

MINISTRE CHARGE DE L'EDUCATION NATIONALE

République du Mali  
Un Peuple - Un But - Une Foi

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE DU MALI

ANNEE 1991-1992

92 N° 14

**'A PROPOS DE L'INTERET DES QUINOLONES DANS  
LE TRAITEMENT DES INFECTIONS URINAIRES :  
Cas du Service d'Urologie de l'Hopital du Point G"**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le.....

devant l'Ecole Nationale de Médecine  
et de Pharmacie du Mali

Par

**BAKOROBA GOUNDOUROU**

pour obtenir le GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(DIPLOME D'ETAT)

**Membres du Jury**

Président

Professeur Bréhima KOUMARE

Assesseurs

Professeur Amadou DOLO  
Docteur Kalilou OUATTARA

Directeur de Thèse

Docteur Ousmane DOUMBIA

# LISTE DES PROFESSEURS DE L'E.N.M.P. ANNEE UNIVERSITAIRE 1992 - 1993

## DIRECTION

Professeur Issa TRAORE  
Professeur Boubacar CISSE  
Professeur Amadou DOLO  
Docteur Bernard Chanfreau  
Mr Bakary M. CISSE

Doyen  
Premier Assesseur  
Deuxième Assesseur  
Conseiller Technique  
Secrétaire Général

## D.E.R DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

### 1. Professeurs agrégés

Professeur Abdel Karim KOUMARE  
Professeur Mamadou Lamine TRAORE  
Professeur Aliou BA  
Professeur Bocar SALL  
Professeur Sambou SOUMARE  
Professeur Abdou Alassane TOURE  
Professeur Amadou DOLO  
Professeur Djibril SANGARE

Chef de D.E.R Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Ortho. traumatol. Secourisme  
Chirurgie générale  
Orthopédie-traumatologie  
Gynéco-Obstétrique  
Chir. gnrale Soins. infirmiers

### 2. Assistants chefs de clinique

Docteur Madame SY Aïda SOW  
Docteur Kalilou OUATTARA  
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA  
Docteur Salif DIAKITE  
Docteur Abdoulaye DIALLO  
Docteur Alhousseïni AG MOHAMED  
Docteur Madame DIANE F.S. DIABATE  
Docteur Abdoulaye DIALLO  
Docteur Sidi Yaya TOURE  
Docteur Gangaly DIALLO  
Docteur A.K. TRAORE dit DIOP

Gnéco-Obstétrique  
Urologie  
Odonto-stomatologie  
Gynécologie-obstétrique  
Ophtalmologie  
O.R.L  
Gynécologie-obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale

## D.E.R DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. Professeurs agrégés

Professeur Bréhima KOUMARE  
Professeur Siné BAYO  
Professeur Gaoussou KANOUTE  
Professeur Yaya FOFANA  
Professeur Ogobara DOUMBO

Microbiologie  
Anatomo-Pathologie  
Chimie Analytique  
Hématologie  
Parasitologie

### 2. Docteurs D'Etat

Professeur Amadou DIALLO  
Professeur Yéya Tiémoko TOURE

Chef de D.E.R Sciences Fond.  
Biologie

### **3. Docteurs 3ème cycle**

|                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Professeur Moussa ARAMA       | Chimie Organique              |
| Professeur Massa SANOGO       | Chimie Analytique             |
| Professeur Bakary M. CISSE    | Biochimie                     |
| Professeur Sékou F.M. TRAORE  | Entomologie Médicale          |
| Professeur Abdoulaye DABO     | Malacologie, Biologie Animale |
| Professeur Mamadou CISSE      | Biologie                      |
| Professeur N'yenigue S. KOITA | Chimie organique              |

### **4. Assistants chefs de clinique**

|                                  |                   |
|----------------------------------|-------------------|
| Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA | Parasitologie     |
| Docteur Anatole TOUNKARA         | Immunologie       |
| Docteur Amadou TOURE             | Histo-Embryologie |

### **5. Maîtres Assistants**

|                              |               |
|------------------------------|---------------|
| Docteur Abdrahamane TOUNKARA | Biochimie     |
| Docteur Flabou BOUGOUDOGO    | Bactériologie |

## **D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**

### **1. Professeurs agrégés**

|                                   |                        |
|-----------------------------------|------------------------|
| Professeur Abdoulaye AG RHALY     | Chef de D.E.R Médecine |
| Professeur Souleymane SANGARE     | Pneumo-Phtisio         |
| Professeur Aly GUINDO             | Gastro-Entérologie     |
| Professeur Mamadou Koreïssi TOURE | Cardiologie            |
| Professeur Mahamane MAIGA         | Néphrologie            |
| Professeur Ali Nouhoum DIALLO     | Médecine Interne       |
| Professeur Baba KOUMARE           | Psychiatrie            |
| Professeur Moussa TRAORE          | Neurologie             |
| Professeur Issa TRAORE            | Radiologie             |
| Professeur Mamadou Marouf KEITA   | Pédiatrie              |
| Professeur Eric PICHARD           | Médecine interne       |
| Professeur Toumani SIDIBE         | Pédiatrie              |

### **2. Assistants chefs de clinique**

|                          |                                |
|--------------------------|--------------------------------|
| Docteur Balla COULIBALY  | Pédiatrie                      |
| Docteur Boubacar DIALLO  | Cardiologie                    |
| Docteur Dapa Ali DIALLO  | Hématologie - Médecine Interne |
| Docteur Sominta M. KEITA | Dermato-Léprologie             |
| Docteur Bah KEITA        | Pneumo-Phtisiologie            |
| Docteur Hamar A. TRAORE  | Médecine Interne               |

## **D.E.R DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

### **1. Professeurs agrégés**

|                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| Professeur Boubacar CISSE | Toxicologie        |
| Professeur Arouna KEITA   | Matières Médicales |

## **2. Maîtres Assistants**

Docteur Boulkassoum HAIDARA  
Docteur Elimane MARIKO  
Docteur Ousmane DOUMBIA

Législation et Gestion Pharma.  
Pharmacodynamie  
Chef de D.E.R Sciences Pharm.

## **D.E.R DE SANTE PUBLIQUE**

### **1. Professeurs agrégés**

Professeur Sidi Yaya SIMAGA  
Docteur Hubert BALIQUE  
Professeur Moussa A. MAIGA

Santé Publique - Chef de D.E.R  
Maître de conf. Santé Publique  
Santé Publique

### **2. Assistants chefs de clinique**

Docteur Bernard CHANFREAU  
Docteur Pascal FABRE  
Docteur Bocar Garba TOURE

Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique

## **CHARGES DE COURS**

Docteur Madame CISSE A. GAKOU  
Professeur N'Golo DIARRA  
Professeur Bouba DIARRA  
Professeur Souleymane TRAORE  
Professeur Salikou SANOGO  
Professeur Daouda DIALLO  
Professeur Bakary I. SACKO  
Professeur Yoro DIAKITE  
Professeur Sidiki DIABATE  
Docteur Aliou KEITA  
Docteur Boubacar KANTE  
Docteur Souleymane GUINDO  
Docteur Madame Sira DEMBELE  
Monsieur Modibo DIARRA  
Madame MAIGA Fatoumata SOKONA

Galénique  
Botanique  
Bactériologie  
Physiologie Générale  
Physique  
Chimie Générale et Minérale  
Biochimie  
Maths  
Bibliographie  
Galénique  
Galénique  
Gestion  
Maths  
Nutrition  
Hygiène du milieu

## ASSISTANTS

Docteur Moussa Y. MAIGA  
Docteur Abdel Kader TRAORE  
Docteur Drissa DIALLO  
Docteur Nouhoum ONGOIBA  
Docteur Sahari FONGORO  
Docteur Bakoroba COULIBALY  
Docteur Benoît KOUMARE

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Matières Médicales  
Chirurgie Générale  
Néphrologie  
Psychiatrie  
Chimie Analytique

## C.E.S

Docteur Filifing SISSOKO  
Docteur Daba SOGODOGO  
Docteur Georges YAYA (Centrafrique)  
Docteur Abdou ISSA (Niger)  
Docteur Amadou NDéné DIALLO (Sénégal)  
Docteur Askia Mohamed (Niger)  
Docteur Oumar BORE  
Docteur N'DJIKAM Jonas (Cameroun)  
Docteur DEZOMBE Djoro (Tchad)  
Docteur Aboubacrine A. MAIGA  
Docteur Dababou SIMPARA  
Docteur Mahamane TRAORE  
Docteur Mohamed AG BENDECH  
Docteur Mamadou MAIGA

Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Santé Publique  
Chirurgie  
Chirurgie  
Santé Publique  
Dermatologie

## PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur J. P. BISSET  
Professeur F. ROUX  
Professeur G. FARNARIER  
Professeur G. GRAS  
Professeur E. A. YAPPO  
Professeur Ababacar FAYE  
Professeur Mamadou BADIANE  
Professeur Issa LO

Biophysique  
Biophysique  
Physiologie  
Hydrologie  
Biochimie  
Pharmacodynamie  
Pharmacie Chimique  
Législation

## PERSONNELS RESSOURCES

Docteur Madani TOURE  
Docteur Tahirou BA  
Docteur Amadou MARIKO  
Docteur Badi KEITA  
Docteur Antoine Niantao  
Docteur Kassim SANOGO  
Docteur Yéya I. MAIGA  
Docteur Chompéré KONE  
Docteur Adama S. SANOGO  
Docteur Ba Marie P. DIALLO  
Docteur Almahdy DICKO  
Docteur Mohamed TRAORE  
Docteur Arkia DIALLO  
Docteur Reznikoff  
Docteur TRAORE J. THOMAS  
Docteur Pierre BOBIN  
Docteur Alain DELAYE

H.G.T.  
H.G.T.  
H.G.T.  
H.G.T.  
H.G.T.  
H.G.T.  
H.G.T.  
I.N.R.S.P.  
I.N.R.S.P.  
I.N.R.S.P.  
I.N.R.S.P.  
I.N.R.S.P.  
P.M.I. Sogoniko  
Kati  
P.M.I. Centrale  
I.O.T.A.  
I.O.T.A.  
MARCHOUX  
H.P.G.

## SOMMAIRE

|  | PAGES |
|--|-------|
| <b>INTRODUCTION</b>                                  | 1     |
| <b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES</b>                 |       |
| <b>1 - Rappel anathomophysiologique</b>              | 5     |
| <b>2 - Historique</b>                                | 10    |
| <b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b>       |       |
| <b>1 - Structure chimique de base des quinolones</b> | 12    |
| <b>2 - Quinolones de première génération</b>         |       |
| 2.1. Introduction                                    | 13    |
| 2.2. Structure chimique                              | 14    |
| 2.3. Synthèse  | 15    |
| 2.4. Propriétés Physico-chimiques                    | 17    |
| 2.5. Spectre antibactérien                           | 19    |
| 2.6. Mécanisme d'action                              | 20    |
| 2.7. Résistances                                     | 20    |
| 2.8. Pharmacocinétique                               | 21    |
| 2.9. Interactions médicamenteuses                    | 24    |
| 2.10. Modification des constantes biologiques        | 24    |
| 2.11. Indications                                    | 25    |
| 2.12. Contre indications                             | 25    |
| 2.13. Voies d'administration et posologie            | 26    |
| 2.14. Incidents et accidents.                        | 27    |
| <b>3 - Les Quinolones de deuxième génération</b>     |       |
| 3.1. Structure chimique                              | 29    |
| 3.2. Synthèse  | 31    |
| 3.3. Propriétés physicochimiques                     | 33    |
| 3.4. Spectre antibactérien                           | 33    |
| 3.5. Résistance                                      | 34    |
| 3.6. Pharmacocinétique                               | 35    |
| 3.7. Interactions médicamenteuses                    | 36    |
| 3.8. Modification des constantes biologiques         | 37    |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.9. Indications   | 37        |
| 3.10. Contre-indications                                     | 38        |
| 3.11. Incidents et accidents                                 | 38        |
| 3.12. Voies d'administration et Posologie                    | 38        |
| 3.13. Perspective d'avenir des quinolones                    | 39        |
| <b>4 - Critères d'efficacité des quinolones</b>              | <b>40</b> |
| <b>5 - Intérêts thérapeutiques des quinolones</b>            |           |
| 5.1. Infections urinaires et génitales masculines            | 40        |
| 5.2. Diarrhées et infections gastro-intestinales             | 43        |
| 5.3. Infections des voies respiratoires                      | 43        |
| 5.4. Infections cutanées et ostéo-articulaires               | 44        |
| 5.5. Infections des plaies chirurgicales et post-opératoires | 46        |
| 5.6. Infections ORL chroniques                               | 46        |
| 5.7. Autres applications cliniques.                          | 48        |

### **TROISIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 - Méthodologie</b>                                   | <b>50</b> |
| <b>2 - Urologie de l'HPG</b>                              | <b>50</b> |
| <b>3 - Laboratoire de bactériologie de l'I.N.R.S.P</b>    |           |
| 3.1. Présentation   | 67        |
| 3.2. Structure et Personnel                               | 67        |
| 3.3. Techniques utilisées                                 | 68        |
| 3.4. Résultats et discussions                             | 78        |
| <b>4 - Stage officinal</b>                                |           |
| 4.1. Quinonones commercialisées au Mali : formes et coûts | 87        |
| 4.2. L'Officine du Point G                                | 87        |
| 4.3. L'Officine Médine Santé                              | 91        |

**QUATRIEME PARTIE : CONCLUSION** 96

**CINQUIEME PARTIE : BIBLIOGRAPHIE** 99

**SIXIEME PARTIE : ANNEXES**

## **ABREVIATIONS**

|            |  |
|------------|--|
| C.M.I      | Concentration Minimale inhibitrice               |
| C.M.B      | Concentration Minimale Bactéricide               |
| B.W        | Bordet - Wassermann                              |
| VD.R.L     |  |
| A.S.P.     | Abdomen sans préparation                         |
| U.I.V.     | Urographie intraveineuse                         |
| TS et TC   | Temps de sédimentation et temps de coagulation   |
| V.F.       | Viande Foie                                      |
| N.F.S.     | Numération formule sanguin                       |
| V.S.       | Vitesse de sédimentation                         |
| A.D.N      | Acide désoxyribonucléique                        |
| B.M.R.     | Biospsie de la Muqueuse Rectale                  |
| A.R.N      | Acide Ribonucléique                              |
| F.V.V      | Fistule Vésico Vaginale                          |
| Selles POK | Selles (Parasites, oeufs et Kystes)              |
| H.T.A.     | Hypertension artérielle                          |
| H.G.T      | Hôpital Gabriel TOURE                            |
| H.P.G      | Hôpital du Point G                               |
| I.N.R.S.P  | Institut National de Recherche en Santé Publique |
| I.N.P.S    | Institut National de Prévoyance Sociale          |
| O.R.L      | Otorhinolaryngologie                             |
| P.M.I      | Protection Maternelle et Infantile               |
| C.M.I.E    | Centre Médical Inter Entreprise.                 |

## **DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

Je dédie ce travail :

***A mon père,***

Ton engagement ferme pour l'éducation, le travail et la discipline, a abouti à ce travail. Retrouve ici l'expression de mes profonds sentiments. Que Dieu nous accorde longue vie pour que nous partagions le fruit de ce travail.

***A ma mère,***

Pour ton soutien inlassable, ton amour, ton esprit de sacrifice, ton dévouement, le tout puissant a enfin exaucé tes prières. Puisse-t-il encore te prêter longue vie pour partager le fruit de ce travail.

***A mes Marâtres,***

Qui n'ont jamais cessé de me donner des sages conseils. Retrouvez toute ma reconnaissance et toutes mes affections.

***A la mémoire de mes oncles (Ely, Marciré et Mamady),***

J'ai voulu partager ce moment solennel avec vous mais hélas le destin a voulu autrement. Toute ma reconnaissance pour vos soutiens moraux et matériels tout au long de ces études.

***A mes frères et soeurs,***

Que ce travail contribue à la consolidation des liens de fraternité et de parenté.

***A mes Oncles et Tantes,***

Salutations fraternelles.

***A mes Grands-mères,***

Retrouvez ma sincère reconnaissance à vos conseils et à vos prières.

**A mes Amis,**

Profonde affection à la fidélité.

**A mes collègues de Promotion 1985-1991,**

Courage et bonne chance

**A mon épouse Mariam COULIBALY,**

Ce travail est aussi le tien. Je te rassure de mon sincère attachement.

**A mon fils,**

Que Dieu m'accorde longue vie, pour que je puisse te donner une éducation exemplaire.

**A N'Bouyé SIBY,**

Je dois ce travail et cette profession à vous. Les mots me manquent pour vous remercier. Eternelle reconnaissance.

**Mes Remerciements**

A Seydina Omar SIBY, Cheickné SIBY et Cheickné TRAORE qui m'ont soutenu moralement et matériellement,

A la famille DICKO à Djélibougou,

A la famille GUINDO au Point G,

A la famille KANE à Kayes Légal Ségou,

A la famille BA à Djélibougou,

A tout le personnel du laboratoire de bactériologie de l'INRSP, du service d'Urologie de l'HPG, de l'Officine du Point-G et de l'Officine Médecine Santé.

## Aux Membres du jury

**A notre Président du Jury :** le Professeur Bréhima KOUMARE

Chef de la Section Bactériologique de l'INRSP

Professeur agrégé de Microbiologie.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse malgré vos multiples occupations.

Votre esprit de méthode et votre sens de la logique nous assurent de critiques particulièrement compétentes que nous souhaitons indulgentes.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

**A mon maître et Juge :** le Professeur Amadou DOLO 2<sup>e</sup> Assesseur de l'ENMP

Professeur Agrégé de gynéco-obstétrique,

Chef du service de Gynécologie de l'HPG;

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury.

Nous vous prions de recevoir nos sentiments respectueux et dévoués.

**A mon maître et Juge :** Dr Kalilou OUATTARA

Assistant Chef de clinique

Professeur chargé des cours d'Urologie à l'ENMP

Chef du service d'Urologie de l'HPG.

Votre attachement au travail bien fait, votre entière disponibilité font de vous un maître respecté.

Trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.

**A mon maître et Directeur de Thèse :** Docteur Ousmane DOUMBIA, Maître assistant,

Chef de DER des Sciences Pharmaceutiques à l'ENMP.

Professeur de Chimie thérapeutique à l'ENMP.

Directeur du laboratoire National de la Santé.

Votre exigence du travail bien fait, votre rigueur et votre sérieux dans son exécution, votre intégrité et vos qualités de cadre et d'intellectuel irréprochable.

Homme de principe, vous avez toujours été à nos côtés tout au long de nos travaux;

Trouvez ici notre sincère attachement et notre profonde gratitude.

## INTRODUCTION :

L'infection urinaire de par sa fréquence constitue à l'heure actuelle, dans un grand nombre de pays en développement un problème de santé publique. Ce problème se trouve encore aggravé par la situation économique caractérisée par le faible pouvoir d'achat des populations qui, contraintes avec le coût élevé des médicaments les plus performants dans ce domaine, en l'occurrence les quinolones.

En effet, les récentes crises économiques ont frappé de plein fouet nos différents pays du tiers monde dont les situations vers les années 70 n'étaient pas déjà brillantes.

Les populations pauvres de l'époque se trouvent aujourd'hui dans une situation de totale démunition. Les Etats aussi bien que les individus ne peuvent plus satisfaire leurs besoins les plus élémentaires tels que la santé, l'éducation.

Ainsi, il s'est créé un environnement propice à l'éclosion de toute sorte de maladies en général et en particulier les pathologies infectieuses dont les infections urinaires qui représentaient en 1988 4,20 % d'après les études de F.B. TOURE (42) sur 24 mille échantillons de prélèvements d'ECBU.

Compte tenu de l'éventail très large des spécialités pharmaceutiques antibiotiques prescrites pour le traitement de base de l'infectiologie, nous nous proposons d'étudier dans ce travail la "famille des quinolones".

Ce choix procède d'une part du fait que ces quinolones agissent spécifiquement dans les infections urinaires qui regroupent un certain nombre de pathologies très diverses, pouvant aller de la simple cystite à des formes très graves telles que la pyélonéphrite, voire même la septicémie.

Ainsi, pour la réalisation de ce travail nous nous sommes fixés les objectifs suivants :

- Objectifs généraux :

- \* Améliorer la formation des étudiants en pharmacie de l'E.N.M.P en introduisant et en développant les notions de pharmacie clinique par une participation à la vie des services sanitaires spécialisés.

\* Contribuer au titre de l'économie de la santé à ce que les quinolones soient utilisées à bon escient, de façon à éviter l'apparition prématurée de résistance.

• Objectifs spécifiques :

\* Participer aux activités du service d'urologie de l'hôpital du Point G afin de pouvoir apprécier l'impact de la présence d'un pharmacien dans l'équipe médicale.

\* Identifier et recenser les pathologies nécessitant la prescription des quinolones.

\* Inventorier la gamme des quinolones prescrites.

\* Déterminer leur taux de prescription.

\* Analyser les dossiers d'un échantillon de malades (observation clinique, examens bactériologiques et radiologiques).

\* Réaliser les examens cyto bactériologiques d'un échantillon de malades au laboratoire de bactériologie de l'INRSP.

\* Réaliser une analyse comparée de quelques données pharmacochimiques et thérapeutiques des quinolones.

\* Participer au renforcement aux plans qualitatif et quantitatif des services des prestations de soins.

\* Réaliser une étude statistique des ventes des quinolones dans quelques officines de Bamako.

\* Définir une nouvelle approche de collaboration entre les médecins prescripteurs et les pharmaciens.

Ainsi notre travail comportera 4 grandes parties à savoir :

1°). des notions générales sur l'appareil urinaires,

2°). une étude monographique des quinolones,

3°). des travaux personnels,

4°). des conclusions.

## **PREMIERE PARTIE : GENERALITES**

## **1. Définition :**

Depuis 1956, Kass (K.E) (1) a donné de l'infection urinaire une définition précise : c'est la présence d'au moins cent mille ( $10^5$ ) colonies d'un même germe dans un millilitre d'urines fraîchement émises.

L'infection de l'urine consiste en la présence de micro-organismes dans l'urine : elle peut s'accompagner de cellules en quantité anormale et de débris cellulaires (pus).

L'infection des organes urinaires quant à elle, est la présence de foyers microbiens dans l'épaisseur du parenchyme des organes ou des parois des conduits urinaires. Ces foyers microbiens entraînent toujours des phénomènes inflammatoires, et tendent à se collecter puis à s'écouler dans l'espace urinaire le plus proche.

Seule est toujours pathologique, l'infection des organes urinaires alors que l'infection de l'urine n'est symptomatique que si elle reflète les lésions organiques.

C'est justement parce que l'infection urinaire est souvent à tort prise pour l'infection des urines que certains auteurs proposent la suppression du terme d'infection urinaire au profit de celui "d'infection de l'appareil urinaire".

L'évolution de l'infection urinaire à long terme peut aboutir à une atteinte irréversible des reins.

## 2. Rappel anatomo-physiolo-pathologique :

### 2.1. Anatomie :

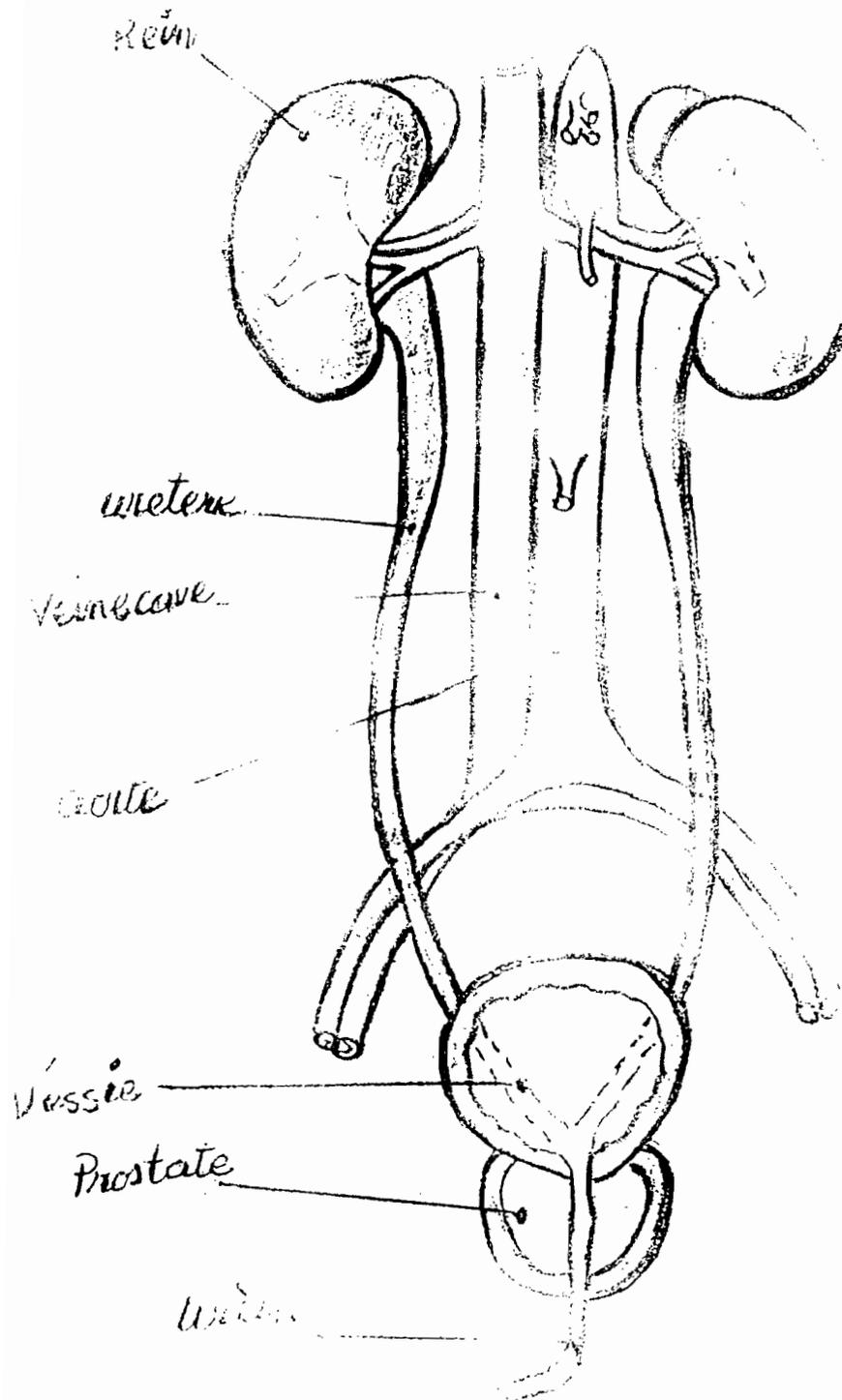


Fig- 1: Vue d'ensemble de l'appareil urinaire

## **L'appareil urinaire :**

Il représente un des éléments de la fonction excrétrice permettant à l'organisme l'éliminer ses déchets. Cet appareil est constitué par les deux reins et les voies urinaires.

### **Les reins :**

Un rein comprend trois zones :

- la plus externe, corticale, composée par les néphrons et les capillaires. Les néphrons sont les unités fonctionnelles, au nombre d'un million, qui réalisent la filtration sanguine. Chaque néphron est formé d'un glomérule, c'est-à-dire un peloton de capillaires artériels qui filtrent le plasma et d'un tubule, petit tube urinifère contourné se terminant par un canal collecteur d'urine.

- la zone médullaire rassemble tous ces petits tubes en forme de cônes striés (pyramides de Malphigi), qui débouchent dans la cavité centrale.

- le bassinot est un collecteur en forme d'entonnoir se prolongeant par l'uretère.

### **Les voies urinaires :**

Il s'agit des uretères, de la vessie et de l'urètre. Les uretères conduisent l'urine du bassinot jusqu'à la vessie, réservoir contractile qui la recueille puis l'évacue à l'extérieur par un canal urique : l'urètre.

## **2.2. Physiopathologie :**

L'apparition d'une infection urinaire nécessite :

- la présence d'une source de germes,
- la présence d'une voie d'infection,
- le franchissement d'une ou de plusieurs barrières physiologiques qui s'opposent au développement de l'infection,
- l'existence de facteurs favorisants.

### **2.2.1. : Sources de germes :**

- l'oropharynx : surtout dents et amygdales,
- l'appareil urinaire lui-même qui peut s'ensemencer à partir d'un foyer infectieux :

- \* rénal : pyonéphroses, pyélonéphrite chronique,
- \* urétéral : uretère restant après néphrectomie,
- \* calculeux
- \* urétral : urétrite.

- l'appareil génital :

- \* vaginites, bartholinites sont souvent évoquées à l'origine de récurrences,
- \* vestibules vulvaires et périnéales peuvent constituer un réservoir de germes, sources de récurrences.

- l'intestin est mis en cause étant donné la richesse bactérienne du côlon,
- il est démontré que les colibacilles marqués peuvent aller du côlon jusque dans la vessie mais la voie empruntée reste toujours discutée.

### **2.2.2. Voies de contamination :**

Trois voies d'introduction dans l'arbre urinaire sont possibles (1,3) :

- la voie ascendante est la plus fréquente, à partir de l'urètre vers la vessie. Les germes peuvent atteindre le rein en remontant par les uretères : un reflux vésico-urétéral, permanent ou intermittent, joue alors un rôle déterminant,
- la diffusion hématogène est possible à partir d'un foyer infectieux à distance (rhinopharyngé, dentaire, cutané, génital ou digestif...), par l'intermédiaire d'une bactériémie transitoire,
- la diffusion lymphatique des microbes vers les reins a été prouvée, de la manière expérimentale, à partir d'un point de départ génital (col utérin notamment).

### 2.2.3. Les différentes barrières s'opposant à l'infection :

a). **Le périnée et l'urètre** : forment la première barrière à l'infection ascendante.

- chez la fille : l'acidité des sécrétions vaginales, certaines cellules vaginales ou originaires de l'urètre distal, joueraient un rôle dans la prévention de l'infection.

- chez l'homme : la longueur de l'urètre, l'activité bactéricide du liquide prostatique s'opposent à l'infection.

b). **La vessie** :

- les mictions complètes sans résidu préviennent les pullulations microbiennes intra-vésicales,

- les moyens de défenses propres de la muqueuse vésicale contre l'infection,

- les propriétés physico-chimiques de l'urine : pH bas, hyperosmolarité peuvent inhiber la prolifération microbienne.

c). **La jonction urétero-vésicale** : son anatomie est telle qu'elle prévient normalement tout reflux vésico-urétéral.

De ce fait, même en cas d'infection vésicale, celle-ci ne peut pas s'étendre au bassinet et aux calices.

d). **Les calices** : l'anatomie des papilles rend difficile un reflux des calices vers les tubes collecteurs et la médullaire rénale.

### 2.2.4. Facteurs favorisants :

a). **Facteurs déterminants locaux** :

Les deux mécanismes fondamentaux qui favorisent l'infection des organes urinaires sont la stase et l'altération pariétale ; ces deux facteurs résultent ensemble ou séparément de très nombreuses causes, parmi lesquelles à titre d'exemples :

- lithiase urinaire à tous les niveaux
- anomalie morphologique des reins,
- anomalie morphologique et fonctionnement de l'urètre et la vessie, dysétasie du col vésical,
- rétrécissement urétral...

Toutes manoeuvres urologiques ascendantes, même pratiquées avec rigueur d'un acte chirurgical peuvent déterminer une infection des organes urinaires, les germes pouvant revenir de la portion distale de l'urètre.

Les interventions chirurgicales portant sur l'appareil urinaire, même effectuée pour supprimer la cause d'une infection sont souvent responsables d'inclusion microbienne du parenchyme sur lequel a porté l'acte chirurgical (néphrite interstitielle après néphrectomie, par exemple).

#### **b). Facteurs Généraux Favorisants :**

L'alitement prolongé favorise l'infection urinaire pour plusieurs mécanismes :

- le décubitus rend les mictions plus difficile et souvent incomplète,
- l'évacuation vésicale est gênée par certains sédatifs ou antalgiques requis chez les grabataires et les immobilisés.

Aux facteurs précédemment cités s'ajoutent les troubles de la motricité du bassinet, l'hypotonie urétrale, le diabète sucré.

La diminution des mécanismes immunitaires de défense de l'organisme augmente la fréquence et la gravité de l'infection urinaire : immuno-dépression thérapeutique, corticothérapie, myélomes et état de déficience générale. Des infections urinaires diffuses et sévères par des germes habituellement peu pathogènes peuvent se produire alors : staphylocoques blancs, streptocoques viridans, listéria ou mycoses (candidoses).

Environ 3 % des femmes enceintes sans antécédent urinaire présentent à un moment donné de leur grossesse des signes cliniques d'infection urinaire. Mais dépistées de façon systématique, les infections urinaires asymptomatiques seraient plus fréquentes encore (5 à 7 %).

Les facteurs qui favorisent l'infection des organes urinaires pendant la grossesse sont nombreuses :

- \* compression des urètres par l'utérus au niveau du détroit supérieur,

- \* atonie uretérale et hypertrophie de la muqueuse vésicale sous l'effet des hormones progestatives.

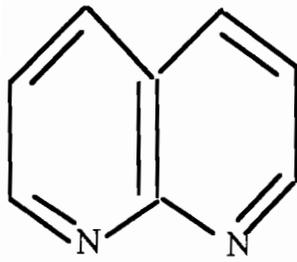
### **3. Historique :**

C'est en 1949 que J.R. Price et coll. ont, pour la première fois, décrit une molécule du type "quinolone". Il s'agissait d'un produit de dégradation d'alcaloïdes, n'ayant pas d'activité biologique connue à l'époque. Douze ans plus tard, N. Barton et coll. brevetaient comme antibiotique plus de 80 molécules de cette famille, mais aucune ne devait donner naissance à un produit utilisé en thérapeutique. C'est seulement en 1962 que G.Y. Leslier et coll. décrivent l'acide nalidixique isolé de manière fortuite à partir des eaux mères d'une préparation de chloroquine.

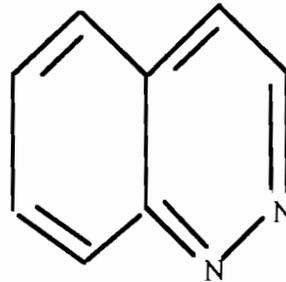
En effet, les solvants de lavage utilisés pour la purification de la chloroquine possédaient une activité bactéricide due à la présence d'un produit de synthèse secondaire, la 7-chloroquinoleine, qui donna naissance en 1962 au prototype des quinolones : l'acide nalidixique. Cette première molécule fut suivie d'autres dérivés peu différents tels que l'acide oxolinique et la cinoxacine. Les spectres d'activité de ces premières quinolones sont étroits et leurs taux tissulaires faibles. Ces antibiotiques sont réservés aux traitements des infections urinaires. Un grand progrès eut lieu au début des années 80 avec la mise au point des fluoroquinolones (norfloxacin, péfloxacin, ciprofloxacine) contenant un atome de fluor en position 6. Grâce à une puissance accrue et à un profil pharmacocinétique plus favorable, le choix d'utilisation de ces nouvelles quinolones s'étend au-delà des infections urinaires pour comprendre des infections vénériennes et intestinales, voire des infections respiratoires et osseuses.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

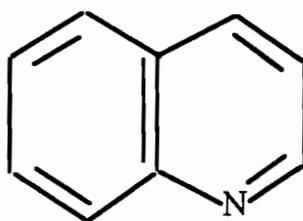
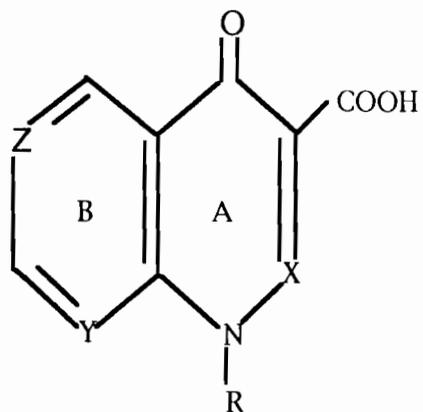
1. Structure chimique de base des quinolones :



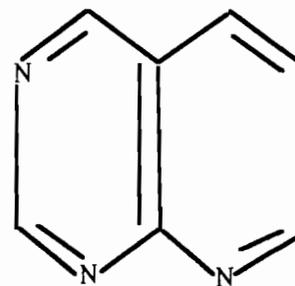
Naphthyridine



Cinnoline



Quinololine



Pyrido-2-3-Pyrimidine

## **2. Quinolones de première génération :**

### **2.1. Introduction :**

Les quinolones de première génération comprennent les acides nalidixique, oxolinique, pipémidique, piromidique et la fluméquine.

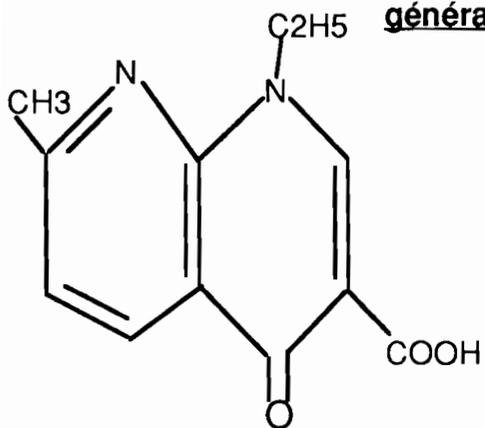
Elles agissent uniquement sur les bacilles à Gram négatif et en particulier sur les entérobactéries. Leur spectre antibactérien in vitro est très peu différent d'un produit à l'autre. Les résistances bactériennes sont fréquentes et parfois croisées.

Après une absorption digestive bonne et rapide, elles subissent une biotransformation hépatique importante donnant principalement des dérivés glycuronoconjugués inactifs. Elles sont rapidement éliminées par voie rénale.

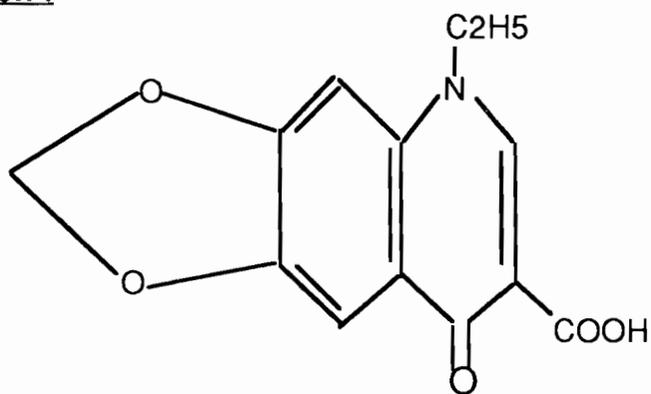
Leurs taux sériques faibles limitent donc leur prescription au traitement des infections urinaires.

L'élément de base est l'acide N-alkyl pyridone Carboxylique. L'acide nalidixique possède le noyau de l'acide (naphthydine 1,8-One-4) - 3 Carboxylique substitué en 1 et 7. Mais l'acide Oxolinique, possédant le noyau de l'acide dihydro 1,4 One-4 - quinoléine - 3 Carboxylique se rapproche des quinolones récentes.

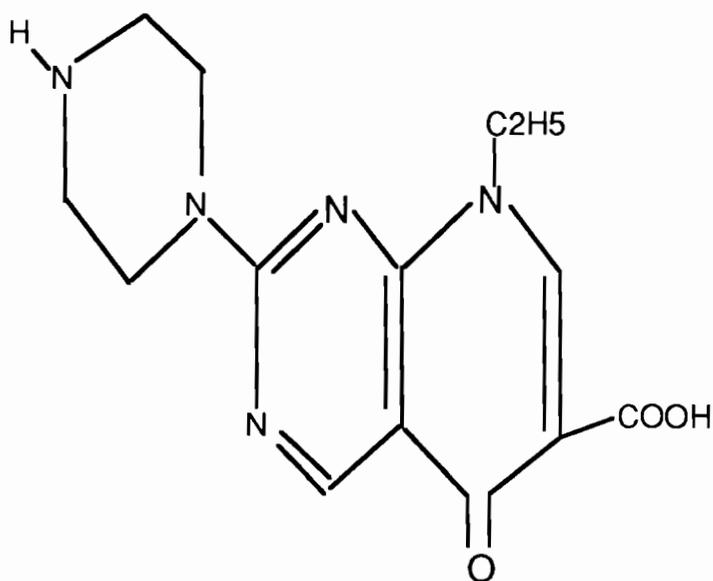
## 2.2. Structure chimique des quinolones de 1ère génération :



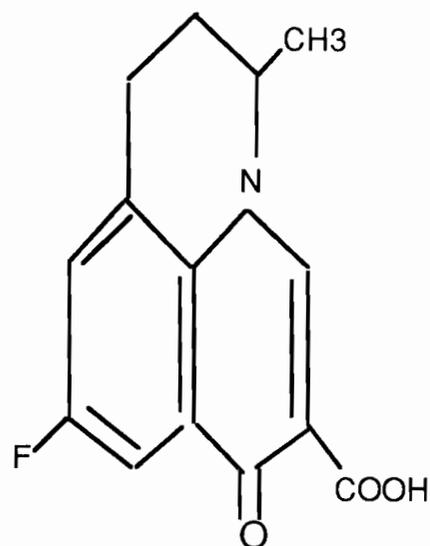
acide nalidixique



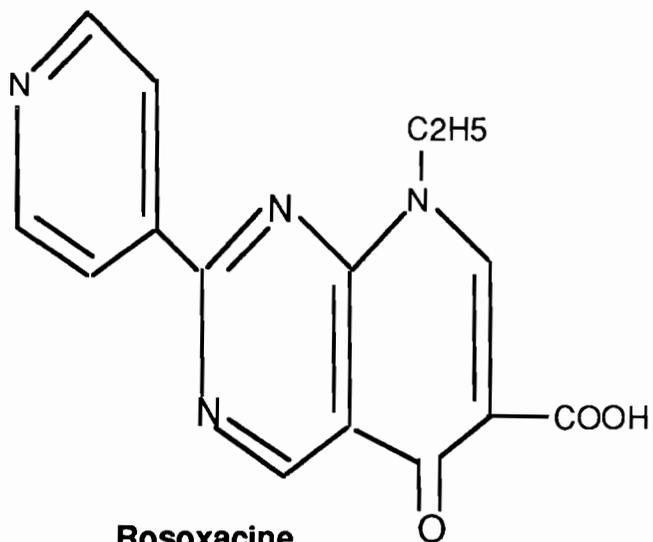
acide oxolinique



acide pipémidique



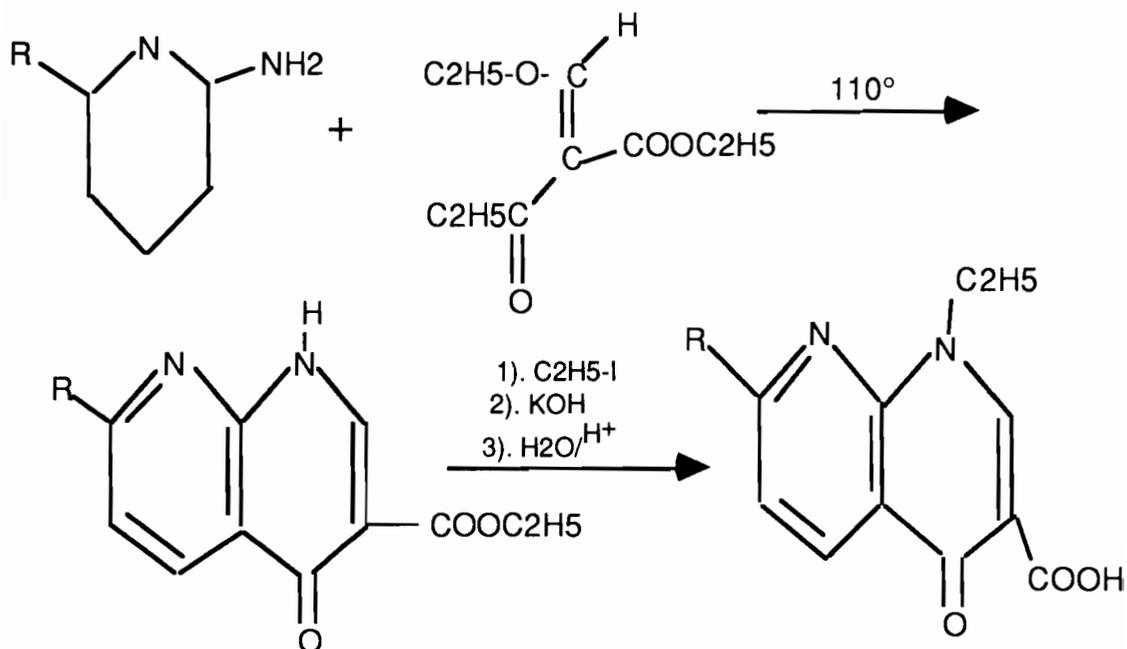
Fluméquine



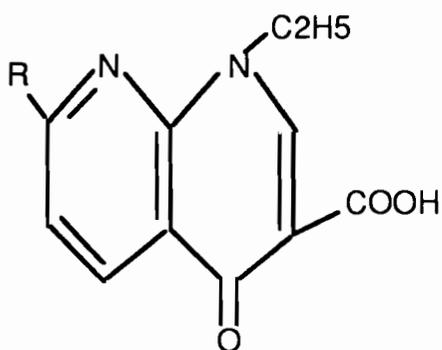
Rosoxacine

### 2.3. Synthèse des quinolones de 1ère génération :

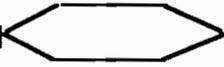
- Préparation de l'acide nalidixique :



- analogues de l'acide nalidixique  
1ère génération



• R = CH<sub>3</sub> : acide nalidixique

• R = H — N  N — acide pipémidique = PIPRAM<sup>®</sup>

• R =  N — acide Piromidique : BACTYRAMYL<sup>®</sup>

## **2.4. Propriétés Physico-chimiques**

Les quinolones de première génération se présentent sous la forme de poudres cristallines, incolores ou jaunes très pâles inodores, insolubles dans l'eau et peu solubles dans les solvants organiques habituels (alcool méthylique et éthylique, benzène, acétone, chloroforme). Le solvant approprié a été utilisé, en particulier pour les études *in vitro*, et les solutions peuvent être stérilisées à l'autoclave.

Les quinolones sont des acides faibles. Le  $pK_a$  de l'acide nalidixique est égal à 6. Si les substances actives doivent être conservées à l'abri de l'air et de la lumière il n'est pas nécessaire de protéger le flacon de perfusion d'acide nalidixique de la lumière. Les quinolones sont liposolubles.

**3.3 Propriétés physico-chimiques :** Tableau n°1  
 Propriétés Physicochimiques des quinolones ( d'après B. Rouveix et B. Paugon) (6).

| Dénomination commune<br>Internationale | Spécialité   | Date de synthèse | Formule brute   | P.M.   | Nature de l'acide | PKa | Liposolubilité |
|--|--------------|------------------|---|--------|-------------------|-----|----------------|
| Acide nalidixique                      | Négram*      | (1965)           | C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>                  | 232,22 | faible            | 6   | oui            |
| ac. oxolinique                         | UROTRATE*    | (1974)           | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub>                 | 261,2  | faible            | -   | -              |
| ac. Pipémidique                        | PIPRAM*      | (1975)           | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>   | 303,3  | faible            | -   | -              |
| ac. Primidique                         | PURIM*       | (1981)           | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>   | 288,3  | faible            | -   | -              |
| Flumégquine                            | APURONE*     | (1978)           | C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> F                | 199    | faible            | -   | -              |
| Rosaxacine                             | ERACINE*     | (1982)           | C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>   | 29,43  | faible            | -   | -              |
| Péfloxacine                            | Péflicine*   | (1985)           | C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> F | 333    | faible            | -   | -              |
| Nafloxacine                            | Noroxine*400 | (1986)           | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> F | 319    |                   |     |                |
| Enoxacine                              |              |                  | C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> F | 320    | faible            | -   | -              |
| Ofloxacine                             | OFLOCCEL*    |                  | C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> H <sub>3</sub> O <sub>4</sub> F | 361    | faible            | -   | -              |
| Ciprofloxacine                         | CIFLOX       |                  | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> F | 331    | faible            | -   | -              |

## 2.5. Spectre antibactérien :

L'acide nalidixique est actif sur les bacilles à Gram négatif et en particulier les entérobactéries avec des CMI de l'ordre de 4 mg/l.

La concentration minimale bactéricide (CMB) est quatre fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) (5).

L'activité antibactérienne n'est pas modifiée par les variations de pH urinaire. Mais l'alcalinisation peut accroître l'efficacité thérapeutique en augmentant l'élimination du produit.

L'activité antibactérienne des autres quinolones de première génération diffère relativement peu de celle de l'acide nalidixique.

L'acide pipémidique a des CMI deux fois plus faibles pour les bactéries habituellement sensibles aux quinolones .

La CMB est proche de la CMI (36,35)

L'acide piromidique n'offre pas d'avantage sur l'acide nalidixique.

L'acide oxolinique se distingue de l'acide nalidixique par des CMI généralement 2 à 4 fois plus faibles et surtout par un spectre d'action étendu à Staphylococcus aureus (36,29) et à N. méningitidis et N. Gonorrhoeae.

La fluméquine est une quinolone fluorée dont le spectre antibactérien est proche de celui de l'acide oxolinique avec des CMI plus faibles.

Les quinolones de première génération se répartissent selon l'ordre d'efficacité croissante suivant, sur les entérobactéries :

acide piromidique et acide nalidixique (CMI = 2-8 mg/l),

l'acide pipémidique (CMI = 1 - 2 mg/l)

l'acide oxolinique et fluméquine (CMI = 0,25 - 2 mg/l)

Les différences d'activité observées in vitro pour l'acide nalidixique, l'acide oxolinique, la fluméquine et l'acide piromidique n'ont pas de traduction clinique.

Il paraît donc logique de ne tester à l'antibiogramme que l'acide nalidixique. Mais ceci n'est pas vrai pour l'acide pipémidique (41,8).

## **2.6. Mécanisme d'action :**

L'acide nalidixique exerce son activité selon un mode d'action mal connu qui concerne principalement l'inhibition de la biosynthèse de l'ADN bactérien (8).

La cible moléculaire est l'ADN-Gyrase, enzyme impliquée dans la formation de l'hélice d'ADN (38).

Après une éventuelle modification biochimique dans la bactérie, l'acide nalidixique inactive, en le complexant, l'ADN bactérien ou une protéine de réplication ; de plus, il inhibe la biosynthèse de l'ARN message (13) et des protéines altérées seraient produites (24).

L'acide nalidixique est bactériostatique aux concentrations comprises entre 25 et 250 mg/l.

Cette activité paradoxale s'explique expérimentalement par le fait qu'à concentration élevée, l'inhibition de la biosynthèse de l'ARN bactérien est plus marquée que celle de l'ADN, d'où l'effet bactériostatique ; à concentrations faibles, c'est l'inhibition de la biosynthèse de l'ADN qui est prépondérante, d'où l'effet bactéricide (13).

## **2.7. Résistances :**

Le taux de sensibilité des germes à l'acide nalidixique reste aujourd'hui élevé, pratiquement identique à celui de 1962 (30,12,9,41) une résistance naturelle existe pour les germes à Gram positif (Staphylocoque, Streptocoque...). La résistance acquise est de type chromosomique. Elle peut être due à deux types de mutations : par altération de la cible (ADN-Gyrase comprenant deux sous-unités protéines A et B), ou par altération du transport de l'antibiotique dans la bactérie. Le taux de mutation est relativement élevé :  $10^{-6}$  à  $10^{-8}$  (11) et explique que les résistances puissent être facilement induites in vitro et in vivo.

Quatre gènes distincts conférant des résistances ont été décrits : nal- A, nal-B, nal-C et nal-D. Le gène nal-A confère à la bactérie une résistance de haut niveau, le gène nal-B une résistance de faible niveau (18) due à une diminution de perméabilité de la paroi bactérienne aux quinolones (8). Les gènes nal-A et nal-C entraînent une diminution de perméabilité de la synthèse de l'ADN due à une mutation sur une sous-

unité de l'ADN-Gyrase, alors que le gène nal-D détermine en outre une diminution de la perméabilité de la membrane bactérienne à l'acide nalidixique (22).

Ces gènes sont plus ou moins spécifiques des différentes quinolones expliquant la résistance croisée incomplète. Ainsi les gènes nal-A, nal-D et nal-C confèrent une résistance à l'acide nalidixique.

Des modifications de protéines (porines) de la paroi bactérienne peuvent être responsables de résistance croisée entre les quinolones et d'autres antibiotiques. Ainsi il a été récemment décrit, chez les mutants nal-B et nal-D, une résistance croisée entre l'acide nalidixique, la Triméthoprime et le chloramphénicol (20).

D'autre part, C. Sanders a montré chez des mutants de Klebsiella pneumoniae sélectionnés in vitro par le céfotaxime, une résistance croisée entre les bêtalactamines et les quinolones (acide nalidixique, ciprofloxacine et norfloxacine) (31).

Les résistances ne sont pas toujours croisées in vitro entre l'acide nalidixique et les autres quinolones de première génération (22). La résistance à l'acide pipémidique est conférée par les gènes nal-A et nal-D seulement.

Ainsi une mutation sur nal-C entraîne une résistance à l'acide nalidixique et à l'acide piromidique mais une sensibilité conservée pour l'acide pipémidique.

La résistance à l'acide nalidixique observées en clinique dans les infections urinaires pourraient être entraînées par un sous-dosage (37). A la dose de 4g/24h chez l'adulte, le pourcentage de résistance ne dépasse pas le chiffre acceptable de 7 %.

Ce faible pourcentage, non progressif, s'explique du fait que la résistance n'est pas médiée par les plasmides de résistance et n'est donc pas transférable.

## **2.8. Pharmacocinétique :**

### **2.8.1. Adulte normal :**

- **Résorption** : L'acide nalidixique est presque totalement résorbé par voie orale (80-95 %). Les concentrations sériques obtenues dans les premières heures suivant l'administration d'un gramme varient d'un sujet à l'autre de 1 à 40 mg/l. La concentration moyenne est maximale au bout de 2 heures et se situe entre 21 et 50 mg/l (38). La demi-vie moyenne est de 110 minutes.

Par voie veineuse, la demi-vie est aussi très variable d'un sujet à l'autre en fonction de l'intensité du métabolisme hépatique.

- **Diffusion** : La diffusion de l'acide nalidixique est faible à l'exception du parenchyme rénal où la concentration atteint deux à quatre fois les taux sériques. Il n'y a pas de diffusion prostatique (28). La liaison aux protéines sériques est de l'ordre de 90 % pour l'acide nalidixique et de 63 % pour son dérivé hydroxylé.

Une quantité non négligeable part dans le LCR (30 % de la concentration sérique).

- **Biotransformations hépatiques** :

L'acide nalidixique est rapidement et presque totalement (90 %) métabolisé par hydroxylation successive donnant l'acide hydroxynalidixique également actif (30 à 40 %).

Les deux acides sont alors rapidement et en partie glycuronoconjugués, devenant inactifs. Un deuxième métabolite, l'acide carboxynalidixique est formé au niveau du rein et n'est pas retrouvé dans le sang (17).

- **Elimination** : Une faible partie (4 %) est éliminée sous forme active par voie biliaire. La plus grande partie (96 %) se retrouve dans les urines soit par filtration glomérulaire, pour les formes actives, soit par sécrétion tubulaire pour les métabolites glycuronoconjugués inactifs (32).

La dose éliminée dans les urines en 24 heures est de 80 à 90 % de la dose administrée (20 % sous forme libre active et 76 % sous forme glycuronoconjuguée inactive).

### **2.8.2 Terrains particuliers** :

L'acide nalidixique, au même titre que toutes les quinolones, n'est pas utilisé chez le nourrisson en raison du risque d'effet indésirable (acide métabolique).

Le passage dans le lait est faible mais expose le nouveau-né au risque d'anémie hémolytique.

Par ailleurs, toutes les quinolones de première génération passent la barrière placentaire, ce qui limite, par mesure de prudence, leur utilisation chez la femme enceinte durant les trois premiers mois de la grossesse et pendant le dernier mois aussi de la grossesse.

La pharmacocinétique des autres quinolones de première génération est sensiblement identique à celle de l'acide nalidixique sauf pour les points suivants :

. L'acide oxolinique est peu résorbé par le tractus gastro-intestinal. Avec 750 mg, le pic sérique apparaît vers la 8<sup>e</sup> heure et est de 0,8 à 3,2 mg/l.

La demi-vie est en moyenne de 6-7 heures. Les concentrations urinaires atteignent 9 mg/l entre la 2<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> heure (23), mais passent à 53mg/l après quelques jours de traitement. Seul 1 % de la dose administrée apparaît dans les urines sous forme active (19).

. L'acide pipémidique, à la dose de 400 mg, procure un pic sérique de 4,4 mg/l vers la première heure.

La demi-vie est de 3 heures. Contrairement aux autres quinolones, l'acide pipémidique se lie très peu aux protéines sériques (30 %) et n'est pratiquement pas métabolisé. Il en résulte que 62,6 % de la dose administrée sont éliminées sous forme inchangée dans les urines (34).

L'élimination urinaire ne devient réellement basse qu'en cas d'insuffisance rénale sévère risquant alors d'entraîner un échec thérapeutique.

L'acide pipémidique est dialysable à 90 %.

. La fluméquine, à la dose de 400 mg per os, entraîne un pic sérique de 10 mg/l environ atteint vers la 3<sup>e</sup> heure et qui persiste jusqu'à la 6<sup>e</sup> heure. Des traces sont encore décelables à la 24<sup>e</sup> heure.

La demi-vie est voisine de 10 heures. Plus de 10 % de la dose administrée apparaissent sous forme active dans les urines donnant des concentrations urinaires actives (< 200 mg/l) jusqu'à la 24<sup>e</sup> heure.

Le produit se lie à 70 % aux protéines plasmatiques. Il se concentre dans le rein et la prostate. Chez l'insuffisant rénal, les taux sériques s'élèvent modérément mais la demi-vie s'allonge jusqu'à 11 heures lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/mn, et les taux urinaires sont nettement plus faibles atteignant au maximum 10 à 12 mg/l.

### **2.9. Interactions médicamenteuses :**

L'étude des associations d'antibiotiques montre qu'il y a synergie d'action de l'acide nalidixique avec les polymyxines, en particulier pour les bactéries résistantes à cette famille d'antibiotiques (Serratia, Protéus, Providencia). Cette synergie d'action est assez souvent retrouvée aussi avec les aminosides (32) et la triméthoprime (7) avec les bêtalactamines et la rifamycine, on n'obtient le plus souvent qu'un simple effet additif.

De plus, l'acide nalidixique potentialise l'action du métronidazole contre *Bactéroïde fragilis* (31).

En marge de ces associations, on a signalé que la mépacrime peut augmenter les effets antibactériens de l'acide nalidixique dans le traitement des infections de l'arbre urinaire.

Certaines associations sont à éviter. Les anti-acides oraux diminuent et surtout retardent la résorption de l'acide nalidixique en augmentant la proportion de la forme ionisée au niveau gastrique.

La nitrofurantoïne, les tétracyclines et le chloramphénicol antagonisent l'effet antibactérien de quinolones. Ces antibiomimétiques peuvent potentialiser les antivitaminiques K Courmariniques par déplacement de leur fixation aux protéines. La prescription simultanée reste néanmoins possible moyennant une adaptation de la posologie des vitamines K et une stricte surveillance du taux de Prothrombine.

Par voie intraveineuse, la solution d'acide nalidixique (de pH alcalin, ce qui nécessite un cathéter central) ne doit être associée à aucun des autres médicaments dans le flacon ou la tubulure.

### **2.10. Modification des constantes biologiques :**

Lors d'un traitement par l'acide nalidixique et l'acide oxolinique, le dosage de la glycémie et la recherche d'une glycosurie doivent être effectués par la méthode de la glucose-oxydase. En effet les dérivés glycuconjugués entraînent de fausses réactions positives avec les techniques de Somogyi-Nelson, de Benedikt et les clinitests.

L'acide nalidixique interfère lors du dosage des 17 Cétostéroïdes en donnant des valeurs faussement élevées ; le dosage des 17 hydroxystéroïdes ne semble pas affecter cette interférence dans la réaction de Zimmerman peut être évitée en utilisant la méthode de Ware pour l'élimination des chromogènes.

### **2.11. Indications :**

En raison de leur concentration dans le parenchyme rénal et surtout dans les urines, l'emploi des quinolones est particulièrement indiqué dans les infections urinaires, dues à des bactéries à Gram négatif sensibles, à l'exception de Pseudomonas aeruginosa.

L'acide oxolinique peut être indiqué dans le cas d'une infection urinaire à Staphylococcus auréus.

Pour une espèce bactérienne donnée, sensible à plusieurs ou à toutes les quinolones, le choix d'un produit ne doit pas être effectué uniquement en fonction de la CMI. Il faut obligatoirement tenir compte des concentrations sanguines et urinaires qui varient d'une quinolone à l'autre, même lorsque les posologies d'administration sont identiques. L'acide nalidixique, l'acide oxolinique, la fluméquine et l'acide piromidique subissant d'importantes transformations métaboliques in vivo, les souches résistantes à l'acide nalidixique sont considérées comme résistantes aux autres quinolones de première génération, à l'exception de l'acide pipémidique peu métabolisé (9).

L'existence d'une forme intraveineuse a permis d'employer avec succès cet antibiotique dans les infections systémiques graves à bacilles Gram négatif (entérobactéries, Acinetobacter), seul ou en association avec un aminoside, une polymyxine ou la rifampicine (43,26,32,20). Cette indication a un intérêt très réduit actuellement en raison, du développement des céphalosporines de troisième génération et des nouvelles quinolones.

Les infections intestinales (Shigella sonssa, E. coli) ne sont pas des indications justifiées.

### **2.12. Contre-Indications :**

Les quinolones ne sont pas tératogènes chez l'animal et bien que les femmes enceintes aient été traitées sans complication, leur utilisation reste déconseillée pendant les trois premiers mois. Il doit en être de même pendant le dernier mois et l'allaitement

En raison du risque d'anémie hémolytique ou d'acidose métabolique sévère chez le nourrisson.

Seul l'acide nalidixique peut être administré chez le grand enfant : en fait dont le poids est supérieur à 20 kg.

Les quinolones (en dehors de l'acide pipémidique) sont maniées avec précaution en cas d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique et de traitement anticoagulant associé (antivitamine K). Des cas de photosensibilisation ayant été rapportés, il faut éviter une exposition au soleil durant le traitement. Leur emploi est également à éviter chez les malades déficients à G6PD en raison des crises hémolytiques aiguës qu'elles peuvent provoquer.

### **2.13. Voie d'administration et posologie :**

En dehors de l'acide nalidixique, les quinolones sont réservées à l'usage adulte et ne sont administrées que par voie orale aux posologies qui figurent au tableau N° 2. D'une façon générale, l'ajustement du pH urinaire est inutile.

L'acide nalidixique injectable doit être utilisé exclusivement en perfusion lente, dilué dans du soluté injectable isotonique de glucose ou de chlorure de sodium sans l'adjonction d'un autre produit. La posologie varie en fonction de la gravité et du type d'infection.

Elle est en moyenne de 30 à 100 mg/kg en perfusion continue ou de 20 à 30 mg/kg en courtes perfusions d'une heure toutes les 6-8 heures. Cette posologie est modérément réduite chez l'insuffisant rénal : 40-60 mg/kg pour une fonction glomérulaire de 5 ml/min.

En cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 10 ml/min) les quinolones per os peuvent être prescrites à doses normales en raison de la faible accumulation sanguine et de concentrations urinaires encore efficaces.

En cas d'insuffisance rénale sévère, elles sont déconseillées en raison du risque toxique lié à l'accumulation sérique, et des concentrations urinaires insuffisantes.

Cependant, l'acide pipémidique à la posologie de 11 à 30 mg/kg donne des taux sériques bactéricides en deçà de 30 mg/l permettant de traiter les infections sévères à germes à Gram négatif avec une tolérance satisfaisante, même lors d'insuffisance rénale sévère (29).

**Tableau N° 2 : Voies d'administration, posologies.**

(d'après B. Rouveix et B. Paugon)

| Quinolone         | Présentation              | Posologie  |
|-------------------|---------------------------|--|
| Acide nalidixique | comprimés 500 mg et 1 g   | 2 à 4 g/24 h en 2 à 4 prises   |
|                   | suspension buvable à 6 %  | 30 à 60 mg/24 en 4 prises  |
|                   | Solution injectable à 1 g | 30 à 100 mg/Kg en perfusion continue<br>ou 20 à 30 mg/Kg en courtes persusions d'une heure toutes les 6-8 heures |
| Acide oxolinique  | comprimés 750 mg          | 1,5 g/24 h en 2 prises   |
| Acide Pipémidique | gélules 200 mg            | 800 mg/24 h en 2 prises  |
| Acide Piromidique | comprimés 500 mg          | 2 g/24 h en 2 prises   |
| Fluméquine        | comprimé 500 mg           | 1,2 g/24 h en 3 prises   |
| Rosoxacine        | gélules 150 mg            | 300 mg/24 h en prise unique  |

#### **2.14. Incidents et accidents :**

Les effets indésirables habituels sont dominés par les troubles digestifs et les troubles cutanés (28).

### 2.14.1. Les troubles digestifs :

Ce sont pour la plus part des symptômes bénins : pesanteur gastrique, nausées, vomissements, épigastralgie, rarement de diarrhées. Ils surviennent chez 8 % environ de malades traités.

### 2.14.2. Les troubles cutanés :

Représentent 5 % des cas et sont de deux types.

Les réactions allergiques telles que érythèmes scarlatiniformes ou morbiliformes, urticaire, purpura, prurit isolé, oedème de Quincke et, à l'extrême, Syndrome de Lyell, apparaissent à des temps variables suivant le début du traitement (38). Ces lésions sont souvent localisées aux zones découvertes.

Les autres réactions sont de type vraisemblablement toxique, telles que les dermites bulleuses par photosensibilisation. Celles-ci peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt de médicaments.

D'autres atteintes peuvent survenir.

- les atteintes du système nerveux, plus fréquentes avec l'acide nalidixique et la fluméquine, associent céphalées, vertiges, hallucinations, somnolence et sont plus particulièrement observés chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal. Les convulsions sont plus rares. Des épisodes d'excitation et d'insomnies sont plus particulièrement le fait de l'acide oxolinique (18). Il faut encore noter des troubles visuels (visions colorées, déformées, halos brillants) et une hypertension intracrânienne chez le petit enfant (2).
- les atteintes hématologiques associent quelques rares cas de neutropénie et de thrombocytopénie dont la nature vraisemblable est immunitaire.
- des crises hémolytiques chez des sujets déficients en G6PD ou non, ont été rapportées (40).
- un déséquilibre hydro-électrique peut se traduire par une acidose métabolique chez le jeune enfant et chez l'adulte insuffisant rénal.

Ces effets indésirables sont le plus souvent évités en respectant la posologie, les contre-indications et les règles de prudence en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et en l'absence d'antécédents neurologiques.

### **3. Les quinolones de deuxième génération :**

Les quinolones de deuxième génération sont obtenues par addition d'un atome d'halogène, le fluor, en 6 et d'un cycle piperazinyll en 7 sur le noyau commun d'acide quinoléine 3-Carboxylique.

Les nouveaux dérivés offrent deux avantages :

- amélioration des propriétés pharmacocinétiques (diminution des biotransformations d'où obtention de concentration humorales actives plus élevées) (41).
- le spectre s'élargit aux staphylocoques, à Pseudomonas et à Acinetobacter, se rapprochant de celui des aminoglycosides. Il permet le traitement de certaines septicémies nosocomiales.

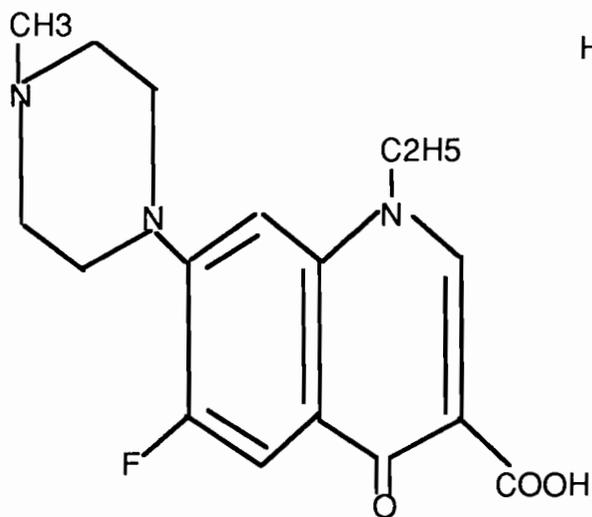
Les quinolones de deuxième génération et commercialisées comprennent la rosoxacin, la péfloxacin, la norfloxacin, l'ofloxacin et la ciprofloxacin et l'énoxacin.

#### **3.1. Structure Chimique :**

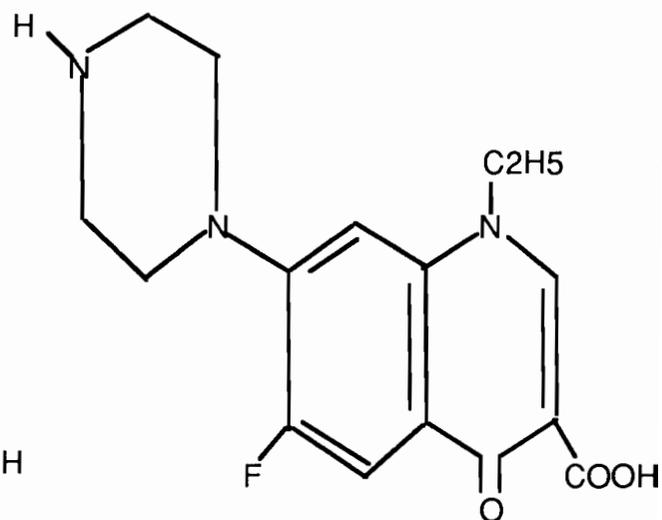
La structure chimique de la péfloxacin est représentée dans la figure 2 . C'est l'acide éthyl-fluoro-6 (méthyl-4 Pipérazimyl-1)- 7 Oxo - 4 dihydro - 1,4 quinoléine - 3 carboxylique. Il donne avec l'acide méthane sulfonique un mono sel dihydrate, dont la formule brute est  $C_{17} H_{20} N_3 O_3 F, CH_4 O_3 S, 2H_2O$ , avec une masse moléculaire de 465. C'est ce sel, méthane sulfonate dihydrate qui est utilisé en clinique.

Les formules chimiques des autres quinolones de deuxième génération, norfloxacin, énoxacin, Ofloxacin, et ciprofloxacin sont représentées sur la même figure.

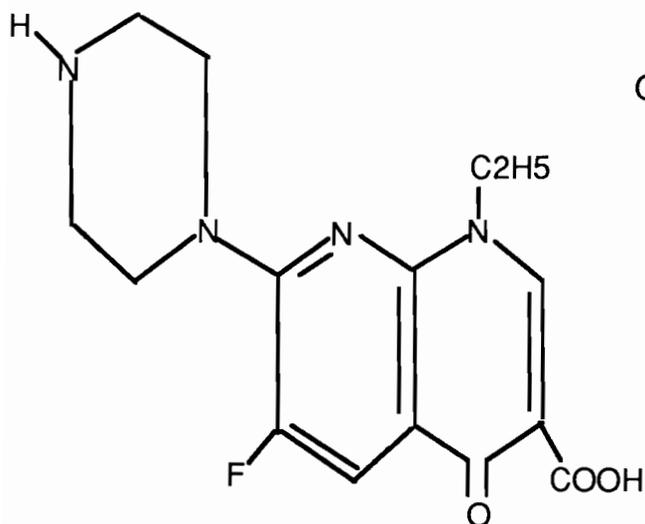
Fig N°2



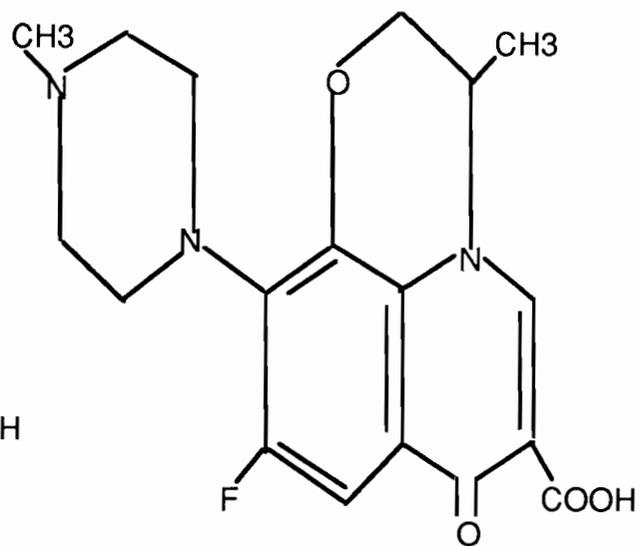
Péfloxacin



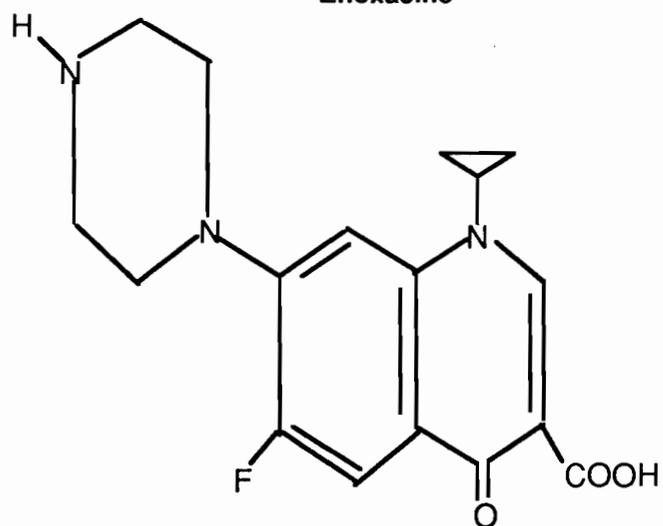
norfloxacin



Enoxacin

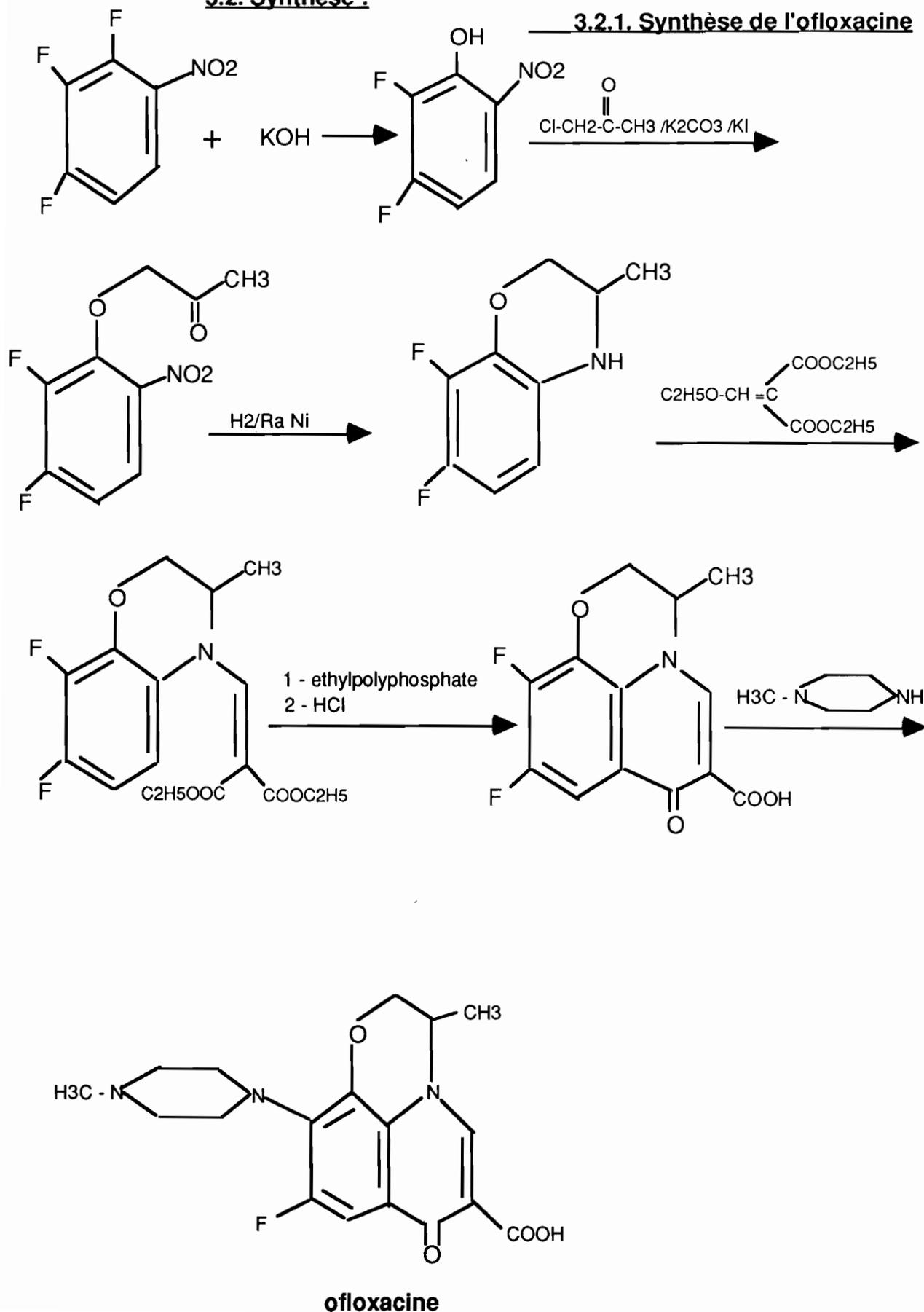


Ofloxacin

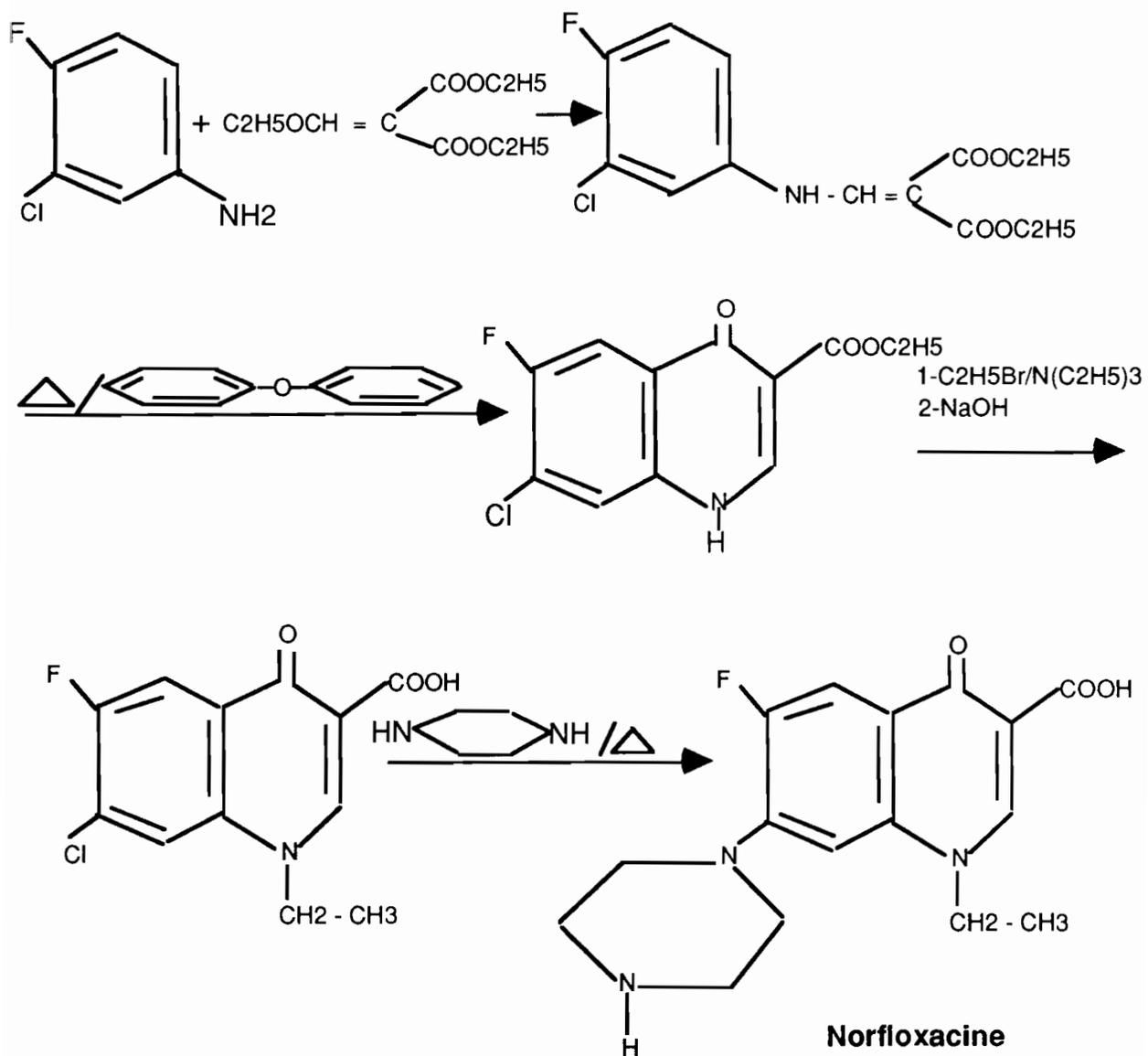


ciprofloxacin

Structure chimique des nouvelles quinolones

**3.2. Synthèse :****3.2.1. Synthèse de l'ofloxacine**

### 3.2.2. Synthèse de la Norfloxacin



= chauffage

### 3.3. Propriétés physicochimiques : (tableau N°1)

La Péfloxacine se présente sous forme de poudre cristalline blanchâtre, soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool à 95°, et insoluble dans le chloroforme. Les solutions aqueuses du mésylate dihydrate de péfloxacine ont un pH variant de 3 à 4,5.

La poudre et les solutions aqueuses se conservent de préférence à l'abri de la lumière. Les propriétés physico-chimiques des autres quinolones récentes sont très proches de celles de la péfloxacine.

### 3.4. Le Spectre antibactérien :

L'activité antibactérienne de la péfloxacine, appréciée pour la détermination des CMI est de 10 à 30 fois meilleure que les quinolones de première génération (Tableau N° 3). Son spectre d'activité comprend les entérobactéries, les *Hæmophilus*, les *Neisseria* et les *Staphylocoques* (CMI < 1 mg/l).

Il s'étend à *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, à certains streptocoques viridans et aux mycoplasmes. Les *legionella* sont sensibles in vitro à la péfloxacine (10). La péfloxacine semble active in vitro sur les mycobactéries, *M. tuberculosis* et *M. leproe* en particulier (CMI = 8 mg/l).

Des études in vivo chez la souris ont montré une certaine efficacité sur l'infection expérimentale de *M. lepræ*.

Le spectre antibactérien et les CMI des autres nouvelles quinolones sont proches de ceux de la péfloxacine.

Les études les plus récentes montrent une certaine activité in vitro sur les mycobactéries (*M. tuberculosis* et *M. lepræ*). Cette activité est réellement confirmée in vivo.

**Tableau : N° 3** : Concentrations minimales inhibitrices 90 % (mg/l) des quinolones de deuxième génération (d'après chin et Coll. (33) et au laekenberghe et Coll. (43)

| Genre bactérien                | Péfloxacine | Norfloxacine | Enoxacine | Ofloxacine | Ciprofloxacine |
|--------------------------------|-------------|--------------|-----------|------------|----------------|
| <u>E. coli</u>                 | 0,25        | 0,125        | 0,4       | 0,125      | 0,031          |
| <u>Klebsiella</u>              | 2           | 2            | 0,8       | 1          | 0,5            |
| <u>Enterobacter</u>            | 1           | 1            | 0,4       | 0,125      | 0,125          |
| <u>Serratia</u>                | 1           | 2            | 0,8       | 1          | 0,5            |
| <u>Protéus mirabiles</u>       | 0,5         | 0,125        | 0,8       | 0,5        | 0,063          |
| <u>Protéus indole +</u>        | 0,25        | 0,031        | 1,6       | 0,25       | 0,031          |
| <u>Acinetobacter</u>           | -           | 16           | 6,3       | -          | 1              |
| <u>Pseudomonas aeruginosa</u>  | 2           | 1            | 3,1       | 4          | 0,5            |
| <u>Staphylococcus specie</u>   | 0,5         | 2            | 3,1       | 0,5        | 0,5            |
| <u>Streptococcus du Type D</u> | 4           | 8            | 25        | 1          | 0,5            |
| <u>Streptococcus species</u>   | 4           | 4            | 25        | 1          | 0,5            |
| <u>Bacteroides fragiles</u>    | 8           | 32           | 50        | 4          | 8              |
| <u>legionella*</u>             | 0,04        | -            | -         | 0,08       | 0,01           |

\* CMI corrigées par le facteur d'inhibition du milieu.

### 3.5. Résistance :

Les bactéries anaérobies strictes (excepté Clostridium perfringens, les Streptocoques du groupe D et les spirochètes) sont toujours résistantes (44). Le taux de mutation de la péfloxacine et des autres nouvelles quinolones reste assez bas pour les entérobactéries. Il semble plus élevé pour les Staphylocoques et P. aeruginosa.

Cette résistance acquise ne se manifeste pas toujours d'emblée totalement. En effet, il existe différents niveaux de résistance, appliqués par une modification de la configuration de l'ADN - Gyrase bactérienne.

### 3.6. Pharmacocinétique

**Tableau N° 4 :** Constantes pharmacocinétiques des quinolones de deuxième génération (d'après B. Rouveix et B. Pougou).

|  | Péfloxacin   | Norfloxacin    | Enoxacin | Ofloxacin      | Copropofloxacin |
|--|--------------|----------------|----------|----------------|-----------------|
| Dose perso (mg)                            | 400          | 400            | 400      | 200            | 100             |
| Résorption (mg/l)                          | 100          | 45-55          | 50       | > 95           | 75              |
| C max (mg/l)                               | 4-5          | 1-2            | 3-4      | 2,8            | 0,8             |
| T max (h)                                  | 1-3          | 1-3            | 1-3      | 1-2            | 1-2             |
| T 1/2 (h)                                  | 9-12         | 5-7            | 3-5      | 6-8            | 4-7             |
| Fixation aux protéines plasmatiques (%)    | 30           | 43             | 50       | 6              |                 |
| Volume de distribution (1 kg)              | 1,2-1,8      | 1,7-2          | 1,4-1,8  | 1,3-1,8        | 2-3             |
| Fraction métabolisée (%)                   | > 60         | 20             | 16-20    | > 5            | 50              |
| Dose active élimine dans les urines (%)    | 60           | 35-45          | 50-70    | 80-90          | 50-60           |
| Accumulation dans l'insuffisance hépatique | T1/2 x 3 à 5 | non            | non      | non            | non             |
| Accumulation dans l'insuffisance rénale    | non          | oui (T1/2 x 3) | oui      | oui (T1/2 x 5) | non             |
| Dialysance                                 |              |                |          |                |                 |
| - hémodialyse                              | non          | non            | -        | non            | faible          |
| - Dialyse Péritonéale                      | -            |                | -        | -              | -               |

\* C max = Concentration maximale

\* T max = temps maximal

\* T 1/2 = Demi-vie

Au total, les quinolones de deuxième génération sont bien résorbées par le tractus gastro-intestinal. La fixation aux protéines plasmatiques est faible, n'exposant donc pas aux risques d'interactions médicamenteuses.

Pour une dose donnée, les concentrations plasmatiques maximales varient fréquemment dans un rapport de 1 à 3 en fonction des sujets.

La distribution tissulaire est excellente avec, pour la plupart des tissus, des concentrations élevées, deux à quatre fois supérieures aux concentrations plasmatiques correspondantes. Au niveau de l'os, la concentration obtenue est égale à celle du plasma et pour le LCR, elle représente 50 % des concentrations plasmatiques.

La diffusion dans le LCR est en fait fonction de la dose administrée.

L'élimination a lieu principalement par voie rénale sous forme inchangée et sous forme de métabolite faisant intervenir un transport actif exposant au risque de compétitions médicamenteuses.

La demi-vie d'élimination dépend de la structure moléculaire et varie de 3 à 12 heures.

Une insuffisance rénale est susceptible d'élever cette demi-vie, bien que de façon inconstante. L'accumulation résultante peut porter plus particulièrement sur les métabolites.

### **3.7. Interactions Médicamenteuses :**

Les associations de la péfloxacin avec d'autres antibiotiques : bêtalactamines, aminosides, fosfomycine, rifampicine et vancomycine, sur plusieurs espèces bactériennes, se sont révélées indifférentes in vitro dans la plupart des cas (l'étude de la souche bactérienne devra néanmoins être effectuée pour chaque cas clinique).

Une association systématique avec d'autres antibiotiques semble souhaitable pour limiter l'émergence de variants résistants. Les interactions dangereuses avec d'autres traitements font l'objet de nombreuses et récentes publications.

La cimétidine augmente les concentrations sériques et la demi-vie de la péfloxacin, nécessitant l'ajustement de la posologie. La résorption intestinale de la ciprofloxacine est diminuée par les anti-acides (21).

Les concentrations sériques de la théophylline sont augmentées par la péfloxacin, l'énoxacin et la ciprofloxacine, mais non pas par l'ofloxacine (44). Cette interaction serait due au métabolite 4-oxoquinolone qui n'est pas produit pour l'ofloxacine.

Le probénicid diminue la clairance rénale des quinolones pour compétition avec les mécanismes de sécrétion tubulaire active de la molécule et de ses métabolites (33).

### **3.8. Modification des constantes biologiques :**

La péfloxacine ne perturbe pas le dosage de la glycosurie (type clinites, ehling). Elle n'interfère pas sur le dosage d'acide homovanylique et l'acide vanyl-mandélique par la technique de chromatographie bidimensionnelle sur papier. La péfloxacine et ses métabolites n'étant pas extraits par l'éther, n'interfèrent pas sur le dosage des 17 cétostéroïdes urinaires.

Les nouvelles quinolones peuvent en revanche, être responsables d'une élévation des enzymes hépatiques d'une modification de la NFS et d'une éosinophilie.

### **3.9. Indications :**

Le spectre antibactérien des nouvelles quinolones permet leur utilisation dans le traitement d'infections nosocomiales à germes multi-résistants de réanimation : staphylocoques résistants à la méticilline, Acinetobacter, et Pseudomonas aeruginosa. Elles seront utilisées en association avec la vancomycine, la rifampicine et les aminosides.

Grâce à la très bonne diffusion tissulaire et au maintien de concentrations humorales efficaces, elles peuvent être utilisées dans le traitement d'infections systémiques sévères : infections pulmonaires, septicémies, méningites, endocardites à germes résistants (45), infections osseuses nécessitant un traitement de longue durée. Des travaux chez l'animal ont montré l'efficacité de la péfloxacine sur la légionellose (16). Des études cliniques sont en cours.

La rosoxacine, active sur N. gonorrhoeae, est indiquée dans le traitement des gonococies aiguës en une prise unique par voie orale de 2 gélules, soit 30 mg. Etablir une hiérarchie parmi les différents produits est difficile.

La péfloxacine fait déjà figure de référence. Les dérivés les plus récents ne donnent pas de pics sériques supérieurs et n'ont pas la demi-vie plasmatique plus longue.

Les nouvelles quinolones sont les plus utilisées en association dans le traitement d'infections nosocomiales chez des sujets aux défenses naturelles diminuées.

### **3.10. Contre-Indications :**

Les contre-indications sont celles des quinolones en général. On peut rappeler les antécédents d'allergies aux quinolones, le déficit en G6PD.

La péfloxacine ne doit pas être prescrite chez l'enfant de moins de 15 ans en raison du risque d'arthropathie.

La prescription chez la femme enceinte n'est pas recommandée.

### **3.11. Incidents et Accidents :**

Ils surviennent chez moins de 10 % des patients traités. Certains sont communs aux quinolones de première génération : troubles digestifs mineurs (gastralgies, nausées, vomissement), manifestations cutanées allergiques (prurit, rash, urticaire, voire toxidermie), troubles micro-sensoriels (céphalées, troubles ophtalmologiques, troubles de la vigilance), risque de photo-sensibilisation (myalgie, arthralgies (5), œdème des membres inférieurs, pseudo-syndrome d'hypertension intra-crânienne, ainsi que des hépatites cholestatiques).

Des thrombocytopénies peuvent apparaître lors de la prescription de fortes posologies (1600 mg/j). Une cristallurie peut se développer à dose élevée (39), plus particulièrement pour la norfloxacine dont la solubilité dans l'eau est limitée.

### **3.12. Voie d'administration et posologies :** Tableau N° 5 (23)

Tous les produits sont d'administration facile :

- par voie orale pour tous, au rythme de 2,3 ou 4 comprimés (800 mg/j pour la péfloxacine), en deux prises par jour.
- par voie intraveineuse : 800 mg/24 h en deux injections (perfusion de 1 heure de 250 ml de soluté glucose isotonique à 5 % pour la péfloxacine).

La ciprofloxacine dispose également d'une forme injectable IV.

**Tableau N° 5** : Voies d'administration et posologies (D'après B. Rouveix et B. Paugon)

| Quinolones     | Présentation                                   | Posologie  |
|----------------|--|--|
| Péfloxacine    | Comprimés 400 mg<br>solution injectable 400 mg | 800 mg/24 h en deux prises<br>800 mg/24 h en 2 perfusion<br>de 1 heure |
| Norfloxacine   | Comprimés 200 et 400 mg                        | 800 mg/24 h en deux prises   |
| Enoxacine      | Comprimés 200 et 400 mg                        | -  |
| Ofloxacine     | Comprimés 200 mg                               | 400 mg/24 h en deux prises   |
| Ciprofloxacine | Comprimés 500 mg<br>solution injectable 100 mg | 1 g en deux prises.  |

### 3.13. Perspectives d'avenir :

De nombreux nouveaux dérivés, dont certains porteurs d'un second atome de fluor en position 8, ont été synthétisés. Leur stade de développement est plus ou moins avancé.

Aucun n'a une CMI inférieure à celle de la ciprofloxacine vis-à-vis des bacilles à Gram négatif. Seul le CI 934 semble avoir une CMI inférieure à celle des autres fluoroquinolones sur les bactéries à Gram positif en particulier le streptocoque (27).

Les données de pharmacocinétiques et des études cliniques ne sont pas encore disponibles. Parmi les produits figurent l'amifloxacine et les A56619, A56620, A60696, AT3765, CI934, S25930, R06240.

#### **4. Critères d'efficacité des quinolones :**

Un antibiotique efficace dans les infections urinaires doit posséder certaines caractéristiques :

- être actif sur les espèces bactériennes couramment responsables des infections urinaires.
- Subir une élimination urinaire sous forme active ;
- Se retrouver en des concentrations efficaces dans les urines, le parenchyme rénal et la prostate ;
- Posséder une activité si possible peu modifiée par les conditions physicochimiques de l'urine en particulier le pH, et la densité des bactéries toujours très élevée dans les infections urinaires ;
- induire un faible taux de mutation bactérienne ;
- Sélectionner le moins possible de bactéries résistantes dans la flore intestinales, qui seront à l'origine de reinfection.

Enfin pouvoir être administrée au plus grand nombre de malade, en particulier aux femmes enceintes, aux sujets âgés et aux insuffisants rénaux.

La famille des quinolones répondent à la plupart de ces critères ainsi que quatre autres familles d'antibiotiques : (les Bétalactamines, les aminosides, les antifoliques (à savoir sulfamide, triméthoprime et associations) et les nitrofuranes.

#### **5. Intérêts thérapeutiques des quinolones :**

##### **5.1. Infections urinaires et génitales masculines :**

Tout nouvel agent thérapeutique dans le domaine de l'antibiothérapie des infections des voies urinaires mérite considération car elles constituent un problème médical majeur du fait de leur fréquence, de leur tendance à constituer sur terrains particuliers la porte d'entrée d'une septicémie.

Nous n'envisagerons pas ici le traitement de l'infection urinaire aiguë simple (type cystite banale de la femme jeune, sans antécédants) qui survient chez les patients aux voies urinaires normales, dues essentiellement à Escherichia coli (95 % des cas) et qui guérissent facilement après administration soit de nitrofuranes, soit d'une quinolone de 1ère génération soit en fin d'une aminopénicilline.

Par contre, les fluoroquinolones méritent une place de choix lors du traitement des infections urinaires hautes et basses à entérobactéries multi-résistantes, à bacille Pyocyanique (vis-à-vis duquel elles constituent la 1ère thérapeutique administrable par voie orale) et à staphylocoques.

L'ofloxacine qui diffuse très bien dans le parenchyme rénal et qui est excrétée pratiquement totalement par voie rénale sous forme non métabolisée active a largement fait preuve de son efficacité dans le traitement des infections urinaires compliquées et lors d'infection urinaire survenant chez les transplantés rénaux.

Nous nous étendrons un peu plus longuement sur les prostatites qui sont des affections fréquentes (4 à 5 % des hommes), difficiles à traiter du fait de la mauvaise pénétration intraprostatique de bon nombre d'antibiotiques qui nécessitent un traitement prolongé.

Les germes responsables sont représentés, dans les formes aiguës, essentiellement par Escherichia coli (comme dans les infections urinaires non compliquées), puis des streptocoques du groupe D et des protéus ; dans les formes chroniques et ou après Cathéterisme urétral, on isole outre les germes précédents des germes à Gram négatif souvent polyrésistants (Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, Serratia) et certains Staphylocoques coagulase négative. Enfin, dans bon nombre de cas, le rôle du Chlamydia Trachomatis et des divers mycoplasmes (Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum) associés ou non à du gonocoque, apparaît maintenant bien établi.

Un certain nombre d'antibiotiques classiquement utilisés tels que les aminopénicillines, les carboxypénicillines, les céphalosporines de 1ère et 2è génération, la cotrimoxazole, diffusent mal dans la prostate au cours de l'infection chronique ; les macrolides ne sont utilisées qu'en cas d'infection à chlamydia ou à mycoplasmes.

Les Uréidopénicillines ont de meilleures capacités de diffusion mais nécessitent de les administrer par voie parentérale avec toute les contraintes que cela suppose lors de traitements prolongés. L'utilisation des fluoroquinolones a constitué un apport considérable pour traiter ces infections car elles sont actives sur la quasi totalité des

germes responsables et elles diffusent bien dans la prostate et le liquide prostatique tout en restant actives en milieu alcalin.

C'est ainsi que nous avons obtenu la guérison de 22/23 patients atteints de prostatites aiguës et chroniques traités par l'ofloxacin, à la posologie de 400 mg/j, pendant 2 mois en moyenne (de 24 à 90 jours) avec un recul allant de 60 à 10 mois selon les cas.

La tolérance a été bonne car seulement 5 patients ont présenté des effets indésirables sans que ceux-ci ne nécessitent l'arrêt du traitement.

La monothérapie par les fluoroquinolones est suffisante pour les germes dits "sensibles" tels E. coli, Protéus, Klebsiella, qu'il s'agisse de Pyélonéphrite banale ou de prostatite. En revanche, les pyocyaniques, les staphylocoques, les Serratia, les Acinetobacter nécessitent au moins un traitement d'attaque, une bithérapie associant fluoroquinolone et aminoside (ou céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération) pour la Pyélonéphrite, fluoroquinolone et rifampicine (le plus souvent) en cas de prostatite, tout cela dans le but d'éviter l'émergence de germes résistants.

Quant aux urétrites masculines, rappelons que l'ofloxacin est active sur les trois principaux agents étiologiques : Neisseria gonorrhoeae (y compris sur les souches productrices de pénicillinases dont la fréquence est en nette progression actuellement en France : 15 %,) Chlamydia trachomatis et Ureaplasma urealyticum.

En clinique, P. Morel Hôpital St Louis, à Paris a obtenu 100 % de guérisons lors d'une étude réalisée chez 32 hommes atteints d'urétrite gonococcique non compliquée, en utilisant une prise unique 400 mg d'ofloxacin (traitement minute). Dans une seconde étude réalisée sur 64 patients atteints d'urétrites gonococcique et non gonococcique et où l'ofloxacin a été utilisée à la posologie habituelle de 200 mg/12 heures durant 10 jours, le même auteur a obtenu un nombre de guérisons de 22/22 pour le Gonocoque, 15/16 pour Ureaplasma urealyticum, 4/4 pour Haemophilus para influenza et 8/9 pour les urétrites où le germe n'a pu être identifié. Il n'a noté aucun effet secondaire.

L'ofloxacin peut donc constituer dans cette pathologie une alternative aux pénicillines et aux cyclines.

## 5.2. Diarrhées et infections Gastro-intestinales :

Les pathogènes intestinaux bactériens les plus importants sont sensibles aux quinolones : Aeromonas sp ; Campylobacter sp) Escherichia coli, Salmonella sp, Shigella sp, et Vibrio sp, seule Clostridium difficile n'est pas sensible aux quinolones.

La concentration des quinolones dans l'intestin est très élevée (500 mg/l et plus) et de plus, les quinolones pénètrent bien dans les macrophages. Par conséquent, d'excellents résultats ont été obtenus lors du traitement de diarrhée infectieuse à l'aide de quinolone, (la ciprofloxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine et la péfloxacine) sont également apparues très efficaces.

Une administration tous les trois jours suffit déjà pour prévenir la diarrhée des voyageurs . Les quinolones sont également administrés avec succès en vue d'une décontamination intestinale sélective. Cela s'explique entre autres par leur faible activité sur la flore intestinale anaérobie.

## 5.3. Infections des voies respiratoires :

Lors du traitement d'infections des voies respiratoires à l'aide de quinolones (la ciprofloxacine, l'Enoxacine, l'Ofloxacine et la Péfloxacine) des résultats favorables ont été obtenus dans plus de 85 % des cas. Les meilleurs résultats sont obtenus avec la ciprofloxacine et l'ofloxacine.

Alors que les concentrations obtenues dans la sécrétion bronchique sont vingt à cent fois supérieures aux CMI de Haemophilus influenzae, le rapport concentration dans la sécrétion bronchique/CMI des Pneumocoques ne s'élève qu'à 0,5 à 2.

Globalement, l'on peut dès lors affirmer que pour des infections des voies respiratoires à Gram positif (comme dans le cas de "community acquired pneumonia" à pneumocoque) il est préférable d'opter pour un B-lactame ou, comme alternative, un macrolide.

Il en est de même pour une pneumonie pour aspiration "community acquired" où les anaérobies et les microaérophiles de la bouche jouent un rôle prépondérant.

En cas d'infections des voies respiratoires à Gram négatif, qui constituent la plupart des infections nosocomiales des voies respiratoires (Haemophilus influenzae, Brouhanella catarrhadis, Legionella sp ; Bordetella sp ; enterobactéries et Pseudomonas sp ; les quinolones sont probablement les antibiotiques les plus actifs pouvant être administrés oralement.

La ciprofloxacine, l'enoxacine, la fléroxacine, l'ofloxacine, la péfloxacine et autres atteignent les taux suffisamment élevés dans les sécretions bronchiques, ce qui n'est pas le cas pour la norfloxacine. Chez ces patients l'on tiendra certainement compte des interactions éventuelles avec la théophylline, qui sont les plus prononcées chez l'enoxacine, suivie par la ciprofloxacine et dans une moindre mesure la péfloxacine, l'ofloxacine et fléroxacine.

D'excellents résultats ont été obtenus avec des quinolones (surtout avec la ciprofloxacine e l'ofloxacine) chez des patients souffrant de mucoviscidose. Chez ces patients, les quinolones ne permettent cependant pas d'éliminer totalement Pseudomonas aeruginosa.

Dans certains cas, on a même constaté une augmentation de la CMI de P. aeruginosa. Par conséquent, il est à conseiller de limiter le traitement à des périodes de deux à quatre semaines et de les alterner avec d'autres antibiotiques anti-pseudomonas, tels que la ceftazidine et l'aztréonam.

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation de quinolones chez des enfants souffrant de mucoviscidose étant donné les malformations dans les cartilages articulaires constatées chez des jeunes chiens de la race "beagle".

#### **5.4. Infections cutanées et ostéo-articulaires :**

Les infections cutanées à streptocoques sont de préférence traitées par un antibiotique B-lactame ou un macrolide . Les infections à staphylocoques résistants à la meticilline les escarres de décubitus peuvent être traitée par les quinolones administrées par voie orale (entre autre la ciprofloxacine et l'ofloxacine).

Cela offre évidemment des possibilités intéressantes dans le cadre des soins à domicile. Le traitement médical des infections ostéo-articulaires qu'elles soient aiguës ou chroniques, primitives ou la complication d'un acte de chirurgie orthopédique, reste mal codifié, toujours long et astreignant.

Cela tient à la nature des bactéries responsables (germes nosocomiaux souvent multi-résistants à la suite de la mise en place de matériel étranger), à la localisation de l'infection (il n'existe que peu d'antibiotiques bactéricides pénétrant bien le tissu osseux) et à la durée du traitement qui doit être poursuivi plusieurs semaines voir plusieurs mois afin d'éviter les récives et les rechutes.

L'épidémiologie bactérienne indique que staphylocoque (S. aureus et aussi les staphylocoques coagulase négative) représente l'agent pathogène le plus fréquemment identifié (60 % des cas environ) suivi des entérobactéries et du pyocyanique.

L'identification du germe responsable est capitale pour le choix de l'antibiothérapie, nécessitant des prélèvements profonds et répétés car il s'agit de germes difficiles à cultiver, nécessitant des milieux enrichis et parfois plusieurs semaines d'incubation.

Il faut savoir que la présence d'un matériel inerte (matériel étranger sequestre osseux) induit une diminution de défenses de l'hôte (diminution des activités phagocytaires et bactéricides des Polynucléaires notamment) ce qui conduit à favoriser l'infection même en présence d'un inoculum bactérien peu important. De plus, au niveau du matériel étranger, les bactéries, protégées de la phagocytose et des antibiotiques par un biofilm de nature exopolysaccharidique (glycocalyx) qu'elles ont sécrété et qui les unit entre elles ainsi qu'au support auquel elles adhèrent, se trouvent en état de bactériopause.

Après une phase initiale au cours de laquelle les patients hospitalisés reçoivent une antibiothérapie par voie générale non dénuée de toxicité chez des sujets fragilisés par des interventions multiples, souvent très âgés et dont le capital veineux est endommagé, une phase de relais avec un antibiotique administrable par voie orale facilite le traitement qui doit se poursuivre plusieurs mois.

L'apport des fluoroquinolones dans le traitement des infections ostéo-articulaires apparait capital, notamment dans les suppurations tardives sur prothèse.

Rappelons qu'elles sont actives sur la majorité des agents pathogènes responsables de ces infections, même sur les "agents pathogènes responsables" bactériens en état de bactériopause (ce qui n'est pas le cas des Bêtalactamines), qu'elles diffusent bien dans le tissu osseux (mieux que les aminosides, notamment passée la phase inflammatoire aiguë) et qu'elles ont permis d'obtenir d'excellents résultats, même

en présence de matériel étranger chez les malades traités sans succès par divers antibiotiques.

Pour notre part, nous avons traité par l'ofloxacine 54 patients atteints d'infections ostéo-articulaires aiguës ou chroniques, avec suppuration fistulisée aux parties molles chez 39 d'entre eux. Les microorganismes les plus fréquemment isolés étaient représentés par le staphylocoque (54 %), le Pseudomonas (17 %), l'Enterobacter (12 %).

L'ofloxacine a été prescrite à la posologie journalière de 200 mg/12 heures dans 78 % des cas pendant une durée moyenne de 5 mois. Une bithérapie a été instaurée durant les trois premières semaines dans 26 % des cas afin de limiter le risque d'émergence de mutants résistants fréquents avec certaines espèces telles que Pseudomonas aeruginosa et les Staphylocoques dorés méti-R.

Après un recul post-thérapeutique allant de 8 mois à 4 ans, d'après D. Peyramond 44 patients semblent guéris et on pu reprendre une vie active tandis que fait exceptionnel, le matériel de synthèse a été laissé en place dans 10 cas sur 16 compte tenu de la durée du traitement, nous insisterons sur l'acceptabilité aisée et la bonne tolérance de l'ofloxacine.

Les effets adverses observés sont toujours restés mineurs et compatibles avec la poursuite du traitement.

### **5.5. Infections des plaies chirurgicales et post-opératoires :**

Une administration intraveineuse de quinolones peut être très utile. Lorsqu'on présume la présence d'infections à aérobies, il convient de prévoir une thérapeutique adaptée. En raison de leur bonne excrétion biliaire, les quinolones peuvent également être utilisées lors du traitement d'infections des voies biliaires.

### **5.6. Infections ORL chroniques :**

Les otites et sinusites chroniques constituent une pathologie particulièrement torpide entraînant de nombreuses consultations chez le spécialiste ORL de ville, l'infection n'étant, par ailleurs, pas suffisamment invalidante pour nécessiter l'hospitalisation. Les germes responsables peuvent être aisément identifiés et testés.

Dans les otites chroniques, trois germes sont quasi constamment isolés (seuls ou associés) : il s'agit de Pseudomonas aeruginosa (40 %) des cas environ, de Proteus mirabilis (30 %) et de Staphylococcus aureus (30 %).

Dans les sinusites chroniques, la bactériologie est moins monomorphe car si l'on isole fréquemment Haemophilus influenzae (50 % des cas environ) l'on retrouve également : Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pyogènes et, opaque rarement isolés du fait de la nécessité de recourir à des milieux spéciaux des anaérobies.

Le streptocoques mis à part, on se rend compte que les bactéries les plus habituellement impliquées dans les infections ORL chroniques correspondent au spectre des aminosides. Malheureusement, les aminosides présentent une double contrainte, celle de leur toxicité et celle de leur administration parentérale exclusive, que n'ont pas les fluoroquinolones, telles que l'ofloxacin.

Enfin, dans cette pathologie enclose, chronique, non inflammatoire et peu accessible à l'antibiothérapie classique, il est important de pouvoir disposer d'un produit qui comme l'ofloxacin diffuse bien au niveau des muqueuses de l'oreille moyenne et les sinus.

Rappelons qu'il ne s'aurait être question de guérir les otites chroniques, qu'elles soient de nature ostéitique ou cholestéatomateuse, par la seule antibiothérapie mais cette dernière constitue un précieux adjuvant à l'acte chirurgical permettant de le réaliser dans de bonnes conditions (intervention où l'on peut réaliser dans le même temps un geste d'éradication des lésions infectieuses et ou cholestéatomateuses et un geste à visée fonctionnelle).

L'utilisation de l'ofloxacin permet aussi de réduire le risque de complications méningo-encéphaliques en cas d'otorrhée purulente chronique non opérable immédiatement (du fait de l'âge ou du terrain) et d'assecher des cavités évidemment présentant une otorrhée résiduelle.

Enfin, dans les sinusites chroniques, l'association fréquemment décrite des bactéries aérobies et anaérobies à l'origine de l'infection nous font conseiller d'utiliser l'ofloxacin en association à un antibiotique anti-aérobie, lorsque pour diverses raisons l'on n'a pas pu faire de ponction pour identification bactériologique.

### **5.7. Autres applications cliniques :**

Les perspectives pour le traitement de Rickettsiose à l'aide de quinolones sont favorables. Lors du traitement d'infections à Brucella, les résultats étaient contradictoires. D'excellents résultats ont été obtenus chez des porteurs de Neisseria méningitidis.

Une seule dose de 500 mg de ciprofloxacine entraînait une éradication dans le pharynx chez 97 % des patients (Gaunt et oil 1988)

**TROISIEME PARTIE :**  
**TRAVAUX PERSONNELS :**

## **1. Méthodologie :**

La méthodologie adoptée pour ce travail est la suivante :

- \* Faire un rappel des notions générales sur l'anatomie et la pathologie de l'appareil urinaire
- \* Faire une étude générale et complète de toutes les quinolones à partir des données de la littérature.
- \* Faire un stage au laboratoire de bactériologie de l'Hippodrome de l'INRSP de Novembre à Juillet, pour prélever et analyser les produits pathologiques de l'appareil urinaire et génital.
- \* Faire un stage dans le service d'urologie de l'Hôpital du Point G tous les jours de consultations et de visites de novembre à Juin.
- \* Faire un stage d'au moins deux mois dans deux officines privées du district de Bamako.

## **2. Urologie de l'HPG :**

### **2.1. Présentation de l'Hôpital du Point G :**

L'Hôpital du Point G fût l'un des premiers hôpitaux de l'Afrique Occidentale Française et le premier hôpital National du Mali situé sur une colline au nord de Bamako, il domine la ville à environ 8 km de son centre.

A l'origine c'était un établissement militaire qui était dirigé par un organe directeur composé d'un médecin militaire (Commandant ou Colonel) et d'un Officier spécialisé dans la gestion hospitalière.

C'est en 1958 que fut réalisé la démilitarisation de l'hôpital par la nomination à sa Direction d'une personnalité non médicale assisté d'un gestionnaire administratif.

Des coopérants français (médecins, pharmaciens, ingénieurs et gestionnaires) se succédèrent alors et furent progressivement rejoints par un nombre croissant de nouveaux diplômés africains. En 1970, un médecin civil fut nommé à la Direction de l'Hôpital. A ses côtés, fut placé un adjoint administratif.

## **2.2. Organisation Générale de l'HPG :**

- La Direction de l'hôpital est confiée à un médecin qui dispose d'un secrétariat.

Une Division administrative et financière et une Division technique en appuient le fonctionnement.

- La Division administrative et financière est confiée à un adjoint administratif, qui est actuellement Inspecteur des finances et diplômé de l'Ecole Nationale de la Santé Publique de Rennes (section Direction des hôpitaux).

Elle comprend :

- un bureau de personnel,

- le bureau de la comptabilité,

- un bureau des entrées, qui a pour fonction d'effectuer les démarches d'admission des malades, de délivrer les billets d'hospitalisation, de tenir les registres de présence, de facturer les frais de consultation, d'examens externes (Radiologie, laboratoire, fibroscopie, échographie, etc...) et d'hospitalisation.

- un bureau des dépenses,

- un bureau du matériel,

Il existe des services annexes qui sont :

- les ateliers,

- les cuisines

- la buanderie,

- le service social.

Un assistant technique français spécialiste des questions de gestion hospitalière, leur apporte son concours.

- La division technique est confiée à un médecin qui est actuellement professeur agrégé de cardiologie et Chef de service. Il a pour rôle de seconder le Directeur dans le fonctionnement des 27 services médico-chirurgicaux que compte l'hôpital.

- Chaque service est sous l'autorité d'un Chef de Service, au côté duquel travaillent des assistants-Chefs de clinique et des internes. Il est secondé dans ses tâches de direction du service par un infirmier major.

### **2.3. Structure et personnels du service d'Urologie :**

Nous avons à l'urologie :

- une salle d'attente
- un secrétariat
- une salle de consultation
- un bloc opératoire
- deux pavillons qui reçoivent les malades hospitalisés

. Le pavillon chirurgie Est, où sont hospitalisés les malades de la 3ème catégorie. Le frais d'hospitalisation de ce pavillon est de 11 250 F CFA/15 jours (Onze mille deux cent cinquante francs CFA).

. Le pavillon PTFT (Pavillon Tidiani Faganda), où sont hospitalisés les malades de la 1ère catégorie et de la 2ème catégorie est de 37 500 F CFA (Trente sept mille cinq cent francs CFA)/15 jours et 22.500 FCFA (Vingt deux mille cinq cents francs cfa)/ 15 jours.

L'urologie partage le PTFT avec la chirurgie A : elle comprend :

- deux médecins spécialisés en urologie,
- deux infirmiers d'Etat qui sont des aides chirurgiens,
- cinq infirmiers d'Etat,
- cinq infirmiers du 1er cycle,
- cinq aides soignantes,
- deux garçons de salle. et une fille de salle (3).

L'urologie reçoit souvent les stagiaires de l'ENMP, de l'ESS et de l'école des infirmiers du 1er Cycle.

#### **2.4. Organisation du travail :**

A l'urologie nous avons deux jours de consultation, trois jours d'opération et un jour de visite et de programmation des malades à opérer.

Pour la consultation, les malades sont inscrits dans un registre de consultation après présentation d'un billet de l'administration de l'HPG.

Ce billet de consultation coûte 500 F CFA (cinq cent francs CFA). L'inscription se fait par ordre d'arrivée.

Après inscription les malades sont repartis entre les deux jours de consultation .

Chaque malade a une fiche de consultation sur laquelle le malade recevra un numéro de consultation.

Il sera mentionné sur cette fiche les résultats de l'Amnèse.

Dans l'amnèse il sera question de :

- motifs de la consultation
- histoire de la maladie
- Examens biologiques, radiologiques, et traitements précédants.

Puis après l'Amnèse on aura le diagnostic clinique qui sera posé.

- Les examens (biologiques, radiologiques etc...) demandés.
- Le traitement donné
- Rendez-vous, qui seront également sur la fiche de consultation.

C'est après la consultation et les résultats des examens demandés que les malades seront hospitalisés ou non.

Les malades hospitalisés sont reçus dans les pavillons. Chaque malade est enregistré dans un registre avec son nom et Prénom, sa profession, son adresse, le numéro de son lit, la Pathologie en question, la catégorie, les observation et le traitement, la date de rentrée et de sortie.

## **2.5. Résultats et discussions :**

Nos recherches au niveau de l'urologie de l'H.P.G. se sont effectuées tous les jours de consultations et de visite, de novembre à juin.

Pendant ce stage nous avons eu 316 malades dont : 138 malades hospitalisés et 176 malades externes.

Les motifs de consultation enregistrés sont les suivants :

- Brûlures post mictionnelles
- Sensations de résidu
- Hématuries terminales
- Douleurs mictionnelles
- Sang après la miction et dans les selles
- Pollackurie nocturne et diurne
- Dysurie
- Polyurie
- Pollackurie et dyspnée d'effort
- Stérilité I et II
- Ulcération génitale
- Purit génital
- incontinance d'urine
- Enéresie.

**2.5.1. Pourcentage de répartition des malades en fonction des pathologies et infections urinaires :**

- Les infections urinaires sont les plus fréquentes avec un pourcentage de 50,6 %. Elles se composent de :

|                        |         |
|------------------------|---------|
| * prostatite           | 86,58 % |
| * uritrites            | 11,39 % |
| * bilharziose urinaire | 4,74 %  |
| * cystite              | 3,16 %  |
| * orchi epidémimite    | 2,84 %  |
| * vaginite             | 1,58 %  |
| * pyélonéphrite        | 0,31 %  |

Après les infections urinaires on a l'adénome de la prostate avec 18,35 % et la lithiase avec 10,44 %.

- Les pathologies moyennes sont : tumeur de la vessie et de l'urètre avec 6,08 %, retrecissement urétral avec 5,63 %.

- Les pathologies faiblement fréquents ont un pourcentage qui varie de 2,84 à 1,58, notamment orchi-épidémite, Hernie inguinale et hydusel, F.V.U et la stérilité I et II.

Les pathologies les plus faibles sont : syphilis avec 0,94 %, incontinence après adénomectomies avec 0,63 %, contracture du col de la vessie avec 0,63 %, asthénie sexuelle, Disménorrhée, Enéresie et rein hertopique avec un pourcentage de 0,31.

Ce pourcentage de répartition se résume dans le tableau n° 6.

**Tableau N° 6 :** Pourcentage de répartition des malades en fonction des pathologies et infections urinaires :

|                   | Pathologies et infections urinaires                             | Nombre de malades | Pourcentage (%) |
|-------------------|---|-------------------|-----------------|
| <b>LES</b>        | Prostatite  | 84                | 26,58           |
|                   | Urétrites   | 36                | 11,39           |
|                   | Bilharziose urinaire  | 15                | 4,74            |
| <b>INFECTIONS</b> | Cystite   | 10                | 3,16            |
|                   | Orchi-épididymite   | 9                 | 2,84            |
|                   | Vaginite  | 5                 | 1,58            |
| <b>URINAIRES</b>  | Pyélonéphrite   | 1                 | 0,31            |
|                   |   | <b>160</b>        |                 |
|                   | Adénome et adénocarcinome de la prostate                        | 58                | 18,35           |
|                   | Lithiase rénale, urétérale et vésicale                          | 33                | 10,44           |
|                   | Tumeur de la vessie et de l'urètre                              | 19                | 6,01            |
|                   | Retrecissement urétral et retrecissement avec fistule périnéale | 18                | 5,69            |
|                   | Hernie inguinale et hydroscel                                   | 7                 | 2,21            |
|                   | F.V.V   | 5                 | 1,58            |
|                   | Stérilité I et II   | 5                 | 1,58            |
|                   | Syphilis  | 3                 | 0,94            |
|                   | Incontinence après adénomectomie                                | 2                 | 0,63            |
|                   | Contracture du col de la vessie                                 | 2                 | 0,63            |
|                   | asthénie sexuelle   | 1                 | 0,31            |
|                   | Disménorrhée  | 1                 | 0,31            |
|                   | Enérésie  | 1                 | 0,31            |
|                   | Rein ectopique  | 1                 | 0,31            |
|                   | <b>TOTAL</b>  | <b>316</b>        | <b>100</b>      |

### 2.5.2. Pourcentage et taux de prescription des quinolones en fonction des pathologies :

Dans les Prostatites la norfloxacine est la plus prescrite avec un pourcentage de 17,88 %. Elle est suivie de l'ofloxacine avec un pourcentage de 7,31 %. Après ces fluoroquinolones, c'est l'acide pipémidique qui vient en troisième position avec un pourcentage de 4,06 % dans les prostatites.

L'acide pipémidique est utilisé généralement dans les cas de la congestion de la prostate. En cas d'infection de la prostate l'utilisation de l'acide pipémidique ne sera pas intéressante car il ne diffuse ni dans la prostate ni le liquide prostatique.

La péfloxacinine et l'acide nalidixique ne sont pas prescrits dans les prostatites.

Dans les adénomes de la prostate c'est l'acide pipémidique qui a le pourcentage le plus élevé avec 9,75 % suivi de la Péfloxacinine avec 4,06 %, de la Norfloxacine avec 3,25 % et de l'ofloxacine avec 2,43 %.

L'acide nalidixique n'est pas prescrit dans les adénomes de la prostate.

La norfloxacine, l'ofloxacine, l'acide pipémidique et l'acide nalidixique sont prescrits dans le traitement des infections urinaires avec des pourcentages respectifs de 5,69 %, 3,25 %, 2,43 % et 1,62 %. La péfloxacinine n'est pas utilisée dans le traitement des infections de l'urine et des urétrites.

Dans les lithiases, c'est l'acide pipémidique qui domine avec 5,68 % suivi de la norfloxacine 2,43 % et l'ofloxacine 1,62 %. L'acide nalidixique et la péfloxacinine ne figurent pas.

En face d'autres (Hernie inguinale et hydrocel, syphilis, contracture du col de la vessie, asthénie sexuelle, Disménorrhée, Enéresie et le Rein ectopique), il y a une prescription de quinolones avec un pourcentage de 0,81.

Enfin pour (stérilité I et II, vaginite, Pyélonéphrite), il n'y a pas une prescription de quinolones.

Il est à noter que l'acide oxolinique figure parmi les quinolones commercialisées au Mali, mais il n'a jamais été prescrit dans le traitement des pathologies rencontrées.

Le pourcentage et le taux de prescription des quinolones en fonction de la pathologie se résume dans le tableau N°7

! : Pourcentage et taux de prescription des quinolones en fonction des pathologies et infections urinaires:

| logies       | Norfloxacin |       | Ofloxacin |       | Pefloxacin |      | Acide<br>Pipemidique |       | Acide<br>Nalidixique |      |
|--------------|-------------|-------|-----------|-------|------------|------|----------------------|-------|----------------------|------|
|              | T           | %     | T         | %     | T          | %    | T                    | %     | T                    | %    |
|              | 22          | 17,88 | 9         | 7,31  | 0          | 0    | 5                    | 4,06  | 0                    | 0    |
| e la pros-   | 4           | 3,25  | 3         | 2,43  | 5          | 4,06 | 12                   | 9,75  | 0                    | 0    |
|              | 7           | 5,69  | 4         | 3,25  | 0          | 0    | 3                    | 2,43  | 2                    | 1,62 |
|              | 3           | 2,43  | 2         | 1,62  | 0          | 0    | 7                    | 5,68  | 0                    | 0    |
| l'urètre et  | 1           | 0,81  | 1         | 0,81  | 0          | 0    | 3                    | 2,43  | 2                    | 1,62 |
| e            |             |       |           |       |            |      |                      |       |                      |      |
| nent urétral |             |       |           |       |            |      |                      |       |                      |      |
| ement avec   | 1           | 0,81  | 1         | 0,81  | 0          | 0    | 2                    | 1,62  | 0                    | 0    |
| urinaire     | 5           | 4,06  | 0         | 0     | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
|              | 2           | 1,62  | 1         | 0,81  | 2          | 1,62 | 1                    | 0,81  | 0                    | 0    |
| érite        | 2           | 1,62  | 3         | 2,43  | 0          | 0    | 1                    | 0,81  | 0                    | 0    |
| inale et     | 0           | 0     | 0         | 0     | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
|              | 1           | 0,81  | 0         | 0     | 0          | 0    | 0                    | 0     | 1                    | 0,81 |
|              | 0           | 0     | 1         | 0,81  | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
| II           | 0           | 0     | 1         | 0,81  | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
|              | 0           | 0     | 0         | 0     | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
| ce d'urine   | 0           | 0     | 0         | 0     | 0          | 0    | 2                    | 1,62  | 0                    | 0    |
| tomectomie   |             |       |           |       |            |      |                      |       |                      |      |
| e de col de  | 0           | 0     | 0         | 0     | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
|              |             |       |           |       |            |      |                      |       |                      |      |
| exuelle      | 0           | 0     | 0         | 0     | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
| rite         | 0           | 0     | 1         | 0,81  | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
| hée          | 0           | 0     | 0         | 0     | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
|              | 0           | 0     | 0         | 0     | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
| ypique       | 0           | 0     | 0         | 0     | 0          | 0    | 0                    | 0     | 0                    | 0    |
|              | 48          | 39,02 | 27        | 21,95 | 7          | 5,69 | 36                   | 29,26 | 5                    | 4,06 |

centage

Le total de prescription des quinolones est 123

### 2.5.3. Pourcentage de Prescription des quinolones :

D'après le tableau N° 8, la norfloxacin est la plus utilisée dans le traitement des pathologies urinaires avec un pourcentage de 39 % suivi de l'acide pipémidique 29,26 % et de l'ofloxacin avec 21,95 %. Par contre, la péfloxacin et l'acide nalidixique sont faiblement utilisés.

Le pourcentage élevé de la Norfloxacin et de l'ofloxacin est dû tout simplement à leurs spectres d'activité et leurs propriétés pharmacocinétiques améliorées. Entre la norfloxacin et l'ofloxacin, le coût joue un rôle très important dans la prescription de l'une ou de l'autre à l'urologie.

**Tableau N° 8 : Pourcentage de prescription des quinolones**

| Quinolones        | Nombres de prescription | Pourcentage (%) |
|-------------------|-------------------------|-----------------|
| Norfloxacin       | 48                      | 39,02           |
| Acide Pipémidique | 36                      | 29,26           |
| Ofloxacin         | 27                      | 21,95           |
| Péfloxacin        | 7                       | 5,69            |
| Acide Nalidixique | 5                       | 4,6             |
| <b>TOTAL</b>      | <b>123</b>              | <b>100</b>      |

L'acide pipémidique a également un taux élevé de prescription car il est utilisé comme antibiothérapie de couverture après l'opération des adénomes, des lithiases et des tumeurs. Ce choix s'explique d'une part par le coût peu élevé de l'acide pipémidique et d'autre part par un taux élevé de la dose active éliminée dans les urines (62,6 %) (34).

La Péfloxacin a un taux de prescription faible. Cette faiblesse du taux de prescription est due au fait qu'en l'urologie on se méfie des traitements minutes, car ils peuvent entraîner rapidement des résistances.

#### 2.5.4. Différents antibiotiques utilisés dans le traitement des pathologies urinaires

Dans le tableau N° 9, les quinolones ont été les plus prescrites parmi les antibiotiques avec un pourcentage de 32,74 %.

Après les quinolones, ce sont les Bêtalactamines avec 30,63 %, le cotrimoxazole avec 5,63 % et la nitroxoline avec 4,22 %.

Les antibiotiques qui ont le plus faible taux de prescription sont les cyclines avec 0,35 %..

Les associations des quinolones avec les autres antibiotiques ont un pourcentage de 10,56 %, qui est inférieur à celui des associations des autres antibiotiques 10,91 %.

**Tableau N° 9 : Pourcentage de prescription de différents antibiotiques :**

| Antibiotiques                                  | Taux de prescriptions | Pourcentage de prescription |
|--|-----------------------|-----------------------------|
| Quinolones                                     | 93                    | 32,74                       |
| Bêtalactines                                   | 87                    | 30,63                       |
| Associations quinolones - autres antibiotiques | 30                    | 10,56                       |
| Cotrimoxazole                                  | 16                    | 5,63                        |
| Nitroxolines                                   | 12                    | 4,22                        |
| Aminosides                                     | 6                     | 2,11                        |
| Polymyxines                                    | 5                     | 1,76                        |
| Macrolides                                     | 3                     | 1,05                        |
| Cyclines                                       | 1                     | 0,35                        |
| <b>TOTAL</b>                                   | <b>284</b>            | <b>100</b>                  |

### 2.5.5. Répartition des pourcentages des associations des quinolones avec les autres antibiotiques

Les associations des quinolones avec les autres antibiotiques ont un pourcentage de 10,56 %.

- L'association des quinolones avec les bêtalactamines est la plus importante avec un pourcentage de 5,98 %

- Les associations les plus faibles sont celles avec les phénicolés et les nitroxolines qui ont chacune 0,35 %.

Cette répartition de pourcentage se résume dans le tableau N° 10.

**Tableau N° 10 : Répartition des pourcentages des associations des quinolones avec les autres antibiotiques**

| Associations quinolones<br>autres antibiotiques | Taux de Prescription | Pourcentage (%) |
|---|----------------------|-----------------|
| Quinolones-Bêtalactamines                       | 17                   | 5,98            |
| Quinolones-Aminosides                           | 5                    | 1,76            |
| Quinolones-Cyclines                             | 3                    | 1,05            |
| Quinolones-Cotrimoxazole                        | 3                    | 1,05            |
| Quinolones-Phénicolés                           | 1                    | 0,35            |
| Quinolones-Nitroxolines                         | 1                    | 0,35            |
| <b>TOTAL</b>                                    | <b>30</b>            | <b>10,56 %</b>  |

### 2.5.6. Examens biologiques et Radiologiques demandés :

Les examens demandés sont les suivants :

- E C B U (Examen cytbactériologique des urines)
  - E C B P U (Examen cytbactériologique du prélèvement urétral)
  - E C B L P (Examen cytbactériologique du liquide Prostatique)
  - Frottis vaginal
  - Spermoculture
  - Spermogramme
  - V D R L
  - Serologie à chlamydiae
  - Glycémie, Azonémie, créatinémie
  - Tc et Ts ou Tck
  - Groupe sanguin et Rh
  - N F S et V S
- 
- |               |  |                |
|---------------|--|----------------|
| - Echographie |  | - du Bassin    |
|               |  | - de la vessie |
|               |  | - Rénale       |
- 
- Radiographie (U.I.V) : urographie intraveineuse

### 2.5.6.1. E C B U :

Les Examens cyto bactériologiques des urines effectués s'élèvent à 184.

Parmi les 184 ECBU demandés 50 seulement sont positifs c'est-à-dire présentent des germes et 16 ECBU ont une culture stérile, mais présentent des parasites (15 oeufs de schistosoma hæmatobium, 1 trichomonas vaginalis) ; 118 ECBU sont stériles et pas de présence de parasites.

Parmi les ECBU positifs nous avons :

- une association de champignon (élément mycéliens) staphylocoque
- une association gonocoque et oeufs de schistosoma hæmatobium.

#### - Fréquence des Germes obtenus : Tableau N°11

Le germe le plus fréquent est Neisseria gonorrhœe avec 46 % suivi du staphylococcus aureus avec 14 %, du streptocoque avec 8 %, l'Eschérichia coli, le Klebsiella pneumonie, l'Enterobacter et le Bacille Pyocyanique ont un pourcentage de 6 %.

Le Protéus mirabilis a un pourcentage de 4 % Salmonella paratyphi et Khyvera spp ont un pourcentage de 2 % qui est le plus faible.

Ces résultats sont donnés dans le tableau N° 11

| Germes                       | Fréquence | Pourcentage (%) |
|------------------------------|-----------|-----------------|
| <u>Neisseria gonorrhoe</u>   | 23        | 46 %            |
| <u>Staphylococcus aureus</u> | 7         | 14 %            |
| <u>Streptocoque</u>          | 4         | 8 %             |
| <u>E. coli</u>               | 3         | 6 %             |
| <u>Enterobacter</u>          | 3         | 6 %             |
| <u>Klebsiella pneumoniae</u> | 3         | 6 %             |
| <u>Bacille pyocyanique</u>   | 3         | 6 %             |
| <u>Protéus mirabilis</u>     | 2         | 6 %             |
| <u>Salmonella paratyphi</u>  | 1         | 2 %             |
| <u>Khyvera spp</u>           | 1         | 2 %             |
| <b>TOTAL</b>                 | <b>50</b> | <b>100</b>      |

### 2.5.6.2. Autres Examens biologiques et radiologiques :

#### 2.5.6.2.1. Examen Cytobactériologique du liquide Prostatique (L.P.)

Nous avons reçu au total 6 examens cytotabactériologiques du liquide prostatique.

Les 6 examens cytotabactériologiques du liquide prostatique ont tous une culture stérile. Mais un seul, à la recherche de Mycoplasme c'est avéré positif avec *Uréaplasma uréaliticum*.

#### 2.5.6.2.2. Examen cytotabactériologique du Prélèvement urétral :

Nous avons demandé deux examens cytotabactériologiques du prélèvement urétral, dont les résultats sont les suivants :

- une urétrite à gonocoque
- une urétrite à *Trichomonas vaginalis*.

#### 2.5.6..2.3. Frottis vaginal :

Il y a eu au total 5 demandes de frottis vaginaux. Les résultats de ces analyses sont les suivants :

- vaginite à *Gardnella vaginalis*
- vaginite à *Candida albicans*
- vaginite à *Trichomonas vaginalis*
- vaginite à *Entérobacter*
- vaginite à *streptocoque*.

#### **2.5.6.2.4. Spermogramme et spermoculture :**

Il y a eu quatre spermogrammes et un spermogramme en plus d'un spermoculture.

Les quatres ont une azoospermie.

Le cinquième a une Oligospermie et une culture stérile.

#### **2.5.6.2.5. V.D.R.L**

Cinq VDRL qui sont toutes positives.

#### **2.5.6.2.6. Constantes biologiques (quelques)**

Les analyses ont porté aussi sur les constantes biologiques.

En cas de résultats anormaux, le malade suivra un traitement particulier avant ou en même temps que le traitement de la pathologie urinaire, soit à l'urologie, soit chez le médecin spécialiste.

#### **2.5.6.2.7. Les Examens Radiologiques et Echographiques :**

Les lithiases, les tumeurs et les opacifications dues aux Schistosomas hæmatobiums, les retressissements de l'uretère etc, sont souvent confirmés par les examens radiologiques et échographiques.

#### **2.5.7 Quelques données pharmacologiques et thérapeutiques des quinolones :**

Les quinolones prescrites sont en comprimés de 200 à 400 mg. La posologie des quinolones est de un comprimé le matin et un comprimé le soir.

Avec l'acide pipémidique à 200 mg, cette posologie peut aller à deux comprimés le matin et deux comprimés le soir. La voie d'administration de ces quinolones est per os.

Les prescriptions sont souvent renouvelées et les ordonnances portent généralement une à deux boîtes de quinolones.

La durée du traitement est de 5 à 20 jours. Ces données se trouvent regroupées dans le tableau N° 12.

**Tableau N° 12 :** Quinolones : formes, voies d'administration, posologies et durée du traitement :

| Quinolones        | Formes                    | Voie d'administration | Posologies  | Durée      |
|-------------------|---------------------------|-----------------------|---|------------|
| Norfloxacine      | Comprimé 400 mg Bte/10    | peros                 | un comprimé matin<br>un comprimé soir                                   | 5-20 jours |
| Ofloxacine        | Comprimé 200 mg<br>Bte/10 | peros                 | un comprimé matin<br>un comprimé soir                                   | 5-20 jours |
| Péfloxacine       | Comprimé 400 mg<br>Bte/2  | peros                 | un comprimé matin<br>un comprimé soir ou deux comprimés en prise unique | 7-15 jours |
| Acide Nalidixique | Comprimé 200 mg<br>Bte 20 | peros                 | un comprimé matin<br>un comprimé soir                                   | 5-20 jours |
| Acide Pipémidique | Comprimé 200 mg<br>Bte/20 | peros                 | un comprimé matin et soir<br>ou deux comprimés matin et soir.           | 5-20 jours |
|                   | Comprimé 400 mg<br>Bte/10 | peros                 | un comprimé matin<br>un comprimé le soir                                | 5-20 jours |

### 2.5.8. Les associations médicamenteuses constatées :

Nous avons constaté des associations du type :

- quinolones Bêtalactamines : la synergie est du type additif (6).
- quinolones cyclines et quinolones-chloramphénicols :

Ces associations sont anormales car il y a très fréquemment un antagonisme avec les tétracyclines et les chloramphénicols tous deux bactériostatiques (6).

- quinolones-Aminosides et quinolones-Cotrimoxazoles :

Avec ces associations nous avons une synergie d'action des quinolones avec les polymyxines, les aminosides (32) et la Triméthoprime (7).

- quinolones-Anti inflammatoires non stéroïdiens : proxixam (Feldène\*) :

Par ailleurs, les associations de quinolones avec le piroxicam, l'indométacine etc. entraînent des interactions que se situent probablement, au niveau du récepteur G A B A (25).

- quinolones-métronidazole : de telles associations sont observées en présence des associations bactérie-trichomonas vaginalis.

### **2.5.9. Les effets secondaires constatés :**

Les effets secondaires constatés sont d'origine gastro-intestinale : (nausée, vomissement, et diarrhée) chez un nombre réduit de malades (4) avec un pourcentage de 3,25 %. Et des réactions cutanées (prurit surtout) chez la plupart des malades externes.

## **3. Laboratoire de bactériologie de l'INRSP :**

### **3.1. Présentation**

Il s'agit du laboratoire de bactériologie de l'INRSP du quartier Hyppodrome, situé sur la route de Koulikoro.

### **3.2. Structure et Personnel :**

Le laboratoire comprend 4 parties :

- la stérilisation
- le projet B.K
- le projet méningite
- la bactériologie générale

La bactériologie générale est composée de 3 paillasse :

- la paillasse des F.V et des coprocultures
- la paillasse des eaux et des aliments
- la paillasse des urines et autres produits pathologiques

Au niveau du laboratoire nous avons :

- un Chef de Service qui est un Professeur agrégé
- deux Pharmaciens
- six techniciens de santé
- deux techniciens chimistes
- quatre manoeuvres

Nous avons fait exclusivement notre travail sur la paillasse des urines.

### **3.3. Techniques utilisées :**

#### **3.3.1. Examen Cytobactériologique des urines (ECBU)**

##### **3.3.1.1. Généralités :**

D'après notre constatation, l'examen cytotbactériologique des urines représente à lui seul plus de la moitié des demandes adressées au laboratoire.

La facilité avec laquelle est possible de réaliser les prélèvements n'explique qu'en partie ce pourcentage.

Il faut invoquer :

- le recours nécessaire au laboratoire pour confirmer l'infection,
- la précision de la bactérie responsable,
- le guide thérapeutique et le suivi de l'efficacité du traitement.

Les causes d'erreur sont cependant nombreuses et le plus souvent liées à un prélèvement incorrect, surtout chez les femmes.

### **3.3.1.2. Prélèvement :**

#### **3.3.1.2.1. Données du problème :**

A un bon prélèvement correspondra souvent un bon examen bactériologique à un mauvais prélèvement correspondra toujours un mauvais examen bactériologique.

En matière d'examen cyto bactériologique des urines cet adage prend toute sa valeur.

Le respect des règles précises permet d'éviter ou de réduire, pendant le prélèvement, les risques de contamination d'origine uréthrale, périnéale ou vaginale. Toute multiplication des bactéries dans l'urine prélevée sera évitée par un transport rapide du produit au laboratoire.

La demande d'examen devra comporter, outre l'identification des malades, une orientation clinique et la prise éventuelle d'antibiotiques.

#### **3.3.1.2.2. Réalisation du Prélèvement :**

Le prélèvement chez les sujets capables de maîtriser leur miction sera réalisé selon la technique dite "du milieu du jet", qu'il s'agisse du sujet de sexe masculin ou féminin.

##### **. Chez l'homme :**

Le gland et la région périnéale font l'objet d'un nettoyage soigneux à l'eau stérile ou avec une solution d'antiseptique.

L'excès d'antiseptique est éliminé à l'aide d'une compresse stérile. Le sujet élimine la première partie de la miction. Le prélèvement d'environ 20 millilitres d'urines est réalisé dans le courant du jet. La miction se termine en dehors du flacon.

##### **. Chez la femme :**

Après désinfection soigneuse de la région vulvaire périnéale, la patiente se place en position accroupie sur un récipient quelconque, élimine le premier jet et recueille à la volée dans le milieu de la miction la quantité d'urine nécessaire.

**. Chez le petit enfant :**

On utilisera un dispositif qui se fixe au moyen d'un adhésif, soit sur la verge du petit garçon, soit autour de la vulve chez la petite fille. Il est bien évident que la pose de ce dispositif sera précédée d'une désinfection soigneuse. La première émission est guettée et si son volume est suffisant, le collecteur est ôté et acheminé dans les meilleurs délais vers le laboratoire.

Le dispositif ne doit pas demeurer en place plus de trente minutes.

**3.2.1.2.3. Délais d'acheminement :**

Ils doivent être les plus brefs possibles et l'examen doit être pratiqué rapidement. S'il y'a impossibilité d'acheminer rapidement le prélèvement vers le laboratoire, il sera conservé au réfrigérateur quelques heures ou mieux dans la glace fondante.

**3.3.1.3. Conduite de l'Examen cytot bactériologique :**

Doit être entrepris très vite après l'émission.

**3.3.1.3.1. Examen macroscopique :**

On note l'aspect macroscopique des urines :

- les urines normales sont claires
- un aspect trouble peut être dû à une infection urinaire mais souvent aussi à la présence de cristaux ou de sels amorphes (phosphates, urates).

Elles peuvent être amorphes (tous les éléments fibreux), hématiques. Certaines urines sédimentent. Dans ce cas, il se forme un dépôt plus ou moins abondant fait de cristaux de sels amorphes, de pus, ou de sang.

L'aspect de dépôt peut être purulent, hématique, blanchâtre (phosphate), rouge brique (acide urique) rosé (urates).

### **3.3.1.3.2. Examen microscopique :**

Lorsqu'il y a sédimentation d'un dépôt abondant, l'examen microscopique peut être pratiqué directement sur ce dépôt. Dans la majorité des cas on examine le culot de centrifugation. Pour cela, dans un tube à hémolyse on centrifuge un volume de 5 ml d'urine pendant 5 minutes à 3 000 tours/minutes environ, après avoir pris soin de mélanger le prélèvement.

On rejette le surnageant et on examine le culot. Pour ce fait, on dépose une goutte du culot entre lame et lamelle.

### **3.3.1.3.3. Examen direct :**

A l'état frais entre lame et lamelle il permet d'apprécier la présence éventuelle d'hématies, de leucocytes, de cellules épithéliales et de cylindre.

Cet examen permet également de déceler la présence de bactéries et de cristaux.

Une urine normale ne montre à cet examen, comme éléments cellulaires que de rares leucocytes, hématies et cellules épithéliales (soit environ un ou deux de chaque par champ d'objectif (25)).

La coloration de Gram elle se fait sur le frottis séché et fixé. Il permet de préciser la cytologie et la nature des bactéries.

### **3.3.1.3.4. Culture :**

#### **3.3.1.3.4.1. Milieu de culture :**

Les milieux utilisés sont :

- \* de façon générale gélose ordinaire
- \* le milieu de Drigalski pour la recherche des bacilles à Gram négatif.
- \* un milieu électif à l'azide pour la recherche des streptocoques.
- \* Le milieu de Chapman pour la recherche des staphylocoques.

#### **3.3.1.3.4.2. Numération :**

##### **3.3.1.3.4.2.1. Dilution de l'urine :**

On réalise des dilutions successives  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-6}$  avec une quantité connue d'urine soit 1 ml, on étale sur les boîtes de pétri 0,1 ml de dilution à l'aide d'une anse calibrée ou d'une pipette calibrée. L'urine déposée est immédiatement étalée à l'aide d'un râteau.

Les boîtes de pétriensemencées et refermées sont immédiatement retournées.

##### **3.3.1.3.4.3. Incubation :**

On porte les boîtes de pétriensemencées à  $37^{\circ}\text{C}$  pendant 24 heures. Ensuite le comptage est effectué sur les boîtes où les colonies sont bien séparées.

Le chiffre multiplié par 10 et par la dilution permet de déterminer avec précision suffisante le nombre de bactéries par millilitre d'urine à  $10^5$  par millilitre on procède à l'identification.

##### **3.3.1.3.4.4. Identification :**

Elle est effectuée suivant l'étude des caractères morphologiques, cultureux biochimiques et antigéniques.

##### **3.3.1.3.4.5. Interprétation de quelques résultats :**

En cas d'infection urinaire, la multiplication des bactéries dans les voies urinaires entraîne une bactériurie matinale  $10^5$  à  $10^9$  bactéries par millilitre. Le chiffre de  $10^5$  bactéries par millilitre ou plus définit la bactériurie significative.

Il existe des cas où une infection authentique s'accompagne d'une bactériurie se situant entre  $10^4$  et  $10^5$  bactéries par millilitre;

- Prélèvement effectué moins de quatre heures après une miction au cours de la journée, peut descendre jusqu'à  $10^4$  bactéries par millilitre au moins.

- Présence d'une sonde urinaire avec un écoulement continu d'urine qui empêche toute multiplication dans la vessie,
- diurèse abondante (liquidieuse ou médicamenteuse) urinaire basse à tel point que ce test a été proposé pour localiser l'infection,
- Présence d'antibiotiques ou antiseptiques qui peuvent réduire la bactériurie à près de zéro en quelques heures,
- pH très bas, qui éventuellement entrave la multiplication bactérienne,
- Germes qui cultivent en amas comme le pseudomonas ou les levures.

Notons que l'absence de contexte cytologique et la présence d'une bactériurie supérieure à  $10^4$  germes par millilitre fait évoquer quatre éventualités :

- d'abord l'existence d'une infection, des urines avant le stade d'infection urinaire avec réaction cytologique,
- ensuite l'hypothèse de l'existence d'un long délai séparant la réalisation du prélèvement et son acheminement vers le laboratoire,
- la contamination du prélèvement par des sécrétions vaginales une cytologie associant de rares polynucléaires de cellules épithéliales et une flore polymorphe avec présence de nombreuses bacilles Gram (-),
- d'autre part, il existe des leucocyturies pathologiques sans que l'on détecte des bactériuries anormales avec les méthodes conventionnelles.

### **3.3.2. Antibiogramme :**

#### **3.3.2.1. Milieu de culture et dilution :**

Le milieu utilisé est le milieu de Mueller Hinton.

On prend une colonie de bactéries que l'on met en suspension dans un millilitre d'eau distillée soit la suspension (n°1).

On prend une ansée de cette suspension qu'on met dans un tube contenant 10 ml d'eau distillée, soit la suspension (n° 2) pour les bacilles Gram (-).

Pour les cocci Gram (+) on prend à l'aide d'une pipette deux gouttes que l'on met dans dix millilitres d'eau distillée soit la suspension (n° 3).

Pour les streptocoques en particulier on met une colonie dans un bouillon VF pendant 24 heures. Ensuite on prend deux gouttes que l'on met dans 10 ml d'eau distillée stérile.

#### **3.3.2.2. Ensemencement :**

On inonde la boîte de Pétri entière avec la suspension (n° 2) et on réaspire l'excès en inclinant la boîte dans plusieurs directions.

Ensuite on fait sécher les boîtes 15 mn à 37°C

#### **3.3.2.3. Application des disques :**

On pose les disques à 2 mm de la périphérie de la boîte et à 20 mm entre les disques en appuyant légèrement pour assurer le contact avec le milieu. On peut placer ainsi six disques sur une boîte de 9 cm de diamètre (le nombre de disque par boîte doit être tel que les zones d'inhibition ne se coupent pas).

#### **3.3.2.4. Prédifusion et incubation :**

Il est préférable de laisser les boîtes pendant 30 mn à la température du laboratoire avant de les placer à l'étuve à 37°C pendant 16 à 18 heures.

#### **3.3.2.5. Lecture :**

Pour chaque antibiotique on mesure le diamètre de la zone d'inhibition à l'aide d'une règle plate. Un abaque permet à partir du diamètre de définir la sensibilité de la souche.

### **3.3.2.6 Interprétation:**

- une souche sensible est une souche qui peut être atteinte par un traitement à dose habituelle par voie générale.
- une souche intermédiaire est une souche qui peut être atteinte par un traitement local, une augmentation des doses par voie générale ou une concentration physiologique particulière (urine, bile etc...) au niveau du foyer infectieux.
- une souche résistante est une souche qui ne répondra probablement pas quelque soit le type de traitement.

### **3.3.3. Examen cytbactériologique des infections génitales**

#### **3.3.3.1. Généralités:**

On distingue classiquement les infections génitales qui n'atteignent que les organes génitaux, des infections vénériennes (maladies sexuellement transmises), qui peuvent évoluer dans les aires différentes de celles des organes de la reproduction.

Ces infections peuvent se présenter sous des aspects cliniques différents, et selon la symptomatologie qui amène le malade à consulter on distinguera : les ulcérations génitales et les infections urétrales.

Selon le sexe, les autres infections génitales sont variables : orchite, épididymite, prostatite, chez l'homme, ovarite, salpingite, chez la femme. En règle générale, elles se présentent comme des suppurations banales et sont traitées au laboratoire de la même façon que les pus.

Nous envisagerons l'étude cytbactériologique des écoulements urétraux.

### **3.3.3.2. Examen cytbactériologique du prélèvement urétral :**

#### **3.3.3.2.1. Généralités :**

On est amené à pratiquer un examen cytbactériologique d'un prélèvement urétral dans diverses circonstances au premier rang desquelles il faut placer l'urétrite masculine. Il s'agit ici de prélèvements superficiels et l'on ne peut ignorer la contamination par les flores commensales.

#### **3.3.3.2.2. Les prélèvements :**

Les prélèvements seront réalisés de préférence au laboratoire le matin, sans toilette et avant la première miction.

Le préleveur aura soin de se protéger par le port de gants.

#### **Chez l'homme :**

Après avoir décalotté (ce qui, en outre, permet d'apprécier l'existence, ou non d'une calamité, ou d'une lésion vésiculeuse ou érosive du gland), on nettoie le méat urinaire avec une compresse imbibée de sérum physiologique, on fait prendre une goutte de sécrétion par pression du pénis.

Si c'est une sécrétion mucoïde, dans 98 % des cas, c'est une urétrite non gonococcique. La sécrétion est recueillie à l'anse de platine, à la pipette ou à l'écouvillon.

#### **Chez la femme :**

Les prélèvements se pratiquent sur table gynécologique ; l'inspection et les prélèvements nécessaires sont réalisés au niveau de la vulve, de l'urètre et au niveau des orifices des glandes de Bartholin avant la pose du spéculum.

#### **3.3.3.2.3. Conduite de l'examen cytbactériologique :**

Les produits prélevés sont traités sous délais : Examen microscopique de frottis colorés au Gram et mise en culture.

### Chez l'homme :

Si le frottis montre de nombreux polynucléaires altérés et la présence de nombreux diplocoques Gram négatif intracellulaire dans les granulocytes, il s'agit d'un urétrite gonococcique. C'est là un des rares cas où l'on peut se contenter d'un examen bactériologique direct pour faire un diagnostic : les cultures ne sont pas nécessaires.

Leur intérêt est de permettre l'antibiogramme et dans la recherche des gonocoques pénicillino-résistants décrits.

Ces dernières années, le traitement sera immédiatement entrepris et les sujets contacts recherchés.

Parfois le diagnostic reste hésitant malgré la présence de pus en abondance et la présence de rares diplocoques Gram négatif dans ce cas, le recours à la culture est indispensable.

La mise en évidence d'autres germes (bacilles, cocci Gram positif, levures) entraîne l'ensemencement de milieux de culture adaptés à l'observation microscopique réalisée.

Un frottis négatif ne permet pas d'exclure une étiologie gonococcique qui sera alors recherchée par culture. Il impose d'autre part la recherche d'une infection spécifique :

- a). recherche de *Trichomonas* par observation entre lame et lamelle d'une goutte de sérosité et éventuellement mise en culture sur les milieux adaptés à la culture des protozoaires.
- b). recherche de *Chlamydia trachomatis*, agent des urétrites à inclusion (35 % des urétrites)

Cette recherche est délicate. Elle nécessite le raclage de la muqueuse endo-urétrale à un ou deux centimètres du méat avec une curette fine et mieux avec une tige fine en acier dont l'extrémité est finement striée.

Les cellules recueillies sont déchargées dans un milieu de transport pour inoculation sur des cellules cultivées in vitro et irradiées où les inclusions seront reproduites en quarante huit heures une partie du prélèvement sera étalée en frottis sur

les lames et fixée afin d'y chercher la présence des inclusions intracytoplasmiques que révèle la coloration de Giensa ou avec plus de spécificité un immunsérum marqué par un fluorochrome.

Il est inutile de pratiquer une recherche d'inclusions sur un prélèvement se résumant à un écouvillonnage de l'urètre : elle est toujours négative.

c). recherche des mycoplasmes : elle se pratique sur écouvillonnage énergétique de l'urètre. L'examen direct ne permet pas d'observer ces micro-organismes et seule la culture sur milieux spéciaux permet d'isoler les espèces éventuellement impliquées dans une urétrite (M. hominis, M. fermentaes, Ureaplasma).

d). une prise de sang en tube stérile permettra de réaliser une sérologie de la syphilis qu'il faudra renouveler un mois et trois mois après sur le sérum conservé pour rechercher si cela se révèle nécessaire, des chlamydiacées ou le virus d'herpès.

### **Chez la femme :**

Les cultures seront ici systématiques et compte tenu de l'abondance de la flore commensale, la recherche de gonocoques s'effectuera sur milieux spéciaux sélectifs.

L'examen microscopique des frottis colorés ainsi que l'examen entre lame et lamelle de la sérosité prélevée permettent d'orienter vers des recherches plus spécifiques comme nous l'avons vu plus haut.

## **3.4. Résultats et discussions :**

En 9 mois nous avons effectué au total 1 454 ECBU, 12 ECB du liquide Prostatique, 8 ECB des écoulements urétraux et 6 spermocultures.

### **3.4.1. ECBU :**

Les renseignements cliniques observés sont variés:

Dans certains cas les renseignements cliniques ne correspondent pas à la réalité.

**Par Exemple :**

- un ECBU demandé, a comme renseignement clinique une hématurie totale, le résultat correspondant à cet ECBU est le suivant :
- Examen macroscopique : urine claire
- Examen microscopique : Hématie par champ : 1-2
- leucocyte par champ 1-3
- Pas d'oeufs de Schistosoma Hæmatobium

Alors un tel ECBU ne doit pas avoir comme renseignement clinique : hématurie totale, car dans une hématurie totale l'urine doit être rougeâtre à l'examen macroscopique et contenir un nombre très élevé d'hématie par champ microscopique.

Comme deuxième exemple nous avons une uréthrite chronique. Le résultat correspondant est le suivant :

- Pas d'écoulement urétral
- le 1er jet d'urine est clair
- Le nombre de leucocytes par champ est très réduit (1-2)
- Pas de parasite.

Ces données ne confirment pas une urétrite car une urétrite se manifeste à un écoulement, le 1er jet est trouble et le nombre de leucocyte est élevé (> 10 par champ).

Par contre certains renseignements cliniques orientent vers la réalité.

**3.4.1.1. Provenance des Prélèvements d'urines :**

La plupart de nos urocultures proviennent de l'hôpital Gabriel Touré avec un pourcentage de 40,64 % suivi de l'Hôpital du Point "G" avec un pourcentage de 12,16 %, du cabinet médical d'Etat avec 8,87 %, des cabinets médicaux privés avec 8,11 %, des centres médicaux Interentreprises de l'INPS avec 7,84 % de l'INRSP et des centres de santé des communes de Bamako avec 6,46 % et diverses origines avec 5,63 %.

Certaines urocultures proviennent rarement de l'Institut Marchoux avec 1,16 %, des infirmeries des Etablissements et du Centre Médicoscolaire, et des infirmeries des forces armées et de la sécurité avec 0,98 %.

La provenance la plus faible est celle de l'hôpital de Kati avec 0,75 %.

Ces données se trouvent dans le tableau N° 13

**Tableau N° 13 : Pourcentage des Provenances des prélèvements d'urines.**

| Provenance des urocultures                             | Nombre d'urocultures | Pourcentage  |
|--|----------------------|--------------|
| H.G.T.   | 591                  | 40,64        |
| H.P.G.   | 158                  | 10,86        |
| Urologie   | 19                   | 1,30         |
| Cabinet médical d'Etat                                 | 129                  | 8,87         |
| Cabinets médicaux privés                               | 118                  | 8,11         |
| INPS CMIE  | 114                  | 7,84         |
| Centre de santé de la commune de Bamako                | 94                   | 6,46         |
| I.N.R.S.P.   | 94                   | 6,46         |
| Diverses   | 82                   | 5,63         |
| Institut Marchoux                                      | 17                   | 1,16         |
| Infirmérie des Etablissements + Centre Médico-scolaire | 13                   | 0,89         |
| Infirmérie des forces armées et de la sécurité         | 13                   | 0,89         |
| Hôpital Kati   | 11                   | 0,75         |
| <b>TOTAL</b>   | <b>1 454</b>         | <b>100 %</b> |

#### 3.4.1.2. Espèces bactériennes :

Parmi les urocultures effectuées au laboratoire, nous avons eu seulement 140 urocultures positives, soit un pourcentage de 9,62 %.

D'après le tableau N° 15, le germe le plus fréquent est *Escherichia coli* avec un pourcentage de 52,14 %.

Escherichia coli est suivi du Neisseria gonorrhoeae avec 11,42 % et de l'Enterobacter avec 10 %.

Le germe le plus rare est Salmonella spp avec un pourcentage de 0,71 %;

La dominance d'Escherichia coli avec 52,14 % et la rareté de Salmonella avec 0,71 % sont confirmés par la littérature (56).

**Tableau N° 14** : Pourcentage des espèces bactériennes :

| Espèces bactériennes         | Nombre de souches | Pourcentage (%) |
|------------------------------|-------------------|-----------------|
| <u>Escherichia coli</u>      | 73                | 52,14           |
| <u>Neisseria gonorrhoeae</u> | 16                | 11,4            |
| <u>Enterobacter</u>          | 14                | 10              |
| <u>Citrobacter</u>           | 9                 | 6,42            |
| <u>Staphylococcus auréus</u> | 7                 | 5               |
| <u>Bacille pyocyanique</u>   | 6                 | 4,28            |
| <u>Klebsiella pneumonae</u>  | 6                 | 4,28            |
| <u>Proteus</u>               | 4                 | 2,85            |
| <u>Streptocoque</u>          | 4                 | 2,85            |
| <u>Samonella spp</u>         | 1                 | 0,71            |
| <b>TOTAL</b>                 | <b>140</b>        | <b>100</b>      |

**3.4.1.3. Pourcentage des souches sensibles et résistantes aux quinolones testées (acide nalidixique, fluméquine) sur 124 souches étudiées :**

Les résultats du tableau N° 15 nous permettent de constater que l'acide nalidixique et la fluméquine ont les mêmes résultats. A partir de ces résultats seul l'acide nalidixique suffisait pour tester.

Les cocci Gram (+) (staphylocoque, streptocoque) et les bacilles pyocyanique sont résistants à l'acide nalidixique. Les valeurs obtenues pour l'acide nalidixique sont comparables à celles de la littérature (17).

**Tableau N° 15 :**

| Souche                       | acide nalidixique |    |   |       |       | Fluméquine |    |   |       |       |
|------------------------------|-------------------|----|---|-------|-------|------------|----|---|-------|-------|
|                              | T                 | S  | R | % S   | % R   | T          | S  | R | % S   | % R   |
| <u>Shigella flexneri</u>     | 73                | 70 | 3 | 95,89 | 4,11  | 73         | 70 | 3 | 95,89 | 4,11  |
| <u>Shigella sonnei</u>       | 14                | 13 | 1 | 92,85 | 7,15  | 14         | 13 | 1 | 92,85 | 7,15  |
| <u>Shigella flexneri</u>     | 9                 | 8  | 1 | 88,88 | 11,12 | 9          | 8  | 1 | 88,88 | 11,12 |
| <u>Staphylococcus aureus</u> | 7                 | 0  | 7 | 0     | 100   | 7          | 0  | 7 | 0     | 100   |
| <u>Pyocyanique</u>           | 6                 | 0  | 6 | 0     | 100   | 6          | 0  | 6 | 0     | 100   |
| <u>Shigella pneumoniae</u>   | 6                 | 5  | 1 | 83,33 | 16,67 | 6          | 5  | 1 | 83,33 | 16,67 |
| <u>Shigella mirabilis</u>    | 4                 | 3  | 1 | 75    | 25    | 4          | 3  | 1 | 75    | 25    |
| <u>Shigella sonnei</u>       | 4                 | 0  | 4 | 0     | 100   | 4          | 0  | 4 | 0     | 100   |
| <u>Shigella spp</u>          | 1                 | 1  | 0 | 100   | 0     | 1          | 1  | 0 | 100   | 0     |

total

sensibles

résistants

S : pourcentage de sensibilité

R : pourcentage de résistance

Les associations microbiennes ou microbiennes et parasitaires sont possibles dans les infections urinaires (57).

Les résultats des urocultures nous a permis de constater un certain nombre d'association :

- bactérie-Trichomonas vaginalis
- Bactérie-Schistosoma hæmatobium
- entre bactéries.

#### **3.4.2. Examen cyto bactériologique des écoulements urétraux :**

Renseignements cliniques obtenus :

Les renseignements cliniques sont les suivants :

- Pyurie
- écoulement urétral purulent
- urétrite chronique.

##### **3.4.2.1. Provenance des Prélèvements urétraux :**

L'examen cyto bactériologique des prélèvements urétraux est très peu demandé d'après les résultats de tableau n° 17.

Il y a au total 8 prélèvements urétraux, ce taux est insignifiant comparativement à celui de l'ECBU.

Cette faiblesse s'explique par :

- l'importance que les prescripteurs accordent à l'ECBU
- la fiabilité des résultats de l'ECBU.

L'Abattoir frigorifique, le cabinet médical B et M DIALLO, l'infirmérie des forces armées, la primature, le cabinet-médical d'Etat, l'HPG ont un même pourcentage de prélèvement urétral : 12,5 %.

L'INRSP a un pourcentage plus élevé avec 25 % comparativement aux autres services de santé.

Les 8 prélèvements sont effectués sur des hommes.

**Tableau N° 16 : Provenance des prélèvements urétraux (P.U)**

| Provenance des P.U            | Nombre de P.U. | Pourcentage (%) |
|-------------------------------|----------------|-----------------|
| Abattoir frigorifique         | 1              | 12,5            |
| I.N.R.S.P.                    | 2              | 25              |
| Cabinet Médical B et M DIALLO | 1              | 12,5            |
| Infirmérie des Forces Armées  | 1              | 12,5            |
| Primature                     | 1              | 12,5            |
| Cabinet Médical d'Etat        | 1              | 12,5            |
| H P G                         | 1              | 12,5            |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>8</b>       | <b>100</b>      |

#### 3.4.2.2. Espèces bactériennes :

Les écoulements urétraux prélevés sont purulents. et Neisseria gonorrhoeæ est la seule espèce bactérienne responsable des urétrites (100 % des cas).

Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature (6). Il s'agit des urétrites masculines.

### 3.4.3. Examen cyto bactériologique du liquide Prostatique :

Les renseignements cliniques obtenus sont les suivants :

- Epididymite
- infection uréthro-génitale
- Prostatite chronique
- suspicion de Prostatite.

Un bon renseignement clinique joue un rôle important dans l'orientation des travaux.

#### 3.4.3.1. Provenances des prélèvements du liquide prostatique :

La plupart de nos prélèvements proviennent du cabinet médical "N'GOUINSO" avec un pourcentage de 58,33 % suivi de l'urologie de l'hôpital du Point "G" avec 16,66 %.

Les autres centres suivent avec 8,33 % .

**Tableau N° 17 :** Pourcentage des provenances du L.P.

| Provenance du L.P.            | Nombre de prélèvements du L.P. | Pourcentage (%) |
|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Cabinet Médical "N'GOUINSO"   | 7                              | 58,33           |
| Urologie de l'HPG             | 2                              | 16,66           |
| Parasitologie INRSP           | 1                              | 8,33            |
| Chez Dr Adama KEITA           | 1                              | 8,33            |
| Cabinet Médical B et M DIALLO | 1                              | 8,33            |
| <b>TOTAL</b>                  | <b>12</b>                      | <b>100</b>      |

L.P. = liquide Prostatique

### 3.4.3.2. Pourcentage des espèces bactériennes :

Les résultats des 12 prélèvements du liquide prostatique ont montré que 7 sont positifs et 5 sont stériles à la culture.

L'espèce bactérienne la plus dominante parmi les positifs est le Staphylocoque doré qui est retrouvé 2 fois (28,57 %).

Le streptocoque, le citrobacter, le diplocoque, le Proteus mirabilis et l'Escherichia coli ont été identifiés chacun une fois (14,28 %).

### 3.4.3.3. Souches sensibles et résistantes à l'acide Nalidixique :

D'après les résultats les staphylocoques et le streptocoque sont résistants à l'acide nalidixique tandis que les souches de citrobacter, de Protéus mirabilis et E. coli sont sensibles.

### 3.4.4. Examen cytobactériologique du Sperme :

Les renseignements cliniques sont les suivants :

- désir de grossesse
- infection urétrogénitale
- stérilité I
- stérilité II

#### 3.4.4.1. Provenance des prélèvements du sperme :

Nous avons analysé 6 prélèvements en provenance des PMI de Bamako (2), infirmières Gamison de Kati et de la Gendarmerie (2), clinique Hamdallaye Dr. DIANE (1) et cabinet médical B et M DIALLO (1).

Les 6 spermocultures ont donné les résultats suivants :

- staphylocoque + Trichomonas vaginalis
- Streptocoque + E. coli
- Trichomonas vaginalis
- Les trois autres sont stériles.

#### **4. Stage officinal :**

Ce stage a duré 2 mois et s'est déroulé dans deux officines privées de Bamako :  
Officine du Point-G du Dr. Seydou MAIGA (1 mois) et l'Officine Médiine santé du  
Dr. Hamidou TRAORE (1 mois)

#### **4.1. Quinolones commercialisées au Mali : formes et coûts :**

**Tableau N° 18 :**

| Quinolones                        | Formes                     | Coûts (FCFA) |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------|
| Acide nalidixique : Négram* Forte | comprimé 400 mg<br>Bte/20  | 5 055        |
| Acide Pipémidique = Pipram*       | comprimé 200 mg<br>Bte/ 20 | 3 560        |
| Acide Pipémidique = Pipram* fort  | comprimé 400 mg<br>Bte/10  | 3 530        |
| Acide oxolinique = UROTRATE*      | COMPRIMÉ 700 mg<br>Bte/14  | 5 625        |
| Norfloxacin = Noroxine 400*       | comprimé 400 mg<br>Bte/10  | 5 230        |
| Ofloxacin = oflocet*              | comprimé 200 mg<br>Bte/10  | 7 100        |
| Péfloxacin = PEFLACINE* 400 mg    | comprimé 400 mg<br>Bte/2   | 4 815        |

#### **4.2. L'Officine du Point G :**

Comme son nom l'indique ; elle est située sur la colline du Point G à proximité même de l'Hôpital du Point G.

##### **4.2.1. Structure et Personnel :**

L'officine comprend : une salle de vente et une salle pour le magasin et le bureau du pharmacien.

Elle ne possède pas un laboratoire de préparation Galénique.

Il y a au total 6 travailleurs à l'officine du Point G : 5 vendeurs et un Docteur pharmacien.

#### **4.2.2. Organisation du travail :**

C'est une Officine qui fonctionne 24 h sur 24 h. La répartition des horaires est le suivant :

- 8 h - 2 h 30' pour les vendeuses

- 8 h - 18 h pour le vendeur

- 8 h - 8 h (c'est-à-dire 24 h pour les deux autres vendeurs qui assurent la permanence et par permutation.

Pendant mon séjour d'un mois j'ai effectué mon stage tous les matins de 8 h à 13 h.

Le but de ce stage était de réaliser une étude statistique de la vente des quinolones (origine des ordonnances, automédication).

#### **4.2.3. Résultats et Discussions :**

A l'officine du Point G, nous avons recensé 565 ordonnances venant de l'hôpital du Point G, 40 ordonnances d'origine diverses, soit au total 605 ordonnances parmi lesquelles 137 sont sur les antibiotiques.

Il y a eu également 91 achats sans ordonnances pour lesquels 2 achats d'antibiotiques.

**4.2.3.1. Répartition des ordonnances en fonction du type de médicaments :**

Le pourcentage de vente des antibiotiques est faible avec 22,64 % comparativement aux autres médicaments avec 77,56 %.

**Tableau N° 19 :** Pourcentage de répartition des ordonnances en fonction du type de médicaments.

| Médicaments                 | Fréquence  | Pourcentage (%) |
|-----------------------------|------------|-----------------|
| Antibiotiques               | 137        | 22,64           |
| Autres types de Médicaments | 468        | 77,56           |
| <b>TOTAL</b>                | <b>605</b> | <b>100</b>      |

**4.2.3.2. Répartition des achats sans ordonnances**

Dans le tableau N° 22 le pourcentage de vente des antibiotiques sans ordonnance est faible avec 4,39 %, comparativement aux autres médicaments avec 95,61 %.

**Tableau N° 20**

| Médicaments        | Fréquences | Pourcentage (%) |
|--------------------|------------|-----------------|
| Antibiotiques      | 2          | 4,39            |
| Autres médicaments | 89         | 95,61           |
| <b>TOTAL</b>       | <b>91</b>  | <b>100</b>      |

**4.2.3.3. Vente des antibiotiques :**

Les pourcentages de vente des antibiotiques en fonction des familles et des associations se trouvent dans le tableau N° 21.

D'après ce tableau les antibiotiques les plus vendus sont les bêtalactamines avec 10,08 % suivi de cotrimoxazole avec 2,80 %, les phénicolés et les cyclines qui ont tous 2,3 %, les macrolides avec 1,92 %, les quinolones avec 1,48 % et les aminosides avec 1,15 %.

Les pourcentages les plus faibles sont ceux des associations telle que Bêtalactamine + aminoside avec 0,33 % et Bêtalactamine + Cotrimoxazole avec 0,16 %.

Dans l'ensemble le pourcentage de vente des quinolones vient en 5<sup>è</sup> position. Mais si on se réfère aux ordonnances de l'urologie de l'HPG les quinolones occupent une place importante avec un pourcentage de 46,15 %, car nous avons reçu au total 13 ordonnances de l'urologie et dont 6 portaient des quinolones.

**Tableau N° 21** : Pourcentage de vente des antibiotiques :

| Familles d'antibiotiques et associations | Fréquences | Pourcentage (%) |
|--|------------|-----------------|
| Bêtalactamines                           | 61         | 10,08 %         |
| Cotrimoxazole                            | 17         | 2,80            |
| Phénicolis                               | 14         | 2,31            |
| Cyclines                                 | 14         | 2,31            |
| Macrolides                               | 12         | 1,92            |
| Quinolones*                              | 9          | 1,48            |
| Aminosides                               | 7          | 1,15            |
| Bêtalactamines + aminosides              | 2          | 0,33            |
| Bêtalactamines + cotrimoxazole           | 1          | 0,16            |
| <b>TOTAL</b>                             | <b>137</b> | <b>22,64</b>    |

\* Les quinolones vendues ne proviennent pas seulement de l'urologie

#### **4.2.3.4. Ventes des différents quinolones :**

Selon le tableau N° 24 les quinolones les plus vendus sont l'acide pipémidique et l'ofloxacine avec un pourcentage de 0,49 %. La norfloxacine a un pourcentage de 0,32 % et la plus faible vendu est la péfloxacine avec 0,16.

Les quinolones qui n'ont pas été vendu au cours du mois sont l'acide nalidixique et l'acide oxolinique.

**Tableau N° 22**

| Quinolones        | Fréquences | Pourcentages (%°) |
|-------------------|------------|-------------------|
| Acide Pipémidique | 3          | 0,49              |
| Ofloxacine        | 3          | 0,49              |
| Norfloxacine      | 2          | 0,32              |
| Péfloxacine       | 1          | 0,16              |
| <b>TOTAL</b>      | <b>9</b>   | <b>1,48</b>       |

**4.2.3.5 Quinolones vendues : Origines, Posologies :****Tableau N° 23**

| Quinolones               | Posologies   | Origines   |
|--------------------------|--|--|
| Acide Pipémidique 400 mg | 1 comp. matin<br>1 comp. soir                                  | Urologie<br>L'HPG                                  |
| Ofloxacine 200 mg        | 1 comp. matin<br>1 comp. soir                                  | - Pneumophytisiologie du<br>- urologie<br>- H.P.G. |
| Norfloxacine 400 mg      | 1 comp. matin<br>1 comp. soir                                  | urologie   |
| Péfloxacine 400 mg       | 1 comp. matin<br>1 comp. soir<br>ou<br>2 comp. en prise unique | HPG  |

Ce tableau nous permet de constater que les quinolones ne sont pas utilisées seulement dans les infections urogénitales.

**4.3. L'Officine Médine Santé :**

Elle est située dans le quartier Médine, sur la rue 22, à proximité de l'HGT.

**4.3.1. Structure et Personnel :**

L'officine est constituée de 3 parties : une salle de vente, un bureau du pharmacien et un magasin de stocks.

L'officine médecine santé emploie au total 4 personnes (trois vendeurs et un Docteur pharmacien).

#### 4.3.2. Organisation de travail :

L'officine est ouverte tous les jours de 8 h à 0 h sauf les jours de permanence (un dimanche sur deux).

Il y a deux équipes de travail :

- la 1ère monte de 8 h à 16 h
- la 2ème monte de 16 à 0 h.

Nous avons effectué notre stage à l'officine Médecine Santé de la manière suivante :

- pendant trois semaines tous les matins de 8 h à 13 h
- pendant une semaine tous les après midi de 16 h à 20 h.

#### 4.3.3. Résultats et discussions :

Pendant un mois nous avons reçu au total 392 ordonnances et 137 achats de médicaments sans ordonnances, soit au total 529 achats de médicaments.

##### 4.3.3.1. Répartition des ordonnances en fonction du type de médicaments : tableau N° 24

Le pourcentage de vente des antibiotiques est de 32,14 % qui est inférieur à celui des autres médicaments 67,8 %.

| Médicaments                 | Fréquence de vente | Pourcentage (%) |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|
| Antibiotiques               | 126                | 32,14           |
| Autres types de médicaments | 266                | 67,86           |
| <b>TOTAL</b>                | <b>392</b>         | <b>100</b>      |

#### 4.3.3.2. Répartition des ventes de médicaments sans ordonnances

Tableau N° 25

Le pourcentage de vente des antibiotiques sans ordonnance est de 13,86 % ce qui est faible comparativement à celui des autres médicaments, qui est 86,14 %.

| Médicaments        | Fréquence de vente | Pourcentage (%) |
|--------------------|--------------------|-----------------|
| Antibiotique       | 19                 | 13,86           |
| Autres médicaments | 118                | 86,14           |
| <b>TOTAL</b>       | <b>137</b>         | <b>100</b>      |

Le pourcentage de vente des antibiotiques n'est pas négligeable, car cette automédication des antibiotiques a des conséquences très graves parce qu'elle entraîne des phénomènes de résistances aux antibiotiques.

Ces antibiotiques sont constitués de 2 familles :

- les bêtalactamines avec 12,40 %
- le cotrimoxazole avec 1,45 %

#### 4.3.3.3. Pourcentage de répartition des ordonnances d'antibiotiques en fonction des familles et associations : Tableau n°26

D'après ce tableau ce sont les bêtalactamines qui ont un pourcentage de vente le plus élevé avec 18,11 % (plus de la moitié de vente des antibiotiques).

Elles sont suivies des cyclines avec 2,55 % des macrolides avec 1,53 %, des Nitroxolines avec 1,02 % et des phénicolos avec 0,76 %. Le plus faible pourcentage de vente des familles d'antibiotique est celui des quinolones et des aminosides qui est égal à 0,51 %.

Parmi les associations nous avons une seule association quinolone-aminoside, avec le pourcentage le plus faible des associations 0,25 %.

| Antibiotiques                  | Fréquence de vente | Pourcentage (%) |
|--------------------------------|--------------------|-----------------|
| Bêtalactamines                 | 71                 | 18,11           |
| Cyclines                       | 10                 | 2,55            |
| Macrolides                     | 6                  | 1,53            |
| Nitroxolines                   | 4                  | 1,02            |
| Phénicolis                     | 3                  | 0,76            |
| Quinolones                     | 2                  | 0,51            |
| Aminosides                     | 2                  | 0,51            |
| Cotrimoxazole + bêtalactamines | 19                 | 4,84            |
| Aminoside+ Bêtalactamine       | 3                  | 0,76            |
| Aminoside + cotrimoxazole      | 2                  | 0,51            |
| Aminosides + quinolones        | 1                  | 0,25            |
| Aminosides + Nitroxoline       | 1                  | 0,25            |
| Aminosides + Cyclines          | 1                  | 0,25            |
| Cyclines + Nitroxolines        | 1                  | 0,25            |
| <b>TOTAL</b>                   | <b>126</b>         | <b>32,14</b>    |

De ce tableau, il ressort que les quinolones ont été vendues 3 fois dont une association et le taux de vente est de 0,76 %.

#### 4.3.3.4. Quinolones : posologies et origines : Tableau n°27

La posologie de l'acide pipémidique (200 mg), pour un adulte normal est de 800 mg/24 h/V.O.

Cependant, au cours de ce stage officinal, nous avons remarqué une prescription de 1200 mg/24h, dose qui nous semble un peu élevée.

Il faut également signaler que nous n'avons recensé aucune vente sans ordonnance, ce qui amène à penser que les quinolones ne font pas encore l'objet d'automédication.

Par ailleurs, en comparant ces données à celles obtenues à l'officine du Point-G, nous pouvons dire que cette automédication est beaucoup marquée en ville (13,86 %) qu'au Point-G (4,39 %).

| Quinolones               | Posologies                                    | Origines  |
|--------------------------|---|---|
| Acide Pipémidique 200 mg | 2 comp. matin<br>2 comp. midi<br>2 comp. soir | H.P.G.  |
| Acide Pipémidique 400 mg | 1 comp. matin<br>1 comp. soir                 | INPS CMIE   |
| Acide oxolinique 750 mg  | 1 comp. 3 fois/jour                           | centre de santé Bayaba<br>arrondissement de Kou-<br>rouba |

**QUATRIEME PARTIE :**  
**CONCLUSIONS**

Au cours de cette étude, nous avons eu à l'urologie de l'HPG 316 malades au total, dont 138 malades hospitalisés et 176 malades externes.

La pathologie la plus fréquente est la prostatite avec 26,58 % suivi des infections urinaires avec 24,02 % et l'adénome de la prostate avec 18,35 %

Dans le traitement de ces pathologies de l'appareil urinaire, les quinolones occupent une place de choix.

Les plus utilisées sont : Norfloxacin 39,02 %, ofloxacin 21,95 %, acide pipémidique 29,26 %, Péfloxacin 5,69 % et l'acide Nalidixique 4,6 %.

Dans certains cas (26,01 %), ces quinolones ont été utilisées sans les résultats de l'antibiogramme. Même dans ces cas, les résultats ont été satisfaisants puisqu'aucun échec n'a été enregistré.

Nous avons eu aussi des associations de quinolones avec d'autres antibiotiques, (cyclines 1,05 % et phénicol 0,35 %) ce qui ne colle pas avec les données de la littérature car il semble qu'il existe un certain antagonisme entre les quinolones et ces antibiotiques.

Les effets secondaires constatés sont d'origine gastro-intestinale (nausée, vomissements, et diarrhée) avec 3,25 % et des réactions cutanées (prurit surtout).

Au niveau du service de bactériologie de l'INRSP, les échantillons provenaient le plus souvent de l'HGT (40,64 %).

Nous avons eu 1 454 ECBU, parmi lesquels 140 étaient positifs. Le germe prédominant est l'E. coli 52,14 %.

Nous avons constatés également que les bacilles Gram (-) à l'exception du bacille pyocyanique, le cocci Gram (+) et le gonocoque, sont sensibles à l'acide Nalidixique.

Pour les prélèvements urétraux, les liquides prostatiques et les spermes, nous avons le gonocoque et les cocci Gram (+), qui sont les plus fréquents.

Au niveau des officines, nous avons 6 quinolones commercialisées : acide Nalidixique, acide pipémidique, acide oxolinique, Norfloxacin, ofloxacin, Péfloxacin.

Au cours du stage nous avons constaté une faible vente des quinolones avec un pourcentage de 1,45 %. Cela est dû au faible pouvoir d'achat de la population et au coût très élevé des quinolones.

C'est l'acide pipémidique qui est le plus vendu avec (0,49 %). A travers les achats de médicaments sans ordonnances, nous avons constaté que les quinolones ont

échappé à l'automédication qui est un facteur très important dans le phénomène de résistance aux quinolones.

Nous avons remarqué au cours de ce stage une augmentation de posologie (avec 0,25 % ) qui peut avoir des conséquences graves (c'est-à-dire manifestation des effets indésirables).

Au terme de ces travaux, les recommandations suivantes s'imposent :

**1. au niveau du laboratoire de bactériologie :**

Il faut que le laboratoire de bactériologie soit équipé de :

- disques d'antibiotique suffisants de toutes les familles,
- milieux de culture pour l'ensemencement, l'isolement et l'anti-biogramme.

En plus, les techniciens du laboratoire doivent insister sur l'importance de la technique de l'examen cyto-bactériologique des urines et la qualité des conditions de prélèvement de l'examen et d'interprétation des résultats.

**2. Au niveau du service de l'urologie de l'HPG :**

- plus de sollicitation du laboratoire de bactériologie par les médecins,
- présence d'un ou de deux pharmaciens dans l'équipe médicale au niveau de chaque service des hôpitaux,
- implication du pharmacien dans les activités des services cliniques,
- faire des prélèvements avant le traitement,
- conseiller la population d'éviter l'automédication notamment en antibiothérapie
- utiliser des antibiotiques à bon escient (en tenant compte des propriétés pharmacocineutiques, des biotransformations, des incidents et accidents, des contre-indications, etc),
- donner de préférence aux antibiotiques à spectre étroit dans l'antibiothérapie de dissuasion,

**3. Au niveau des officines :**

Il faut

- la présence du pharmacien dans son officine,
- l'application de la législation et de la déontologie dans les pharmacies.

**CINQUIEME PARTIE**  
**BIBLIOGRAPHIE**

1 - ADJIMA (K.E)

L'infection urinaire de l'enfant en pédiatrie générale.

(A propos de 508 cas).

thèse Med. Dakar 1980

2 - Anderson E.E., Anderson B.J., Nashold B. S.A.

- Childhood complications of nalidixic acid-JAMA, 1971, 216, 1023 - 1024;

3 - Antoine (B), MOULONGUET (A)

Manuel des Maladies des reins et des voies urinaires.

Masson 65 - 70

4 - Azèle Ferron

Bactériologie Médicale à l'usage des étudiants en Médecine 11<sup>e</sup> édition

Pour les Professeurs et Maîtres de conférences de Microbiologie Médicale -  
591,693,694) (711,713, 715, 716).

- Bailley R.R., Kirk J.A., Peddic B.A. - Norfloxacin

induced rheumatic disease. N.Z. Med. J., 1983, 96, 590;

- B. Rouveix et B. Paugon.

Pharmacologie clinique base de la thérapeutique

Publié par J. - P. GIROUD, G. Mathé, G. MEYNIEL et C. ADVENIER,

- M. BENOIST, P. DUCHENE - MARULLAZ, A - ESCOUSSE,

- F GIUDICELLI, J. - L. IMBS, P. LAPALUS, P. LOISEAU, J. - L.  
MONSTASTRUC, A - PHILIPPON, D. REGOLI, P. SIMON, J. - P. - TILLEMENT ;  
73, 1474, 1478 -

Bertoloni A., Castelli M., Genedani S., Garuti M.

Trimethoprim en hautes concentrations : l'activité antibactérienne de l'acide nalidixique et de l'acide oxolinique favorise l'émergence de la résistance. *Experientia*, 1980, 36, 243 - 244

Bourguignon C.J., Levitt M., Sternglanz R. - Studies on the mechanism of action of nalidixic acid. *Antimicrob. Agents Chemother* ; 1973, 4, 479, 486.

Brumfitt W., Pursell R. - Observations on bacterial sensitivities to nalidixic acid and nalidixic acid. *Postgrad. Med. J.*, 1972, 47, 16-18;

10 - Buré A., Desplacés N., Paugon B., Dournon E., - In vitro activity of ciprofloxacin, péfloxacin and ofloxacin against legionella. In : 14 th International congress of chemotherapy, Kyoto, 1985. Abs tract n° P. 37-74.

11 - Burman L. G. - Apparent absence of transferable résistance to nalidixic acid in pathologie Gram-négative bacterio. J. Antimicrob. Chemother 1977, 3, 509 - 514.

12 - Chalo feyuk R., Curcier H. - Etude de l'activité de l'acide nalidixique sur 3 186 souches de bacilles Gram négatif. Application au traitement des infections urinaires - Press med., 1969, 77, 1763 - 1764.

13 - Cough A., Barsoum N. J., Mitchell L. - Juvenile canine drug - induced arthropathy : clinico-pathological studies on articular lesions caused by oxolinic and pipémidie acid. Toxicol. appl Pharmacol., 1979, 27, 181 - 188.

14 - Crumplin G. C., Smith J. T. - Nalidixic acid., and antibacteria parradox antimicrob. Agents chemother., 1975, 8 251 - 261;

15 - DIALL (Mahmoudou Gouro). - Activité antibactérienne comparée de trois quinolones (acide nalidixique, pefloxacine, ciprofloxacine) sur 423 souches bactériennes isolées au Mali. - thèse pharmacie : Bamako ; 1979 ; n° 19;

16 - Doumbia Bakary Lamine

L'approvisionnement en produits pharmaceutiques de l'hôpital du Point-G en 1987/Doumbia Bakary Lamine - Bko, ENMP, 1988 - 8 - 14.

17 - Dournon E., Rajagopalan P., Pocidalo J. J., vilde J. L.

- Péfloxacin for treatment of expermental legionellosis. In : 14 th Internatinal congress of chemothrapy, Kysto, 1985.

Abstract n° 3 - 85 - 11

18 - F. Bellido et ACOMETTA

. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques.

Michel schok Deret et Collaborateurs. 745

19 Ferry N., GUOSINAUD G., Poz et N., Zech P. Y.,

Sassard J. - Nalidixic acid kinetics after single and repeated oral doses. clin. pharmacol. ther, 1981, 29, 6 95 - 6 98-

- 20 - Gaillard M. C., Joure - Bestagne M. H., Redor F., Joughard J. - effets indésirables neurologiques des quinolones antibactériennes urinaires. *thérapie*, 1982, 37, 481 - 487.
- 21 - Gleckman R., Alvarez S., Joubert D. W. - Drug therapy reviews : nalidixic acid. *am. J. Hosp. pharm*, 1979, 36, 1071 - 1073.
- 22 - Goudon R. C., steveus L. I., Edmiston C. E., Mohan K.  
- Comparative in vitro studies of cinoxacin, nalidixic acid and oxolinic acid. *Antimicrob. Agents chemother.*, 1976, 10, 918 - 920.
- 23 - Goulon M., Shorty en G. Tancrede C., Nouaihat F., Babinet P., Raphael J. C., - septicemies à bacille Gram négatif. Résultats du traitement de 31 septicemie à bacilles Gram négatif par l'acide nalidixique intraveineux. *Nouv. Press méd.*, 1975, 4, 13 - 16.
- 24 - Gutman L., Williamson R., Moreau N., Kitzis M. D., Collatz E., Acar J. F., Goldstein F. W. - Gross-resistance to nalidixic acid, trimethoprim, and chloramphénicol associated with alterations in outer membrane Protéins of *Klebsiella*, *Enterobacter*, and *serratia* *J. infect. Dis.*, 1985, 15, 501, 507.
- 25 - House M. W., Wood T. H - *Ecolikis* mutants resistant to nalidixic acid : genetic mapping and dominance studie *J. Bactériol.*, 1965, 99, 238 - 241.
- 26 - Hannedache T., Godin M., Fillastre J. P. - Les effets secondaires des médicaments utilisés pour le traitement des infections urinaires *thérapie*, 1983, 38, 281 - 293.
- 27 - Höffen G., Borner K., Glatzel P. D. - Reduced enteral administration of ciprofloxacin in the presence of antacids. *Eur. J. clin. Microbial.*, 1984, 4, 345, - 348.
- 28 - Inoue S., Ohne T., Yamagishi J., Nakarumas., Shimizu M. - Mode of in complete Gross resistance Among pipedemic, piromidic and nalidixic acid. *Antimicrob. Agents chemother.* 1975, 14, 240 - 245.
- 29 - J. GUIBERT et J. F ACAR  
*Pharmacologie des concepts Fondamentaux aux applications thérapeutiques.*  
Michel Schorderet et collaborateurs 741, 746.
- 30 - Lee Chao - Nalidix acid induced protéin alteration in *E. coli* *antimicrob. Agents chemother.*, 1997, 11, 167 - 170.

31 - Lesher C. Y., Froelich E. J., Gruet M. D., Bailey J. H., R. P. - 1,8 naphthyridine derivatives ; a new class of chemotherapeutic agents. J. med - pharm. Chem., 1962, 5, 1063 - 1065.

32 - L. Monti

J. Pharm. Belg. 1989 , 2 92 - 301

Les nouvelles quinolones : ( 298 - 299).

33 - M. Micond\* (Moderateur)

P. Leophonte, P. Gehanno, D. Peyrannond. G. Remy (Participant)

Entretien de Bichat tables Rondes 25 Sept 1989;

"Apport des fluoroquinolones, une nouvelle famille d'antibiotiques" 1, 2, 3, 4.

35 - Moudell W., Neu H.C. - In vitro activity of CI - 934, a new quinolone compared with that of other quinolones other antimicrobial agents. Antimicrob. Agents chemother, 1985, 29, 852 - 857.

36 - Mechesney E. W., Froelich E. J., Lesher G. Y. Gain A.V.R., Rosi D. - Absorption, excretion and metabolism of a new antibacterial Agent, nalidixic acid - Toxicol - Appl Pharmacol., 1964, 6, 292 - 309.

37 - Meyrier A., Kourilisky O., Montay G., Leverage R. - utilisation de l'acide pipédimique comme antibiotique chez l'insuffisant rénal-cinétique des concentrations sériques et urinaires. Pathol-Biol., 1979., 27, 181 - 188.

38 - Michel J., Luboshitz Kir., Sacks T. - Bactericidal effet of combinaison of nalidixic acid and various antibiotics Enterobacteriaceae. Antimicrob. Agents Chemother., 1973, 4, 201 - 204.

39 - Mora M., Mora M. - Acide oxolinique. Concentrations minimales inhibitrices sur 516 souches bactériennes comparaison avec l'acide nalidixique et le nibiol Méd. Mal. infect. 1975, 5, 398 - 399.

40 - Roupas A., Piguet J. D. - Sensibilité aux antibiotiques des 2081 souches bactériennes isolées d'infections urinaires.

Etude critique et proposition de traitements. Schweiz Med. Wocheuschr, 1969, 98, 2028 - 2016.

41 - Salem A. R., Jackson D. D., Mc Fadjean J. A. - An investigation of interactions between metronidazole and other antibacteriol agents. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1975, 1, 387 - 390.

42 - Sanders C. C., Sanders W. E., Coering R. V., Wernet V.

- Selection of multiple antibiotique resistance by quinolones, B-lactams, and aminoglycosides with spécial references to cross - resistance between unrelated druy classes - *Antimicrob Agents chemother.*, 1984, 26, 797 - 801.

43 - Schortgen G., Tancrede C., Eveleigh M. C., Nerdey R. - l'acide nalidixique dans le traitement des infections sévères à germes Gram négatifs. In : Goulon M., Rapin M. *Réanimation et Médecine d'urgence*, 1972. PP. 321-352 Paris, Expansion scientifique Française, 1973.

44 - Shimada Y., Youmaji T., Veda Y., Uchida H., 14 kusajima H., Irikura T. - Machinism of renal excretion of AM - 715 (norfloxacin) a new quinolone carboxylic acid derivatives, in rabbits, doys and humaus *Antimicrob. Agent chemother.*, 1983, 23, 1 - 7.

45 - Shisnizu M., Nakamuras, Tkase Y., Kurobe N. - Pipedimic acid : absorption, distribution and excretion. *Antimicrob. Agents chemother.*, 1975, 7, 441 - 446.

46 - Shimizu M., Takase Y., Nakamura S., Katak H., Minami A., Nakatak., Inoue S et Coll - Pipedimic acid, a new antibacteriol agent active against *Pseudomonas aeruginisa* : in vitro properties - *Antimicrob. Agents chemother.*, 1975, 8, 132 - 138.

47 - Soussy C. J., Thibault M., Kitzis M. D., Acar J. 15-F., Duval J., Chabbert Y. A. - activité antibactérienne comparée de six quinolones. *Ann. Microbiol (Paris)* 1977, 1283, 19 - 33.

48 - Stamey T.A., Bragonje J. - Resistance to nalidixic acid A misconception due to undrdosage. *JAMA*, 1976, 236, 1855 - 1860.

49 - Stamey T. A., Nemoy N. J., Higgins M. - the clinical use of nalidixic acid a review and some observation *Invest - Urol.*, 1969, 6, 582 - 287.

50 - Sugino A., Pelbler C. L. KRENSER K. N., Cozzarelli N. R., - Mechanism of action of nalidixic acid : purification of E. coli nal.-H-geae product and its relation ship to DNA gyrase and a moeel mickint. Closing enzyme Proc. Nath A cad. sci, 1977, 7 A, 4767 - 4771.

51 - Swanson B. N., Boppana V. K., Vlasses P.H., Rotmensch H. H., Ferguson B. N.  
- Norfloxacin disposition after sequentially increasiny and doses - antimicrob-Agents chemother., 1983, 23, 284-288.

52 - Tafani O., Mazzoli M., landin G., Alterini B. - Fatalacute immune hemalytic anoremia caused by nalidixic acid Br. med - J., 1982, 282, 285, 936 - 937.

53 - Thabaut A., Durosoir J. L. - Activité antibactérienne comparée in vitro de la péfloxacine (1589 R. B), de l'acide nalidixique, de l'acide pipémidique et de la fluméquine Pathol. Biol. , 1982, 30, 394 - 397

54 - Thabaut A., Koumaré B., Soussy C. J., Duval J.,  
- Relations Structure-activité dans le groupe des quinolones : étude de l'activité antibactérienne de deux nouveaux composés Am. Microbiol., 1981, 132A, 267 - 281.

55 - 88-P-21 Touré Fatoumata Baba  
Etude cyto bactériologique des infections urinaires à Bamako  
1984 - 1988. (à propos de 24.595 prélèvement)/Touré Fatoumata Baba - Bamako, ENMP, 1988 - 124 P (thèse pharmacie)

56 Vachon F., Coquin Y., Daoudal P., Mannel C., Gibert C.  
- Nécrose épidermique aiguë due à l'acide pipémidique. Nour. Presse méd., 1977, 6, 1232

57 - Van Cackenbergh D. L., Pattyn S. R. - In vitro activity of ciprofloxacin compared with those of other new fluornatel piperazinyl - substituted quinolone derivatives. Antimicrob Agents chemother., 1984, 25, 518-521.

58 - Wijnouds W. J. A. Vee T. B., Van Herwaarben C.L.A.  
- The influence of quinolone derivatives on the Oprylline clearance Br. J. Clin. pharmacol., 1966, 22, 677-683.

59 - Wolf M., Paugon B., Regnier B., Daldon C., N' Kan M., Vachon F. - Penetration of pefloxacin in to cerebrospinal fluid of pawith meningitidis - Antimicrob. Àgents Chemother., 1984, 26, 289-291.

## **SIXIEME PARTIE**

### **ANNEXES**

**Présentation de la fiche de consultation**

|                            |                             |
|----------------------------|-----------------------------|
| H.P.G                      |                             |
| Bamako                     |                             |
| Tél 22 - 50 - 02 - 50 - 03 | N°.....                     |
| Service.....               |                             |
| Nom.....Prénom.....        | Age.....                    |
| .                          |                             |
| Profession.....Sexe.....   | .....                       |
| .                          |                             |
| Adresse.....               |                             |
| C o n t a c t              | à Nationalité Malienne..... |
| Bamako.....                |                             |
| Medecin traitant.....      |                             |
| Ethnie.....                |                             |
| .                          |                             |
| Date                       | Observations et traitements |

**Valeur normale de quelques constantes biologiques :**

glycémie : N = 3,9 - 5,55 mmol/l  
azotémie : N = 2,5 - 7,5 mmol/l  
créatinine : N =  $90 \pm 15$  umol/l

**Les renseignements cliniques observés sont très variés :**

- Cystite
- Gouttes matinales, Dysurie,
- Douleur abdominale
- Urines troubles,
- HTA,
- Stérilité II
- Hypothermie,
- Douleur pelvienne et pollakyurie,
- Grossesse,
- Infection uréthrogénital, contrôle après traitement,
- Polyurie,
- Vaginite + Bilharziose,
- Urticaire généralisée,
- Douleur hypogastrique,
- Bilan de santé,
- Cervicite,
- Pyonéphrite,
- Prostatite,
- Toux, douleur thoracique, abdominale et palpitation,
- Douleur à la miction,
- Urétrite chronique,
- Douleur lombaire droite,
- 0,3 g d'albumine dans les urines chez une femme enceinte,
- Trouble du cycle,
- Annexite bilatérale,
- Etat fébrile,
- Salpingite,
- Dysurie après rupture vésicale,
- Hepatosplénomégalie (hématurie terminale),
- Stérilité I,
- Etat de choc,
- Oligospermie sévère,
- Céphalée, vertige,
- Hydronéphrose,
- Petite douleur intime au niveau du petit bassin,
- Cedence du visage,
- Hypereosinophilie,
- Tumeur de Burkite,
- Epididymite bilatérale.

**NOM** Goundourou **PRENOM** Bakoroba

**TITRE DE LA THESE** " A propos de l'intérêt des quinolones dans le traitement des infections urinaires : cas du service d'urologie de l'Hôpital du Point G".

**ANNEE** : 1991 - 1992

**VILLE DE SOUTENANCE:** BAMAKO

**PAYS D'ORIGINE** : MALI

**LIEU DE DEPOT** : BIBLIOTHEQUE Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie

**SECTEUR D'INTERET** : Pharmacie clinique

**RESUME** Au cours de cette étude, nous avons eu à l'urologie de l'HPG 316 malades au total, dont 138 malades hospitalisés et 176 malades externes.  
Les infections urinaires sont les plus fréquentes avec 50,61 % suivies de l'adénome de la prostate avec 18,35 %.  
Dans le traitement de ces pathologies de l'appareil urinaire, les quinolones occupent une place de choix.  
Les plus utilisées sont : Norfloxacin 39,02 %, Ofloxacin 21,95 %, acide pipémidique 29,26 %, Péfloxacin 5,69 % et l'acide Nalidixique 4,6 %.  
Les effets secondaires constatés sont d'origine gastro-intestinale (nausée, vomissements et diarrhée), avec 3,25 % et des réactions cutanées (prurit surtout).  
Au niveau du service de bactériologie de l'INRSP, vous avons eu 1 454 ECBU, parmi lesquels 140 étaient positifs. Le germe dominant est l'E. coli 52,14 %.  
Nous avons constatés également que les bacilles Gram (-) à l'exception du bacille pyocyanique, le cocci Gram (+) et le gonocoque sont sensibles à l'acide Nalidixique.  
Dans les officines, nous avons 6 quinolones commercialisées : acide Nalidixique, acide pipémidique, acide oxolinique, Norfloxacin, Ofloxacin, Péfloxacin.  
Au cours de stage nous avons constaté une faible vente des quinolones avec un pourcentage de 1,45 %. Cette est due au faible pouvoir d'achat de la population et au coût très élevé des quinolones.

**(6) MOTS CLES** : quinolones, infections urinaires, pathologies urologiques, Bactériologie, officines, intérêts thérapeutiques.