

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO (U.S.T.T-B)

FACULTE DE PHARMACIE
(FAPH)



U.S.T.T-B

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023



N°.....

THESE

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION ET DE
DISPENSATION DES FLUOROQUINOLONES DANS
UN CONTEXTE DE RESISTANCE
ANTIMICROBIENNE COMMUNE VI DU DISTRICT
DE BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le 16/12/2023 devant la

Faculté de PHARMACIE

Par M. GAOUSSOU DIARRA

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (**Diplôme d'Etat**)

Jury :

Président : Pr Sékou BAH

Membres : Dr Mohamed Ag BARAÏKA

Dr Yaya GOITA

Co-directeur : Dr Ousmane DEMBELE

Directeur : Pr Benoit Yaranga KOUMARE

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE
ANNÉE UNIVERSITAIRE 2021 – 2022**

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur.

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences.

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil.

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

LES PROFESSEURES HONORAIRES

N°	PRÉNOM	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie – Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie – Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie – Virologie
14	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Legislation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Mahamadou	TRAORE	Génétique
18	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie
20	Yaya	COULIBALY	Legislation

PROFESSEURS DECEDES

N°	PRÉNOM	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie

3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
4	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
5	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Mounirou	BABY	Professeur	Hématologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Professeur	Immunologie – Génétique
3	Alassane	DICKO	Professeur	Santé Publique
4	Abdoulaye	DJIMDE	Professeur	Parasitologie-Mycologie
5	Amagana	DOLO	Professeur	Parasitologie – Mycologie
6	Aldjouma	GUINDO	Professeur	Hématologie. Chef de DER
7	Akory Ag	IKNANE	Professeur	Santé Publique – Nutrition
8	Kassoum	KAYENTAO	Directeur de recherche	Santé publ./ Bio-statistique
9	Ousmane	KOITA	Professeur	Biologie – Moléculaire
10	Issaka	SAGARA	Directeur de recherche	Bio-statistique
11	Boubacar	TRAORE	Professeur	Parasitologie – Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHES

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Bourèma	KOURIBA	Maitre de conférences	Immunologie
2	Almoustapha Issiaka	MAIGA	Maitre de recherche	Bactériologie – Virologie
3	Mahamadou S	SISSOKO	Maitre de recherche	Bio-statistique
4	Ousmane	TOURE	Maitre de recherche	Santé Publiq/Santé envir
5	Djibril Mamadou	COULIBALY	Maitre de conférences	Biochimie clinique
6	Djénéba Koumba	DABITAO	Maitre de conférences	Biologie moléculaire
7	Antoine	DARA	Maitre de conférences	Biologie Moléculaire
8	Souleymane	DAMA	Maitre de conférences	Parasitologie – Mycologie

9	Laurent	DEMBELE	Maitre de conférences	Biotechnologie Microbienne
10	Seydina S. A	DIAKITE	Maitre de conférences	Immunologie
11	Fatou	DIAWARA	Maitre de conférences	Epidémiologie
12	Ibrahima	GUINDO	Maitre de conférences	Bactériologie – Virologie
13	Amadou Birama	NIANGALY	Maitre de conférences	Parasitologie-Mycologie
14	Fanta	SANGHO	Maitre de conférences	Santé Publi/Santé Communo
15	Yéya dit Dadio	SARRO	Maitre de conférences	Epidémiologie

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Mohamed	AG BARAIKA	Maître-Assistant	Bactériologie – Virologie
2	Charles	ARAMA	Maître-Assistant	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Maître-Assistant	Biologie clinique
4	Seydou Sassou	COULIBALY	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
5	Kléligui Casimir	DEMBELE	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
6	Yaya	GOÏTA	Maître-Assistant	Biochimie Clinique
7	Aminatou	KONE	Maître-Assistant	Biologie moléculaire
8	Birama Apho	LY	Maître-Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUE M	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Assistant	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Assistant	Immunologie
3	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
4	Falaye	KEÏTA	Attaché de recherche	Santé Publi/Santé Envir
5	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
6	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maitre de conférences	Pharmacie hospitalière
2	Mahamane	HAIDARA	Maitre de conférences	Pharmacognosie

3. LES MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Bakary M	CISSE	Maître-Assistant	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Maître-Assistant	Gestion
3	Balla F	COULIBALY	Maître-Assistant	Pharmacie hospitalière
4	Adama	DENOU	Maître-Assistant	Pharmacognosie
5	Hamma B	MAÏGA	Maître-Assistant	Galénique
6	Adiaratou	TOGOLA	Maître-Assistant	Pharmacognosie

4. LES ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion Pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation
6	Aïchata Ben A	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORE	Assistant	Gestion Pharmaceutique
10	Aminata Tiéba	TRAORE	Assistant	Pharmacie Hospitalière
11	Mohamed dit S	TRAORE	Assistant	Pharmacie Hospitalière

1. LES PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie analytique
3	Ababacar I.	MAÏGA	Professeur	Toxicologie

2. LES MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maitre de conférences	Toxicologie
2	Hamadoun Abba	TOURE	Maitre de conférences	Bromatologie

3. LES MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Dominique P	ARAMA	Maître-Assistant	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maître-Assistant	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maître-Assistant	Chimie thérapeutique
4	Madani	MARIKO	Maître-Assistant	Chimie Analytique
5	Karim	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUO	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Assistant	Toxicologie
6	Aiguerou dit A	GUINDO	Assistant	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Assistant	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Maitre de conférences	Chimie appliquée
2	Abdoulaye	KANTE	Maitre de conférences	Anatomie
3	Boubacar	YALCOYE	Maitre de conférences	Chimie organique

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Maître-Assistant	Botanique-Biol. Végét Chef de DER
2	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRÉNOM	NOM	GRADE	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Assistant	Génétique
3	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Assistant	Biologie Entomologie

5. CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRÉNOM	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa I	DIARRA	Biophysique
6	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
7	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
8	Fana	TANGARA	Mathématiques

9	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie Médicale
10	Oumar	SAMASSEKOU	Génétique
11	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Bamako, le 23 mars 2023



P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal


Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

Remerciement

Je rends grâce

A ALLAH ! Point de divinité à part Lui, le Vivant, Celui qui subsiste par Lui-même « al-Qayyüm ». Ni somnolence ni sommeil ne Le saisissent. A Lui appartient tout ce qui est dans les cieux et sur la terre. Qui peut intercéder auprès de Lui sans Sa permission ? Il connaît leur passé et leur futur. Et de Sa science, ils n’embrassent que ce qu’Il veut. Son Trône « Kursiy » déborde les Cieux et la terre, dont la garde ne Lui coûte aucune peine. Et Il est le Très Haut, le Très Grand (sourate la vache ; le verset 255). Merci de m’avoir donné la santé et le courage de pouvoir achevé ce travail.

Au Sceau des Prophètes, MOUHAMADOU RASSOULOU « S.A.W » que la bénédiction et la paix de Dieu soient sur Lui, sa famille et ses compagnons. Ton amour si grand est une source de lumière qui rayonne dans mon cœur.

Je dédie ce travail

A mon Père DAOUDA DIARRA

Ce travail n’aurait pas de sens sans ton soutien, ta présence, tes conseils..., c’est l’occasion aujourd’hui pour moi de dire enfin tout ce que je n’ai pas osé te dire en face un jour. Saches que des pères comme toi ça se compte au bout du doigt, ta bonté envers ton entourage est inquantifiable, ton humilité est inestimable, ton attention est sans faille. Je ne sais pas ce que je serais devenu sans ton éducation, rien qu’en ayant en tête que tu es mon père et en imaginant le long chemin certainement parsemé d’embûches que tu as parcouru juste pour nous voir réunis et heureux, aucun obstacle ne me paraît infranchissable. En rédigeant ces propos ce sont ces quelques mots qui me viennent à l’esprit mais même si je remplissais toutes les pages vierges que je pourrais trouver durant toute mon existence je ne saurais finir de mentionner tes énormes qualités. Pour finir je te confie au tout puissant, qu’il te garde près de nous encore longtemps en bonne santé ainsi que toutes les personnes qui te sont chères, une dernière chose que je souhaite, à chaque prière, est que le tout puissant ne permette aucunement qu’on te déçoive. INCHAALAH

A ma mère AMINATA TANGARA

Une femme très joviale, qui a su toujours garder le calme dans les moments les plus sombres, et surtout apaiser l’atmosphère à travers ses blagues ses petites histoires et autres. Saches que c’est un des comportements que j’ai vraiment hérité de toi chère Mère.

Une femme très protectrice, qui fait toujours passer ses proches avant sa personne, qui ne manque jamais de se battre pour les voir réussir.

Une femme très compréhensive, qui sait malgré tout se mettre à la place des autres et de comprendre leur préoccupation

Tes bénédictions, tes conseils, ta gentillesse nous ont permis de résister jusque-là et j'ose croire que cela sera d'une continuité attendue. Merci MAMAN

A ma femme Mme Diarra Fatoumata Coulibaly

Les moments les plus mémorables et les meilleurs de ma vie sont ceux qui sont passés avec vous. L'amour que tu portes dans ton cœur, à la blessure que tu penses sans rancœur et à ta joie de vivre malgré ta douleur. Merci pour votre patience ma chérie.

A mon formateur Dr Aboubacar Fomba

Je ne pourrai finir avec ce document sans mentionner ton nom Dr Fomba. Merci de m'encourager et de m'inspirer à toujours faire avancer les choses. Vous êtes l'un des secrets de mes nombreuses réalisations. Tu m'as servi de grand frère, de mentors, de conseiller tout ce qu'un jeune apprenant peut espérer de son formateur.

Que Dieu soit là pour toi plus que tu ne l'as été pour ma personne. Merci Professeur je ne l'oublierai pas.

- A toute ma famille (oncles, frères et sœurs, cousins et cousines, neveux et nièces...)

Oumar Diarra, Mariam Diarra ; Soumaila Diarra ; Anassa Diarra ; Barima Diarra ; Lahou Traoré ; Alassane Traoré ; Gaoussou Traoré ; Kadiatou Traoré ; Adama Konaté ; Adiaratou Touré ; Youssouf Bouaré ; Fatoumata Bouaré ; Hawa Diarra ; Seydou Sarré ; Fatoumata Sarré ; Hama Sarré.... Ainsi que tous les autres.

Vous qui m'avez vu grandir et vous que j'ai vu naître, sachez que la cohésion de notre famille est le résultat de l'amour qui y règne. Soyez fiers de vous-mêmes et continuez sur la voie tracée par nos parents.

A mes amis : Dr Aboubacar Fomba, Dr Mohamed Diakité, Dr samba DIARRA, Dr Hamadoun BOCOUM, Dr Kalilou NIARE, Dr Alou BALLO, Dr Youssouf TRAORE, Dr Malick SIDIBE, Dr Soumague, Dr Kané Minata Dembele, Dr Souleymane Tangara, Bakary Traoré, Demba Sidibé, Dr Ismaël Diarra, Dr Hady Traoré....

Veillez accepter l'expression de ma reconnaissance, ma profonde gratitude pour votre amitié sans faille, compréhension et encouragements. Merci pour votre amitié fraternelle. Vous étiez toujours là aux moments difficiles comme aux moments de joie pour me soutenir, m'aider et m'écouter. Que Dieu vous protège et vous procure joie et bonheur et que notre amitié reste à jamais. Amen !

A mes enseignants

De l'école primaire à l'Université, vous avez tous contribué à notre formation en nous éduquant, en nous conseillant et en nous dispensant des enseignements de qualité qui ont porté ce fruit. Nous vous en serons toujours reconnaissants et soyez-en remerciés.

A toutes les victimes de la résistance aux fluoroquinolones et particulièrement ceux du Mali.

Que vos âmes reposent en paix. Amen !

J'adresse mes sincères remerciements

- Au corps professoral et à tout le personnel de la Faculté de Pharmacie (F.A.P.H) ;

Pour votre enseignement et éducation scientifique. En plus du savoir, vous nous avez appris le savoir-faire et le savoir être. Nous sommes très fiers d'avoir été l'un de vos apprenants. Trouvez ici l'expression de toute notre gratitude.

- A Dr SIDIBE Alhatji Hamadoun : Titulaire de la pharmacie ESPOIR pour les conseils et encouragements

- Au Dr Haidara Salimata Dembélé ; au gérant Baba TEMBELY ainsi qu'à tout le personnel de la pharmacie ESPOIR pour leur implication sans faille dans la réussite de ce travail.

- A Dr Adama Kanté : Promoteur de la clinique Djiguiya Waraba ainsi qu'à tout le personnel de la clinique merci pour votre soutien sans faille dans la réussite de ce travail

- A tous mes camarades

- De la douzième promotion du Numerus Clausus, pour votre courtoisie, votre sens de l'humour et de savoir-vivre ;

- De la faculté pour votre sympathie ;

- D'enfance pour votre sens de savoir-vivre ;

Je m'abstiens de vous citer au risque d'omettre involontairement un nom quelconque. Je garderai le souvenir des bons amis avec qui j'ai passé le moment le plus marquant de ma vie. Courage et bonne chance dans la vie professionnelle.

- A tous les étudiants de la FAPH Le souvenir des moments passés avec vous, restera pour toujours graver dans ma mémoire. Que Dieu vous prête succès et longue vie. Merci pour tous.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail et dont les noms ne sont pas cités, trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

HOMMAGE
AUX
MEMBRES DU JURY

❑ **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY,**

Pr SEKOU BAH

- **Cher maître, Vice-doyen de la Faculté de Pharmacie ;**
- **Maître de conférences en pharmacologie à la faculté de Pharmacie et à la faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FAPH /FMOS) ;**
- **Titulaire d'un Ph D. en pharmacologie ;**
- **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**
- **Membre du comité technique de pharmacovigilance ;**
- **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU Point G**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Votre rigueur et votre amour du travail bien fait font de vous un maître apprécié et respecté de tous. Nous vous prions de retrouver ici cher maitre l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

❑ **A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY,**

Dr. Yaya GOITA

- **Maître-assistant en biochimie Clinique, structurale à la faculté de pharmacie ;**
- **Titulaire d'un PhD en biologie clinique;**
- **Praticien hospitalier à l'hôpital du Mali ;**

Cher maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement de juger ce travail. Nous vous remercions pour le temps que vous nous avez consacré. Vos qualités humaines et vos compétences professionnelles ont suscité notre admiration. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

❑ **A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY,**

Dr Mohamed Ag BARAÏKA

- **Pharmacien Microbiologiste,**
- **Maître-Assistant en Bactériologie-Virologie à la faculté de pharmacie,**
- **Enseignant-chercheur au centre de Recherche et de Lutte Contre la Drépanocytose (CRLD).**

Cher Maître,

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous avons été impressionnés par votre abord facile, votre sympathie mais surtout votre rigueur dans le travail bien fait. Que Dieu vous donne une longue vie et de santé.

❑ **A NOTRE MAITRE ET CODIRECTEUR DE THESE**

Dr Ousmane DEMBELE

- **Docteur en pharmacie de l'université de Bamako**
- **Maitre-assistant en chimie thérapeutique a la faculté de pharmacie de Bamako**
- **Chef du contrôle de qualité des médicaments au laboratoire nationale de Bamako**

Nous garderons de vous un homme de science et un enseignant soucieux de la formation de ses élèves. Votre rigueur scientifique, votre amour pour le travail bien fait et votre disponibilité permanente font de vous un maitre respecté. Vos suggestions ont été très pertinentes pour l'amélioration qualitative de ce travail. Veuillez recevoir ici cher maitre l'expression de notre sincère remerciement.

❑ **A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

Pr Benoit Yaranga KOUMARE

- **Pharmacien PhD, Professeur Titulaire de Chimie Analytique/Bromatologie à L'USTTB**
- **Spécialiste : Assurance et contrôle de qualité des médicaments**
Neuropharmacologie - Prescription rationnelle des médicaments :
- **Expert analyste et Pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des Médicaments (CNAMM) au Mali**
- **Chef de DER-Sciences du Médicament à la Faculté de Pharmacie de Bamako**
- **Expert qualité/galénique du Comité Régional des Médicaments Vétérinaires de l'UEMOA**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;**
- **Président du Forum sur la Qualité des Médicaments en Afrique (AMQF) :**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé du Mali :**
- **Chevalier du Mérite de la Santé du Mali.**

Cher maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard. Vos compétences, vos qualités humaines et la richesse de votre enseignement n'ont jamais cessé de susciter en nous l'admiration la plus profonde. Veuillez croire, cher maître à notre estime et notre respectueuse considération.

Liste des tableaux :

Tableau I : Classification de bactérie pathogène pour l'homme	7
Tableau II : Répartition des patients en fonction du sexe	35
Tableau III: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge	36
Tableau IV: Répartition des patients en fonction de la profession.....	37
Tableau V: Répartition des ordonnances selon le prescripteur.	38
Tableau VI : Répartition des patients selon les motifs de consultation.....	39
Tableau VII : Répartition selon le type d'automédication à la pharmacie	40
Tableau VIII : Répartition des ordonnances en fonction de la molécule prescrite.	41
Tableau IX : Répartition des fluoroquinolones selon la forme galénique.....	42
Tableau X : Répartition des ordonnances selon la conformité de la posologie	42
Tableau XI: Répartition des bactéries selon la résistance aux fluoroquinolones	43

Liste des figures :

Figure I: Schéma de la cellule bactérienne typique.....	5
Figure II : les différentes cibles des résistances	10
Figure III : Noyau des sous-familles betalactames	Erreur ! Signet non défini.
Figure IV : Relation Structure Activité des β -lactamines	Erreur ! Signet non défini.
Figure V : Structure Chimique d'une Tétracycline.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure VI: Structure chimique générale des aminosides.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure VII : Structure Chimique d'une Macrolide.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure VIII : Structure Chimique de la Lincomycine et de la Clindamycine. ...	Erreur ! Signet non défini.
Figure IX : Structure Chimique de la Triméthoprine et de la Sulfaméthoxazole.	Erreur ! Signet non défini.
Figure X: Structure chimique générale des Quinolones.....	11
Figure XI: activité bactérienne des fluoroquinolones en fonction des substituants.	13
Figure XII : Mécanisme d'action des quinolones (adapté de Kohanski MA et al. Nature Reviews Microbiology, 2010).....	14
Figure XIII : Mécanismes de résistances aux quinolones et fluoroquinolones.....	15
Figure XIV : Etat actuel des recherches sur des nouvelles thérapies antibiotiques (28).....	16
Figure XV: Nombre d'essais cliniques commencés (30)	17
Figure XVI : Nouvelles générations de quinolones (Délafloxacine et Finafloxacine)	18
Figure XVII:La carte de la commune VI du district de Bamako	21
Figure XX; Aspect de colonies de <i>P.aeruginosa</i> sur milieu de culture Uriselect.....	31
Figure 18: Image d'identification d'une souche d' <i>Acinetobacter</i> spp avec la galerie API.....	33
Figure XIX: Automate VITEK® 2 Compact.	34
Figure XXI: Répartition des patients selon le sexe	35
Figure XXII : Répartition des molécules selon la résistance aux antimicrobiens au laboratoire	44

Liste des abréviations

AA	: Acide aminé
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARNt	: Acide ribonucléique de transfert
ATP	: Adénosine triphosphate
BGN	: Bacilles à Gram négatif
BGP	: Bacilles à Gram positif
CGN	: Cocci à Gram négatif
CGP	: Cocci à Gram positif
CMI /CMB	: Concentration Minimale Inhibitrice/ Concentration Minimale Bactéricide
CML	: Concentration minimale létale
EMB	: Eosine méthylène Blue
FQ	: Fluoroquinolones
HDP-mimetic	: Host Defense Protein Mimetic
HGD	: Hopital General de Douala
IACG	: Groupe de coordination inter institutions des Nations Unies
IM	: Intramusculaire
IST	: Infections sexuellement transmissibles
IV	: Intraveineuse
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORL	: L'oto-rhino-laryngé
PLP	: Protéines liants aux pénicillines
RAM	: Résistance antimicrobienne
SARM	: <i>Staphylococcus aureus</i> multi-résistant
TMP	: Triméthoprim

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	1
II. OBJECTIFS.....	4
1. Objectif général :.....	4
2. Objectifs spécifiques :.....	4
III. GENERALITES.....	5
1. Antibiotiques.....	5
2. Définition d'un antibiotique.....	5
3. Classification.....	7
4. Règles de la prescription des antibiotiques.....	9
5. Différentes cibles des antibactériens.....	10
6. Quinolones.....	11
6.1. Généralités.....	11
6.2. Classification.....	11
6.3. Synthèse.....	12
6.4. Relation-Structure-Activité.....	12
6.5. Mécanisme d'action.....	13
6.6. Spectre d'action.....	14
6.7. Mécanisme de résistance.....	14
7. Nouvelles thérapeutiques.....	16
IV. METHODOLOGIE.....	21
1. Lieu de l'étude.....	21
2. Type et Période d'étude.....	23
3. Taille de l'échantillon :.....	23
4. Critère d'inclusion.....	23
5. Critère de non inclusion.....	24
6. Technique et Outils de collecte des données.....	24
7. Variables mesurées.....	24
8. Méthode d'analyse.....	24
9. Analyse des données.....	34
10. Considération éthique.....	34
V. RESULTATS.....	35
VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	45
VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	48
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	50
VIII. ANNEXES.....	Erreur ! Signet non défini.

I. INTRODUCTION

La résistance aux antimicrobiens (RAM) constitue une menace croissante pour la santé publique. Elle se produit lorsque les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et d'autres médicaments antimicrobiens vitaux ne peuvent plus traiter efficacement les bactéries et autres microbes (1). Certains de ces micro-organismes peuvent devenir résistants à de multiples traitements et peuvent évoluer vers ce que l'on appelle communément des « superbactéries » comme le *Staphylococcus aureus* multi-résistant (SARM) qui ne répondent pas à plusieurs antibiotiques et conduisent à une maladie prolongée, voire la mort.

Dans le monde, environ 700.000 personnes meurent chaque année en raison de la résistance aux antimicrobiens et sans action mondiale, elle pourrait entraîner 10 millions de décès par an d'ici 2050 (2).

Les causes de la résistance aux antimicrobiens comprennent la sur-prescription et l'utilisation abusive d'antibiotiques, des tests diagnostiques inadéquats pour identifier les traitements appropriés, une observance imparfaite des schémas thérapeutiques, l'utilisation généralisée d'antibiotiques en milieu agricole pour favoriser la croissance et la prolifération de médicaments de mauvaise qualité (3). Certains organismes peuvent transférer également des gènes résistants à d'autres organismes, ce qui peut affecter un large éventail de traitements antibiotiques, y compris d'autres infections ou maladies (4).

Des médicaments de mauvaise qualité contribuent à l'émergence et la propagation de la résistance aux antimicrobiens mais la prévalence des médicaments de qualité inférieure et falsifiés reste un défi persistant et évitable dans de nombreuses régions du monde. La prolifération de médicaments de qualité inférieure comme facteur important de la résistance aux antimicrobiens est souvent négligée, mais très réelle. Des médicaments de mauvaise qualité peuvent contribuer à la résistance aux antimicrobiens en étant partiellement ou totalement inefficaces dans le traitement des maladies et des infections, en fournissant une exposition suffisante aux microbes survivants pour engendrer une résistance aux médicaments (5). Le traitement de ces « superbactéries » peut nécessiter plus de ressources et de temps, et encore moins réussir que les souches sensibles aux médicaments. Permettre à des médicaments de mauvaise qualité de prévaloir n'importe où menace la viabilité à long terme de médicaments sûrs et efficaces partout.

Des doses sous-thérapeutiques peuvent conduire à une résistance aux antimicrobiens lorsque les concentrations de médicaments dans le corps sont trop faibles pour traiter l'infection efficacement, mais suffisamment élevées pour créer un avantage reproductif pour les souches résistantes en tuant les agents pathogènes les plus sensibles. Cette gamme de doses sous-

thérapeutiques est souvent appelée « fenêtre de sélection des mutants », et elle a été étudiée en laboratoire et dans des organismes vivants (6). L'exposition à des médicaments de qualité inférieure, qui peut survenir lorsque les produits sont mal fabriqués ou se dégradent en raison de conditions de stockage inappropriées, peut également engendrer une résistance et une résistance croisée à des médicaments de qualité (7).

La recherche montre qu'une faible exposition aux antibiotiques provoque des mutations chez les bactéries ; ces changements conduisent à une résistance de faible niveau qui peut ne pas être détectée en milieu clinique. En conséquence, les insectes peuvent survivre au traitement et développer une résistance de plus haut niveau, conduisant à des flambées d'infections hautement résistantes. Plus important encore, les bactéries qui développent une résistance de faible niveau peuvent également devenir résistantes à de multiples antibiotiques, au sein et entre les classes de traitements, rendant potentiellement même les nouveaux traitements inefficaces. Les bactéries exposées, en laboratoire, à des concentrations sous-inhibitrices d'un antibiotique tel que la ciprofloxacine ont également démontré une résistance accrue à d'autres antibiotiques à savoir, le chloramphénicol, l'ampicilline et la tétracycline (8). Ces traitements sont parmi les dernières lignes de défense contre de nombreuses infections bactériennes, et cette recherche souligne l'importance de garantir l'utilisation d'antibiotiques de qualité à la bonne dose et en suivant le schéma thérapeutique approprié (9).

La Stratégie mondiale de l'OMS pour le confinement de la résistance aux antimicrobiens recommande de veiller à ce que seuls les antimicrobiens répondant aux normes internationales de qualité, de sécurité et d'efficacité obtiennent une autorisation de mise sur le marché (10). L'OMS a également créé un système de surveillance mondial avec des données sur les rapports d'incidents qui ont identifié des centaines d'incidents de médicaments de qualité suspecte (11). En 2015, l'OMS a appelé ses États membres à élaborer des plans d'action nationaux de lutte contre la résistance aux antimicrobiens d'ici 2017. Ainsi, de nombreux plans nationaux ont intégré des objectifs d'assurance de la qualité des médicaments, tels que la surveillance de la résistance aux antimicrobiens et de la qualité des médicaments, la prévention des médicaments de qualité inférieure et falsifiés, l'application de l'approche « une seule santé » et une approche au niveau des systèmes pour lutter contre les menaces de résistance aux antimicrobiens (12). Bien que ces initiatives suivent les recommandations du Plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens, il reste encore beaucoup de progrès à faire dans la mise en œuvre.

Le Groupe de coordination inter institutions des Nations Unies (IACG) sur la résistance aux antimicrobiens a publié un ensemble de recommandations en avril 2019, appelant à une action

urgente contre la résistance aux antimicrobiens, y compris l'importance d'assurer l'accès à des antimicrobiens, des diagnostics et des vaccins de qualité garantie dans le cadre d'un système de santé solide. Plus précisément, l'IACG a appelé à lutter contre les produits médicaux de qualité inférieure et falsifiés dans le cadre des efforts de gestion de la résistance aux antimicrobiens, à l'amélioration de la surveillance de la résistance aux antimicrobiens et au renforcement des chaînes d'approvisionnement grâce à la mise en œuvre de systèmes de suivi et de traçabilité (13).

Au Mali peu d'études se sont portées sur la résistance antimicrobienne et la qualité de la prescription des antibiotiques. C'est dans ce contexte que nous avons mené cette étude dans le but de contribuer à la lutte contre la résistance antimicrobienne.

II. OBJECTIFS

1. Objectif général :

Étudier la prescription et la dispensation des fluoroquinolones dans un contexte de résistance antimicrobienne en commune VI du district de Bamako.

2. Objectifs spécifiques :

- Déterminer les fluoroquinolones les plus dispensés en médication dans les officines ;
- Analyser la qualité de la prescription des fluoroquinolones dans la commune VI du district de Bamako ;
- Proposer des solutions pour une amélioration de la prescription et de la dispensation adéquate (usage rationnelle) ;
- Décrire les profils de la résistance des bactéries au laboratoire de l'Hôpital du Mali.

III. GENERALITES

1. Antibiotiques

Les bactéries appartiennent au vaste ensemble des micro-organismes qui comprennent également les virus, les champignons, les parasites. Invisibles à l'œil nu, les bactéries sont constituées d'une seule cellule dépourvue d'un vrai noyau. Elles contiennent un seul chromosome qui se présente sous la forme d'un long filament d'ADN pelotonné sur lui-même. On trouve dans le cytoplasme de petits fragments d'ADN circulaires, les plasmides (14). La pathogénicité d'une bactérie est définie par sa capacité à provoquer une infection. Les bactéries pathogènes pour l'Homme ne représentent que quelques centaines d'espèces, les bactéries potentiellement rencontrées chez l'Homme plusieurs milliers et les espèces de l'environnement sont bien plus nombreuses.

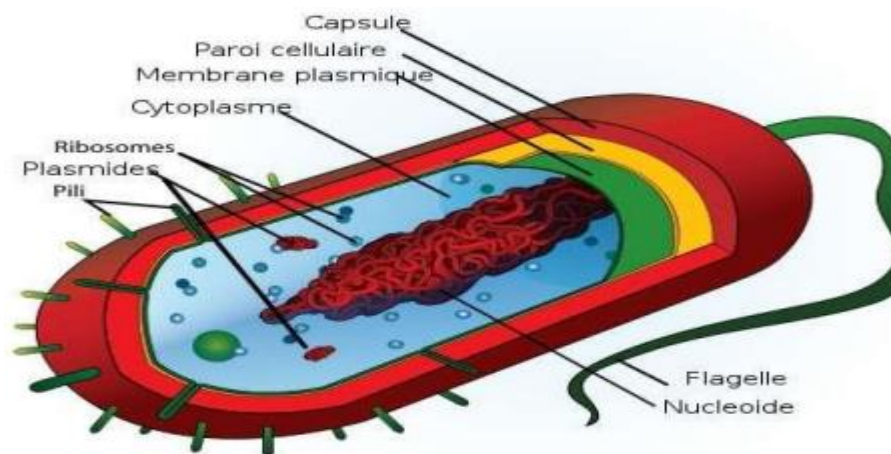


Figure 1: Schéma de la cellule bactérienne typique

2. Définition d'un antibiotique

Le mot antibiotique vient du grec anti qui signifie contre et bios qui signifie la vie. On peut ainsi traduire celui-ci comme contre la vie. (15)

Un antibiotique se définit comme étant : « Un composé chimique, élaboré par un microorganisme ou produit par hémisynthèse ou par synthèse, dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux à l'égard des micro-organismes sensibles.(15)

Ainsi, deux types d'antibiotiques peuvent être différenciés en fonction de leur mode de production :

- **Les antibiotiques naturels** qui sont produits par des bactéries ou des champignons que l'on cultive.
- **Les antibiotiques synthétiques** (les plus récents) qui sont des analogues ou des dérivés d'antibiotiques naturels.

Ainsi, les antibiotiques pourront être classés selon leur nature chimique. Cependant la façon de produire un antibiotique n'est pas le seul axe de la classification.

En effet, Jacques Berthet dans son dictionnaire de biologie écrit : « Substance ayant la capacité de tuer les bactéries (effet bactéricide) ou d'inhiber leur multiplication (effet bactériostatique) » (16)

Ces notions sont utiles pour soigner en fonction de la gravité de l'infection.

Pour les infections sévères, on optera pour la qualité bactéricide de l'antibiotique. ; En revanche, pour les infections de gravité modérée, les antibiotiques bactériostatiques pourront être prescrits.

Le mécanisme d'action des antibiotiques va permettre de mieux comprendre leur spectre d'activité. C'est une caractéristique qualitative, qui se traduit par une action spécifique à l'échelle moléculaire sur une cible spécifique de la bactérie. Ces mécanismes d'action sont variés et permettent de distinguer les différentes classes d'antibiotiques. (Figure 2).

3. Classification

Tableau I : Classification de bactérie pathogène pour l'homme

COCCI GRAM+	ANAÉOROBIES FACULTATIF	<i>Staphylococcus aureus</i>	Suppurations, septicémies, ostéites, endocardites
	Aérobies aérotolerants	<i>Streptococcus sp</i>	Angines, scarlatines, endocardites
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Infections respiratoires; méningites
Cocci gram-	Aérobies	<i>Neisseria meningitidis</i>	Méningites
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Infections sexuellement transmissibles (IST)
Bacille gram+	Aérobies	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphthérie
		<i>Bacillus anthracis</i>	Maladie du charbon
		<i>Listeria monocytogenes</i>	Méningites du nouveau-né, septicémies
	Anaérobies telluriques	<i>Clostridium difficile</i>	Colite pseudo- membraneuse
		<i>Clostridium tetani</i>	Tétanos
		<i>Clostridium perfringens</i>	Gangrène gazeuse
		<i>Clostridium botulinum</i>	Botulisme
Bacille gram-	Aérobies	<i>Haemophilus influenzae</i>	Infection respiratoires, méningites
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Suppurations, septicémie
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	Infections nosocomiales
		<i>Vibrio cholerae</i>	Cholera
	Entérobactéries	<i>Escherichia coli</i>	Infections urinaires, digestives
		<i>Salmonella sp</i>	Typhoïdes, toxi- infection alimentaire
		<i>Shigella spp</i>	Dysenteries bacillaires
		<i>Proteus mirabilis</i>	Infections urinaires
		<i>Yersinia pestis</i>	Peste
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Infections pulmonaires, urinaires
	Micro-aérophiles	<i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère gastro- duodenal, gastrite chronique lymphoïde de malt (mucosa-

			associated lymphoid tissue) gastrique
Bactéries particulières	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		Tuberculose
	<i>Treponema pallidum</i>		Syphilis
	<i>Chlamydia trachomatis</i>		Trachome, IST
	<i>Borrelia burgdorferi</i>		Maladie de Lyme

Il existe plusieurs critères de classification des antibiotiques.

- Les antibiotiques peuvent être classés selon leurs origines, on distingue donc des antibiotiques naturels, les antibiotiques semi-synthétiques et les antibiotiques synthétiques.
- Ils peuvent aussi être classés selon leurs effets ; ils sont dits bactériostatiques quand ils agissent par arrêt de la croissance de la bactérie, et bactéricides quand ils agissent en tuant la bactérie.
- Les antibiotiques peuvent être classés selon leur spectre d'activité ; on a les antibiotiques à spectre large qui agissent sur les bacilles à Gram positif (BGP), les bacilles à Gram négatif (BGN), les cocci à Gram positif (CGP) et les cocci à Gram négatifs (CGN). Ils sont dits spectres étroits quand le spectre est limité à un ou deux des groupes précédents.

Les antibiotiques à spectre large : ils sont efficaces sur un grand nombre de types d'agents pathogènes. Ils sont actifs sur une grande partie de tous les Cocci et tous les bacilles ; et utilisés lorsque la bactérie n'est pas encore identifiée.

Les antibiotiques à spectre étroit : ils sont efficaces sur un nombre limité d'agents infectieux leur permettant de cibler une pathologie en particulier.

Cette activité antibactérienne est caractérisée par :

- **Une concentration minimale inhibitrice (CMI) :** c'est la concentration de l'antibiotique la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée (100% de survivants)
- **Une concentration minimale létale (CML) ou bactéricide (CMB) :** c'est la faible concentration qui entraîne la mort de 99,9% des bactéries, elle indique le pouvoir bactéricide.

On détermine l'activité intrinsèque d'un antibiotique selon le rapport CMB/CMI :

- $CMB/CMI \leq 2$ Antibiotique bactéricide
- $CMB/CMI = 4 \text{ à } 16$ Antibiotique bactériostatique
- $CMB/CMI > 16$ Bactérie dit "tolérante" à l'antibiotique

Parmi les différentes classifications on a adopté selon leur site d'action. On distingue ainsi les antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne (bêtalactamines, glycopeptides, bacitracines, fosfomycine), les antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique (polymyxines), les antibiotiques actifs sur la synthèse protéique bactérienne (aminosides, macrolides, cyclines, phénicolés, acides fusidique), les antibiotiques actifs sur la synthèse de l'acide nucléique (quinolones, nitro-imidazolés, sulfamides, rifampicine développement est empêché après 24h d'incubation, elle indique le pouvoir bactériostatique.

4. Règles de la prescription des antibiotiques

La prescription d'un antibiotique doit se faire dans un contexte clinique infectieux, bactériologiquement documenté chez un Patient avec un pronostic sérieux.(17)

Les antibiotiques choisis par le prescripteur devraient être ceux recommandés dans le cadre pathologique infectieux identifié et ciblé. L'expérience du médecin, sa pratique médicale, la bonne connaissance de ses patients, de leur réponse à l'infection, des antécédents, des pathologies sous-jacentes, peuvent le conduire à des choix d'antibiotiques dont leur expérience montre la bonne tolérance et la bonne efficacité, même si son choix n'est pas conforme aux recommandations officielles .(18)

Une antibiothérapie efficace requiert plusieurs caractères simples :

- Une activité sur le germe (germe sensible in vivo)
- Une concentration physiologique suffisante (CMI ou CMB résultant de l'antibiogramme) en fonction de la gravité de l'affection et de sa contagiosité,
- Une diffusion tissulaire jusqu'au siège de l'infection (selon la pharmacocinétique et la voie d'administration),(18)
- Une tolérance par le malade notamment l'acceptation de la voie d'administration, l'observance, l'allergie, l'absence des contre-indications.
- Une durée suffisante pour assurer l'asepsie et éviter la survenue de résistance.

5. Différentes cibles des antibactériens

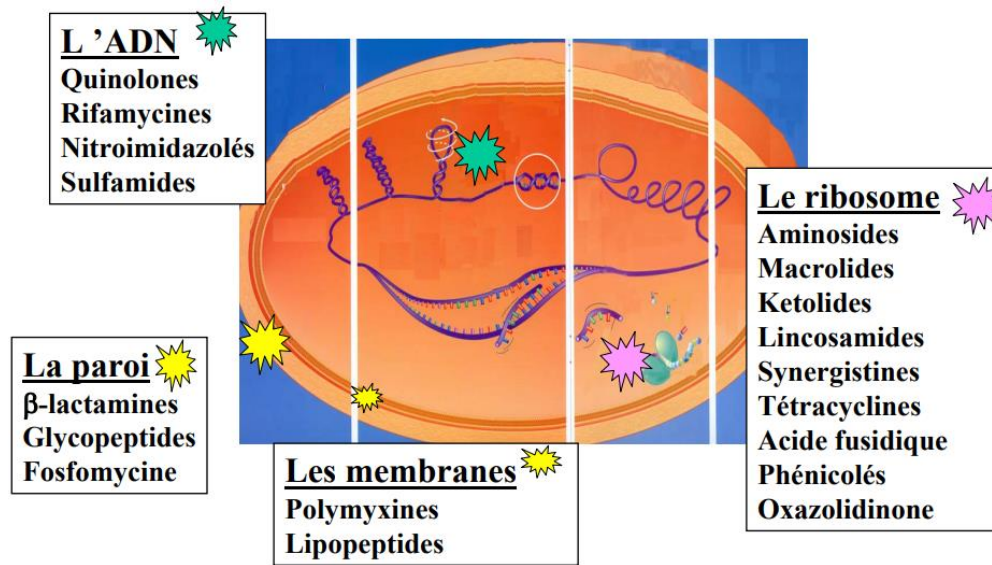


Figure II : les différentes cibles des résistances

6. Quinolones

6.1. Généralités

En 1962, l'acide nalidixique, première quinolone cliniquement utile, a été découvert par Leshner et al.(22). En 1980, un analogue de l'acide nalidixique, l'énoxacine, a été dérivé avec un spectre d'activité accru contre les bactéries à Gram-négatives ou à Gram-positives. En 1986, une autre fluoroquinolone, la ciprofloxacine, a été mise sur le marché en raison de ses propriétés pharmacocinétiques et de sa puissante activité contre divers agents pathogènes(23). Les fluoroquinolones sont une classe d'agents antimicrobiens à large spectre, c'est-à-dire qu'elles sont très actives contre les organismes aérobies à Gram positif et à Gram négatif. Les organismes à Gram positif comprennent les staphylocoques producteurs de pénicillinase et de non-pénicillinase, *Streptococcus pneumoniae*. Les Gram-négatifs comprennent *Neisseria spp* et la plupart des espèces importantes d'*Enterobacteriaceae*.

Toutes les molécules appartenant à cette classe chimique possèdent en commun un noyau pyridone β -carboxylique dont l'azote en position 1 est substitué par un groupement variable. Les pyridones β -carboxyliques sont classées en fonction de leur structure chimique, de leurs propriétés biologiques et physicochimiques.

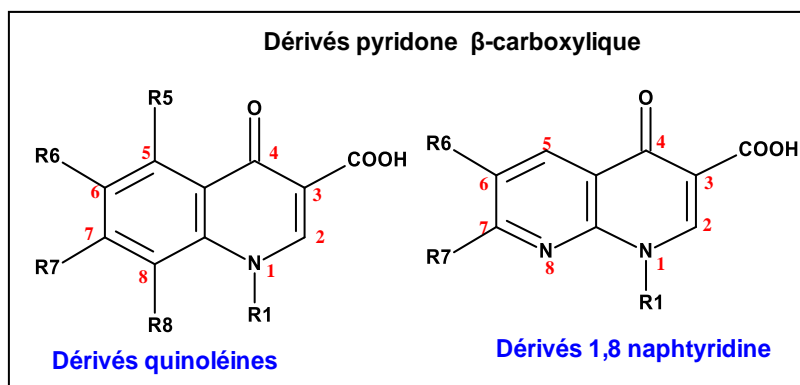


Figure III: Structure chimique générale des Quinolones.

6.2. Classification

- **Quinolones classiques = Quinolones de première génération**
 - Acide Nalidixique
 - Fluméquine
 - Acide pipémidique

- **Fluoroquinolones = Quinolones de deuxième génération ou fluoroquinolones urinaires**
 - Norfloxacine
 - Enoxacine
 - Loméfloxacine

➤ **Fluoroquinolones systémiques**

- Ofloxacin
- Ciprofloxacine
- péfloxacin

➤ **Quinolones de 3ème et 4èmes générations = Fluoroquinolones anti-pneumococciques : élargissement vers streptocoques, anaérobies**

- Lévofloxacine
- Moxifloxacine
- Péfloxacin
- Gémifloxacine

6.3.Synthèse

- Condensation d'une arylamine avec l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle qui, par chauffage à 250°C conduit à une cyclisation intra moléculaire.
- Le bicycle est ensuite alkylé (IC₂H₅) en position 1 puis saponifié et hydrolysé au niveau de la fonction ester en position 3 en acide carboxylique.
- La condensation à chaud avec un reste piperazinyll convenablement substitué conduit à la fluoroquinolone recherchée.

6.4.Relation-Structure-Activité

Comme indiqué auparavant, afin que les fluoroquinolones soient actives sur le plan microbiologique, leur pharmacophore doit posséder une double liaison non réduite en position 2-3, une cétone libre en position 4 ainsi qu'un groupement carboxylique libre en position 3. En revanche, l'ensemble des autres positions du noyau quinoléine peuvent être substituées.

La relation structure activité des fluoroquinolones peut être décrite par les cinq éléments structuraux suivants (figure 11) (24) :

- Les groupements carboxyliques en position 3 et carbonyles en position 4 permettent la fixation de la molécule sur le complexe ADN-ADN-gyrase de la bactérie. Il faut toutefois ici noter que la position 2 ne doit pas être substituée car, étant située à proximité du site de fixation, un encombrement à ce niveau empêcherait la molécule de se fixer,
- L'atome de fluor en position 6 favorise la pénétration à travers la paroi bactérienne et augmente l'inhibition de l'activité de l'ADN-gyrase,
- La substitution par un groupement basique en position 7 augmente l'activité antibactérienne en régulant la pénétration intra-bactérienne. Il convient ici de préciser

que la nature du substituant modifie l'activité de la molécule sur les bacilles à Gram positif ou négatif,

- Le substituant en position N-1 influence également l'activité antibactérienne, par la mise en jeu de différents facteurs tels que les encombrements stériques, la position spatiale et les interactions électroniques,
- Le substituant en position C-5 peut permettre une augmentation de l'activité bactérienne. Dans ce cas encombrement stérique le facteur déterminant de l'augmentation de l'activité.

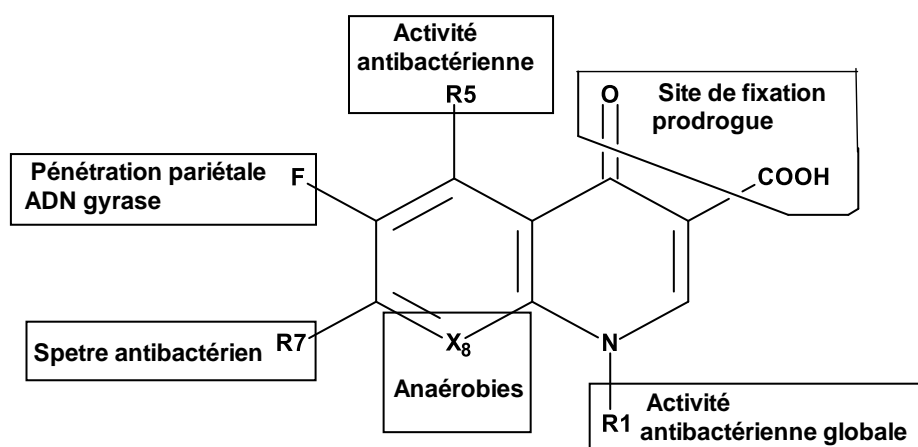


Figure IV: activité bactérienne des fluoroquinolones en fonction des substituants.

6.5.Mécanisme d'action

Les quinolones empêchent la réplication et la transcription bactérienne en inhibant le fonctionnement de l'ADN gyrase (ou topo-isomérase II) et de la topo-isomérase IV bactérienne (25) :

- DNA gyrase : cible préférentielle chez les Gram négatif
- Topo-isomérase IV : cible préférentielle chez les Gram positifs

Les quinolones se fixent sur le complexe ADN topo-isomérase. Ce complexe devient irréversible conduisant, d'une part, à l'immobilisation des enzymes qui entraînent la bactériostase et d'autre part à la libération des cassures double brin de l'ADN activant le système SOS ou produisant un effet toxique pour la bactérie, responsable de la bactéricidie intense des quinolones. L'effet bactéricide varie en fonction de la molécule et de l'espèce bactérienne considérées.

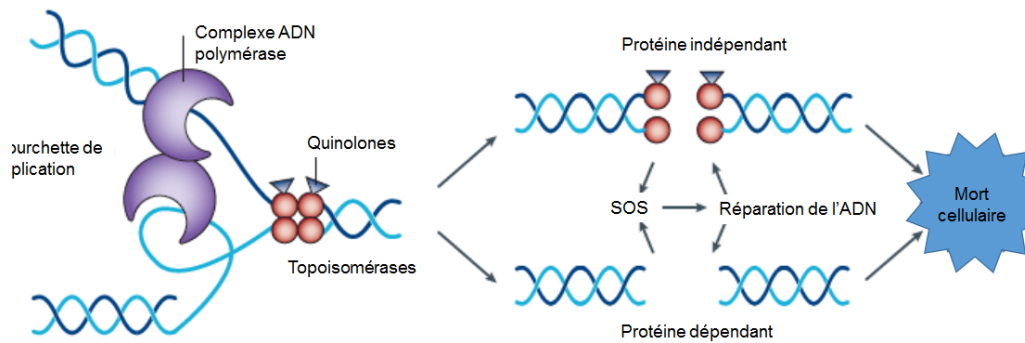


Figure V : Mécanisme d'action des quinolones (adapté de Kohanski MA et al. Nature Reviews Microbiology, 2010).

6.6.Spectre d'action

Les fluoroquinolones possèdent une activité bactéricide sur la plupart des entérobactéries, y compris les germes typiquement nosocomiaux comme les *enterobacter* et *serratia*, contre les *hemophylus*, les *neisseria*, *moroella catarrhalis*. *Pseudomonas aeruginosa* a fait également partie du spectre d'action, mais pas les autres espèces *pseudomonas*. Les quinolones couvrent les *staphylococcus aureus*, mais sont moins actif sur les *streptocoques et entérocoques*. *Le staphylococcus aureus* résistant à la méticilline a acquis malheureusement ces dernières années une résistance quasi-totale aux quinolones. Il faut ajouter au spectre des *Mycoplasma*, les *légiionnelles*, *chlamydia trachomatis* (ce dernier a probablement sensible à l'ofloxacin) ainsi que la ciprofloxacine et l'ofloxacin *Mycobacterium tuberculosis*.(26)

6.7.Mécanisme de résistance

➤ Résistance naturelles

Les résistances naturelles sont des résistances présentes chez toutes les souches de la même espèce ou du même genre bactérien. C'est un caractère génétique propre à cette espèce. Les bactéries anaérobies strictes, qu'elles soient à Gram positif (*Clostridium*), ou à Gram négatif (*Bactéroïdes*), les streptocoques et *Listeria monocytogenes* sont résistantes naturellement à la plupart des fluoroquinolones.(27)

La lévofloxacine a une légère activité contre certains anaérobies stricts comme par exemple ; tandis que la moxifloxacine a une activité sur *Streptococcus pneumoniae* et sur *Bactéroïdes*.

➤ Résistance acquise

La résistance aux fluoroquinolones est principalement de nature chromosomique, ce qui lui confère une propagation lente et évite la transmission du gène entre espèces bactériennes différentes.

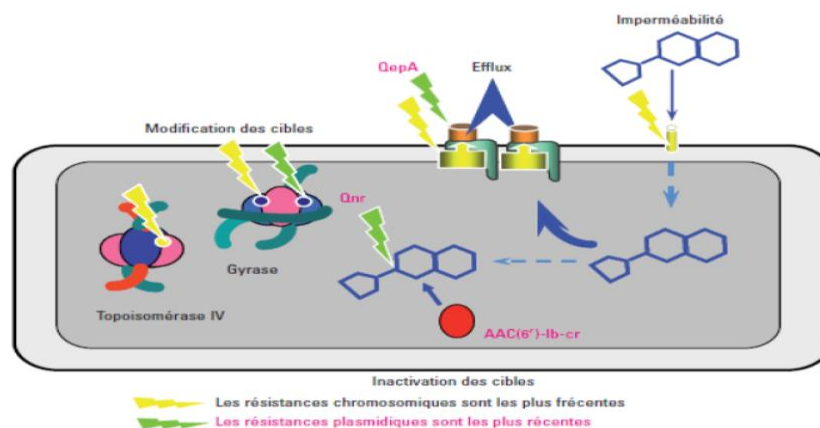


Figure VI : Mécanismes de résistances aux quinolones et fluoroquinolones.

(Adapté d'E. Cambau et T. Guillard. En noir : les mécanismes chromosomiques (modification des cibles, efflux, imperméabilité, en rose : les mécanismes plasmidiques (Qnr, QepA, AAC (6_l) -Ib-cr).

➤ **Altération de de la cible**

Il existe trois mécanismes de résistance :

- Une imperméabilité de la bactérie par réduction de l'expression du gène codant pour les porines.
- Une mutation du gène codant pour la sous-unité GyrA de l'ADN-gyrase ou la sous-unité ParC de la topoisomérase IV réduit l'affinité de l'antibiotique pour sa cible.

Ces deux mécanismes conduisent à une insensibilisation progressive des bactéries qui se produit au cours de l'exposition aux fluoroquinolones (émergence de résistance en cours de traitement), et s'applique à l'ensemble des antibiotiques de cette classe.

- L'acquisition ou la surexpression d'une pompe à efflux fonctionnant par échange contre les protons réduit la concentration des fluoroquinolones dans la bactérie.

➤ **Réponse du plasmide**

Deux mécanismes portés par des plasmides ont été décrits :

- Un mécanisme de protection de la cible : Ce mécanisme dépend de la production d'une protéine à motifs pentapeptidiques répétitifs (protéine Qnr) chargés négativement, dont la structure tridimensionnelle mime la double hélice d'ADN. Cette protéine lie donc les fluoroquinolones et est capable de les déplacer de leur liaison à l'ADN gyrase ou à la topoisomérase IV. Ce mécanisme se répond chez les Gram (-).
- Un mécanisme de modification de l'antibiotique : Ce mécanisme touche spécifiquement les fluoroquinolones possédant une pipérazine en position 7 (comme la norfloxacine et la ciprofloxacine). La fonction aminée peut en effet être acétylée enzymatiquement. De façon intéressante, l'acétyltransférase qui catalyse cette réaction est un mutant d'une acétyltransférase conférant la résistance aux aminoglycosides.

7. Généralités sur les nouvelles thérapeutiques

Compte tenu du développement rapide de la multirésistance aux antibiotiques, la recherche de nouveaux agents est cruciale. Les bactéries multirésistance sont devenues une crise majeure de santé publique. Les antibiotiques comme la vancomycine, pénèmes qui étaient traditionnellement des médicaments de dernier recours, deviennent la première ligne de traitement des infections résistantes. Le développement d'un antibiotique est complexe car il s'agit de trouver un médicament qui permet de restaurer un équilibre entre les bactéries et les défenses de l'organisme.

Dans la recherche pour les nouvelles antibiothérapies, les entreprises pharmaceutiques essaient de découvrir dans les anciennes classes de nouvelles molécules capables de détourner les mécanismes des résistances des bactéries. Pour cela, elles essaient de développer des molécules avec un mécanisme d'action plus étroit que leurs précédentes, avec un spectre plus élargi notamment pour les bactéries multi résistantes, ou alors en favorisant les méthodes de migration notamment en réduisant le nombre de doses ou en créant des voies orales. Elles essaient également de diminuer le nombre d'effets indésirables provoqués par celles-ci. Souvent ces nouvelles molécules contournent tous les mécanismes de résistance et permettent de faire regagner un intérêt à ces classes pharmaceutique (28).

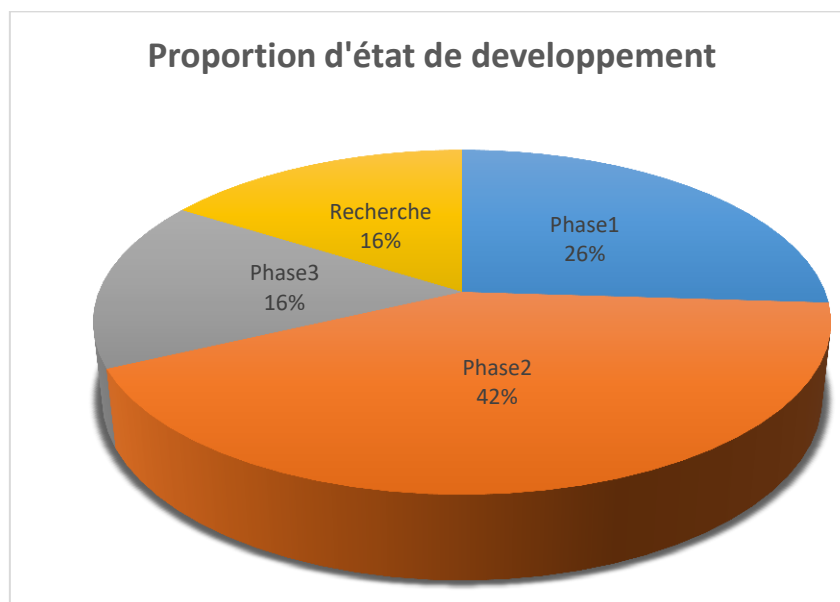


Figure VII : Etat actuel des recherches sur des nouvelles thérapies antibiotiques (28).

Les sociétés antibactériennes ont reçu 17 fois moins d'argent que les sociétés d'oncologie au cours de la décennie. La plus grande disparité a été observée en 2020 lorsque les sociétés d'oncologie ont collecté 44 fois plus d'argent que les sociétés antibactériennes. Le nombre de

démarrages d'essais cliniques pour de nouveaux antibiotiques a diminué, passant d'un point culminant de 14 essais en 2016 à seulement 3 essais en 2020 (29).



Figure VIII: Nombre d'essais cliniques commencés (30)

➤ **Molécules agissant sur le ribosome**

Le ribosome reste une cible de choix pour plusieurs classes d'antibiotiques. Sa structure est composée de deux sous-unités : la sous unité 50 S (elle-même constituée de la sous unité 23S et 5S) et une sous unité 30S. Pour la famille des macrolides, l'action sera sur la sous-unité 50S et bloque la synthèse protéique. Les oxazolidinones agissent également sur la sous-unité 50S notamment au niveau du centre catalytique. L'objectif dans ces deux familles sera soit de renforcer l'action en utilisant, par exemple, un nouveau site d'action (comme pour les macrolides), ou bien en étendant le spectre d'action (les oxazolidinones). Même si ces deux familles agissent sur la même entité, leurs mécanismes d'actions sont différents (31,32).

La seconde sous-unité quant à elle sera la cible d'action des aminosides. Dans cette classe, l'objectif sera de diminuer potentiellement sa toxicité (ototoxicité, néphrotoxicité, ...) en augmentant son spectre d'action (notamment vers les souches résistantes). Les cyclines agissent également sur la sous-unité 30S (33,34).

➤ **Dérivés des β -lactamines et des inhibiteurs des β -lactamases**

La résistance aux β -lactamines a poussé les chercheurs à contourner les mécanismes empêchant cette classe d'antibiotique d'agir. Pour rappel, l'action des β -lactamines réside dans la liaison aux PLP ou Protéines de Liaison aux Pénicillines. Le but sera donc soit d'augmenter le nombre de type de PLP qui seront ciblés par le nouveau médicament, ou bien

d'étendre le spectre bactérien en ajoutant des groupements chimiques (comme pour les nouvelles céphalosporines).

Pour les inhibiteurs des β -lactamases, le but sera d'éviter une diminution des concentrations des β -lactamines due aux β -lactamases. Pour cela, l'objectif des recherches sera d'étendre le spectre d'inhibition des β -lactamases pour leur permettre d'agir même à travers les résistances, comme avec par exemple RPX-7009, un composé en cours de développement clinique. Il s'agit d'un inhibiteur des carbapénemases notamment dans *K. pneumoniae*. Elle présente un spectre d'action large sur les carbapénémases, et donc reste une intéressante piste pour traiter, par carbapénèmes, les bactéries Gram – multirésistantes (35).

➤ Molécules ciblant les topoisomérases

La topoisomérase est une enzyme permettant d'effectuer sur le chromosome bactérien des surenroulements indispensables à la réplication chromosomique bactérienne. Plusieurs types de cette enzyme sont présents chez les bactéries. Chez *E. coli*, par exemple, il existe deux enzymes de la classe IA, qui sont les topoisomérases I et III, et deux enzymes de classe IIA, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV(36). Dans cette famille se trouvent soit des molécules qui cibleront plus spécifiquement ces enzymes (Gepotidacin avec la sous-unité GyrA de l'ADN gyrase), soit des molécules agissant sur un plus grand nombre de topoisomérases (comme les nouvelles générations de quinolones).

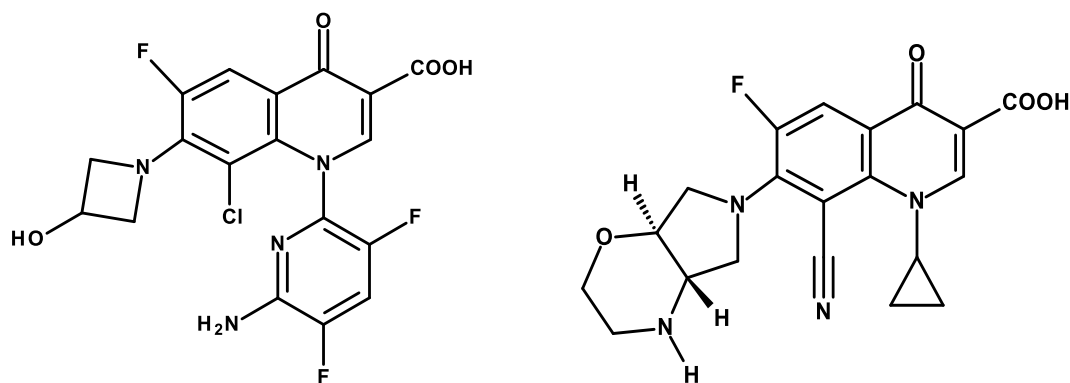


Figure IX : Nouvelles générations de quinolones (Délafloxacine et Finafloxacine)

➤ Nouvelles classes

Pour contrer les résistances bactériennes, il est parfois nécessaire de changer complètement d'approche. A la place d'améliorer des thérapeutiques déjà existantes, les molécules qui vont suivre essaient d'avoir un effet antibactérien par des mécanismes d'actions nouveaux avec une durée de vie augmentée. On distingue :

❖ **Pleuromutilines**

Les pleuromutilines sont une nouvelle classe d'antibiotique qui tient son nom du champignon qui produits ceux-ci : *Pleurotus mutilus*. Cette classe permet d'inhiber lors de la synthèse protéique la peptidyl-transférase de la sous-unité 50S, et permet ainsi de bloquer la synthèse protéique.

❖ **Inhibiteur FabI**

Les inhibiteurs de FabI font partie de ces nouvelles classes de médicaments qui ont pour objectif de viser des enzymes plus spécifiques dans le métabolisme. Notamment cette famille va agir plus spécifiquement dans la biosynthèse des acides gras bactériens. Elles agissent plus spécifiquement en inhibant l'énoyl-ACP réductase NADH-dépendante. Il en existe deux types : ceux formant des produits covalents avec le NAD (notamment des antituberculeux agissant par ce mécanisme tel que l'isoniazide), et ceux qui ne font pas des adduits covalent. Ainsi en inhibant cette voie qui est la voie FAS-II, la synthèse d'acides gras est inhibée notamment chez les bactéries posant un problème au niveau des résistances telles que les *S. Aureus* (37). Le groupe le plus important et le plus volumineux, est le groupe dans lequel il n'y a pas formation d'adduits. Cette classe est particulièrement développée pour traiter une bactérie résistante qui pose souvent problème : *Mycobacterium tuberculosis*.

La limite de cette famille se résume au fait que la cible en question n'est pas forcément présente sur tous les pathogènes. Toute utilisation de cet antibiotique à visée de large spectre ne peut être appliquée. Cette famille servira plus à traiter différentes bactéries comme *Mycobacterium tuberculosis*, *E. coli*, *S. aureus* et même *Plasmodium falciparum*. Dans cette famille, trois molécules utilisent ce mécanisme d'action et sont actuellement en phase de développement. L'un des avantages suspectés de cette famille mais qui reste à vérifier in vivo, est sa capacité à épargner la flore commensale ainsi que les effets indésirables dû à un spectre trop large qui ne sont pas présent dans ce cas.

❖ **HDP-mimetics**

Les HDP-mimetic (pour Host Defense Protein Mimetic) sont des molécules amphiphiles naturellement présentes (38). Ce sont des molécules large spectre qui sont sécrétées par exemple par les phagocytes ainsi que les cellules épithéliales des muqueuses. L'expression des gènes des HDP-mimetics est dépendante de plusieurs facteurs : les régulateurs positifs sont les pathogènes ainsi que les cytokines, alors que les facteurs environnementaux et les facteurs de virulence bactériens agissent à l'opposé (39).

❖ **AZD0914**

Dans cette famille, une nouvelle molécule présente un mécanisme d'action à la fois similaire mais différent des quinolones. L'AZD0914 agit à la fois comme un inhibiteur de la gyrase mais permet également l'accumulation des cassures double brin. Cette molécule permet de stabiliser sous forme de complexes covalents les cassures double brin de l'ADN et permet ainsi d'éviter la réparation de cet ADN231. Même si l'action est assez similaire aux fluoroquinolones, elle en est différente par son mécanisme. Cette molécule qui est actuellement développée par Astra Zeneca, également connu sous le nom de Zoliflodacine ou ETX0914, est actuellement en phase II de développement pour le traitement des gonorrhées (40). Dans un contexte, où les résistances à la bactérie *N. gonorrhoeae* commencent à augmenter, de nouvelles molécules sont nécessaires et de par son approche thérapeutique, la zoliflodacine (41) permet d'être une nouvelle solution face aux traitements des gonorrhées. Elle présente une activité contre les bactéries résistantes à la ciprofloxacine, ainsi que les bactéries ayant une résistance aux céphalosporines. La zoliflodacine se présenterait sous voie orale.

IV. METHODOLOGIE

➤ Lieu de l'étude

Notre étude a été réalisée au laboratoire de l'hôpital du Mali et dans trois officines de pharmacie en commune VI du district de Bamako.

➤ Présentation de la commune VI du district de Bamako



Figure X:La carte de la commune VI du district de Bamako

Créée par l'ordonnance n ° 78-32 / CMLN du 18 août 1978, la commune VI est limitée :

- ✚ A l'Est de la limite de l'Est du district comprennent son extrémité Sud – Est et le fleuve Niger ;
- ✚ Au Nord par la partie du fleuve comprennent entre les limites Est de la commune V ;
- ✚ A Ouest par la limite Est de la commune V ;

- ✚ Au sud de la limite sud du district comprend les limites Est et Ouest de la commune V.
- ✚ Elle a une superficie de 8882 hectares et comporte dix (10) quartiers : Banankabougou, Dianéguéla, Faladié, Magnambougou, Missabougou, Niamakoro, Sénou, Sogoniko, Sokorodji, Yirimadio.
- ✚ Les religions pratiquées sont : l’Islam, le christianisme, l’animisme.
- ✚ Plusieurs ethnies se rencontrent dans la commune VI. Ce sont : les bambaras, les peulhs, les sonrai, les sarakolé, le dogon, le bozo, le sénoufo, le minianka, le malinké, le bobo, le mossi, le samogo, le kassonké.
- ✚ Les langues dominantes sont : le bambara, le peulh, le sarakolé et le malinké.

➤ **L’hôpital du Mali**

Le laboratoire de l’hôpital du Mali a servi de cadre pour notre étude, qui constitue le plus grand laboratoire de la commune VI du district de Bamako.

❖ Présentation et mission de l’hôpital du Mali :

L’Hôpital du Mali créé par la loi N°10-010 du 20 mai 2010 est le fruit de l’amitié entre la Chine et le Mali. C’est un Hôpital de 3^e référence, situé à Missabougou dans la commune VI, au sud du troisième pont du District de Bamako. Il comprend un bloc administratif, un bloc technique et un bloc d’hospitalisation. Sa mission est de participer à la mise en œuvre de la politique nationale de santé. Il assure le diagnostic, le traitement et le suivi des malades, des blessés, des femmes enceintes ; prend en charge des urgences et des cas référés, la formation initiale et continue des professionnels de la santé. Il conduit aussi des travaux de recherche dans le domaine médical et assure les expertises dans les domaines de compétences.

❖ **Le laboratoire d’analyse de biologie médicale et anatomopathologie :**

Le service réalise divers examens biologiques dans les domaines respectifs :

- ✚ L’hématologie
- ✚ Bactériologie
- ✚ Biochimie
- ✚ Parasitologie
- ✚ Immunologie
- ✚ Anatomologie
- ✚ La biologie moléculaire

Le service est logé dans un bâtiment neuf. Au rez-de-chaussée se trouve la salle de réception, une salle de prélèvement avec cinq box, une salle de tri et de centrifugation des échantillons,

un secrétariat, deux salles de garde (une pour les hommes et une pour les femmes), un magasin, une salle à manger et deux toilettes (une pour les patients et une pour le personnel du labo).

A l'étage on a un bureau principal pour le chef du service et plusieurs bureaux annexes pour les autres techniciens, deux toilettes, six grandes salles techniques. La biochimie, et l'immunologie partage la même salle tandis que la bactériologie, la parasitologie, l'hématologie, l'anatomopathologie et la biologie moléculaire occupe chacune une salle entière. Enfin une salle réservée à la réunion et séminaire du service.

Le personnel est composé de 20 agents, avec à la tête d'un médecin biologiste, 2 pharmaciens, un anatomopathologiste (chinois), un biologiste, 3 ingénieurs sanitaires, 3 assistants médicaux, 7 techniciens supérieurs, une archiviste, et une secrétaire de direction.

➤ **Trois officines de pharmacie en commune VI du district de Bamako**

Les officines de pharmacie sont tous situés en commune VI du district de Bamako ont été choisies de façon aléatoire dans le but d'avoir un échantillon représentatif à la qualité de prescription et à l'utilisation anarchique des fluoroquinolones pouvant entraîner la résistance aux antimicrobiens (Zerny, Banankabougou et Niamana).

➤ **Type et Période d'étude**

C'est une étude prospective qui consiste à collecter les résultats de l'antigramme des patients reçus dans le cadre des examens biologiques au laboratoire du Mali, les ordonnances prescrites par les prescripteurs et les cas de l'automédication pour la prise en charge du traitement par les fluoroquinolones.

Notre étude s'est déroulée du mars 2021 au 31 décembre 2022.

➤ **Taille de l'échantillon :**

L'étude s'est portée sur 600 échantillons dont 300 patients au laboratoire du Mali et 300 patients en officine en raison de 100 ordonnances par officine.

➤ **Critère d'inclusion**

Les patients ayant été consultés et reçu un traitement pour prise en charge des fluoroquinolones ainsi que les patients relevés résistants aux fluoroquinolones pendant la période de l'étude dans les services concernés.

➤ **Critère de non inclusion**

Les patients non consultés et non reçu un traitement pour prise en charge des fluoroquinolones ainsi que les patients relevés non résistants aux fluoroquinolones pendant la période de l'étude dans les services concernés.

➤ **Technique et Outils de collecte des données**

L'enquête s'est déroulée dans le laboratoire de l'hôpital du Mali et dans trois officines de pharmacie en commune VI du district de Bamako.

Avant le début de l'étude, une demande d'autorisation d'enquête a été obtenue par le décanat de la faculté de pharmacie (FAPH) envers les services concernés enfin d'obtenir un accord préalable.

Les informations ont été reportées par nous-même sur une fiche d'enquête individuelle document remplie après les résultats de l'antibiogramme, les traitements adoptés par les prescripteurs à travers les ordonnances et par interrogation dans les cas de l'automédication.

- Un questionnaire élaboré (fiche d'enquête)
- Des ordonnances de patients
- Les types de médication employés à la pharmacie.

➤ **Variables mesurées**

Le recensement des informations est déroulé comme suit :

- Identification du patient :
 - ✓ Sexe
 - ✓ Age
- Diagnostic :
 - ✓ Infection
- Traitement
 - ✓ Nom des produits
 - ✓ Forme
 - ✓ Dosage
 - ✓ Quantité
- Confirmation biologique :
 - ✓ Antibiogramme

➤ **Méthode d'analyse**

❖ **Matériels de prélèvement**

- Ecouvillon,

- Pots stériles pour l'ECBU et les selles, les expectorations et les spermes,
- Savon liquide pour le nettoyage,
- L'eau,
- Papier toilette,
- Tubes stériles pour les exsudats génitaux,
- Spéculum à usage unique,
- Gants,
- Solution hydro-alcoolique.

➤ **Matériel technique :**

➤ **Equipement :**

- Microscope optique,
- Etuve bactériologique (SANYO),
- Automate (VITEK 2 Compact),
- Distillateur (EBMED),
- Bec bunsen,
- Autoclave
- Balance de précision (PAG OERLIKON AG).

➤ **Petit Matériel :**

- Anse,
- Pipette pasteur,
- Lames porte-objet et lamelle,
- Bac d'eau de Javel,
- Ecouvillon,
- Tubes d'eau distillée stérile,
- Distributeurs de disques,

❖ **Les réactifs :**

Les réactifs utilisés sont :

- Réactif de coloration de GRAM (le violet de gentiane, la solution iodo-iodurée lugol l'alcool à 90°, l'eau du robinet),
- Bandelettes urinaires,
- Milieux de culture prêts à l'emploi (Gélose Uri Select 4, Gélose Hektoen, Eosin méthylène Blue: EMB), Mueller Hunton,
- Galerie miniature API 20 NE,
- Huile de vaseline,

- Eau distillée stérile (ou « Suspension Medium » 5 mL),
 - Disques d'antibiotique,
 - Galerie API 20NE,
 - Révélateurs,
 - Cartouches pour le VITEK-2,
- **Les disques d'antibiotique des fluoroquinolones testés :**
- Ciprofloxacin
 - Levofloxacin
 - Ofloxacin

❖ **Prélèvements**

- Le matériel biologique était constitué par les produits pathologiques. Il s'agit;
- L'urine
- Le sperme
- Le sang
- De ponction lombaire
- De selle
- Des prélèvements vaginaux

❖ **Techniques utilisées**

➤ **Les produits pathologiques**

IL s'agit des prélèvements effectués et acheminés au laboratoire du Mali en fonction des différents sites d'infections et concernaient l'urine, le pus, le liquide d'ascite, d'expectoration, des selles et des prélèvements vaginaux.

○ **Examen cyto bactériologique des urines (E.C.B.U.)**

L'examen cyto bactériologique des urines a permis de rechercher une infection urinaire et d'identifier le(s) microorganisme(s) en cause.

• **Au laboratoire**

Dès réception de l'échantillon, il est enregistré par la secrétaire avec un numéro de laboratoire puis porté sur une feuille de paillasson et envoyé à l'unité de bactériologie. Une fois à l'unité l'échantillon est enregistré de nouveau dans le registre d'ECBU où il va subir la technique suivante :

• **Prélèvement**

Le prélèvement était fait sur les premières urines du matin et le milieu du jet, recueillies dans un flacon stérile. Le flacon est remis au patient dans la salle de prélèvement ou le patient l'emmène à domicile pour faire le recueil.

Après prescription, le personnel sanitaire explique au patient le mode de recueil de l'urine:

- Après lavage hygiénique des mains et toilette soigneusement au savon ou antiseptique doux de la région vulvaire chez la femme et du méat chez l'homme suivi d'un rinçage,
- Eliminer le premier jet d'urine pour ne recueillir dans le flacon stérile que les 20 ml du milieu du jet au minimum en prenant soin de ne pas toucher le bord supérieur du récipient.
- Fermer hermétiquement le flacon, et le porter immédiatement au laboratoire accompagné de la prescription.
- Identifier très précisément l'échantillon et l'heure de prélèvement.
- En cas d'empêchement le placer pour quelques heures à + 4°C.

➤ **Examen macroscopique :**

Cet examen a permis d'apprécier l'aspect et la couleur de l'urine. L'urine normale est de couleur jaune ou jaune dorée, limpide et transparente.

L'urine pathologique peut avoir un aspect trouble, d'origine bactérienne et/ou leucocytaire.

Mais l'aspect trouble d'urine n'est pas toujours pathologique, il peut s'agir d'un dépôt de cristaux ou de pertes vaginales. L'aspect hématurique de l'urine est dû à une hématurie.

➤ **Examen microscopique**

Il a consisté à rechercher la présence de :

- leucocytes,
- cellules épithéliales,
- hématies,
- parasites et levures,
- cristaux, ainsi que la présence ou l'absence des bactéries dans les échantillons, leur mobilité ou pas.

Procédure

➤ **Aspect qualitatif :**

L'examen du frottis est réalisé à partir du culot de centrifugation et la coloration de Gram qui va déterminer le choix du milieu de culture.

➤ **Préparation du culot urinaire**

Mélanger délicatement l'urine à l'aide d'une micropipette afin d'homogénéiser ; Identifier un tube conique à centrifuger et le remplir aux $\frac{3}{4}$ d'urine homogénéisée ; Centrifuger pendant 5 à 10 minutes, à vitesse moyenne (1500 tr/ min);

➤ **Coloration de Gram :**

La coloration de Gram a permis de donner le diagnostic morphologique des bactéries et a permis le choix des milieux de culture.

Principe de Gram :

La coloration de Gram est une technique qui permet de classer les bactéries selon la structure de leur paroi en bactéries à Gram positif et à Gram négatif. En effet lorsque les bactéries sont mises au contact du violet de gentiane et ensuite soumises à l'action du lugol, il se forme un complexe colorant qui colore en violet tout le cytoplasme des bactéries. Cependant lorsque ces bactéries colorées sont lavées à l'alcool, seule la paroi des bactéries à Gram négatif, du fait de sa structure particulière (glucido-lipido-protéique) se laisse traversée par l'alcool et entraîne ainsi la décoloration de celles-ci qui seront ultérieurement colorées par la safranine en rouge.

Technique :

La coloration de Gram se déroule en plusieurs étapes qui se succède et consiste à :

- Fixer le frottis ;
- Recouvrir le frottis de la solution de cristal violet, laissé agir une minute (violet de gentiane)
- Rejeter le colorant puis laver à l'eau ;
- Recouvrir la préparation de lugol, laisser agir une minute ;
- Rejeter le colorant puis laver à l'eau ;
- Décolorer à l'alcool-acétone ;
- Rincer à l'eau de robinet et recouvrir la lame de solution de fuchsine diluée, laisser agir 30secondes ;
- Rejeter la Fuchsine, laver à l'eau, égoutter, sécher entre deux feuilles de papier buvard propres;
- Lire le frottis coloré au microscope à l'objectif x100 à l'huile d'immersion.

Résultat à la coloration de Gram :

- Bactéries Gram négatif : coloration rose
- Bactéries Gram positif : coloration violette.
- **Ensemencement :**

Les bactéries ont été ensemencées sur une gélose chromogène (Uriselect). C'est après homogénéisation, 10 µL d'urine totale est ensemencée cadran par cadran au près du Bec Bensen puis incubé à 37 °C + 1 à l'étuve pendant 18 à 24 heures.

➤ **Culture :**

Au bout de 18 à 24 Heures les boîtes de Pétri ont été sorties de l'étuve. La lecture a permis d'observer la présence ou l'absence de bactéries, de décrire les colonies, puis de procéder à l'identification par API 20NE ou par Automate VITEK® 2.

○ **Prélèvement vaginal :**

Les conditions strictes qui doivent être observées par la patiente sont :

- En dehors des menstrues,
- Ne pas avoir de rapport sexuel la veille du prélèvement,
- Ne pas se nettoyer le vagin le jour du prélèvement.

➤ **Prélèvement :**

Ce prélèvement est réalisé soit dans le service clinique, soit au laboratoire le plus souvent c'est le cas. La patiente s'installe dans la salle de prélèvement vaginal en position d'examen gynécologique.

Une fois installée le spéculum est introduit dans le vagin dans le but de rendre visible et accessible le col de l'utérus. Une fois le spéculum mis en place, le frottis se faisait à l'aide d'une petite spatule ou d'un bâtonnet muni de poils souple en grattant légèrement la surface des tissus à analyser. Le prélèvement des cellules pouvait avoir lieu dans le fond du vagin, à la surface du col de l'utérus et dans le canal du col de l'utérus selon la demande d'examen.

A la fin de cette opération, l'écouvillon urétral ou endocervical pour la recherche de *Neisseria gonorrhoeae* est étalé sur une lame propre bien dégraissée pour réaliser un frottis sec qui sera coloré au Gram. Puis la spatule est déchargée dans 1 ml d'eau physiologique contenue dans un tube à essai stérile.

Le prélèvement est apporté au salle de prélèvement, dès réception de l'échantillon, après avoir est enregistré au secrétaire avec un numéro de laboratoire puis porté sur une feuille de

paillasse et envoyé à l'unité de bactériologie. Une fois à l'unité l'échantillon est enregistré de nouveau dans le registre de prélèvement vaginal où il va subir la technique suivante :

➤ **Examen Macroscopique :**

La vulve pouvait être normale ou inflammatoire présentant des lésions.

La muqueuse vaginale normale est de couleur rose sans douleur au contact. La muqueuse inflammatoire est de couleur rouge, pouvant être douloureuse au contact et présentant des lésions.

L'endocol non sain ou présente des lésions, saignantes au contact.

L'examen macroscopique permet de noter l'aspect des sécrétions :

Abondance : peu abondantes, abondantes, très abondantes ;

Consistance : épaisses, adhérentes aux parois vaginales, caillebotées, liquides, glaireuses, bulleuses, purulentes.

La couleur de la leucorrhée : blanchâtres, jaunâtres, verdâtres, grisâtres etc.

➤ **Examen microscopique**

Une goutte de suspension des sécrétions vaginales est placée entre lame et lamelle et observée au microscope à l'objectif 40. Cet examen consiste à la recherche à l'état frais de :

- cellules épithéliales : pour apprécier l'exfoliation de l'épithélium.
- polynucléaires,
- éléments parasitaires : les levures (*Candida*) et leurs filaments mycéliens, *Trichomonas vaginalis* reconnaissable par sa mobilité et ses flagelles,
- -La flore bactérienne : la présence et la mobilité des bactéries ou leur absence.

L'examen microscopique après coloration de Gram :

Après examen à l'état frais, les lames ont été étalées et fixées puis la coloration de Gram a été réalisée.

Une fois la coloration de Gram réalisée les lames ont été séchées et examinées au microscope à l'objectif 100. Cet examen a permis d'apprécier :

- La morphologie des bactéries
- la flore bactérienne :
 - La flore normale est constituée d'une prédominance de bacilles de Doderlein (*Lactobacillus*),

- Une flore déséquilibrée, constituée d'une minorité ou d'une absence de bacilles de Doderlein.
- Après la coloration de Gram, la morphologie des bactéries a motivé le choix du milieu de culture.

➤ **Culture**

Ensemencement :

Les écouvillons endocervical et urétral ont été ensemencés sur le milieu Eosine Méthylène Blue (EMB).

Incubation :

L'incubation est faite à 37°C pendant 18 à 24h.

Identification du germe

La lecture sur milieu EMB a été faite selon l'aspect des colonies.

Les colonies dont leur identification à l'œil nu reste difficile ont été passées à l'identification par API 20NE ou par automate VITEK® 2.



Figure XI; Aspect de colonies de *P.aeruginosa* sur milieu de culture Uriselect

- **Pus**
- **Prélèvement**

Les échantillons ont été recueillis sur deux écouvillons stériles dont l'un sert à faire le frottis pour la coloration de Gram et l'autre pour l'ensemencement sur des milieux de culture appropriés. (DRIGALSKI)

➤ **Examen macroscopique**

Cet examen consiste à apprécier :

- la couleur : varie de la teinte chocolat au blanc, certains pus sont verdâtres ou bleutés,
- l'aspect,
- la viscosité : Le pus peut être épais, visqueux, élastique, mélangé au sang ou non, fluide ou séreux.

Lorsqu'un prélèvement était assez abondant, l'examen macroscopique (odeur, couleur de pus) peut fournir des renseignements intéressants :

- L'odeur nauséabonde des pus à anaérobies,
- L'aspect granuleux, mal lié, des pus à streptocoques,
- Les pus crémeux à Staphylocoques ou à Pneumocoques sont des éléments d'orientation dont il faut tenir compte.

➤ **Examen microscopique**

✓ **Etat frais :**

Une goutte du prélèvement est déposée sur lame porte-objets. On ajoute une lamelle puis on observe au microscope optique, au grossissement x40. Cet examen permet de :

- Distinguer les cellules d'accompagnement : soit des polynucléaires neutrophiles ou des lymphocytes (étude qualitative et quantitative),
- Constater l'état des cellules (intactes ou altérées),
- Observer la morphologie et la mobilité des bactéries éventuelles.

✓ **Coloration de Gram :**

Après coloration de Gram (annexe1), les lames sont observées au microscope optique, au grossissement X 100.

Cet examen a permis d'apprécier

- La morphologie
- La position intra ou extracellulaire,
- En cas de pus polymicrobien, l'espèce dominante, et leur abondance

➤ **Culture**

✓ **L'ensemencement :**

La culture a été faite sur milieu EMB, l'incubation a été faite à 37°C pendant 18 à 24h.

✓ **Identification :**

On passe à l'identification par API 20NE ou par Automate VITEK® 2.

Le but de ce mode opératoire est de définir les règles, les moyens et les responsabilités nécessaires à l'identification des germes bactériens isolés en Microbiologie sur l'Api 20NE.

➤ **Principe :**

La galerie API 20 NE se compose de 20 micro-tubes contenant milieux et substrats sous forme déshydratée. Il permet l'identification des bacilles gram (-) non entérobactéries par la réalisation rapide et facile de tests biochimiques miniaturisés. Il y a une partie pour l'auxanogramme et une autre pour le zymogramme (les bactéries cultivent seulement si elles sont capables d'utiliser le substrat correspondant). Les réactions produites durant la période d'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs.



Figure 12: Image d'identification d'une souche d'Acinetobacter spp avec la galerie API

Interprétation :

L'identification est obtenue à partir du profil numérique

Résultat :

Sur la fiche de résultat, les tests sont séparés par groupe de trois et une valeur 1;2 ou 4 est indiquée pour l'intérieur de chaque groupe la valeur correspondant à des réactions positives. On obtient 7 chiffres, la réaction de l'oxydase qui constitue le 21ème test est effectuée de la valeur 4 lorsqu'elle est positive.

L'identification est réalisée à partir de la base de données (V7)

➤ **Identification bactérienne et antibiogramme sur VITEK® 2 Compact**

➤ **Principe :** L'identification biochimique, les souches bactériennes ont été réalisée sur le VITEK® 2 Compact ou par la galerie API 20NE.



Figure XIII: Automate VITEK® 2 Compact.

Le système VITEK®2 COMPACT est destiné à l'identification des bactéries et levures, ainsi qu'à la réalisation d'antibiogrammes pour les bactéries significatives au plan clinique. Le système comprend l'instrument VITEK®2 COMPACT, un ordinateur et une imprimante. Le logiciel fourni pour le système VITEK®2 COMPACT inclut des programmes d'analyse, de gestion des données et un système de qualité afin de valider le kit test du VITEK®2 COMPACT.

Résultats :

Le Vitek 2 Compact est un appareil qui permet d'identifier les germes et de réaliser l'antibiogramme puis d'interpréter les phénotypes de résistances acquise et naturelle puis la sensibilité naturelle du germe.

➤ Analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur SPSS version 20.0 ; Les données ont été présentées sous forme de tableaux et figures par Microsoft Excel 2010. La saisie du texte, dans le logiciel Microsoft Word office 2013.

➤ Considération éthique

L'anonymat et la confidentialité des informations ont été garantis pour les données collectées au cours de notre étude.

Concernant les patients leurs noms n'ont pas été portés sur les fiches d'enquête, Les patients ont été identifiés par des numéros de code.

V. RESULTATS

Tableau II : Répartition des patients en fonction du sexe

SEXE	PRESCRIPTION N(%)	AUTOMEDICATION N(%)	LABORATOIRE N(%)
HOMME	78(45,35)	85(66,41)	117(39)
FEMME	94(54,65)	43(33,59)	183(61)
TOTAL	172(100)	128(100)	300(100)
RATIO SEXE (F/M)	1,21	0,51	1,56

Le sexe ratio était 1,21 et 1,56 en faveur du sexe féminin respectivement à la prescription et au laboratoire, et 0,51 en faveur du sexe masculin à l'automédication.

N : Nombre ; Pourcentage (%)

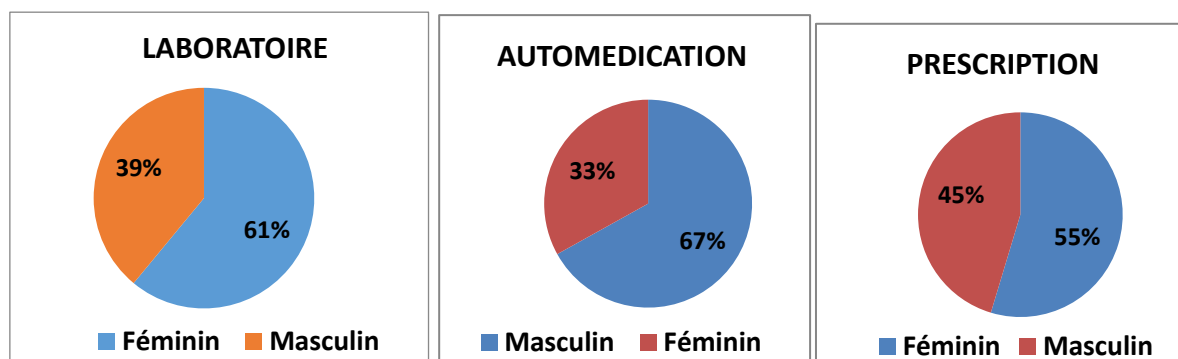


Figure XIV: Répartition des patients selon le sexe

Tableau III: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge

Age	Automédication N(%)	Prescription N(%)	Laboratoire N(%)	Total N (%)
0-15	0	16(9 ,30)	20(6.67)	36 (6)
16-25	28(21,88)	49(28,49)	53(17.67)	130 (21,67)
26-35	56(43,75)	51(29.65)	102(34)	209 (34,83)
36 et plus	38(29,69)	41(23.84)	92(30.66)	171 (28,5)
Inconnue	6(4,68)	15(8,72)	33(11)	54 (9)
TOTAL	N=128(100)	N=172(100)	N=300(100)	600 (100)

De façon générale les patients âgés de 26 à 35 ans et de 36 à plus étaient les plus présentés de la population d'étude respectivement avec 34,83% et 28,5%

Tableau IV: Répartition des patients en fonction de la profession

Profession	Prescription N(%)	Automédication N(%)
Ménagère	27(15,70)	33
Fonctionnaire	14(8,14)	33
Commerçant	19(11,05)	33
Étudiant	17(9,88)	33
Ouvrier	13(7,56)	33
Autres	82(47,67)	33
Total	172(100)	128(100)

En terme profession, les patients de profile non préciser représentaient 47,67% et 33% respectivement à la prescription et à l'automédication. Aussi, les ménagères étaient les plus représentées à la prescription soit 15,70% et les étudiants présentaient 20% à l'automédication.

Tableau V: Répartition des ordonnances selon le prescripteur.

Prescripteurs	Effectif	Pourcentage(%)
Médecin	109	63,37
Interne	27	15,7
Sage-femme	20	11,63
Non identifié	13	7,56
Infirmier	3	1,74
Total	172	100

La plus grande majorité des prescripteurs était des médecins avec un taux de 63,37% suivi des internes avec 15,7%.

Tableau VI : Répartition des patients selon les motifs de consultation

Motif de Consultation	Automédication	Prescription	Laboratoire
	N(%)	N(%)	N(%)
Infection	79(61,72)	138(80,23)	282(94)
Douleur	14(10,94)	21(12,21)	-
Fièvre	5(3,9)	-	-
Autres	13(10,16)	-	18(6)
Inconnu	17(13,28)	13(7,56)	-
Total	128(100)	172(100)	300(100)

L'infection représente le symptôme le plus évoqué (61,72%) à l'automédication, (80,23%) à la prescription et (94%) au laboratoire.

Autres : automédication (paludisme, plaie, toux), laboratoire (bilan de fertilité, bilans préopératoires).

Inconnue : les envoyés des patients

Tableau VII : Répartition selon le type d'automédication à la pharmacie

Automédication à la pharmacie	Nombres	Pourcentage(%)
Conseil d'une tierce personne	54	42.19
Reprise et/ou continuité d'un traitement	38	29.69
Conseil d'un agent de santé	33	25.78
Difficulté d'accès aux structures de prescription	3	2.3
Total	128	100

Parmi les types d'automédication rencontrés à la pharmacie, les cas de conseil par une tierce personne représentaient 42,19% ; les cas comme de reprise et /ou continuité d'un traitement 29,69%, les cas de conseil d'un agent de santé 25,78% et les cas de difficultés d'accès aux structures de prescription représentaient 2,3%.

Tableau VIII : Répartition des ordonnances en fonction de la molécule prescrite.

Molécule	Prescription	Automédication
Ciprofloxacine	122(70,93)	69(53,91)
Norfloxacine	22(12,79)	23(17,97)
Ofloxacine	12(6,98)	21(16,40)
Levofloxacine	10(5,81)	15(11,72)
Moxifloxacine	6(3 ,49)	-
TOTAL	172(100)	128(100)

La majorité des molécules prescrite était la ciprofloxacine soit 70,93% par les prescripteurs et 53,91% à l'automédication.

Tableau IX : Répartition des fluoroquinolones selon la forme galénique.

Formes	Prescription	Automédication
	N(%)	N(%)
Comprime	136(79,07)	117(91,41)
Injectables	18(10,46)	-
Collyres	13(7,56)	8(6,25)
Sirop	5(2,91)	3(2,34)
Total	172(100)	128(100)

La forme galénique la plus représentée était le comprimé avec 79,07% à la prescription et 91,41% à l'automédication.

Tableau X : Répartition des ordonnances selon la conformité de la posologie

Ordonnance	Conformité	
	Conforme	Non conforme
	N(%)	N(%)
Prescription	172 (57)	-
Automédication	74 (25)	54 (42.18)
Total	246 (82)	54 (18)

Pour la prescription et l'automédication on a obtenu 82% de la posologie conforme et 18% de posologie non conforme.

Tableau XI: Répartition des bactéries selon la résistance aux fluoroquinolones

Bactéries	Nombres	Pourcentage(%)
<i>Escherichia coli</i>	109	36,33
<i>Staphylococcus aureus</i>	78	26
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	51	17
<i>Enterocoques faecalis</i>	19	6,33
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	3,66
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	2,67
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	3,66
<i>Proteus mirabilis</i>	5	1,67
<i>Methylobacterium spp</i>	1	0,33
<i>Streptocoque D</i>	2	0,66
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,33
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,33
<i>Serratia fonticola</i>	1	0,33
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1	0,33
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0,33
Total	300	100

E. Coli est la bactérie qui a engendré beaucoup de résistance par rapport aux autres bactéries soit 36,33% suivie de *S. Aureus* avec 26%.

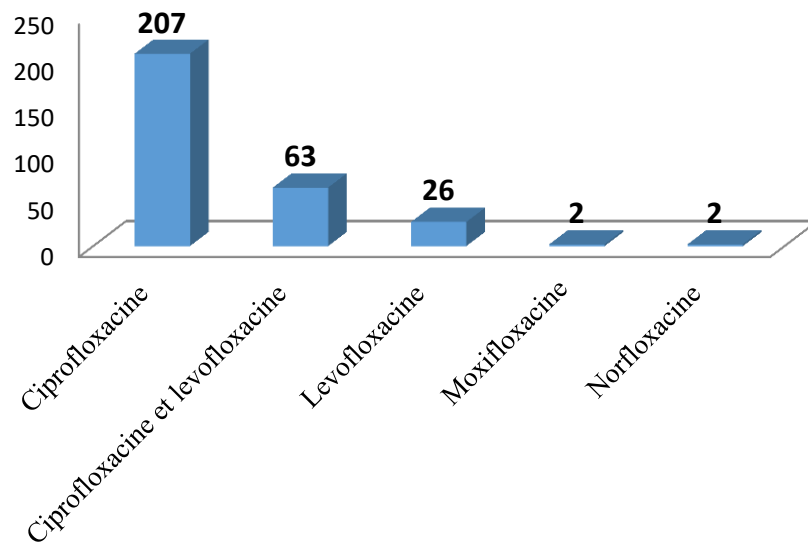


Figure XV : Répartition des molécules selon la résistance aux antimicrobiens au laboratoire

Parmi les 300 échantillons, la ciprofloxacine est la molécule qui a fait le plus de résistance soit 69% des cas.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

L'utilisation des fluoroquinolones est en augmentation constante depuis leur première mise sur le marché dans les années 1980 (péfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine), et a connu, particulièrement aux États-Unis, un accroissement important lors de la mise sur le marché des molécules actives sur le pneumocoque (lévofloxacine en 1998 et moxifloxacine en 2001). Ceci a permis la multiplication des prescriptions des fluoroquinolones par trois entre 1995 et 2002. Malheureusement, l'augmentation de la prescription des fluoroquinolones a été corrélée à une augmentation importante de la résistance aux fluoroquinolones dans le monde entier. (42) (43)

Les niveaux des résistances bactériennes aux quinolones varient d'un pays à l'autre et d'une année à l'autre. Aussi, la connaissance de la situation locale et de son évolution sont nécessaires pour le choix de l'antibiothérapie de première intention. (44)

Nous avons réalisé une étude prospective de type comparative sur l'analyse de la prescription et de la dispensation des fluoroquinolones dans un contexte de résistance antimicrobienne en commune VI du district de BAMAKO.

Notre étude s'est déroulée du 23 mars 2021 au 30 septembre 2022 et a permis de colliger 600 échantillons dont 300 échantillons au laboratoire de l'hôpital du MALI, 172 ordonnances prescrites par différents services de santé et 128 échantillons reçus dans trois pharmacies dans le cadre de l'automédication.

Qualité de la prescription et de la dispensation

Les patients du sexe féminin étaient les plus représentés avec un sexe ratio de 1,21 et 1,56 respectivement à la prescription et au laboratoire contre 0,51 en faveur du sexe masculin à l'automédication. Une étude réalisée par Wassa Berthé a trouvé que le sexe féminin représentait (77,3%) du taux de prescription (45). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que le sexe féminin est le plus exposé aux infections mais aussi que les hommes sont les plus enclins à l'automédication pour le traitement des infections.

Dans notre étude, la tranche d'âge de (26-35) et (36 et plus) étaient les sujets les plus représentés avec respectivement (34,83%) et (28,5%). Ces résultats montrent que la prescription et la consommation des fluoroquinolones sont rares chez les enfants (6%) et faible chez les adolescents en commune VI du district de BAMAKO.

En terme profession, les patients de profile non préciser représentaient 47,67% et 33% respectivement à la prescription et à l'automédication. Aussi, les ménagères étaient les plus représentées à la prescription soit 15,70% et les étudiants présentaient 20% à l'automédication.

Aussi dans notre étude la majorité des prescriptions ont été faites par les médecins y compris les médecins spécialistes soit (63,37%). Notre résultat est similaire à celui d'Ouédraogo M sur la prescription des antibiotiques dans 2 officines qui a trouvé 57.10%. (43)

A la prescription et de l'automédication, nous avons noté 82% de conformité de la posologie ; contre 18% non conformes.

Parmi les types d'automédication rencontrés à la pharmacie, les cas de conseil par une tierce personne représentaient 42,19% ; les cas comme de reprise et /ou continuité d'un traitement 29,69%, les cas de conseil d'un agent de santé 25,78% et les cas de difficultés d'accès aux structures de prescription représentaient 2,3%. Ces résultats sont légèrement différents de ceux rapportés par Wassa Berthe dont (56.2%) des sujets ont cité le conseil d'un agent de santé, (21.1%) la continuité et/ou la reprise d'un traitement, (15.1%) le conseil d'une tierce personne (45).

Ces résultats témoignent que les règles de prescription et de dispensation des fluoroquinolones sont respectées par les prescripteurs et aussi dans les officines dans le cadre de l'automédication (0%) mais aussi de la bonne qualité des prescripteurs. Ce qui est de bon augure pour la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Néanmoins, ces résultats nous invitent à plus de rigueur dans le contrôlé, le suivi, la délivrance et la sensibilisation de la population sur le danger de l'antibiorésistance.

Aussi, dans la famille des fluoroquinolones la ciprofloxacine a été la molécule le plus recherchée à la prescription et à l'automédication respectivement avec (70,93%) et (53,91%) suivi de la norfloxacine avec (12,79% et 17,97%) ensuite de l'ofloxacine de (6,98% et 16,40%) à la prescription et à l'automédication respectivement avec une préférence plus marquée pour la forme « comprimé » aussi bien à la prescription (79,07%) qu'à l'automédication (91,41%).

Ce résultat s'explique par l'accessibilité et la disponibilité de cette classe d'antibiotique dans le cadre du traitement des infections (majoritairement urinaires) avec un taux (61,72%) à l'automédication, (80,23%) à la prescription et (94%) au laboratoire.

Analyse des données de Laboratoire

Dans notre étude, la plupart des patients (94%) étaient admis au laboratoire dans le cadre du traitement d'une infection en complément des examens biologiques. Les autres causes étaient des cas de fertilité et des bilans préopératoires (6%).

Parmi les 300 échantillons récoltés au Laboratoire, la Ciprofloxacine est la molécule qui a montré le plus de résistance soit 69% des cas, suivie de l'association Ciprofloxacine + Lévofloxacine et de la Lévofloxacine seule. Ces 2 molécules étaient associées à 98,7% des

cas de résistance. En outre, *Escherichia coli* est la bactérie qui a engendré beaucoup de résistance par rapport aux autres bactéries avec 36,33% suivie de *Staphylococcus aureus* avec 26%.

En 2015 Charlotte DENTAN a trouvé (40%) de résistances de la ciprofloxacine aux gonocoques et des taux résistances de (22,5%) pour *Escherichia coli*, (21%) pour *Pseudomonas aeruginosa* et de (25,3%) pour *Klebsiella pneumoniae* (46).

Nos résultats sont légèrement différents de ceux de Charlotte DENTAN mais se rapprochent de ceux d'une étude rétrospective, descriptive menée au laboratoire de biologie clinique de l'Hôpital Général de Douala (HGD) au Cameroun sur une période de huit ans, du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2012, qui montraient des taux élevés de résistance des entérobactéries aux fluoroquinolones avec 58% pour la Norfloxacine, 50% pour l'Ofloxacine et 42% pour la Ciprofloxacine (47).

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

➤ CONCLUSION

La résistance aux antibiotiques est un problème complexe qui nécessite une approche multisectorielle. Si le développement de nouveaux agents antibactériens est essentiel, il ne suffit pas à lui seul. Les stratégies visant à prévenir la propagation des infections résistantes aux médicaments, telles que les mesures de contrôle des infections et les programmes de gestion des antimicrobiens, sont également essentielles.

Au terme de notre étude il ressort que les patients du sexe féminin étaient les plus représentés à la prescription et au laboratoire ainsi que le sexe masculin à l'automédication ayant une tranche d'âge supérieur 26 ans.

Dans le but de contribuer à la lutte contre l'antibiorésistance, nous avons entrepris cette étude dont les résultats nous donnent des informations de base qui pourront être exploitées par les autorités sanitaires dans une approche multisectorielle.

➤ **RECOMMANDATIONS**

Au terme de cette étude nous formulons les recommandations suivantes :

➤ **Au ministère de la santé**

- Renforcer les activités du Groupe de Coordination Multisectorielle National de lutte contre la Résistance aux Antimicrobiens ;
- Veiller à la réglementation de la prescription et de la dispensation des antibiotiques au Mali ;
- Etablir et généraliser l'assurance maladie pour amoindrir les couts de consultation et diminuer les cas d'automédication.

➤ **Au laboratoire de l'hôpital du Mali**

- Poursuivre cette étude en augmentant la taille l'échantillon et en incorporant des souches de contrôle ;
- Maintenir cette capacité de surveillance des pathogènes multi-résistants aux antibiotiques.

➤ **Aux Médecins et Pharmaciens**

- Respecter les règles de bonnes pratiques médicales en évitant la prescription et la dispensation non adaptées d'antibiotiques aux patients.
- Respecter les directives nationales pour la prise en charge des pathologies infectieuses.

➤ **Aux populations :**

- Suivre les indications du médecin afin d'éviter l'utilisation irrationnelle des antibiotiques ou l'interruption prématurée du traitement ;
- Eviter la prise d'antibiotiques par automédication.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Centers for Disease Control and Prevention CDC... 2020 [cité 27 nov 2020]. What Exactly is Antibiotic Resistance? Disponible sur: <https://www.cdc.gov/drugresistance>
2. Final paper_with cover.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final_paper_withcover.pdf
3. Rousham EK, Unicomb L, Islam MA. Human, animal and environmental contributors to antibiotic resistance in low-resource settings: integrating behavioural, epidemiological and One Health approaches. *Proc Biol Sci.* 11 2018;285(1876).
4. WHO [Internet]. [cité 27 nov 2020]. WHO | Global action plan on AMR. Disponible sur: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
5. Antimicrobial resistance [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/antimicrobial-resistance>
6. Home | AMR Review [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <https://amr-review.org/>
7. Weinstein ZB, Zaman MH. Evolution of Rifampin Resistance in *Escherichia coli* and *Mycobacterium smegmatis* Due to Substandard Drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(1).
8. C C, Mh Z. Development and selection of low-level multi-drug resistance over an extended range of sub-inhibitory ciprofloxacin concentrations in *Escherichia coli*. *Sci Rep* [Internet]. 29 mai 2020 [cité 27 nov 2020];10(1):8754-8754. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/MED/32471975>
9. Hassett MR, Roepe PD. Origin and Spread of Evolving Artemisinin-Resistant *Plasmodium falciparum* Malarial Parasites in Southeast Asia. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;101(6):1204-11.
10. WHO [Internet]. [cité 27 nov 2020]. WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Disponible sur <http://www.who.int/drugresistance/documents>
11. WHO [Internet]. [cité 27 nov 2020]. WHO | WHO Global Surveillance and Monitoring System. Disponible sur: <http://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/surveillance/en/>

12. Antimicrobial Resistance | usp [Internet]. [cité 27 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.usp.org/our-impact/antimicrobial-resistance>
13. Iacg_final_report_en no time to wait: securing the future from drug-resistant infections.pdf. Disponible sur : <http://www.iacg.in>
14. Cailleteau B. Uréthro collecteur Urocomfor Urinex. In : M3AT Uréthro Collect. Urocomfor Urin.HAL Id: dumas-01813331 <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01813331> Submitted on 12 Jun 2018.
15. Association française pour l'avancement des sciences. Conférences de Paris. 18, Compte-rendu de la 18e session. Seconde partie. Notes et mémoires. Au secrétariat de l'Association, Paris ; Année 1989 ; vol : 018 Paris ; P : 1197.
16. Berthet j (2005) dictionnaire de biologie. de boeck ed. supérieur, eplefpa Dijon Quetigny Plombières-lès-Dijon Site de Quetigny (21) • LEGTA Olivier de Serres Classe préparatoire ATS (Adaptation Technicien Supérieur) Biologie Préparation des Concours agronomiques et vétérinaires (voie C) P : 5.
17. Moulin M, A Coquerel.abrégé de pharmacologie edition masson 2ème. Paris -2002 vol : 17 ; p : 18-19.
18. Ferron Azele.Classification des antibiotiques In : Bactériologie médicale CROUEN et Roques éd. Lille 1982, N°.1 ; P : 73.
19. Payne D.J., Cramp R., Winstanley DJ., et Knowles D.J.C. Comparative Activities of ClavulanicAcid ,Sulbactam, And Tazobactam against Clinically Important β -Lactamases .Antimicrobial Agents And Chemotherapy. 1994;(38):767- 72.
20. Berthelot P, Grattard F, Mallaval FO, Ros A, Lucht F, Pozzetto B. Épidémiologie des infections nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* et *Stenotrophomonas maltophilia*. Pathol Biol. 2005;53(6):341- 8.
21. Masse molaire calculée d'après Commons:Wiki Loves Africa 2023 17 mai 2018 « Atomic weights of the elements 2007 » [archive], sur www.chem.qmul.ac.uk.
22. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. Int J Antimicrob Agents. 2000 1;16(1):5–15.

23. Brar RK, Jyoti U, Patil RK, Patil HC. Fluoroquinolone antibiotics: An overview. *Adesh Univ J Med Sci Res.* 2020 23;2(1):26–30.
24. Agouridas C, Andremont A, Aszodi J, et al. *Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques* Paris : Ellipses, 1999.
25. Hooper DC. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31(Suppl. 2) : P : 24–8.
26. Charbon C, Rubinstein E-5th international symposium on the quinolone. *Drugs* 1995,49 suppl. 2.1-505.
27. *Le Moniteur Internat Tome 3 Infectiologie*, Michel Vaubourdolle, Wolters Kluwer Le Moniteur internat ISBN : 9791090018297 Nb pages : 1328.
28. Abadie J. *Antibiotiques : de la résistance aux nouvelles thérapeutiques* [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1818/>
29. Thomas D, Wessel C. *The State of Innovation in Antibacterial Therapeutics.* Disponible sur : [http:// www.bio.org/sites/default/files/2022-02](http://www.bio.org/sites/default/files/2022-02)
30. May M. *How to fight antibiotic resistance* [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/immersive/d41591-023-00043-5/index.html>
31. Korobeinikova AV, Garber MB, Gongadze GM. Ribosomal proteins: Structure, function, and evolution. *Biochem Mosc.* 1 juin 2012;77(6):562-74.
32. Gaynor M, Mankin AS. Macrolide antibiotics: binding site, mechanism of action, resistance. *Curr Top Med Chem.* 2003;3(9):949-61.
33. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology.* 30 juill 2008;249(2):91-6.
34. Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 1999;43(5):1003-12.
35. *Entérobactéries et résistance aux β-lactamines* [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.microbiologie-clinique.com/Enterobacteries-resistance-beta-lactamines.html>

36. Champoux JJ. DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annu Rev Biochem.* 2001;70:369-413.
37. Lu H, Tonge PJ. Inhibitors of FabI, an enzyme drug target in the bacterial fatty acid biosynthesis pathway. *Acc Chem Res.* janv 2008;41(1):11-20.
38. Hancock REW, Sahl HG. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. *Nat Biotechnol.* déc 2006;24(12):1551-7.
39. Diamond G, Beckloff N, Weinberg A, Kisich KO. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr Pharm Des.* 2009;15(21):2377-92.
40. Eroglu Z, Tawbi HA, Hu J, Guan M, Frankel PH, Ruel NH, et al. A randomised phase II trial of selumetinib vs selumetinib plus temsirolimus for soft-tissue sarcomas. *Br J Cancer.* 12 mai 2015;112(10):1644-51.
41. Alm RA, Lahiri SD, Kutschke A, Otterson LG, McLaughlin RE, Whiteaker JD, et al. Characterization of the novel DNA gyrase inhibitor AZD0914: low resistance potential and lack of cross-resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2015;59(3):1478-86.
42. Ho p-l, que t-l, chiu ss, et al. Fluoroquinolone and other antimicrobial resistance in invasive pneumococci, Hong Kong, 1995–2001. *Emerg Infect Dis* 2004 ; vol :10 ; P :1250–7.
43. Chen dk, Mc geer a, de Azavedo Ic, low de. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med* 1999 ;341 :233–9.
44. Musey K, Akafomo K, Beuscart –Autocontrôle de l’antibiothérapie : Evaluation d’un système de suivi informatisé. *Med. Mal. Infect* 1990, 20 : 25-32.
45. Wassa Berthe, Analyse de la dispensation des Antibiotiques dans 3 Officines de Bamako ; 23avril 2008 ; P-59-60.
46. Charlotte Dentan. Interne, Service des Maladies infectieuses. Prs Stahl et Epaulard, Grenoble. Janvier 2015. In.
47. Cécile Okalla Ebongue, Evolution de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries isolées à l’Hôpital Général de Douala (Cameroun). *The Pan African Medical Journal*, 2015 ;20 :227. doi :10.11604/pamj.2015.20.227.4770.

Annexes 1

Fiche d'enquête

Fiche de prescription

Date : .../.... /....

I-Identification du patient

Sexe :

Age : ...

Profession :

II-Statut du prescripteur :

Médecin spécialiste Médecin généraliste Sage-femme

Infirmier

Autres (à préciser) :

III-Motif de la consultation ou d'hospitalisation :

Le choix des fluoroquinolones :

IV-Ciprofloxacin Norfloxacin Ofloxacin Pefloxacin

Moxifloxacin Enoxacin Lomefloxacin

Autres :

V-Forme pharmaceutique :

Comprimé Injectable suppositoire sirop
collyre

VI-Voie d'administration

IV IM Orale Rectale S/C

VII- Le dosage de la fluoroquinolone :

VIII-Posologie de la fluoroquinolone choisie :

Fiche d'automédication

Date : .../.... /

I-Identification du patient :

Sexe :

Age :

Profession :

II-La fluoroquinolone demandée par le client :

Forme Dosage Quantité

Posologie :

III- La motivation de la demande :

III-1 Difficulté d'accès aux structures de santés

III-2 Reprise et/ou continuité d'un traitement

III-3 Conseil d'un agent de santé

III-4 Conseil d'une tierce personne

IV-Connaissez-vous des effets secondaires liés à l'usage des fluoroquinolones :

OUI NON

V-Quel est la cause du traitement avec les fluoroquinolones :

Douleur Fièvre plaie infection paludisme

Autre :

VI-Statut du dispensateur :

Pharmacien(e) Auxiliaire Interne

Au laboratoire

Date : .../.... /....

I- Identification du patient

Sexe :

Age : ...

Profession :

II-La nature de l'échantillon :

Urine Sang liquide pleurale PV

Selle plaie sperme

III-Le nom de la bactérie retenu :

IV-Les fluoroquinolones résistantes :

V-Confirmation biologie :

Antibiogramme

Autres :

VI-Renseignements cliniques :

Annexes 2 :

Fiche signalétique

Nom : DIARRA

Prénom : GAOUSSOU

Email : dgaoussou188@gmail.com

Tel : 79773096

Titre : ANALYSE DE LA PRESCRIPTION ET DE LA DISPENSATION DES
FLUOROQUINOLONES DANS UN CONTEXTE DE RESISTANCE ANTIMICROBIENNE EN
COMMUNE VI DU DISTRICT DE BAMAKO.

Année : 2021-2023

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de pharmacie

Secteur d'intérêt : Bactériologie, Santé publique

Résumé

Introduction : la résistance aux antimicrobiens (RAM) constitue une menace croissante pour la santé publique et un problème complexe qui nécessite une approche multidimensionnelle. Les stratégies visant à prévenir la propagation des infections résistantes aux médicaments, telles que les mesures de contrôle des infections et les programmes de gestion des antimicrobiens, sont essentiels pour venir à bout problème.

Objectif : analyser la prescription et la dispensation des fluoroquinolones dans un contexte de résistance antimicrobienne en commune VI du district de Bamako.

Méthodologie : ce travail est une étude prospective portant sur 600 échantillons dont trois cent (300) échantillons obtenus par l'antibiogramme à travers la complémentarité des examens biologiques et trois cent (300) échantillons ayant reçu des prescriptions et les types des médications sur les fluoroquinolones. L'analyse des résultats a été effectuée par SPSS version 19.0.

Résultat : Au terme de notre étude il ressort que les patients du sexe féminin étaient les plus représentés avec un sexe ratio de 1,21 et 1,56 respectivement à la prescription et au

laboratoire, ainsi 0,51 en faveur du sexe masculin à l'automédication ayant une tranche d'âge supérieur 26 ans. A la prescription, nous avons noté 100% de conformité de la posologie ; quant à l'automédication, nous avons noté que 57,81% de la posologie étaient conformes. La Ciprofloxacine est la molécule qui a montré le plus de résistance soit 69% des cas. En outre, *Escherichia coli* est la bactérie qui a engendré beaucoup de résistance par rapport aux autres bactéries avec 36,33% suivie de *Staphylococcus aureus* avec 26%.

Conclusion : une plus grande attention des prescripteurs aux précautions d'emploi et un respect rigoureux de la législation en vigueur par le dispensateur ainsi qu'une sensibilisation de la population sur les dangers liés à l'automédication pourront aboutir à un bon usage des antibiotiques et prévenir l'antibiorésistance.

Mots clés : Prescription, Dispensation, Fluoroquinolones, RAM

Abstract

Introduction: Antimicrobial resistance (AMR) is a growing threat to public health and a complex problem that requires a multidimensional approach. Strategies to prevent the spread of drug-resistant infections, such as infection control measures and antimicrobial stewardship programs, are key to overcoming the problem.

Objective: to analyze the prescription and dispensing of fluoroquinolones in a context of antimicrobial resistance in commune VI of the district of Bamako.

Methodology: this work is a prospective study involving 600 samples including three hundred (300) samples obtained by antibiogram through the complementarity of biological examinations and three hundred (300) samples having received prescriptions and types of medication on fluoroquinolones. The analysis of the results was carried out by SPSS version 19.0.

Result: At the end of our study, it appears that female patients were the most represented with a sex ratio of 1.21 and 1.56 respectively at the prescription and at the laboratory, thus 0.51 in favor of the male sex at the end of the study. Self-medication with an age group greater than 26 years. On prescription, we noted 100% dosage compliance; as for self-medication, we noted that 57.81% of the dosage was compliant. Ciprofloxacin is the molecule that showed the most resistance, 69% of cases. In addition, *Escherichia coli* is the bacterium that generated a lot of resistance compared to other bacteria with 36.33% followed by *Staphylococcus aureus* with 26%.

Conclusion: greater attention by prescribers to the precautions for use and strict compliance with the legislation in force by the dispenser as well as raising public awareness of the dangers associated with self-medication could lead to the proper use of antibiotics and prevent antibiotic resistance.

Keywords: Prescription, Dispensation, Fluoroquinolones, AMR

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens, et de mes Condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, 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 les actes criminels ;

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

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

Je le jure