs : Monsieur MANDA Pierre , Maître de Conférence Agrégé
Madame KOUASSI Agbessi Thérèse, Maître Assistant

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR 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 Diénéba

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie

Professeur Ag IRIE-N'GUESSAN A.

Sous-Directeur Chargé de la Recherche

Professeur Ag DEMBELE Bamory

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

1- PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal

Pharmacie Clinique

Mmes AKE Michèle

Chimie Analytique, Bromatologie

ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.

Biochimie et Biologie Moléculaire

MM. DANO Djédjé Sébastien

Toxicologie

GBASSI K. Gildas

Chimie Physique Générale

INWOLEY Kokou André

Immunologie

Mme KONE BAMBA Diéneba

Pharmacognosie

M. KOUADIO Kouakou Luc

Hydrologie, Santé Publique

Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle

Pharmacologie

MM.	MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
	MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
	MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	SAWADOGO Duni	Hématologie
MM.	YAVO William	Parasitologie-Mycologie
	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie – Mycologie
	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M.	DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM.	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SACKOU Julie	Santé Publique
MM.	KOUASSI Dinard	Hématologie
	MANDA Pierre	Toxicologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM.	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRES ASSISTANTS

MM.	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes	ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
	AKA ANY-GRAH Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
	ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M.	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie-Mycologie
Mmes	AYE-YAYO Mireille	Hématologie
	BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	BLAO-N'GUESSAN Amoin Rebecca J.	Hématologie
MM.	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Bactériologie-Virologie
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mme	DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Hématologie
MM.	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
Mme	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M.	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M.	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
Mme	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM.	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	COULIBALY Songuigama	Chimie organique, Chimie Thérapeutique
Mme	VANGA-BOSSON Henriette	Parasitologie-Mycologie
	KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie

4- ASSISTANTS

MM.	ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Pharmacognosie
	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE-TAHOU Sandrine	Bactériologie-Virologie
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Santé Publique
MM.	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie clinique et thérapeutique
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
	DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
	DOFFOU Oriadje Elisée	Pharmacie clinique et thérapeutique
Mmes.	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
	HE-KOUAME Linda Isabelle	Chimie Minérale
M.	KACOU Alain	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
Mme	KAMAGATE Tairatou	Hématologie
MM.	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacie clinique et thérapeutique
	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mmes	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique, Chimie thérapeutique
	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Jérôme	Santé Publique
Mme	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Bactériologie-Virologie
MM.	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique

	N'GUESSAN-AMONKOU Anne C.	Législation
	ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie moléculaire
	SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M.	TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Pharmacie hospitalière
Mme	TIADE-TRA BI Marie Laure	Santé publique - Biostatistiques
M.	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO-KOUASSI Awa	Pharmacie Galénique
	YAO Adjoa Marcelle	Chimie Analytique
MM.	YAO Jean Simon N'Ghorand	Chimie Générale
	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mmes	YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie
	YEHE Desiree Mariette	Chimie Générale
	ZABA Flore Sandrine	Bactériologie-Virologie

5- CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé Publique

6- ATTACHE DE RECHERCHE

M.	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----	-------------------------	---------------------

7- IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	OUATTARA Lassina	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feue	POLNEAU-VALLEE Sandrine	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**1- PROFESSEURS**

MM.	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2- MAITRES DE CONFERENCES

MM.	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

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

4- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSI Daniel Ferdinand	Secourisme
	COULIBALY Gon	Activité sportive
	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 SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département
Professeurs	OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Maître-Assistant
	KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Maître-Assistante
	APETE-TAHOU Sandrine	Assistante
	DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant
	ZABA Flore Sandrine	Assistante

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

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT-ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégé
	AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
	YAYO Sagou Eric	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KONAN Konan Jean Louis	Maître-Assistant
	KONE-DAKOURI Yekayo Benedicte	Assistante
	KONE Fatoumata	Assistante
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante
	YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire
	Chef de Département
Professeurs INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
ADJAMBRI Adia Eusèbe	Maître-Assistant
AYE-YAYO Mireille	Maître-Assistante
BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-Assistante
BLAO-N'GUESSAN A. Rebecca S.	Maître-Assistante
DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Maître-Assistante
KABRAN Tano K. Mathieu	Maître-Assistant
KOUAME Denis Rodrigue	Maître-Assistant
KABLAN-KASSI Hermance	Maître-Assistante
ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
KAMAGATE Tairatou	Assistant
YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

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

Professeur MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
	Chef de Département
Professeurs AKE Michèle	Professeur Titulaire
GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
AMIN N'Cho Christophe	Professeur Titulaire
BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs KPAIBE Sawa André Philippe	Maître-Assistant
BROU Amani Germain	Assistant
HE-KOUAME Linda Isabelle	Assistante

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
		Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama	Maître-Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Maître-Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire
		Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
	BARRO KIKI Pulchérie	Maître de Conférences Agrégé
	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
	KASSI Kondo Fulgence	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante
	VANGA-BOSSON Henriette	Maître-Assistante
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOI-BEDIA Valérie	Assistante

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

Professeur KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé
	Chef de Département
Professeurs AMARI Antoine Serge G.	Professeur Titulaire
DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-Assistante
N'GUESSAN Alain	Maître-Assistant
ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
N'GUESSAN-AMONKOU A. Cynthia	Assistante
TUO-KOUASSI Awa	Assistante

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE

Professeur KONE BAMBAM Diénéba	Professeur Titulaire
	Chef de Département
Professeur FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-Assistant
ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
ODOH Alida Edwige	Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE ET
PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire
	Chef de Département
Professeurs KOUAKOU SIRANSY N'Doua G.	Professeur Titulaire
IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs EFFO Kouakou Etienne	Maître-Assistant
AMICHIA Attoumou M.	Assistant
BROU N'Guessan Aimé	Assistant
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
DOFFOU Oriadje Elisée	Assistant
KAMENAN Boua Alexis	Assistant
KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
TE BONLE Leynouin Franck-Olivier	Assistant

**X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES
ET INFORMATIQUE**

Professeur GBASSI Komenan Gildas	Professeur Titulaire
	Chef de Département
Docteur KONAN Jean-Fréjus	Assistant

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire
	Chef de département
Professeurs DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
DIAKITE Aissata	Maître de Conférences Agrégé
KOUAKOU-SACKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
MANDA Pierre	Maître de Conférences Agrégé
OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
SANGARE-TIGORI Béatrice	Maître de Conférences Agrégé

Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître-Assistant
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-Assistante
	KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistante
	OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
	BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
	KOFFI Kouamé	Assistant
	KOUAME Jérôme	Assistant
	N'GBE Jean Verdier	Assistant
	TIADÉ-TRA BI Marie Laure	Assistante

DEDICACES

Je dédie cette thèse ...

A l'Eternel DIEU Tout Puissant,

Il est beau de louer l'Eternel, et de célébrer ton nom, ô Très-Haut !

D'annoncer le matin Ta bonté, et Ta fidélité pendant les nuits. Psaumes 92 : 2-3

Tu me réjouis par Tes œuvres, ô Eternel !

Et je chante avec allégresse l'ouvrage de Tes mains.

Que Tes œuvres sont grandes, ô Eternel !

Que Tes pensées sont profondes ! Psaume 92 : 5-6

A la mémoire de mon regretté père,

LOBE GNADOU

J'aurais tellement souhaité que tu sois présent pour voir l'accomplissement de ce rêve que tu as tant chéri.

Tu as été pour moi un guide, un instructeur et un formateur.

Tu as toujours été présent, patient pour me donner des conseils et me corriger quand cela était nécessaire.

Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

J'ai l'intime conviction que de là où tu es tu te réjouis de voir la femme que je suis devenue, Puisse le Seigneur notre Dieu te recevoir en son sein.

A ma mère

TABGO KOULEHONNON

Ta disponibilité et ton amour toujours débordant pour tes enfants m'ont été d'un grand soutien.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Aujourd'hui voici venu le moment du couronnement de tous les sacrifices que tu as accomplis jusqu'à présent.

Que Dieu te bénisse, te rende et t'accorde davantage de bonheur.

A MON EPOUX

GUEÏ BERENGER

Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi.

Merci pour ta tendresse, ton attention, ta patience et tes encouragements; Merci pour tout. Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie pour le service de Dieu....

A MES CHERS ET TENDRES ENFANTS

CHARITY, DELATY ET ARTHUR

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.

Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour.

Vous êtes pour moi une source de motivation.

J'espère que ma thèse sera pour vous une source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre.

Que Dieu vous garde et vous protège.

A MES TRÈS CHÈRES FRÈRES ET SŒURS

*OLIE DEQUAMT, KACOU SOQHÏYTI, GNADOU
EMMANUEL, HONONTCHI PAMELA, TAGBO FIDEL*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et
mon attachement.*

*Puissent nos fraternels liens se pérenniser et se consolider
encore.*

*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde
affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices
consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été
pour moi une source de courage, de confiance et de patience.*

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer ma
profonde et ma grande reconnaissance. J'implore DIEU qu'Il
vous apporte bonheur, amour et que vos rêves se réalisent.*

A MES ONCLES, TANTES, COUSINS ET COUSINES

Merci infiniment pour toutes vos marques d'attention.

*Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte
à votre égard.*

Tous mes vœux de bonheur et de santé.

Aux familles GABA et GNAHOUA

*Je suis reconnaissante pour le soutien et les encouragements
que vous m'avez apportés.*

Tous mes vœux de bonheur et de santé.

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 **aux membres du jury**. 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 remerciés.

- Je remercie tous les **Enseignants de l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**. Merci à vous de nous avoir transmis vos connaissances.

- Je remercie **Dr DANO PATRICIA**, Pharmacienne titulaire de la Pharmacie LATRILLE ;

C'est avec beaucoup de joie que je vous adresse ces quelques mots. Votre humilité, vos conseils et votre rigueur dans le travail font de vous un modèle, un leader auprès duquel tout étudiant en pharmacie aimerait se frotter et apprendre.

Merci de m'avoir permis d'intégrer votre entreprise et de me former à vos côtés.

Recevez toute mon admiration et ma profonde reconnaissance.

Que le Seigneur Notre DIEU vous bénisse, bénisse votre famille et toutes vos entreprises.

- Je remercie les Pharmaciens Assistants de la Pharmacie LATRILLE :

Dr KONE KORONA, Dr SILUE JOEL.

Merci pour votre soutien, vos conseils et vos prières. Que DIEU vous comble de grâces et de bonheur.

- **A tout le personnel de la Pharmacie LATRILLE,**

Merci pour votre soutien et vos prières.

- **Au personnel administratif de la faculté de pharmacie,** je vous témoigne toute ma reconnaissance et celle de tous les étudiants de cette UFR pour votre grande contribution à notre formation.

Que DIEU vous le rende au centuple.

- **Je remercie Dr M'POUE CARLOS,** Pharmacien titulaire de la Pharmacie SAINT SYLVESTRE.

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance car vous avez été pour moi un guide et un modèle. Vous êtes un leader auprès duquel tout étudiant en pharmacie aimerait se frotter et apprendre.

Vous m'avez convaincu quant au fait que la formation est la clé de la réussite.

Merci de m'avoir permis de faire mes premiers pas à vos côtés.

Recevez toute mon admiration et ma profonde reconnaissance.

Que le Seigneur Notre DIEU vous bénisse, bénisse votre famille et toutes vos entreprises.

A tous ceux dont je n'ai pas cité les noms mais qui m'ont accompagné depuis toujours et qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

**À NOS MAITRES
ET JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur YAVO WILLIAM

- ✓ Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie
- ✓ Docteur en pharmacie diplômé de l'université de Cocody
- ✓ Titulaire d'une maîtrise en Santé Publique
- ✓ Titulaire d'un Doctorat unique de Biologie Humaine et Tropicale, option Parasitologie
- ✓ Biologiste des hôpitaux (CES de Parasitologie-Mycologie, de Biochimie clinique et Hématologie)
- ✓ Chef du Centre de Recherche et de Lutte contre le Paludisme de l'INSP
- ✓ Sous-directeur de la formation et de la recherche à l'INSP
- ✓ Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire (Lauréat du Concours d'Internat de 1997),
- ✓ Membre titulaire de la Société de Pathologie Exotique (France)
- ✓ Vice Président de la Société Africaine de Recherche et de Contrôle de la résistance aux antimicrobiens
- ✓ Membre de la Société Africaine de Parasitologie
- ✓ Vice Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie et de Mycologie.

Cher Maître,

Nous tenons à vous remercier pour toutes ces années à la faculté de pharmacie à enseigner plusieurs générations de pharmaciens. Grand homme aux critiques enrichissantes, nous sommes vraiment reconnaissants que vous soyez le président de cette thèse. Vous êtes pour nous un mentor une référence tant national qu'international. Merci de toujours vouloir former des jeunes pharmaciennes.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur ABROGOUA DANHO PASCAL

- ✓ Professeur Titulaire de Pharmacie Clinique (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- ✓ Docteur de l'Université de Lyon en Pharmacie Clinique (France)
- ✓ Responsable du laboratoire de pharmacie clinique (UFR Sciences Pharmaceutique et Biologique de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- ✓ Chef de Département de Pharmacologie, de Pharmacie clinique et Thérapeutique (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)
- ✓ Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan
- ✓ Pharmacien Hospitalier au CHU de Cocody
- ✓ Membre de la commission scientifique 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)
- ✓ Membre associé de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique de France (ANEPC).
- ✓ Membre de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).

Cher Maître,

Vous avez accepté d'être notre directeur de thèse malgré toutes les charges qui vous incombent. Merci de nous avoir formé tout le long de notre parcours universitaire à l'UFR Sciences Pharmaceutiques d'Abidjan. Merci pour votre disponibilité, merci de nous avoir inculqué vos valeurs qui sont la rigueur, l'amour du travail bien fait. Vous êtes pour nous un modèle cher maître. Puisse Dieu le Tout Puissant vous récompenser pour tout ce que vous avez fait pour nous et continuer à faire nous vos étudiants.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur MANDA PIERRE

- Pharmacien, Maitre de Conférences Agrégé de Toxicologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan.
- Chef du service de Toxicologie au Laboratoire National de la Santé Publique
- Docteur ès Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët Boigny
- Titulaire d'un DEA Conception, Elaboration et Evaluation de Médicaments issus de la Pharmacopée Africaine.
- Titulaire d'un DESS Toxicologie et Hygiène Agro-Industrielle
- Lauréat du Prix de la Société Marocaine de Toxicologie Clinique et Analytique (SMTCA)
- Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX)
- Membre de la Société Pharmaceutique de Cote d'Ivoire (SOPHACI)
- Membre de la Société Marocaine de Toxicologie Clinique et Analytique (SMTCA)
- Membre de l'Association pour la Recherche en Toxicologie (ARET)

Chez maître,

Nous avons été sensibles à vos qualités d'enseignant doublé de vos qualités humaines.

Vous avez spontanément accepté de juger ce travail, nous vous remercions pour votre disponibilité. Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur KOUASSI AGBESSI THERESE

- Docteur en pharmacie
- Maître-assistante au département de bactériologie - virologie, à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Pharmacien biologiste (CES biochimie clinique, CES hématologie, CES parasitologie, CES bactériologie - virologie)
- Titulaire d'un DEA de biologie humaine tropicale option Bactériologie-virologie
- Chef de service adjoint du laboratoire d'hygiène chargé de la biologie médicale à l'INHP (Institut National d'Hygiène Publique)
- 1^{er} prix d'infectiologie en 1992
- Lauréat du concours d'internat (1989-1990)
- Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).

Cher Maître,

C'est avec un immense honneur et une grande joie que nous vous comptons parmi les membres de ce jury. Merci pour l'enseignement de qualité et tous les conseils dont nous avons bénéficiés.

Que Dieu vous bénisse cher maître.

SOMMAIRE

Pages

LISTE DES ABREVIATIONS	XXXIV
LISTE DES TABLEAUX	XXXVI
LISTE DES FIGURES	XXXVII
 INTRODUCTION	 1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	5
CHAPITRE I : CLASSIFICATION ET SPECIFICITES DE LA POPULATION NEONATALE	6
I. CLASSIFICATION DE LA POPULATION NEONATALE	7
II. SPECIFICITES PHYSIOLOGIQUES DE LA POPULATION NEONATALE	11
III. SPECIFICITES DES INFECTIONS BACTERIENNES NEONATALES	15
 CHAPITRE II : PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE.....	 22
I-DEFINITION DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE.....	23
II-SUPPORT DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE.....	23
III- ANALYSE PHARMACEUTIQUE DES PRESCRIPTIONS	26
 CHAPITRE III : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES.....	 30
I- INFECTIONS BACTERIENNES	31
II- NOTIONS GENERALES SUR LES ANTIBIOTIQUES.....	34
CHAPITRE IV : AMINOSIDES.....	39
I- DEFINITION ET PHARMACOLOGIE DES AMINOSIDES	40
II- ASPECTS THERAPEUTIQUES ET MODALITES D'UTILISATION DES AMINOSIDES.....	49

DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	58
CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES	59
I- MATERIEL	60
II- METHODES.....	61
 CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES	63
I-CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS	64
II-CARACTERISTIQUES DE L'ANTIBIOTHERAPIE INITIALE AVEC LES AMINOSIDES.....	67
III-AUTRES ASPECTS DE L'ANTIBIOTHERAPIE	73
IV-DEVENIR DES PATIENTS.....	75
 CHAPITRE III : DISCUSSION	76
I-CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS	77
II-CARACTERISTIQUES DE L'ANTIBIOTHERAPIE INITIALE AVEC LES AMINOSIDES.....	78
III-AUTRES ASPECTS DE L'ANTIBIOTHERAPIE	82
IV-DEVENIR DES PATIENTS.....	83
 CONCLUSION.....	84
RECOMMANDATIONS	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	89
ANNEXES.....	109
TABLE DES MATIERES.....	112

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AFSSAPS	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AG	: Age Gestationnel
AG	: Aminoglycoside
AGA	: <i>Appropriate for Gestational Age</i>
AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ARN	: Acide Ribonucléique
CFU	: unité faisant colonie
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
CYP	: cytochrome P450
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DUJ	: Dose unique journalière
ELBW	: <i>Extremely Low Birth Weight</i>
EPA	: Effet Post-Antibiotique
FMO1	: <i>Flavin containing Monooxygenase 1</i>
HAS	: Haute Autorité de Santé
IDE	: Infirmier Diplômé d'Etat
IM	: Intramusculaire

IV	: Intraveineuse
IR	: Insuffisance Rénale
LBW	: <i>Low Birth Weight</i>
LGA	: <i>Large for Gestational Age</i>
MDD	: <i>Multiple daily dosing</i>
NH2	: Groupe aminé
ODD	: <i>Once daily dosing</i>
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAS	: Acide para-aminosalicylique
P-gP	: P-glycoprotéine
pH	: potentiel hydrogène
PK/PD	: Pharmacocinétique/Pharmacodynamie
PN	: Poids de Naissance
SA	: Semaine d'Aménorrhée
SFPC	: Société Française de Pharmacie Clinique
SGA	: <i>Small for Gestational Age</i>
UFR	: Unité de Formation et de Recherche
Vd	: Volume de distribution
VLBW	: <i>Very Low Birth Weight</i>

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I. Classification des infections néonatales.	18
Tableau II : administration en dose divisée	56
Tableau III : Caractéristiques générales des patients	64
Tableau IV : Durée du séjour hospitalier.....	65
Tableau V : Motifs d'hospitalisation	66
Tableau VI : Antibiothérapie initiale.....	67
Tableau VII : Types d'aminosides prescrits en antibiothérapie initiale.....	68
Tableau VIII : Autres antibiotiques prescrits en antibiothérapie initiale	69
Tableau IX : Nature de l'antibiothérapie.....	70
Tableau X : Précision de la posologie des aminosides dans les dossiers (en antibiothérapie initiale).	70
Tableau XI : Conformité de la posologie des aminosides	71
Tableau XII : voie et durée d'administration des aminosides en antibiothérapie initiale.	71
Tableau XIII : Modalités d'administration de l'aminoside en antibiothérapie initiale	72
Tableau XIV : Durée du traitement avec aminosides en antibiothérapie initiale	72
Tableau XV : Motifs éventuels de la poursuite du traitement au-delà de 72 h avec aminosides	73
Tableau XVI : Association des aminosides avec les bêta-lactamines.....	74
Tableau XVII : Adaptation posologique des aminosides	74
Tableau XVIII : support de l'adaptation posologique des aminosides	75
Tableau XIX : Devenir des patients	75

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1. Catégories des nouveau-nés selon l'âge gestationnel à la naissance. ...	8
Figure 2. Classification des nouveau-nés en fonction de l'AG et du PN : The « <i>Original Nine</i> »	9
Figure 3. Développement de facteurs physiologiques et pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent	11
Figure 4: Mécanismes biochimiques de résistance	33
Figure 5: Mécanismes d'action des antibiotiques	36
Figure 6: Principales modifications induites par les aminosides dans les cellules du tube contourné proximal du rein	48
Figure 7: Diagramme des flux des populations de l'étude	62



INTRODUCTION

L'antibiothérapie de l'enfant a fait de réels progrès. Depuis quelques années, plusieurs tendances ont vu le jour dans l'approche de l'antibiothérapie pédiatrique : la première tendance est tournée vers la meilleure approche épidémiologique des infections, car les pathologies infectieuses de l'enfant mettent fréquemment en jeu son pronostic vital ; la deuxième tendance concerne l'amélioration des modes thérapeutiques [1].

Les infections néonatales bactériennes sont fréquentes : 1 à 4% des naissances toutes infections confondues. Elles sont graves et responsables de 10 à 12% des morts périnatales [2, 3,4]. Le nouveau-né peut être contaminé avant ou pendant l'accouchement (infections materno-fœtales) ou après la naissance (infections néonatales bactériennes secondaires).

Les aminosides représentent une classe d'antibiotiques de choix dans le traitement des infections bactériennes graves cependant leurs effets secondaires relèvent une inquiétude au niveau de la prise en charge de la population pédiatrique à savoir la qualité de la prescription des aminosides et leur usage rationnel [5]. Ainsi la balance bénéfice-risque de la prescription des aminosides en néonatalogie est délicate car leur efficacité est d'autant plus attendue que leurs effets secondaires sont craints.

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 [6]. Cela concerne les enfants, couche de la population particulièrement vulnérable aux infections bactériennes, notamment dans les pays tropicaux [7] tels que la Côte d'Ivoire.

Des études ont montré que, dans environ 50% des cas, les antibiotiques ne sont pas prescrits correctement par les médecins hospitaliers [8]. 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 [8].

Il y a donc un besoin croissant de comprendre les habitudes de prescription selon les services pédiatriques hospitaliers, afin d'en améliorer la pertinence [9]. Ainsi, la problématique de l'utilisation des antibiotiques, en particulier les aminosides, doit être mieux appréhendée dans des groupes de patients à risque tels que les nouveau-nés et les prématurés.

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 [10]. 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 cette population. De même, la fragilité de l'organe de corti peut favoriser l'ototoxicité des aminosides [10].

En outre, les médicaments à index thérapeutique étroit sont difficiles à manier ; ce qui pourrait causer un surdosage ou un sous-dosage fréquent [10] 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 [11]. Aussi est-il important de connaître leurs modalités 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 [8]. 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 [8].

Ces données indiquent qu'il est indispensable de comparer les différentes modalités d'utilisation des aminosides, dans les différents services de pédiatrie et particulièrement en néonatalogie dans trois CHU à Abidjan, afin d'en tirer des éléments d'optimisation thérapeutique.

Notre étude vise donc à analyser les spécificités d'utilisation des aminosides en néonatalogie à Abidjan. Nos objectifs spécifiques consistent à :

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

Notre travail s'articule autour de deux grandes parties :

- une première partie, consacrée à la revue de la littérature, porte sur les spécificités de la population néonatale, la prescription médicamenteuse, les infections bactériennes, les antibiotiques en général et en particulier les aminosides.
- Une deuxième partie, relative à l'étude pratique, aborde successivement le matériel, les méthodes d'étude, 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 : CLASSIFICATION ET SPECIFICITES DE LA POPULATION NEONATALE

I. CLASSIFICATION DE LA POPULATION NEONATALE

Les nouveau-nés sont le sous-groupe de la population pédiatrique défini de la naissance jusqu'à 28 jours inclus[12] . Ce groupe est constitué des nouveau-nés à terme et des nouveau-nés prématurés pour lesquels la période néonatale est définie de la naissance à un âge post-menstruel (âge gestationnel + âge chronologique) de 40 semaines d'aménorrhée (SA) et 28 jours de vie [13]. La population néonatale n'est pas un groupe homogène en termes de maturation organique, de développement et de risque de mortalité et de morbidité. Bien que la définition de la prématurité (= toute naissance survenue avant la fin de la 37ème semaine d'aménorrhée) ait été adoptée par les instances pédiatriques dans la plupart des pays industrialisés, les critères utilisés pour qualifier les différentes catégories de prématurité font encore l'objet de discussions. Plusieurs classifications ont été proposées pour les nouveau-nés dont les deux principales se basent sur l'âge gestationnel (AG) et le poids de naissance (PN). Ainsi, les nouveau-nés se répartissent en 5 catégories selon la durée de gestation en SA révolues : prématurité extrême (« *extremely preterm neonate* », naissance avant 28 SA), grande prématurité (« *very preterm neonate* », naissance avant 32 SA), prématurité modérée (« *moderately preterm neonate* », naissance entre 32 et 37 SA), terme (« *term* », naissance après 37 SA) et post-terme (« *post-term* », naissance après 41 semaines SA) (Figure 1). L'AG étant une mesure imprécise, peu fiable et difficile à obtenir même dans les pays développés, d'autres répartissent les nouveau-nés selon leur PN dans 3 catégories : petit poids de naissance (« *low birth weight* », LBW ; PN<2500g), très petit poids de naissance (« *very low birth weight* », VLBW ; PN<1500g) et petit poids de naissance extrême (« *extremely low birth weight* », ELBW ; PN<1000g) [14]. Cette classification ne définit pas explicitement la classe des nouveau-nés avec un poids normal.

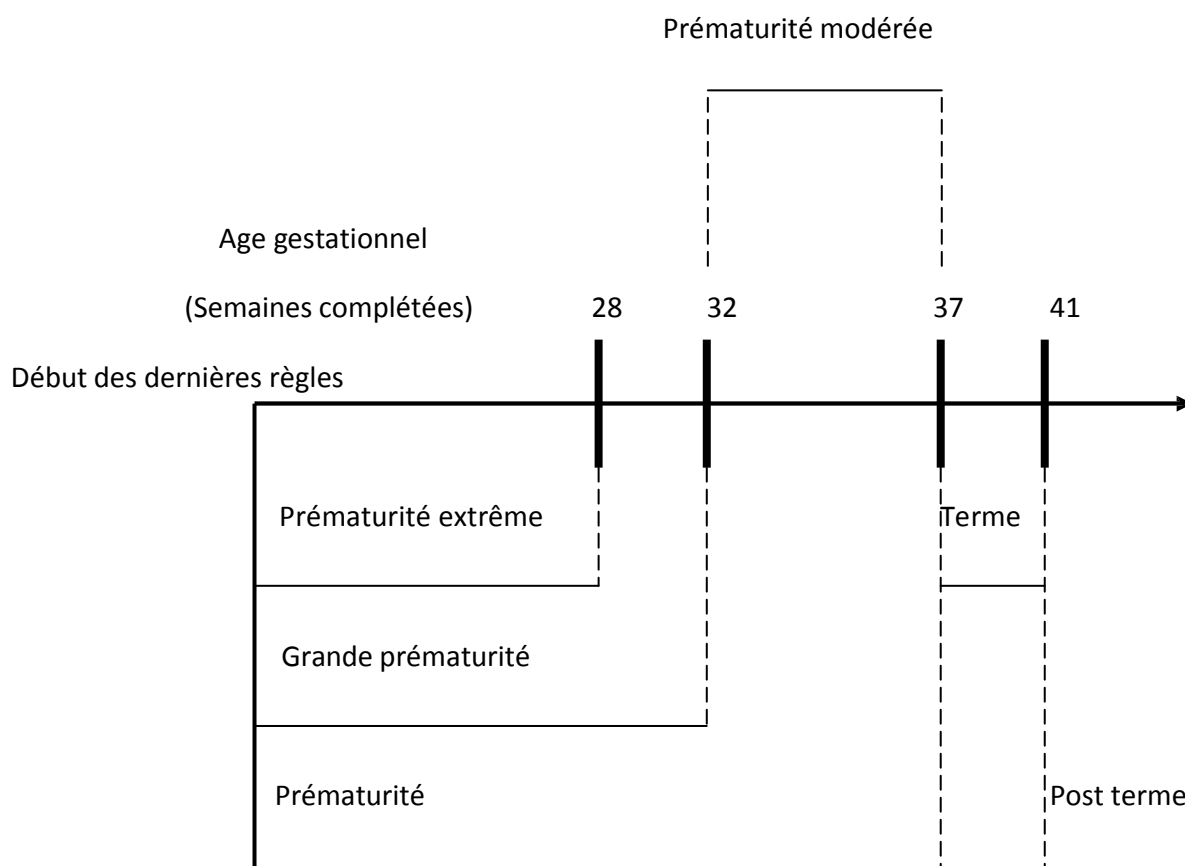


Figure 1. Catégories des nouveau-nés selon l'âge gestationnel à la naissance.

Ces deux classifications sont les plus fréquentes mais aucune n'est acceptée unanimement et toutes les deux présentent des limites[15].

Afin d'éviter toute classification erronée de certains nouveau-nés, une stratification basée sur l'AG et le PN a été proposée [16].

Cette classification repose sur la concordance entre le PN et l'AG en terme de percentiles et définit neuf classes distinctes. Chaque nouveau-né est initialement classé en 3 catégories : prématuré, à terme et post-terme qui sont ensuite subdivisées chacune en 3 sous-catégories : PN adéquat selon l'AG (« *appropriate for gestational age* », AGA ; PN entre le 10ème et le 90ème percentile pour l'AG), PN faible pour l'AG (« *small for gestational age* », SGA ; PN inférieur au 10ème percentile pour l'AG) et PN grand selon l'AG (« *large for gestational age* », LGA ; PN supérieur au 90ème percentile pour l'AG) (Figure 2).

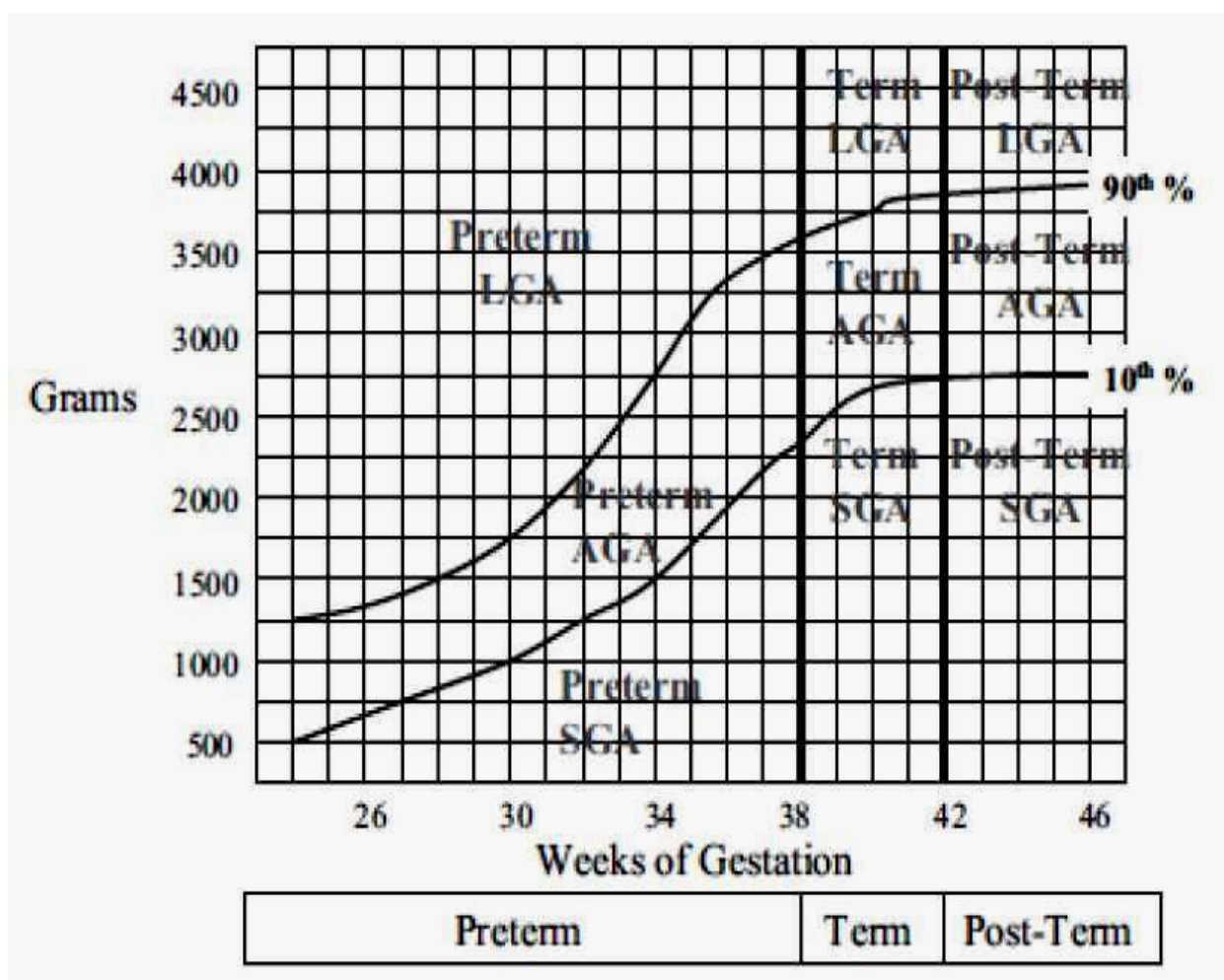


Figure 2. Classification des nouveau-nés en fonction de l'AG et du PN : The «Original Nine» [16].

La catégorisation des nouveau-nés facilite la prise en charge et le suivi des patients. Cela permet d'évaluer l'influence des différents stades de la maturation physiologique sur les effets du médicament. Car, bien que la plupart des fonctions organiques soient globalement immatures pendant la période néonatale, cette immaturité est encore plus importante en cas de prématurité mais aussi d'hypotrophie, de retard de croissance intra-utérin ou d'état pathologique.

Tous ces facteurs sont susceptibles de modifier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un médicament et de ce fait influencer son efficacité et sa toxicité potentielles. De plus, les mécanismes d'adaptation à la vie extra-utérine et les changements de maturation organique sont des processus extrêmement

rapides et sont à l'origine de la grande variabilité intra- et interindividuelle observée sur les effets médicamenteux. Par ailleurs, l'évolution clinique et le pronostic vital et fonctionnel sont très différents selon les classes d'AG et de PN [17-21].

II. SPECIFICITES PHYSIOLOGIQUES DE LA POPULATION NEONATALE

Les modifications physiologiques associées à la croissance et la maturation de l'organisme sont profondes, expliquant les importantes différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le nouveau-né et l'enfant plus âgé ou l'adulte [22, 23] (Figure 3).

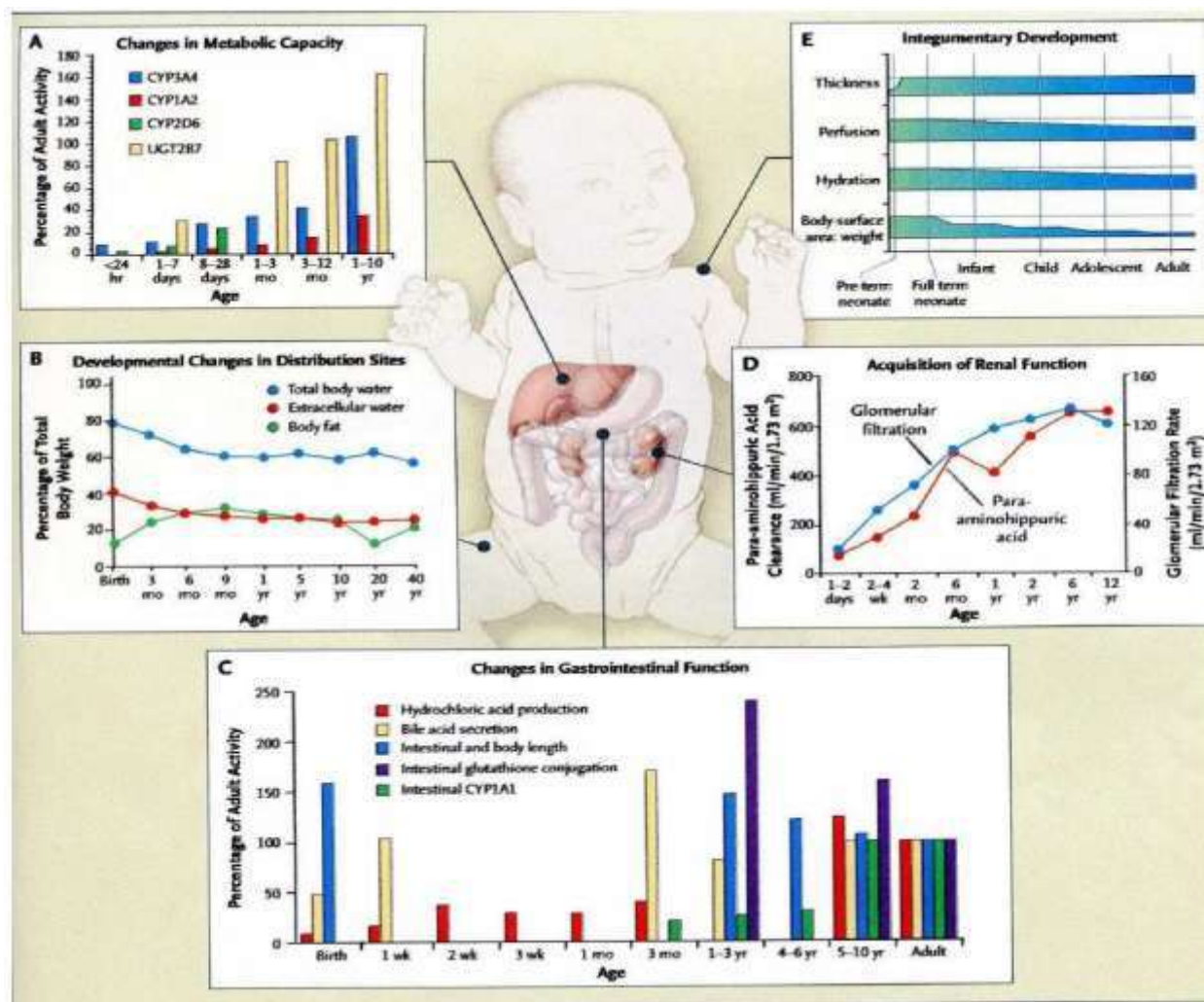


Figure 3. Développement de facteurs physiologiques et pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent [22].

En général, chez le nouveau-né, l'absorption des médicaments est diminuée par voie orale et par voie intramusculaire, peu modifiée par voie rectale, et augmentée par voie cutanée. L'absorption orale dépend des paramètres physiologiques gastro-intestinaux. A la naissance, le pH gastrique est neutre, puis acide pendant quelques jours, ces modifications rapides ne se produisent pas chez le prématuré. Le pH reste neutre pendant les premiers dix jours de vie puis décroît progressivement pour atteindre des valeurs adultes vers l'âge de deux ans [24, 25].

La vitesse de vidange gastrique et le temps de transit intestinal sont prolongés jusqu'à environ l'âge de 6 mois, aussi bien chez le nouveau-né à terme que le prématuré. Les autres facteurs ayant un impact sur l'absorption néonatale des médicaments incluent l'immaturation du mucus intestinal, des fonctions biliaires, du métabolisme et du transport intestinal.

Les modifications du pH influent sur la stabilité et le degré d'ionisation et ainsi sur l'absorption : la biodisponibilité des médicaments acides tels que la pénicilline et l'érythromycine est habituellement plus importante chez le nouveau-né que chez l'enfant plus grand. L'absorption des médicaments acides est à l'inverse réduite [25].

Chez les enfants de moins de 6 mois, la vidange gastrique plus lente et se fait en un délai plus important pour atteindre la concentration maximum (T_{max}) [26]. Il en résulte pour la plupart des médicaments une biodisponibilité réduite chez le nouveau-né. La plupart de ces variables physiologiques atteignent les valeurs adultes entre 5 et 10 ans.

L'absorption percutanée est liée au degré d'hydratation de la peau, à la surface d'absorption cutanée, et inversement liée à l'épaisseur de la couche cornée. Elle est augmentée chez le nouveau-né et peut être 100 fois plus importante chez le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 30 semaines que chez le nouveau-né à terme [27]. Ceci est lié, au moins partiellement, à un *stratum corneum* plus fin, à une perfusion et une hydratation de l'épiderme plus importante. Certains effets

toxiques des médicaments, témoignent d'une absorption en excès, conséquence de cette immaturité cutanée [28, 29].

L'absorption par voie rectale est augmentée pour les composés fortement métabolisés. L'absorption par voie intramusculaire dépend de facteurs tels que le flux sanguin musculaire squelettique et les contractions musculaires qui, plus faibles chez le nouveau-né, ralentissent la vitesse d'absorption.

La distribution des médicaments dépend principalement des capacités de liaisons protéiques sanguines et tissulaires, du gradient de pH circulant et tissulaire, des transporteurs transmembranaires (P-gP) et de la vascularisation des différents organes [30]. Chez le nouveau-né et le nourrisson, la distribution est modifiée par des différences dans la composition corporelle.

L'eau corporelle totale (40% chez le nouveau-né et 20% chez l'adulte) et le compartiment extracellulaire (70 à 75% chez le nouveau-né et 50 à 55% chez l'adulte), sont plus importants alors que le tissu graisseux (15% chez le nourrisson et 20% chez l'adulte). Ceci affecte principalement les médicaments distribués dans l'eau totale et de façon moindre les médicaments liposolubles, d'autant plus que le rapport eau/lipides du tissu graisseux est plus élevé chez le nouveau-né que chez l'adulte. De plus, l'équilibre entre formes liées plasmatiques et formes liées tissulaires est fréquemment modifié car la quantité et l'affinité des protéines plasmatiques sont plus faibles chez le nouveau-né affectant principalement les médicaments fortement liés [31].

Le métabolisme permet la biotransformation de molécules endogènes ou exogènes en composés plus hydrophiles, ce qui facilite leur élimination rénale. Ce métabolisme classiquement divisé en réactions de phases I (oxydation, réduction, hydrolyse) et II (glucuronoconjugaison, conjugaison au glutathion, acétylation, méthylation), a lieu principalement au niveau du foie mais aussi de l'intestin, des poumons.

Chez le nouveau-né, le métabolisme est classiquement « immature ». Ainsi, les activités dépendantes du système des cytochromes P450 (phase I) et des enzymes

de conjugaison (phase II) sont nettement réduites et augmentent de manière indépendante les unes des autres. Des données sont maintenant disponibles sur l'ontogénèse des différentes activités cytochromes P450 et des enzymes de conjugaison. Trois profils d'ontogénèse ont été récemment décrits [32-34]:

- Enzymes qui sont exprimés durant la vie fœtale puis disparaissent progressivement au cours des deux premières années de vie : CYP3A7 et flavine monooxygénase (FMO1),
- Enzymes exprimés de manière relativement constante chez le fœtus puis cette expression augmente après la naissance CYP2D6, 2E1[31-33].
- Enzymes dont l'expression débute en fin de grossesse puis augmente principalement dans les deux premières années de vie (CYP2C9, 2C19, 1A2,...) [34-38].

Des profils de métabolisme différents sont aussi possibles entre nouveau-né et grand enfant ou adulte. Ainsi, la famille CY, P3A qui représente à elle seule la majorité des cytochromes hépatiques et permet le métabolisme de plus de la moitié des médicaments, comprend trois membres CYP3A4, 3A5 et 3A7 (et CYP3A34). La forme enzymatique « fœtale » CYP3A7 reste présente après la naissance jusqu'à environ 6 mois de vie alors que la forme 3A4 apparaît après la naissance [35].

Ce passage de la forme 3A7 à la forme 3A4 peut être illustré par de nombreux exemples [26, 39]. Par ailleurs, les mécanismes de glucurono-conjugaison du foie sont particulièrement immatures à la naissance et atteignent des niveaux adultes qu'après quelques années de vie [40]. D'autre part, l'ontogénèse normale des voies métaboliques peut être modifiée par l'utilisation maternelle pré- ou périnatale et/ou néonatale de certains médicaments mais elle peut également présenter des profils différents selon certains polymorphismes génétiques[40]. Enfin, certaines voies du métabolisme hépatiques des

médicaments sont totalement absentes ou au contraire sont spécifiques au nouveau-né en comparaison avec les organismes plus matures [35].

Le rein est le principal organe responsable de l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites. Le développement et la maturation rénale débutent précocement au cours de la vie fœtale et se terminent à 34 semaines d'aménorrhée. Les modifications du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, la maturation des tubules rénaux et des capacités de sécrétion et réabsorption, sont importantes au cours des premières semaines de vie puis plus progressives [41, 42]. L'élimination rénale des médicaments atteint ainsi des valeurs adultes entre 6 et 12 mois d'âge post-natal [43, 44]. Toutefois, des différences très importantes sont observées entre les nouveau-nés à terme et ceux prématurés [45]. Ces derniers présentent un débit significativement moins élevé à la naissance et une augmentation moins rapide de celui-ci en rapport avec la néphrogenèse qui est encore incomplète pour les nouveau-nés ayant un âge gestationnel de 26 à 34 SA. L'utilisation de la créatininémie pour quantifier la filtration glomérulaire est difficile en période néonatale car de nombreux facteurs impactent sa détermination : inférences avec la créatinine maternelle dans les premiers jours de vie, méthode de dosage (Jaffé ou enzymatique, co-médications...). Le recours à d'autres marqueurs est cependant difficile.

III. SPECIFICITES DES INFECTIONS BACTERIENNES NEONATALES

Les pathologies néonatales présentent de nombreuses particularités tant dans leur présentation clinique que dans leur évolution. Ainsi, même lorsqu'ils existent des équivalents pathologiques dans d'autres classes d'âge, il faut toujours transposer avec beaucoup de prudence les résultats sur les effets d'un médicament obtenus dans une autre classe d'âge pédiatrique ou chez l'adulte, au nouveau-né. Par ailleurs, il existe des pathologies qui sont propres aux nouveau-nés comme la maladie des membranes hyalines chez les prématurés ou la persistance du canal artériel [46].

L'efficacité d'un médicament dans le contexte d'une pathologie spécifiquement néonatale ne peut être évaluée que dans cette classe d'âge. Il faut également souligner que les nouveau-nés hospitalisés dans des unités comme la réanimation néonatale présentent souvent de multiples états pathologiques concomitants. Cela nécessite l'association thérapeutique de plusieurs interventions médicales avec un risque important d'interactions médicamenteuses ce qui complique considérablement la quantification de l'effet d'un médicament en particulier [46].

De plus, la maturation de certains organes, et principalement le développement du système nerveux central, est progressive durant les premières années de vie. De ce fait, les nouveau-nés et surtout ceux nés prématurément, sont des organismes particulièrement vulnérables. Chaque état pathologique, mais aussi toute intervention médicale, peut perturber la maturation organique en cours et provoquer des séquelles parfois irréversibles, à court- ou long terme ou même le décès. Il existe des interactions complexes entre les pathologies néonatales et les effets pharmacologiques des médicaments pouvant rendre compte de complications (effets indésirables médicamenteux) spécifiques à cette population, en particulier chez le nouveau-né prématuré comme la survenue d'une entérocolite ulcéronécrosante, d'une rétinopathie, d'hémorragies intra-ventriculaires[46].

III.1. Définition des infections néonatales

Malgré les progrès significatifs dans les soins intensifs néonataux qui ont amélioré considérablement la survie des grands prématurés et ceux avec un faible poids de naissance. Les infections constituent toujours une cause significative de mortalité et de morbidité dans les pays développés et ceux en voie de développement [47, 48, 49].

L'infection néonatale est définie comme un syndrome clinique de la bactériémie avec des signes systémiques et symptômes de l'infection dans les 4 premières

semaines de vie. Lorsque les bactéries pathogènes accèdent à la circulation sanguine, ils peuvent causer une infection foudroyante sans beaucoup de localisation (septicémie) ou peuvent être principalement localisée dans les poumons (pneumonie) ou les méninges (méningite).

Les infections sont classées en deux types : les infections néonatales précoces et tardives. Les infections néonatales précoces surviennent dans les premières 72 heures (48 heures à 1 semaine suivant les publications) de vie et sont considérées d'origine materno-fœtale. Les bactéries impliquées sont habituellement le *Streptocoque hémolytique du groupe B* et des bacilles Gram négatif comme l'*Escherichia coli K1* et la *Listeria monocytogenes* [46].

Les infections néonatales tardives surviennent après les premières 72 heures (48 heures à 1 semaine) de vie jusqu'à la fin de la période néonatale (28 jours de vie) et sont considérées comme des infections acquises, d'origine nosocomiale ou communautaire et moins souvent d'origine materno-fœtale. Le spectre de ces infections inclut les infections à bactéries Gram positif comme le *Staphylocoque coagulase négative* et Gram négatif comme les *Klebsielle* et le *Pseudomonas aeruginosa* [50, 51] (tableau I).

Tableau I. Classification des infections néonatales.

Caractéristiques	Précoces maternofoetales	Tardives	
		<i>Primitives</i>	<i>Nosocomiales</i>
Incidence	4 à 8	≤ 2	j2 post-hospitalisation
Âge	j0 - j4	j5 - j28 (j60)	j3 - j28
Anamnèse Grossesse et accouchement	+	\pm	-
Clinique	Infection systémique (bactério (-), 90 %) Infection pulmonaire Méningite < 5 % Formes fulminantes < 2 %	Méningites + Systémiques Focales	Septicémies Focales

III.2. Epidémiologie des infections bactériennes néonatales

Globalement, l'incidence des infections néonatales, surtout celle des infections tardives, est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et au poids de naissance. Dix pour cent des nouveau-nés hospitalisés dans une unité de soins intensifs néonataux sont atteints d'une infection néonatale tardive alors que parmi les nouveau-nés avec un faible poids de naissance ce pourcentage s'élève à 25% [18, 52, 53].

Ces nouveau-nés sont également plus susceptibles de présenter des épisodes infectieux multiples. Le risque d'infection augmente aussi avec l'existence d'une anoxie périnatale et chez les nouveau-nés du sexe masculin.

Concernant les infections bactériennes, des facteurs de risque maternels ont été identifiés comme l'existence d'une infection ou des signes infectieux au moment de l'accouchement, des infections urinaires à répétition, une menace d'accouchement prématuré, une rupture ou une fissuration prématurée de la poche des eaux, une chorioamniotite et un portage génital ou urinaire de germes potentiellement pathogènes.

Les complications de la prématurité associées à un plus grand risque d'infection néonatale tardive sont les suivantes : persistance du canal artériel, ventilation artificielle prolongée, accès intra-vasculaire prolongé, dysplasie bronchopulmonaire et entérocolite ulcéronécrosante. Par ailleurs, le risque infectieux augmente avec l'augmentation de la durée du séjour hospitalier. Le taux global de mortalité est élevé surtout chez les nouveau-nés avec un très petit poids de naissance : environ 25% pour une infection précoce et 18% pour une infection tardive [15, 54].

Dans les pays en voie de développement, les infections sont à l'origine de 30% à 40% des décès néonataux. Actuellement, parmi les nouveau-nés soumis à un traitement par antibiotique, la mortalité est estimée entre 5% et 60%. Les taux les plus élevés sont observés dans les pays en voie de développement [55].

Le développement, en particulier neurologique, du nouveau-né peut ainsi être perturbé par les pathologies survenant pendant cette période, notamment les infections. La présence d'une entérocolite ou d'une méningite associée à l'infection augmente le risque de séquelles neurologiques surtout chez les nouveau-nés avec un très petit poids de naissance. Le risque de séquelles, retard de développement et retard intellectuel et des acquisitions, est dans ce contexte important [56].

III.3. Particularités des infections bactériennes néonatales

Les infections néonatales sont différentes des infections observées chez l'adulte ou l'enfant plus grand sur plusieurs points. Les facteurs liés à l'hôte et le

nombre important de pathogènes potentiels posent de véritables challenges diagnostiques et thérapeutiques chez le nouveau-né. Les nouveau-nés présentent un déficit de l'immunité humorale et cellulaire avec une production plus faible d'immunoglobulines que les enfants plus âgés et les adultes. Les fonctions du complément et des lymphocytes T sont également moins efficaces, rendant les mécanismes de défense contre les bactéries insuffisants [57, 58].

Cette immaturité des réponses immunitaires ainsi que celle des barrières physiques comme la peau et les muqueuses, sont à l'origine de la grande fragilité des nouveau-nés vis-à-vis des infections bactériennes [59]. Les nouveau-nés de petit poids de naissance (prématuré et PN faible pour l'âge gestationnel) ont une immunité encore plus immature fonctionnellement et sont ainsi particulièrement exposés au risque d'infection [60].

La présentation clinique des infections néonatales est non spécifique et le processus infectieux a souvent une progression fulminante. Ceci résulte, au moins en partie, de l'immaturité immunologique néonatale [61]. Très certainement liées à d'autres facteurs intrinsèques (anatomie, vascularisation des tissus, perméabilité des membranes...), les infections néonatales impliquent rapidement plusieurs organes et sont souvent associées à une atteinte méningée. Par conséquent, les taux de mortalité globale et de séquelles neuro-développementales liés à l'infection sont plus élevés que ceux observés chez les enfants plus âgés ou chez les adultes [56, 57]. De plus, les particularités immunologiques des nouveau-nés sont aussi à l'origine des difficultés à interpréter les résultats des analyses biologiques comme le dosage de certains bio-marqueurs de l'infection et de l'inflammation. Egalement, la mise en culture des échantillons biologiques reste le « *gold standard* » du diagnostic des infections mais sa sensibilité peut être diminuée chez le nouveau-né [62]. La première raison à cela est l'utilisation précoce des antibiotiques en période prénatale ou périnatale qui peut rendre négatifs les résultats d'une culture bactérienne. Accessoirement, l'incapacité à obtenir un échantillon adéquat pour la mise en culture, particulièrement chez les

nouveau-nés malades avec un très petit poids de naissance, compromet davantage le diagnostic d'une infection. Au moins 0,5 ml de sang sont requis pour la mise en culture mais un volume plus important, de l'ordre de 1 à 2 ml, peut être nécessaire pour mettre en évidence une bactériémie avec un nombre faible de colonies (< 4 CFU/ml) [63, 64] (CFU : unité faisant colonie).

Ainsi, seulement 50% des nouveau-nés ayant un diagnostic clinique d'infection ont effectivement des hémocultures positives. Par conséquent, l'identification de l'agent causal et la détermination de sa sensibilité aux différents antibiotiques ne sont pas toujours possibles. Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique sont alors essentiellement guidés par la présentation et l'examen clinique du nouveau-né. Toutefois, les signes cliniques d'infection sont généralement non spécifiques, ce qui retarde le diagnostic et la mise en route du traitement.

Enfin, des germes différents de ceux habituellement retrouvés chez l'adulte ou l'enfant plus âgé peuvent être en cause. En effet, bien que le même spectre de germes que celui retrouvé chez les adultes ou les enfants plus âgés puisse être en cause, des pathogènes supplémentaires sont également à l'origine de ces infections surtout des germes opportunistes d'origine nosocomiale. Leur fréquence d'apparition est plus élevée chez le nouveau-né, surtout chez le grand prématuré, à cause de la durée prolongée d'hospitalisation et l'accroissement de procédures invasives (pose de cathéters intra-vasculaires, sondes d'intubation...) [64].



CHAPITRE II: 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) [65]. 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 [66]. 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 sur une hypothèse diagnostique vraisemblable[67].

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 [68].

Les prescriptions effectuées pendant le séjour du patient et à sa sortie sont des éléments du dossier-patient. Il existe deux types de supports pour la prescription : une version manuscrite et une version informatisée [69].

La prescription est rédigée après examen du malade et doit comporter [69]:

- 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 [69]. 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 :

•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 au cours 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 nécessités par la/les pathologies préexistantes du malade et celles liées directement à l'épisode d'hospitalisation [69].

•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 antécédents thérapeutiques du séjour et à l'évolution des données cliniques et paracliniques [69].

✓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 [69].

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

Les conduites à tenir, les protocoles et les procédures en cas d'extrême urgence sont définis et diffusés à l'ensemble des unités de l'établissement. Des procédures plus spécifiques à certains services peuvent être élaborées, en cas de nécessité.

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 [69].

•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 [69].

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 [69].

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 [70]:

- Identification du prescripteur : établissement, service, unité de soins, nom et fonction, spécialité, numéro de téléphone, signature [70] ;
- 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 [70].
- 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 [70].

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 [70],
- s'assurer de la cohérence des médicaments prescrits : redondances pharmacologiques, interactions médicamenteuses et incompatibilités physicochimiques [70],
- 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 actualisées sur les médicaments [70].

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 [71]...

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) [71]. 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 [71].

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 » [72].

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.

CHAPITRE III : GENERALITES SUR LES 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 [73].

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) [74].

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 [75] :

- 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, adénylases et acétylases. Le chloramphénicol par des acétylases, les Streptogramines par une hydrolase et une acétylase.

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

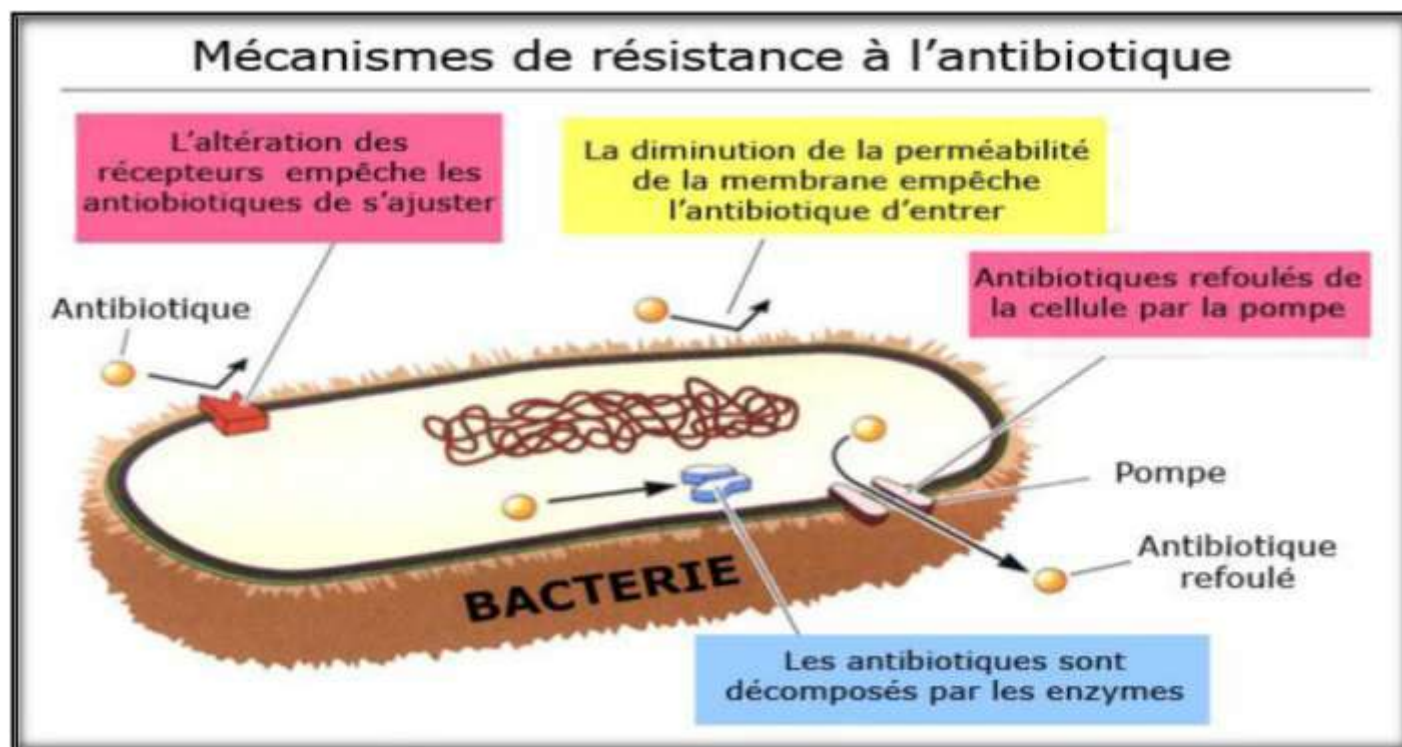


Figure 4: Mécanismes biochimiques de résistance[76].

I-2-2- 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- 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- NOTIONS GENERALES 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"[77].

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 [78].

II-3- Mécanismes d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent sur les micro-organismes par plusieurs mécanismes dont certains sont connus [77]:

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

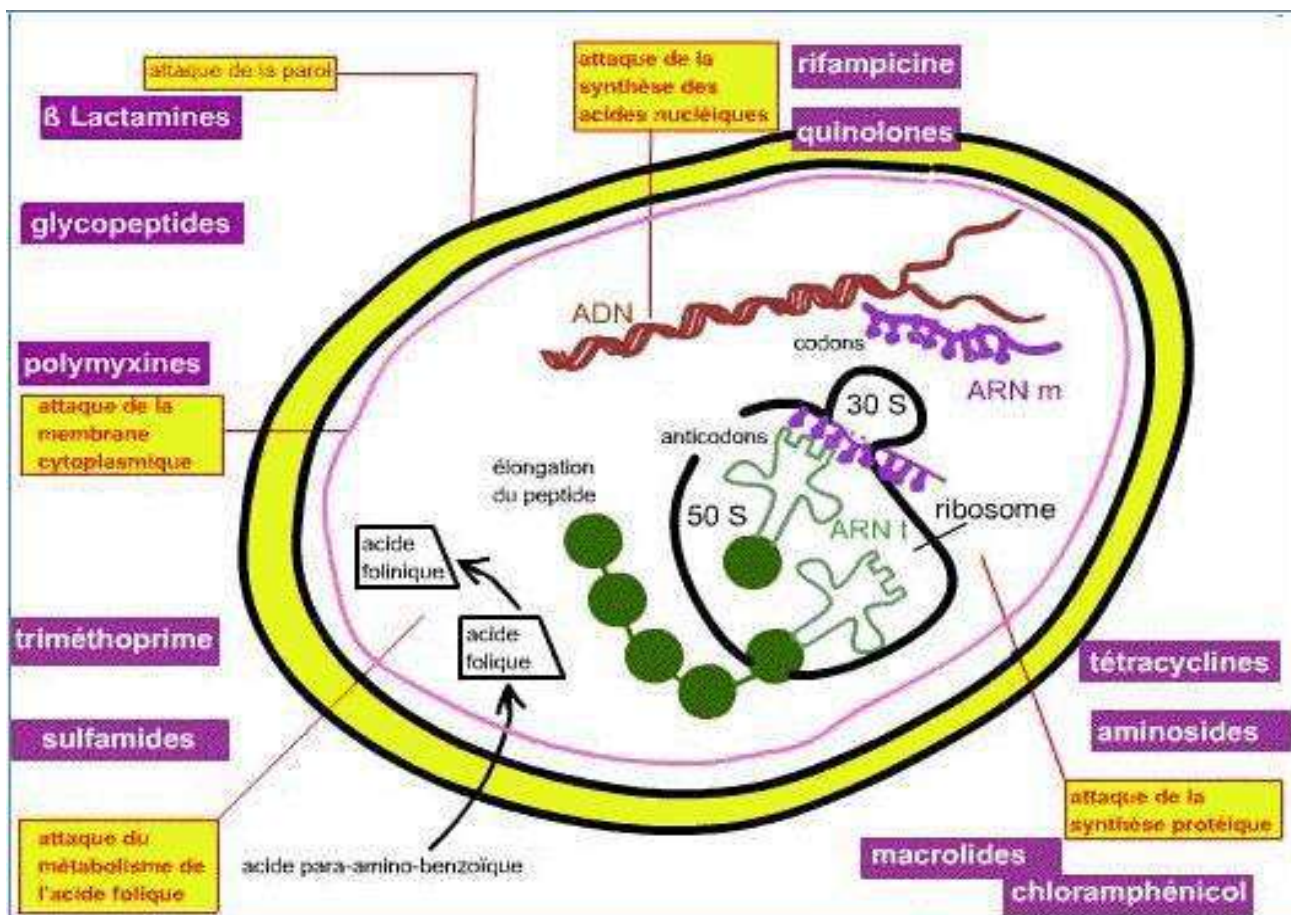


Figure 5: Mécanismes d'action des antibiotiques [79]

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-glycanes-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 (-)[77].

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 [77].

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 [77].

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 [77].

II-3-5- Action sur le métabolisme intermédiaire

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

- dihydrofolate synthétase,
- dihydrofolate réductase,
- mycolate synthétase [77].

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 [77 ; 80].

II-5-Association des antibiotiques

Les associations d'antibiotiques peuvent avoir trois buts:

- Elargissement du spectre.
- Obtention d'une synergie et d'une bactéricidie plus rapide.
- Diminution du risque d'émergence de souches résistantes [81].

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 [81].



CHAPITRE IV : AMINOSIDES

I- DEFINITION ET PHARMACOLOGIE DES AMINOSIDES

I-1- Définition

En 1915, Waksman isole un champignon, l'*Actinomyces griseus* [82], 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 « *antibiotic* » 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 [83], et cosigne avec Waksman un autre article cette même année 1944[84]. En 1952, Waksman reçoit le prix Nobel pour cette découverte importante [85]. En 1949, la néomycine est isolée du champignon portant le nom de *Streptomyces fradiae* [86], rapidement suivie par la kanamycine à partir du *Streptomyces kanamycetus* en 1957[87]. En 1963, la gentamicine est isolée de l'actinomycète *Micromonospora purpurea* [88]. La netilmicine, introduite en 1976, est un dérivé semi-synthétique de la sisomicine venant aussi d'une espèce de *Micromonospora* [89]. La tobramycine a été produite à partir du *Streptomyces tenebrarius* en 1967 [90], et l'amikacine qui fut introduite en 1972, est un dérivé semi synthétique de la kanamycine [91]. Les aminosides dérivés de *Streptomyces* s'écrivent avec un « y » « -mycine ». Ceux dérivés d'*Actinomyces* s'écrivent avec un « i » « -micine ». La gentamicine, tobramycine, netilmicine 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 doxystreptamine et élaborés par des actinomycètes (amikacine, tobramycine) ou des *micromonospora* (gentamicine). On peut les classer en deux groupes [92]:

✓ 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
- Isépamycine 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 ($-NH_2$), ce qui constitue l'origine de leur dénomination (amino \rightarrow amine, glycoside \rightarrow 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[92].

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 [92].

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 [93]. 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 *Burkholderiacepacia*.

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 [94]:

- 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 (V_d) 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 [92].

I-7-Pharmacodynamie

I-7-1- Effet bactéricide concentration dépendant

Elle est concentration-dépendante, intense, rapide, et indépendante d'un effet inoculum [95]. 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. [96] 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 [97]. 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 [97].

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* [98 ; 99]. Il autorise l'espacement des injections sans craindre de ré-croissance bactérienne [95].

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 [100 ; 101].

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 [102]:

- ✓ 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 [103], 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 [103].
- ✓ 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* [103].

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 [103 ; 104 ; 105]. 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 phosphatidylcholine. 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 [106]. 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 [107]. 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 séméiologiques 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[108]. 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 6).

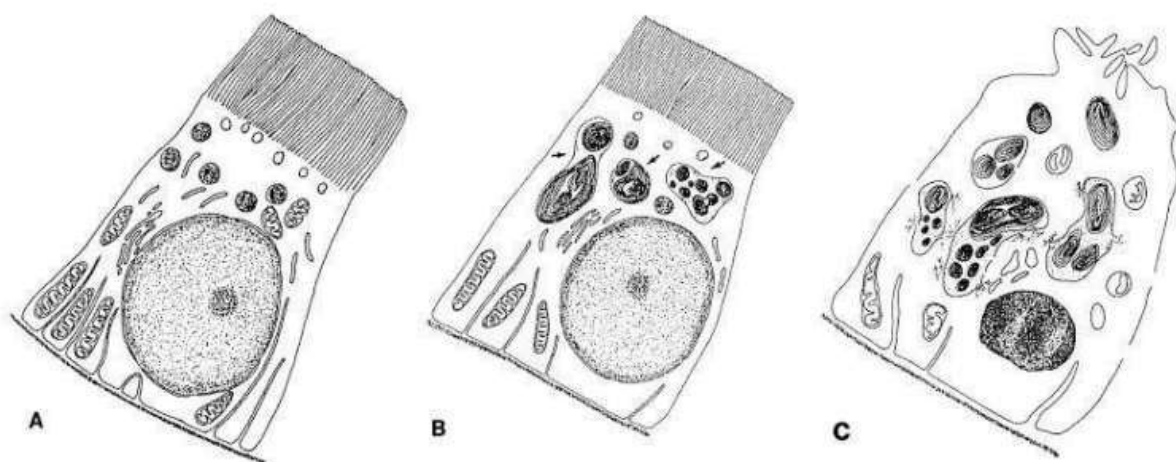


Figure 6: Principales modifications induites par les aminosides dans les cellules du tube contourné proximal du rein [102].

Les membranes basales tubulaires persistent, et la régénération cellulaire commence tôt, vers les 10-12ème 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 [102].

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 [109 ; 110]:

- 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 thérapeutiques

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*[110].

II-1-2- Contre –indications

Les principales contre-indications des aminosides sont :

- Allergie aux aminosides
- Myasthénies
- Certaines associations [112]

II-1-3- Interactions médicamenteuses

Les principales interactions rencontrées avec les aminosides sont les suivantes [112]:

- Associations 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.

- Associations synergiques 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 [93].

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 [104].

Les toxicités rénales et auditives demeurent, à ce jour, rares chez les nouveau-nés et les enfants [111].

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 [92].

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 [113]. 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 [114]. 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 [102; 115].

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 [116] et les infections ostéoarticulaires sur matériel étranger à *P. aeruginosa* [117]. Dans tous les autres cas d'infections ostéoarticulaires, la prescription d'aminosides ne doit pas dépasser cinq à sept jours [118 ; 119].

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 [115]. Rigoureusement effectué, ceci s'est avéré efficace quant à la réduction de la NT des aminosides [119]. 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 [120].

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 [94].

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 [110]. 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 [110], et 60 mg/litre pour l'amikacine [121].

La concentration plasmatique (Cmin) résiduelle est prédictive du potentiel toxique. Son contrôle est plus consensuel puisque lié à la néphrotoxicité [120]. 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 [110]. 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 0,5mg/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 [110 ; 120].

Au total, la surveillance des concentrations plasmatique 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 [94];

- 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[112]. 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- Modalités 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 (définie comme la présence d'une protéinurie et de phospholipides dans les urines) étaient diminuées avec le schéma ODD. Une réduction du risque de l'ototoxicité n'a pas été démontrée [122].

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 [96].

Les avantages de la DUJ sont de [93]:

- permettre une optimisation des paramètres PK/PD ($C_{max}/C_{MI} > 10$), 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 [108 ;123] 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 [124].

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 [125,126], 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 [93].

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 [122]:

- 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 II : administration en dose divisée [127]

Gentamicine	<p>-GE : 3mg/kg/j en 3 injections IM (1mg/kg toutes les 8h</p> <p>-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.</p> <p>-N (10jours à 12 mois) : 1,5 mg/kg toutes les 8h et, si besoin est, 2mg/kg toutes les 8h avec retour à la posologie de 1mg/kg toutes les 8h dès que possible.</p> <p>-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.</p> <p>-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.</p> <p>-N : 3mg/kg/jour en 3 injections I.M. sous contrôle des taux sériques de l'antibiotique.</p> <p>-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.</p> <p>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</p> <p>.voie intramusculaire</p> <p>E : 15mg/kg/jour pouvant être répartie en : 7,5mg/kg/jour 2 fois par jour, 5mg/kg 3 fois par jour</p> <p>N : 15mg/kg/jour, sous contrôle des concentrations sériques de l'antibiotique</p> <p>.voie I.V. (perfusion intraveineuse lente)</p> <p>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 [127].

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 des nécroses cutanées. 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 [128 ;129].

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 [111].

A decorative scroll frame with a light gray background and a thin black border. The frame has a scroll-like shape on the left and a small circular element on the right.

DEUXIÈME PARTIE : ETUDE PRATIQUE

A decorative horizontal scroll frame with a light gray background and a thin black border. The frame has rounded ends on the left and right sides, with a small gray circle at the top right corner. The text is centered within the frame.

CHAPITRE I: MATÉRIEL ET MÉTHODES

I- MATERIEL

I-1- Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive relative à l'utilisation des aminosides dans trois CHU à Abidjan (CHU de Cocody, CHU de Yopougon et CHU de Treichville).

I-2- Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au sein du laboratoire de pharmacie clinique et thérapeutique de l'UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques de l'université Félix Houphouët Boigny d' Abidjan d'août 2016 à octobre 2016.

I-3- Base de données sur l'utilisation des aminosides en pédiatrie

- Une base de données sur Access 2007 a été conçue à partir d'une fiche d'enquête sur l'utilisation des aminosides dans trois CHU d'Abidjan : CHU de Cocody, CHU de Yopougon et CHU de Treichville. Cette base contient des données relatives aux nourrissons et grands enfants (de 29 jours à 15 ans) et aux nouveau-nés (de 0 à 28 jours) hospitalisés de 2010 à 2015 dans ces services.
- Nous avons sélectionné dans cette étude les données sur l'utilisation des aminosides chez les nouveau-nés (de 0 à 28 jours).
- Les services de pédiatrie concernés étaient ceux du CHU de Cocody, CHU de Treichville et CHU de Yopougon.
- La sélection des patients dans la base s'est effectuée selon les critères d'inclusion et de non inclusion suivants :

- **Critères d'inclusion**

Pour notre travail, nous avons tenu compte de deux (02) critères d'inclusion que sont : patient avec prescription d'aminosides en association ou non à d'autres médicaments ; et patient d'âge de vie inférieur à 28 jours et les prématurés.

- **Critères de non inclusion**

Le critère de non inclusion, était : les patients d'âge inférieur à 28 jours sans prescription d'aminosides pendant toute la durée du séjour hospitalier.

- Les composantes de la base de données sont les suivantes :
 - ✓ Données générales sur le patient ;
 - ✓ Données cliniques ;
 - ✓ Antécédents d'antibiothérapie ;
 - ✓ Antibiothérapie initiale ;
 - ✓ Associations médicamenteuses ;
 - ✓ Réévaluation thérapeutique ;
 - ✓ Devenir du patient.

I-4- Source documentaire d'analyse des prescriptions

Nous avons utilisé le VIDAL 2014 comme référentiel d'analyse des prescriptions comportant les aminosides.

II- METHODES

II-1- Déroulement de l'étude

- Nous avons sélectionné des patients dans la base de données
- Nous avons traité ces données selon les objectifs
- Nous avons ensuite analysé les prescriptions avec un support documentaire (VIDAL 2014).

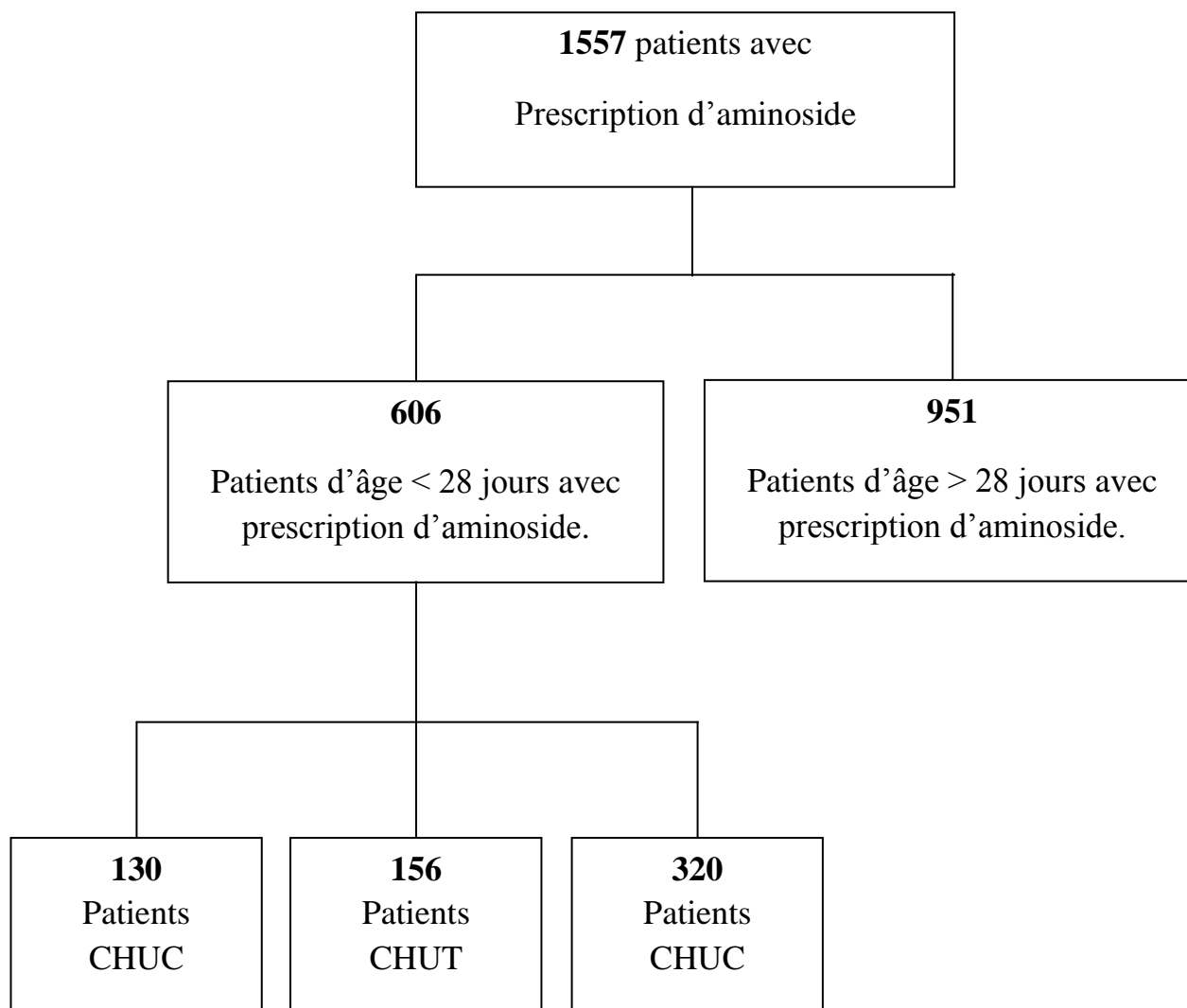
II-2- Analyse des données

L'analyse des données a été effectuée grâce aux logiciels Spss version 2.0 et Epi Info version 6.0.

Les données analysées étaient les suivantes :

- Les variables qualitatives (effectifs, fréquences, pourcentages)

- Les variables quantitatives (moyennes et écart-type)
- Le seuil de significativité pour les tests statistiques était de 5%.



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

Figure 7: diagramme des flux des populations de l'étude



CHAPITRE II: RESULTATS ET COMMENTAIRES

I- CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS

Tableau III : Caractéristiques générales des patients

Caractéristiques générales		services de pédiatrie				p
		CHUC n=130	CHUT n=156	CHUY n=320	Total N=606	
Age (jours)	Moyenne ± écart type	2,15 ±4,87	2,95 ±0,03	3,65 ±5,40	3,00 ±3,43	0,005*
Catégorie pédiatrique N(%)	Prématuré	45(34,6)	44(28,2)	113(35,3)	202(32,7)	0,28 ⁺
	Nouveau-né (0-28 Jours)	85(65,4)	112(71,8)	207(64,7)	404(67,3)	
	Total	130(100)	156(100)	320(100)	606(100)	
Sexe	Masculin N(%)	67(51,5)	100(64,1)	164(51,25)	331(55,6)	0,02 ⁺
	Féminin N(%)	63 (48,5)	56(35,9)	156(48,75)	275(44,4)	
	Total	130(100)	156(100)	320(100)	606(100)	
Poids (kg)	Moyenne ± écart type	2,51 ±0,76	2,62 ±1,06	2,48 ±0,91	2,53 ±0,91	0,29*
Taille (cm)	Moyenne ± écart type	46,87 ±4,25	47,77 ±5,99	46,90 ±5,35	47,18 ±5,20	0,20*

* : test de fisher ; + : test de chi-deux **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Notre étude a porté sur 606 patients dont l'âge moyen était de 3 jours. Les nouveau-nés à terme étaient les plus représentés avec 67,3%. La proportion de nouveau-nés à terme au CHUT (71,8%) était la plus élevée comparativement aux deux autres CHU. Le sexe masculin (55,6%) était le sexe prédominant avec un sex-ratio M/F de 1,25. Le poids moyen était de 2,53 kg. La taille moyenne était de 47,18cm.

La différence d'âge et de sexe est statistiquement significative dans les trois CHU tandis que les différences observées entre les catégories pédiatriques, le poids et la taille ne sont pas statistiquement significatives.

Tableau IV : Durée du séjour hospitalier

Durée du séjour hospitalier (jours)	services de pédiatrie				<i>p</i>
	CHUC	CHUT	CHUY	TOTAL	
Moyenne \pm écart type(jours)	6,82 \pm 4,74	4,01 \pm 2,52	8,68 \pm 10,04	6,50 \pm 5,76	< 0,0001*

* : test de fisher **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 6,5 jours, avec une durée plus longue au CHUY (8,68 jours). La durée du séjour hospitalier varie significativement entre les trois CHU ($p < 0,0001$).

Tableau V : Motifs d'hospitalisation

Motifs d'hospitalisation	Services de pédiatrie			Total
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)	
Anémie	1(0,7)	3(1,4)	8(2,1)	12(1,4)
Souffrance cérébrale	15(10,3)	35(15,9)	53(13,8)	103(13,3)
Prématurité	36(24,7)	37(16,8)	65(16,9)	138(19,4)
Dyspnée	1(0,7)	8(3,6)	1(0,3)	10(1,5)
Ictère	9(6,2)	4(1,8)	15(3,9)	28(4,0)
Suspicion d'infection du nouveau-né	10(6,8)	38(17,3)	58(15,1)	106(14,1)
Mauvais score Apgar	22(15,1)	18(8,2)	30(7,8)	70(10,4)
Refus de téter	4(2,7)	9(4,1)	19(4,9)	32(4,0)
Diarrhée	0(0,0)	1(0,4)	4(1,0)	5(0,5)
Vomissement	5(3,4)	1(0,4)	5(1,3)	11(1,7)
Trouble métabolique	0(0,0)	0(0,0)	2(0,5)	2(0,2)
Hémorragie ombilicale	0(0,0)	4(1,8)	1(0,3)	5(0,7)
Eclampsie ou pré-éclampsie chez la mère	0(0,0)	3(1,4)	2(0,5)	5(0,6)
Toux et encombrement	2(1,4)	10(4,5)	5(1,3)	17(2,4)
Pleurs anormaux	0(0,0)	1(0,4)	3(0,8)	4(0,4)
Paludisme	4(2,7)	0(0,0)	1(0,3)	5(1,0)
Macrosomie	5(3,4)	1(0,4)	1(0,3)	7(1,4)
Hypotrophie	6(4,1)	1(0,4)	1(0,3)	8(1,6)
Troubles digestifs	2(1,4)	1(0,4)	2(0,5)	5(0,8)
Pneumopathie	0(0,0)	1(0,4)	1(0,3)	2(0,2)
Convulsions	3(2,0)	5(2,3)	18(4,7)	26(3,0)
Hématurie	0(0,0)	1(0,4)	0(0,0)	1(0,1)
Cyanose	0(0,0)	1(0,4)	4(1,0)	5(0,5)
Détresse respiratoire	8(5,5)	25(11,4)	73(19,0)	106(11,9)
Autres	13(8,9)	12(5,4)	12 (3,1)	37(5,8)
Total	146(100,0)	220(100,0)	384(100,0)	750(100,0)

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

Les motifs d'hospitalisation étaient dominés par la prématurité (19,4%), les suspicions d'infection du nouveau-né (14,1%) , les souffrances cérébrales (13,3%)et les détresses respiratoires (11,9%). Le nombre de patients admis pour prématurité était important au CHUC (24,7%) et les suspicions d'infection du

nouveau-né fortement représentées au CHUT (17,3%). Les patients admis pour souffrance cérébrale au CHUT (15,9%) étaient plus nombreux.

II- CARACTERISTIQUES DE L'ANTIBIOTHERAPIE INITIALE AVEC LES AMINOSIDES

Tableau VI : Antibiothérapie initiale

Antibiothérapie Initiale	Services de pédiatrie			Total	<i>p</i>
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Antibiothérapie initiale sans aminosides	0(0,0)	1(0,6)	0(0,0)	1(0,2)	>0,20*
Antibiothérapie initiale avec aminosides	130(100)	155(99,4)	320(100)	605(99,8)	
Total	130(100)	156(100)	320(100)	606(100)	

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

Parmi les 606 patients inclus, 605 ont reçu une prescription d'aminosides en antibiothérapie initiale (99,8% de cas) et 1 a été traité par aminoside au cours du séjour hospitalier. L'antibiothérapie initiale avec ou sans aminoside varie de manière non significative ($p > 0,20$) entre les trois CHU.

Tableau VII : Types d'aminosides prescrits en antibiothérapie initiale

Aminosides Prescrits	Services de pédiatrie			TOTAL	<i>p</i>
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Amikacine	1(0,8)	0(0,0)	2(0,6)	3(0,5)	<0,00001*
Gentamicine	78(60,0)	79(51,0)	316(98,8)	473(70,0)	
Nétilmicine	51(39,2)	76(49,0)	2(0,6)	129(29,6)	
Total	130(100)	155(100)	320(100)	605(100)	

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

Parmi les aminosides prescrits en antibiothérapie initiale, la Gentamicine a représenté 70,0% des prescriptions, suivie de la Nétilmicine (29,6%). La Gentamicine était plus prescrite au CHUY (98,8%) et la Nétilmicine était plus prescrite au CHUT (49,0%). L'Amikacine (0,5%) a été l'aminoside le moins prescrit. Les proportions d'aminosides prescrits en antibiothérapie initiale est statistiquement significative ($p < 0,00001$) entre les trois CHU

Tableau VIII : Autres antibiotiques prescrits en antibiothérapie initiale

Autres antibiotiques prescrits		Services de pédiatrie			Total
		CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)	
Bêtalactamines	Ceftriaxone	33(25,4)	87(55,4)	100(31,1)	220(37,3)
	Amoxicilline	8(6,1)	30(19,1)	65(20,2)	103(15,1)
	Cefotaxime	85(65,4)	32(20,4)	153(47,8)	270(44,5)
	Imipénème	1(0,8)	0(0,0)	0(0,0)	1(0,3)
	Amoxicilline + Acide clavulanique	2(1,5)	6(3,8)	0(0,0)	8(1,3)
Azols	Flucazole	0(0,0)	0(0,0)	1(0,3)	1(0,1)
Imidazols	Metronidazole	1(0,8)	1(0,6)	0(0,0)	2(0,5)
Quinolones	Ofloxacine	0(0,0)	0(0,0)	1(0,3)	1(0,1)
Total		130(100)	156(100)	320(100)	606(100)

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

Le Cefotaxime (44,5%), la ceftriaxone (37,3%) et l'amoxicilline (15,1%) étaient les antibiotiques les plus associés aux aminosides en antibiothérapie initiale. Le Cefotaxime est plus prescrit au CHUC (65,4%) et la ceftriaxone au CHUT (55,4%) l'amoxicilline (20,2%) était la plus associée aux aminosides au CHUY.

Tableau IX : Nature de l'antibiothérapie

Nature d'antibiothérapie	Service de pédiatrie			TOTAL	<i>p</i>
	CHUC N (%)	CHUT N (%)	CHUY N (%)		
Initialement documentée	2(1,5)	0(0,0)	0(0,0)	2(0,5)	<0,04*
Post-documentée	0(0,0)	0(0,0)	3(0,9)	3(0,3)	
Probabiliste	128(98,5)	156(100)	317(99,1)	601(99,2)	
TOTAL	130(100)	156(100)	320(100)	606(100)	

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

L'antibiothérapie probabiliste était dominante (99,2%).

L'antibiothérapie initialement documentée (0,5%) et post-documentée (0,3%) étaient minoritaires. La nature de l'antibiothérapie varie significativement entre les trois CHU ($p < 0,04$).

Tableau X : Précision de la posologie des aminosides dans les dossiers (en antibiothérapie initiale).

Précision de la posologie de l'aminoside	Services de pédiatrie			Total	<i>p</i>
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Posologie non précisée	1(0,8)	0(0,6)	1(0,3)	2(0,3)	> 0,50*
Posologie précisée	129(99,2)	155(100)	319(99,7)	603(99,7)	
TOTAL	130(100)	156(100)	320(100)	605(100)	

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

La posologie administrée aux patients a été majoritairement précisée dans les dossiers-patients (99,7%). La précision de la posologie des aminosides varie non significativement entre les trois CHU ($p > 0,05$).

Tableau XI : Conformité de la posologie des aminosides

Posologie		Services de pédiatrie						Total		<i>p</i>
		CHUC N(%)		CHUT N(%)		CHUY N(%)				
Posologie conforme		93(72,0)		99(63,9)		294(92,2)		486(80,6)		<0,00001+
Posologie non conforme	Sous dosage	33 (25,6)	36(28,0)	54 (34,8)	56 (36,1)	2 (0,6)	25 (7,8)	89 (14,7)	117 (19,4)	
	Surdosage	3 (2,3)		2 (1,3)		23 (7,2)		28 (4,6)		
TOTAL		129(100)		155(100)		319(100)		603(100)		

+ : test de chi-deux **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier

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

Nous avons obtenu 19,4% de posologies non conformes avec 14,7% de sous-dosage et 4,6% de surdosage. La proportion de sous-dosage observée était plus élevée au CHUT (34,8%) et au CHUC (25,6%). La conformité de la posologie des aminosides varie significativement ($p < 0,00001$) entre les trois CHU.

Tableau XII : voie et durée d'administration des aminosides en antibiothérapie initiale.

Voie d'administration	Services de pédiatrie						Total		<i>p</i>
	CHUC N(%)		CHUT N(%)		CHUY N(%)				
IM	63(48,5)		0(0,0)		16(5,0)		79(17,8)		0,0000001 +
IV (30mn)	54(41,5)	67 (51,5)	0(0,0)	155 (100)	0(0,0)	304 (95,0)	54(13,8)	526 (86,9)	
IV (autre durée)	13(10,0)		155 (100)		304 (95,0)		472 (78,0)		
Total	130 (100)		155(100)		320(100)		605(100)		

+ : test de chi-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 (86,9%). La voie IM était peu utilisée (17,8%), cependant on observe un pourcentage assez élevé de l'usage de la voie IM au CHUC (48,5%). L'usage de la voie IV a été majoritairement

observée au CHUT (100,0%) et au CHUY (95,0%). La voie d'administration utilisée varie significativement ($p=0,0000001$) entre les trois CHU.

Tableau XIII : Modalités d'administration de l'aminoside en antibiothérapie initiale

Modalités d'administration	Services de pédiatrie			Total	<i>p</i>
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
Dose unique quotidienne	130(100)	155(100)	10(3,1)	295(67,7)	<0,001+
Dose divisée	0(0,0)	0(0,0)	310(96,9)	310(32,3)	
Total	130(100)	155(100)	320(100)	605(100)	

+ : test de chi-deux **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Parmi les 605 patients traités initialement avec aminosides, 67,7% ont reçu une dose unique quotidienne, et 32,3% ont reçu une dose divisée. La dose unique quotidienne a été plus importante au CHUT (100,0%) et au CHUC (100%). La dose divisée a été la plus employée au CHUY (96,9%). Les modalités d'administration des aminosides en antibiothérapie initiale varient significativement ($p<0,001$) entre les trois CHU.

Tableau XIV : Durée du traitement avec aminosides en antibiothérapie initiale

Durée du traitement	Services de pédiatrie			Total	<i>p</i>
	CHUC N(%)	CHUT N(%)	CHUY N(%)		
≤ 72H	57(43,85)	140(90,3)	142(44,38)	339(56,03)	<0,001+
>72H	73(56,15)	15(9,7)	178(55,62)	266(43,96)	
TOTAL	130(100)	155(100)	320(100)	605(100)	

+ : test de chi-deux **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

Les patients ayant reçu un traitement d'une durée supérieure à 72 heures représentaient 43,96%, et ceux ayant reçu un traitement d'une durée inférieure ou égale à 72heures étaient estimés à 56,03%. Les durées de traitement supérieures à 3

jours étaient élevées au CHUC (56,15%) et au CHUY (55,62%). La durée du traitement varie significativement entre les trois CHU ($p < 0,001$).

III- AUTRES ASPECTS DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Tableau XV : Motifs éventuels de la poursuite du traitement au-delà de 72 h avec aminosides (n=266)

Motifs éventuels de la poursuite du traitement	Services de pédiatrie			Total
	CHUC	CHUT	CHUY	
	N (%)	N (%)	N (%)	
Persistance de la fièvre	2(2,7)	1(6,7)	11(6,2)	14(5,26)
Persistance des symptômes	3(4,1)	3(20,0)	29(16,3)	35(13,16)
Etat stationnaire	1(1,4)	1(6,7)	43(24,1)	45(16,92)
Evolution clinique légèrement favorable	0(0,0)	2(13,3)	9(5,1)	11(4,13)
Motifs non précisés	67(91,8)	8(53,3)	86(48,3)	161(60,53)
Total	73(100)	15(100)	178(100)	266(100)

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

Dans la majorité des cas, les motifs de la poursuite du traitement n'ont pas été précisés (60,53%), les patients présentant un état stationnaire représentaient 16,92% des cas et la proportion de ceux dont les symptômes persistaient était de 13,16%.

Tableau XVI : Association des aminosides avec les bêta-lactamines

Associations médicamenteuses	Services de pédiatrie			Total	<i>p</i>
	CHUC N (%)	CHUT N (%)	CHUY N (%)		
<i>Beta-lactamines</i>	126(97,0)	153(98,0)	310(96,9)	589(97,3)	0,74+
<i>Antibiotiques autres que beta-lactamines</i>	4(3,0)	3(2,0)	10(3,1)	17(2,7)	
Total	130(100)	156(100)	320(100)	606(100)	

+ : test de chi-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 97,3% aux aminosides dans des proportions similaires dans les trois CHU.

L'association médicamenteuse de bêta-lactamines avec les aminosides varie non significativement ($p=0,74$) entre les trois CHU.

Tableau XVII : Adaptation posologique des aminosides

Réévaluation de la posologie	Services de pédiatrie			Total	<i>p</i>
	CHUC N (%)	CHUT N (%)	CHUY N (%)		
Effectuée	1(0,8)	3(2,0)	17(5,3)	21(3,46)	0,02 +
Non effectuée	129(99,2)	153(98,0)	303(94,7)	585(96,53)	
Total	130(100)	156(100)	320(100)	606(100)	

+ : test de chi-deux **CHUC** : Centre Hospitalier Universitaire de Cocody **CHUT** : Centre Hospitalier Universitaire de Treichville **CHUY** : Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon

La réévaluation de la posologie des aminosides a été effectuée dans 3,46% des cas. Elle varie significativement entre les trois CHU ($p=0,02$).

Tableau XVIII : support de l'adaptation posologique des aminosides

Adaptation de la posologie fonction de :	Services de pédiatrie			Total
	CHUC N (%)	CHUT N (%)	CHUY N (%)	
Evolution clinique	1(100,0)	3(100,0)	17(100,0)	21(100,0)
Fonction rénale	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
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	1(100)	3(100)	17(100)	21(100)

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 de l'évolution clinique (100,0%) dans chacun des trois CHU.

IV- DEVENIR DES PATIENTS

Tableau XIX : Devenir des patients

Devenir du patient	Services de pédiatrie			Total	<i>p</i>
	CHUC N (%)	CHUT N (%)	CHUY N (%)		
Décès	20(15,4)	37(23,7)	88(27,5)	145(22,2)	<0,0000001*
Evolution favorable	109(83,8)	76(48,7)	219(68,4)	404(67,0)	
Stabilisation	0(0,0)	25(16,0)	0(0,0)	25(5,3)	
Autres	1(0,8)	18(11,5)	13(4,1)	32(5,5)	
Total	130(100)	156(100)	320(100)	606(100)	

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

Nous avons obtenu en moyenne 67,0% d'évolution favorable, 5,3% de stabilisation, et 22,2% de décès. On a eu plus de décès au CHUY (27,5%) et plus d'évolution favorable au CHUC (83,8%).

Le devenir des patients au sein des trois CHU varie significativement ($p < 0,0000001$).



CHAPITRE III: DISCUSSION

I- CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS

- Le taux d'hospitalisation était élevé pour les patients de sexe masculin (55,6%) avec un sex-ratio M/F de 1,25. Les études de **Sanou et al** ont donné un résultat avec une prédominance masculine de 52,9% et 47,1% de sexe féminin soit un sex-ratio M/F de 1,1 [130]. De même dans une étude menée par **Kanta Seydou**, le taux de prescription d'antibiotiques le plus élevé, était observé chez les patients de sexe masculin, soit un sex-ratio de 1,28 (56,3% pour les patients de sexe masculin) [131].
- L'âge moyen des patients était de 3 jours. Ce résultat est comparable à celui de **Chabni-Settouti** qui a trouvé un âge moyen de $3,05 \pm 0,15$ jours [132].
- Le taux de prématurés hospitalisés était de 32,7%. Au cours de ses travaux, **Chabni-Settouti**, a observé une proportion d'enfants nés à moins de 37 semaines d'aménorrhées (prématurés) de 16% [132].
- Le poids moyen des patients était de 2,53 kg. Une étude réalisée au service des soins intensifs de pédiatrie et de néonatalogie à Genève en 2009 par **Isabella De Giorgi** a trouvé un poids moyen de $2,0 \pm 0,7$ kg [133].
- La durée moyenne de séjour était de 6,5 jours. Cette durée est supérieure à celle de **Chabni-Settouti**, avec une durée moyenne d'hospitalisation de $4,7 \pm 0,16$ jours [132].
- Les motifs d'hospitalisation étaient dominés par la prématurité (19,4%), les suspicions d'infection du nouveau-né (14,1%), les souffrances cérébrales (13,3%) et les détresses respiratoires (11,9%). Le nombre de patients admis pour prématurité était important au CHUC (24,7%) et les suspicions d'infection du

nouveau-né fortement représentée au CHUT (17,3%). Les patients admis pour souffrance cérébrale étaient plus nombreux au CHUT (15,9%).

Dans une étude comparable réalisée dans un établissement spécialisé en Algérie, la détresse respiratoire était le motif d'hospitalisation le plus fréquent (24,8%), suivie de la prématurité (22,7%) souvent associée à d'autres motifs et la suspicion d'infection néonatale avec 11,3% [132].

En Tunisie, ces motifs sont responsables de 23 à 28% des hospitalisations des services et unités de néonatalogie [134]; dans ce même pays un taux d'hospitalisation de 31% a été retrouvé dans un hôpital à Bizerte [135].

II- CARACTERISTIQUES DE L'ANTIBIOTHERAPIE INITIALE AVEC LES AMINOSIDES

- Antibiothérapie initiale

Parmi les 606 patients admis, 605 ont reçu une prescription d'aminosides en antibiothérapie initiale (99,8% de cas) et 01 cas a été traité par aminoside au cours de leur séjour hospitalier.

Kanta [131] a observé que les bêtalactamines étaient les plus prescrits, soit 98,68%, suivis des aminosides (gentamicine), 66,45%. Ces résultats sont similaires à ceux de **Sanou** [130], qui a trouvé 62,6% de bêtalactamines.

- Types d'aminosides prescrits en antibiothérapie initiale

Parmi les aminosides prescrits, la gentamicine a représenté 70,0% des prescriptions, suivie de la nétilmicine (29,6%). La gentamicine était plus prescrite au CHUY (98,8%) et la nétilmicine était plus prescrite au CHUT (49,0%). L'amikacine (0,5%) a été l'aminoside le moins prescrit. Quatre aminosides sont d'utilisation courante : la gentamicine, la nétilmicine, la tobramycine et l'amikacine. Ces résultats s'apparentent à ceux d'une étude menée au CHU de Yopougon en 2003 par **Cosme et al** [136] 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%) [137]. **Maug** [138] a eu 72,5% de prescription de gentamicine et 2,6% pour l'amikacine.

- **Autres antibiotiques prescrits en antibiothérapie initiale**

Le cefotaxime (44,6%), la ceftriaxone (37,3%) et l'amoxicilline (15,1%) étaient les antibiotiques les plus associés aux aminosides. Le cefotaxime est plus prescrit au CHUC (65,4%) et la ceftriaxone au CHUT (55,4%). L'amoxicilline (20,2%) était la plus associée aux aminosides au CHUY.

Konaté [139] 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 [140].

- **Nature de l'antibiothérapie**

L'antibiothérapie probabiliste était prédominante (99,2%). L'antibiothérapie a été minoritairement initialement documentée (0,5%) et post-documentée (0,3%).

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 [111].

- **Précision de la posologie et leur conformité en antibiothérapie initiale.**

La posologie administrée aux patients a été majoritairement précisée (99,70%) dans les dossiers patients. Nous avons obtenu 19,4% de posologies non conformes avec 14,7% de sous-dosage et 4,6% de surdosage. Le pourcentage de sous-dosage observé était plus élevé au CHUT (34,8%) et au CHUC (25,6%).

Ankourao [141] a eu 100% des posologies connues. L'étude d'**Amadou [142]** 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. Ces résultats sont superposables à ceux de **Chuck et al. [143]** et **Begg et al. [144]** qui ont eu respectivement 40% à 60% de posologies inadéquates (le plus souvent existence d'un sous-dosage).

- **Voie et durée d'administration des aminosides**

La voie d'administration la plus utilisée était la voie IV (86,0%). La voie IM était peu utilisée (17,8%). Cependant on observe un pourcentage assez élevé de l'usage de la voie IM au CHUC (48,5%). L'usage de la voie IV a été majoritaire dans les CHUT (100,0%) et CHUY (95,0%).

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 [119]. L'étude menée par **Mabiala et al. [145]** 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.

- **Modalités d'administration des aminosides en antibiothérapie**

Initiale

Parmi les 605 patients traités initialement avec aminosides, 67,7% ont reçu une dose unique quotidienne, et 32,3% ont reçu une dose divisée. La dose unique quotidienne a été plus importante au CHUT (100,0%) et au CHUC (100%). La dose divisée a été la plus employée au CHUY (96,9%).

Cette dose unique quotidienne, semble tout à fait en harmonie avec les recommandations de l'AFSSAPS [111].

Les études de **Chuck et al. [143]** et de **Begg et al. [144]** ont donné respectivement 40 et 50% d'administration d'aminosides en dose unique quotidienne. L'AFSSAPS recommande une administration en dose unique journalière par voie intraveineuse (perfusion de 30 minutes) [111]. Plusieurs études dans la littérature supportent une utilisation sécuritaire des aminosides en dose unique quotidienne, spécifiquement dans le traitement des infections urinaires, chez des enfants avec une fonction rénale adéquate [69]. Par contre, l'administration ODD (Once Daily Dosing) n'est pas recommandée en cas d'insuffisance rénale (IR), de brûlures étendues, de méningite et d'endocardite [122].

- **Durée du traitement avec aminoside**

Les patients ayant reçu un traitement d'une durée supérieure à 72 heures représentaient 43,96%, et ceux ayant reçu un traitement d'une durée inférieure ou égale à 72 heures étaient estimés à 56,03%. Les durées de traitement supérieures à 3 jours étaient élevées au CHUC (57,15%) et au CHUY (55,62%).

Selon l'étude menée par l'AFSSAPS, le plus souvent il faut arrêter le traitement avec l'aminoside au bout de 48 à 72H. Mais en cas d'absence de documentation microbiologique et selon l'évolution clinique, le traitement peut être poursuivi au-delà de 3 Jours [111].

III- AUTRES ASPECTS DE L'ANTIBIOTHERAPIE

- Motifs de la poursuite du traitement au delà de 72h

Les motifs de la poursuite du traitement n'ont pas été précisés dans 60,53% des cas, les patients ayant eu un état stationnaire représentaient 16,92% et ceux qui présentaient des symptômes persistants ont représenté 13,16%.

L'étude présentée par **Gauzit** , 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 [94] ; pour les endocardites dans lesquelles les durées de traitement recommandées varient en fonction de la bactérie en cause, l'existence de complications et de la survenue de l'endocardite sur du matériel intracardiaque [146] et les infections ostéoarticulaires sur matériel étranger à *P.aeruginosa* . Dans tous les autres cas d'infections ostéoarticulaires la prescription d'aminosides ne doit pas dépasser cinq jours [69].

- Associations des aminosides à d'autres antibiotiques

Les bêtalactamines ont été associées à 97,3% aux aminosides dans l'ensemble des trois CHU.

Les travaux de **Bakyono** [146] ont montré que les associations de pénicillines à la gentamicine représentaient 66,9% des associations.

- Adaptation posologique des aminosides

L'adaptation posologique des aminosides a été effectuée à 3,46% et elle a été effectuée dans 100% des cas suivant l'évolution clinique du patient.

Selon **Savet et al** [147] , la prescription et l'administration des médicaments en pédiatrie et en néonatalogie, sont des opérations complexes ; il est nécessaire d'adapter les doses en fonction du poids, de l'âge ou de la surface corporelle de l'enfant.

IV- DEVENIR DES PATIENTS

Nous avons obtenu en moyenne 67,0% d'évolution favorable, 5,3% de stabilisation, et 22,2% de décès. On a eu plus de décès au CHUY (27,5%) et plus d'évolution favorable au CHUC (83,8%).

Dans une étude réalisée par **Chabni-settouti [132]** a donné 78,43 % d'évolution favorable et 21,57 % pour la mortalité néonatale.

Selon **Dicko-Traoré et al.**, le taux moyen annuel de mortalité a été de 33,2 % (28,5 % - 36,8 %). La prématurité, l'anoxie périnatale et l'infection néonatale ont été les trois principales causes de décès toutes les années. Au cours des cinq ans, elles ont été responsables de 79,6 % des décès dans respectivement 38,8 %, 23,9 % et 16,9 % des cas [148].



CONCLUSION

Nous avons mené une étude intitulée, analyse des spécificités d'utilisation des aminosides en néonatalogie dans trois centres hospitalo-universitaires d'Abidjan (CHU de Cocody, CHU de Yopougon, CHU de Treichville).

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

Notre étude pratique a concerné 606 patients (320 au CHU de Yopougon, 130 patients au CHU de Cocody et 156 au CHU Treichville) d'âge compris entre 0 jour et 28 jours.

Sur le plan clinique, les motifs d'hospitalisation fréquemment rencontrés ont été la prématurité (19,4%), les suspicions d'infection du nouveau-né (14,1%), la souffrance cérébrale (13,3%) et la détresse respiratoire (11,9%).

Sur le plan thérapeutique, les antibiothérapies probabilistes étaient prédominantes (99,2%). La majorité des aminosides (99,8%) a été prescrite dès l'admission (antibiothérapie initiale). Les plus prescrits sont la gentamicine (70,0%), la nétilmicine (29,6%) et l'amikacine (0,5%). Le cefotaxime (44,5%), la ceftriaxone (37,3%) et l'amoxicilline (15,1%) 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 (19,4%) avec 14,7% de sous-dosage et 4,6% 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 moins utilisée (17,8%), et la voie IV était plus employée (86,9%). L'administration en dose unique journalière a été plus importante (67,7%), et la dose divisée a été moins employée (32,3%).

Les durées de traitement étaient le plus souvent supérieures à 3 jours (CHUC et CHUY) à l'exception du CHUT où prédominaient les durées de traitement inférieures ou égales à 3 jours. Les adaptations posologiques ont été effectuées en fonction de l'évolution clinique (100%).

Sur les 606 nouveau-nés traités par aminosides, 404 (67,0%) sont sortis avec une évolution favorable, 25 (5,3%) sont sortis dans un état stable, 145 (22,2%) sont décédés et 32 (5,5%) cas d'évolutions non renseignés.

Au terme de cette étude, nous pensons que les traitements antibiotiques avec aminosides en néonatalogie 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

1- AUX PEDIATRES

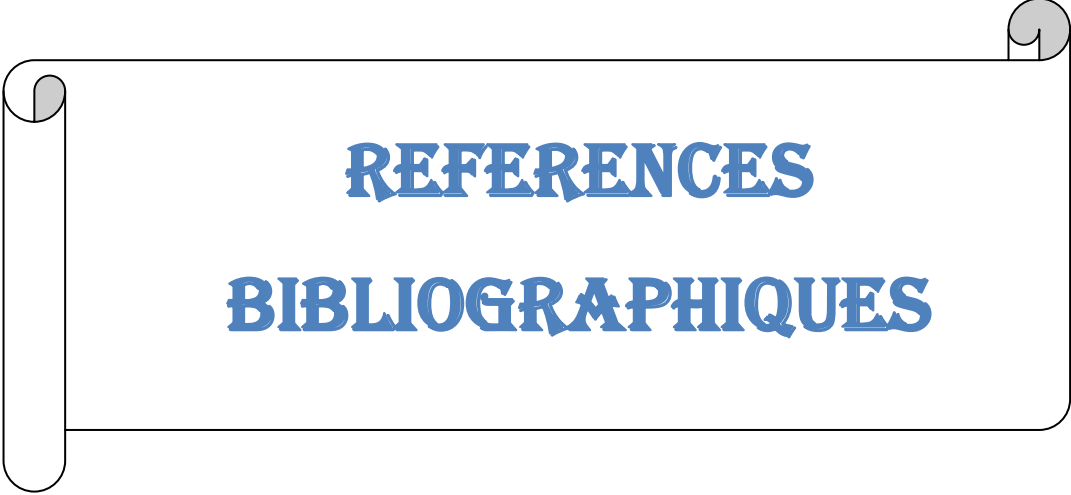
Aux pédiatres, nous recommandons de :

- faire des réunions de consensus afin d'harmoniser les traitements avec aminosides.
- suivre le personnel soignant pour que ces derniers respectent les modalités d'administration des aminosides.

2- AUX PHARMACIENS

Aux pharmaciens, nous recommandons de :

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



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lotfi AHJYAGE

L'antibiothérapie pédiatrique. Thèse de pharmacie 1998. Université Cheik Anta Diop de Dakar.

2. Aujard Y., Bourillon A.

Infections néonatales. In : Bégué P., Astruc J. Pathologie infectieuse de l'enfant. Paris : Médecine-Science Flammarion, 1988 ; 267-94.

3. Borderon J.C., Laugier J., Gold F.,

Infections du nouveau-né. Encycl Med Chir Pédiatrie 1991 ; 90 : 1-20.

4. Lejeune C.,

Infections bactériennes du nouveau-né. Rev Prat 1995 ; 45 : 9-93.

5. Marie Soulat ,

Risque rénal des aminosides dans le choc septique, thèse de doctorat en médecine 2013, 111p. Université Bordeaux 2 UFR des sciences médicales.

6. 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. Le pharmacien hospitalier 2011; 46: 4-12

7. 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; 4:CD003543

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

Intérêt des fenêtres thérapeutiques dans les échecs d'antibiothérapie pédiatrique à Abidjan (côte d'Ivoire). Antibiotique 2008; 10:142-150.

9. Antonio C, Maurizio B.

Differences in antibiotic prescribing in pediatric outpatients. Arch. Dis. Child 2011; 96 :590-595

10. Pascale Monfort.

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

11. 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 pharmacokinetic monitoring. J infect Dis 1993; 167:173-9

12. EMA (European Medicines Agency).

Annual report 2009. <https://www.ema.europa.eu/.../annual-report-european-medicines-a...>

Consulté le 5/6/2019

13. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn.

Level neonatal care. Pediatrics 2004 ; 114 :1341-1347

14. Tucker J , McGuire W.

Epidemiology of preterm birth. British Medical Journal 2004; 329(7467): 675-8.

15.Engle WA.

A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. Semin Perinatol, 2006. 30(1): 2-7.

16. Battaglia FC. et Lubchenco LO.

A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. J Pediatr, 1967. 71(2): 159-63.

17. Benjamin DK, Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA. et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. Pediatrics, 2006. 117(1): 84-92.4.

18. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA. et al.

Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics, 2002a. 110(2 Pt 1): 285-91.

19. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT. et Wilkinson AR.
Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. N Engl J Med, 2000. 343(6): 378-84.

20. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L. et al.
Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. Lancet, 2008. 371(9615): 813-20.

21. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES. et al.
Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. J Pediatr, 2010. 157(5): 733-9 e1.

22. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS. et Kauffman RE.
Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med, 2003a. 349(12): 1157-67.

23. Strolin Benedetti M. et Baltes EL.
Drug metabolism and disposition in children. Fundam Clin Pharmacol, 2003. 17(3): 281-99.

24. Boyle JT.
Acid secretion from birth to adulthood. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. 37 Suppl 1: S12-6.

25. Hyman PE, Clarke DD, Everett SL. et al.
Gastric acid secretory function in preterm infants. J Pediatr, 1985. 106(3):467-71.

26. Kearns GL, Robinson PK, Wilson JT. et al.
Cisapride disposition in neonates and infants: in vivo reflection of cytochrome P450 3A4 ontogeny. Clin Pharmacol Ther, 2003b. 74(4):312-25

27. Ginsberg G, Hattis D, Miller R. et Sonawane B.
Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. Pediatrics, 2004. 113(4 Suppl): 973-83.

28. Armstrong RW, Eichner ER, Klein DE, Barthel WF. et al.
Pentachlorophenol poisoning in a nursery for newborn infants. II. Epidemiologic and toxicologic studies. J Pediatr, 1969.75(2): 317-25.

29. Feinblatt BI, Aceto T, Jr, Beckhorn G et Bruck E.
Percutaneous absorption of hydrocortisone in children. Am J Dis Child, 1966. 112(3): 218-24.

30. Ehrnebo.M, Agurell.S, Jalling.B et Boreus LO.
Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. Eur J Clin Pharmacol, 1971. 3(4):189-93.

31. Allegaert K, Rochette A et Veyckemans F.
Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. Paediatr Anaesth,2011. 21(3): 266-73.

32. Hines RN.
The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. Pharmacol Ther, 2008. 118(2): 250-67.

33. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC et al.
Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. J Pharmacol Exp Ther 2004. 308(3): 965-74.

34. Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F. et Cresteil T.
Expression of CYP2D6 in developing human liver. Eur J Biochem, 1991. 202(2): 583-8.

35. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G. et Cresteil T.
Expression of CYP3A in the human liver--evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. Eur J Biochem, 1997. 247(2): 625-34.

36. Vieira I, Sonnier M et Cresteil T.

Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. Eur J Biochem, 1996. 238(2): 476-83.

37. Sonnier M. et Cresteil T.

Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. Eur J Biochem, 1998. 251(3): 893-8.

38. De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS. et van den Anker JN.

Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. Clin Pharmacokinet, 1999. 37(6): 485-505.

39. De Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, Murry DJ, Abdel-Rahman SM. et van den Anker JN.

Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. Clin Pharmacol Ther, 2001. 70(6): 525-31.

40. McCarver DG et Hines RN.

The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. J Pharmacol Exp Ther, 2002. 300(2): 361-6.

41. van den Anker JN, de Groot R, Broerse HM, Sauer PJ et al.

Assessment of glomerular filtration rate in preterm infants by serum creatinine: comparison with inulin clearance. Pediatrics, 1995a. 96(6): 1156-8

42. Cleary GM, Higgins ST, Merton DA, Cullen JA, Gottlieb RP et Baumgart S.

Developmental changes in renal artery blood flow velocity during the first three weeks of life in preterm neonates. J Pediatr, 1996. 129(2): 251-7.

43. Arant BS et Jr.

Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. J Pediatr 1978; 92(5): 705-12.

44. van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC et al.

Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. Clin Pharmacol Ther, 1995b. 58(6): 650-9.

45. Robillard J, Guillery E et Petershack J.

Renal function during fetal life. TM Barratt, ED Avner, WE Harmon ed. Pediatric nephrology 4th 1999, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins

46.LAHOUEL Fatima-Zahra

Analyse de la prescription des antibiotiques dans le service de néonatalogie de l'EHS Mère et Enfant de Tlemcen. Thèse de pharmacie 2014. Université Abou Bekr Belk Aïd.

47. Kaufman D et Fairchild KD.

Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in verylow- birth-weight infants. Clin Microbiol Rev, 2004. 17(3): 638-80, table of contents.

48. Lawn JE, Cousens S et Zupan J.

4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet, 2005. 365(9462): 891-900.

49. Lawn JE, Wilczynska-Ketende K et Cousens SN.

Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. Int J Epidemiol, 2006. 35(3): 706-18.

50. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA et Khan TA.

Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. Pediatr Infect Dis J, 2009. 28(1 Suppl): S10-8.

51. Kaufman D.

Neonatal candidiasis: clinical manifestations, management, and prevention strategies. J Pediatr, 2010a. 156: S47-52.

52. Stoll B J, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA et al.

Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. Pediatr Infect Dis J, 2005. 24(7): 635-9.

53. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS et al.
Bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: results of a multicenter study. *Pediatr Infect Dis J*, 1994. 13(12): 1110-6.

54. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA et al.
Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, 2002b. 347(4): 240-7.

55. Thaver D. et Zaidi AK.
Burden of neonatal infections in developing countries: a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J*, 2009. 28(1 Suppl): S3-9.

56. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA et al.
Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birthweight infants with neonatal infection. *Jama*, 2004. 292(19):2357-65.

57. Pong A et Bradley JS.
Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am*, 1999. 13(3): 711-33, viii.

58. Wilson CB.
Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection. *J Pediatr*, 1986. 108(1): 1-12.

59. Ohman L, Tullus K, Katouli M, Burman LG. and Stendahl O.
Correlation between susceptibility of infants to infections and interaction with neutrophils of *Escherichia coli* strains causing neonatal and infantile septicemia. *J Infect Dis*, 1995. 171(1): 128-33.

60. Marodi L. Neonatal innate immunity to infectious agents. *Infect Immun*, 2006. 74(4): 1999-2006.

61. Levy O.
Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol*, 2007. 7(5): 379-90.

62. Edmond K et Zaidi A.
New approaches to preventing, diagnosing, and treating neonatal sepsis. *PLoS Med*, 2010. 7(3): e1000213.

63. Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL. et Bankert DA.

Frequency of low level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 1997. 16(4): 381-5.

64. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM et Ascher DP.

Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*, 1996.129(2): 275-8.

65. Grand Robert.

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

66. Duval J. Soussy C.J.

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

67.Azele-Ferron.

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

68. Marie Martini.

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

69. Haute autorité de la santé (HAS).

Organisation du circuit du médicament en établissement de santé 2005. https://www.infirmiers.com/pdf/circuit_medicament_fiche.pdf (consulté le 5/6/2019)

70. 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.

71. Calop J , Brudieu E., Allenet B.

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

72. 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.

73. Kaplan B S., Proesman W.

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

74. FLanon.C.

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

75.AS Carlson, Goran Jeseffson, LARS Lindberg .

Revision with gentamicin impregnated cement for deep Infections in total arthroplastie. The Journal of bone and joint surgery (Am) 1978; 60: 1059-1064.

76. 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.

77. Cohen Y.

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

78. Lotfi A.

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

79. université de liège

Les differents mecanismes de resistance d'une bacterie aux antibiotiques. Image provenant du site: [http: // www.antibiotique.eu/](http://www.antibiotique.eu/) (consulté le 22/07/2019)

80. Raffi F , Caillon 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

81. Cohen R, Binger E, Danan C.

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

82. 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.

83. Waskman SA.

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

84. Schatz A, Bugie E. Waksman S.A

Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria . Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1944; 55 (1): 66-9

85. Schatz A, Waksman S.A.

Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon mycobacterium tuberculosis and related organisms. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1944; 57: 24 4-8

86. 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

87. Waksman SA, Lecchevalier HA.

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

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

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

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

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

90. 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

91. Higgins CE, Kastners RE.

Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. I. Description of Streptomyces tenebrarius. Antimicrob Agents Chemother 1967; 7: 324-33.

92. Marie soulat.

Risque renal des aminosides dans le choc septique. Thèse de doctorat de médecine. Université bordeaux 2 UFR des sciences médicales.

93. Boussekey N, Alfandari S.

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

94. Remy Gauzit.

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

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

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

96. Craig WA, Ebert SC.

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

97. 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

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

Optimizing aminoglycosides therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemotherapy 1999; 43(3): 623-9

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

Postantibiotic effects of aminoglycosides on staphylococci. J Antimicrob chemotherapy 1993; 32(2):215-22

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

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

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

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

102. Chandrakanth RK, Raju S, Patil S.

Aminoglycosides- resistance mechanisms in multidrug-resistant staphylococcus aureus clinical isolates. Current Microbiology 2008; 56(6): 558-62

103. Mingeot- Leclercq MP, Tulkens PM.

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

104. Rea RS, Capitano B.

Optimizing use of aminoglycoside in the critically ill. Seminars in Respiratory and critical care Medicine 2007; 28(6):596-603

105. Tran Ba Huy P.

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

106. Beaucaire G.

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

107. Sandoval R, Leiser J, Molitoris BA.

Aminoglycoside antibiotics traffic to the Golgi complex in LLC-PK1 cells. J Am Socnephrol 1998; 9: 167-174

108. 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

109. Pannu N, NadimMK.

An overview of drug-induced acute kidney injury. Critical care medicine.2008; 36(4) : S 216-23

110. 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

111. AFSSAPS.

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

112. D. Vital Durand, C. Le Jeune

DOROSZ :Guide pratique des médicaments , 33^{ème} édition Maloine 2014 p151

113. Leibovici L, Vidal L, Paul M.

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

114. 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

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

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

116. Haute Autorité de santé (HAS).

Stratégies d'antibiothérapie et de prévention des résistances bactériennes en établissement de santé (2008), [http : //www.has-santé.fr](http://www.has-santé.fr) , consulté le 10 octobre 2017.

117. 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). EurHeart J 2009; 30:2369-413

118. La Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

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) (consulté le 10 octobre 2017)

119. la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).

Recommandation pour la pratique clinique :Prise en charge du pied diabétique infecté. (2006)

<http://www.Infectiologie.com/site/consensus-recos.php> (consulté le 10 octobre 2017)

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

(1984) Early effects of gentamicin, tobramycin and amikacin on the human kidney.KidneyInt 1984; 643-52

121. Radigan EA, Gilchrist NA, Miller MA.

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

122. 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

123. Blaser J, Koning C.

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

124. 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

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

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

126. Vidal 2014, dictionnaire écrit par collectif. 90^e éditions, Paris : Editions du vidal, 2014, 3vol (p 567), index, ISBN 978-2-85091-205-4, FRA

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

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

128. Begg EJ, Barclay ML, Duffull SB.

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

129. Asse Kouadio V , Akaffou E, Ake-Assi-Konan MH, SeoueMJ, Adonis-KoffiLY, Timité –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 . *Revue Africaine d'Anesthésiologie et de Médecine d'Urgence* 2011;16(3):55-6.

130. Sanou.I, Kam A D, Bationo Traore A F , Koueta L, Dao Dye, 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.

131. Kanta Seydou.

Antibiothérapie dans le service de pédiatrie du centre hospitalier. Thèse de pharmacie. Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako 2008 ; p 47.

132. Chabni-settouti N.

Surveillance du risque infectieux en unité de néonatalogie E.H.S mère - enfant de Tlemcen "2009 – 2010". Thèse de médecine. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen UABT ,2013.

133. Isabella De Giorgi.

Sécurité de Préparation & d'Administration des Médicaments aux Soins Intensifs de Pédiatrie & en Néonatalogie. Thèse de pharmacie. Faculté des sciences de l'université de Genève et de Lausanne, 2010.

134. Nouri-Merchaoui S, Mahdhaoui N, Beizig S, Zakhama R, Fekih M, Methlouthi J, et al.

Intérêt de la C-réactive protéine (CRP) sériée dans la prise en charge des nouveau-nés suspects d'infection bactérienne maternofoetale : étude prospective de 775 cas. Journal de Pédiatrie et de Puériculture 2009;22(2):80-8.

135. Hamza R, Blanco I, Kammoun H, Saidani.B., Bokri M, Hassine J, et al.

Incidence de l'infection nosocomiale en pédiatrie dans la région de Bizerte , résultats d'une surveillance de 03 mois. Rev Tun infectiol 2008;2(13):11-20.

136. 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. Cahiers d'études et de recherches francophones/santé Juillet 2003 ; 13(3) :143-7

137. 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.

138. Maud Gerin.

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.université de grenoble Alpes. 2013. p87.

139. Konaté Ndaw A.

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

140. 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

141. Ankourao Kalla Zaratou.

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

142. Amadou Yaya Guindo

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

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

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

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

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

145. Mabiala 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.

146. Bakyono Jean Aimé.

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

147. Savet M, Bertholle V, Vernardet S, Charpiat B, Constant H, Bleyzac N.

Place de la pharmacocinétique clinique dans la détection, la collecte et la déclaration des erreurs médicamenteuses en pédiatrie (Contribution of clinical pharmacokinetics to collect and detect medication errors in pediatrics.) Journal de pharmacie clinique 2005 ; 24(1) :31-9.

148. Fatoumata Dicko-Traoré et al.

Unité de néonatalogie de référence nationale du Mali : état des lieux. Santé Publique 2014 ; 26 : 115-121.



ANNEXES

TABLE DES MATIERES

	Pages
LISTE DES ABREVIATIONS	XXXIV
LISTE DES TABLEAUX	XXXVI
LISTE DES FIGURES	XXXVII
 INTRODUCTION	 1
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	5
CHAPITRE I : CLASSIFICATION ET SPECIFICITES DE LA POPULATION NEONATALE	6
I. CLASSIFICATION DE LA POPULATION NEONATALE	7
II. SPECIFICITES PHYSIOLOGIQUES DE LA POPULATION NEONATALE	11
III. SPECIFICITES DES INFECTIONS BACTERIENNES NEONATALES	15
III.1. Définition des infections néonatales	16
III.2. Epidémiologie des infections bactériennes néonatales	18
III.3. Particularités des infections bactériennes néonatales	19
 CHAPITRE II : PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE	 22
I-DEFINITION DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE	23
II-SUPPORT DE LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE	23
III- ANALYSE PHARMACEUTIQUE DES PRESCRIPTIONS	26
III-1- Analyse réglementaire	26
III-2-Analyse pharmacothérapeutique	27
III-3-Analyse clinique	28
III-4-Formulation des interventions pharmaceutiques	28

CHAPITRE III : GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES.....	30
I- INFECTIONS BACTERIENNES	31
I-1-Définition.....	31
I-2-Epidémiologie des résistances des bactéries aux antibiotiques.....	31
I-2-1-Définitions.....	31
I-2-2- Résistance naturelle.....	33
I-2-3- Résistance acquise.....	33
II- NOTIONS GENERALES SUR LES ANTIBIOTIQUES	34
II-1- Définition	34
II-2-Historique.....	34
II-3- Mécanismes d'action des antibiotiques	35
II-3-1- Action sur la paroi bactérienne	36
II-3-2- Action sur la membrane cytoplasmique	37
II-3-3- Action sur la réplication de l'ADN	37
II-3-4- Action sur la traduction de l'ARN messager	37
II-3-5- Action sur le métabolisme intermédiaire.....	37
II-4- Sensibilité aux antibiotiques	37
II-5-Association des antibiotiques.....	38
II-6- Critères de choix des antibiotiques	38
 CHAPITRE IV : AMINOSIDES.....	 39
I- DEFINITION ET PHARMACOLOGIE DES AMINOSIDES.....	40
I-1- Définition.....	40
I-2- Classification	41
I-3- Structure.....	41
I-4- Mécanisme d'action.....	42
I-5- Spectre d'activité	42
I-6-Pharmacocinétique	43
I-7-Pharmacodynamie	44
I-7-1- Effet bactéricide concentration dépendant.....	44

I-7-2- Effet post-antibiotique.....	45
I-7-3- Résistance adaptative	45
I-8- Mécanisme de résistance acquise	45
I-9-Risque rénale des aminosides	46
I-9-1- Insuffisance rénale	46
I-9-2- Physiopathologie	46
I-9-3- Caractéristiques séméiologiques de la néphropathie	47
I-9-4- Histologie	47
I-9-5- Evolution	48
I-9-6- Facteurs de risque.....	48
II-ASPECTS THERAPEUTIQUES ET MODALITES D'UTILISATION DES AMINOSIDES.....	49
II-1- Aspects thérapeutiques.....	49
II-1-1- Indications.....	49
II-1-2- Contre –indications	49
II-1-3- Interactions médicamenteuses	49
II-1-4- Effets indésirables.....	50
II-1-5- Principe d'association.....	50
II-1-6- Durée du traitement	51
II-1-7- Surveillance du traitement : monitoring.....	51
II-2- Modalités d'utilisation des aminosides.....	53
II-2-1- Modalités d'administration.....	53
II-2-1-1- Dose unique journalière (DUJ).....	54
II-2-1-2- Doses divisées	55
II-2-2- Voie d'administration	57
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE	58
CHAPITRE I: MATERIEL ET METHODES	59
I- MATERIEL	60
I-1- Type d'étude	60
I-2- Cadre d'étude.....	60

I-3- Base de données sur l'utilisation des aminosides en pédiatrie.....	60
I-4- Source documentaire d'analyse des prescriptions.....	61
II-METHODES	61
II-1- Déroulement de l'étude	61
II-2- Analyse des données	61
 CHAPITRE II : RESULTATS ET COMMENTAIRES	63
I-CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS	64
II-CARACTERISTIQUES DE L'ANTIBIOTHERAPIE INITIALE AVEC LES AMINOSIDES.....	67
III-AUTRES ASPECTS DE L'ANTIBIOTHERAPIE	73
IV-DEVENIR DES PATIENTS.....	75
 CHAPITRE III : DISCUSSION	76
I-CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS	77
II-CARACTERISTIQUE DE L'ANTIBIOTHERAPIE INITIALE AVEC LES AMINOSIDES.....	78
III-AUTRES ASPECTS DE L'ANTIBIOTHERAPIE	82
IV-DEVENIR DES PATIENTS.....	83
 CONCLUSION	84
RECOMMANDATIONS	87
REFERENCES	89
BIBLIOGRAPHIQUES	89
ANNEXES.....	109

RESUME

Introduction

La prescription irrationnelle des antibiotiques en particulier des aminosides peut majorer leurs effets secondaires et l'extension des résistances bactériennes. Nous avons analysés 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 transversale à visée descriptive concernant les nouveaux nés hospitalisés de 2010 à 2015. Les données ont été sélectionnées selon les critères d'inclusion et obtenu à partir d'une base de données sur l'utilisation des aminosides en pédiatrie. L'analyse des données a été faite sur logiciel Spss version 2.0 et logiciel Epi Info version 6.0. Le Vidal 2014 a été notre document de référence d'analyse des prescriptions comportant les aminosides.

Résultats

Elle a porté sur 606 patients qui avaient reçu au moins une prescription d'aminoside durant leur hospitalisation.

L'âge moyen des patients était de 3 jours, le sexe ratio M/F était de 1,25 avec une nette prédominance masculine.

Le tableau clinique était dominé par la prématurité (19,4%), les suspicions d'infection chez le nouveau-né (14,1%), les souffrances cérébrales (13,3%) et les détresses respiratoires (11,9%).

Les aminosides ont été le plus souvent utilisés dans les traitements probabilistes (99,2%) et les bêta-lactamines (97,3%) leurs étaient les plus associés en particulier la cefotaxime (44,5%).

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

La voie IV a été la plus utilisée (86,9%) contrairement à la voie IM (17,8%) . L'administration en dose unique journalière a été plus importante (67,7%) tandis que celle en dose divisée (32,3%) était moins employée. Les adaptations posologiques ont été effectué en fonction de l'évolution clinique (100%). Chez les patients hospitalisés nous avons obtenu en moyenne (67,0%) d'évolution favorable contre (22,2%) de décès.

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, néonatalogie, adaptation, Abidjan (Côte d'Ivoire).