

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année : 1989

No 71



CONTRIBUTION A L'AMELIORATION DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS :

" Propriétés et contrôle analytique de la Phénoxy-Méthyl Pénicilline "

T H E S E

pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)

présentée et soutenue publiquement le 29 juillet 1989

par

Monsieur Yérin Mbognick DIOP

Interne des Hopitaux de Dakar, né le 28 août 1961

a Saint-Louis (Sénégal)

M E M B R E S D U J U R Y

Président : M^r Ibrahima WONE, Professeur

Membres : M^r Doudou BA, Professeur

M^r Mounirou CISS, Professeur Agrégé

M^r Mamadou BADIANE, Professeur Agrégé

Directeur de Thèse : M^r Doudou BA, Professeur

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

PERSONNEL DE LA FACULTE

PROFESSEUR	M. René NDOYE
PREMIER ASSESSEUR	M. Doudou BA
DEUXIEME ASSESSEUR	M. Ibrahima Pierre NDIAYE
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Liste du personnel établie au 15.02.1989

POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE

1988 / 1989

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Hervé	DE LAUTURE	Médecine Préventive
M. Fadel	DIADHIOU	Gynécologie Obstétrique
M. Samba	DIALLO	Parasitologie
M. Adrien	DIOP	Chirurgie Générale
M. Lanine	DIOP	O.R.L.
M. Mohamadou	FALL	Pédiatrie
+ M. Pierre	FALTOT	Physiologie
M. Samba Ndoucoumane	GUEYE	Anesthésiologie
M. Aristide	MENSAH	Urologie
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Papa Demba	NDIAYE	Anatomie Pathologique
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie
M. René	NDOYE	Biophysique
M. Idrissa	POUYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-Virologie
* M. Abdou	SANOKHO	Pédiatrie
+ M. Dédéou	SIMAGA	Chirurgie Générale
* M. Abdourahmane	SOW	Maladies Infectieuses
M. Ahmédou Moustapha	SOW	Médecine Interne (clinique)
M. Papa	TOURE	Cancérologie
M. Alassane	WADE	Ophtalmologie
M. Ibrahima	WONE	Médecine Préventive

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. Oumar	BAO	Thérapeutique
* M. Samba	DIOP	Médecine Préventive
M. Abdourahmane	KANE	Pneumophtisiologie
M. Ibrahima	SECK	Biochimie Médicale

+ Personnel associé

* Personnel en détachement

 / / PROFESSEUR EN SERVICE EXTRAORDINAIRE / /

M. Pierre LAMOUCHE Radiologie

 / / MAITRE DE CONFERENCES AGREGES / /

M.	José - Marie	AFOUTOU	Histologie - Embryologie
M.	Salif	BADIANE	Maladies Infectieuses
M.	Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie - Obstétrique
M.	Mamadou Diakhité	BALL	Dermatologie - Vénérologie
Mme	Awa Marie	COLL	Maladies Infectieuses
*	Mme Mireille	DAVID	Bactériologie - Virologie
M.	Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M.	Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M.	Babacar	DIOP	Psychiatrie
+	M. El Hadj Malick	DIOP	O.R.L.
Mme	Thérèse	MOREIRA/DIOP	Médecine Interne (clinique Médicale I)
M.	Sémou	DIOUF	Cardiologie
M.	Mamadou	GUEYE	Neuro - Chirurgie
M.	Nicolas	KUAKUVI	Pédiatrie
M.	Mohamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
Mme	Mbayang	NDIAYE/NIANG	Physiologie
+	M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
M.	Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
M.	Moussa Lamine	SOW	Anatomie
x	M. Jacques	STEPHANY	Psychiatrie
+	M. Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
x	M. Jehan Mary	MAUPPIN	Anatomie

 / / CHARGES D'ENSEIGNEMENT / /

M. Jean Bernard MAUFERON Neurologie
 M. Jacques MILLAN Léprologie

 + Maître de Conférence Agrégé Associé
 * Personnel en détachement
 x Maître de Conférences Associé .../...

MAITRES - ASSISTANTS

M. Fallou	CISSE	Physiologie
* M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie - Virologie
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie - Traumatologie
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie - Traumatologie
M. Alain	FERRER	Histologie - Embryologie
Mme Sylvie	SECK/GASSAMA	Biophysique
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
M. Alain	LE COMTE	Biophysique
M. Adama Bandiougou	NDIAYE	Immunologie (Hématologie)
+ M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mohamed Fadel	NDIAYE	Médecine Interne (Clinique)
Mme Jacqueline	PIQUET	Biophysique
M. Gora	SECK	Physiologie
M. Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie
* M. Omar	SYLLA	Psychiatrie

ASSISTANTS DE FACULTE - ASSISTANTS DES
SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie - Virologie
M. Isidore Aloys	BOYE	Anatomie Pathologique
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie
* M. Mactar	DIOP	Histologie - Embryologie
Mlle Aïssatou	GAYE	Bactériologie - Virologie
Mme Gisèle	WOTO/GAYE	Anatomie Pathologique
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
x M. Théodore	OUEDRAOGO	Anatomie
* M. Niama Diop	SALL	Biochimie Médicale
x M. Mame Thierno Aby	SY	Médecine Préventive
M. Doudou	THIAM	Hématologie
Mme Hassanatou	TOURE/SOW	Biophysique
* M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale

- + Maîtres Assistants Associés
x Assistants Associés
* En Stage

**CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES
 SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX**

	M.	Mohamed Abdallahi Ould Cheikh	ABDALLAHI	Pédiatrie
x	M.	Mohamed	AYAD	Pneumophtisiologie
	M.	El Hadj Amadou	BA	Ophtalmologie
	M.	Mamadou	BA	Pédiatrie
	M.	Mamadou	BA	Urologie
	M.	Serigne Abdou	BA	Cardiologie
	M.	Moussa	BADIANE	Electro - Radiologie
	M.	Seydou Boubakar	BADIANE	Neuro - Radiologie
	M.	El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie - Traumatologie
*	Mme	Mariama Safiétou	KA/CISSE	Médecine Interne (Clinique
+	M.	Massar	DIAGNE	Neurologie
	M.	Papa Ndiouga	DIENG	Anesthésiologie
	M.	Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
	M.	Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
*x	M.	Gorgui	DIOP	Cardiologie
	M.	Saïd Norou	DIOP	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
	M.	Rudolph	DIOP	Stomatologie
	M.	Boucar	DIOUF	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
	M.	Mamadou Lamine	DIOUF	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
	M.	Raymond	DIOUF	O.R.L.
	M.	Saliou	DIOUF	Pédiatrie
	M.	Babacar	FALL	Chirurgie Générale
	M.	Ibrahima	FALL	Chirurgie Générale
+	M.	Serigne Magueye	GUEYE	Urologie
	M.	Michel	GUIRAUD	Dermatologie
	M.	Abdoul Almany	HANE	Pneumophtisiologie
	M.	Assane	KANE	Dermatologie
+	M.	Abdoul Aziz	KASSE	Cancériologie
+	M.	Gounou	KOMONGUI	Gynécologie - Obstétrique
+	M.	Seydou	KONE	Neurologie
	M.	Salvy Léandre	MARTIN	Pédiatrie
	Mme	Aminata	DIACK/MBAYE	Pédiatrie
	M.	Jean Charles	MOREAU	Gynécologie - Obstétrique
+	M.	Claude	MOREIRA	Pédiatrie
	Mme	Mame Awa	FAYE/NDAO	Maladies Infectieuses
	M.	Mohamadou	NDIAYE	Chirurgie Générale
	M.	Papa Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
	M.	Aly	NGOM	Gynécologie - Obstétrique
	M.	Kampadilemba	OUBA	O.R.L.
	Mme	Bineta	SALL/KA	Anesthésiologie
	M.	Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
	M.	Mamadou	SANGARE	Gynécologie - Obstétrique
	M.	Doudou	SARR	Psychiatrie
	M.	Mamadou	SARR	Pédiatrie
	M.	Moustapha	SARR	Cardiologie
	M.	Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
	M.	Birama	SECK	Psychiatrie
	M.	Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie - Traumatologie

M. El Hassane	SIDIBE	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
+ Mme Marie - Thérèse	SOW/GOERGER	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
Mme Aby	SY/SIGNATE	Pédiatrie

ATTACHES - ASSISTANTS DES SCIENCES FONDAMENTALES

M. Daouda	DIA	Biochimie Médicale
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie - Embryologie
Mlle Thérèse	DIENG	Parasitologie
M. Oumar	FAYE	Histologie - Embryologie
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
M. Aliou	KEBE	Physiologie
M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
Mme Khadissatou	SECK/FALL	Hématologie

ATTACHES - CHEFS DE CLINIQUES

M. Jcao Armindo	DA VEIGA	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M. Youasoupha	FALL	Médecine Légale
M. Djibril	NDAW	Cancérologie
M. Moustapha	NDIR	Pneumophtisiologie
M. Gilbert	TENDING	O.R.L.
M. Alé	THIAM	Neurologie

+ Chef de Clinique - Assistant Associé

* En Stage

II - CHIRURGIE DENTAIRE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	Ibrahima	BA	Pédodontie Préventive
* Mme	Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale
* Mme	Renée	NDIAYE/SENGHOR	Parodontologie
x M.	André	SCHVARTZ	Dentisterie Opératoire

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M.	Gilbert	LARROQUE	Odonto - Stomatologie
----	---------	----------	-----------------------

ASSISTANTS DE FACULTE

Mme	Christiane	AGBOTON	Prothèse Dentaire
Mme	Maimouna	BADIANE	Dentisterie Opératoire
M.	Patrick	BEYLIE	Biologie et Matières Fondamentales
M.	Daouda	CISSE	Odontologie Préventive et sociale
* M.	Boubacar	DIALLO	Odontologie Chirurgicale
M.	Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Mme	Affissatou	NDOYE/DIOP	Dentisterie Opératoire
M.	Libasse	DIOP	Prothèse Dentaire
Mlle	Fatou	GAYE	Dentisterie Opératoire
M.	Mamadou Moustapha	GUEYE	Odontologie Préventive
M.	Abdoul Wahabe	KANE	Dentisterie Opératoire
M.	Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
Mme	Charlotte	FATY/NDIAYE	Dentisterie Opératoire
Mme	Maye Ndave	NDOYE/NGOM	Parodontologie
+ M.	Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
M.	Malick	SEMBENE	Parodontologie
M.	Saïd Nour	TOURE	Prothèse Dentaire
M.	Abdoul Aziz	YAM	Pathologie et Thérapeutique Dentaires
Mme	France Anne	ZOGBI	Pédodontie

x Maître de Conférences Associés

* En Stage

+ Assistants Associés

* Personnel en détachement.

ATTACHES DE FACULTE

Mme Aïssatou
Mme Fatou
Mme Soukèye

BA/TAMBA
DIOP
DIA/TINE

Pédodontie Préventive
Matières Fondamentales
Odonto - Stomatologie

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE ET DE

III - PHARMACIE

PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M.	Doudou	BA	Chimie Analytique
M.	Oumar	SYLLA	Pharmacie Chimique et Chimie Organique

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M.	Issa	LO	Pharmacie Galénique
----	------	----	---------------------

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M.	Mounirou	CISS	Toxicologie
x M.	Guy	MAYNART	Botanique
+ M.	Souleymane	MBOUP	Bactériologie - Virologie

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Mme	Geneviève	BARON	Biochimie Pharmaceutique
M.	Balla Moussa	DAFFE	Pharmaceutique

MAITRES - ASSISTANTS

M.	Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie
+ M.	Omar	NDIR	Parasitologie
Mme	Anne	PICHARD/TEMPLE	Pharmacie Galénique
Mme	Urbane	TANGUY/SAVREUX	Pharmacie Chimique et Chimie Organique

x Maître de Conférences Associé
+ Maître de Conférences Agrégé Associé
+ Maître - Assistant Associé
* En Stage

.../...

ASSISTANTS

Mlle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Mamadou Sadialiou	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
M. Alioune	DIEYE	Biochimie Pharmaceutique
M. Papa Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Pharmaceutique Galénique
Mme Christine	DELORME	Pharmacie Galénique
* M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
Mme Michèle	FERRER	Chimie Analytique
M. Jean	FOURMENTY	Physique Pharmaceutique
M. Alain	GERAULT	Biochimie Pharmaceutique
Mme Monique	HASSELMANN	Toxicologie
M. Modou	LO	Botanique
M. Tharcisse	NKULINKTYE/MFURA	Chimie Analytique
Mme Aminata	SALL/DIALLO	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamie)
M. Omar	THIOUNE	Pharmacie Galénique
x M. Mohamed Archou	TIDJAMI	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Arlette	VICTOPIUS	Zoologie

ATTACHES

Mlle Fatou Kiné	DIALLO	Pharmacie Galénique
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
M. Ahmédou Bamba F.	FALL	Pharmacie Galénique
M. El Hadj	KA	Chimie Analytique
Mlle Madina	KANE	Biochimie Pharmaceutique
M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Aminata	GUEYE/SANOKHO	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Amadou Elimane	SY	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Mamadou Alimou	BARRY	Pharmacie Chimique et Chimie Organique

* Assietant Associé
x En Stage.

**Par la grace
d'Allah**



**je dedie ce
travail à...**

Au nom du Prophète Mouhamad (P.S.L)

A notre vénéré Cheikh Ahmed Tidjani

Au vénéré Cheikh al islam El Hadj Ibrahim Niass

A mes grands parents "In memorium"

A mon père, sage et clairvoyant

A ma mère, laborieuse et affectueuse

Ce travail est le fruit de votre amour et de vos sacrifices quotidiens, l'expression de toute ma reconnaissance.

Que la grâce de Dieu vous entoure.

A mes frères et soeurs : mes amis et mes confidents.
Puisse Dieu nous unir éternellement.

A ma grand-mère Catherine Sarr : nous avons toujours senti ton affection et ton dévouement pour nous, et nous t'en serons toujours reconnaissants. Que Dieu vous bénisse.

A ma tante Aminata Mbodj : votre amour du travail et votre dévouement n'ont d'égale que l'extrême gentillesse et la douceur qui vous caractérisent.

Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon affection.

A mes oncles : vous avez toujours été de bon conseillers pour moi, toute mon affection.

A mes tantes.

A mon père Amadou Moussa Seck, vous nous avez appris l'humilité et l'amour pur en Dieu.

Que la paix soit en vous et autour de vous.

A mes cousins et cousines qui me sont chers.

Aux internes et anciens internes des Hopitaux de Dakar.

A mes Maîtres du primaire, du lycée et mes professeurs.

A Melle Salimata Camara, toute mon affection.

A tous mes amis

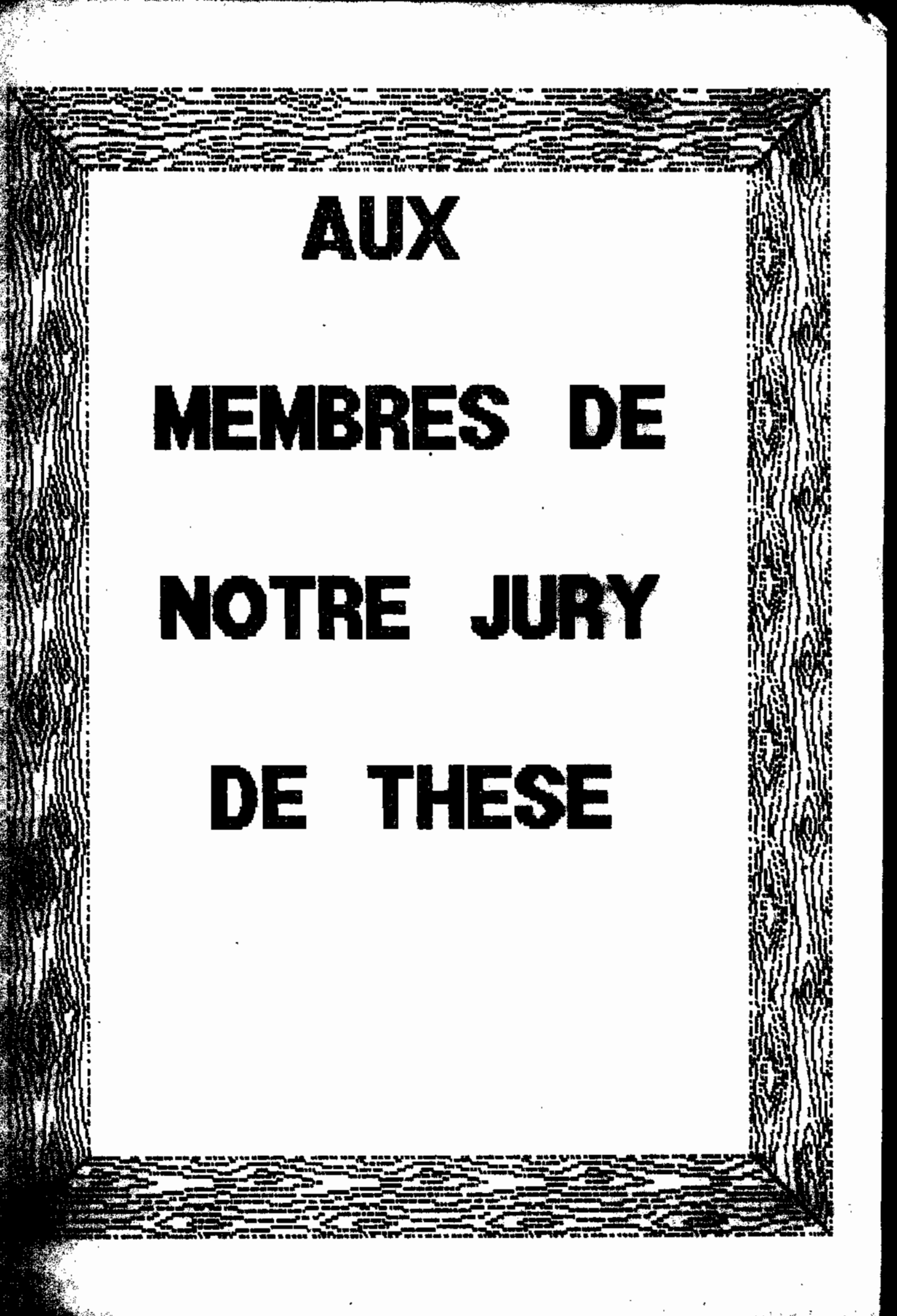
A tous mes promotionnaires

A tout le personnel du laboratoire de chimie analytique et de toxicologie.

A mon frère et ami Ibra Diome et a ses charmantes stagiaires, pour leur soutien si précieux.

Toute ma reconnaissance.

Aux membres de notre jury de thèse



AUX

MEMBRES DE

NOTRE JURY

DE THESE

A notre Maître Monsieur le Professeur Ibrahima Wone

Vous avez spontanément accepté de présider notre jury de soutenance de thèse.

Notre admiration est sans limite pour l'homme érudit, pieux, compétent, généreux au grand cœur...

Soyez assuré de notre profonde gratitude

Qu'allah vous bénisse et preserve votre lumière.

A notre Maître Monsieur le Professeur Doudou Ba.

Vous nous avez confié ce travail et vous en avez minutieusement guidé l'élaboration.

Nous souhaitons avoir répondu à l'attente légitime qui vous animait vis à vis de ce travail, et rendre ainsi hommage au maître qui nous a toujours charmé par sa science, sa sagesse et sa rigueur scientifique.

En témoignage de notre reconnaissance et notre profonde admiration, veuillez trouver ici l'expression de nos plus vifs remerciements.

A notre Maître Monsieur le Professeur agrégé Mounirou Ciss.

Votre présence dans notre jury de thèse nous honore et traduit en plus de votre compétence multidisciplinaire, toute la fierté, que nous éprouvons d'être considéré par vous comme un petit frère.

Tout au long de notre cursus et surtout de notre séjour d'interna dans votre laboratoire, nous avons pu apprécier vos qualités autant humaines que professionnelles.

Nos sollicitations ont toujours reçu un écho favorable de votre part.

Veuillez recevoir ici nos remerciements très sincères.

A notre Maître Monsieur le Professeur agrégé Mamadou Badiane

Vous avez accepté avec plaisir malgré vos nombreuses préoccupations, de juger ce travail.

Votre dynamisme, votre gentillesse, votre érudition, votre disponibilité, justifient pleinement le respect que vous vouent tous vos élèves.

Veuillez accepter nos hommages respectueux.

Par Délibération la Faculté a arrêté que les opinions
émises dans les dissertations qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

PLAN

INTRODUCTION

A PREMIERE PARTIE Généralités sur les Antibiotiques et l'Antibiothérapie.

I Définition des Antibiotiques3

II Présentation des différents familles d'Antibiotiques.....3

II.1 Les Bêta Lactamines

II.1.1 Classification

II.1.1.1 Les Pénicillines proprement dites

II.1.1.1.1 Le Groupe G

II.1.1.1.2 Groupe M

II.1.1.1.3 Groupe A

II.1.1.2 Les Ureido Pénicillines

II.1.1.3 Les Amidino Pénicillines

II.1.1.4 Les Céphalosporines

II.1.1.5 Autres Bêta Lactamines

II.1.1.5.1 Les Inhibiteurs irréversibles des Bêta Lactamases

II.1.1.5.2 Les Monolactases

II.1.1.5.3 La Thienamycine et ses dérivés

II.1.2 Relation structure activité

II.2 Les Aminosides

II.3 Les Cyclines

II.4 Les Phénicoles

II.5 Les Macrolides et Apparentés

II.6 Les Rifamycines

II.7 les Antibiotiques Polypeptiques

II.8 Les Quinolones (antibiomimétique)

II.9 Les Sulfamides (antibiomimétique)

II.10 Les Antibiotiques divers

III Mode d'action des antibiotiques

III.1 Action sur la paroi

III.2 Action sur la membrane cytoplasmique

III.3 Action sur cytoplasmique de synthèse

III.4 Action sur le chromosome bactérien

III.5 Action sur le métabolisme intermédiaire

IV Les associations d'antibiotiques

IV.1 Avantages et inconvénients

IV.2 Règles pratiques d'utilisation des associations d'antibiotiques.

- V Résistances aux antibiotiques
 - V.1 Définitions
 - V.2 Mécanismes de la résistance
 - V.3 Classification des résistances aux antibiotiques
 - V.3.1 Résistance naturelle
 - V.3.2 Résistances acquises
 - V.3.2.1 Résistance chromosomique
 - V.3.2.2 Résistances extra chromosolmiques
- VI L'antibiothérapie
 - VI.1 Antibiothérapie à visée curative
 - VI.1.1 Choix de l'antibiothérapie en fonction du type d'infection
 - VI.1.2 Principes généraux de choix et d'utilisation d'un antibiotique.
 - VI.2 Antibiothérapie dissuasive
 - VI.2.1 Indications de l'antibiothérapie dissuasive
 - VI.2.2 Conduite de l'antibiothérapie dissuasive
 - VI.3 Antibiothérapie prophylactique
 - VI.4 L'antibiologie : nouvelle approche de l'antibiothérapie

A. **DEUXIEME PARTIE** : Propriétés et intérêt de la phénoxy méthyl pénicilline en thérapeutique anti infectieuse.

INTRODUCTION.....43

I Chimie de la pénicilline V.....44

- I.1 Structure chimique
- I.2 Propriétés physico - chimiques

II Propriétés pharmacologiques

- II.1 Mécanisme d'action
- II.2 Spectre d'activité

III Propriétés pharmaco cinétiques

- III.1 Absorption
- III.2 Liaisons proteiques
- III.3 Distribution dans les tissus
- III.4 Biotransformation et élimination
- III.5 Interférences médicamenteuses

IV Absence de Toxicité et tolérance clinique.

- IV.1 Absence de toxicité
- IV.2 Tolérance clinique

V Efficacité et indications habituelles de la pénicilline V

- V.1 A titre curatif
 - V.1.1 Pénicilline V et angine
 - V.1.2 Pénicilline V et otites
 - V.1.3 Pénicilline V et pneumocoques

V.1.4 Pénicilline V et streptococcies cutanées
V.2 A titre prophylactique :
V.2.1 Pénicilline V et sujets contacts en cas de
diphthérie, méningite cérébro - spinale, scarlatine

V.2.2 Pénicilline V et rhumatismes articulaires aigus
V.2.3 Pénicilline V et prévention de l'endocardite

V.3 A titre dissuasif
V.3.1 Pénicilline V et gynécologie
V.3.2 Pénicilline V et O.R.L

VI Effete indésirables

VII Précautions

VIII Mise en garde

IX Formes et posologies

IX.1 Formes
IX.1.1 Comprimés
IX.1.2 Sachets
IX.1.3 Sirop suspension
IX.2 Posologie et mode d'emploi
IX.2.1 A titre curatif
IX.2.2 A titre prophylactique

C **TROISIEME PARTIE : CONTROLE ANALYTIQUE**

I	Caractères.....	76
II	Essais généraux	
	II.1 Densité relative	
	II.2 Détermination potentiométrique du pH	
	II.3 Contenu moyen	
	II.4 Essai limite et identification des parahydroxy- benzoates de méthyle et de propyl	76
	II.4.1 Principe	
	II.4.2 Solution à chromatographies	
	II.4.2.1 Solution témoin	
	II.4.2.2 Solution à examiner	
	II.4.3 Mode opératoire	
	II.4.4 Examen chromatographique	
III	Méthodes d'identification.....	78
	III.1 Identification de la benzathine pénicilline	
	III.2 Identification du jaune orange 8.....	79
	III.2.1 Conditions chromatographiques	
	III.2.2 Solution à chromatographies	
	III.2.3 Modes opératoire	
	III.2.4 Examen chromatographique	
IV	Méthodes de dosage de la pénicilline V.....	81
	IV.1 Dosage spectrophotométrique.....	81
	IV.1.1 Principe	
	IV.1.2 Mode opératoire	
IV.2	Dosage mercurimétrique.....	82
	IV.2.1 Principe et mécanisme	
	IV.2.2 Réactif	
	IV.2.3 Dosage des produits de dégradation	
	IV.2.4 Dosage de la phenoxyéthyl pénicilline par mercurimétrie	
IV.3	Dosage de la pénicilline V par chromatographie liquide haute performance (HPLC).....	85
	IV.3.1 Conditions chromatographiques	
	IV.3.2 Mode opératoire	
	IV.3.2.1 préparation des solutions chromatographiques	
	IV.3.2.2 Technique	
	IV.3.2.3 Calcul	

IV.4 Dosage microbiologique.....87

IV.4.1 Principe

IV.4.2 Matériel- reactifs

IV.4.3 Technique

IV.4.3.1 Préparation de la gamme d'étalonnage

IV.4.4 Lecture interprétation

IV.4.5 Calculs statistiques

IV.5 Dosage iodométrique.....92

IV.5.1 Principe

IV.5.2 Réactif

IV.5.3 Mode opératoire

IV.5.4 Calcul

V Etude de la stabilité.....94

Résultats.

Commentaires.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES98



INTRODUCTION

L'avènement de l'antibiothérapie à la suite de la découverte des sulfamides puis de la pénicilline a transformé du tout au tout la thérapeutique et donc le pronostic des maladies infectieuses, qui jusque là constituent une cause importante de mortalité et de morbidité en milieu tropical.

Malheureusement ces dernières années, à la suite de l'utilisation extensive des antibiotiques, une nouvelle pathologie infectieuse liée à l'antibiothérapie est apparue : les infections à germes multirésistants.

Cette constatation a amené à élaborer un certain nombre de règles pour la réalisation d'une antibiothérapie réfléchie, fondée sur l'étude des mécanismes de résistance aux antibiotiques. Ces résistances constatées justifient en outre la recherche de nouvelles molécules et leur prescription surtout lorsque celles ci présentent efficacité et sécurité.

Compte tenu de ces données et de l'intérêt particulier suscité par la pénicillinothérapie dans ce contexte, nous nous sommes proposés de faire une étude de la phénoxy méthyl pénicilline ou pénicilline V. Ce produit occupe en effet une place de choix dans l'antibiothérapie réfléchie car en plus de son efficacité, de sa bonne tolérance et de son administration facile, il n'existe pratiquement pas d'évolution vers la résistance des germes sensibles.

Notre travail pratique portera en outre sur les méthodes analytiques de contrôle de qualité de ce produit. Il entre ainsi dans le cadre de l'amélioration de la qualité des produits pharmaceutiques consommés au Sénégal et partant de la protection de la santé publique.

Ceci revêt une importance toute particulière dans nos régions, car d'une part la consommation de produits pharmaceutiques ne cesse de s'accroître (le coût des importations est estimé à 2.000.000.000 F CFA par an) et d'autre part les risques de dénaturation de ces produits liés aux conditions de transport, de stockage, d'entreposage et de conservation sont majorés par un climat tropical chaud.

Notre travail comporte trois parties :

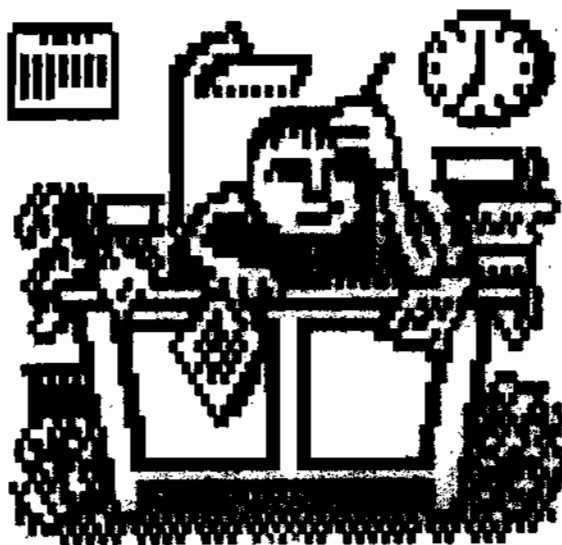
- première partie : Généralités : nous passerons en revue les différentes familles d'antibiotiques avant d'aborder le chapitre concernant l'antibiothérapie.

- deuxième partie : Propriétés et intérêt de la pénicilline V en thérapeutique anti - infectieuse.

Nous essayerons de situer la pénicilline V par rapport à l'antibiothérapie rationnelle, en étudiant ses propriétés générales

- troisième partie : Contrôle analytique.

PREMIERE PARTIE
GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES ET
L'ANTIBIOTHERAPIE



I - Définition des antibiotiques (24) :

Les antibiotiques sont des substances médicamenteuses élaborées par des microorganismes vivants ou produites par synthèse ou hémisynthèse, au coefficient chimiothérapeutique élevé, susceptibles à faible dose de détruire les agents bactériens ou mycosiques, ou d'inhiber leur croissance de manière spécifique, par déviation de leur métabolisme.

En dehors de ces propriétés générales certains antibiotiques ont une action anti - tumorale (action sur la prolifération des cellules malignes) . Par contre aucune action sur les virus n'a été signalée in vivo.

II - Présentation des différentes familles d'antibiotiques

Les anti - infectieux constituent une famille très hétérogène du point de vue de leurs structures chimiques et de leur mode d'action, donc du spectre antibactérien.

II.1 - Les bêta lactamines (1) (39) (29) (31)

Les bêta lactamines sont des antibiotiques bactéricides qui comprennent plusieurs familles ayant en commun le cycle bêta lactame dans leur structure.

Plus de 60 % de la consommation pharmaceutique mondiale d'antibiotiques étaient représentés en 1980 par les bêta lactamines dont 30 % pour les seuls céphalosporines.

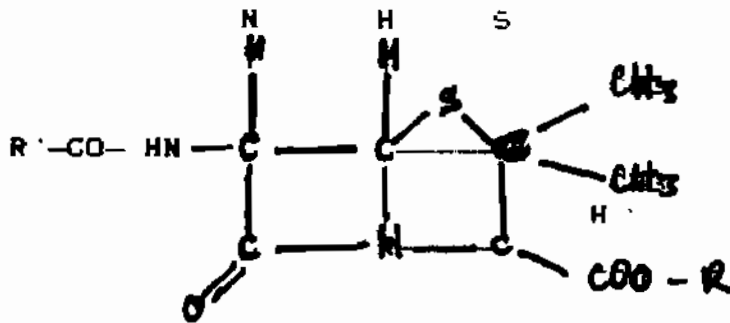
II.1.1 - Classification (1) (39) (20)

Les B.lactamines ont été réparties en plusieurs familles en fonction de leur sensibilité aux enzymes (bêta - lactamase) produites par certaines souches de staphylocoques et de bacilles gram négatif.

II.1.1.1 - Les pénicillines proprement dites

Les pénicillines sont caractérisées par un cycle thiazolidine accolé au cycle bêta lactame. Le noyau spécifique des pénicillines est l'acide 6 amino - pénicillanique (G.A.P.A) ou Penam.

Structure générale



cycle A = B lactame

cycle B = Thiazolidine

On distingue plusieurs groupes :

1°/ Les pénicillines du groupe G

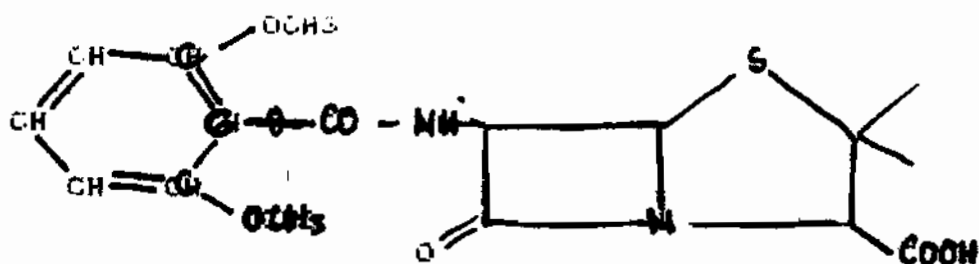
Ce groupe comprend la pénicilline G, ses sels et ses formes retard et les phénoxy méthyl pénicilline dont le chef de file est la pénicilline V.

Ces pénicillines sont inactivées par la pénicillinase des staphylocoques et des bacilles gram négatif qui la produisent.

Les germes sensibles sont essentiellement les cocci gram positif, les cocci gram négatif et les bacilles gram positif.

2°/ Les pénicillines du groupe M (tableau II)

Le chef de file de ce groupe est la méthicilline (ou diméthoxyl - phényl pénicilline).



Ce groupe comprend les pénicillines résistantes à la pénicillinase des staphylocoques : exemples isoxazoyl pénicilline, cloxacilline...).

Leur spectre est étroit et le staphylocoque constitue leur cible électif.

3° Les pénicillines du groupe A (tableau III)

Ce sont les pénicillines dites à large spectre. Elles sont toutes détruites par la pénicillinase, mais sont plus stables en milieu acide.

Elles ont le spectre de la pénicilline G étendu aux bacilles gram négatif peu ou pas producteurs de bêta lactamases.

Ce sont des amino pénicillines de structure générale :



Ce groupe comprend l'ampicilline et ses dérivés et de nombreux autres produits tels que l'anoxicilline, l'épicilline, de même que la carbénicilline qui du reste est active sur les bacilles pyocyaniques et les proteus résistants à l'Ampicilline (tab. V).

II. 1. 1. 2. Les ureido-pénicillines (28)

Il s'agit de nouvelles pénicillines à large spectre du groupe des acylureido pénicillines à administration parentérale.

Ils ont une activité antibactérienne comparable à celle de l'ampicilline et de la carbénicilline avec cependant une efficacité meilleure et plus large sur klebsiella, pseudomonas aeruginosa, bactéroïdes fragilis, Enterobacter.

Deux produits caractérisent ce groupe :

- le mezlocilline
- l'azlocilline.

II. 1. 1. 3. Les amidino-pénicillines (29)

Comprenant deux antibiotiques (Mecillinam et Pivmecillinam) à spectre étroit limité à certaines entérobactéries : E...coli, Klebsiella, Providencia, Salmonella, Acinetobacter, Shigella, Entérobacter...

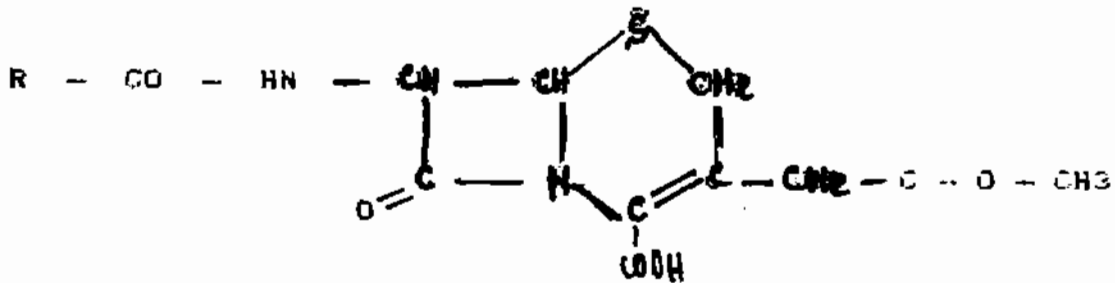
Pour ces germes les CMI sont nettement inférieures à celles de l'ampicilline.

Ils ne sont pas actifs sur les cocci gram positif, ni sur pseudomonas et proteus, ni sur Neisseria et sont inactivés par les bêta lactamases, mais moins vite que l'ampicilline.

II. 1. 1. 4. Les céphalosporines ou cephem (tab. IV)

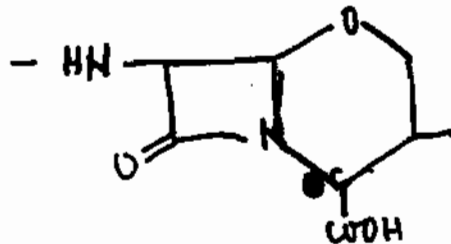
Elles sont caractérisées par un cycle hexagonal dihydrothiazine lié au cycle bêta lactame, réalisant ainsi le noyau cephem qui est l'acide 7 amino cephalosporanique (7.A.C.A.).

Structure générale



deux autres groupes de produits ont des structures voisines ou dérivées de celle des céphalosporines et sont à cet effet assimilés à cette famille. Il s'agit :

- des oxacéphalosporines avec leur cycle oxacephem.



Le moxalactame qui est une céphalosporine de 3e génération appartient à ce groupe.

- des céphamycines qui sont des céphalosporines méthoxylées en 7 et dont le représentant est le cefoxitine.

Les céphalosporines ont tous en commun de résister à la pénicillinase. Donc ces produits ont l'avantage des pénicillines du groupe M et en plus sont actifs sur un plus grand nombre de bacilles gram négatif. Ils sont moins actifs que les pénicillines G sur les streptocoques et les pneumocoques.

Les céphalosporines sont classées en trois groupes :

- les céphalosporines de première génération
- les céphalosporines de deuxième génération
- les céphalosporines de troisième génération.

Ce dernier groupe présente outre une résistance accrue à l'hydrolyse par les bêta lactamases, des CMI bases vis à vis des entérobactéries et de certains bacilles gram négatif résistants aux céphalosporines précédentes : (Entérobacter, Serratia Provi-dencia, Pseudomonas aeruginosa...). De plus ils ont une diffu-sion efficace dans les sites jusque là peu ou pas accessibles aux autres céphalosporines tels que les méninges (29) .

II.1.1.5 Autres bêta lactamines (29)

- Les inhibiteurs irréversibles des B. Lactamines

Si certains bêta lactamines exercent un effet inhibiteur sur les oéphalosporinases des bactéries gram négatif, cette inhibi-tion ne s'exerce qu'à doses élevées et de façon réversible sur un nombre limité d'enzymes. Certaines molécules par contre exercent leur pouvoir inhibiteur sur un plus grand nombre d'enzymes de fa-çon progressive et définitive. On peut citer :

- l'acide clavulanique (extraite de streptomyces clavulige-nes) qui n'a pas à lui seul une activité antibactérienne puissan-te mais possède un grand pouvoir inhibiteur vis à vis des bêta lactamases de la plupart des Entérobactéries.

L'association acide clavulanique - Amoxicilline (Augmentin®) permet de restituer l'effet bactéricide de l'amoxicilline sur les germes producteurs de bêta lactamases.

- La thienamycine et ses dérivés

C'est un antibiotique à large spectre. Le dérivé N formidovi thienamycine est plus stable et plus actif sur les gram + et les bacilles gram négatif.

- Les Monolactames

sont des bêta lactamines monocycliques dont le spectre d'activité concerne les bactéries gram négatif (Entéro - bactéries - Pyocyaniques) peu actif sur les gram positif et anaérobies.

II.1.2. Relation structure - activité.

Parmi les caractéristiques structurales, le cycle bêta lactame joue un rôle fondamental dans l'activité antibactérienne car son ouverture par certains enzymes bactériens tels que les B.

Lactamases inactive la molécule.

La nature de la chaîne latérale R détermine les propriétés biologiques :

- spectre l'action contre les bactéries
- résistance au pH acide permettant l'administration orale
- protection plus ou moins grande du cycle bêta lactame contre l'hydrolyse enzymatique.

Les radicaux R constituent les sels ou les esters de l'antibiotique, leur nature conditionne la solubilité et peut aussi ralentir la résorption de l'antibiotique, prolongeant ainsi son séjour dans l'organisme.

II.2. Les aminoglycosides (Tab.V) (48)(39)

Les antibiotiques sont constitués d'enchaînement de sucres aminés reliés entre eux par des ponts osidiques.

Leur principale activité antibactérienne est dirigée contre les bacilles gram négatif en particulier les entéro bactéries et le bacille pyocyanique. Cependant on a constaté une augmentation régulière de la résistance aux Aminosides parmi ces bactéries ce qui est la cause de grandes difficultés thérapeutiques.

Ce problème a été partiellement résolu avec l'apparition des

aminosides de troisième génération (Netilmicine *) qui présentent en outre une oto néphrotoxicité moindre.

II.3 Les cyclines (Tab. VI) (48) (39)

Les tétracyclines constituent une famille d'antibiotique bactériostatiques à large spectre d'activité, obtenus par extraction ou hémisynthèse.

L'apparition ces dernières années d'un pourcentage important de souches résistantes parmi les espèces sensibles a favorisé la synthèse de molécules plus actives et qui échappent partiellement à la règle des résistances croisées dans ce groupe.

II.4 Les phénicoles (Tab. VII) (48) (39)

sont des antibiotiques à large spectre essentiellement bactériostatiques. Leur utilisation est limitée par leur toxicité hématologique (aplasie médullaire).

II.5 Les macrolides et apparentés (synergistines) (Tab. VIII) (17) (48)

Les macrolides ont suscité récemment un regain d'intérêt tout d'abord du fait de leur spectre étroit ne touchant pas les enterobactéries évitant ainsi le risque de sélection de résistance plasmidique dans la flore intestinale, ensuite parce qu'ils sont dépourvus de toxicité et sont dans l'ensemble bien tolérés.

Les synergistines ont pratiquement le même spectre d'activité et sont bien tolérés.

II.6 Les rifamycines (Tab. IX) (24) (48)

Ce sont des antibiotiques bactéricides obtenues par fermentation (Rifamycines A, B, C, D, et E) ou par hémisynthèse (c'est le cas de la Rifampicine obtenue à partir de la Rifamycine B).

La Rifamycine (Rifadine*, Rimactan*) se distingue des autres produits par son absorption digestive et son large spectre qui s'étend des mycobactéries à de nombreuses espèces gram négatif et anaérobies (Tableau). Il possède une activité sur certains virus à ADN in vitro.

II.7 Les antibiotiques polypeptidiques (Tab.X) (48)

Ils sont représentés en thérapeutique générale par les polymyxines. Leur spectre très étroit atteint certaines espèces parmi les enterobactéries et les bacilles gram négatif anaérobies stricts (bacille pyocyanique).

II.8 Les quinolones* (antibiomimétiques) (48)

Ce sont des inhibiteurs de l'ADN gyrase bactérienne. A côté des quinolones d'indication urinaire essentielle tels que l'acide nalidixique, l'acide oxolinique, l'acide piperidique etc... on a les fluoroquinolones (exemple : Ppéfloxacin, Norfloxacin) qui ont un spectre plus large et présentent des propriétés pharmacocinétiques permettant de les utiliser dans les infections systémiques.

II.9 Les sulfamides (Tab.XI)(antibiomimétiques) (48)

représentent une famille de nombreux composés dérivés du sulfanilamide et distincts par leurs propriétés physicochimiques et leur pharmacodynamie.

Ce sont des antibactériens bactériostatiques à large spectre qui agissent par blocage de la dihydroptéroate synthétase en raison de leur analogie structurale avec l'acide para amino - benzoïque.

II. 10 Les Antibiotiques divers (Tab. XIV)

Dans ce paragraphe on regroupe plusieurs familles d'antibiotiques :

- Vancomycine
- Acide fusidique
- Spectinomycine
- Novobiocine

III Mode d'action des antibiotiques (39) (14) (30)

Les antibiotiques agissent sur les micro-organismes par plusieurs mécanismes et certains de ces mécanismes sont connus en fonction de leur site d'action sur les bactéries.

La connaissance de ces moyens d'attaque des antibiotiques est indispensable pour aborder l'étude des mécanismes de résistance et permet du reste une classification des antibiotiques.

III.1. Action sur la paroi bactérienne

La paroi bactérienne est une structure rigide constituée d'une substance appelée mureine qui est un peptidoglycane.

L'action des antibiotiques sur cette paroi résulte de l'inhibition de certains enzymes tels que la peptidoglycane synthétase, la transpeptidase et entraîne la sensibilité de la bactérie à toutes les agressions extérieures.

Les bêta lactamines, la vancomycine, la novobiocine, la bacitracine agissent par ce mécanisme, de préférence sur la bactérie jeune pendant la synthèse de la paroi.

III.2. Action sur le membrane cytoplasmique

Certains antibiotiques tels que les polypeptides, en se

fixant sur les phospholipides de la membrane cytoplasmique altèrent la perméabilité de celle - ci entraînant ainsi une fuite des constituants et la mort de la bactérie. Ces antibiotiques agiraient comme des agents tensio - actifs cationiques.

III.3. Action sur l'appareil cytoplasmique de synthèse protéique

Les cyclines, le chloramphenicol, les aminosides, les rifamycines, induisent la production de protéines défectueuses ou empêchent leur synthèse. L'action de ces antibiotiques, s'exerce essentiellement sur l'ARN^m et ou l'ARN^t, par fixation au niveau des sous unités 30s ou 50s, qui peut entraîner un blocage dans l'une quelconque de ses étapes, la synthèse protéique.

III.4. Action sur le chromosome bactérien

L'acide nalidixique et la novobiocine inhibent la synthèse de l'ADN bactérien par action sur l'ADN gyrase.

La rifamycine empêche la transmission de l'information génétique de l'ADN à l'ARN^m (transcription).

III.5. Action sur la métabolisme intermédiaire

La cycloserine, les B lactamines, les sulfamides, l'acide para - amino salicylique, le triméthoprime, et l'isoniazide inhibent un système enzymatique (dihydro folate reductase, mycolate synthétase...).

IV. Résistances aux antibiotiques (39, 10, 12, 30)

*100
ERRATA*
~~Des l'introduction en thérapeutique des antibiotiques, des phénomènes de résistance des bactéries devient de plus en plus préoccupante. A côté de la résistance naturelle, de nombreuses souches bactériennes parviennent à modifier leur comportement à~~

l'égard de certains antibiotiques, et parallèlement à la découverte de nouveaux antibiotiques, ces bactéries déploient des moyens de plus en plus sophistiqués pour se prémunir contre ceux-ci.

Deux nouveaux phénomènes ont été récemment décrits : la dissémination de la résistance aux antibiotiques par transfert hétérogramique et l'émergence de nouveaux phénotypes de résistance par mutation de gènes "anciens".

IV.1. Définition

La résistance bactérienne correspond d'une façon générale à l'impossibilité pour l'antibiotique d'attaquer la bactérie pour l'inhiber ou la détruire.

Deux points de vue peuvent être dégagés à partir de cette définition :

- Pour le bactériologiste est dite résistante toute bactérie qui se défend contre l'antibiotique et l'empêche d'agir ; à l'opposé se trouvent les bactéries sensibles pour lesquelles il peut calculer :

- * la concentration minimale inhibitrice (C.M.I) qui est le taux d'antibiotique empêchant le développement in vitro du germe.
 - * la concentration minimale bactéricide (C.M.B). c'est à dire le taux d'antibiotique qui détruit les bactéries et réduit leur quantité à 1/10000 de leur quantité initiale (12).
- Pour le clinicien en revanche, une bactérie est dite résistante en cas d'échec thérapeutique, cet échec peut être lié :

- * à l'impossibilité pour l'antibiotique de parvenir au contact de germe ;
- * à l'impossibilité d'obtenir sans danger le taux sanguin justifié par la CMI ;
- * à la résistance telle que l'entend le bactériologiste.

IV.2. La résistance naturelle

Il s'agit d'une caractéristique de la bactérie ou de toutes les bactéries du même type. Celle-ci possèdent d'emblée les moyens de se défendre contre l'antibiotique :

- . soit qu'elles ne présentent pas à l'antibiotique la cible sur laquelle il peut agir ;
- . soit que l'antibiotique ne possède pas la clé lui permettant de pénétrer dans la bactérie et d'atteindre sa cible.

Il y a en général une diminution de la perméabilité ;

- . ou alors que les bactéries secrètent spontanément l'enzyme inhibant l'antibiotique.

L'étude de cette résistance naturelle permet de définir le spectre théorique des antibiotiques.

IV.3. Les résistances acquises

Dans le cas de la résistance acquise, la bactérie ou plutôt la population bactérienne se modifie dans sa constitution et la résistance se révèle à l'occasion de l'antibiothérapie. En effet cette dernière ne développe pas les facteurs de résistance qui préexistaient au sein de la bactérie, mais elle sélectionne les germes résistants en tuant les germes sensibles. Il existe deux types de résistances acquises.

IV.3.1 Les résistances chromosomiques

La résistance chromosomique correspond à une mutation spontanée. Comme toute mutation, elle est rare, stable, de transmission héréditaire, et non induite par l'antibiothérapie. Cette dernière sélectionne les mutants qui seuls se multiplient.

Le mécanisme biochimique de cette résistance chromosomique, est essentiellement lié à la production d'enzymes capables d'inactiver la molécule d'antibiotique.

En clinique le retentissement des résistances chromosomiques est limité (10 à 15 % des résistances acquises). Cependant l'on a remarqué récemment en Europe, l'émergence de nouveaux caractères de résistance qui semblent liés à des mutations ponctuelles de germes "anciens". (10)

En effet en 1985 est apparu en France un nouveau phénotype de résistance aux bêta-lactamines parmi des souches de *K. pneumoniae* et plus récemment chez *E. coli* et *Citrobacter freundii* ; ceci est dû à l'apparition de mutants de pénicillinases (TEM3 - TEM4 - TEM5...) dont les séquences peptidiques dérivent de celles "d'anciennes" pénicillinases de type TEM, par plusieurs mutations ponctuelles.

Ces mutations seraient responsables de l'élargissement du profil de substrat des "anciennes" pénicillinases TEM en augmentant l'affinité et/ou la cytolyse de ces enzymes pour les céphalosporines de nouvelles générations.

IV.3.2. Les résistances extrachromosomiques ou plasmidiques

Elles sont aujourd'hui en cause dans près de 50 % des résistances acquises. Le facteur de résistance est ici le plasmide qui est

constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin. Le plasmide est porteur d'informations (gènes) susceptibles d'entraîner l'apparition dans la bactérie de diastase antagoniste d'un ou de plusieurs antibiotiques. Il se divise en même temps que la bactérie et est à même de se transmettre indépendamment de la reproduction, de la bactérie résistante à une bactérie sensible de façon épidémique.

La résistance plasmidique affecte essentiellement :

- les bactéries à gram négatif, surtout les enterobactéries entre lesquelles la transmission se fait par simple contact ;
- les staphylocoques où la transmission est plus lente et nécessite la présence d'un bactériophage.
- Les enterocoques, pseudomonas, hémophilus... (de façon plus rare).

Elle est révélée par les antibiotiques susceptibles de sélectionner dans une population donnée, les porteurs de plasmides par destruction des non-porteurs.

Le mode de transmission du facteur de résistance par simple contact ou par l'intermédiaire d'un bactériophage est à l'origine des résistances multiples apparaissant même chez les germes qui n'ont jamais été en contact avec l'agent antibactérien.

Cependant l'étendue des transferts d'information génétique observés dans les conditions naturelles ne semble pas connaître de limites puisque des gènes de résistance spécifique des cocci à gram positif ont été récemment mis en évidence chez ^{des} bactéries à gram négatif. (10)

Ce phénomène de transfert "hétérogramique" était jusque là inconnu. Plusieurs transferts de ce type ont été détectés parmi lesquels nous citons quelques uns :

- le gene de résistance α ph A3', jusqu'ici confiné aux cocci gram positif et codant pour une phosphotransférase (APH (3') III) qui modifie le radical hydroxyl en 3' de la Kanamycine, a été détecté chez *N. gonorrhoea* et *Gardnerella vaginalis* (18).

Le processus de ce mode de transfert n'est pas élucidé, mais les résultats des différentes études entreprises suggèrent une conjugaison suivie éventuellement d'une transposition pour recombiner le plasmide conjugatif (schéma) (10)

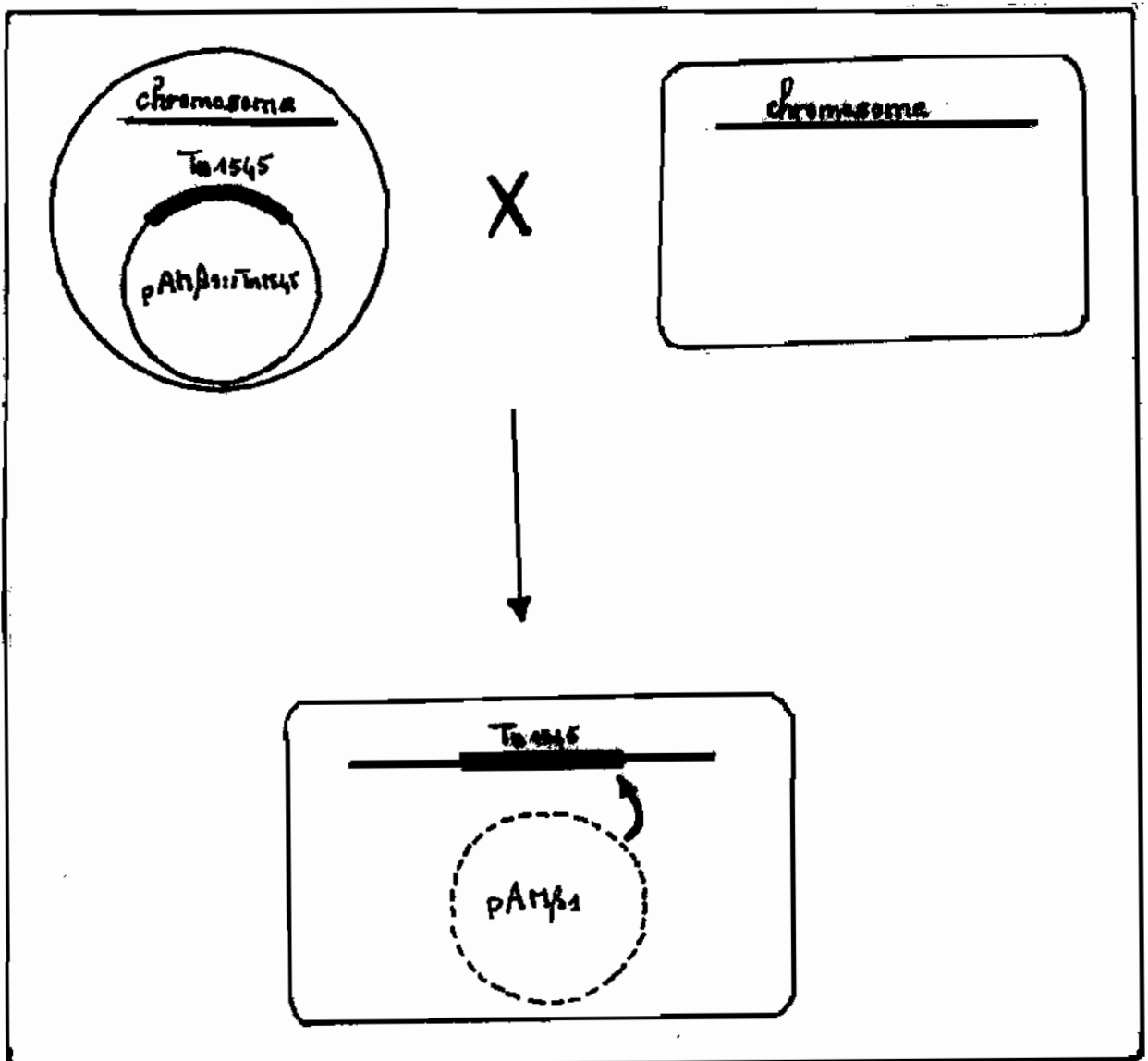


Fig 1

Fig1: Mécanisme potentiel de transfert hétérogramique ; un plasmide conjugatif de cocci à gram positif qui pourrait être apparenté ^{Qu} au plasmide de streptocoques pAMbl est porteur d'un transposon comme par exemple Tn 1545. Le transfert de ce plasmide à une bactérie à gram négatif est suivi de la transposition de Tn1545 dans le chromosome de la bactérie réceptrice et de la perte du vecteur "suicide" issu des cocci à gram positif (10).

Conclusion

La progression des résistances bactériennes est un fait permanent qui ne s'aurait dans l'avenir épargner les nouveaux antibiotiques ; et avec les nouveaux aspects de cette résistance, il est à craindre que la majorité des bactéries pathogènes soient résistantes à tous les antibiotiques.

Ces observations soulignent la nécessité de trouver de nouvelles molécules plus sûres et plus efficaces et d'adopter une nouvelle stratégie de lutte.

V. Associations d'antibiotiques (42)

V.1. Intérêt et inconvénients

En pratique courante, l'antibiothérapie par association d'antibiotiques est généralement proscrite. En effet l'intérêt de cette association n'est pas toujours justifié et il est souvent difficile de vérifier in vitro la synergie des antibiotiques associés.

Cependant le choix d'associer des antibiotiques dans le traitement d'une infection bactérienne est essentiellement guidé par des buts précis :

- obtenir un spectre antibactérien plus étendu, soit dans les

infections polymicrobiennes, soit surtout lorsque le diagnostic microbiologique exact n'est pas établi et plusieurs espèces bactériennes peuvent être en cause.

- Eviter la sélection de mutants résistants lors d'une monothérapie, argument important et surtout valable pour le bacille tuberculeux nécessitant une polychimiothérapie.

- Diminuer le risque toxique en diminuant la posologie et en associant deux antibiotiques synergiques, lorsque le micro-organisme ne peut être inhibé que par des doses très élevées de l'une ou de l'autre antibiotique isolément.

- Obtenir éventuellement un effet de synergie dans une infection monomicrobienne.

Néanmoins chacun de ces arguments mérite certaines critiques : les associations d'antibiotiques comportent des inconvénients dont les principaux sont :

- L'augmentation des effets adverses, en particulier des réactions d'hypersensibilité, mais aussi des effets toxiques lors que le point d'impact de la toxicité est similaire pour les 2 antibiotiques :

exemple : des accidents rénaux graves ont été rapportés lorsque cefalotine et gentamicine sont associés à fortes doses même à l'absence d'affection rénale préalable

- L'émergence de souches multirésistantes :

exemple : souches d'entérobactéries porteurs de facteurs de résistances plasmidiques.

- La possibilité d'un effet antagoniste sur une espèce bactérienne donnée responsable de l'infection.

- L'augmentation du coût de l'antibiothérapie.

V.2. Règles d'utilisation pratique

Certaines de ces règles sont impératives et connaissent peu d'exceptions.

- Ne pas prescrire une association comportant plus de deux antibiotiques.

- Chaque produit doit être introduit avec sa propre posologie et on doit tenir compte des résultats susceptibles d'être obtenus.

- Associer deux antibiotiques appartenant à des familles différentes, ayant donc un spectre et surtout un mode d'action distinct.

Il existe cependant de très rares exceptions à cette règle et dont l'intérêt clinique est limité, telles les associations de bêta-lactamines entre elles.

- Dans tous les cas le concours du laboratoire est important pour définir les modalités de l'antibiothérapie.

Il faut aussi savoir que l'association d'antibiotiques est exceptionnelle et absolument proscrite dans les infections courantes.

VI. L'antibiothérapie (12, 2, 15, 7, 30)

L'évolution des maladies infectieuses, l'apparition de nouveaux antibiotiques et les conséquences écologiques et économiques de leur utilisation, justifient que soient régulièrement révisés les concepts de l'antibiothérapie et leur critère de choix.

En effet le but essentiel de l'antibiothérapie est la guérison mais faudrait-il que cette guérison n'affecte pas l'individu et n'entraîne pas une modification de la flore bactérienne facteur de déséquilibre bactériologique.

X Nous nous proposons justement dans ce paragraphe d'énoncer un certain nombre de règles édictées en fonction des différentes tâches que l'on peut accorder à l'antibiothérapie : guérison, dissipation et prophylaxie.

Nous espérons ainsi contribuer à la solution de certains problèmes pratiques du choix et de la prescription d'un antibiotique qui de plus en plus devraient prendre en compte les effets de l'antibiotique sur le système immunitaire. Aussi avons nous songé à aborder en dernier lieu le concept de l'antibiologie qui offre de nombreuses perspectives dans le domaine de la thérapeutique.

VI.1. L'antibiothérapie à visée curative

Son but est de guérir une affection établie, patente plus ou moins définie néanmoins dans ses caractères épidémiologiques, bactériologiques, cliniques.

Cependant cette guérison espérée ne peut être obtenue à n'importe quel prix et nécessite entre autre une antibiothérapie adaptée et dirigée selon un certain nombre de principes, le respect de ses principes constitue le meilleur facteur de succès.

VI.1.1 Choix de l'antibiothérapie en fonction du type d'infection

Deux types d'infections peuvent être individualisées suivant que le germe causal est connu ou non.

- Si le germe causal est connu ou bien s'il existe de fortes présomptions en faveur d'un germe (c'est le cas par exemple de la scarlatine, de la pneumonie franche lobaire, ou d'une angine épythémato pultacée, où le streptocoque est le plus à craindre) : le choix de l'antibiothérapie qui peut et doit être aussi précise

que possible est guidé à l'évidence par cette notion d'étiologie précise jointe à l'expérience du passé.

- Si le germe causal est inconnu, rien ne permet a priori de trouver une étiologie précise sans le secours des examens bactériologiques. C'est par exemple le cas de toutes les infections à germes saprophytes dont la virulence se trouve accrue soit par un déficit général de l'organisme, soit par l'exacerbation locale ou générale de germes saprophytes à l'occasion d'une affection virale chez un sujet apparemment normal.

Dans ces cas, le rôle du laboratoire est primordial et l'antibiothérapie doit être choisie en fonction du prélèvement bactériologique et de l'antibiogramme qui est seul capable de déterminer le meilleur traitement possible.

C'est ici que les principes de choix et d'utilisation d'un antibiotique doivent être au mieux respectés.

VI.1.2. Principes généraux de choix et d'utilisation d'un antibiotique

Le respect de ces principes permet de choisir l'antibiotique qui répond au plus près à ce que l'infection exige et à cela seulement, évitant la sélection des germes résistants et la toxicité, conditions nécessaires pour éviter les problèmes inhérents à l'antibiothérapie.

Ainsi l'antibiotique doit être :

- unique : l'utilisation d'un seul antibiotique est la règle. On évitera ainsi les antagonismes et les surinfections par modification trop importante des flores naturelles. Il faut néanmoins signaler quelques exceptions ; c'est le cas de la tuberculose par exemple où l'on recherche des actions synergiques.

2 - efficace et précise : il faut choisir l'antibiotique pour son efficacité clinique. Le critère de guérison est le meilleur test. La persistance sous antibiotique d'une hémoculture positive ou d'une fièvre implique un échec du traitement, éventuellement son arrêt ou le choix d'un autre produit.

L'antibiothérapie doit être précise et le meilleur antibiotique pour traiter une affection donnée est celui qui a le spectre le plus étroit et l'activité bactéricide la plus intense.

2 - choisi en fonction de la maladie bien sûr, mais aussi en fonction du malade (âge, existence de tare, affection intercurrente...) en tenant compte de la pharmacodynamie de l'antibiotique (mode d'administration, horaire des prises...). Il faudra surtout éviter la prescription standard et s'aider de l'antibiogramme ;

!! 2 - inoffensive : cette ^{innocuité} ~~innocuité~~ est fonction du terrain et doit être appréciée par la recherche des moindres signes d'alarme. D'une façon générale à activité comparable, l'antibiotique le moins toxique doit être toujours retenu.

2 - utilisée à posologie suffisante, pendant suffisamment long temps, en respectant tous les critères d'administration (liés à la pharmacologie) et de surveillance en fonction de la toxicité.

VI.2. Antibiothérapie dissuasive

L'antibiothérapie dissuasive s'oppose à un risque d'infection par un germe bien défini dans ses caractères et sa sensibilité aux antibiotiques. Elle fait appel à une antibiothérapie bactéricide aussi spécifique que possible et ne favorisant pas le développement de plasmide, facteur de résistance transmissible.

L'antibiothérapie dissuasive qui doit être aussi courte que possible s'oppose ainsi à la classique antibiothérapie de couverture actuellement condamnée.

Cette antibiothérapie de couverture avait pour but de protéger un sujet non infecté, mais exposé à un risque hypothétique par l'affaiblissement de ses résistances par une action septique ou par l'hospitalisme.

Cette couverture était par ailleurs effectuée de façon empirique, par un antibiotique à large spectre avec l'espoir de protéger au maximum. Ce caractère aveugle était la première objection que l'on pouvait faire à son sujet, car cette antibiothérapie pouvait masquer ou modifier une infection débutante ou surtout fausser le diagnostic.

VI.2.1 Indications de l'antibiothérapie dissuasive

Deux circonstances particulières font appel à cette antibiothérapie :

- le risque infectieux est précisé et le germe redouté bien défini.

C'est le cas par exemple des infections à streptocoques hémolytiques ou anaérobies facteur d'érysipèle, de scarlatine, de septicémie, en particulier en gynécologie, en traumatologie et chez les brûlés.

On peut rapprocher d'une telle indication, l'antibiothérapie systématique des angines qui constitue en quelque sorte la dissuasion du R.A.A.

C'est le cas également des infections anaérobies facteurs de gangrènes gazeuses à la suite de traumatisme ou d'interventions chirurgicales septiques.

*Rate qui il me
dit que j'ai eu
d'autre antibiothérapie
de conservation ?*

- le risque infectieux est beaucoup moins précis mais toute infection est à craindre.

Il s'agit ici de l'antibiothérapie en chirurgie orthopédique et cardiaque ou lors d'actes infectants chez des sujets fragilisés.

VI.2.2 Conduite de l'antibiothérapie dissuasive

L'attitude thérapeutique est fonction des indications ;

Dans le premier cas où le germe redouté est défini, on a recours à une antibiothérapie efficace et sûre

Exemple : pour les infections à streptocoques hémolytiques ou anaérobies des gangrènes gazeuses la pénicillinothérapie s'impose.

de conservation !!

- Si l'agent infectant potentiel est ignoré comme c'est le cas en chirurgie orthopédique, il faut une antibiothérapie bactéricide intensive qui puisse empêcher la bactériémie per opératoire sans risque de sélection de germes résistants, pendant le traitement.

VI.3. Antibiothérapie prophylactique (15)

Elle est utilisée intentionnellement chez un individu ou un groupe d'individus bien défini pour prévenir un risque infectieux bien déterminé.

Deux situations différentes amènent à faire appel à une antibiothérapie prophylactique :

- lors des épidémies ou endémies, l'apparition d'affections transmissibles graves chez les sujets soumis à un contact.

Exemple : prévention de la méningite cérébro - spinale en milieu scolaire.

- le terrain impose la prophylaxie ;

exemple : prévention des rechutes de R.A.A. chez un ancien rhumatisant où chaque nouvelle infection streptococcique comporte un risque de rechute avec apparition de complication ou aggravation des séquelles cardiaques.

Dans tous les cas certaines règles sont à observer dans l'antibioprophylaxie.

- L'antibiotique doit être spécifique bactéricide avec un spectre le plus étroit possible pour ne pas sélectionner les germes résistants.

- la tolérance doit être bonne : les effets secondaires doivent être minimes ou en tous cas très inférieurs au risque hypothétique infectieux.

- les produits à action prolongée sont plus opérationnels ;
- du fait de la durée du traitement, la voie orale est plus pratique et mieux acceptée.

VI.4. L'antibiologie : nouvelle approche de l'antibiothérapie (22, 23, 36)

La maladie infectieuse est la conséquence d'un déséquilibre entre les capacités de défense de l'organisme et les différents facteurs de pathogénicité d'un germe : déséquilibre en faveur de ce dernier.

L'antibiothérapie en agissant sur le germe (bactéricidie, bacteriostasie) peut permettre au système immunitaire une récupération totale entraînant la guérison.

Il apparaît ainsi que l'évaluation de l'efficacité d'une antibiothérapie doit nécessairement prendre en compte le rôle du

système immunitaire, et il est évident que cette antibiothérapie sera plus efficace chez un sujet à immunité normale que chez un sujet à immunité perturbée.

L'antibiologie en réunissant antibiothérapie et immunologie permet justement cette approche de la maladie infectieuse dans sa globalité en prenant en compte le germe incriminé, l'hôte avec ses défenses et la thérapeutique.

De nombreux travaux ont été consacrés aux effets in vitro des antibiotiques sur certains mécanismes de défense, et ont permis de déceler un certain nombre d'antibiotiques immunosuppresseurs in vitro.

D'autre part à partir d'observations cliniques, on a pu mettre en évidence et démontrer expérimentalement l'action double du cephadroxil * (cephalosporine III) à la fois sur le germe et sur le système immunitaire. Cet antibiotique, outre son action bactéricide, diminue la production T dépendante des IgE de façon indirecte en stimulant certains lymphocytes à activité suppressive (9). Ceci justifie d'ailleurs son intérêt dans les affections respiratoires à répétition de l'enfant, où les IgE constituent le principal facteur favorisant les rhinosinuites allergiques les eczemas surinfectés...

Compte tenu de ces constatations et des perspectives offertes par des travaux en cours, on peut dire que l'antibiologie permettra une nouvelle classification des antibiotiques non plus sous leur seul aspect antibactérien, mais également, selon leur immunopharmacodynamie, et partant le choix à coup sûr d'un antibiotique adapté à la fois à la bactérie infectante et à l'individu infecté

en tenant en compte des modes de réponses immunitaires de cet individu.

RESUME

La stratégie antibiothérapique pour répondre aux exigences d'une démarche scientifique ne doit pas être figée, mais doit être évolutive.

Pour la majorité des infections (à germes connus) le choix de l'antibiothérapie est relativement aisé et avec un nombre limité d'antibiotiques qu'il connaît, le praticien peut faire face à la plupart des infections.

En milieu hospitalier par contre où l'on a affaire à des sujets plus fragiles, la prise en compte des données bactériologiques et pharmacologiques est nécessaire pour le choix de l'antibiothérapie.

Dans tous les cas, le meilleur garant de l'efficacité et de la sécurité demandées à un antibiotique est le respect des règles de l'antibiothérapie et ceci est valable même pour les nouvelles stratégies antibiothérapiques (nouvelles molécules, antibiologie).

Tableau I(48)

NOM COMMUN	NOM DE SPECIALITES	PRESENTATION	INDICATIONS
Pénicilline G	Pénicilline G *	Flacons 1m U 5m U	Infections à cocci
	Nece -Pen *	Flacons 1m U 2m U	G+streptocoques preinocoques, straphylocoques
	Spécilline G *	Cimynines: 250000 U Flacons: 100000 U 200000 U 500000 U 1 et 5 U	sensiblningo- gonocoques , leptospirose syphilis Infecto à anaerobies
Phenoxyméthyl- penicilline ou Penicilline V	Oracilline*	comp 100000 U 1000000 U	Infections à Streptocoques
	Ospen *	Sirop 100000 U Comp 500000 U 1000000 U	R A A Endocardites
	Penorline *	Suspens 250000 U/mesur	Angines
Benzathine Penicilline	* Extencilline	flacons 600000 U 1200000 U 2 400000 U	R A A
Clometocilline	Rixapen *	comp 250 mg 500 mg sirop 0,125mg/ ml	id penicilline G
Phenoxypropyl penicilline	* Brocilline	comp: 250 mg 750 mg	Angines R.A.A
Phenoxypropyla- mide penicillin k	peniplus *	comp 250 mg	Angines R.A.A
Penicilline procaïne	Bipencilline *		id
	Flocilline *		penicilline G

PENICILLINES : GROUPE G (48)

TABLEAU II (48)

Penicilline : Groupe M

Nom Commun	Nom de Spécialité	Présentation	Indications
Méthicilline	Flabelline *	Flacons injec	infecto à staptiglocoques résistants cutanéomuqueuses orc septicomie Endocardite.
	Penistapen *	0,5g - 1g	
Oxacilline	Bristopen *	comp 250 mg flacons: 250mg 500 mg 1 g	Infections à Stapylocoques
Cloxacilline	cloxyphen *	Cellule 250 -	ID
	orbenine *	500 mg capsuls 500 mg flacons 0,5-1g	
Dicloxacilline	Diclocil *	celluls 125 mg 250 mg 500 mg sachets 0,0625 g	Infection à cocci gram positif Staphylocoques
Flucloxacilline Quinacilline Ancilline	Non commercialisé FLOXAPEN		

TABLEAU III (48)

Penicillines : Groupe A

Nom commun	Spécialités	Présentations	Indications	
Ampicilline	Ampicil * Penbritine * Penicline * Totapen * Rosampline * Ukopen *	comp 250-500 mg gélules 250-500 capsuls 250-500 flacons 0,25g 0,50g sachets 125mg	Infecto à cocu gram+ou gram(-) Meningite puru ente et infect à gram(-) sen- sibles	
Epicilline	Dexacilline *	capsules 500mg flacons 0,5 - 1 g	Infections des voies biliaires	
Amoxicilline	Clamoxyl * Bristamox * Hiconcil * Amodex * A-gram *	gelules ou capsules 250 mg 500 mg	Infections Urinans biliaires	
E t e r s d e l A m P i -cilline	Metampicill- ine Hetacilline Pivanpicill- ine Bacampicill- ine	Magnipen * Suvipen * Versapen * Podincil * Pivatil * Penglobe * bacampicine *	comp 500 mg capsules 250 mg flacons 0,25 g 0,51g gelules 500mg flacons 0,5-1g comp 500 mg gelules 350 mg comp 400	Infecto biliaires id
Carbenicilline	Pyopen *	flacon 1,2-5g	infecto à pyocyanique et proteus résis- tants à l'amp- cilline	
Ticarcilline	Ticarpen *	flacon 1-2-5g	id	

TABLEAU IV (48)

DCT	Spécialités	Présentation	Posologie adulte moyenne
1er GENERATION			
Céphalotine	Keflin Céphalotine	Ampoules injectables IM - IV	2 à 4g/j
Céphapirine	Céphaloject	Ampoules injectables IM - IV 0,5-1-2g	1 à 3g/24h
Céphacétrile	Célospor*	Ampoules injectables IM - IV 1g	2 à 8g/24h
Céphadrine	Eckacef* Vélocef*	gélules 0,25 - 0,50g granulés 0,25g sachet 0,125g sachet	1 à 4g/24h 0,25 à 1g/24h 0,125 à 0,5g/24h
Céphazoline	Kefzol* Céfacidal*	Ampoules injectables 0,25g - 0,50g - 1g	1 à 2g/24h
Céphaloridine	Céporine Kéflodin*	Ampoules injectables 0,5 - 1g	1 à 3g/24h
2e GENERATION			
Céfoxitine	Méfoxin*	Ampoules injectables flacon de 1g - 2g IV " de 1g IM	3 à 6g/24h
Céfamandol	Kéfandiol*	Ampoules injectables flacon de 0,5 à 1g	3g/j
Céfuroxime	Curoxime*	Ampoules injectables flacon de 0,25g IM " de 0,75g IV	1,5 à 2g/j adulte 30mg/kg/j enfant

TABLEAU IV

Céphalosporines de 1er et 2e génération

Présentation et posologie moyenne adulte

Céphalosporines de 3e génération

D C I	Spécialités	Présentation	Posologie Adulte moy.
Céfotaxime	Claforan *	Ampoules injectables 0,5g - 1g	2g/24h
Cefmenoxime	Cémix *	Ampoules injectables 0,5 à 1g	
Ceftazidime	Fortum *	Ampoules injectables flacon 0,25-0,50 et 1g	
Ceftizoxime	Cefisox	Ampoules injectables flacon 1g	3g/24h
Cefsulodine	Pyocéfal	Ampoules injectables 0,5g - 1g	4g/j
Céfopérazone	Cefobis	Ampoules injectables 1g	2g/j
Lamoxactam	Moxalactam	Ampoules injectables 1g	2g/j
Ceftriaxone	Rocephine	Ampoules injectables 0,25-0,50 1g-2g	1 à 2g/j

TABLEAU IV bis

TABLEAU V(48) LES AMINOSIDES

Nom Commun	Spécialités	Présentation	Indications
Streptomycine	Streptomycine	Ampoule: 0,5-1g flacon 1g	Tuberculostatique majeur
Dihydrostreptomycine	Dihydrostreptomycine specia Abiocine	Ampoule : 0,5g flacon : 1g	Gastro-enterites enterocolites
	Dihydropantothenique diamant	Ampoule 0,50g flacon 1g	
Kanamycine	Kanamycine bristol	Capsule 0,50g Ampoule 0.50g flacon 1g	Staphylococcie Infecto urinaire Tuberculoses résistant aux autres antibiotiques infecto intestinale
	Kanamycine ThérapiX	Comprimé 0,25g Ampoule 0,50g flacon 1g	
Gentamycine	Gentalline	Ampoule : 10 - 40 - 80 mg	Infecto à germe G- en particulier pyocyaniques. J à staphylocoques penicillino-résistants
Neomycine	Neomycine	Comprimé 250mg	gastro-enterites infectieuses
Paromomycine	Humatin	Comprimé 250mg Ovules 25mg	Infecto et parasitoses intestinales diverses: amibiase infecto vaginales
Spectinomycine	Trobicine	Ampoule IM 2g	Gonococcies

LES AMINOSIDES (suite et fin)

Nom Commun	Spécialités	Présentation	Indications
Framycine	Soframycine	Aérosol pommade	
Tobramycine	Nebcine	INJ IM - IR	ID Gentomycine
Amikacine	Amiklin	IM - (IV-IR)	Infecto à germe G- résistant aux autres amnosides Pyocyaniques
Ribostamycine	Ribomycine		
Lividomycine	Livaline	Ampoule 500mg	germes G- résis- tants aux autres aminosides
Nétilmicine	Nétromicine	Ampoule:IM	

LES CYCLINES

TABLEAU VI(48)

Nom Commun	Sécialités	Présentation	Indications
Tétracycline	Tétracycline Tétracyne Sanglomycine	dragées 250mg " 250mg comprimés 100mg 250mg	Spectre large vis à vis des germes gram(+)et gram(-)
	Sifacycline	comprimés 250mg sachet 125mg	Infections ORL et broncho- pulmonaires.
	Hexacycline	dragées 250mg sirop 125mg	Infection hépa- tobiliaires et méningées
	Abivran Myriamycine	dragée 250mg gélules 350mg	Richettsioses Brucelloses.
Tétracycline glucose oxine	Tétracluxine	gélules 250mg	
Rolitétracy- cline	Transcycline	Ampoule IM 150mg 350mg	Urgence des infections aigues
Oxytétracycline	Terramycine	comprimés 100 - 250mg suppo 500mg flacon IM 100mg flacon IV 250mg	Infections à staphylocoques sensibles
Lymécycline	Tétralysal	gélules 150mg	
Méthylnécycline	Physiomycine	gélules	
Minocycline	Minocine	gélules 100mg	id à tétracycli- ne
Doxycycline	Doxycline Vibramycine Vibraveineuse	gélule 100mg IV	id à tétracycli- ne
Pénimépicycline	Pénétracyne	gélules 250mg Ampoule 500mg	ID

Chloramphénicol et dérivés

Nom Commun	Spécialités	Forme et Dosage	Indications
Chloramphenicol	chloramphé- nicol	dragées : 0,25g suppo : 0,25g	Salmonelloses Méningites suppurées
	Kémicétine Sintomycine	inj. 1g dragées 0,25g	Infections à Staphylocoques penicillino résistants.
	Tifomycine	dragées : 0,25g suppo : 0,25g ampoule : 0,50g	Infection à hémophilus pertussis
Hémisuccinate de chloramphé- nicol	Solnicol	flacon : 1g	id
Thiomphémicol	Thiophémicol	comprimé : 0,25g flacon : 0,75g	id

TABLEAU VII (48)

Macrolides et apparentes

Nom Commun	Spécialités	Présentations	Indications
Erythromycine	Erythromycine	comprimé :200mg	Infections à germe G+
	Propiocrine	comprimé 250mg suppo 150mg sachet 125mg	Infections à staphylocoques Diphthérie
	Erythrocline	comprimé, sirop dragées, pommade	
Triacétyloleandomycine	T.A.O	dragées 250mg " 500mg	Infections à staphylocoques
Spiramycine	Rovamycine	comprimé 250mg " 500mg suppo 500mg-1g	Coqueluche infection à cocci G+
Pristinamycine	Pyostacine	comprimé 250- 500mg	Staphyloccies gonococcies
Virginiamycine	Staphylomycine	comprimé 250mg pommade	Infections à staphylocoques résistants aux autres antibiotiques
Lincomycine	Lincocine	gélules 500mg ampoule 600mg	Infections à G+ Staphylococcies
Clindamycine	Dalacine	gélules 75-150mg	id
Midécamycine	Midécacine	sachet 200mg comprimé 500mg	id

TABLEAU VIII (48)

Les Rifamycines

Nom Commun	Spécialités	Forme et Dosage	Indications
Rifamycine S.V	Rifocine	Ampoule 250mg IM " 500mg IV " 83mg	Infections graves à germes G+(staphylocoque et G- tuberculose
Rifamycine	Rifadine Rimactan	ampoule 300mg	Tuberculose

TABLEAU IX (48)

Antibiotiques polypeptidiques

Nom Commun	Spécialités	Forme et Dosage	Indications
Polymyxine	Polymyxine B	flacon 50mg comprimé 25mg	Gastro.ententes à colibacilles et méningite à pyocyaniques
Colistine (sulfate)	Colimycine	comprimé: 250.000 U 1500.000 U flacon 500.000 U 100.000 U	Infections à germes G-, E wli ,pyocyanique Infections urinaires Septicémies Infections locales otites sinusite à G- Diarrhées à colibacelles
Polymyxine B Méthylène Sulfonate Lactamide A.p.m.s	Apesporine Arexyxine	Injection IM - IV	id à Polymyxine B

TABLEAU X (48)

Sulfamides : Pour les les infections générales

Nom Commun	Spécialités	Forme et Dosage	Indications
a) Composés à élimination rapide			
Sulfa = S			Infections ORL
S. mérazine	Solumedine	ampoule 1g	Pneumopathies
S. pyridine	Degagan	comprimé 0,50g	aigues pneumo-
S. Thiazol	Thiazomide	" 0,50g	nies à pneumo-
S. diazine	Adiazine	" 0,50g	coques.
S. furazol	Gantrisme	ampoule 2g	Méningites sup-
		comprimé 0,50g	pirrées
S. proxyline	Dasulfine	comprimé 0,75g	
b) Composés à élimination lente			
S. méthoxydrazin	Beyrena Kiron	comprimé: 0,50g	Sinusites et
S. moxol	Justamil	" : 0,50g	infections pro-
S. diméthoxine	Madribon	" : 0,50g	longées ou réci-
S. métamidine	Télémid	" : 0,50g	divantes des
S. méthoxy-pyri-	Sultiréne	comprimé: 0,25g	voies respira-
dazine		ampoule : 0,50g	toires urinaires
S. méthopyrazine	Kelfine	comprimé: 0,50g	
c) Association sulfamide+Triméthoprime			
S. Méthoxazole	Bactrim	comprimé: 0,40g	
+	Eusaprim	: 0,08g	
Triméthoprime	Bactekod	comprimé: 0,10g	
Sulfamides : pour les infections urinaires			
S. Méthoxazole	GANDANOL	comprimé: 0,50g	Infections
S. méthylthio-	RUFOL	comprimé: 0,10g	urinaires
dizal			

TABLEAU XI

SULFAMIDES : pour les infections intestinales

Nom Commun	Spécialités	Forme et Dosage	Indications
S. Guanidine	Guanidan	comprimé: 0,50g	Entérocolites
Succinyl.S. thiazol	Thiacyl	comprimé: 0,50g	Diarrhées estivales
Phtalyl.S.thiazol	Talidine	comprimé: 0,50g	
Salazo.S. pyridine	Salazopyrine	comprimé: 0,50g	

TABLEAU XI (48)

ANTIBIOTIQUES DIVERS

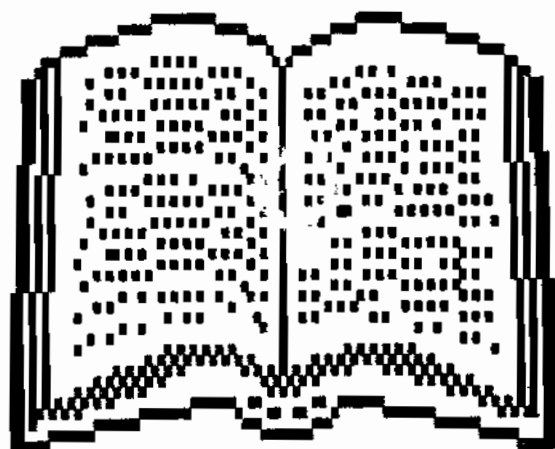
Nom Commun	Spécialités	Présentations	Indications
Audi fusidique	Fucidine	dragées 250mg	Staphylococcies
Novobiocine	Cathomycine Vulcacycline Albacycline		Infections à staphylocoques diarrhées à colibacilles pathogènes. Infections urinaires à proteus
Vancomycine	Vancoline	Perfusion IV	Staphylococcies résistants aux autres antibiotiques
Ristocétine	Spontine		

TABLEAU XII (48)

DEUXIEME PARTIE

PROPRIETES ET INTERET DE LA PENICILLINE V

EN THERAPEUTIQUE ANTI-INFECTIEUSE



Introduction

La pénicilline V est un antibiotique élaboré par biosynthèse par des souches de *penicillium chrysogenum* en présence de l'acide phénoxy acétique, précurseur de fermentation.

La biosynthèse de la pénicilline V a été réalisée aux Etats-Unis par BERHENS en 1948 mais son utilisation en clinique ne s'est justifiée que lorsque l'on a démontré sa stabilité en milieu acide (BRANDL et MARGREITER 1948 - rapporté par F.B. PECK 1955 (27) et donc la possibilité de l'administrer par voie orale.

Des synthèses partielles et totales ont depuis pu être réalisées.

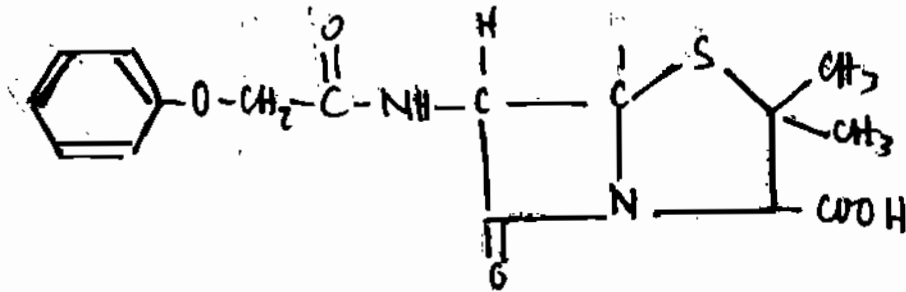
La phénoxyméthyl pénicilline occupe une place de choix dans le contexte de l'antibiothérapie réfléchie. Ses données bactériologiques et pharmacocinétiques, sa bonne tolérance, fournissent en effet les bases d'une prescription rationnelle.

En somme c'est une pénicilline naturelle, utilisable per os, à activité bactéricide et dont le spectre étroit est identique à celui de la pénicilline G dans la mesure où l'administration orale est possible.

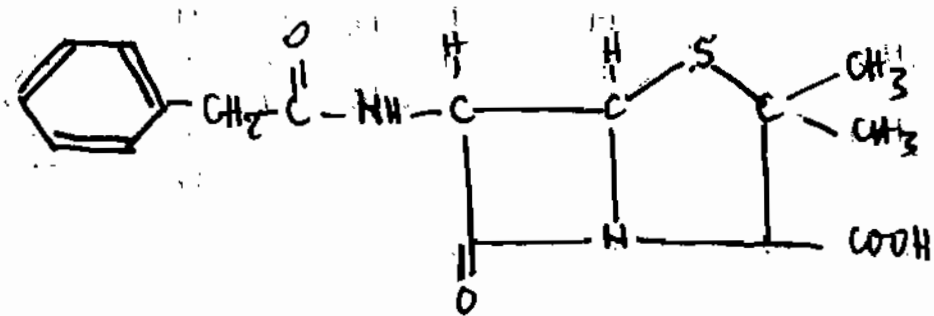
I Chimie de la penicilline V

I.1 Structure chimique

La penicilline V est une penicilline naturelle analogue de la penicilline G de laquelle elle se distingue sur le plan chimique par la présence d'un radical phenoxy méthyl au lieu du radical benzyl.



Penicilline V : formule brute C₁₆ H₁₈ N₂ O₅ S
D.C.I (phenoxy methyl penicilline)



Penicilline G : formule brute C₁₆ H₁₈ N₂ O₄ S

I.2 Propriétés physico-chimiques

La phenoxy methyl penicilline se présente sous forme de poudre blanche pratiquement inodore.

Elle est :

- facilement soluble dans le diméthyl formamide et l'acide acétique.
- Soluble dans le méthanol.
- Assez soluble dans le chloroforme et l'acétone.
- Très peu soluble dans l'alcool à 95°
- Pratiquement insoluble dans l'eau.

La phénoxy méthyl penicilline se trouve dans différentes spécialités médicamenteuses sous différentes formes qui sont.

- La phénoxy méthyl penicilline ou penicilline V acide (dans ORACILLE * comprimés et sachets)

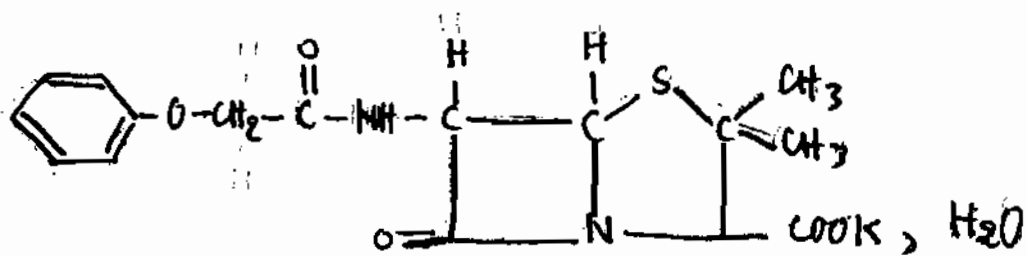
formule brute : $C_{16} H_{18} N_2 O_5 S$

Formule développée : voir page suivante

- la phénoxy méthyl penicilline, sel, de potassium (dans OSPEN*) .

formule brute : $(C_{16} H_{17} N_2 O_5 S K) H_2O$

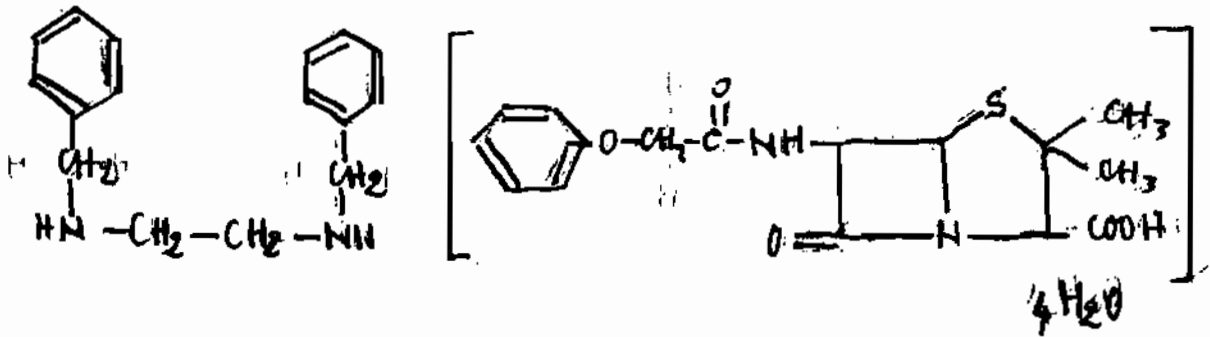
Formule développée



- La phénoxy méthyl penicilline, sel de benzathéne (dans ORACILLINE* sirop suspension)

formule brute : $(C_{16} H_{20} N_2) (C_{16} H_{18} N_2 O_5 S)_2 4H_2O$

formule développée



II - Propriétés pharmacologiques

II.1 Mécanismes d'action (30) (39) (49)

Comme toutes les Bêta lactamines la penicilline V agit sur la bacterie en phase de croissance en inhibant la synthèse du peptidoglycane qui constitue la paroi, par action sur des proteines cibles réceptrices.

Cette synthèse de la paroi bactérienne se fait schématiquement en trois étapes : Fig : 1 et 2.

- 1ère étape : formation de l'unité de base UDP, N acetyl muramyl pentapeptide à l'intérieur de la cellule.

- 2e étape : passage à l'extérieur de la cellule de ce glycopentapeptide à l'aide d'un transporteur lipidique, et formation de liaisons covalentes avec les éléments pré-existants de la paroi.

- 3e étape : réaction de transpeptidation qui permet la formation de ponts peptidiques entre les chaines latérales pentapeptides des molécules linéaires de peptidoglycane.

C'est cette dernière étape qui est bloquée par les bêta lactamines.

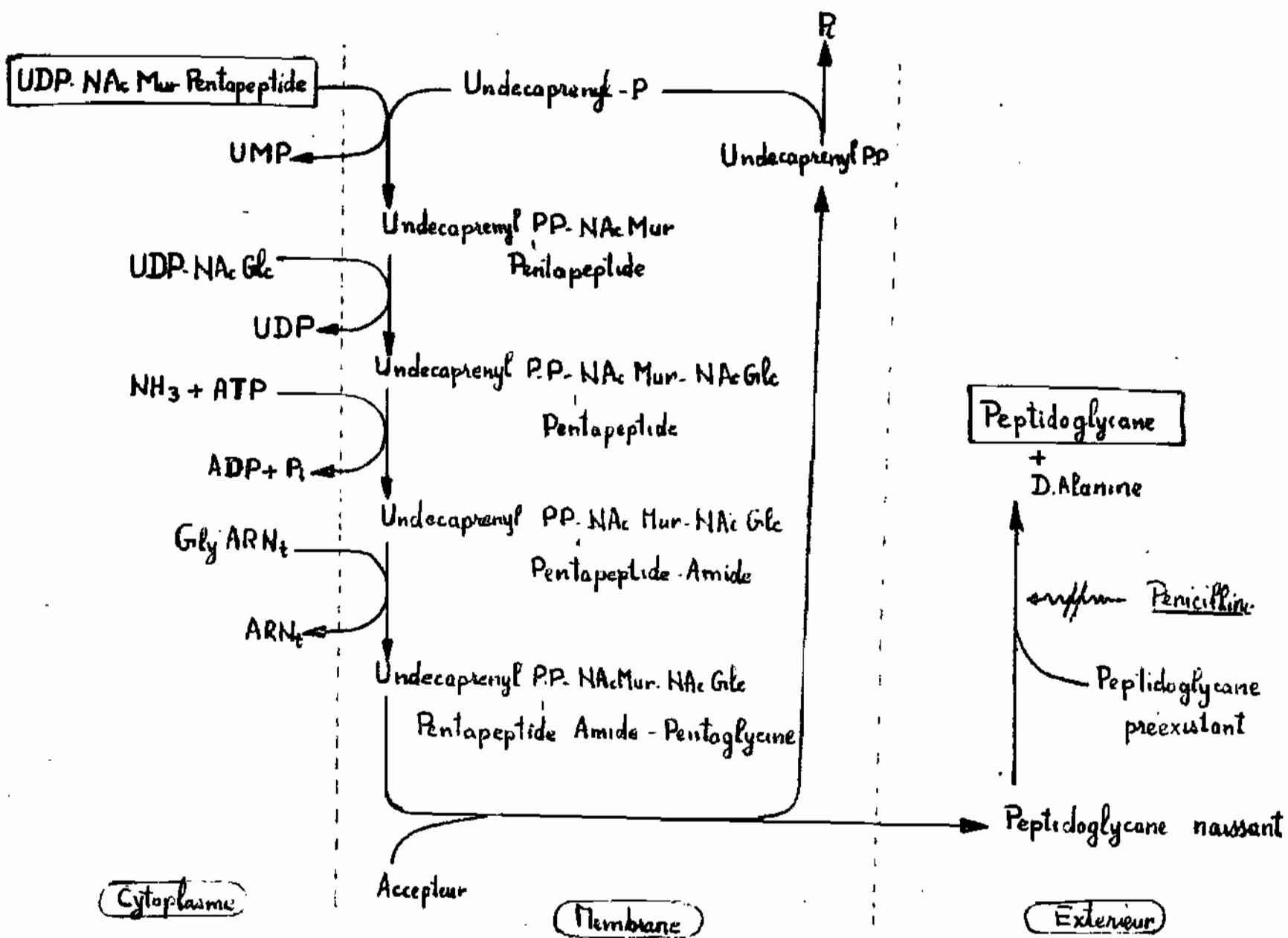


Fig: 1 Etapes de la synthèse de la paroi bactérienne chez *Staphylococcus aureus* (39)

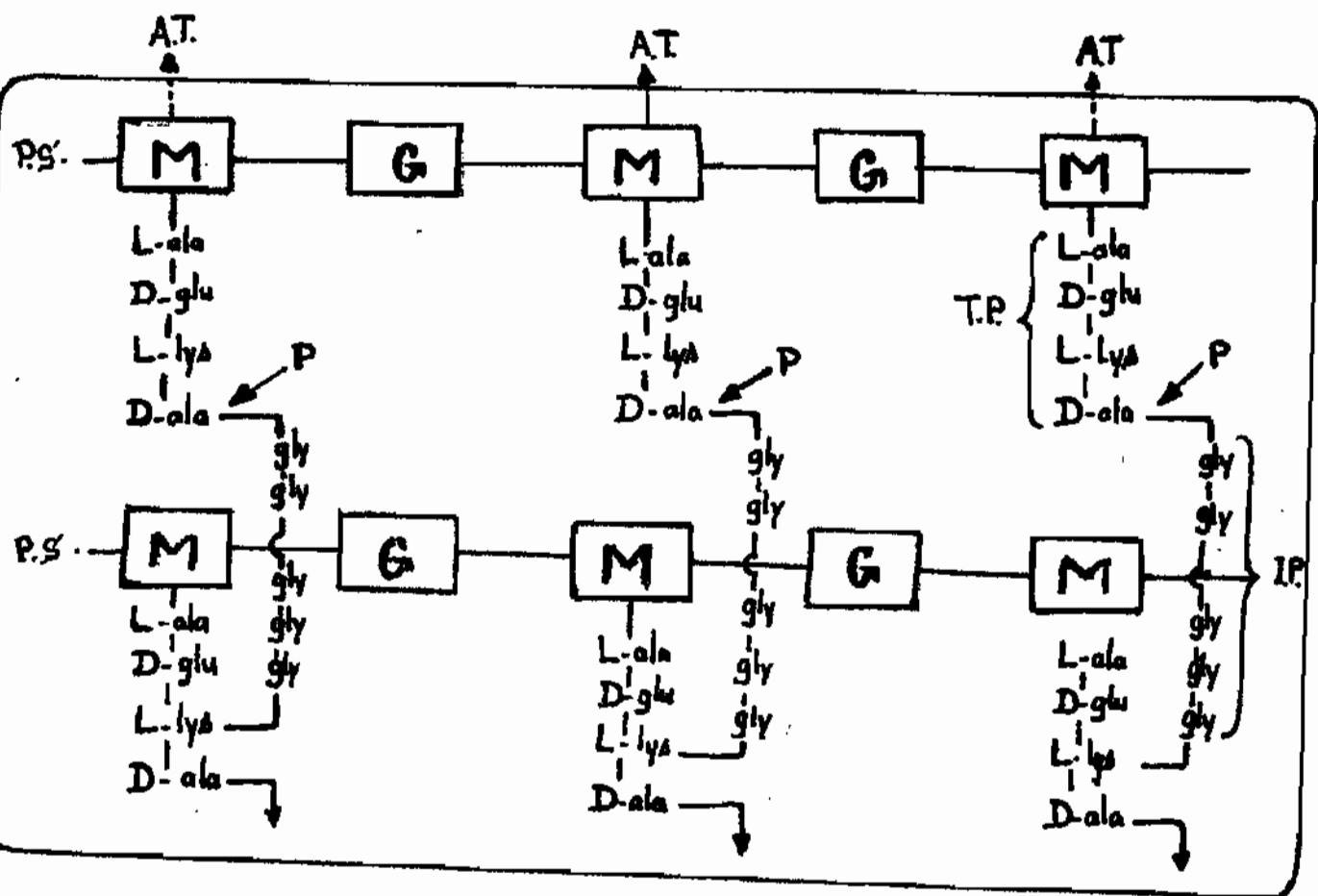


Fig. 2 Structure du glycopeptide de *Staphylococcus aureus*

M: acide N acetyl muramique

G: N acetyl glucosamine

T.P: tetrapeptide

I.P: pont interpeptidique

P: site d'action de la penicilline et des autres bêta Lactamines (inhibition de la formation des ponts interpeptidiques.)

P.S. chaîne polysaccharidique

A.T: acide teichoïde.

En effet les bêta lactamines se fixent sur des proteines ci-
bles réceptrices appelées P.B.P (pénicillin binding proteins) et
cette fixation va entraîner des modifications morphologiques
variées en fonction des espèces bactériennes et du type de bêta
lactamine. Il en résulte une fragilité vis à vis des gradients
transpariétaux et une lyse plus ou moins rapide de la bactérie.

Ces P.B.P sont situées au niveau de la membrane interne
cytoplasmique. Elles sont spécifiques et essentielles à la
viabilité cellulaire bactérienne et ont une activité
transpeptidasique (pour les P.B.P 1a, 1b, 2 et 3 de E. coli) ou
carboxy peptidasique (pour les P.B.P 4, 5 et 6 de E. coli).

La fixation de la pénicilline sur les P.B.P empêche par
inhibition de l'activité transpeptidasique, la séparation de
l'alanine terminal du pentapeptide et son incorporation dans le
mucocomplexe pariétal au niveau de la glycine terminale de la
chaîne pentapeptidique latérale.

Cette inhibition de l'activité mureine transpeptidasique
constitue le mécanisme fondamental, mais est insuffisant pour
expliquer par exemple, le phénomène de tolérance à la
pénicilline, observé chez certaines bactéries gram positif. Ce
phénomène semble dû à une altération de la mureine hydrolase qui
joue un rôle essentiel dans l'autolyse bactérienne.

Il apparait ainsi que l'inhibition de la synthèse de la paroi
bactérienne pour être traduite en mort de la cellule par lyse de
la bactérie, en plus de la rupture mécanique doit être complétée

par la mise en jeu des systèmes autolytiques de la bactérie qui ne sont fonctionnels qu'en phase active de la croissance.

II.2 Spectre d'action

La phénoxy méthyl pénicilline est un antibiotique bactéricide qui a le même spectre in vitro que la pénicilline G, particulièrement vis à vis des germes des groupes streptococcus, pneumococcus et staphylococcus.

Schématiquement, la pénicilline V est active sur :

- les cocci gram positif : Streptococcus et Staphylococcus
- les bacilles gram positif : Corynebactérium diphteriae
- les cocci gram négatif : Gonocoques et Méningocoques
- les tréponèmes
- les anaérobies (clostridium, fusobactérium)
- les leptospires, listeria, monocytogenes

Le tableau I donne les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sur différents germes, des pénicillines V et G et d'autres pénicillines semi - synthétiques.

La comparaison de l'action des pénicillines sur les streptocoques met en évidence un pouvoir bactéricide plus élevé pour la pénicilline V. Donc le streptocoque est le germe sur lequel la pénicilline V a une plus grande activité.

Tableau 1 : Sensibilité des bactéries aux pénicillines:CMIlines : CMI(µg/ml) entraînant une bactériostase complète (30)

	Peni B1 benzyl penicil	Peni Propicil phenoc -line	Propicil -line	Phenbeni cilline	Ampicil line	Methicil -line	Cloxacil -line
1°/ Germes hautement sensibles							
Staph. aureus †	0.03	0.03	0.06	0.125	0.06	2	0.125
Strepto. pyogenes	0.015	0.015	0.03	0.03	0.03	0.125	0.06
Strepto. pneumoniae	0.015	0.015	0.03	0.015	0.06	0.25	0.25
B. anthracis	0.008	0.015		0.06	0.06	0.125	0.5
Cl. welchi	0.06						
Ness. gonorrhoeae	0.015	0.03	0.125	0.125	0.125	0.06	0.5
Ness. meningitidis	0.03	0.125		0.125	0.06	0.25	0.5
Ness. catuhalis	0.03	0.125		0.125	0.015	0.25	1
2°/ Germes faiblement sensibles							
Strepto. faecalis	2	4		4	2	32	32
M. influenzae	1	4		4	0.25	2	16
Salmonella spp	6	128		128	2		250
Salmonella thyphi	4	64		64	1		250
Shigella spp	16	64		64	4		128

† . non sécréteur de pénicillinases

Parmi les germes gram négatif certains comme *Hémophilus influenzae* et *Neisseria* sont sensibles à la pénicilline V, mais cette activité est inférieure à celle de la pénicilline G et de l'Ampicilline.

En pratique, bien que ce soit théoriquement possible, il ne semble pas que l'action de la pénicilline soit entachée d'un risque important de résistance acquise.

En effet, il n'existe pas jusqu'ici d'évolution vers la résistance des germes habituellement sensibles à la pénicilline V et en particulier des *Streptocoques B* hémolytiques.

La pénicilline V garde la même activité sur les souches de streptocoques isolées en 1971 que sur les souches antérieurement isolées (30).

De plus en raison de son spectre étroit n'atteignant pas les enterobactéries (germes constitutionnellement résistants à la pénicilline) elle n'est pas à même de sélectionner des germes porteurs de plasmides et donc d'entraîner l'apparition de résistances transmissibles (4).

III Propriétés pharmacocinetiques

(3) (20) (32) (37) (44)

III.1 Absorption

L'absorption est bonne ; chez l'homme tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que la pénicilline V administrée per os donne dans le sang une concentration supérieure à celle de la pénicilline G per os et au moins égale à celle de la pénicilline G intra musculaire (figure 3).

Ceci est dû au fait que la pénicilline V n'est pas détruite par l'acidité gastrique contrairement à la pénicilline G (figure 4).

L'absorption de la pénicilline V, est rapide et se fait au niveau de la portion supérieure du duodenum (en moyenne 50 %).

Elle est légèrement diminuée par la prise concomitante d'aliments.

Les concentrations actives vis à vis de certains germes sensibles (streptocoques, pneumocoques, meningocoques) sont atteintes dans l'heure qui suit l'administration de 200.000 UI et se maintiennent pendant plusieurs heures.

III.2 Liaisons proteiques

La pénicilline V circule, liée à la fraction albumine et globuline. La fixation proteique de la pénicilline V est supérieure à celle de la pénicilline G. Certains auteurs rapportent une fixation de 80 % pour la pénicilline V et 60% pour la pénicilline G (37), tandis que BAER (3) rapporte une fixation de 60 à 90 % pour les deux antibiotiques.

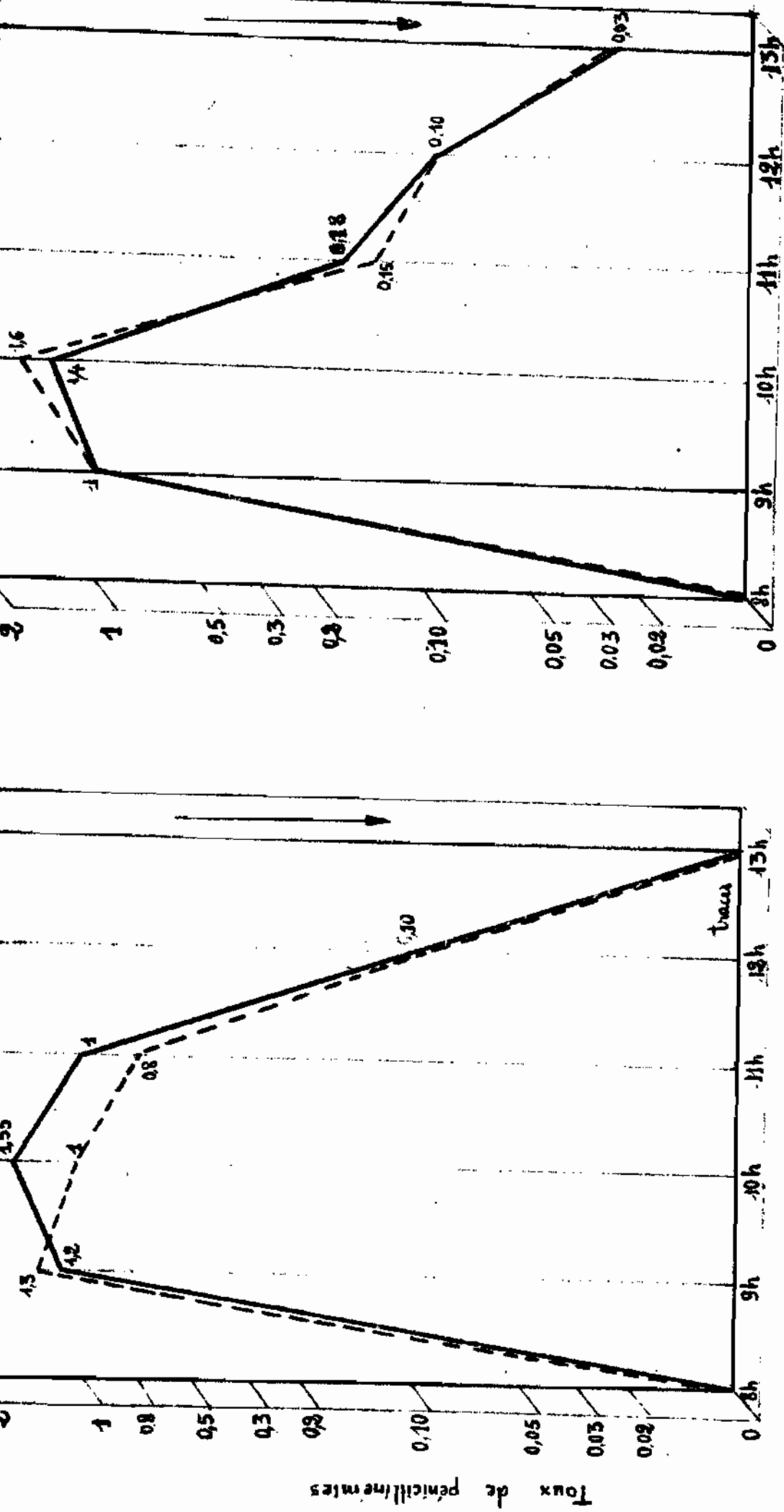


Fig: 3 Comparaison entre une dose unique de 500.000 U de pénicilline G (---) en injection i.m. et de pénicilline V per os (—) (D'après RA MARQUEZY et coll. "Interet de la Penicilline V par voie buccale en pédiatrie" (société de pédiatrie mai 1956) (27))

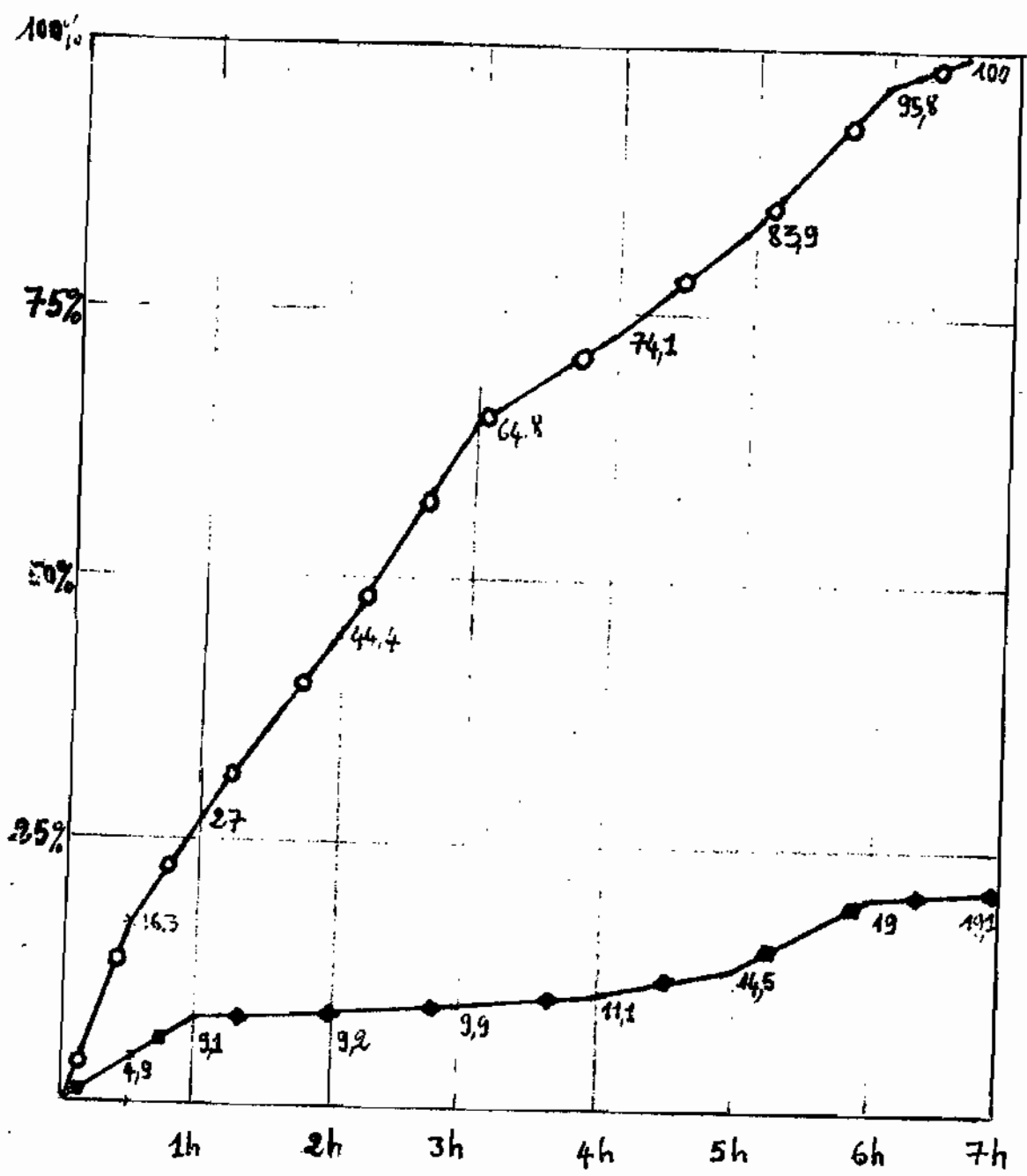


Fig: 4 Stabilité comparée en milieu acide (pH 2,8) de la Pénicilline G et de la Pénicilline V
 Pourcentage de destruction des Pénicillines en fonction du temps (30)

III.3 Distribution dans les tissus

La diffusion est rapide et la concentration tissulaire peut atteindre 58 % de la concentration sérique. La distribution de la pénicilline V est satisfaisante dans le tissu amygdalien, le muscle, les poumons, les liquides interstitiels. Les concentrations dans le L.C.R, les méninges et le cerveau sont médiocres.

La pénicilline V passe la barrière placentaire et les concentrations du sang foetal et du liquide amniotique atteignent 25 à 50 % de la concentration maternelle. Ceci n'interfère pas avec le développement embryonnaire, mais expose l'enfant à des accidents allergiques éventuels.

Il semble que les concentrations tissulaires soient légèrement supérieures pour la pénicilline V par rapport à celles de la pénicilline G.

Le volume de distribution estimé par SPITZY (44) est de 0,81 ml/g de poids corporel.

III.4 Biotransformation et élimination

La pénicilline V subit un métabolisme important puisque 56 % de la molécule est métabolisée après administration orale, alors que la pénicilline G l'est plus faiblement (20% après administration intra musculaire) (37).

Le métabolite majeur est l'acide pénicilloïque généré par ouverture du cycle bêtalactame. Des variations individuelles importantes d'élimination de l'acide pénicilloïque suggèrent qu'il

s'agit d'un mécanisme enzymatique, plutôt que d'une hydrolyse spontanée.

La pénicilline V comme les autres pénicillines subit une élimination urinaire prédominante (78 % dont la majeure partie par sécrétion tubulaire contre 5 à 20% au niveau biliaire). Cette élimination se fait rapidement après absorption; la demie - vie est voisine de 35 mn.

La clearance rénale de la pénicilline V est de 1157,4 ml/mm alors qu'elle n'est que de 658,1 ml/mm pour la pénicilline G. Donc la posologie peut être augmentée si nécessaire sans risque de voir apparaître une toxicité sauf en cas d'insuffisance rénale importante.

III.5 Interférences médicamenteuses

En pratique la pénicilline V n'est ni antagoniste, ni potentialisatrice d'aucun autre médicament.

Elle peut être prescrite à la femme sous contraceptifs oraux (20).

En cas d'associations d'antibiotiques on a observé que

- certains sulfamides (sulfa méthoxy pyridazine, sulfisoxazole) potentialiseraient l'effet antibiotique de la pénicilline V.
- la néomycine diminue de façon importante l'absorption gastro intestinale de la pénicilline V et peut donc gêner son activité.
- le probénécide, la phénylbutazone, l'aspirine entrent en compétition avec la pénicilline V au niveau des sites de fixation proteique et en augmentant la fraction libre; ces produits la potentialisent. De plus le probénécide ralentit l'élimination par compétition au niveau de l'excrétion tubulaire.

IV Absence de Toxicité et Tolérance clinique
de la pénicilline V(41) (20) (32)

IV.1 : Absence de Toxicité

La pénicilline V comme toutes les Bêta lactamines, est un antibiotique atoxique, puisqu'elle agit seulement au niveau de la paroi bactérienne formée de mureine, molécule originale qui n'existe dans aucun organisme vivant du monde animal. Par conséquent

- l'action thérapeutique de la pénicilline V respecte le métabolisme des cellules vivantes de l'organisme. De plus les études de NICOL et SEWELL (41) ont montré que la pénicilline V est sans influence sur l'activité phagocytaire du système reticulo - endothélial.

- la pénicilline V peut être prescrite à la femme enceinte ou allaitante (32).

- la posologie de la pénicilline V peut être augmentée si nécessaire sans risque de voir apparaître une toxicité. Chez le sujet à fonction rénale normale une posologie journalière de 8 millions U.I. de pénicilline V est administrée sans aucun risque toxique durant plusieurs semaines (32).

La pénicilline V peut être obtenue très pure car elle se laisse précipiter par les acides qui détruisent toutes les autres pénicillines. Le danger de manifestations allergiques est ainsi fortement réduit. Cependant comme toute pénicilline la pénicilline V expose :

- à une éventuelle réaction d'Herxheimer en cas d'infection à spirochetes.
- à d'éventuelles réactions, allergiques, mais leurs incidences sont parmi les moins élevées de toutes les pénicillines (0,3 %) (figure 5).

Il s'agit essentiellement de manifestations cutanées dont l'apparition nécessite l'arrêt du traitement. Toute fois la possibilité de voir apparaître des réactions anaphylactiques sévères n'est pas exclue. Donc le patient doit être soigneusement interrogé avant tout début de traitement par une bêta lactamine (20) d'autant plus qu'on a des réactions allergiques croisées entre pénicillines et céphalosporines, dans environ 15 % des cas.

IV.2 : Tolérance clinique

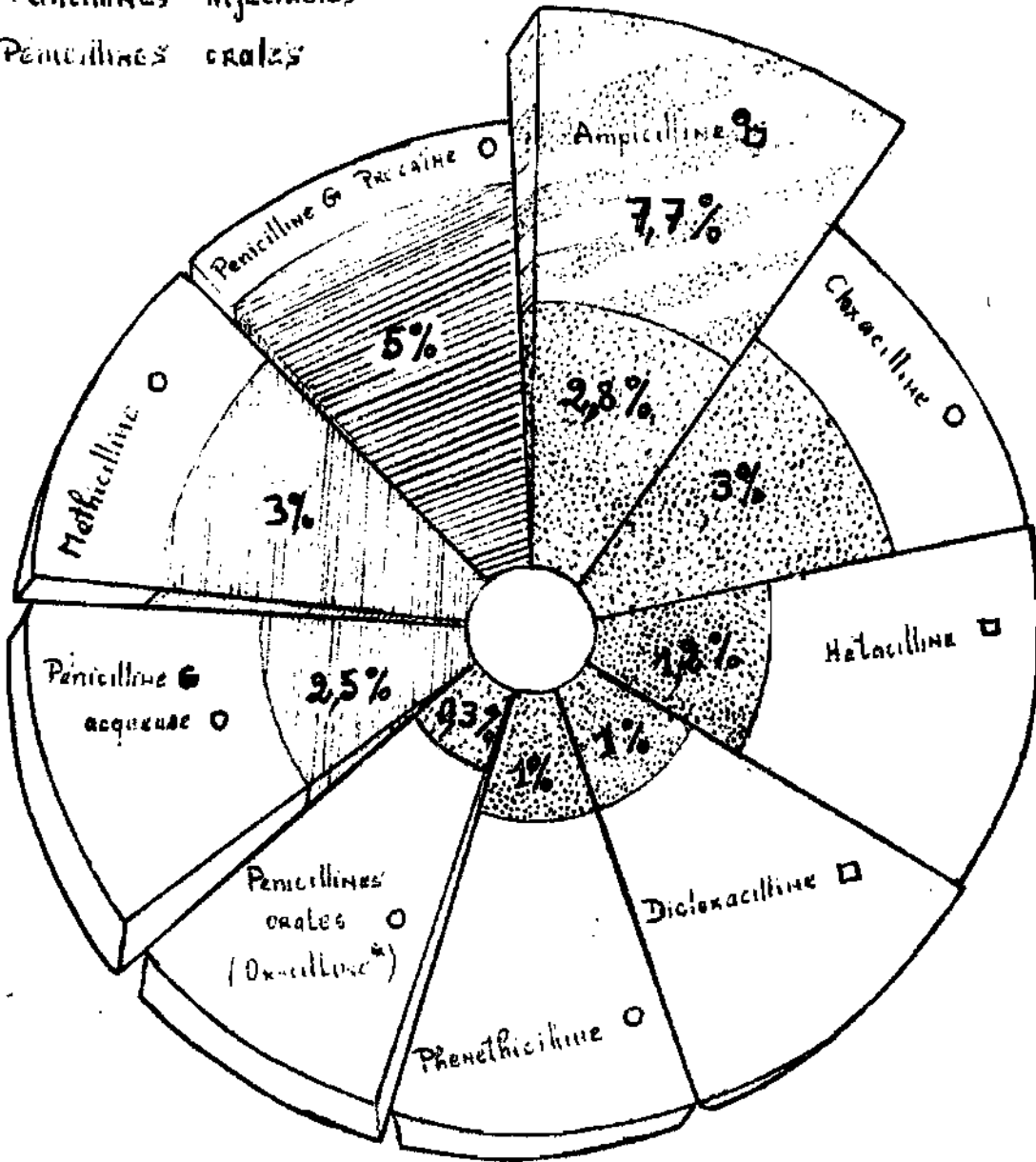
La tolérance au traitement par la pénicilline V est en général excellente.

En effet la pénicilline V n'occasionne que très rarement des troubles digestifs. Grâce à son spectre étroit, elle ne modifie pas la flore intestinale normale du colon. De plus de nombreuses bactéries intestinales sécrètent de la pénicillinase qui détruirait rapidement la pénicilline qui parviendrait à ce niveau.

Fig: 5 ALLERGIE ET PENICILLINOTHERAPIE

• Variable suivant les auteurs de 2,8 à 7,7%

- ▣ Penicillines injectables
- ▢ Penicillines orales



□ D'après S. Shapiro et coll. (42)
 Eruptions cutanées avec l'Ampicilline
 et autres pénicillines
 Lancet 1969 - 2 - 969 972

○ D'après V. Vie-Dupont et coll. (69)
 "Quelques accidents des antibiotiques
 fongiques Prugis in pathologie
 infectieuse."
 Flammarion edit, Paris 1967.

V Efficacité et indications habituelles
de la pénicilline V

Les principales indications de la pénicilline V procèdent de son activité bactéricide et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Elles tiennent compte des données bactériologiques et cliniques sur le médicament et de la place privilégiée qu'il possède dans le cadre de l'antibiothérapie réfléchie: (efficacité et sécurité).

La pénicilline V présente en effet un spectre identique à celui des pénicillines G injectables, (voir tableau I).

D'où l'intérêt de son utilisation, surtout en pathologie rhinopharyngée et otitique de l'enfant, où les germes les plus fréquemment rencontrés sont les streptocoques bêta-hémolytiques (angines) les pneumocoques et H. influenzae.

La somme de l'efficacité, de la tolérance et de la place privilégiée dans le cadre de la résistance aux antibiotiques fait que la phénoxy méthyl pénicilline dans ses différentes présentations (ORACILLINE*, OSPEN*, PENORLINE*) répond avec précision aux critères de choix d'un antibiotique.

Les principales indications sont représentées par les infections à germes pénicillino sensibles, plus particulièrement, les infections à streptocoques aussi bien dans leur manifestations précoces que dans les manifestations tardives.

V.1 : A titre curatif

La pénicilline V est tout particulièrement efficace lors des infections à streptocoques des voies aériennes supérieures et de la peau.

V.1.1 : Pénicilline V et angine

(11) (46) (19) (9)

Le streptocoque bêta hémolytique reste le principal agent des angines bactériennes et surtout celui qui demande une thérapeutique précoce si l'on veut prévenir les complications rhumatismales et rénales.

Devant une infection de l'oropharynx chez l'enfant la plupart des auteurs s'accordent pour prévenir les complications éventuelles (46) (19).

Etant donné la fréquence des infections streptococciques qui représentent 90 % des angines bactériennes de l'enfance et de l'adolescence, on doit toujours avoir à l'esprit le risque de survenu des différentes manifestations du syndrome inflammatoire post streptococcique.

C'est pourquoi "toute amygdalite à début brutal dysphagique et fébrile chez l'enfant doit être considérée comme une angine à streptocoque". (46)

Différentes études comparatives (9-46) ont montré que malgré l'intérêt de nouveaux antibiotiques, la pénicilline V reste dans le traitement des infections à streptocoques bêta - hémolytiques le médicament de choix.

De plus la voie orale présente l'avantage d'être indolore et est aussi active que la voie I.M. On observe des taux amygdaliens égaux à environ 50 % des taux sanguins à la 5e heure (19).

V.1.2 Pénicilline V et Otites

Des études bactériologiques conduites aussi bien en Suisse en Suède, aux USA qu'en France ont montré que les Otites à Streptococcus pneumoniae et H. influenzae sont les formes les plus fréquentes (35 % pour S. pneumoniae et 20 % pour H. influenzae) (21).

La pénicilline V garde une place importante dans cette pathologie dans la mesure où les taux obtenus sont suffisants au siège de l'infection. Ainsi sa prescription est recommandée par de nombreux cliniciens, étant donné la fréquence des otites à Pneumocoques.

V.1.3 Pénicilline V et Pneumococcies

Mis à part quelques exceptionnels cas de résistance à la pénicilline (Afrique du Sud, France) S. pneumoniae reste un germe très sensible à la pénicilline V (21).

En outre des études comparatives de la pénicilline par rapport à des céphalosporines, à la lincosamine, ne montrent pas de différence significative entre ces produits aux posologies utilisées chez les sujets porteurs de pneumonies à pneumocoques. La réponse du traitement est rapide avec disparition de la symptomatologie clinique et nettoyage des cultures. (21)

Il en découle que lors d'une infection à pneumocoque telle que pneumonies, sinusites, otites... la pénicilline V orale pourra être utilisée en relais d'une pénicillino - thérapie parentérale qui est surtout destinée au traitement d'attaque.

V.1.4 Pénicilline V et streptococcies cutanées

L'antibiothérapie générale par la pénicilline V est plus rapidement efficace que les traitements locaux isolés lors des infections cutanées à Streptocoques. (13).

De plus, elle a vraisemblablement une action préventive sur la glomérulo-néphrite aiguë, principale complication de l'érysipèle et l'impétigo. (13)

V.2 A titre prophylactique

V.2.1 Pénicilline V et sujets contacts en cas de diphtérie, méningite cérébro-spinale, scarlatine

Au cours de ces différentes infections il est fondamental de traiter les sujets contacts pendant toute la durée du contact avec l'agent infectieux pour parvenir à une éradication complète. La pénicilline V répond avec précision aux principes d'utilisation de l'antibiothérapie prophylactique, et son intérêt dans cette thérapeutique est bien illustré, par l'annulation pratiquement de l'incidence des amygdalites à streptocoques chez de jeunes adolescents en communauté fermée, après administration de 500.000 à 1.000.000 d'U.I. par jour pendant 10 jours (13).

V.2.2 Pénicilline V et rhumatismes articulaires aigus

Chez l'ancien rhumatisant, chaque nouvelle infection streptococcique comporte un risque de rechute avec apparition de

complication ou aggravation des séquelles cardiaques..

Dans les pays occidentaux, le rhumatisme streptococcique est devenu rare chez l'adulte, du fait de l'utilisation systematique de l'antibiothérapie devant toute angine. Les rares cas de R.A.A observés sont en règle générale le fait d'angine non ou mal traitée. (26)

En raison de son activité constante sur le streptocoque hémolytique du groupe A, la pénicilline V est l'antibiotique de choix.

La posologie et la durée du traitement sont variables selon les séquelles laissées par la première crise : 200.000 à 500.000 U.I. par jour :

- pendant un an dans les syndromes post streptococciques mineurs rattachés aux R.A.A.

- pendant cinq ans en cas de R.A.A typiques en prolongeant ce traitement au moins jusqu'à la puberté.

- pendant plusieurs années s'il existe des séquelles valvulaires.

En outre le traitement des angines streptococciques ou de toutes les angines bactériennes par 1 à 2 millions d'unités de pénicilline per os suivant l'âge, pendant une période de 7 à 10 jours, reste la meilleure prévention des crises rhumatismales (4) sévères et des complications graves telles que les cardites rhumatismales graves.

V.2.3 Pénicilline V et prévention de l'endocardite

Chez les valvulaires, lors de toutes agressions bactériennes, en particulier en cas de soins dentaires, la pénicillinothérapie est recommandée.

La pénicilline V administrée 30 à 45 minutes avant extraction dentaire diminue nettement le pourcentage de malades présentant une décharge bactériémique (12 à 14 % contre 26 à 52 % pour les maladies n'ayant pas subi de traitement prophylactique) (5).

V 3. A titre dissuasif

La pénicilline V, lorsque la voie orale est possible, prévient les risques de surinfection streptococcique et de gangrène gazeuse post traumatique. Elle permet aussi de prévenir le risque de surinfection en chirurgie.

En principe une intervention aseptique ne justifie pas l'administration d'antibiotique. Cependant l'intervention peut intéresser une région elle même porteuse de germes anaérobies tels le tube digestif, les organes génitaux féminins, la sphère O.R.L.

V.3.1 Pénicilline V et gynécologie

L'utilisation de la pénicilline V per os, s'est avérée très efficace lors de l'hystérectomie, pour prévenir les infections directement liées à l'intervention.

Des études récentes (16) sur des patientes hystérectomisées, ont en effet montré que la quasi totalité des infections graves

était due à des streptocoques bêta hémolytiques et à des anaérobies.

Le traitement comporte outre la pénicilline V donnée avant hystérectomie, la pénicilline G en perfusion I.V. dès le début de l'acte, et un dérivé nitro 5 imidazolé pour prévenir les infections à bactéroïdes fragilis.

V.3.2 Pénicilline V et ORL.

La pénicilline V, autant que la pénicilline G, est d'un grand intérêt en ORL, et ceci aussi bien dans le cadre de la thérapeutique à visée curative qu'à visée dissuasive.

Ceci est bien illustré dans le traitement systématique de toute angine, qui du reste peut être assimilé à une dissuasion du R.A.A.

De plus l'administration de 1 à 3 millions d'UI selon l'âge avant amygdalectomie, permet une éradication correcte du streptocoque hémolytique A et empêche ainsi sa libération dans le courant circulatoire au cours de l'amygdalectomie. (46) (6).

En Résumé

La phénoxy methyl pénicilline présente un intérêt particulier dans l'antibiothérapie réfléchie car c'est une pénicilline naturelle à spectre étroit, active per os, et pour laquelle il n'existe pratiquement pas d'évolution vers la résistance des germes sensibles.

Elle a un spectre étroit atteignant essentiellement les streptocoques bêta hémolytiques et les pneumocoques qui constituent avec le bacille H. influenzae les germes les plus fréquemment rencontrés en pathologie rhinopharyngée et otitique de l'enfant. Elle présente en outre une activité réelle sur les tréponèmes, les anaérobies facteurs de gangrène gazeuse et les cocci gram négatif.

A ceci viennent s'ajouter l'absence d'évolution vers la résistance des germes sensibles et l'impossibilité de sélectionner des germes porteurs de plasmides, le spectre d'activité n'atteignant pas les entérobactéries.

La pénécilline V résiste au pH gastrique d'où son utilisation par la voie orale qui, malgré une absorption moyenne par rapport à la voie parentérale présente l'avantage d'être mieux tolérée surtout lors des traitements au long cours (prévention R.A.A) .

Elle présente une diffusion tissulaire assez bonne justifiant ses indications dans les infections O.R.L et les infections des parties molles à streptocoques et dans la pathologie liée aux anaérobies; par contre cette diffusion est insuffisante au niveau des méninges.

Complet

total

En plus de la quasi absence d'inocuité de la molécule, son élimination est rapide et complète, par le rein essentiellement ; ce qui autorise une certaine marge de sécurité quant au risque lié à de trop fortes doses.

VI Effets indésirables

Si la phénoxy méthyl pénicilline est très peu toxique, son principal inconvénient réside dans les accidents allergiques qu'elle provoque. L'incidence de ces accidents est minime d'autant plus qu'il s'agit d'une pénicilline orale.

Ces réactions allergiques peuvent être :

- immédiates : choc anaphylactique avec oedème laryngé (observé surtout avec les pénicillines injectables) ou seulement des réactions cutanées (urticaires, prurit).

- retardées : manifestations cutanées rash, prurigineux, urticaires, fièvre, arthralgies.

Ces réactions apparaissent quelques heures à quelques jours après administration et avec prédilection chez les sujets sensibilisés par les pénicillines ou les céphalosporines (allergie croisée).

On a aussi noté des réactions hématologiques réversibles (anémie, agranulocytose, thrombopénie, éosinophilie...).

En outre une administration trop massive de pénicilline peut provoquer une réaction d'herxheimer par lyse intense des tréponèmes chez les syphilitiques.

VII Précautions

- S'informer et tenir compte avant tout traitement de l'absence de réactions antérieures à un traitement par les pénicillines ou les céphalosporines.

- Adapter la posologie en fonction de la créatininémie et de la clairance de la créatinine, en cas d'insuffisance rénale importante.

- Allaitement : la phénoxy méthyl pénicilline passe dans le lait maternel à des taux faibles, mais qui exposent l'enfant à des accidents allergiques éventuels. Donc l'éventualité de la suspension de l'allaitement doit être envisagée.

- Grossesse : la phénoxy méthyl pénicilline traverse la barrière placentaire. Donc elle doit être utilisée avec précaution chez la femme enceinte bien qu'aucune action tératogène ou foetotoxique n'ait été signalée.

VIII Mise en garde

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été exceptionnellement observées chez les malades traités par les pénicillines. Leur administration nécessite donc un interrogatoire préalable.

Devant des antécédents d'allergie typique à ces produits, la contre indication est formelle.

IX Formes et posologie

Phénoxy méthyl pénicilline (DCI) ou pénicilline V

IX.1 Formes

IX.1.1 Comprimés

Sous cette forme on a principalement deux spécialités :

-1o/ Oracilline* : comprimés sécables

-
- * phénoxy méthyl pénicilline (DCI) pénicilline V acide
 - * amidon de blé
 - * lactose
 - * talc
 - * stearate de magnésium
 - * silice colloïdale
-

* boîte de 12 comprimés dosés à 1 000 000

-2o/ Ospen* : comprimés sécables

-
- * phénoxy méthyl pénicilline potassique
 - * amidon de maïs
 - * formaline caseine
 - * polyvidone
 - * essence de girofle
 - * stéarate de magnésium
 - * acide silicique colloïdal
 - * cellulose microcristalline

* boîte de 12 comprimés dosés à 1 000 000 U I soit 12 000 000 U I par boîte.

-30/ Oспен* : comprimés effervescents

* phenoxy méthyl pénicilline potassique

* carbonate monosodique

* acide citrique

* saccharine sodique

* polyvidone

* polyoxyéthylène glycol 6 000

* arôme poire

- Sucre

* boîte de 20 comprimés effervescents dosés à 500 000 U J

IX.1.2 Sachets (oracilliné)

* phénoxyméthyl pénicilline (pénicilline V acide)

* arginine

* lait sec écrémé

* arôme vanille

* saccharinate de sodium

* saccharose.

boîte de 12 sachets dosés 500000 UI de pénicilline V acide par sachet.

IX.1.3 Siroop Suspension (oracilline *)

-
- * phénoxyméthyl pénicilline (sous forme de benzathine pénicilline V)
 - * disulfite de sodium
 - * acide citrique monohydraté
 - * citrate de sodium
 - * gomme adragante
 - * arôme d'abricôt
 - * para hydroxy benzoate de méthyl
 - * para hydroxy benzoate de propyl
 - * jaune orange S'
 - * alcool éthylique à 95o
 - * saccharose
 - * eau purifiée
-

- * sirop suspension à 250000 UI / 5 ml dans flacon de 120 ml.
- * sirop suspension à 500000 UI / 5 ml dans flacon de 120 ml (soit 24 cuillères doseuses) .

IX.2 Posologie et mode d'emploi

La posologie quotidienne doit être fractionnée en 3 ou 4 prises. Les sachets seront administrés après dissolution dans un demi - verre d'eau.

IX.2.1 A titre curatif :

- * chez l'adulte 2 à 4000000 d'UI / jour soit 2 à 4 comprimés à 1000000 UI et 4 à 8 sachets à 500000 .
- * chez l'enfant et le nourrisson 50000 à 100000 UI / kg / jour soit
 - * 1 sachet à 500000 / 5 kg
 - * 2 cuillères doseuses de suspension à 250000 UI / 5 ml / 5 kg
 - * 1 à 2 comprimés 1.000.000 UI
 - * 2 à 4 sachets à 500.000 UI
 - * 4 à 8 cuillères doseuses de suspension à 250.000 UI / 5 ml.
 - * 2 à 3 comprimés à 1.000.000 UI
 - * 4 à 6 sachets à 500.000
 - * 4 à 8 cuillères doseuses à 250.000 UI (5 ml ou 2 à 4 cuillères doseuses à 500.000 / 5 ml) .

IX.2.2. A titre prophylactique :

- Prévention des risques de surinfection streptococcique et gangrène gazeuse post traumatique. en raison de
 - * 3.000.000 d'UI par jour en 3 prises, chez l'adulte.
 - * 1 à 2.000.000 d'UI par jour, chez l'enfant.
- Prévention des rechutes de R.A.A. 200.000 à 500.000 UI par jour sans interruption.
- Prévention de la diphtérie, la scarlatine :
 - .1 à 3.000.000 d'UI par jour, pendant toute la durée du contagé
- Prévention de la méningite cérébro spinale (chez les sujets contact 1 à 3.000.000 d'UI par jour, pendant 5 jours.

Nous avons particulièrement mis l'accent sur les méthodes de dosage qui permettent d'évaluer à toutes les étapes de la vie du médicament le titre en substances actives et en produits de dégradation.

Néanmoins nous avons décrit quelques essais généraux se rapportant à l'oracilline* sirop suspension 100.000 UI/ml dont l'AMM a été récemment octroyée au Sénégal (1985)

Formule centesimale

. Benzathine phénoxyéthyl pénicilline lécithinée	10.000000 ou 5,9g
. Acide citrique monohydraté	0,055g
. citrate de sodium	0,165g
. Disulfite de sodium	0,0015g
. Parahydroxy benzoate de méthyl	0,065g
. Parahydroxybenzoate de propyle	0,013g
. Gomme adragante	0,350g
. Arôme d'abricot	1,500g
. Jaune arangé S.	0,0015g
. Alcool éthylique à 95o	0,050g
. Saccharose	41,742g

NB : L'activité antibiotique de la phénoxyéthylpénicilline est égale à 1696 UI/mg (Merck Index, 10ème ed p.6957)

I Caractères

L'oracilline sirop suspension se présente sous forme d'une suspension relativement visqueuse, de coloration rose saumon clair, ayant l'odeur d'abricot.

II Essais généraux (25) (32) (33)

III densité relative

La densité relative d'20 d'une substance, est le rapport entre la masse d'un certain volume de cette substance à 20°C et a masse d'un égal volume d'eau à la même température.

La densité relative de la suspension doit être comprise entre 1,15 et 1,18.

II.2. Détermination potentiométrique du pH (33)

Le pH de la suspension doit être compris entre 4,0 et 6,0.

II.3. Contenu moyen.

Il est déterminé sur 5 flacons, le contenu moyen par flacon doit être compris entre 115 et 124 ml.

II.4 Essai limitée et identification des

parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle (25)

II.4.1. Principe

C'est un dosage semi quantitatif par chromatographie sur couche mince effectuée dans les conditions suivantes :

phase fixe

gel de silice fluorescent à 254 nm de 250 um

d'épaisseur sur feuille plastique



phase mobile

. ether de pétrole (R) 50 vol
. chloroforme (R) 20 vol
. Acide acétique glacial (R) 5 vol

Révélateur

chlorure mercurique (R) 7g
Nitrite de sodium 4,4g
Eau q.s.p 100ml

II.4.2 Solutions à chromatographier

II 4.2.1. Solution témoin

Elle contient 0,065g de parahydroxy benzoate de methyl et 0,013g de para hydroxybenzoate de propyl dans 100 ml d'alcool (R)

II. 4.2.2. Solution à examiner

Introduire dans un tube à centrifuger de 50 ml environ 11,65g de sirop suspension Ajouter 20 ml d'eau et mélanger; centrifuger à 3000 trs/mn pendant 10 mn.

Introduire dans une ampoule à décanner de 100 ml 15 ml de solution surnageante et 20 ml d'éther (R). Agiter 30 secondes, puis transférer la phase aqueuse dans une seconde ampoule à décanner. Extraire la phase aqueuse de nouveau avec 20 ml d'éther.

Les extraits étherés sont réunis et lavés deux fois avec 5 ml d'eau. Filtrer sur coton et rincer l'ampoule et le coton avec 10 ml d'éther. Evaporer à sec puis reprendre le residu avec 5 ml d'alcool (R)

II.4.3 Mode opératoire

Déposer sur une plaque de gel de silice

- 5 ul de solution témoin
- 5 ul de solution à examiner

Laisser développer dans le solvant sur une hauteur de 15cm environ. Secher la plaque à 100°C

II.4.4 Examen chromatographique

Sous rayonnement U.V, les taches de la solution à examiner doivent être au plus égales, en intensité à celles de la solution témoin et présentent les mêmes Rf

Après pulvérisation du révélateur et séchage à 120°C, les taches apparaissent en jaune brun sur fond blanc dans les 30 mn qui suivent.

III Méthodes d'identification (25) (33)

III.1. Identification de la benzathine pénicilline V par spectrophotométrie

La benzathine pénicilline V présente deux maxima d'absorptions au spectrophotomètre : 268 et 275 nm

Mode opératoire :

Reprendre le culot de centrifugation de l'essai précédent deux fois par 20 ml d'eau en centrifugeant, pour le laver.

Introduire une centaine de mg de ce culot lavé dans une ampoule à décanter de 60 ml ajouter 2 ml d'hydroxyde de sodium 1N

(R), agiter et extraire par 5 ml d'éther (R).

Laisser décanter, soutirer la phase aqueuse et rincer la solution étherée avec 2 ml d'eau. Rejeter l'eau et évaporer la phase étherée dans un cristalliseur.

Reprendre le résidu sec par 5 ml d'acide acétique glacial (R) et filtrer s'il y a lieu. A 2 ml de ce filtrat ajouter 1 ml d'une solution aqueuse de bichromate de potassium à 7p cent (m/V) : il se produit un précipité jaune d'or.

Prélever 20 mg de ce culot, les introduire dans une fiole jaugée de 10 ml et compléter avec du méthanol (R).

La solution ainsi obtenue présente deux maxima d'absorption de 268 et 275 nm.

III.2. Identification du jaune orangé

La mise en évidence du colorant se fait par chromatographie sur couche mince après adsorption sur un mouchet de laine.

III.2.1. Conditions chromatographiques

- phase fixe : plaque de cellulose sur film plastique ,
épaisseur 250 um (plaque prête à l'emploi)

phase mobile:

citrate de sodium 1,65g

Ammoniaque concentrée 20ml

- eauq.s.p 100ml

III.2.2 Solutions à chromatographier

- solution témoin :

contient 0.025g de jaune orangés dans 100ml d'alcool à 50%

- Solution à examiner

Introduire 30ml de sirop et 10 ml d'eau dans un tube à centrifuger, mélanger et centrifuger 10 mn à grande vitesse. Prélever 30 ml de surnageant et les introduire dans un becher de 100ml avec 20ml d'eau et 5 ml d'acide acétique glacial (R). Ajouter un mouchet de laine et agiter avec une baguette de verre en portant à ébullition. Lorsque la solution est presque décolorée retirer la laine, la rincer avec de l'acide acétique glacial (R) diluée à 1% (v/v), puis à l'eau distillée. Essorer la laine entre deux feuilles de papier filtre et l'introduire dans un b cher de 50 ml avec 5 ml d'ammoniaque concentrée (R) diluée à 5% (v/v). Recouvrir d'un verre de montre et porter au bain marie jusqu'à décoloration de la laine. Retirer la laine et évaporer la solution ammoniacale. Reprendre le residu avec 1 ml d'alcool (R)   50%.

III.2.3. Mode opératoire

Déposer sur la plaque de cellulose

- 10 ul de solution temoin
- 10 ul de solution à examiner.

Laisser développer dans le solvant sur une hauteur de 12cm, sécher la plaque à 100 C.

III.2.4 Examen chromatographique

La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, de couleur jaune, est semblable quant à sa position et ses dimensions à celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

IV Méthodes de dosage de la pénicilline V

IV 1o Dosage spectrophotométrique (25)

IV.1.1 Principe

La phénoxyéthylpénicilline en solution méthanolique présente deux maxima d'absorption dans l'ultraviolet (275 et 268 nm). La solution méthanolique est acidifiée par l'acide chlorhydrique 0,1N.

La lecture se fait par rapport à un témoin de pénicilline V.

IV 1.2. Mode opératoire

Peser exactement une prise d'essai de produit (comprimé broyé ou poudre) comprise entre 0,24 et 0,27g.

Dissoudre l'échantillon dans 100,0 ml de méthanol (R).

Reprendre 10 ml de cette solution, ajouter 10 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N et compléter à 100,0 ml avec du méthanol (R).

Déterminer l'absorbance de la solution au maximum d'absorption voisin de 275 nm, par rapport à du méthanol (R) renfermant 10 pour cent (v/v) d'acide chlorhydrique 0,1N

Opérer de la même manière avec une prise d'essai exactement pesée de pénicilline V témoin, comprise entre 0,18 et 0,20g.

IV1.3. Calcul

Le pourcentage de phénoxyéthylpénicilline dans le produit sec est donné par le rapport :

$$\frac{A_e \times p' \times 100 \times t}{A_t \times p (100 - h)}$$

A_e = absorbance de la solution d'échantillon

A_t = absorbance de la solution témoin

t = titre pour cent du témoin de pénicilline V

h = teneur en eau de l'échantillon

p = prise d'essai de l'échantillon, en grammes

p' = prise d'essai du témoin, en grammes.

Ce pourcentage doit être au minimum égal à 65,5%

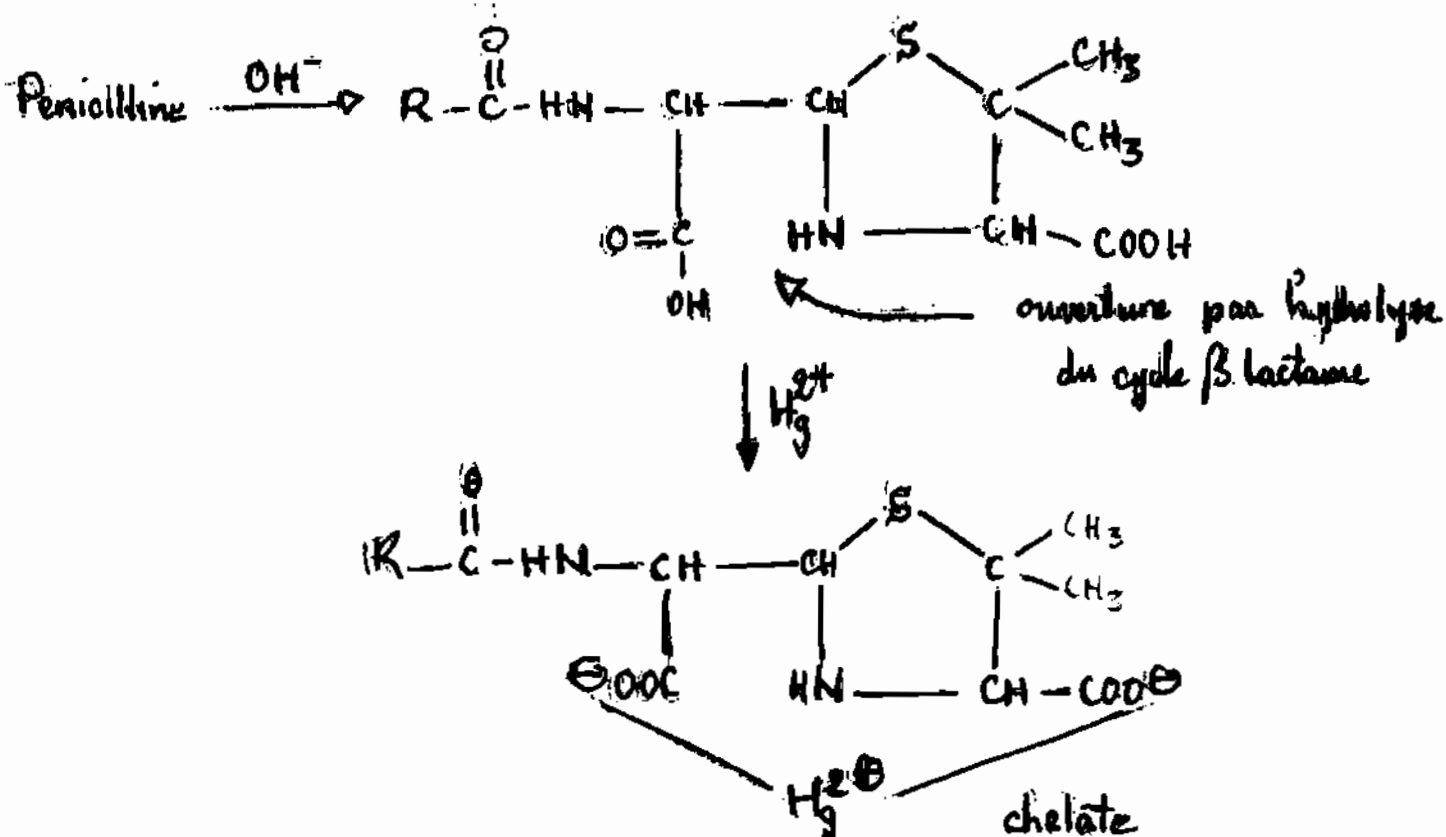
IV 2o Dosage mercurimétrique : (25)

IV 2.1 Principe et mécanisme

La phénoxyéthylpénicilline est dosée par mercurimétrie, ainsi que les produits de dégradation dont la teneur est déduite.

Le dosage consiste en une réaction de complexation entre les ions Hg^{2+} , et la pénicilline V hydrolysée en milieu alcalin. L'excès d'ions Hg^{2+} est ensuite déterminé par potentiométrie

Pour les produits de dégradation, le dosage s'effectue sans hydrolyse alcaline.



IV 2.2 Réactifs:

- Nitrate mercurique 0,02M (R) :

dissoudre 8,85g de nitrate mercurique (R) dans 20 ml d'acide nitrique 1N et compléter à 1000,0ml avec de l'eau.

- Acide nitrique 1 N

dissoudre 96,6g d'acide nitrique (R) dans de l'eau et compléter à 1000,0 ml le même solvant

- Solution tampon acetate pH, 4,6 (R)

- méthanol

- Hydroxyde de sodium 1 N.

IV . 2.3. Dosage des produits de dégradation :

A 3,5g de sirop de suspension, ajouter 25ml de méthanol (R) et 25ml de solution tampon pH 4,6. Agiter et titrer immédiatement à la température ambiante par le nitrate mercurique 0,02M (R).

Déterminer le point d'équivalence par potentiométrie avec une électrode de référence au sulfate mercurieux et une électrode indicatrice de platine ou de mercure.

Le pourcentage de produits de dégradation exprimé en pénicilline V pour 100ml de sirop suspension est donné par l'expression :

$$D = \frac{0,7008 \times n \times d}{P}$$

n = volume de nitrate mercurique 0,02M (ml)

p = prise d'essai (g)

d = densité relative du sirop de suspension.

IV 2.4. Dosage de la phénoxyéthyl pénicilline
par mercurimétrie

Peser 1,0g de sirop suspension; ajouter 5 ml de méthanol, 5 ml d'hydroxyde de sodium 1N (R). Agiter puis laisser reposer pendant 15 mn.

Ajouter 5 ml d'acide nitrique 1 N (R) et 20 ml d'eau.

Titrer à 35 - 40° par le nitrate mercurique 0,02M (R)

Déterminer le point d'équivalence par potentiométrie en utilisant une électrode de référence de sulfate mercurieux et une électrode indicatrice de platine ou de mercure.

Opérer à une vitesse telle que la durée du titrage soit de 15 mn environ. Ne pas tenir compte d'une première inflexion sur la courbe de titrage .

La quantité de pénicilline V en gramme pour 100 ml de sirop suspension est donnée par :

$$Q = \frac{0,7008 \times n' \times d}{p'} - D$$

n' = volume de nitrate mercurique 0,02M (ml)

p' = prise d'essai (g)

d = densité relative.

D = teneur en produit de dégradation.

La teneur en pénicilline V doit être comprise entre 5,6 et 6,6 pour cent (m/V)

IV 3. Dosage de la pénicilline V par chromatographie liquide haute performance (25)

C'est une technique d'analyse rapide et très précise mise en oeuvre surtout pour l'étude de la stabilité de la pénicilline V.

IN 3.1. Conditions chromatographiques

- Colonne :

longueur 25 cm

diamètre intérieur 4,6cm

phase fixe : silice greffée C18 ayant un diamètre moyen des particules de 5 um

- phase mobile :
 - . acéto nitrile (R) 30 vol
 - . tampon phosphate pH 2,7 70 vol
- boucle d'injection 20 ul
- débit 1 ml/mm
- détection : spectrophotomètre UV. visible
 - . longueur d'onde du détecteur 274nm
 - . sensibilité : 0.01 unité d'absorbance pleine échelle.

IV 3.2. Mode opératoire :

IV 3.2.1. Préparation des solutions à chromatographier

- solution témoin

Dans une fiole jaugée de 100,0 ml, introduire une prise d'essai exactement pesée voisine de 0,005g de pénicilline V. Dissoudre et compléter au volume avec une mélange solvant acétonitrile/eau (50 - 50) : solution T

- solution essai

Dans une fiole jaugée de 100,0 ml introduire une prise d'essai exactement pesée, voisine de 1,20g de sirop suspension préalablement homogénéisé, compléter au volume et homogénéiser avec le même solvant que la solution témoin : solution E

IV 3.2.1. Technique

Injecter alternativement la solution à doser et la solution de référence. Mesurer d'une part l'aire moyenne des pics

de la pénicilline dans la solution à doser et d'autre part l'aire moyenne des pics de la pénicilline V dans la solution de référence, puis faire le calcul.

IV 3.2.1. Calcul :

La quantité de pénicilline V en gramme pour cent millilitre de sirop suspension est donnée par le rapport :

$$\frac{A_c \times m \times t \times d}{A_t \times m'}$$

A_t = aire sous la courbe du pic de la solution T

A_c = aire sous la courbe du pic de la solution E

m = prise d'essai du témoin

m' = prise d'essai de sirop suspension

t = titre de la pénicilline V de référence

d = densité du sirop suspension.

Cette quantité doit être comprise entre 5,3 et 6,6 pour cent (m/v).

IV .4 Dosage microbiologique (18)(33)

Le principe des titrages microbiologiques des antibiotiques est basé sur la comparaison de l'inhibition de la croissance de bactéries sensibles par des concentrations respectivement connues de l'antibiotique à examiner et de la substance de référence.

Les préparations de référence utilisées sont des substances dont l'activité a été déterminée par rapport à l'étalon international ou à la préparation de référence internationale.

Les micro-organismes sont choisis en fonction de leur sensibilité à l'antibiotique étudié et de la sensibilité de la méthode.

Le plan expérimental doit être tel qu'il permette de vérifier la validité du modèle mathématique sur lequel est basée l'équation de l'activité.

Protocole particulier de dosage microbiologique de la pénicilline V

La méthode de dosage décrite dans notre travail a été mise au point et effectuée par HEURE et LIBERT (18) selon le principe de la néphélométrie laser appliquée à la mesure de la croissance bactérienne.

Elle est utilisée dans ce cas précis pour les mesures seriques de la teneur en phenoxy méthylpénicilline.

La fiabilité est vérifiée sur la benzathine pénicilline V dans une étape préalable par dosages surchargés et réalisés en aveugle.

Les germes utilisés sont le staphylocoque 203p sensible à la pénicilline V et un staphylocoque hospitalier sensible choisi à la suite d'un screening réalisé sur des staphylocoques pénicillinase moins.

L'activité antibiotique est du reste vérifiée sur ces germes.

IV 4.1. Principe

La croissance bactérienne en milieu liquide se traduit par un trouble que l'on peut mesurer avec précision en néphélométrie laser. Il existe une relation entre le nombre de germes et le signal fourni par l'appareil en volts. En ajoutant des concentrations croissantes d'antibiotique, on peut facilement réaliser une gamme d'étalonnage à laquelle est comparé l'échantillon à étudier.

IV 4.2. Matériel - réactifs

Néphélomètre laser relié à une imprimante et réalisant une mesure toutes les 15 secondes.

- . Cuvettes à usage unique
- . Pipettes automatiques réglables avec embouts stériles
- . Etuve à 37°C
- . Milieu de culture : milieu liquide pour étude des associations d'antibiotiques Pasteur
- . Poudre étalon de phénoxyéthyl pénicilline
- . Sérum humain dépourvu d'antibiotique.
- . Germes utilisés : une souche de Staphylocoque auréus 209F ou une souche sauvage de staphylocoque auréus

IV 4.3. Technique

IV 4.3.1. Préparation de gamme d'étalonnage

La poudre de phénoxyéthyl pénicilline est dissoute dans

une solution à 10p. cent de DMSO et diluée de manière à obtenir des concentrations allant de 0,375 ug/ml à 2 ug/ml.

IV 4.3.2. Préparation de l'inoculum

On réalise une suspension du germe en milieu aqueux de densité correspondant à une culture de 18 heures. Cette suspension est diluée au 1/100ème dans la milieu liquide pour l'étude des associations d'antibiotiques.

IN 4.3.3. Préparation de cuvettes

On distribue 100ul de chaque point de gamme (0,375; 0,5; 0,75 ; 1 ; 1,25 ; 1,50 , 2) on ajoute 50 ul de serum de patient prélevé à T puis 800ul d'inoculum. Pour chaque échantillon on réalise au moins 3 cuvettes selon l'heure du prélèvement.

- la première cuvette avec 50 ul de l'échantillon et 100 ul d'une solution de DMSO à 10p cent

- une deuxième cuvette avec 25 ul de l'échantillon à doser, 25 ul de serum prélevé à To et 100 ul de solution DMSO à 10%

- une troisième cuvette avec 25ul de l'échantillon à doser 25 ul de sérum prélevé à To et 100 ul d'un point de gamme (en général 0,5 ug/ml).

IV 4.4 Lecture interprétation

Les cuvettes sont disposées sur des cassettes qui sont agitées manuellement avant les lectures. Entre ces lectures elles sont placées à l'étuve à 37°C.

Le signal obtenu pour chaque cuvette contenant l'échantillon est comparée à la courbe d'étalonnage. Le résultat obtenu à partir de chaque cuvette correspond au chiffre donné par cette gamme, corrigé par le facteur de dilution et ou de surcharge.

Ces lectures et mesures sont répétées à des temps différents (en général 2h-30, 3h, 4h, 5h) pour s'assurer que les résultats obtenus ne diffèrent pas significativement dans le temps en fonction de la croissance actérienne.

Pour chaque point, le résultat final provient de la moyenne des valeurs obtenues avec les différentes dilutions et ou surcharges aux différents temps de mesure après étude vis à vis de la souche 209P et de la souche sauvage.

IV 4.5. Calculs statistiques

L'analyse pharmacocinétique porte sur les paramètres suivants :

- la concentration maximale : C_{max}
- le temps au bout duquel on a concentration maximale: T_{max}
- les aires sous les courbes (ASC) obtenues par la méthode des trapèzes entre 0 et 4 heures

Les variances résiduelles permettent de procéder au test de Westlake pour la C_{max} et l'ASC.

Pour T_{max} on pratique le test de Wilcoxon.

IV 5. Dosage iodométrique (33) (48)

IV 5.1. Principe

Le dosage iodométrique met en jeu le pouvoir oxydant de l'iode. Il s'agit du dosage iodométrique de l'acide pénicilloïque forme après hydrolyse alcaline de la pénicilline V. C'est un dosage par retour qui n'est pas spécifique.

IV 5.2. Réactifs

- soude 1N
- acide chlorhydrique 1N
- iode 0,01 soluble en solution à 10%

IV 5.3. Mode opératoire

Introduire dans une fiole jaugée de 250ml, une prise d'essai de poudre d'environ 2,5g soit Pd. Ajouter 200 ml d'eau. Agiter sous agitation magnétique pendant 15 mn.

Compléter au volume avec l'eau puis filtrer

Dans 2 fioles coniques de 100 ml introduire respectivement 2 ml exactement mesurés de filtrat; l'une représente la solution à titrer, l'autre l'essai à blanc.

Dans la fiole 1 ajouter 2 ml de soude 1N et laisser en contact 15mn.

Pendant ce temps ajouter à la fiole (2) 10 ml d'iode 0,01N et titrer en retour par le thiosulfate de sodium 0,01N en présence d'empois d'amidon.

Lorsque 15 mn de contact sont écoulées, ajouter à la fiole (1) 2,4 ml d'acide chlorhydrique 1N, vérifier que le pH est

neutre ou légèrement acide et ajouter 10 ml d'iode 0,01 N puis titrer par du thiosulfate 0,01N après 15 mn de contact.

D'autre part dans une fiole jaugée de 200 ml, introduire 0,2g de pénicilline V étalon (soit p'). Dissoudre et compléter au volume avec de l'eau, homogénéiser.

Dans deux fioles de 100 ml, introduire respectivement 2 ml et opérer comme précédemment.

IV 5.4. Calcul

La teneur en pénicilline V exprimée en g d'activité contenue dans un échantillon de comprimé est donnée par:

$$\frac{p' \times t \times d \times 250}{200 \times d' \times Pd}$$

d = différence de volume de thiosulfate de sodium entre l'essai à blanc et la solution à titrer pour l'échantillon.

d' = différence de volume de Na₂ S₂O₃ 0,01N versé entre l'essai à blanc et la solution à titrer pour l'étalon

t = titre de l'étalon exprimé en mg de pénicilline V par mg de produit tel quel.

Le teneur en pénicilline V devra être compris entre 0,55 et 0,60g par comprimé.

V Etude de la stabilité

l'étude de la stabilité a pour principal objectif de déterminer la durée limite de validité d'un médicament, c'est à dire la date de peremption dans les conditions de conservation.

Cette étude de la stabilité nécessite la connaissance des propriétés physico chimiques du produit.

- résistance aux variations de température et à l'humidité
- réactivité par rapport à l'oxygène de l'air et à la lumière
- connaissance des produits de dégradation et des circonstances de leur formation.

Un certain nombre d'essais sont mis en oeuvre pour réaliser cette étude sur la pénicilline V. Ces essais comprennent entre autre :

- un examen des caractères organoleptiques (aspect couleur, goût...)
- des essais de remise en suspension (pour sirop suspension) ou de solubilité (pour les comprimés)
- une mesure de pH par potentiométrie. Elle permet d'évaluer approximativement la teneur en produit de dégradation car il existe une bonne corrélation entre la diminution du pH et l'augmentation de la teneur en produit de dégradation.
- une évaluation du titre en pénicilline V par chromatographie liquide, mercurimétrie ou spectrophotométrie U.V.
- une évaluation des produits de dégradation de la pénicilline V par mercurimétrie ou chromatographie liquide.

Notre étude a porté sur des échantillons de comprimés provenant de lots différents. Ces échantillons ont des dates de

péremption théoriques différentes.

Des problèmes de disponibilité de matériels nous ont empêché de tester toutes ces méthodes. Cependant nous avons utilisé dans un but comparatif la méthode spectrophotométrique et la méthode iodométrique pour évaluer la teneur exacte en produit actif dans nos échantillons.

Les techniques mises en oeuvre suivent les procédures décrites précédemment avec toutefois quelques modifications des prises d'essai, mais en respectant les proportions.

Pour la méthode spectrophotométrique, nous avons effectué 15 dosages à partir de 15 prises d'essai dont 5 proviennent du lot a (ORACILLINE comprimés) et 10 des lot b et c (OSPEN * comprimés)

Pour la méthode iodométrique, 6 essais ont été réalisés.

↳ Nous avons en outre testé ces deux méthodes sur un échantillon de sirop suspension d'ORACILLINE *

Resultats

Les valeurs obtenues avec la méthode spectrophotométrique sont les suivantes :

Echantillon	Pénicilline V dans un comprimé (m/m)	p.cent	Pénicilline V en UI/comprimé
1a	75.0		1.001.335 UI
2a	74.4		993.324 "
3a	75.3		1.005.340 "
4a	74.9		1.000.000 "
5a	74.7		997.329 "

Moyenne = 74.8 % soit 999465 UI = 99.9 p.cent

leur théorique 74.9 % ou 1.000.000 = 100 p.cent

Echantillon	Penicilline V dans un comprimé (m/m)	p.cent	Pénicilline V en UI/comprimé
1b	68.7		988.489 UI
2b	68.9		991.366 "
3b	68.3		982.733 "
4b	69.1		994.244 "
5b	67.8		975.539 "
1c	67.7		974.100 UI
2c	67.3		968.345 "
3c	67.6		972.661 "
4c	67.5		971.223 "
5c	67.5		971.223 "

Moyenne lot b = 68.5 % soit 985611 UI (ou 98.5 %)

Moyenne lot c = 67.5 % soit 971223 UI (ou 97.1 %)

leur théorique : 89.5 soit 1.000 000 UI (100 %)

Commentaires :

Il ressort de ces résultats que les échantillons testés sont conformes. Les pourcentages de produit actif trouvés sont en fait compris dans les normes qui sont de 94.0 à 102 pour cent.

Et mieux les valeurs trouvées sont de concert avec les dates limites théoriques de validité annoncées qui sont :

- pour le lot a : Mars 1994
- pour le lot b : Avril 1993
- pour le lot c : Décembre 1991

Le dosage spectrophotométrique ne pose pas de problème particulier, du moins pour les formes sèches.

Son exécution est facile et il est d'une précision tout à fait satisfaisante. Sa mise en oeuvre est beaucoup plus difficile avec la forme sirop suspension.

Nous avons en effet testé cette méthode sur deux prises d'essai de sirop suspension, d'ORACILLINE, l'une ayant été préalablement lavée. La lecture au spectrophotomètre a donné une différence d'absorbance très grande entre les prises d'essai. Ceci témoigne de la présence de substances interférentes. De plus nous ne pouvons pas être sûrs de bien effectuer le lavage à l'eau.

La méthode iodométrique est limitée par son manque de spécificité qui rend sa réalisation pratique plus ou moins difficiles.

En ce qui nous concerne cinq (5) des six (6) essais réalisés n'ont rien donné. On a noté une oxydation spontanée de l'iode après l'hydrolyse alcaline, de sorte qu'il n'y avait pas d'excès à titrer. Ceci semble être lié à la présence de substances oxydantes qui interfèrent dans le processus d'oxydation de l'iode par l'acide pénicilloïque issu de l'hydrolyse alcaline.



CONCLUSION



Les maladies infectieuses demeurent le secteur le plus important dans le domaine de la santé en Afrique tropicale. En effet, malgré l'apport considérable de l'antibiothérapie, la pathologie infectieuse est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité, et constitue de ce fait un problème de santé publique qui se pose avec tant d'acuité.

Ce modeste travail cherche à participer à la recherche de solutions à ce problème. Nous avons délibérément orienté cette contribution sur la thérapeutique des infections bactériennes, plus précisément sur la pénicillinothérapie.

Depuis l'introduction des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, le problème de l'augmentation régulière de la résistance des bactéries se pose de façon constante et cette évolution ne semble pas connaître de limite. Ceci est surtout lié à une prescription parfois inadaptée de ces médicaments et à leur utilisation mal contrôlée.

Etant donné la particularité portée à l'antibiothérapie, nous avons jugé utile de faire un aperçu sur les différentes familles d'antibiotiques, leur mode d'action et sur les mécanismes de résistance microbienne.

Nous avons en outre énoncé quelques règles générales de l'antibiothérapie, du respect desquelles dépendent l'efficacité et la sécurité d'un traitement.

Ce travail, nous l'espérons, aidera à une utilisation plus rationnelle de ces irremplaçables antibiotiques de façon à limiter la propagation des souches multirésistantes.

C'est dans ce contexte que nous avons choisi la phenoxy-méthylpénicilline qui occupe une place de choix dans l'antibiothérapie réfléchie.

Ses données bactériologiques et pharmacocinétiques et sa bonne tolérance fournissent en effet les bases d'une prescription rationnelle.

La pénicilline V est un antibiotique bactéricide à spectre étroit, active per os, et son intérêt majeur est l'absence d'évolution vers la résistance des germes habituellement sensibles.

Sur le plan pharmacologique: la pénicilline V est active principalement sur les bacilles et cocci gram positif (essentiellement les streptocoques) et dans une moindre mesure sur les cocci et les bacilles à gram négatif.

Elle présente un mécanisme d'action identique à celui des bêta-lactamines; elle bloque en effet la synthèse de la peptidoglycane qui constitue la paroi bactérienne.

Ses principales indications sont:

- essentiellement les infections streptococciques aussi bien dans leurs manifestations précoces que dans les manifestations tardives .
- les infections à cocci gram négatif (meningocoques, gonocoques)
- les infections à tréponèmes...

Sur le plan pharmacocinétique: la pénicilline V est rapidement et bien résorbée par voie orale pour conduire à l'apparition de concentrations efficaces dans l'heure qui suit le traitement.

Une partie importante(56%) est métabolisée tandis qu'une autre partie est éliminée sous forme active, pour une faible part dans la bile et pour une part prépondérante par les urines.

La pénicilline V présente en outre une bonne tolérance et une toxicité pratiquement nulle.

Nous avons par ailleurs procédé à un contrôle de qualité sur quelques échantillons de pénicilline V. Ce Contrôle a porté sur l'étude des différentes méthodes d'identification et de dosage sur le produit fini

C'est ainsi que nous avons effectué des essais généraux décrits dans la pharmacopée(caractères organoleptiques, pH, contenu moyen, solubilité...)

Pour les méthodes d'identification, nous avons

- La spectrophotométrie UV-visible
- La chromatographie sur couche mince.

Pour le dosage de la pénicilline V, nous avons la

- spectrophotométrie UV (longueur d'onde =275nm)
- La mercurimétrie dont l'intérêt est de pouvoir doser le produit actif et les produits de dégradation.

Ces deux méthodes sont facilement réalisables et d'une précision assez satisfaisante.

- la chromatographie liquide haute performance (HPLC): c'est une technique rapide et précise qui présente l'avantage d'évaluer les

différents produits de dégradation, mais qui est chère.

-La méthode microbiologique par néphélométrie laser: Elle permet en plus l'étude de la biodisponibilité, et pourrait s'appliquer à la plupart des antibiotiques, la seule condition étant d'utiliser une souche suffisamment sensible.

-L'iodométrie: Elle est moins spécifique et sa fiabilité est limitée par la présence de substance oxydante (solvant ou excipient) si le produit à doser n'est pas à l'état pur.

En somme ce contrôle analytique nous a permis de tester un produit et de nous assurer de sa conformité. Nous pensons que de telles investigations doivent être élargies à tous les produits pharmaceutiques consommés au Sénégal et nous souhaitons dans cette optique le démarrage effectif des activités du laboratoire national de contrôle qui contribuera sans nul doute à l'amélioration de la qualité des médicaments et partant la protection de la santé publique.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES



- 1 ACAR J.F : "Classification des antibiotiques"
REV. Praticien, Paris 1977 27P 2757 - 2759
- 2 ARMENGAUD. M. "Choix d'un antibiotique"
EMC Paris 1976, Maladies infectieuses 8005 B10
- X 3 BAER D. M : "Keys points for interpretation of drug concentrations"
Therapeutic drug monitoring 346 - 374 1981
- X 4 BALESTON H : "Permanence de la pénicilline V"
REV. Pharmacol clin, ther. 2 29 30 1980
- X 5 BALTCH A.L et COLL : "Bacteremia following dental extraction in patients with and without penicillin prophylaxis"
Am. J. med, sci 283, 3 129 - 140 1982
- 6 BARAKAT ch. : "la pénicilline V, son intérêt thérapeutique et prophylactique avant amygdalectomie" thész médecine 1 - 4 - 1971
- 7 BEAUFILS E. et ROHAN J. E : "l'antibiotérapie post - opératoire de couverture est - elle utile" vie médicale 1975
- X 8 BÉRGOGNE et BÉREZINE : "Tendances actuelles de l'antibiorapie"
Nouv. press. med. NO 39 2209 - 2214, 1980
- X 9 BREESE B.B et coll : "The treatment of bêta hemolytic streptococcal pharyngitis, comparison of Amoxillin, erythromycine estolate and Penicillin V"
clin, pediatri 16, 5, 460 - 463 1977
- X 10 BRISSON NOEL A. et COLL : "Aspects actuels de la résistance bactérienne aux antibiotiques" Anal Biol Clin 47 98-101, 1989
- 11 BULLETIN THERAPEUTIQUE : "Traitement des angines"
concours médical 92,6 1249 - 1254 1970
- 12 CHRISTOL D et BURE. A.
"Rôle du laboratoire dans l'antibiothérapie" EMC Paris, maladies infectieuses 9 - 1976 8005 A10
- 13 COLLING. A. et COLL : "Minimum amount of penicillin prophylaxis required to control streptococcus pyogenes epidemic in closed community" B1. med 285 - 95 - 96 1982
- 14 COHEN Y. : Abrégé de pharmacologie
23e ed Paris 1988
- 15 COQUIN Y : " Stratégie antibiotique et pathologie infectieuse". Division WANDER Pharma labo SANDOZ
Paris 12 - 1983 S.E. 1038.30

- 16 FOUCHER - DUPUIS. E et Coll. : "L'antibioprophylaxie dans les hysterectomies" REV. fr. gynecol obstet. 77,12 765 - 772 1982
- 17 GUIBERT J. : "Les macrolides" EMC Paris, Maladies infectieuses 8004 G10 6 - 1985
- 18 HEURTE P.Y. et LIBERT L.M. "Dosage d'antibiotiques par une méthode microbiologique rapide en milieu liquide. Applications aux Aminosides et à la vancomycine" Medecine et Maladies infectieuses, 13. No 2bis 133 - 137 - 1983
- 19 HUCHON A. : "A propos de streptococcies, la penicilline V bilan état, activité" La vie Médicale 19, 1703 - 1706 juillet 1978 1978
- 20 HUMBERT G et COLL : "Principales propriétés antibacteriennes et pharmacologiques des penicillines" Rev med 1979 No 6 263 -272
- 21 KLEIN J.O. : "Microbiologie and antimicrobial treatment of otitis media" Ann. oto -rhino. Laryngol (suppl - 64,3) 30 - 36 1981
- 22 LAGRANGE PH et REINERT P "L'antibiologie en pratique quotidienne" centre de documentation des laboratoires BRISTOL terre neuve 9 - 1987
- 23 LAGRANGE PH : "Le conflit hôte -bactérie" in bacteriologie medical le minor L et VERON. M. Ed Flammarion : Medecine - sciences, 98 - 123 1982 Paris
- 24 LE GRAIN S et COLL : KERNBAUM S. "La Rifamycine" EMC mal inf. Paris 8004 C10 *Année 9*
- 25 LE Hir. A. "Rapport d'expertise analytique de l'oracilline" Sirop suspension 100 000 UI/ml Théraplix Mai 1985
- 26 LEMAIRE V et COLL : "Rhumathisme streptococcique de l'adulte" Nov. press. medic 11 38, 2617 - 2820 1982
- 27 MARQUEZY et COLL : "Intérêt de la pénicilline V par voie buccale en Pédiatrie" Société de Pédiatrie 5/1956
- 28 MOUTON Y. et DEBOSKER Y. : "Les bêta lactamines" EMC Mal inf. Paris 8004 C10 et C20 2 - 1983
- 29 MICHEL G et MAURIETTE A : "Les antibiotiques en odonto - stomatologie" EMC Stomato (2) Paris 22012 B10 11 -1979
- 30 ORACILLINE "penicilline V" laboratoire théraplix 1978

31 PECHERE JC : "Les bêta lactames: actualités et perspectives"
presse medicale 9 Juin 1984 P. 1485 - 1489

32 PECK F.B. GRIFFITH R.S : "Comparative clinical laboratory
studies of penicilline V et penicilline G."
Antibiotics annual 506.508 1956

33 PHARMACOPEE EUROPEENNE II ed

34 PHARMACOPEE FRANCAISE 8 ed

35 REINERT Ph. : "Approche de l'infection recidive chez l'enfant"

Immunologie medicale 3/1985, 11 66-69

37 SADEE W.G et BEELEN C M
"Drug level monitoring : analytical technics, métabolism and
pharmacocinetics penicillins"
A. wiley inter science publication, John Wiley & sons
385 - 373 1980

38 SAGNA O.M : "Place des bêta lactamines dans
l'antibiothérapie"
Thèse pharmacie No 44 1967 Dakar

39 SANSONETT P. : "Mode d'action des antibiotiques, résistances
bactériennes, l'antibiothérapie de demain" *Revue ! Annee ! The 1980*

40 SEQQAT Z. "l'antibiothérapie chez l'enfant"
Thèse Pharmacie Dakar No 16 1958

41 SEWELL J. A et NICOL T
"Effect of antibiotics on the phagocytic activity of the
reticulo endothelial system", *Nature 181, 1958*

42 SHAPIRO S et COLL "Eruptions cutanées avec l'Ampicilline et
autres pénicillines" *Lancet 1969 - 2 - 969 - 972*

43 SOUSSY C.J. et DUVAL J. :
"L'ampicilline : préparation posologie, indications actuelles
et accidents"
Rev Prat. 1977 No 16 1988

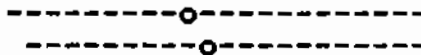
44 SPITZY KH. et HITZENBERGER G
" The distribution volume of some antibiotics"
Antibiotics annuel 549 - 553 1956

45 VIC - DUPONT V. et COLL: " Quelques accidents des
antibiotiques fongiques. Progrès en pathologie infectieuse"
Flammarion edit, Paris 1967

46 VIGY M : "L'angine aigu de l'enfant, son traitement curatif
et préventif"
Concours medical 98, 46 7437 1978

- 47 VILDE J L. "Les associations d'antibiotiques"
EMC PARIS Mal. inf. 9 - 1976 8005 B30
- 48 WANE H.T.B.
"Propriétés et analyses physico - chimiques de l'oxacilline"
Thèse Pharmacie Dakar No 46 1988
- 49 WITCHITZ et COLL : "Classification et mécanisme d'action des
agents antibacteriens"
Bactériologie médicale : Flammarion Ed
11 192 -203 1982

SERMENT DE GALIEN



je jure, en présence des maîtres de la faculté, des
conseillers de l'ordre des pharmaciens et des condisciples:
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art
et de leurs témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur
enseignement;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma reconnais-
sance, ma profession avec conscience et de respecter non seulement
la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de
la probité et du désintéressement;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le
malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et
mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes
criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes
promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y
manque.



VU
Le Président du Jury

VU
Le Doyen

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'université de Dakar