



HAL
open science

Antibiorésistance en Afrique de l'ouest : émergence, luttes et enjeux

Lucie Guillaumy

► **To cite this version:**

Lucie Guillaumy. Antibiorésistance en Afrique de l'ouest : émergence, luttes et enjeux. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04643328

HAL Id: dumas-04643328

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04643328>

Submitted on 10 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 5 JUILLET 2024

PAR

MME GUILLAUMY LUCIE

Née le 23 juin 1998 à Aix en Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Antibiorésistance en Afrique de l'ouest : émergence, luttes et enjeux

JURY :

Président : Dr Isabelle PAGNIER

Membres : Dr Fadi BITTAR
Dr Rana MOURRA
Dr Véronique ROUX

27 Boulevard Jean Moulin –
13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax
: 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE
PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra
PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique
ANDRIEU Mme
Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise
DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMARCHELIER
M. Mathieu CERINOCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. Duje BURIC
M. Pascal PRINDERRECHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALEMme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIASCHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)
--

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUESMme Haïfa LAYACHI RAHABI
M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT
ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE
SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE
CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

**CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA
FACULTE**

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

Remerciements :

Je souhaite avant tout remercier mon directeur de thèse, Dr Fadi BITTAR, pour sa supervision et son aide dans la rédaction de ce travail et la pour la préparation de cette soutenance.

Je tiens également à remercier les membres de mon jury, Dr Véronique ROUX ainsi que Dr Isabelle PAGNIER pour avoir accepté de présider ce jury.

Enfin je souhaite remercier Rana MOURRA pour son soutien et son aide au cours de ma période d'apprentissage. Je te remercie pour m'avoir fait confiance quant aux missions que tu m'as confiées, de m'avoir donné confiance en mon travail en me donnant l'opportunité de sortir toujours plus de ma zone de confiance. Mon alternance aurait été beaucoup moins enrichissante tant sur le côté professionnel que personnel si tu n'avais pas été ma tutrice.

A l'équipe des Opérations - Habib, Andréa, Shaoyang, Clément et Mathilde - et à la direction Export pour leur accueil au sein de l'équipe.

A l'équipe de la pharmacie des Deux Ormes à Aix en Provence, dans laquelle j'ai passé deux merveilleux étés à travailler à vos côtés. Je vous remercie de m'avoir fait confiance et d'avoir pris le temps de me former.

A mes parents pour avoir toujours cru en mes projets, pour leurs accompagnements, leurs réconforts et leurs patiences qui ont permis la réalisation de ce projet.

A ma maman

A mon papa

A mon frère - Tristan - pour son soutien depuis des années, et à ma belle-sœur - Axel-Amélie - pour son aide et sa bienveillance.

Je souhaite également remercier Camille, mon binôme de TP, pour son aide au cours de nos années d'étude et plus particulièrement lors de nos premiers TP, pour sa bienveillance et son soutien.

Lise ma copine d'indus, j'ai passé grâce à toi une très bonne 5A, je te remercie pour ton soutien lors de nos longues heures à la recherche du stage.

Ma famille présente aujourd'hui mes oncles Jérôme et Olivier, mes tantes, Claire, Lorraine et Delphine, mes cousins et cousines Baptiste, Prune et Mahault, mes Grands-Parents, mon parrain Pierre-Eloi et ma marraine Sophie. Je vous remercie d'avoir été présente tout au long de mon parcours et de me faire l'honneur d'être présent aujourd'hui.

Et à ceux qui aurait du être présent, à ma tante Bénédicte, qui m'a aider dans mes réflexions professionnel. Je te remercie pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble et pour tes nombreux conseils.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Résumé :

L'Afrique de l'Ouest est la région du globe comportant l'une des prévalences à la résistance aux antibiotiques parmi les plus élevées au monde avec environ 250 000 décès par an associés aux résistances et un taux de mortalité de 27,3 décès pour 100 000. L'Afrique de l'Ouest est une large région couvrant la partie occidentale de l'Afrique subsaharienne et comprend les pays au nord du golfe de Guinée jusqu'au fleuve Sénégal, les pays du bassin du Niger et les pays de l'arrière-pays Sahélien.

La résistance aux antibiotiques résulte de facteurs mondiaux comme la consommation excessive d'antibiotiques, ainsi que de causes spécifiques à cette région du monde comme le manque de professionnels de santé, ou des problèmes de disponibilités et d'accès aux médicaments.

Cependant la problématique de l'antibiorésistance est prise en charge au niveau global comme régional avec la mise en place de plan d'action mondiaux basé sur les recommandations faites par les sociétés savantes et les organismes mondiaux.

Abstract :

West Africa is a region with one of the highest prevalence of antibiotic resistance in the world, with around 250,000 deaths per year associated with resistance, and a mortality rate of 27.3 deaths per 100,000. West Africa is a broad region covering the western part of sub-Saharan Africa and includes countries north of the Gulf of Guinea to the Senegal River, the countries of the Niger Basin and the countries of the Sahelian hinterland.

Antibiotic resistance results from global factors, such as excessive antibiotic consumption, as well as from other causes related to this region of the world, such as a lack of healthcare professionals, or problems of drug availability and access.

However, the problem of antibiotic resistance is being tackled at both global and regional levels, with the implementation of global action plans based on recommendations made by learned societies and world organizations.

Table des matières

I) Introduction	14
II) Introduction aux bactéries	16
A) Structure commune	16
1) Paroi	16
2) Membrane cytoplasmique	20
3) Plasmides	20
4) Nucléoïde	20
5) ADN bactérien et surenroulement	21
6) Ribosomes	21
B) Classification bactérienne	23
C) Reproduction et croissance bactérienne	25
1) Reproduction	25
2) Croissance bactérienne	25
3) Condition favorable à la croissance	26
D) Transfert de gènes	28
1) Transformation	28
2) Transduction	29
3) Conjugaison	30
E) Facteur de pathogénicité	31
1) Facteurs d'adhérence	31
2) Capsule	32
3) Enzymes	32
4) Toxines	32
5) Biofilm	32
6) Autres facteurs	32
III) Mécanisme d'action et d'antibiorésistance des principales classes d'antibiotiques	34
A) Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (inhibition de la synthèse des peptidoglycanes)	35
1) Les bêta-lactamines	35
2) Fosfomycines	38
3) Glycopeptides	39
B) Désorganisation de la membrane bactérienne	41
1) Polymyxine	41
2) Lipopeptides	42
C) Inhibition de la synthèse protéique	43
1) Action sur la sous unité 30 S	43
2) Action sur la sous unité 50 S	44
D) Action sur la synthèse de l'ADN	46
1) Inhibition de la réplication	46
2) Inhibition de la transcription	49

3) Inhibition de la synthèse	49
IV) États des lieux des prescriptions et des résistances	52
A) Etats des lieux des prescriptions	52
B) Prévalences des principales résistances en Afrique de l'ouest	54
1) Entérobactérie productrice de bêta lactamases à spectre élargie	54
2) Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes	57
3) Staphylocoque résistant à la méticilline	58
V) Causes	60
A) Sous-développement de la région	61
1) Condition socio-économique	61
2) Infrastructure de santé	70
3) Professionnels de santé	72
B) Contrôle de la filière pharmaceutique	74
1) Réglementation	74
2) Disponibilité et accessibilité aux médicaments	76
3) Qualité des médicaments	77
4) Importance de la médecine traditionnelle	79
C) Usage vétérinaire	80
1) Etat des lieux des antibiotiques utilisés	80
1) Solution pour les élevages	81
2) Risque du mésusage des antibiotiques au niveau vétérinaire	82
VI) Moyen de lutte	83
A) Moyen de lutte au niveau mondial	83
1) Plan d'action mondial de l'OMS	83
2) Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)	86
3) Approche One health	89
B) Moyen de lutte à l'échelle régionale	91
1) Projet SARA (Surveillance de l'antibiorésistance en Afrique)	91
2) Initiative de Bamako	92
3) Antibioclic	93
C) Moyen de lutte à l'échelle nationale	95
1) Togo - Projet One health	95
2) Mali - Plan d'action national de lutte contre la résistance aux antimicrobiens	96
3) Sénégal	98
4) Nigéria	101
VI) Conclusion	104
VII) Bibliographie	106
VII) Annexe	111
SERMENT DE GALIEN	113

I) Introduction

L'Afrique de l'Ouest est une large région couvrant la partie occidentale de l'Afrique subsaharienne et comprend les pays au nord du golfe de Guinée jusqu'au fleuve Sénégal, les pays du bassin du Niger et les pays de l'arrière-pays Sahélien.

Selon l'étude "Charge mondiale de la résistance bactérienne aux antimicrobiens dans 204 pays et territoires en 2019 : une analyse pour l'étude sur la charge mondiale de morbidité" publié par The Lancet ; 1,27 millions de décès sont dus aux résistances microbiennes en une seule année dans le monde et il est estimé que d'ici 2050 la résistance aux antibiotiques sera responsable d'environ 10 millions de décès par an. ⁽¹⁾

L'Afrique de l'Ouest est l'une des régions du monde présentant le plus fort taux de résistances aux antibiotiques. En effet 255 000 décès sont dus à la résistance microbienne en une seule année en Afrique, de plus le taux de mortalité tous âges confondus lié à la résistance aux antibiotiques est de 27,3 décès pour 100 000 en Afrique subsaharienne (la plus élevé du monde) contre 6,5 décès pour 100 000 en Australie (la plus faible du monde).

Cette antibiorésistance résulte de facteurs existants au niveau mondial comme la consommation excessive d'antibiotiques, ainsi que de causes spécifiques à cette région du monde.

L'objectif de ce travail est d'étudier les facteurs spécifiques à la région dans l'émergence des résistances aux antibiotiques, le risque pour les populations locales et mondiale ainsi que les moyens de lutte mis en place à différentes échelles.

Dans ce but, nous dresserons d'abord un état des lieux de nos connaissances sur les bactéries et les mécanismes de leur action pathogène, avant de nous intéresser aux antibiotiques et aux résistances que les bactéries peuvent développer.

Puis nous ferons un état des lieux de la prévalence des résistances les plus communes en Afrique de l'Ouest ainsi qu'une étude des antibiotiques les plus utilisés dans la région en se basant sur le nombre d'unités vendues au cours de l'année écoulée.

Nous mettrons ensuite en lumière les différentes causes spécifiques à la région pouvant être à l'origine de l'émergence et de la diffusion de résistance.

Nous concluons par un état des lieux des politiques ayant été mises en place à l'échelle mondiale, régionale et nationale pour lutter contre les résistances.

II) Introduction aux bactéries

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires dépourvus de noyau (procaryote). Elles sont de morphologie variable mais présentent des caractéristiques propres et mesurent entre 1 à 10 μ m de long et 1 à 2 μ m de diamètre. (2)

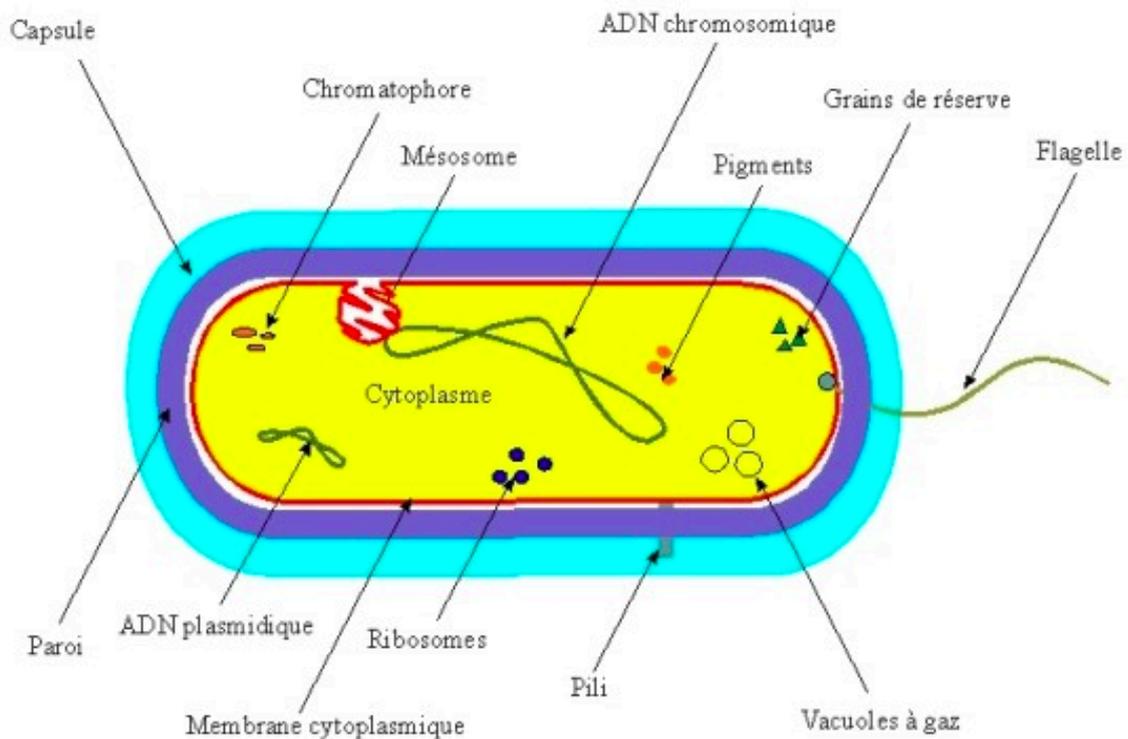


Schéma d'une bactérie

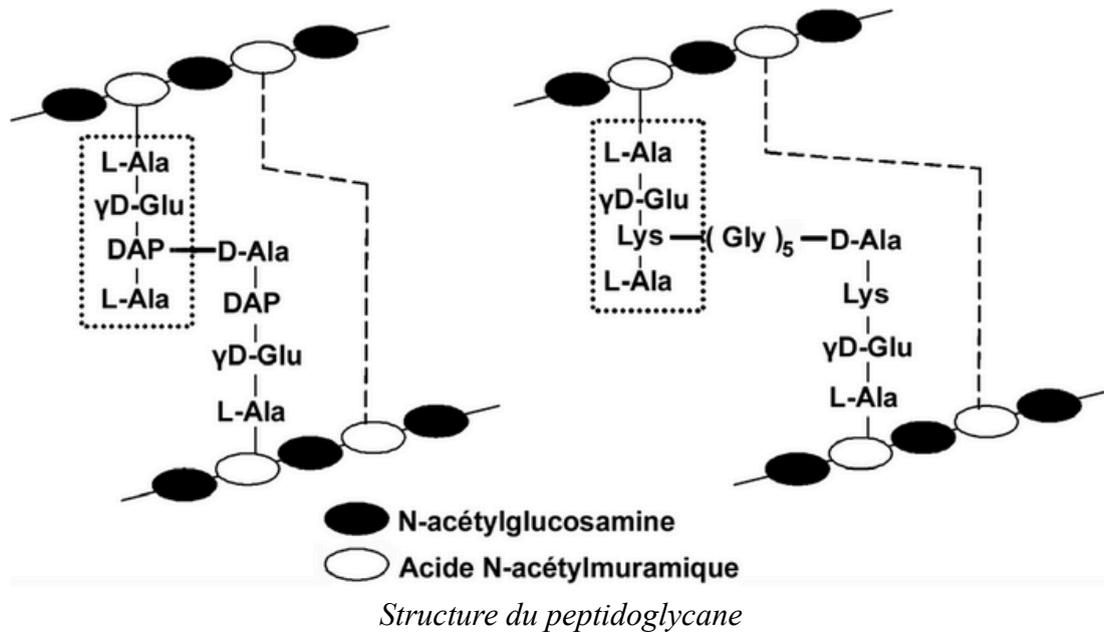
A) Structure commune

1) Paroi

La paroi est une enveloppe rigide entourant la bactérie qui la protège des variations de pressions osmotiques (5 à 20 atmosphères) permettant d'assurer son intégrité, la paroi est également responsable de la forme de la bactérie. Il s'agit d'une partie commune à toutes les bactéries à l'exception des mycoplasmes.

Le type de paroi permet de classer les bactéries en deux catégories: Gram + ou Gram -, ce classement a une importance particulière dans le choix du traitement associé puisque des résistances naturelles peuvent avoir lieu en fonction du type de paroi. (3)

a) *Peptidoglycane*



Le peptidoglycane est un polymère complexe constitué de deux parties :

- Partie glucidique : le polysaccharide composé d'une alternance de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique.
- Partie peptidique : chaîne peptidique composé de quatre acides aminés (tétra peptide). Les tétra peptides (cadre pointillé) sont reliés entre eux par un pont interpeptidique (liaison directe) entre l'avant dernier acide aminé d'une chaîne et le résidu terminal d'une autre. (4)

b) *Paroi bactérienne chez les Gram +*

Les bactéries gram + présentent une paroi donc le peptidoglycane est le constituant majeur, en effet pour ce type de micro-organisme il représente environ 90% de la paroi.

La paroi est également constituée d'acide teichoïque enchâssé dans le réseau de peptidoglycane. Les acides lipoteichoïques sont insérés dans la membrane cytoplasmique, leur fonction est inconnue mais ils jouent un rôle dans le maintien de la structure de la paroi et permettent de retenir la couleur violette lors de la coloration de Gram.

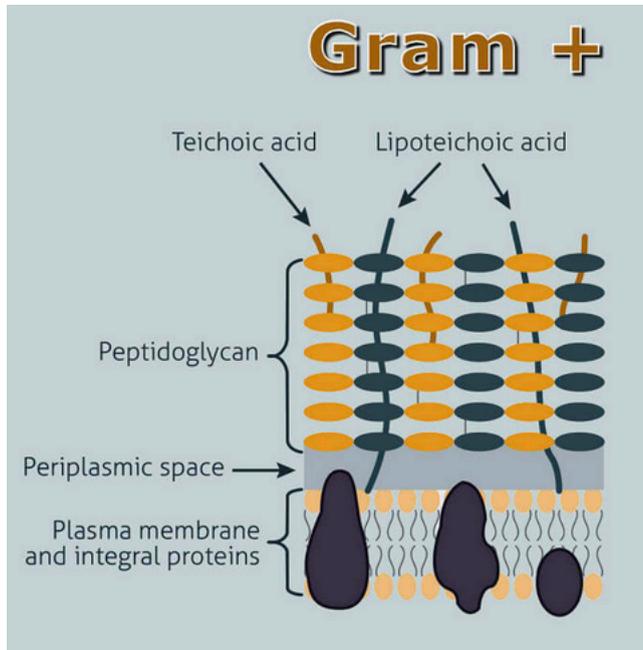


Schéma de la paroi d'une bactérie Gram +

Par ailleurs, la paroi des bactéries Gram positive ne possède pas ou peu de protéine à l'exception de la protéine A pour *Staphylococcus aureus*.

Structure du peptidoglycane : Le résidu lysine remplace le résidu DAP présent dans les bactéries Gram -. Les liaisons inter peptidiques sont assurées par des résidus différents en fonction de l'espèce bactérienne en cause. (5)

c) Paroi bactérienne chez les Gram -

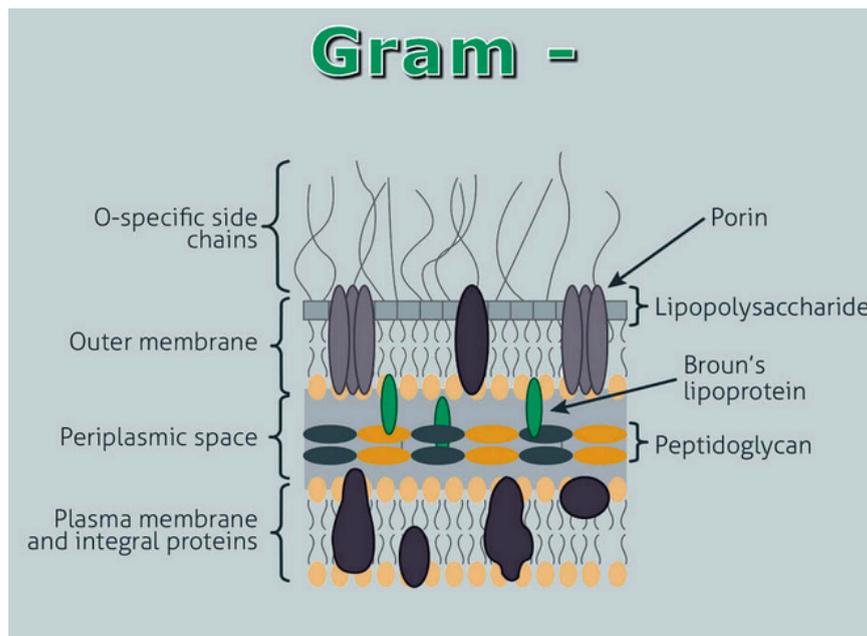


Schéma de la paroi d'une bactérie Gram -

La paroi des bactéries Gram – est beaucoup plus complexe que celle des bactéries Gram +, en effet elle est composée de plusieurs structures comme une fine couche de peptidoglycane, une membrane externe et une couche de lipopolysaccharide.

Peptidoglycane : en couche fine d'une épaisseur d'environ 2,5 nm représente moins de 15% du poids sec de la bactérie. Le tétra peptide possède en troisième position un acide diaminopimélique (DAP), la liaison entre les chaînes peptidiques est directe entre le résidu DAP d'une chaîne et un résidu terminal d'une autre.

Membrane externe : Elle est formée d'une couche de phospholipide intérieur surmonté de lipopolysaccharide.

Lipopolysaccharide : Il s'agit de glycolipide comprenant une région lipidique (lipide A) liée à un corps oligosaccharidique d'une dizaine de sucre. Pour les bactéries de type sauvage, le lipide A est relié à une longue chaîne d'unité oligosaccharidique représentant son principal antigène.

Périplasme : Le périplasme est l'espace situé entre la membrane interne cytoplasmique et la membrane externe chez les bactéries Gram -. Le périplasme est une matrice composée de protéines et d'oligosaccharide. Il est impliqué dans différents processus métaboliques comme le catabolisme et la décomposition des nutriments, la régulation endogène et la réponse aux conditions environnementales.

Plusieurs types de protéines assurent la cohésion de la membrane. Les porines sont les seules structures permettant le transport des composés hydrophiles à travers la membrane, elles sont essentielles dans la nutrition de la bactérie mais également dans l'action des antibiotiques.

La protéine la plus abondante au sein de la membrane est la lipoprotéine de Braun, elle permet de relier la membrane externe et le réseau de peptidoglycane présent dans le périplasme. Les lipoprotéines de Braun sont insérées dans la couche phospholipidique de la membrane grâce à leurs partie lipidique (La partie N-term est une cystéine modifiée par un diglycérade à la place du-SH et d'un résidu d'acide gras à la place du -NH₂), l'autre partie est liée de façon covalente aux peptidoglycanes (La partie C-term est une lysine qui se fixe de façon covalente au 3^{ème} acide aminé de la chaîne latérale du peptidoglycane).(5) (6)

2) Membrane cytoplasmique

La membrane cytoplasmique est une membrane semi perméable enveloppant le cytoplasme dans les cellules procaryotes et eucaryotes. Chez les bactéries, d'une épaisseur d'environ 7 nanomètre, elle est aussi appelée membrane cellulaire ou plasmique et se situe au sein de la paroi cellulaire. Elle joue un rôle essentiel dans la protection de la cellule de son environnement ainsi que dans le transport cellulaire et la transmission de signaux.

La membrane cellulaire des bactéries est composée d'une bicouche phospholipidique incorporant des protéines.(5)

3) Plasmides

Les plasmides sont des fragments d'ADN circulaire double brin (bi caténaire) indépendant du génome bactérien présent dans la plupart des bactéries, ils peuvent être trouvés sous forme de copie unique ou multiples et peuvent porter d'une dizaine à une centaine de gènes; ils doivent obligatoirement être dans une cellule hôte afin de se répliquer.

Les plasmides sont capables de se répliquer de façon indépendante et se transmettent des bactéries mères aux bactéries filles, les plasmides ne sont pas indispensables au métabolisme de la bactérie mais ils portent généralement des avantages sélectifs comme par exemple des gènes responsables de l'antibiorésistance. Ils permettent un transfert horizontal de gènes entre les bactéries et donc la dissémination de gènes permettant un avantage sélectif (facteur de virulence, résistance aux antibiotiques).(7)

4) Nucléoïde

Le nucléoïde est un agglomérat d'ADN composé d'un chromosome bactérien qui contient l'information génétique de la bactérie. Dans les cellules procaryotes telles que les bactéries la molécule d'ADN est unique, généralement circulaire et à double brin ; elle se situe au sein du nucléoïde.

Le nucléoïde est une zone particulière de la cellule procaryote contenant l'ADN bactérien ; il peut être distingué du noyau (cellule eucaryote) par différentes particularités. Premièrement, contrairement à un noyau, le nucléoïde ne possède pas de membrane nucléaire protégeant l'information génétique de la cellule ; permettant ainsi une interaction plus directe avec l'environnement cellulaire. Le nucléoïde est composé en majorité d'ADN (environ 60%) mais également d'autres molécules tel que des ARN messager et des protéines permettant la régulation des gènes et le maintien de sa structure.(6)

5) ADN bactérien et surenroulement

Le génophore (chromosome bactérien) est une molécule d'ADN double brin singulière, circulaire qui porte l'information génétique dans un haploïde formulaire ; il comporte en fonction de l'espèce bactérienne entre 500 miles à plusieurs millions de paires de base, traduisant entre 80 à plusieurs milliers de gènes. Étant donné la taille importante de l'ADN bactérien par rapport à la taille de la cellule, le matériel génétique bactérien présente une organisation compacte facilitée par un supercoiling.

Contrairement au chromosome eucaryote, le génophore ne présente pas de chromatine, il est compacté par un mécanisme de surenroulement faisant appel à des protéines spécifiques permettant d'organiser les molécules d'ADN.

Les mouvements browniens influencent les propriétés de l'ADN bactérien en induisant une courbure conduisant à une condensation de l'ADN sous la forme d'une bobine. Cependant cette première condensation naturelle n'est pas suffisante pour assurer un volume convenable au nucléoïde. Les protéines architecturales assurent dans un deuxième temps la condensation de l'ADN. L'ADN bactérien présente une forme ellipsoïde hélicoïdale avec des régions d'ADN densément compactées alignées le long de son axe. (6)

6) Ribosomes

Les ribosomes sont des organites cytoplasmiques macromoléculaires composés de protéines et d'acides aminés synthétisés par des nucléoles et forment un complexe ribonucléoprotéique. Présent dans les cellules procaryotes et eucaryotes, ils sont responsables de la traduction de

l'ARN messenger permettant la synthèse de toutes les protéines de la cellule à partir des acides aminés contenus dans le cytoplasme.

Les ribosomes procaryotes sont composés de deux sous unités :

- Sous unité 30S : composé de 21 protéines et d'un ARNr 16S qui contient le site de décodage
- Sous unité 50S : composé de 34 protéines et des ARNr 5S et 23S qui possèdent l'activité catalytique de formation de l'activité peptidique.
- Le site A dans lequel vient se fixer l'aminoacyl-ARNt;
- Le site P, où se fixe le peptidyl-ARNt;
- Le site E (pour exit) ou s (pour sortie), à partir duquel l'ARNt libéré de son peptide quitte le ribosome.

La traduction de l'ARN en protéine se déroule en plusieurs étapes :

- Formation du complexe d'initiation : la petite sous-unité ribosomale se fixe sur l'ARNt et se déplace jusqu'à un codon AUG sur le brin d'ARNm qui marque le début de la traduction. L'anticodon de l'ARNt se lie au codon d'initiation de l'ARNm par appariement de base. Enfin le complexe formé par la petite sous unité ribosomale, l'ARNt et l'ARNm se fixe à la grande unité ribosomale ce qui forme le complexe d'initiation.
- Élongation : Le ribosome est constitué de trois zones, le site A, le site P et le site E. Lors de la lecture d'un codon par le ribosome, un ARNt portant un anticodon se fixe au site A, l'acide aminé porté par l'ARNt est inséré dans la chaîne peptidique au niveau du site P. L'ARNt libéré de l'acide aminé passe ensuite au site E où il sera libéré. Lorsqu'un ARNt passe du site A au site P en libérant un acide aminé, le ribosome passe au codon suivant de l'ARNm et appelle un nouvel ARNt.

- Terminaison : La terminaison a lieu lorsqu'un codon stop ou non-sens arrive au niveau du site A qui entraîne l'hydrolyse de la liaison entre la chaîne peptidique et l'ARNt au niveau du site P et libère ainsi la protéine nouvellement formée. (8)(9)

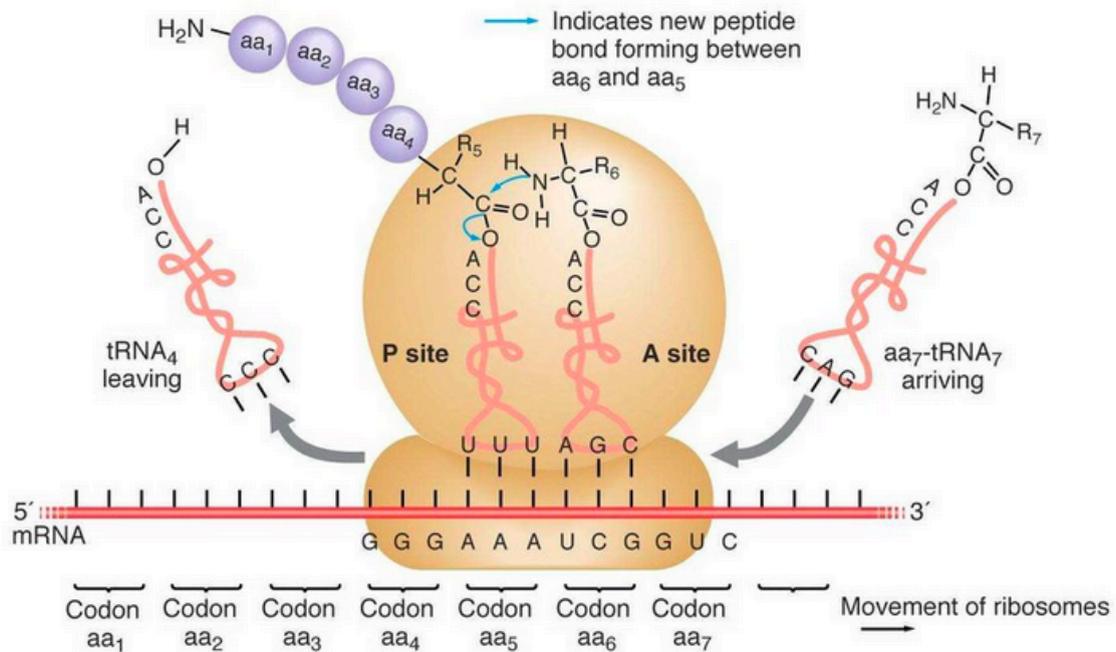
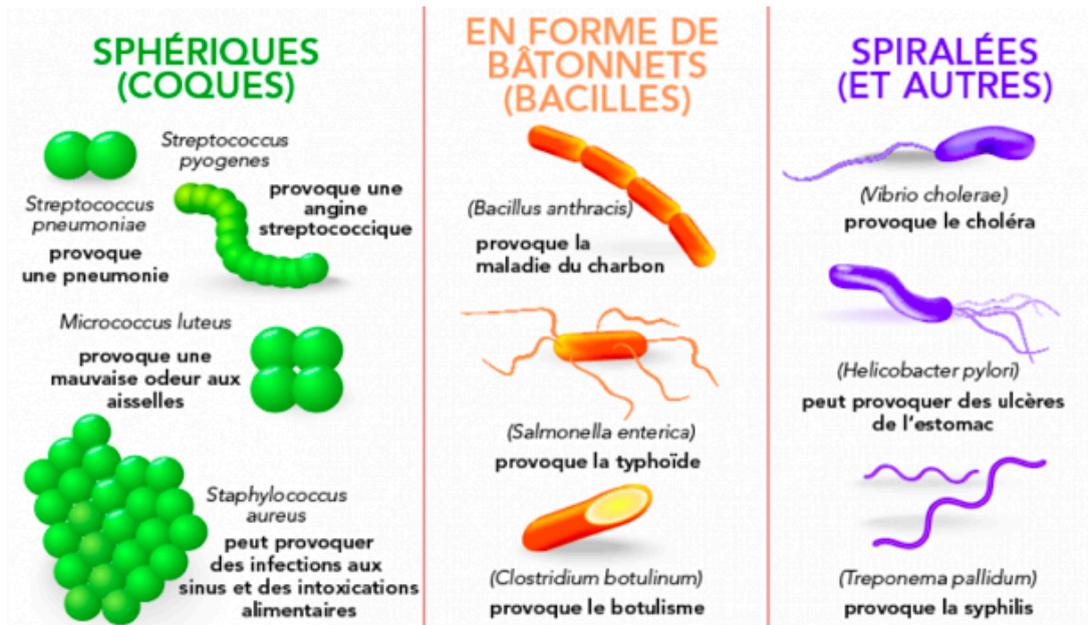


Schéma de la traduction de l'ARN en protéine par un ribosome

B) Classification bactérienne

Les bactéries peuvent être classées selon plusieurs critères comme la morphologie ou leur métabolisme.

- Morphologie microscopique : il existe trois formes qui permettent de différencier les bactéries, les cocci, les bacilles et les spiralées.



Classification morphologique des bactéries

- Morphologie macroscopique : Il s'agit des caractéristiques morphologiques visibles à l'œil nu après croissance des bactéries in vitro. Les bactéries peuvent être différenciées en fonction de la forme et la couleur des colonies visualisées.
- Coloration : La coloration de Gram permet de classer les bactéries, en effet suite au processus de coloration les bactéries Gram + seront bleu et les bactéries Gram – seront rouge, cela permet de différencier les bactéries en fonction de leurs parois.
- Besoin en oxygène : Le besoin en oxygène est un critère de classification des bactéries ; les bactéries aérobies sont celles ayant besoin d'oxygène pour se multiplier et les bactéries anaérobies n'ont pas besoin d'oxygène pour croître. Certaines bactéries sont aérobie-anaérobie facultatives elles peuvent donc se multiplier avec ou sans la présence d'oxygène.

Les galeries API permettent d'identifier les bactéries en fonction de leurs caractéristiques physiologiques comme l'utilisation de certains sucres, la fabrication de métabolites, les enzymes.(3)(10)

C) Reproduction et croissance bactérienne

1) Reproduction

La reproduction bactérienne se fait par division cellulaire en phase de croissance avec un partage du matériel génétique, après division la cellule mère donne deux cellules filles identiques avec le même matériel génétique. La reproduction bactérienne implique en général une phase de réplication des chromosomes puis d'élongation et de clivage.

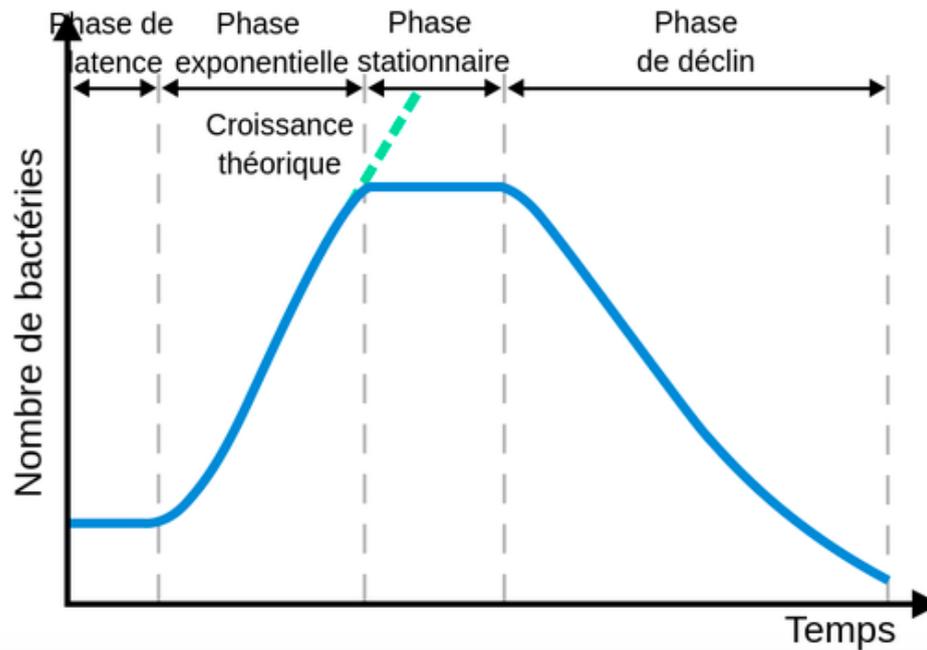
La fission de la bactérie se produit en un seul plan perpendiculaire au grand axe dans les bacilles et les spires qui subissent avant la fission une phase d'élongation contrairement aux cocci (bactérie sphérique) où la fission peut s'effectuer dans différents plans. La fission s'effectue chez chaque bactérie à l'endroit de l'épaississement de la paroi permettant ainsi la formation d'un septum, il s'agit d'un endroit spécifique de la cellule en croissance. (11)

2) Croissance bactérienne

La croissance bactérienne correspond à une augmentation du nombre de bactéries par un accroissement ordonné de tous les composants de la bactérie. On peut reconnaître six phases de croissance bactérienne:

- Phase de latence: le taux de croissance est nul, il s'agit du temps nécessaire aux bactéries pour synthétiser les enzymes adaptées au milieu. Ce temps dépendra de l'âge des bactéries et de la composition du milieu.
- Phase d'accélération: augmentation de la vitesse de croissance
- Croissance exponentielle: le taux de croissance atteint son maximum avec le temps de doublement des bactéries le plus court et la mortalité est nulle. La phase de croissance exponentielle dure tant que la vitesse de croissance est constante.
- Phase de ralentissement: la vitesse de croissance diminue et il y a un début d'autolyse. Le milieu de culture s'épuise et il y a une accumulation de déchets.

- Phase maximale stationnaire : le taux de croissance est nul, le nombre de nouvelles bactéries compensent la mort des autres.
- Phase de déclin : le taux de croissance devient négatif. Les nutriments présents dans le milieu de croissance sont épuisés avec une augmentation des métabolites toxiques.



Courbe de la croissance bactérienne (nb de bactéries en fonction du temps)

3) Condition favorable à la croissance

- Sources d'énergie

Les bactéries doivent pouvoir trouver au sein de leur environnement les substances nécessaires à leur synthèse cellulaire d'énergie. On trouve des bactéries phototrophes qui utilisent l'énergie lumineuse pour la photosynthèse et des bactéries chimiotrophes qui utilisent des éléments minéraux (chimiotrophe) ou organique (chimioorganotrophe) comme échangeurs d'électrons pour la synthèse d'ATP.

- Sources de carbone

Le carbone est l'un des éléments les plus abondants au sein de la bactérie, le CO₂ est le composé le plus simple utilisable pour la synthèse de métabolites qui font intervenir une réaction de carboxylation. Il s'agit également de la seule source de carbone pour les bactéries autotrophes. Chez les bactéries hétérotrophes le carbone peut être trouvé grâce à la dégradation de substances hydrocarbonées telles que l'alcool, l'acide acétique ou des sucres.

- Sources d'azote et de soufre

Les substances azotées sont essentielles pour la synthèse des protéines bactériennes, elles proviennent de la fixation directe de l'azote atmosphérique ou par incorporation de composés azotés (désamination, transamination). Le soufre est incorporé par les bactéries sous forme de sulfate ou de composés soufrés organiques.

- Besoins inorganiques

Les acides nucléiques et certaines réaction enzymatique incorporent le phosphore, celui-ci permet la récupération, l'accumulation et la distribution de l'énergie dans la bactérie. Il est incorporé à la bactérie sous forme de phosphate inorganique.

- Autres éléments

D'autres éléments jouent un rôle dans le métabolisme bactérien (sodium, potassium, magnésium, chlore) et dans les réactions enzymatiques (zinc, calcium, fer, magnésium, manganèse, nickel, sélénium, cuivre, cobalt, vitamines).(11)

D) Transfert de gènes

1) Transformation

La transformation bactérienne est un processus permettant l'absorption d'ADN étranger présent dans l'environnement ou depuis une cellule donneuse et donne lieu à l'expression de l'information génétique acquise.

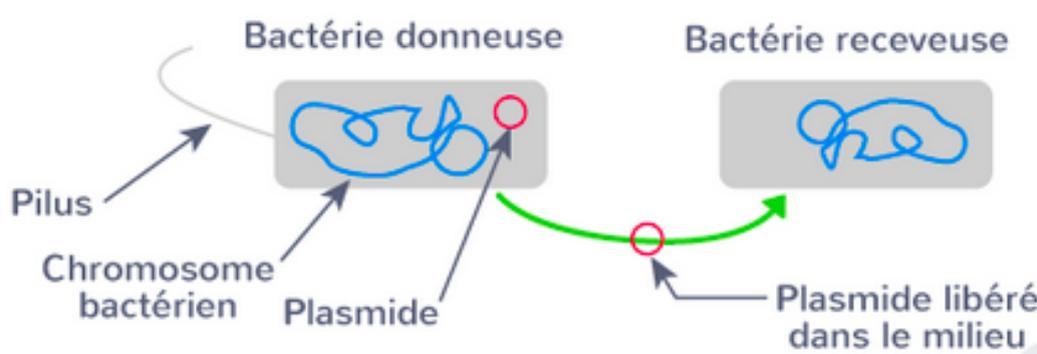


Schéma d'une transformation bactérienne

Différents facteurs influencent la transformation :

- la taille de l'ADN : la transformation fonctionne mieux lorsque l'ADN fait au moins 5 fois 10^5 daltons.
- la compétence du receveur : certaines bactéries sont capables au cours de leurs croissance d'absorber naturellement de l'ADN présent dans leurs environnements.
- type de paroi : l'absorption de l'ADN diffère en fonction du type de paroi, en effet chez les bactéries Gram + l'ADN absorbé sera sous forme de simple brin alors qu'un double brin d'ADN sera absorbé chez les bactéries Gram –.

A la suite de l'absorption de l'ADN, celui-ci subit une recombinaison réciproque avec le chromosome présent dans la bactérie. La recombinaison est aussi appelée légitime ou homologue ; elle nécessite une homologie entre le donneur et le receveur et ne peut donc avoir lieu en général qu'entre des bactéries fortement apparentées. Une substitution de l'ADN

entre le receveur et le donneur permet une homologie entre l'ADN donneur et le chromosome permettant ainsi la recombinaison. (12)

2) Transduction

La transduction est un transfert de gène médié par un bactériophage entre un donneur et un receveur; et a lieu la plupart du temps entre membres d'une même famille bactérienne.

Le phage permet la protection de l'ADN qui ne subira pas les nucléases présentes dans l'environnement.

Il existe plusieurs types de transduction :

- généralisée : Transduction au cours de laquelle n'importe quel gène du donneur peut être transféré à un receveur. Elle est réalisée par des phages lytiques qui découpent le génome de la cellule hôte afin de constituer le génome du phage, lors de cette phase l'ADN du donneur peut ne pas être complètement dégradé. Il y a donc un empaquetage accidentel de fragments d'ADN dans la capsid du phage. Le fragment d'ADN du donneur est intégré au génome du receveur par recombinaison homologue.

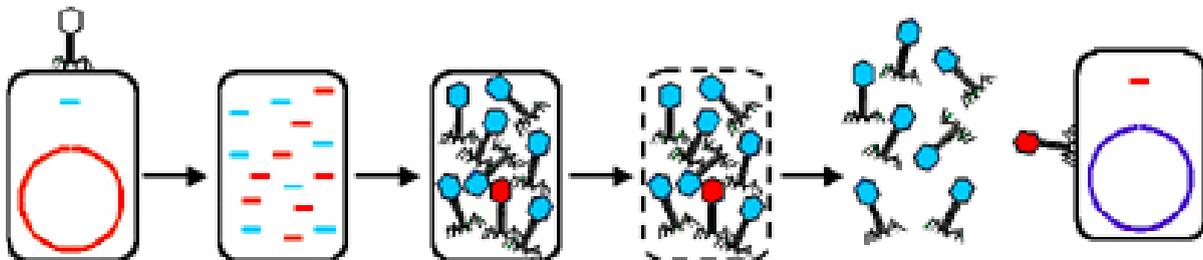


Schéma d'une transduction bactérienne

- spécialisée : La transduction spécialisée met en jeu des phages ayant des phases de dormance (phase lysogénique et une phase lytique). Dans ce type de transduction seule certaines parties du génome bactérien peuvent être transduites. (12)

3) Conjugaison

La conjugaison est un transfert d'ADN entre une bactérie donneuse et une receveuse par un contact physique et direct entre les deux cellules.

Le transfert est unidirectionnel et a lieu uniquement d'une bactérie donneuse (mâle) et receveuse (femelle).

La capacité pour une bactérie de devenir donneuse est due à la présence du facteur F ou facteur de fertilité, il s'agit d'un morceau d'ADN supplémentaire circulaire capable de se répliquer de façon autonome. Le facteur F porte les gènes nécessaires à sa réplication mais également au transfert d'ADN grâce à la production d'un pilus sexuel à la surface de la bactérie. Une bactérie est receveuse si elle ne possède pas de facteur F.

Le facteur F peut être trouvé sous deux états physiologiques : autonome (F^+) ou intégré (Hfr). Lors d'une conjugaison entre une bactérie F^+ et une bactérie F^- , la bactérie F^- devient F^+ et la bactérie F^+ reste F^+ . Chez les bactéries Hfr le facteur F est intégré au génome bactérien ainsi lors de la conjugaison il est très rare qu'une bactérie F^- devienne F^+ et la bactérie Hfr reste Hfr.

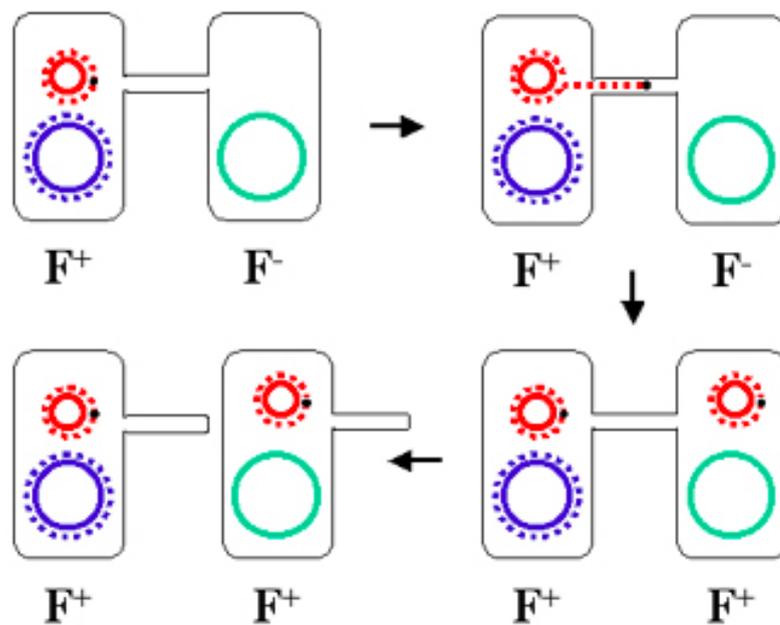


Schéma d'une conjugaison bactérienne

Le mécanisme de conjugaison commence par le contact entre le donneur et le receveur via le pilus sexuel, ce pilus forme un pont entre les deux cellules permettant le transfert et la protection de l'ADN. L'ADN est ensuite coupé au niveau de l'origine de transfert, l'ADN transféré via le pilus est un simple brin, cela permet d'avoir la cellule donneuse qui reste F⁺ et d'avoir la cellule receveuse qui devient F⁺.

Les mécanismes de conjugaison sont différents entre les bactéries Gram⁺ et Gram⁻, le donneur des bactéries Gram⁺ est capable de fabriquer un matériel adhésif responsable de l'agrégation entre donneur et receveur. (12)

E) Facteur de pathogénicité

La virulence ou pathogénicité est la capacité pour une bactérie à induire l'apparition d'une infection ; les facteurs de virulence rassemblent toutes les substances (protéines, glycoprotéines, lipides) aidant les bactéries à envahir ou franchir les barrières hôtes, à provoquer une maladie ou échapper au système immunitaire.

Les facteurs de virulence peuvent être classés selon leurs mécanismes d'action tels que les propriétés d'adhésion, la mobilité à l'aide de flagelle ou la présence de toxines. (13)(14)

1) Facteurs d'adhérence

L'adhérence est une propriété permettant aux bactéries de fixer aux les tissus; les adhésines sont des molécules bactériennes réalisant l'attachement à une cellule. Les adhésines peuvent se lier aux récepteurs de la cellule hôte (résidus glucosés, protéines de surface). Les autres facteurs permettant une adhérence sont les fibrilles, fines structures situées sur certaines bactéries notamment les streptocoques, permettent l'adhérence aux cellules épithéliales.

Certaines bactéries, tel que *Escherichia coli*, possèdent des organelles d'adhésion appelé pili ou fimbriae qui permettent à ces bactéries d'adhérer à la plupart des cellules humaines.

La bactérie franchit ensuite la barrière épithéliale pour envahir des tissus stériles, l'entrée peut être de type zipper (c'est-à-dire par endocytose comme c'est le cas chez *Listeria monocytogenes*) ou de type trigger (modulation la structure de la barrière épithéliale).

2) Capsule

La capsule est un facteur de virulence important chez les pathogènes facultatifs, il s'agit d'une couche entourant certaines bactéries et leurs permettent de résister à de nombreux stress notamment aux antibiotiques. La capsule empêche également la phagocytose ce qui les rend plus virulentes que les bactéries non encapsulées.

3) Enzymes

Certaines protéines bactériennes ont des activités enzymatiques telles que des protéases, des hyaluronidases, des élastases qui permettent une progression dans les tissus.

4) Toxines

Les bactéries responsables du choléra, du tétanos ou du botulisme entre autres sont capables de libérer des exotoxines qui déclenchent ou aggravent la maladie, dans la plupart des cas d'infection les toxines ne sont pas pré-synthétisées et sont produites au cours de l'infection.

Une endotoxine est un lipopolysaccharide synthétisé par les bactéries Gram- et fait partie de la paroi cellulaire externe de la bactérie, elles sont capables de déclencher des mécanismes humoraux impliquant les voies du complément, de la coagulation, de la fibrinolyse et des voies des kinines ce qui constitue la principale cause de morbidité des infections à bactéries Gram-.

5) Biofilm

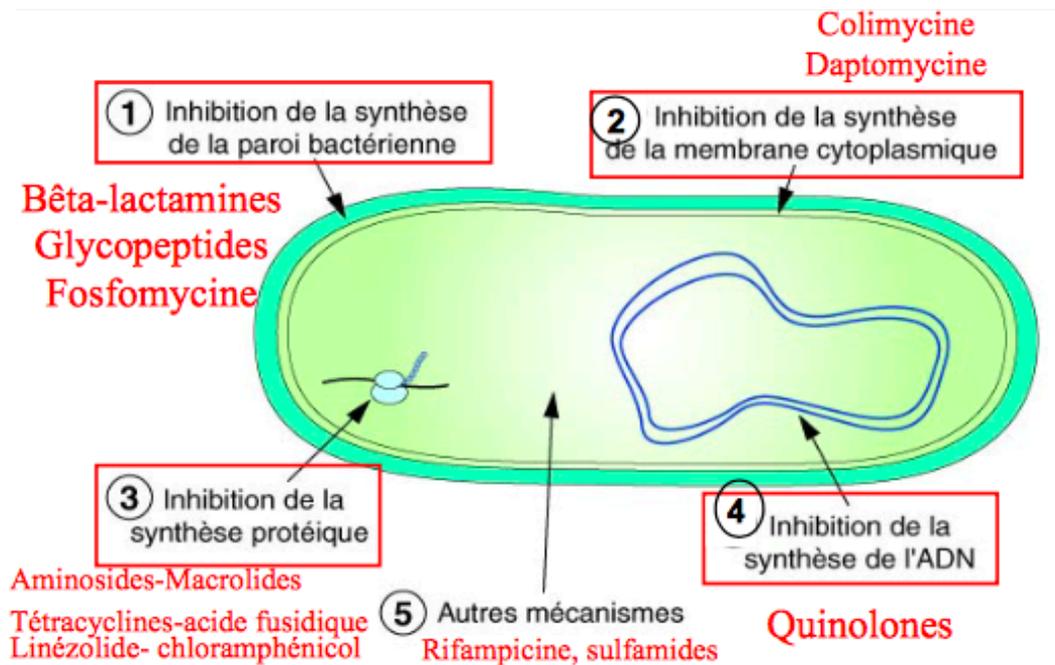
Le biofilm se développe autour de bactéries comme les *Pseudomonas aeruginosa* ou les staphylocoques, il s'agit d'une couche visqueuse qui permet une résistance à la phagocytose et aux antibiotiques.

6) Autres facteurs

D'autres facteurs présents chez certains microorganismes entraînent une plus grandes virulences il s'agit :

- Altération de la production d'anticorps par blocage de la transformation des antigènes et inhibition de la mitogenèse lymphocytaire.
- Destruction des IgA (anticorps protecteur à la surface des muqueuses) par clivage des immunoglobulines grâce à une protéase produite par certains pathogène (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *S.pneumoniae*...)
- Résistance à l'effet lytique du complément sérique
- Résistance aux étapes oxydatives par production d'enzymes atténuant les produits oxydatifs
- Production de superantigènes capables de contourner le système immunitaire par activation non spécifiques des lymphocytes T naïfs, entraînant une inflammation excessive associée à une libération massive de cytokines pro-inflammatoire (mécanisme retrouvé dans le syndrome du choc toxique).

III) Mécanisme d'action et d'antibiorésistance des principales classes d'antibiotiques



Cibles des différentes classes d'antibiotiques

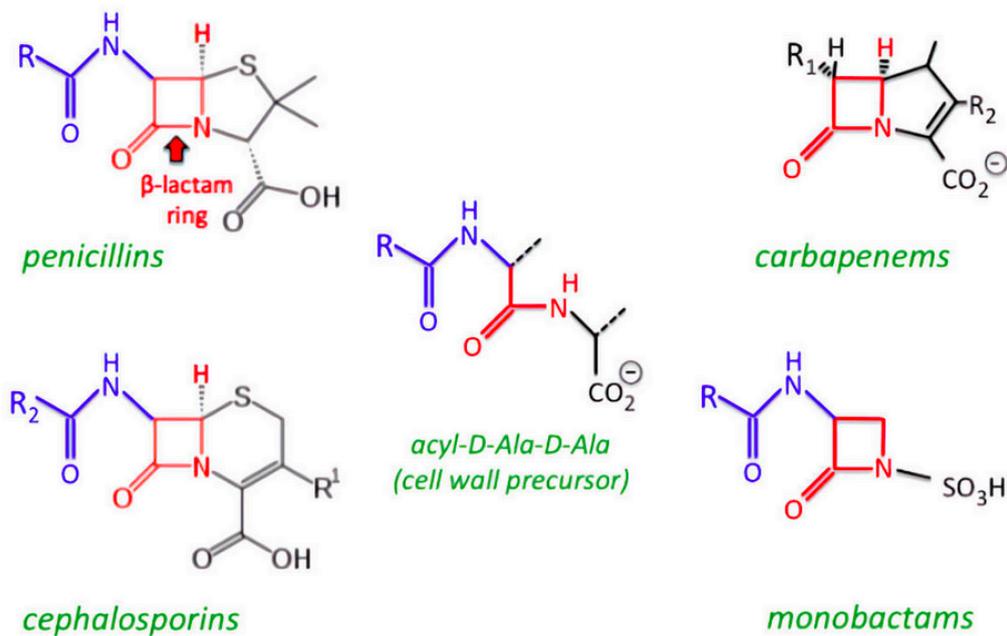
La résistance aux antibiotiques est un phénomène de diminution de la sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques. Ces résistances sont soit naturelles, c'est à dire que toutes les souches bactériennes de la même espèce sont résistantes (cela peut être dû à une cible qui n'est pas atteignable à cause d'une membrane externe comme c'est le cas avec les bêta lactames et les bactéries Gram négative) ; ou acquise via des transferts de gènes, ce qui confère à des bactéries normalement sensible une résistance acquise auprès d'une bactérie déjà résistante.

Nous étudierons dans cette partie les mécanismes d'action et de résistances associés aux principales classes d'antibiotiques.

A) Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (inhibition de la synthèse des peptidoglycane)

Différentes classes d'antibiotiques sont actifs sur la paroi bactérienne comme les bêta-lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine.

1) Les bêta-lactamines



Antibiotiques de la famille des bêta lactamines

Les bêta-lactamines sont une large classe d'antibiotiques regroupant les antibiotiques comprenant dans leur structure un noyau bêta-lactames (structure en rouge dans la figure ci-dessus), elle comprend les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes et les inhibiteurs de la bêta-lactamase.(15)(16)(17)

a) Mécanisme d'action

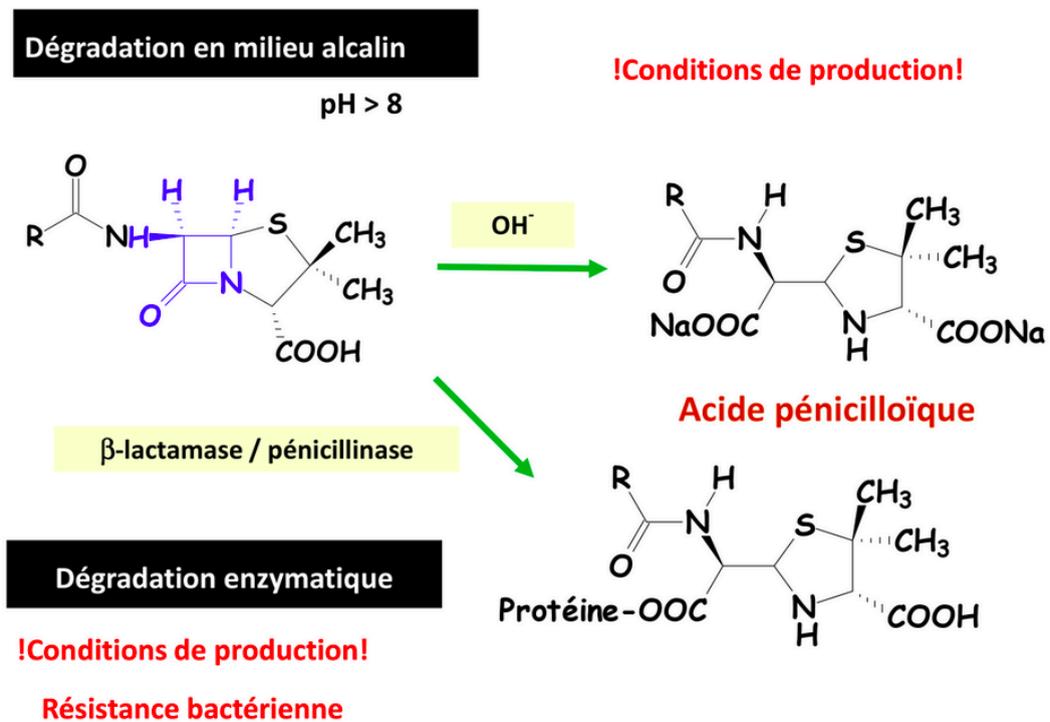
Les bêta-lactamines agissent sur la paroi bactérienne en inhibant la synthèse des peptidoglycane en se fixant aux protéines de liaison des pénicillines impliquées dans la transpeptidation du peptidoglycane. Les transpeptidases et carboxypeptidases bactériennes

intervenant dans la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane, vont reconnaître le cycle bêta-lactame qui va entrer en compétition avec leur substrat naturel, le dipeptide d'alanine.

b) Mécanisme de résistance

i) Inactivation enzymatique

Il s'agit du mécanisme de résistance au bêta-lactamine le plus fréquent. Les bêta lactamases sont des enzymes produites par les souches bactériennes résistantes qui clive le cycle bêta lactame c'est-à-dire le site actif de cette classe d'antibiotique.



- L'acide clavulanique, utilisé en association avec certaines bêta-lactamines, permet d'empêcher leur inactivation grâce à son composant bêta-lactame qui se lie fortement aux bêta lactamases et évite ainsi le clivage du site bêta lactame de la molécule active.

Il existe différents types de bêta lactamases qui se distinguent par leurs structures et spectre d'action les plus documentés sont :

- Pénicillinases : elles peuvent hydrolyser les cycles beta lactames des pénicillines mais ne sont pas active sur les céphalosporines, elles sont également très sensibles aux inhibiteurs (ex : acide clavulanique)
- Bêta lactamases à spectre étendu : elles sont capables d'hydrolyser toutes les bêtalactamines sauf les carbapénèmes et sont très sensibles aux inhibiteurs.
- Céphalosporinases (AmpC) : Elles sont actives principalement sur les céphalosporines mais elles ont également une faible activité sur les pénicillines et les monobactames. Contrairement aux pénicillinases et aux bêta-lactamases large spectre les inhibiteurs n'ont que très peu d'impact dessus.
- Carbapénémases : Elles hydrolysent préférentiellement les carbapénèmes mais sont aussi actives sur les autres bêta-lactamines sauf les monobactames.

ii) Changement de la structure de protéines

Un changement de structure des protéines liant les pénicillines entraîne une liaison moins efficace.

Résistance naturelle :

Certaines bactéries présentent une résistance naturelle aux céphalosporines à spectre étendu à cause de PLP qui ont peu d'affinité pour ces antibiotiques, il s'agit notamment de *Listeria spp.* ou d'*Enterococcus spp.* Toutes les bactéries Gram+ sont naturellement résistantes à l'aztreonam et à la ceftazidime à cause d'une faible affinité du PLP pour ces molécules.

Résistance acquise :

- Chez *Enterococcus faecium* une hyperproduction de PLP5 sans affinité au bêta lactamine entraîne une grande résistance pour toute cette classe d'antibiotique.
- La modification du PLP par acquisition de fragments d'ADN, particulièrement décrit chez *Streptococcus pneumoniae*, de bactérie présente dans l'environnement entraîne par recombinaison homologue la naissance d'un gène mosaïque codant pour la PLP.

Ce gène entraîne la production de PLP avec une affinité plus faible pour les pénicillines ce qui entraîne une hausse de la CMI (concentration minimale inhibitrice)

- L'acquisition du gène *mecA* chez certaines souches de staphylocoque permet le codage d'un nouveau PLP (PLP2a) qui n'a aucune affinité pour les bêta-lactamines. Cela entraîne une résistance de haut niveau à tous les antibiotiques de cette classe

iii) Modification de la perméabilité membranaire

Dans le cas des bactéries Gram -, les antibiotiques doivent d'abord traverser la membrane externe avant d'atteindre leur site d'action, le transfert à travers la membrane se fait grâce à des porines et toute modification de celle-ci peut entraîner une résistance.

Absence de perméabilité membranaire :

- Absence naturelle : Certaines pénicillines ne peuvent pas traverser la membrane externe composé de lipopolysaccharides, c'est le cas des entérobactéries ou de *Pseudomonas aeruginosa*.
- Absence acquise : Une mutation au niveau des porines OprD rend les souches bactériennes résistantes au carbapénèmes puisque la porine est spécifique à ces molécules.

2) Fosfomycines

a) Mécanisme d'action

Après pénétration dans le cytoplasme de la bactérie, la fosfomycine inhibe la synthèse des précurseurs du peptidoglycane en inhibant la conversion de l'UDP-N-acétylglucosamine en acide UDP-N-acétylmuramique en se liant par une liaison covalente à un résidu cystéine de la pyruvyl transférase. Afin d'atteindre sa cible, la fosfomycine doit pénétrer dans le cytoplasme bactérien en utilisant un système de transport.(18)

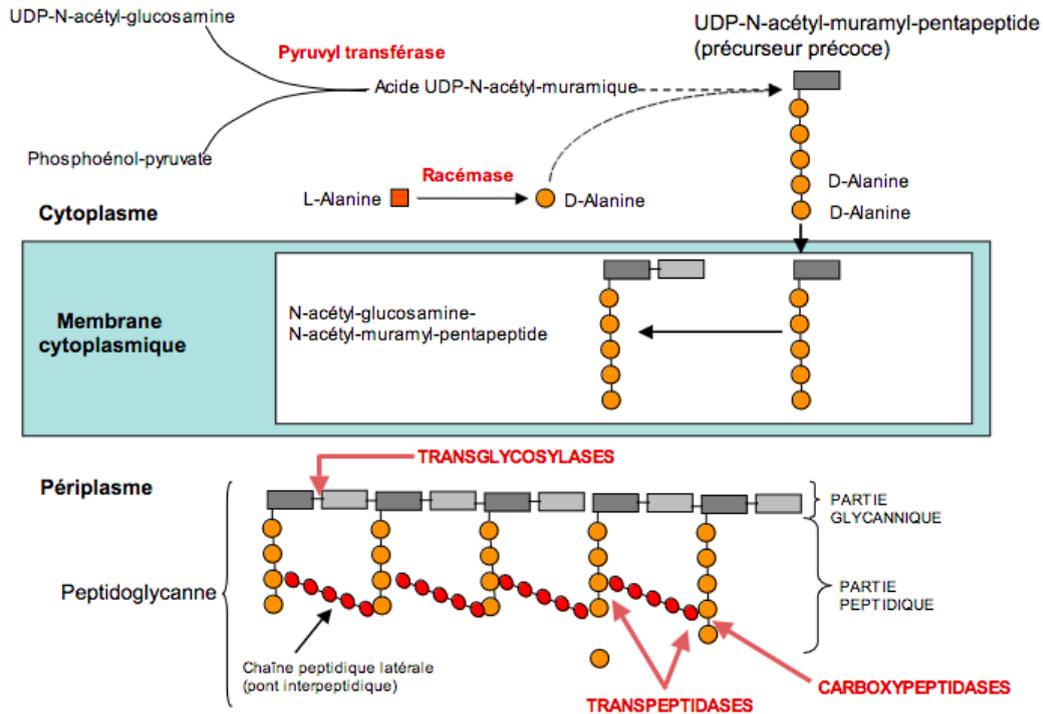


Schéma de la synthèse du peptidoglycane

b) Mécanisme de résistance

Différents mécanismes de résistance à la fosfomycine ont été décrits. Le mécanisme le plus fréquent est une diminution de la perméabilité à la fosfomycine par une altération du système de transport via une mutation du transporteur glpT ou ubpT.

Les autres mécanismes de résistances sont :

- Un changement de la cible par mutation ou altération de murA
- Une inaction de l'antibiotique par des métalloenzymes ou des kinases.

3) Glycopeptides

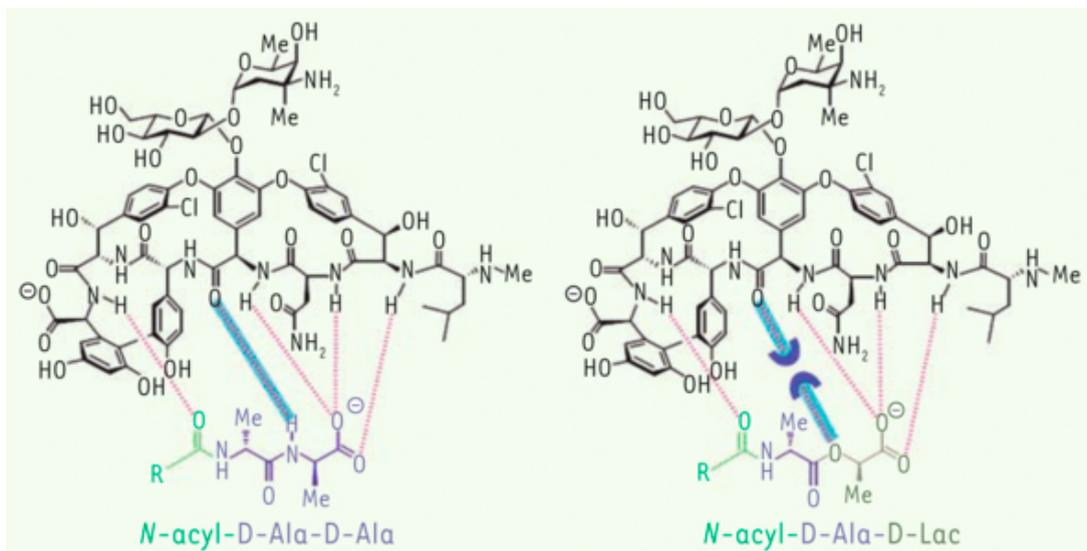
a) Mécanisme d'action

Les glycopeptides agissent sur les bactéries à Gram positif en se fixant sur les précurseurs du peptidoglycane grâce à une forte affinité avec l'extrémité du précurseur le dipeptide

D-alanyl-D-alanine auxquels il se fixe par des liaisons hydrogènes. Les glycopeptides forment un complexe avec les dipeptides D-alanyl-D-alanine présents dans la paroi en formation, du fait de l'encombrement stérique, les décarboxylases, transglycosylases et des transpeptidases impliquées dans la synthèse de la paroi sont inhibées.(19)

b) Mécanisme de résistance

La modification des précurseurs de la paroi entraîne une résistance au glycopeptide puisque cette modification fait disparaître une liaison hydrogène entre le précurseur et l'antibiotique ce qui entraîne une affinité environ mille fois moins élevée que pour celle avec le précurseur sauvage.



Liaison entre la vancomycine et les différentes formes de dipeptide terminal.

Il existe neuf types de résistance aux glycopeptides, huit d'entre elles sont des résistances acquises et une est une résistance intrinsèque à l'espèce (Van C chez *Enterococcus gallinarum* et *Enterococcus casseliflavus*).

B) Désorganisation de la membrane bactérienne

1) Polymyxine

a) Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la polymyxine passe par la pénétration et l'incorporation de sa partie hydrophobe dans la membrane, cela entraîne une désorganisation de la structure membranaire et ainsi la mort de la cellule. Ces molécules ciblent le lipopolysaccharide composant la membrane externe de bactéries Gram-; le mécanisme d'action n'est cependant pas totalement élucidés mais ils pourraient agir selon les mécanismes suivants:

- Lyse des membranes bactériennes :

Le mécanisme d'action des polymyxines passe par une forte affinité du LPS avec les molécules de polymyxine permettant ainsi une interaction électrostatique. Après cette première étape les polymyxines s'intègre au sein de la membrane externe grâce à sa chaîne d'acide gras N-terminale ; l'insertion d'une première molécule permet une intégration plus aisée d'autre molécule de polymyxine. Cela forme des zones instables au sein de la membrane entraînant la lyse de la bactérie. Du fait de sa fixation sur le LPS, la polymyxine a également une activité anti-toxinique puisqu'elle neutralise le lipide A.

- Contact vésicule-vésicule :

Après le franchissement de la membrane externe, la polymyxine présente dans l'espace inter membranaire se fixe sur les phospholipides anioniques présents à la fois dans la membrane interne et externe. Cela entraîne un échange de lipides entre les deux membranes responsable d'un déséquilibre osmotique responsable de la lyse de la bactérie.

- Formation de radicaux libre :

Les polymyxines sont capables d'induire la mort de la bactérie via une accumulation de radicaux libres ; elles induisent un stress oxydatif entraînant la formation d'espèces réactives

de l'oxygène (ions superoxydes, peroxydes d'hydrogène, radicaux hydroxyles). Lors de la traversée de la membrane externe et interne par la polymyxine des ions superoxydes (O_2^-) sont produits et ensuite transformés en peroxyde d'hydrogène par la superoxyde dismutase. Le peroxyde d'hydrogène entraîne l'oxydation des ions ferreux en ions ferriques qui induisent la formation de radicaux OH. Ces radicaux libres entraînent des dommages au sein de la cellule notamment des cassures de l'ADN ou l'oxydation de protéine.(20)

b) Mécanisme de résistance

Une modification du lipide entraîne une perte d'affinité du LPS pour la polymyxine, cela empêche donc l'interaction électrostatique entre le LPS et la polymyxine empêchant donc son intégration au sein de la membrane cellulaire.

La résistance est acquise par des éléments génétiques mobiles qui augmentent le risque de transfert horizontal. Par ailleurs, la résistance croisée entre colistine et polymyxine est proche de 100%.

2) Lipopeptides

a) Mécanisme d'action

La daptomycine est un lipopeptide cyclique actif uniquement sur les bactéries Gram+ en se fixant sur la membrane cytoplasmique de la bactérie. La fixation de la daptomycine en présence d'ions calcium au niveau de la membrane bactérienne entraîne une formation de canaux ionique entraînant une fuite de potassium et de la dépolarisation membranaire. Cette dépolarisation est responsable d'une inhibition de l'ADN, de l'ARN et des protéines aboutissant à la lyse cellulaire. (21)

b) Mécanisme de résistance

Le mécanisme de résistance n'a pas encore été identifié. Cependant il a été identifié chez des bactéries non pathogènes des molécules capables d'hydrolyser et d'inactiver la daptomycine, cela pourrait entraîner une source potentielle de résistance chez les bactéries pathogènes.

C) Inhibition de la synthèse protéique

1) Action sur la sous unité 30 S

a) Aminoside

i) Mécanisme d'action

Les aminosides (ou aminoglycosides) pénètrent dans le cytoplasme au travers de la membrane cytoplasmique grâce aux enzymes qui constituent la chaîne respiratoire. Ces molécules se fixent ensuite sur leur cible qui est constituée par la sous-unité 30S des ribosomes. Cette fixation provoque une altération de la structure du ribosome et la survenue d'erreurs durant la traduction.(22)

ii) Mécanisme de résistance

La résistance aux aminosides peut être dû à trois mécanismes :

- Défaut de pénétration de l'antibiotique : Il s'agit aussi bien d'une résistance naturelle ou acquise qui entraîne une altération du transport de la molécule active à travers la membrane cytoplasmique.
- Modification de la cible : Ce sont des mutations rares d'un gène codant pour l'ARN 16S modifiant la fixation de l'antibiotique sur sa cible empêchant son activité.
- Inactivation de l'antibiotique : Trois classes d'enzymes sont responsables de l'inactivation des aminosides (aminoside-O-phosphotransférases ; aminoside-O-nucléotidyltransférases ; aminoside-N-acétyltransférases), ces modifications empêchent la fixation de l'antibiotique sur sa cible.

b) Tetracycline

i) Mécanisme d'action

Les tétracyclines se fixent sur la sous-unité 30S des ribosomes et empêchent la fixation de l'ARNt sur le site constitué par le complexe ARNm-ribosome ce qui stoppe la synthèse protéique. Afin d'atteindre leur site actif, les tétracyclines doivent pénétrer au sein du cytoplasme via un système de transport actif.(23)

ii) Mécanisme de résistance

Les mécanismes de résistances des tétracyclines sont :

- La résistance par efflux actif
- L'inhibition sur le site de fixation ribosomal
- L'inactivation enzymatique (Tetracycline Destructases)

c) Glycylcycline

i) Mécanisme d'action

Les glycylcyclines sont des dérivés semi-synthétiques des tétracyclines, le mécanisme d'action est semblable aux tétracyclines puisqu'elles agissent au niveau de la sous unité 30S des ribosomes en bloquant la fixation de l'ARNt. Ces molécules ont été créées afin d'éviter deux mécanismes de résistances aux tétracyclines : les effets d'efflux et la protection ribosomal.(24)

ii) Mécanisme de résistance

Les glycylcyclines sont moins susceptibles aux résistances causées par des mutations ribosomales, cependant des résistances peuvent être dues à des enzymes modifiant la molécule active ainsi qu'à cause de pompes d'efflux.

2) Action sur la sous unité 50 S

a) Macrolides

i) Mécanisme d'action

Les macrolides sont des antibiotiques qui agissent au niveau de la synthèse des protéines bactériennes en se fixant au niveau de la sous unité 50S des ribosomes et en bloquant la translocation (c'est à dire la dernière étape de l'élongation lors de la synthèse d'un peptide) par encombrement stérique.(25)

ii) Mécanisme de résistance

Les mécanismes de résistances aux macrolides comprennent :

- Modification de la cible ribosomale. La méthylation de la cible ribosomale chez *Sterptococcus pneumoniae* entraîne un défaut de fixation de l'antibiotique sur sa cible empêchent donc son action.
- Efflux actif : il est dû à l'acquisition du gène *mef(A)* et entraîne une résistances aux macrolides à 14 et 15 atomes.

b) Phénicolés

i) Mécanisme d'action

Les phénicolés se fixent au niveau du site A de la sous unités 50S des ribosomes bactériens, sa fixation empêche la fixation de l'ARNt de transfert et stop l'élongation de la chaîne peptidique en cours de formation. Il agit sur un site proche mais toutefois différent des macrolides.(26)

ii) Mécanisme de résistance

La résistance aux phénicolés est due à différents mécanismes, cependant le mécanisme de résistance principale de cette classe d'antibiotique est une inactivation enzymatique médié

par les chloramphénicol acétyl transférases qui transforme le molécule active en dérivé diacétyl inactif.

Une résistance par efflux est également décrite chez certaines espèces telles que *Salmonella enterica* ou *Klebsiella pneumoniae*.

c) Acide fusidique

i) Mécanisme d'action

L'acide fusidique agit en se liant au facteur d'élongation G, il crée ainsi un complexe ribosome facteur d'élongation, ce qui empêchant la liaison du ribosome et du GTP bloquant l'étape d'élongation lors de la synthèse peptidique. (27)

ii) Mécanisme de résistance

Les entérobactéries sont naturellement résistantes à l'acide fusidique à cause de l'imperméabilité de leur paroi. Les résistances acquises sont dues à une mutation de la cible (mutation du facteur EF-G) ou à la modification de la perméabilité membranaire (du à la présence d'un plasmide). Les mutations chromosomiques rendent l'association d'un autre antibiotique obligatoire.

D) Action sur la synthèse de l'ADN

1) Inhibition de la réplication

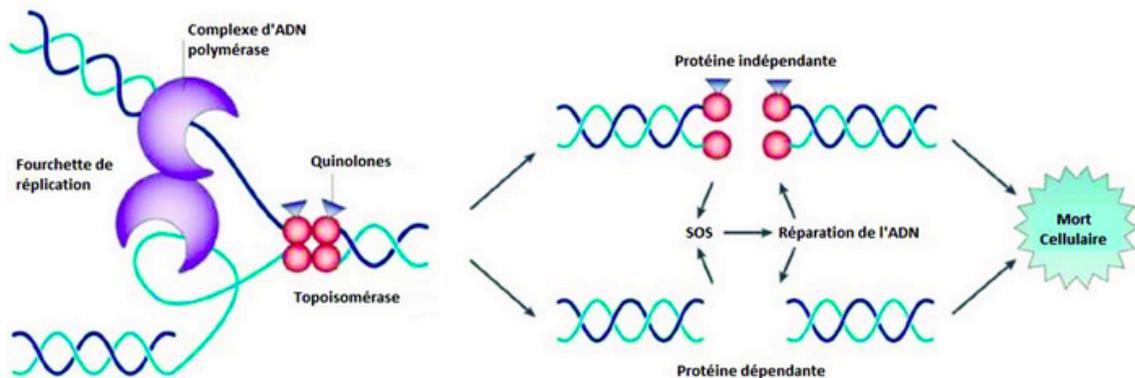
a) Quinolones

i) Mécanisme d'action

Les quinolones sont des inhibiteurs de la synthèse de l'ADN par inhibition des topoisomérases II et IV, impliqué dans la réplication de l'ADN.

L'action sur la topoisomérase II ou ADN gyrase responsable du surenroulement négatif de l'ADN a lieu au niveau des sous unités Gyr A et Gyr B. Les quinolones agissent également sur les topoisomérases IV sur les sous unités ParC et ParE.

Elles induisent ainsi une fragmentation des chaînes d'ADN entraînant une mort cellulaire.(28)(29)(30)



Mécanisme d'action des quinolones

ii) Mécanisme de résistance

Les résistances aux quinolones sont principalement liées à des mutations chromosomiques, ces mutations sont à l'origine de différents mécanismes de résistance tel que :

- Modification de la cible : mutations des gènes codant pour les topoisomérases modifiant les sites d'action Gyr A, Gyr B, ParC et ParE.
- Diminution de l'accumulation intracytoplasmique : due soit à une diminution de la pénétration des quinolones au travers de la membrane par mutation des gènes codant pour les porines soit à cause d'un système d'efflux.

b) Imidazolés

i) Mécanisme d'action

Les imidazolés sont une classe uniquement active sur les bactéries anaérobies puisqu'elle nécessite la réduction de leur groupement NO_2 afin d'être active. Les molécules réduites

peuvent ensuite se fixer au niveau de l'ADN bactérien et provoque une oxydation de l'ADN suivi d'une coupure des brins d'ADN.(31)(32)

ii) Mécanisme de résistance

Les mécanismes de résistances sont possibles pour cette classe sont :

- Une diminution de la concentration cytoplasmique par diminution du passage ou par augmentation de l'efflux
- Une diminution de l'activation des imidazolés par les modifications des enzymes responsable de la réduction du groupement NO_2
- Augmentation des capacités de piégeage de l'oxygène (SOD/catalase/peroxydase)
- Augmentation des mécanismes de réparation de l'ADN

c) Nitrofuranes

i) Mécanisme d'action

Le mode d'action des nitrofuranes est proche de celui des imidazolés, en effet leur activité nécessite une réduction de leur groupement NO_2 . Cependant, la réduction des nitrofuranes est réalisée par les nitro réductases des bactéries aérobie, les dérivés réduits provoquent comme chez les imidazolés des coupures de l'ADN provoquant la lyse bactérienne.

Un nouveau mode d'action qui ne nécessite pas la réduction du groupement NO_2 a également été démontré récemment. (33)(34)

ii) Mécanisme de résistance

Les mécanismes de résistance au nitrofurane sont pour le moment très faibles grâce à leurs différents sites et mécanismes d'action.

2) Inhibition de la transcription

Les antibiotiques du groupe des rifamycines sont des macrocycliques produits par *Streptomyces mediterranei*.(35)

i) Mécanisme d'action

Les rifamycines agissent en se fixant sur la sous-unité bêta de l'ARN polymérase bactérienne (rpoB), elles inhibent son activité empêchant ainsi la transcription de l'ADN en ARNm.

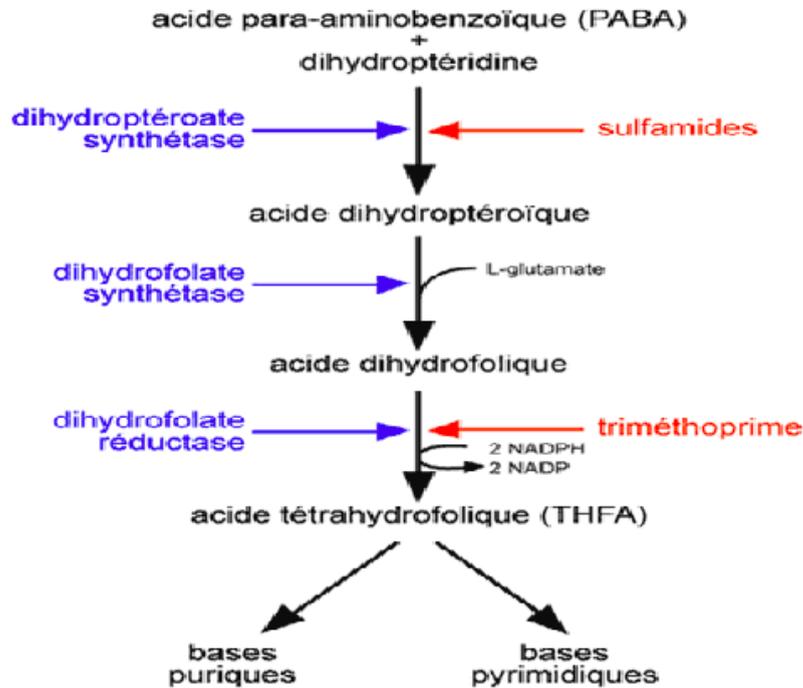
ii) Mécanisme de résistance

Le groupe des rifamycines est très sensible aux mécanismes de résistance, en effet la mutation du gène rpoB entraîne la modification d'un acide aminé au niveau de son site de liaison et entraîne la perte de l'activité. La résistance peut aussi être due à une fixation de sucre (ribosylation) dû à une ADP-ribosyle-transférase.

3) Inhibition de la synthèse

Les sulfamides et diaminopyrimidines agissent au niveau de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, elles sont en général utilisées en association comme dans le Bactrim® au vu de leurs effets synergiques.(36)(34)

i) Mécanisme d'action



Cible des sulfamides et du triméthoprime dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques

Les sulfamides sont des analogues compétitifs de la dihydroptéroate synthétase, elles agissent en inhibant la dihydroptéroate synthétase.

Les 2-4-diaminopyrimidines inhibent la dihydrofolate réductase.

Leurs actions au niveau de la synthèse d'acide folique empêchent la synthèse des bases puriques et pyrimidiques bloquant ainsi la synthèse de l'ADN.

ii) Mécanisme de résistance

Des mutations au niveau des cibles de ces antibiotiques ainsi qu'une surproduction des enzymes impliqués dans la transformation de l'acide folique au niveau des bactéries entraîne une résistance aux sulfamides et diaminopyrimidines.

Pour conclure la variabilité génétique des bactéries est inévitable et l'utilisation d'antibiotique entraîne une sélection des souches résistantes. Les principales résistances aux antibiotiques peuvent être regroupées en deux catégories : les résistances naturelles et les résistances acquises.

Les résistances acquises sont dues à un gain d'éléments génétique notamment grâce à des plasmides permettant soit :

- d'inactiver la molécule active
- soit de modifier son site de liaison
- soit d'augmenter les systèmes d'efflux

IV) États des lieux des prescriptions et des résistances

A) Etats des lieux des prescriptions

La prescription des antibiotiques nécessite une bonne approche diagnostique couplée si nécessaire d'un examen bactériologique d'identification et d'un antibiogramme, cependant le manque de moyen peut impacter leur prescription en la rendant plus empirique. Il est donc nécessaire d'étudier l'état des lieux des prescriptions des antibiotiques dans la zone et de les rapprocher des conseils de prescription faite par l'OMS via la classification AWaRe.

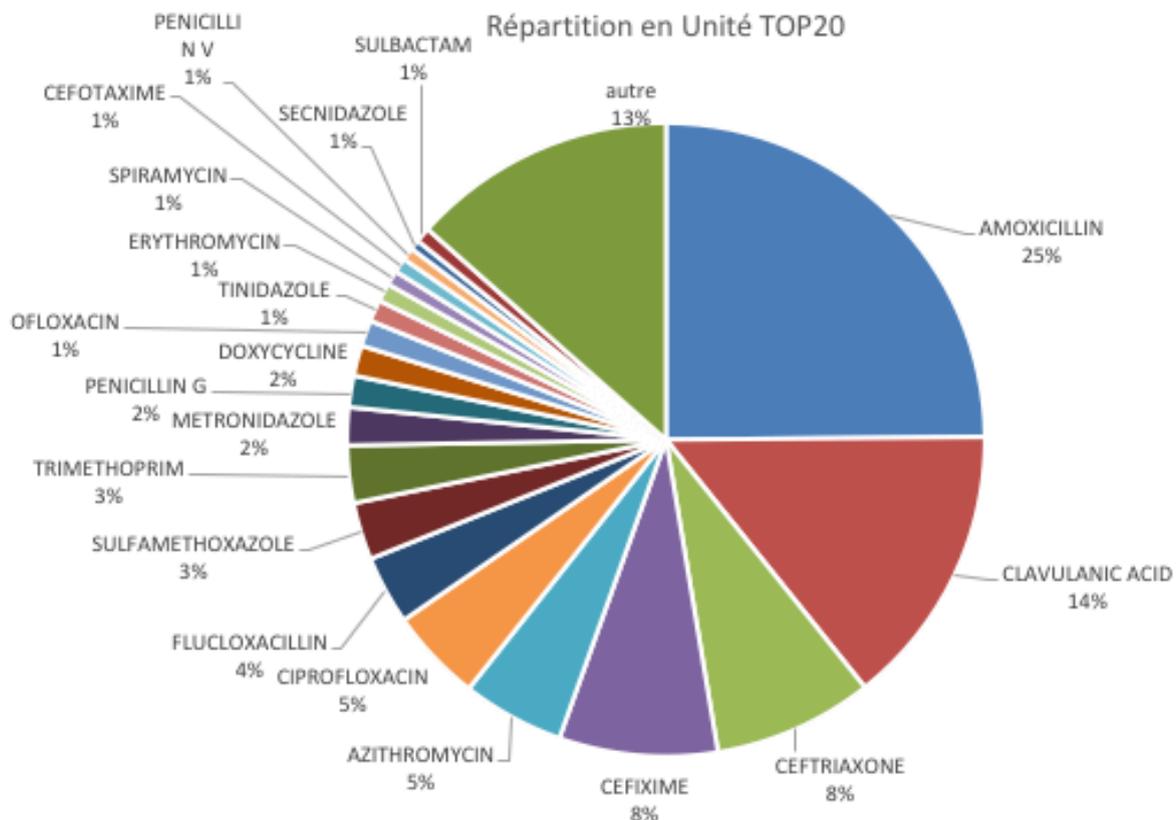
La classification AWaRe est divisé en 4 catégories:

- Access : antibiotique ayant une action sur une grande variété d'agent pathogène avec une résistance plus faible que les antibiotiques des autres groupes. Ils sont recommandés comme traitement empirique de premier ou de second choix.
- Watch : regroupe les antibiotiques avec un plus fort potentiel de résistance ou un plus fort risque de sélection de bactéries résistantes. Ils sont recommandés pour le traitement d'infection spécifique.
- Reserve : antibiotique devant être réservé pour le traitement d'infection confirmé ou suspecté à des bactéries multi résistantes. Ils doivent être le traitement de dernier recours.
- Non recommandé : antibiotique regroupant les combinaisons fixes d'antibiotique multirésistante.

L'objectif est d'avoir au moins 60% des antibiotiques utilisés faisant partie du groupe access.

Dans une étude rétrospective menée par Epicentre sur la prescription des antibiotiques en pédiatrie au Niger, on constate que 78,2% des antibiotiques prescrits au Niger sont du groupe "Access", c'est-à-dire au-delà des conseils de l'OMS concernant leurs utilisations. Le reste des antibiotiques prescrit fait partie du groupe "Watch", et aucun ne faisait partie du groupe "Reserved". Malgré des données très encourageantes concernant les prescriptions, les

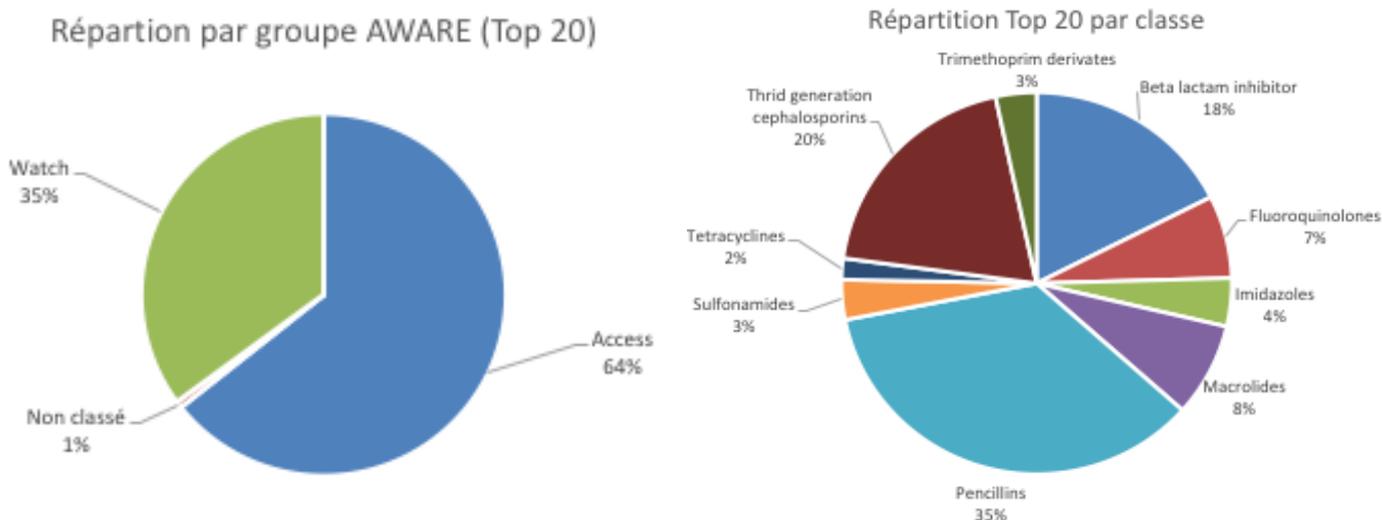
problèmes de disponibilités et de coûts peuvent entraîner une modification du traitement ou un arrêt prématuré du traitement. (37)(38)



Répartition des antibiotiques les plus achetés en Afrique de l'ouest (Données IMS 2024)

Le diagramme ci-dessus montre la répartition des ventes d'antibiotiques dans l'Afrique de l'ouest. Nous pouvons constater que l'amoxicilline est l'antibiotique le plus vendu avec $\frac{1}{4}$ des parts de marché. Les 20 antibiotiques les plus vendus représentent 93% des antibiotiques vendus, dans ces antibiotiques nous constatons que les 5 antibiotiques les plus vendus correspondent à 60% des antibiotiques utilisés.

Parmi les 20 antibiotiques les plus utilisés dans la zone 64% font partie du groupe Access, 35% du groupe Watch et 1% n'est pas classé, cette répartition est cohérente avec les objectifs donnés par l'OMS concernant les prescriptions d'antibiotiques selon la classification AWaRe. Cependant cette répartition est assez différente de la répartition présente dans l'étude Epicentre, cela peut être dû aux données utilisées puisque les données de l'étude Epicure ont été prise uniquement en pédiatrie à l'hôpital et au Niger.



Répartition des antibiotiques les plus achetés par groupe AWARE et par classe (Données IMS 2024)

D'autre part, nous pouvons constater que les antibiotiques les plus utilisés font partie de la classe des pénicillines avec plus d'un tiers des 20 antibiotiques les plus vendus, viennent ensuite les céphalosporines de 3ème génération et les inhibiteurs des bêta lactamases. Il s'agit de classes qui sont très connues faisant partie de la classe des bêta lactamines.

B) Prévalences des principales résistances en Afrique de l'ouest

Escherichia coli, *Staphylocoque aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Pseudomonas aeruginosa* sont les six bactéries responsables du plus de décès associés à la résistance aux antibiotiques. L'Afrique sub-saharienne dont l'Afrique de l'ouest fait partie est la région du globe la plus affectée par la résistance.(39)

1) Entérobactérie productrice de bêta lactamases à spectre élargie

Les Bêta lactamases à spectre élargi (BLSE) sont des enzymes hydrolysant les bêta lactamines; il s'agit du mécanisme de résistance le plus répandu chez les entérobactéries. Les BLSE proviennent de pénicillinases à spectre étroit plasmidiques qui grâce à une modification de leurs site actif a permis d'étendre leurs spectre d'action.

L'apparition des cafotaximases-Munich (CTX-M) a modifié l'épidémiologie des bêta lactamase à large spectre, leur diffusion est dû à la diffusion de plasmides et d'autres éléments génétiques mobiles combinés à l'expansion clonale classique. Les clones d'*E. coli* CTX-M constituent actuellement les *E. coli* fécaux dominants, ainsi le portage digestif des souches productrices de BLSE est devenu non négligeable avec un réservoir animal également important. L'importance des BLSE chez l'homme institue un péril fécal mais également un réservoir très important de BLSE pour les autres entérobactéries présente dans le tube digestif.

Les BLSE sont une menace importante pour les pays d'Afrique de l'Ouest du fait de leurs modes de diffusion mais également des conditions socio-économiques.

Souches isolées	Souches BLSE	
	Nombre (%)	% de positivité BLSE)
<i>Escherichia coli</i> (n=665)	158 (23,76)	51,13
<i>Klebsiella spp.</i> (n=334)	93 (27,84)	30,1
<i>Enterobacter spp.</i> (n=116)	41 (35,34)	13,27
<i>Citrobacter spp.</i> (n=21)	3 (14,29)	0,97
<i>Proteus spp.</i> (n=119)	9 (7,56)	2,91
<i>E. coli A -D</i> (n=31)	5 (16,13)	1,62
Autres Entérobactéries (n=91)	0 (0,00)	0
Total	309	22,44

BLSE : bêta-lactamases à spectre élargi.

Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de BLSE

En Afrique de l'Ouest la prévalence de portage de souche d'entérobactéries productrice de BLSE chez des sujets sains varie entre 10 à 100% en fonction des pays. Par exemple au Sénégal une étude montre que la prévalence d'*E. coli* BLSE est de 10% alors qu'il est d'environ 33% en Guinée-Bissau. La prévalence d'*E. Coli* BLSE est également plus élevée chez les enfants que chez les adultes. En effet, suite à une étude dans un orphelinat au Mali, 63% des membres du personnel et la totalité des enfants étaient porteurs.(40)

Cependant le manque de surveillance en routine dans les pays d'Afrique de l'Ouest entraîne une sous estimation des proportions de BLSE dans les souches isolées. Les études menées rendent compte de la prévalence inquiétante de ces souches. Au Ghana, il est estimé que la

moitié des souches isolées de diverses infections sont productrices de BLSE. Parmi les souches isolées lors d'infections nosocomiales au Bénin, il est estimé à 35% la proportion de souches productrices de BLSE. Enfin 66% des souches isolées lors d'infection urinaire au Togo sont productrices de BLSE. Les enzymes les plus présentes en Afrique de l'Ouest sont le CTX-M-15, le CTX-M-14 spécifiquement au Mali et le CTX-M-3 au Nigéria et au Sénégal. Les enzymes SHV-3 et SHV-12 sont apparues au cours des dernières années au Mali et au Nigéria. (41)

Enfin les plasmides porteurs des gènes de la BLSE sont également porteurs d'autres gènes de résistances aux antibiotiques ce qui est responsable de résistances à d'autres familles comme nous pouvons le voir sur le tableau ci-dessous. (40)(39)

Classes d'antibiotiques	Les antibiotiques	<i>E. coli</i> N=158	<i>Klebsiella</i> <i>spp</i> N=81	<i>E. spp</i> N=41	<i>E. coli</i> A-D N=5	<i>Proteus</i> <i>Spp.</i> N=09	Valeur <i>p</i>
Bêta-lactamines	Amoxicilline	100	100	100	100	100	-
	Amoxicilline acide clavulanique	87,76	100	100	100	100	<0,001
	Carbénicilline	99,2	100	100	100	100	<0,001
	Imipénème	0,68	3,7	0	0	0	0,016
	Céfalotine	100	98,77	100	100	100	0,4
	Cefotaxime	100	100	100	100	100	-
	Ceftazidime	97,28	100	100	100	100	0,028
	Ceftriazone	97,16	100	100	100	100	0,028
Aminosides	Gentamicine	82,2	94,64	96,3	-	100	<0,001
	Amikacine	13,43	4,23	2,86	0	30	<0,001
	Netilmicine	24,82	37,33	35,14	0	40	<0,001
	Kanamycine	88,89	69,23	80	-	100	<0,001
Phénicolés	Chloramphénicol	55,56	56,86	100	33,33	100	<0,001
Polymyxines	Colistine	1,38	1,27	0	0	100	<0,001
Quinolone et Fluoro-Quinolones	Acide nalidixique	89,61	95,83	-	-	100	0,03
	Ciprofloxacine	85,11	78,95	63,89	100	70	<0,001
	Péfloxacine	86,86	78,95	65,71	100	70	<0,001
	Levoxacine	85,04	73,02	60	100	70	<0,001
	Ofloxacine	83,94	76,47	63,64	100	62,5	<0,001
	Norfloxacine	86,67	75	69,23	100	62,5	<0,001
Cyclines	Doxycycline	97,47	89,83	96,3	-	100	0,004
	Tétracycline	95,53	91,11	92,59	100	100	0,001
Sulfamides et associés	Triméthoprime+ sulfaméthoxazole	98,15	98,31	94,44	100	100	0,015

- : Non calculé *E. spp* : *Enterobacter spp*

Pourcentage de résistance des entérobactéries les plus isolées

2) Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes

Les résistances aux carbapénèmes sont dues soit à un manque de perméabilité membranaire soit à une inactivation enzymatique dû à la production de carbapénémases, ce sont des molécules ayant un usage hospitalier uniquement avec un large spectre d'action.

La résistance aux carbapénèmes par l'émergence des carbapénémases est croissante dans le monde et pose un problème de santé publique puisque ces molécules constituent en générale les dernières molécules de l'arsenal thérapeutique pour les bactéries multi résistantes.

Il existe différents types de carbapénémases :

- Classe A : enzyme présente chez *K. pneumoniae*. Elles produisent des carbapénémases inhibées in vitro par l'acide clavulanique et l'acide borique mais hydrolyse toutes les bêta lactamines
- Classe B : métallo-beta-lactamases qui hydrolyse toutes les bêta lactamines sauf l'aztreonam.
- Classe D : ce sont des enzymes de type oxacillinases. Elles hydrolysent fortement les carbapénèmes et faiblement les céphalosporines de 3ème génération. Leur présence est cependant généralement couplée à la présence de BLSE ce qui conduit à une multi résistance.

La prévalence des carbapénémases a été assez peu étudiée au niveau de l'Afrique de l'Ouest à cause de la faible capacité des laboratoires. Cependant des études menées au Nigéria ont étudié la prévalence des carbapénémases, ainsi il est estimé une prévalence d'environ 10% dans les hôpitaux régionaux et 36% dans les hôpitaux de référence. ⁽³⁸⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾

3) Staphylocoque résistant à la méticilline

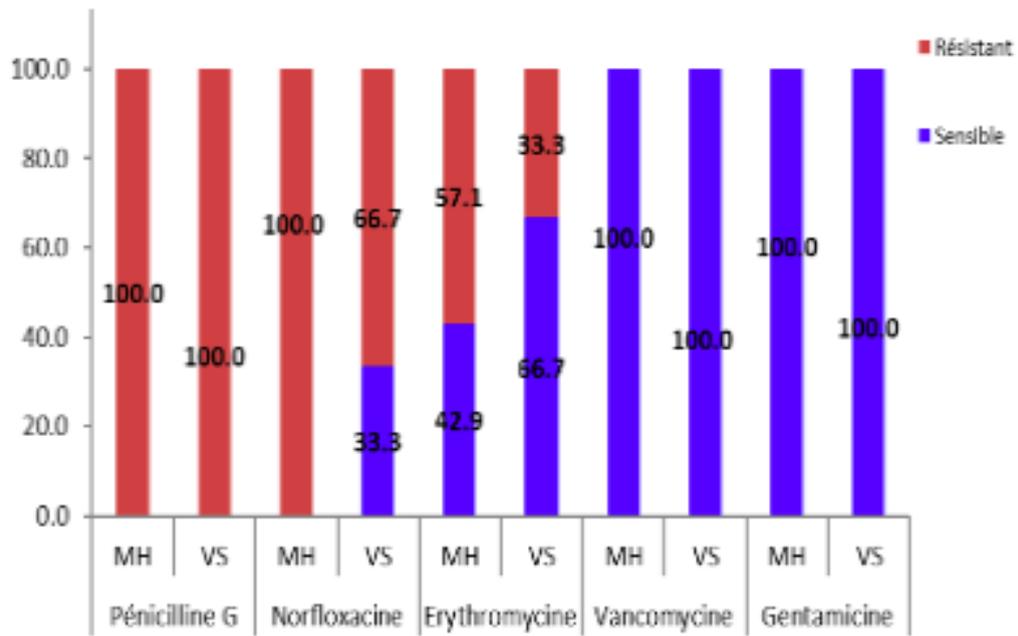
On estime à un tiers le pourcentage de population saine porteuse de *Staphylococcus aureus*, il s'agit à la fois d'un germe commensal et d'un agent pathogène. Les facteurs de risques principaux à une infection à *S. aureus* sont le portage nasal et une rupture de la barrière cutanéomuqueuse.

L'émergence d'une souche de *S. aureus* résistante à la méticilline (SARM) entraîne une grande difficulté des traitements de ces infections. L'émergence est dû à la diffusion communautaire de souche résistante liée à une expansion de clones. Les clones SARM sont spécifiques à chaque continent ainsi on retrouve le ST300 au Etats-Unis, le ST59 en Asie et le ST80 en Europe. La diversité géographique du continent Africain entraîne une hétérogénéité des clones présents dans la région, les clones principaux sont le ST5 et le ST15.

Les fréquences de résistance à la méticilline sont comme dans les autres cas de résistance hétérogène au sein de la région mais reste en général élevé entre 16% et 50%. Par exemple, la proportion de clones SARM est d'environ 16% au Sénégal, 36% au Bénin et au Togo et jusqu'à 47% au Nigéria.

Selon une étude sur le portage nasal de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline réalisée au Burkina Faso. La prévalence globale de portage nasal de *S. aureus* résistant à la méticilline était de 5,29%, de plus, parmi les souches de *S. aureus* prélevé, la fréquence de résistance à la méticilline était de 27,77%, ces souches ont des profils de résistance différente entre les patients et les volontaires sains avec une résistance de 100% à la pénicilline G et à la norfloxacine chez les patients malades. Cependant toutes les souches récoltées étaient sensibles à la vancomycine et à la gentamicine avec une efficacité de 100%.⁽⁴²⁾

Les souches SARM sont très résistantes aux fluoroquinolones et aux macrolides, la vancomycine est dont l'antibiotique de choix pour le traitement des infections à SARM, de plus il a été prouvé que les bactéries SARM peuvent héberger plusieurs gènes de résistance ce qui leurs permet d'être résistant à plusieurs classes d'antibiotique notamment les bêta lactamines, les fluoroquinolones ou encore les tétracyclines.⁽³⁸⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾



MH : malades hospitalisés, VS : volontaires sains

Sensibilité de souches de staphylocoques isolées à différents antibiotiques

V) Causes



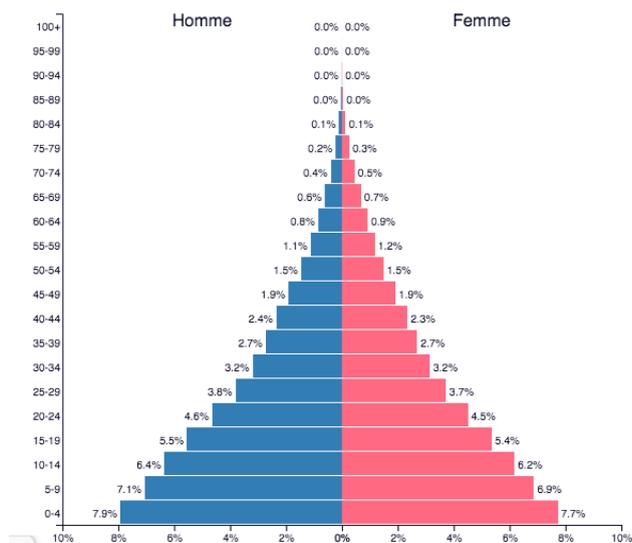
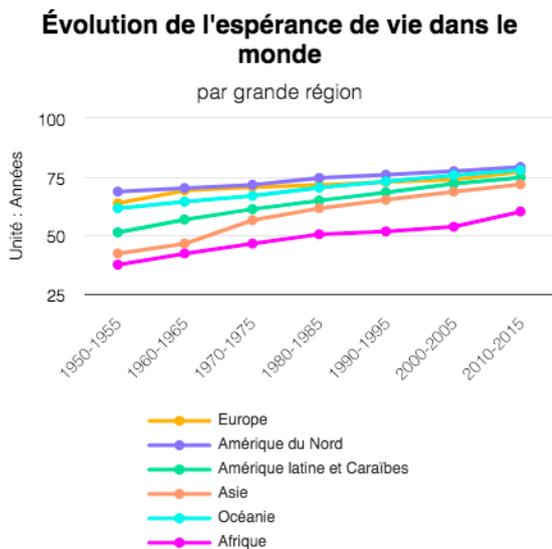
L'Afrique de l'Ouest est une région du continent africain qui couvre la partie occidentale de l'Afrique subsaharienne. Elle regroupe les pays côtiers du golfe de Guinée, les pays du bassin du fleuve Niger ainsi que l'arrière-pays sahélien.

La région compte environ 410 millions d'habitants en 2021 avec un taux d'accroissement entre 0,9% et 3,7% pour une moyenne régionale de 2,4%. L'Afrique de l'Ouest comporte ainsi 30% de la population africaine et 5% de la population mondiale.

Carte de l'Afrique de l'Ouest (en vert)

Il s'agit d'une région assez hétérogène en termes de population, le Nigeria regroupe la moitié des habitants de la région avec plus de 210 millions d'habitants et à l'extrême opposé le Cap Vert avec 580 mille habitants (données 2021), mais également en terme de richesse avec un PIB par habitants oscillant entre 478€ en Sierra-Leone et 3600€ au Cap Vert.

L'Afrique de l'Ouest est une région jeune avec plus de 30% de la population ayant moins de 25 ans, l'espérance de vie à la naissance est en constante augmentation depuis 60 ans et est passée d'environ 37 ans en 1950 à 60 ans en 2010. Il s'agit également d'une région à forte instabilité politique qui entrave la coopération régionale entre les Etats sans leurs capacités à relever des défis communs tels que le développement socio-économique, la sécurité et la santé; les coups d'états diminuent la confiance des habitants pour les gouvernement avec des taux de perception de la corruption parfois les plus élevé au monde.



Evolution de l'espérance de vie dans le monde - Pyramide des âges en Afrique

Dans cette partie nous allons identifier les causes spécifiques à cette région et aux pays en développement qui peuvent augmenter l'antibiorésistance comme les habitudes culturelles, le manque de moyen ou encore l'usage vétérinaires des antibiotiques.

A) Sous-développement de la région

1) Condition socio-économique

La pauvreté est le facteur favorisant le plus l'émergence des résistances dans les pays en développement, en effet la pauvreté entraîne des conditions de vie défavorables en associant la malnutrition, l'inaccessibilité à l'eau potable et des conditions d'hygiène défavorables ce qui augmente le risque d'acquérir et de transmettre des infections à bactéries résistantes. (39)

a) Condition économique

Les conditions économiques défavorables ne permettent pas une prise en charge adaptée des populations qui est due à plusieurs facteurs.

D'une part il n'existe pas dans la plupart des pays de la sous-région de prise en charge par une assurance publique du risque maladie, la population doit donc payer les consultations

ainsi que les médicaments qui se tourne donc vers le marché parallèle ou la médecine traditionnelle.

D'autre part, il a été montré que la pauvreté provoque un arrêt prématuré des traitements ou un partage des doses entre membres d'une famille ce qui diminue la concentration d'antibiotiques dans la circulation sanguine et est responsable de la survie des souches les plus résistantes. Par ailleurs, dans les pays en développement il semble que les résistances aux antibiotiques ne sont qu'un problème secondaire lié au manque de ressource. (39)

i) Coût des consultations

Les coûts des consultations peuvent également être un frein dans l'accès aux soins de santé. En effet le coût des consultations en médecine générale dans le secteur publique est dans 9 centre sur 10 à environ 1000 FCFA soit environ 1,5 €, alors que seulement 1 centre privé sur 2 peut offrir des consultations à ce tarif, ces frais sont pour la plupart du temps retrouvés dans des structures vétustes et sous équipées ce qui diminue la qualité du service pour les populations les plus vulnérables.

Sur la table tarifaire ci-joint du centre médical général Issa Coulibaly nous pouvons voir que les consultations en médecine générale sont de 5000 FCFA (7,8 €) soit 5 fois plus que dans un centre de soins publique. Les coûts de ce type de consultations sont difficilement supportables pour la population sachant que la moitié de la population vit sous le seuil de pauvreté et que le salaire moyen en Côte d'Ivoire est de 110 000 FCFA soit environ 170 € par mois.⁽⁴⁴⁾

TARIFS PRATIQUES AU CENTRE MEDICAL GENERAL ISSA COULIBALY
(A COMPTEUR DU 1^{ER} AVRIL 2016)

	NON ASSURES	ASSURES
CONSULTATIONS		
Consultation "Généraliste"	5 000 F	1 000 F
Consultation "Spécialiste"	10 000 F	2 000 F
Consultation "Ophtalmologie"	15 000 F	3 000 F
ACTES & SOINS		
Perfusion - Mise en Observation	30 000 F	6 000 F
Injection IM	1 500 F	500 F
Injection IV	2 500 F	500 F
Pansement	5 000 F	1 000 F
Aérosol sans produit (forfait)	4 000 F	1 000 F
Aérosol avec produit (forfait)	6 000 F	1 500 F
Infiltration sans produit (forfait)	10 000 F	3 000 F
Infiltration avec produit (forfait)	15 000 F	5 000 F
Petite chirurgie	10 000 F	3 000 F
Ponction liquidienne	10 000 F	5 000 F
Test rapide paludisme	1 000 F	1 000 F
Test rapide de glycémie	1 000 F	1 000 F
Test de grossesse	2 000 F	2 000 F
Lavage d'oreilles (forfait)	3 000 F	1 000 F
Carnet de santé	500 F	500 F

Tarif des consultation au centre médical Issa Coulibaly (Côte d'ivoire)

ii) Coût des médicaments

Le coût des médicaments varie d'un pays à l'autre au sein de la zone puisqu'il n'y a pas d'accord commun concernant la régulation des médicaments. Le coût des traitements est également différent entre le marché formel c'est à dire les médicaments contrôlés ayant une AMM ou une autorisation d'importation et le marché informel c'est à dire les médicaments de contrefaçon vendu sur les marchés. Pour cette partie nous nous focaliserons sur le coût des traitements antibiotiques sur le marché formel pour des personnes n'ayant pas d'assurance santé.

- Amoxicilline :

L'amoxicilline est un médicament de la classe des pénicillines (Bêta lactamines) indiqué dans de nombreuses infections à bactérie Gram+ et Gram- tels que des abcès dentaires, des

infections ORL ou encore dans la fièvre typhoïde. Il s'agit également de l'antibiotique le plus utilisé en Afrique de l'Ouest.

La posologie standard chez les adultes pour le traitement des infections ORL ou des cystites est de 750 mg à 1000 mg toutes les 12 heures et pour les états sévères entre 750 mg à 1000 mg toutes les 8 heures pendant une semaine.

Le coût d'un traitement par amoxicilline acheté sur le marché formel (c'est à dire en officine) est variable d'un pays à l'autre de la zone avec un coût allant du simple au double. Par exemple, le prix moyen d'un comprimé d'amoxicilline varie entre 8 centimes au Burkina Faso et 21 centimes au Togo (Annexe), un traitement total standard revient donc entre 1,12€ (735 FCFA) et 2,94€ (1928 FCFA).

- Ceftriaxone:

La ceftriaxone fait partie de la famille des céphalosporines de 3ème génération (groupe des bêta lactamines) à très large spectre, en effet elle est active aussi bien sur des bactéries Gram+ et Gram-, aérobies et anaérobies. La ceftriaxone est indiqué dans de nombreuses infections tels que les endocardites, les bactériémies et les infections compliquées de la peau ou du système urinaire.

La posologie standard chez les adultes est de 1 à 2 g par jour pendant 14 à 21 jours. En général la ceftriaxone IV est plus chère que la ceftriaxone IM, nous prendrons pour les calculs la forme IM puisque le traitement s'effectue plus facilement à domicile.

Le coût d'un flacon de ceftriaxone IM varie entre 2,49€ au Mali et 4,33€ au Tchad ainsi le coût d'un traitement complet par ceftriaxone varie 34,86€ (1g par jour pendant 14 jours, prix par flacon=2,49€) et 60,62€ (1g par jour pendant 14 jours, prix par flacon = 4,33€).

- Cefixime:

Le céfixime est un antibiotique faisant partie de la classe des céphalosporines de 3ème génération, elle est prescrite dans les infections urinaires (il ne s'agit pas du traitement de première intention des infections urinaires selon la HAS) et les infections ORL (bronchite,

sinusite...). Le céfixime est particulièrement actif sur les bactéries Gram- ou sur les bactéries du genre *Streptococcus*. La posologie standard pour le traitement des infections ORL est de 200 mg toutes les 12 heures pendant 7 jours. Le coût d'un traitement par cefixime en cas d'infection ORL varie entre 2,94€ au Gabon et 5,6€ au Niger. *(Données IMS)*

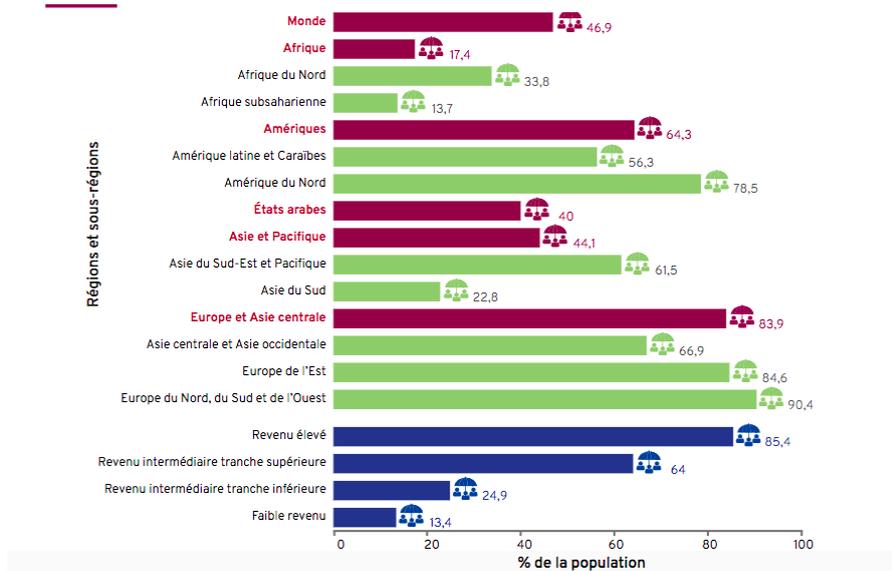
Le prix des médicaments du marché formel peut être dissuasif dans certains pays, par exemple au Tchad le salaire moyen est de 58\$ par mois quand un traitement à la ceftriaxone coûte en moyenne 60€ il est compréhensible que les patients s'orientent vers le marché informel ou vers des traitements moins coûteux mais pas forcément les plus adaptés.

iii) Assurance santé

La protection sociale et notamment le développement d'une assurance maladie permet la réduction de la pauvreté et des inégalités. Les systèmes de protection sociale contribuent à la croissance économique et sont donc essentiels pour permettre un développement durable et inclusif.

L'Afrique est la région du monde ayant la plus faible couverture maladie avec de larges disparités au sein du continent, en effet en Afrique australe et en Afrique du nord plus d'un tiers de la population à une protection social alors que dans les autres sous région seulement 15% de la population possède cette protection. Ainsi seulement 13,9% de la main d'œuvre africaine, c'est à dire les classes les plus pauvres, sont affiliés à un régime de sécurité sociale, de plus la couverture est plus élevée chez les hommes que chez femmes à cause du manque d'accès à l'économie formelle pour les femmes dû à des inégalités de genres. Dans l'ensemble de l'Afrique subsaharienne les régimes d'assurance maladie couvrent moins de 8% de la population, de plus ces assurances ne concernent en général pas les médicaments sur ordonnance et les soins ambulatoires.

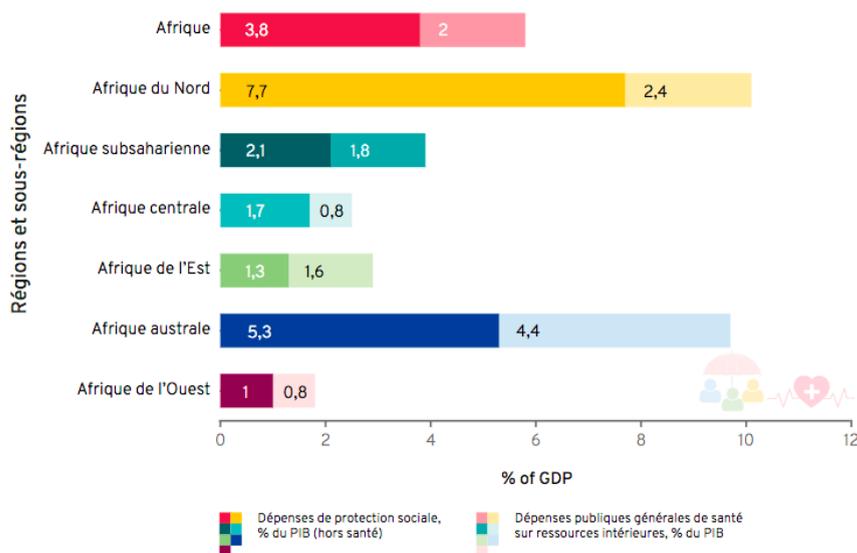
Figure 4. ODD 1.3.1 : Proportion de la population totale couverte par au moins une prestation de protection sociale (couverture effective), 2020



Proportion de la population ayant accès à une prestation de protection sociale

La faible couverture social en Afrique est également liée à un manque d'investissement de l'état dans la protection social, en effet en Afrique les dépenses moyennes pour la protection social ne représente que 5% du produit intérieur brut (PIB) avec des disparité au sein du continent puisque les dépenses représente 7,7% en Afrique austral et seulement 1% du PIB en Afrique de l'Ouest.(43)(44)

Figure 9. Dépenses de protection sociale et de santé en pourcentage du PIB, estimations régionales et sous-régionales



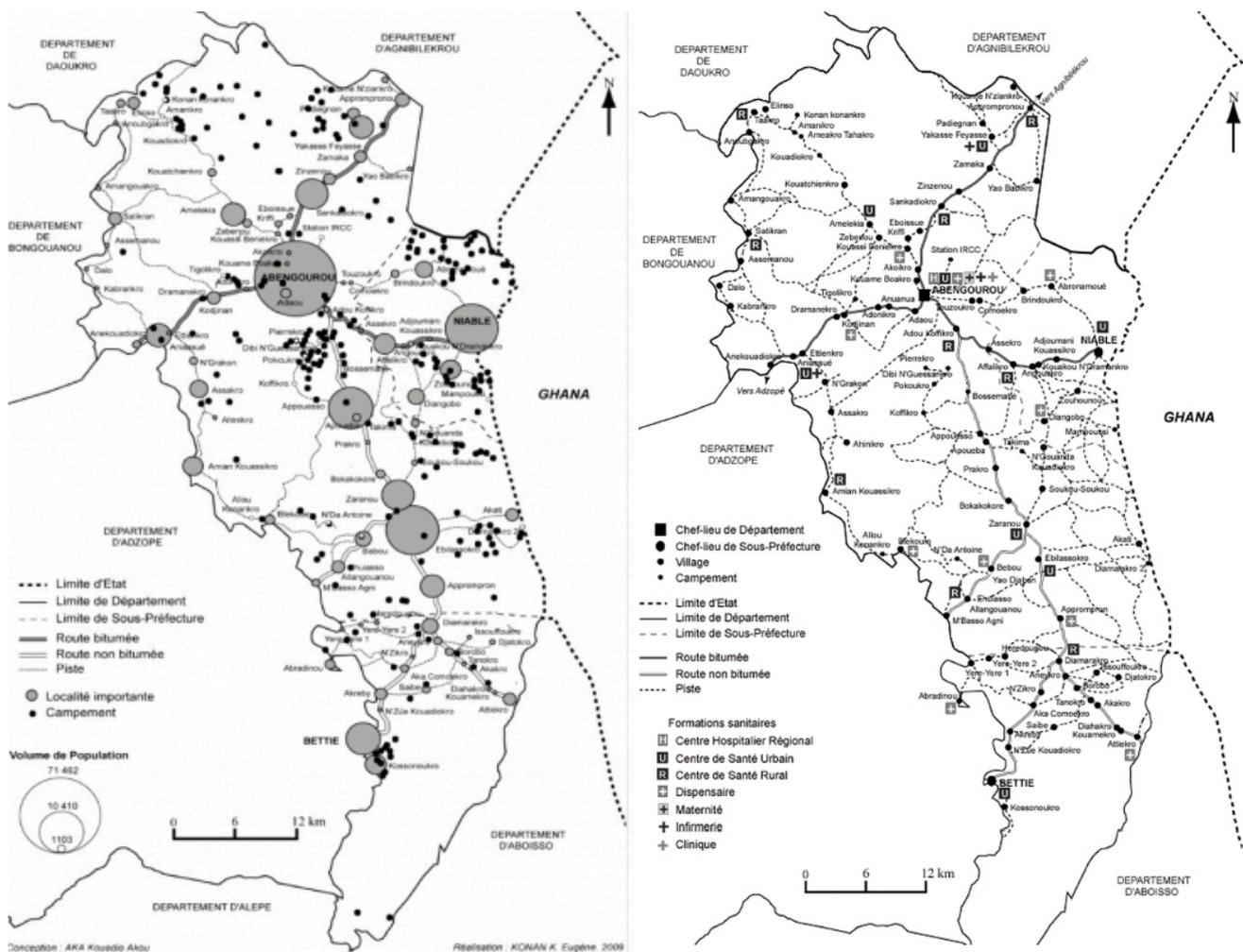
Dépense de protection sociale et santé en pourcentage du PIB

b) Accessibilité aux centres de soins

On peut également noter un manque d'accès au soin lié d'une part à un manque de médecin avec par exemple au Burkina Faso 0,1 médecin par 1000 habitants contre 3,3 médecins par 1000 habitants en France entraîne un manque de prise en charge des pathologies infectieuses ou une prise en charge trop tardive entraînant une aggravation de la pathologie avec une plus grande difficulté de prise en charge. D'autre part seulement la moitié de la population a accès aux soins de santé d'un point de vue géographique; c'est à dire qu'ils ont un lieu de vie à moins de 5 km d'un centre de santé, cela est particulièrement le cas pour les populations rurales puisque les centres de santé sont localisés en priorité sur les grands axes et les villes.

Il a été montré que la pauvreté provoque un arrêt prématuré des traitements ou un partage des doses entre membres d'une famille ce qui diminue la concentration d'antibiotiques dans la circulation sanguine et est responsable de la survie des souches les plus résistantes. Par ailleurs dans les pays en développement il semble que les résistances aux antibiotiques ne sont qu'un problème secondaire.

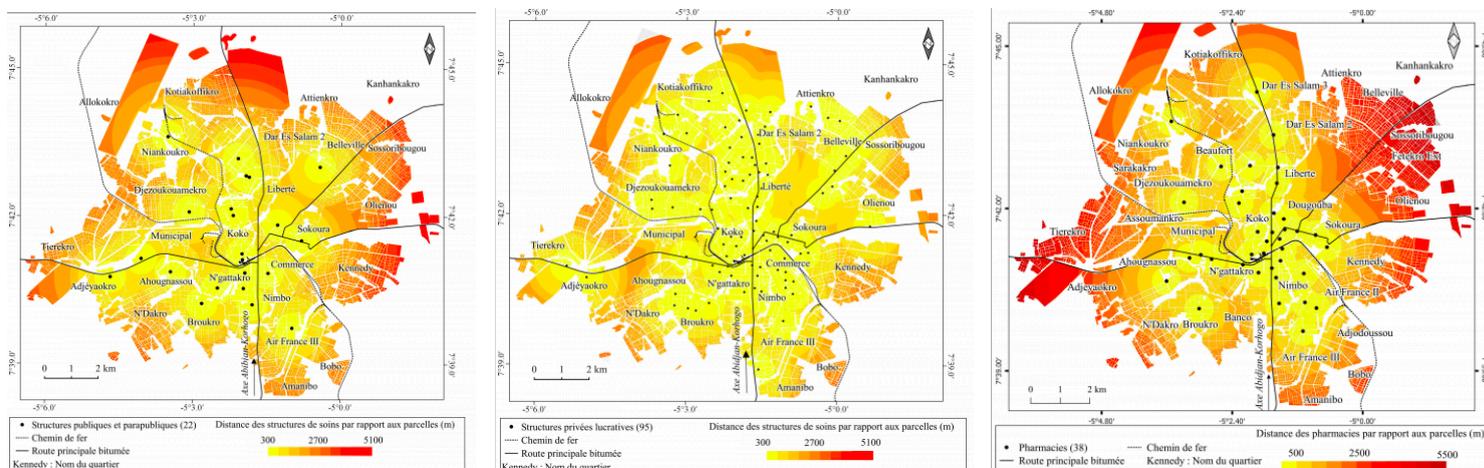
i) Exemple de la région d'Abengourou (RCI):



Répartition de la population - Répartition des centres de santé

D'après les données de 2009 il existe 47 formations sanitaires, la répartition des structures sanitaires dans la région est inégale. La ville d'Abengourou compte $\frac{1}{4}$ de la population et dispose de toutes les spécialités, cependant les $\frac{3}{4}$ restants de la population vivent à l'intérieur du pays et doivent donc se déplacer à Abengourou pour des cas graves. Sur les deux cartes ci-dessus nous pouvons superposer le nombre d'habitants et les centres de soins, nous pouvons voir que les centres de soins sont présente dans les grandes villes ou au niveau des grands axes, cependant nous pouvons voir que la population n'est pas répartie comme le sont les centres de santé avec de nombreux villages dispersé sans axe rapide pour se rendre en ville. L'état des routes ainsi que le manque de véhicules dû à la pauvreté de la région entraîne des difficultés pour accéder aux centres de soins.(45)

ii) Exemple de la ville de Bouaké (RCI):



Distances vers les centres de santé publique - privé - pharmacie

Les trois cartes ci-dessus exposent les distances entre les centres de santé publique, privé et les pharmacies des populations. Nous pouvons dire que les ménages vivant à proximité des grands axes ont de meilleurs accès aux centres de santé et aux pharmacies.

Le positionnement des pharmacies autour des axes principaux s'explique par la simplicité d'approvisionnement et la visibilité que le nombre de passage donne au commerce.

Nous pouvons également voir que les centres de soins privés (carte du milieu) sont plus accessibles que les centres de santé publique (carte de gauche). En effet la distance moyenne parcouru par la population du centre de ville pour se rendre dans un centre privé est de 570 mètres (entre 300 et 840 mètres) contre 950 mètres (entre 300 mètres et 1,6 km) pour les centres publics. De plus, dans les quartiers périphériques la distance moyenne pour se rendre dans un centre de soin privé est de 2,3 km contre 3,9 km pour les centres publics soit une distance 70% plus importante entre les centres privés et publics. Les inégalités spatiales sont également renforcées dans certains quartiers à cause de l'absence de voie goudronnée permettant un accès rapide au centre et aux voies principales.

Les distances des centres de santé publiques incitent les populations locales à se rendre dans les centres privés posant un problème sur l'accessibilité financière à leurs soins. Les distances

vers les pharmacies peuvent pousser les populations à utiliser le marché informel et donc vers de médicaments de qualité inférieure ne permettant pas une prise en charge adaptée.(46)

2) Infrastructure de santé

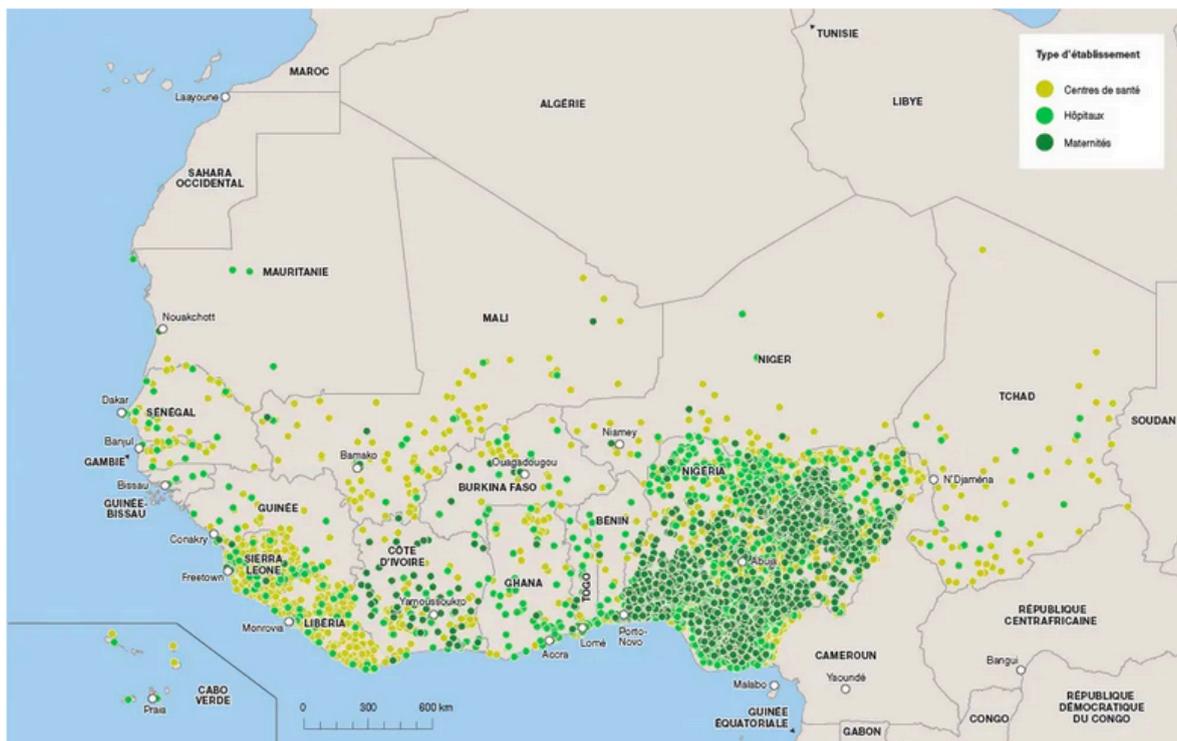
Les hôpitaux et les centres de santé sont des composants critiques dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Dans les pays en développement le manque d'infrastructure entraîne des lieux de soins surchargés permettant une transmission plus facile de certains germes. De plus le traitement par antibiotique nécessite un bon diagnostic et en cas d'hospitalisation un isolement et une identification de la souche responsable, cependant les options de diagnostic sont limitées aux vues du coût des ces diagnostics et de la disponibilité des laboratoires équipés pour effectuer les diagnostics. Ainsi la plupart des traitements administrés aux patients sont présomptifs et basé sur les revues littéraires, ces traitements ne sont donc pas forcément adaptés aux souches pathogènes présentes dans la région.

Ce manque d'infrastructure sanitaire en Afrique de l'Ouest est dû à manque d'investissement de l'état, en effet il est estimé qu'il faudrait environ 26 milliards USD d'investissement pour répondre à l'évolution des besoins de la région pour les prochaines décennies, cependant il est uniquement investit 4,5 milliard USD soit uniquement 17% du budget nécessaire. Les différentes crises des dernières années telles qu'Ebola ou la crise de COVID-19 ont mis en évidence la nécessité d'effectuer des investissements plus conséquents, mais ces crises ont également diminué les ressources de ces pays. Ainsi les pays africains auront besoin pour supporter le coût des investissements un soutien supplémentaire ainsi qu'une aide pour mobiliser des fonds.

La répartition des infrastructures sanitaire est comme nous l'avons dans la partie précédente inégalitaire au sein d'un même territoire mais elle est également inégalitaire au sein de la zone. En effet on peut découper la zone de l'Afrique de l'Ouest en quatre zones de couverture en fonction de la concentration des infrastructures : forte, moyenne, faible et critique (ou très faible). D'après les données du CSAO/OCDE de 2019, le Nigéria regrouperait 80% des structures de santé (comprenant hôpitaux public, privé et maternité), il s'agit de la zone à plus

forte concentration d'infrastructures de santé de la zone. Les investissements massifs ayant eu lieu suite à la suite de crise Ebola permettent au Libéria et à la Sierra Leone d'avoir une concentration moyenne d'infrastructure. Les zones de faible concentration regroupent en autres la Côte d'Ivoire, le Sénégal, le Bénin et le Togo. Enfin deux pays se démarquent à cause de leurs concentrations critiques : le Mali et le Niger avec une concentration moyenne dans la capitale mais des espaces extrêmement critiques dans le nord du pays.



Source : OCDE/CSAO, 2019.

Répartition des infrastructures de santé en Afrique de l'Ouest

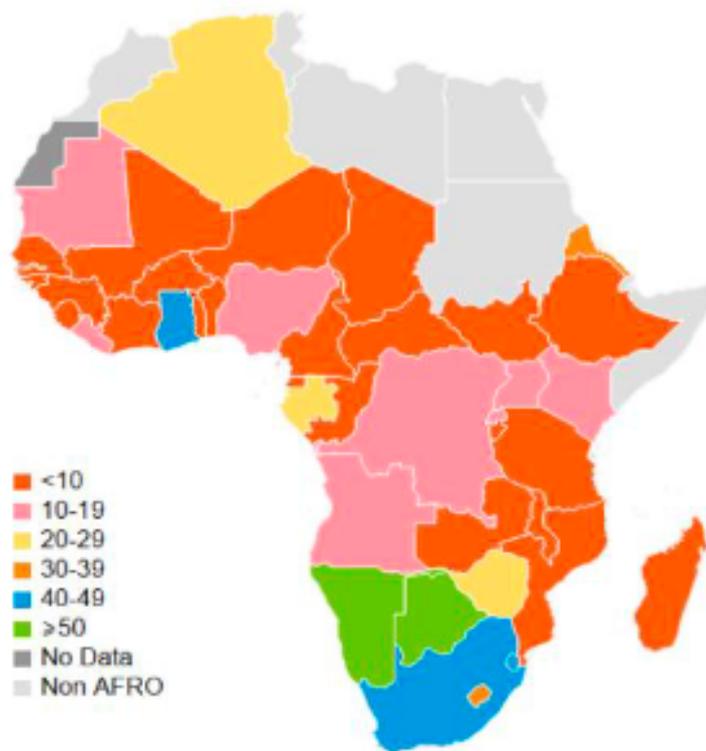
Le retard d'investissement et les investissements actuels liés à la faible capacité de financement des pays de l'Afrique de l'Ouest entraîne un manque d'accès aux structures de soins pour les populations et notamment pour les populations les plus pauvres habitant en milieu rural.(47)(48)

3) Professionnels de santé

a) Manque de ressources humaines

Dans les pays en voie de développement et notamment en Afrique de l'Ouest on note un manque de personnel soignant qualifié dans les domaines de l'infectiologie ou de la microbiologie capable de diagnostiquer et de proposer les traitements adaptés à chaque patient. Ainsi un certain nombre de patient ne reçoit pas le traitement le plus adapté à sa pathologie, ces traitements ont de ce fait peu d'impact sur l'infection bactérienne du patient mais participe à la sélection de mutants résistants.

D'après l'étude " Le statut du personnel de santé dans la région africaine de l'OMS: conclusions d'une étude transversale" montre que le ratio de professionnel de santé (médecins, infirmier et sage-femmes) est de 1,55 pour 1000 habitants ce qui est bien inférieur au seuil de 4,45 pour 1000 habitants définie par l'OMS pour parvenir à une couverture sanitaire universelle. Tout comme les la répartition des infrastructures, la répartition des professionnels de santé est inégale au sein de la zone avec 0.25 professionnel de santé pour 1000 habitants au Niger (ration le plus faible d'Afrique) et jusqu'à 9,15 professionnels de santé pour 1000 habitants au Seychelles (ratio le plus élevé). Comme nous pouvons le voir sur la carte ci-dessous, l'Afrique de l'Ouest est la sous région avec le ratio de personnel de santé le plus faible du continent.



Densité d'infirmier et de sage-femmes pour 10 000 habitants

La pénurie de professionnels de santé en Afrique de l'Ouest n'est pas récente, elle est due à de nombreux facteurs notamment les faibles capacités de formations, la croissance démographique ou encore les migrations internationales. Il est estimé que d'ici à 2030 il manquera sur le continent africain environ 6,1 millions de professionnels de santé soit une hausse de 45% depuis 2013.

La Dre Matshidiso Moeti, Directrice régionale de l'OMS pour l'Afrique, a déclaré que «l'importante pénurie de professionnels de la santé en Afrique a des implications désastreuses. Sans un personnel adéquat et bien formé, répondre aux défis tels que la mortalité maternelle et infantile, les maladies infectieuses et les maladies non transmissibles, mais aussi la fourniture de services de santé essentiels comme la vaccination, reste une bataille difficile ».

Il est nécessaire de renforcer le système de santé en Afrique de l'Ouest afin de répondre à la croissance démographique et aux défis auxquels le continent sera confronté dans les prochaines décennies. Selon une étude de l'OMS la résolution de la pénurie sera complexe au vue de l'ampleur du problème et des investissements qui seront nécessaires. (39)(49)(50)

b) Influence des laboratoires pharmaceutiques

Au sein des pays en développement le manque de réglementation entraîne une plus grande influence des laboratoires auprès des professionnels de santé par un appât du gain, les intérêts financiers peuvent les entraîner à prescrire des antibiotiques qui ne sera pas indiqué en temps normal ou à prescrire des antibiotiques nouveau et plus chère à la place de ceux normalement utilisé en pratique.

Les publicités pouvant être faites dans les médias, dû à un manque de réglementation, rendent les professionnels de santé vulnérable et les incitent à délivrer ce type de traitement à leurs patients.

Enfin la promotion faite par les différents groupes peut être source de pression sur les professionnels de santé afin d'augmenter le nombre de prescription ce qui entraine un abus dans le nombre d'ordonnance délivré aux malades avec parfois la prescription de médicaments pas forcément adapté au profil du patient.(39)

c) Formation

D'après l'étude épicerie, les professionnels de santé ont reconnu le manque de connaissance en matière de gestion des antibiotiques entraînant la prescription d'antibiotiques à large spectre, avec en cas d'échec l'ajout d'une nouvelle molécule sans tenir compte des risques de résistance.(51)

B) Contrôle de la filière pharmaceutique

1) Réglementation

L'Afrique est un continent composé de 54 pays différents avec des réglementations pharmaceutiques et un développement de leurs réglementations très différent. En effet nous pouvons observer de très grande disparité entre les pays anglophones comme le Ghana ou le Nigéria dans lesquels le rôle du pharmacien est très limité avec des voies de distribution des

médicaments très varié, et les pays francophones dans lesquels le monopole du pharmacien est important avec une délivrance des médicaments uniquement dans les pharmacies.

Les différences de réglementation impactent également les sources d'approvisionnement avec des agences de régulation moins restrictives dans les pays anglophones, par exemple les importations et la commercialisation de produits venant de Chine et d'Inde est autorisée au Ghana et au Nigéria alors que ces importations ne sont pas autorisées au Bénin.

Les compétences des Agences Nationales de Réglementation Pharmaceutique (ANRPs) sont très hétérogènes sur le continent avec en 2010 seulement 15% des agences qui avaient la responsabilité d'accomplir les 5 fonctions critiques sans nécessaire être opérationnelle : gestion des AMMs, octroi de licences, inspection, contrôle qualité, activité de pharmacovigilance. De plus, les délais d'approbations des AMMs sont très différents d'un pays à l'autre.

De 2005 à 2015, 5 nouveaux Etats membres se sont dotés d'une ANRP pour passer de 40 à 45 États, de plus au cours de ces dix années uniquement 16 ANRP étaient définies comme autonomes ou semi-autonomes mais seulement 7 d'entre elles peuvent exercer les cinq fonctions essentielles de la réglementation.

La Communauté économique des États de l'Afrique de l'Ouest, la communauté de l'Afrique de l'Est et la communauté de l'Afrique australe réalisent des examens conjoints pour l'homologation des médicaments et appliquent un système de reconnaissance mutuelles des décisions en termes de réglementation. Malgré le nombre d'initiative en vue du renforcement de la réglementation dans la région il reste encore un certain nombre de problème, tel que les autorisation de mise sur le marché, les surveillances post-commercialisation et l'augmentation des produits de qualité inférieure, à cause du manque ANRP dans certains pays et une compétence trop faible de celle-ci dans d'autre.

La faible performance des ANRP et le manque d'harmonisation entre les Etats diminuent l'accessibilité des médicaments de qualité, sûrs et efficaces aux populations locales, on constate alors une prolifération de produits médicaux de qualité inférieure ou contrefaits.
(52)(53)

2) Disponibilité et accessibilité aux médicaments

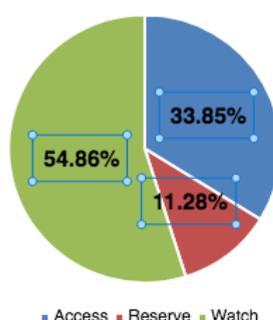
Selon l'organisation mondiale de la santé, "les pays à faible revenu souffrent d'un manque de disponibilité des médicaments essentiels dans les établissements de santé, d'un manque de traitements de qualité, et de ruptures de stocks fréquentes"

COUNTRY	Count of MOLECULE
BENIN	54
BURKINA FASO	56
COTE D'IVOIRE	57
GUINEE	51
MALI	53
NIGER	42
SENEGAL	50
TCHAD	41
TOGO	51

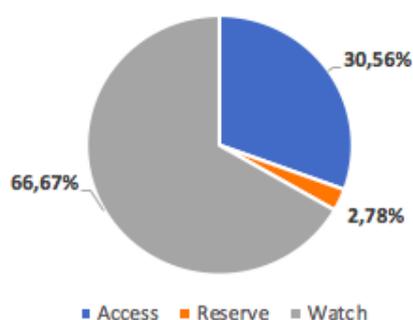
En effet, avec environ 70 molécules disponibles sur toute la zone avec des variations entre chaque pays. Par exemple au Tchad seulement 41 molécules sont disponibles dans les marchés officiels contre 57 molécules en Côte d'ivoire. En tout sur la zone 68 molécules antibiotiques sont disponibles alors qu'il est répertorié 245 molécules sur la liste des antibiotiques de l'OMS.

De plus, malgré une utilisation des antibiotiques selon les recommandations de l'OMS concernant la classification AWARE on note un manque de disponibilité de médicament "reserve" et une sur représentation du groupe "watch" (Annexe) avec une répartition inégale entre chaque pays.

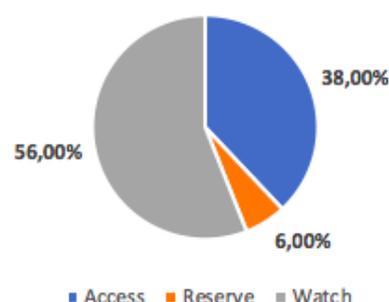
Répartition catégorie AWARE (liste ATB OMS)



Répartition par classe AWARE (Tchad)



Répartition par classe AWARE (Bénin)



Selon la banque mondiale environ 80% de la population africaine (essentiellement ceux ayant de faibles revenus) dépendent des centres de santé publique pour leurs accès aux soins et produits de santé, cependant ces établissements connaissant des pénuries chroniques de médicaments essentiels, entraînant des décès qui auraient été évitables avec la disponibilité des médicaments essentiels.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le manque de disponibilité des médicaments en Afrique de l'Ouest, notamment le manque de personnel qualifié (p70), les systèmes d'approvisionnements, le manque de production locale.

L'Afrique importe environ 70% de ses produits pharmaceutiques, le système d'approvisionnement doit donc être robuste afin d'éviter les ruptures liées au temps de transport entre les pays exportateurs et importateurs. Par exemple le temps de transport entre l'Inde et l'Afrique de l'Ouest (Bombay à Abidjan) est d'environ 1 mois à cela il est nécessaire d'ajouter les temps de transport de l'usine au port (pays de départ), les temps de dédouanement et de transport au port d'arrivée. Par ailleurs, le système d'approvisionnement du secteur public est jugé inefficace ce qui entraîne une augmentation des prix des médicaments et les rend indisponibles.

La production locale de médicament pourrait permettre de lutter contre le manque de médicaments en réduisant les temps de logistique et les interdictions d'exportation de certains produits (par exemple interdiction d'exportation d'amoxicilline depuis la France, ANSM), cependant seuls 37 des 54 pays africains sont producteurs de médicaments et tous les pays à l'exception de l'Afrique du Sud doivent importer les matières premières. Par ailleurs, afin de produire des médicaments, les usines doivent se conformer aux bonnes pratiques de fabrication appliquées dans les autres pays. Cela nécessite d'investir dans des installations de fabrication et de contrôle et d'avoir les ressources humaines, financières et techniques nécessaires. (54)(55)

3) Qualité des médicaments

Le marché informel correspond à la pratique de vente et d'achat des médicaments hors du cadre formel c'est à dire du cadre imposé par l'Etat; il s'agit donc de médicaments vendus

hors des officines soit dans des marchés ou dans la rue par des personnes qui ne dispose pas de reconnaissance officielle pour leurs ventes. Dans les pays francophones d'Afrique ils sont désignés par les termes : *pharmacies par terre* ou *médicaments de la rue*.

Le marché informel a émergé au cours des années 1950 avec un essor massif dans les années 1970 dû à des problèmes de rupture importante et de gestion pharmaceutique. A partir des années 1990, les institutions sanitaires des pays touchés prennent des dispositions préventive et répressive pour lutter contre le marché informel, ils ont alors une opinion défavorable de ce marché avec comme notion principale la contrefaçon et la faible qualité des produits.

Il existe trois phénomènes distincts qui sont regroupés sous le terme de faux médicaments: le marché informel, la contrefaçon et les produits non conformes ou malfaçons. Tous ces phénomènes bien que différents posent tous des problèmes concernant la qualité des médicaments et de leurs légalités.

Le phénomène des faux médicaments est assez peu quantifiable, et leurs effets sur la santé des individus est difficile à apprécier, cependant selon des données de plusieurs investigations la contrefaçon représente près de 50% des médicaments en Afrique et alors qu'elle représente 10% du marché mondial. Le volume du marché informel représenterait au Bénin entre 25% à 50% du marché total alors que certains professionnels estiment que le marché informel dépasse les volumes du marché formel. Enfin il est estimé que ces phénomènes sont à l'origine de 200 000 décès par an sans que l'origine de ce chiffre ne soit vraiment explicitée.

La réduction de l'incidence des faux médicaments et des médicaments de qualité inférieure est essentielle afin de maintenir la confiance dans les systèmes de santé. Cette lutte suppose une collaboration étroite entre toutes les parties assurant la sécurité des médicaments. D'autre part afin de lutter contre ce phénomène les états devraient s'engager dans :

- la lutte contre le coût des produits de santé qui limite leurs accès
- combattre contre l'entrée illicite des médicaments depuis d'autres
- le renforcement de la surveillance du marché par le suivi des alertes concernant les faux médicaments ainsi que la poursuite des personnes responsables de la production et de la distribution des faux médicaments.

- La présélection de fournisseur et le recours à des laboratoires de contrôle qualité (56)(53)(55)



Ventes de médicaments de qualité inférieure dans un marché

4) Importance de la médecine traditionnelle

La médecine traditionnelle correspond au recours à des remèdes à base de plantes, de nombreux africains recourent à ces médecines traditionnelles à cause des difficultés d'accès aux médicaments modernes. Par ailleurs, selon Pr Abdullahi, sociologue à l'université d'Ilorin au Nigéria, l'idée généralement répandue dans le milieu médical est que la médecine traditionnelle peut se mesurer aux procédures scientifiques habituelles.

Selon une enquête ethnobotanique effectuée au Bénin, il a été répertorié quatre-vingt-quatorze plantes utilisées pour le traitement des infections. Les plantes les plus servies :

- par les herboristes: “ *Ocimum gratissimum* (10.0%), *Crateva adansonii* (6.4%), *Hyptis suaveolens* (6.1%)”
- par les tradithérapeutes: “*Ocimum grattissimun* (18.5%), *Crateva adansonii* (14.8%), *Ocimum americanum* (13.0%), *Hyptis suaveolens* (13.0%)”

- par les utilisateurs: “*Ocimum grattissimum* (20.5%), *Crateva adansonii* (19.2%) et *Ocimum americanum* (12.8%)”

Les plantes traditionnelles sont largement acceptées pour le traitement des infections, cette étude a permis de répertorier les plantes utilisées au Bénin par les herboristes, les utilisateurs de plantes et les tradithérapeutes. La famille des Lamiacées (*Lamiaceae*) est la famille de plantes la plus utilisée dans le traitement des infections, il s’agit d’un groupe ayant déjà montré leur pouvoir antibactérien dans différentes études (ex: Bougandoura 2011, Yayi-Ladekan et al. 2011).

L’utilisation des plantes traditionnelles pourraient présenter un intérêt dans la lutte contre l’antibiorésistance, cependant le manque de contrôle des plantes utilisées peut présenter un risque pour la santé des utilisateurs.(57)

C) Usage vétérinaire

L’Afrique semble être le continent avec le plus faible taux d’utilisation des antibiotiques au sein des élevages dans le monde mais présente une forte prévalence de pathogène résistant aux antibiotiques, ces résistances sont particulièrement observées chez les bactéries d’origine alimentaire isolées à partir d’animaux d’élevage. Une étude menée par INRAE, Cirad, ILRI, IRD et l’université de Copenhague propose différente explication à ce paradoxe, l’étude révèle notamment que les éleveurs bénéficient de connaissance très faible en matière d’antibiotiques et d’antibiorésistance avec un usage non maîtrisé et parfois imprudente des antibiotiques.

1) Etat des lieux des antibiotiques utilisés

Les antibiotiques les plus utilisés chez les animaux sont les tétracyclines, les bêta-lactamines et les quinolones par voie orale en priorité. Cependant certain antibiotiques n’ont pas la même biodisponibilité que chez les hommes par exemple les tétracyclines sont une très faible biodisponibilité chez les cochons et les volailles (environ 5%), cela entraîne une altération du microbiote intestinal des animaux avec une excrétion des antibiotiques sous forme active dans les selles pouvant entraîner une sélection de mutant résistant.

a) Antibiotiques comme facteurs de croissance

Les antibiotiques peuvent être utilisés comme promoteurs de croissance, ils sont utilisés à faible dose et administrés via l'alimentation. Le but des promoteurs de croissance est d'avoir premièrement un effet préventif sur les infections bactériennes et ensuite de modifier le microbiote intestinal de l'animal afin de permettre une meilleure assimilation de l'alimentation, ils entraînent ainsi un effet zootechnique en augmentant la vitesse de croissance. L'utilisation de ces antibiotiques bien que l'effet zootechnique soit favorable peut augmenter la sélection de bactéries résistantes pouvant avoir un effet néfaste au niveau de la santé publique.

b) Antibiotiques vétérinaires

Les antibiotiques sont la classe de médicaments la plus utilisée au niveau vétérinaire pour le traitement des infections bactériennes pour les animaux d'élevage et de compagnie. Les molécules utilisées pour les traitements vétérinaires appartiennent aux mêmes familles que les antibiotiques utilisés en médecine humaine.

Les traitements antibiotiques sont administrés aux animaux pour différentes raisons:

- traitement préventif/prophylaxie : ils sont administrés lorsque l'apparition d'une infection est très probable, c'est notamment le cas au sein des élevages ou les bêtes sont en groupe dans des bâtiments (ex: poulet, porc...)
- traitement curatif: administré lorsque l'animal est malade
- traitement de contrôle/métaphylaxie: administrés aux animaux sains en contact avec des animaux malades.

1) Solution pour les élevages

Les exploitations agricoles en Afrique sont réparties en deux catégories, les exploitations commerciales et les petites exploitations familiales. Il est donc nécessaire de répondre aux

spécificités des exploitations présentent sur le continent en améliorant l'accès aux médicaments tout en augmentant leur réglementation. Le développement de politique publique pour la gestion des antibiotiques à usage vétérinaire permettra aux petits élevages d'avoir un meilleur accès aux antibiotiques, aux services vétérinaires et à des formations.

2) Risque du mésusage des antibiotiques au niveau vétérinaire

Actuellement les modes de transmissions des résistances entre les animaux et les hommes en Afrique sont insuffisamment étudiés, cependant la probabilité qu'une résistance puisse être transmise de l'animal vers l'homme est élevée. Ce risque de transmission de résistance s'ajoute au risque de résistance dû à la prise d'antibiotiques en médecine humaine augmentant ainsi le risque au niveau de la santé publique. (58)(59)(60)

VI) Moyen de lutte

A) Moyen de lutte au niveau mondial

1) Plan d'action mondial de l'OMS

L'OMS a mis en place un plan d'action mondial pour la lutte contre la résistance aux antibiotiques afin de pouvoir disposer le plus longtemps possible de médicaments performants pour le traitement des infections bactériennes. Il s'agit de garantir l'accès à des médicaments sûrs, efficaces, accessibles utilisés de façon responsable. Ce plan sert de cadre aux différents états afin qu'ils puissent établir leur plan d'action national en s'alignant aux objectifs du plan mondial dans les 5 à 10 prochaines années.

L'OMS a ainsi défini cinq objectifs stratégiques :

- Faire connaître et comprendre les problèmes de la résistance aux antibiotiques
- Renforcer les connaissances par la surveillance et la recherche
- Diminuer l'incidence des infections
- Optimiser l'usage des antibiotiques
- Garantir des investissements durables pour combattre la résistance

Ces objectifs peuvent être atteints par la mise en place de mesures soit par les États membres soit par le secrétariat soit par les partenaires internationaux.

Les mesures pouvant être mise en place sont :

- Mesure prise par les états membres :
 - campagne de communication sur la santé humaine, vétérinaire et sur l'utilisation agricole des antibiotiques (objectif 1)
 - ajouter à la formation et aux programmes scolaires des modules sur la bonne utilisation des antimicrobiens (objectif 1)

- mise en place d'un système national de surveillance avec un centre et un laboratoire de référence (objectif 2)
 - appliquer des mesures d'hygiène et de lutte anti-infectieuse (objectif 3)
 - appliquer des plans d'action complets contre la résistance comprenant des éléments sur les prescriptions et les autorisations de mise sur le marché (objectif 4)
 - mise en place d'une liste des médicaments essentiels (objectif 4)
 - participation à des programmes de recherches internationale (objectif 5)
 - évaluer les besoins financiers pour l'application d'un plan d'action, et élaborer des plans afin d'obtenir les financements (objectif 5)
- Mesure prise par le Secrétariat :
 - élaborer les campagne de communication mondiale de sensibilisation en partenariat avec d'autres organisation (objectif 1)
 - élaboration de matériel de communication, d'éducation et de formation (objectif 1)
 - mise en place d'un programme de surveillance mondiale (objectif 2)
 - mise en place d'un programme de recherche sur la résistance en collaboration avec les états membres (objectif 2)
 - veiller à ce que les recommandations de politique générale concernant les vaccins nouveaux et existants tiennent compte de la possibilité d'une limitation des options de traitement à cause de la résistance aux antimicrobiens (objectif 3)
 - orienter le renforcement des systèmes de réglementation pharmaceutique (objectif 4)
 - élaborer des directives et des normes techniques pour faciliter l'accès aux médicaments antimicrobiens (objectif 4)
 - définir les meilleurs moyens afin d'obtenir les financements nécessaire à la réalisation des plans d'action (objectif 5)
 - étudier les options de partenariats afin d'améliorer entre autre la recherche et le développement ainsi que l'accessibilité aux médicaments (objectif 5)

- Mesure prise par les partenaires :
 - Faire de la résistance un élément fondamental de l'enseignement (objectif 1)
 - Actualiser régulièrement le Code d'usages du Codex Alimentarius et les codes sanitaires pour les animaux terrestres et aquatiques (objectif 2&4)
 - Aider les pays en développement à renforcer leurs capacités de collecte et d'analyse de données (objectif 2)
 - faire que les mesures de prévention des infections soient une matière obligatoire dans le perfectionnement professionnel (objectif 3)
 - création d'une base de données mondiale sur l'usage d'antibactérien (objectif 4)
 - investir dans les test diagnostique et de sensibilité aux antibiotiques (objectif 4)
 - réalisation d'analyse sur l'intérêt des investissements pour la lutte contre la résistance (objectif 5).

Dans un rapport sur l'évaluation du plan d'action mondial de l'OMS datant de septembre 2021 soit 5 ans après la publication du plan d'action. L'OMS constate qu'il est "très difficile d'évaluer les progrès réalisés en vue d'atteindre les résultats", en effet le nombre d'indicateurs semble être trop élevé et ne permet pas d'avoir un suivi actif.

Par exemple, le plan d'action a permis de mieux faire comprendre et connaître les problèmes de résistance mais l'absence de mesure cible ne permet pas d'augmenter les ressources financières allouées et d'évaluer les mesures ayant le plus d'impact. Cependant, il y a eu un développement du système mondial de surveillance de la résistances aux antibiotiques (GLASS) qui a enregistré une augmentation du nombre d'inscrits et du nombre de domaines couverts, mais ce système ne permet pas pour le moment de donner des données représentatives et comparables entre chaque pays. De plus, la réduction de l'incidence des infections est assez difficile à évaluer puisque l'objectif regroupe de nombreuses infections, d'autre part la Division Résistance aux microbiens n'exerce pas de contrôle directe et doit donc collaborer avec d'autres organismes. Par ailleurs, certaines initiatives prises par le Secrétariat de l'OMS comme la classification AwaRe ou la liste des médicaments essentiels ont eu des répercussions positives. Enfin le rapport d'évaluation du plan d'action mondial montre qu'il y a eu peu de progrès sur les investissements, la création d'un fonds d'affectation spéciale pluripartenaire est utile mais insuffisamment financé actuellement. (61)

2) Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)

Le système de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS) a été lancé le 22 octobre 2015 par l’OMS ; il permet une approche standardisée dans la récolte, l’analyse et l’interprétation des données de l’antibiorésistance dans chaque pays participant. La surveillance des résistances est un point essentiel dans la lutte contre l’antibiorésistance puisqu’elle permet d’évaluer la propagation des résistances mais également de suivre l’impact des stratégies mises en place quelle soit locale, nationale ou internationale.

Le GLASS permet de normaliser la collecte, l’analyse et l’interprétation des données sur l’antibiorésistance, il encourage également l’inclusion des données épidémiologiques et cliniques aux données récoltées en laboratoire mais également l’inclusion des données sur la résistance dans l’environnement. Il participe également à la conception et à la mise en place d’enquêtes permettant d’apporter une aide aux pays dans l’amélioration de la qualité de leurs données. Enfin le GLASS fournit des lignes directrices et des documents techniques afin d’aider les pays dans leurs prises de mesures correctives.

Le système GLASS est réparti en deux types de surveillance:

- Surveillance de routine GLASS-AMR: La surveillance de routine est une approche normalisée de la collecte, de l’analyse et du partage des données concernant les résistances aux antimicrobiens récoltées au niveau national pour les agents pathogènes responsables des infections courantes chez l’homme. Ce système permet d’avoir un ensemble de méthodes communes et standardisées pour étudier la consommation d’antibiotiques au niveau régional, national mais aussi mondial.

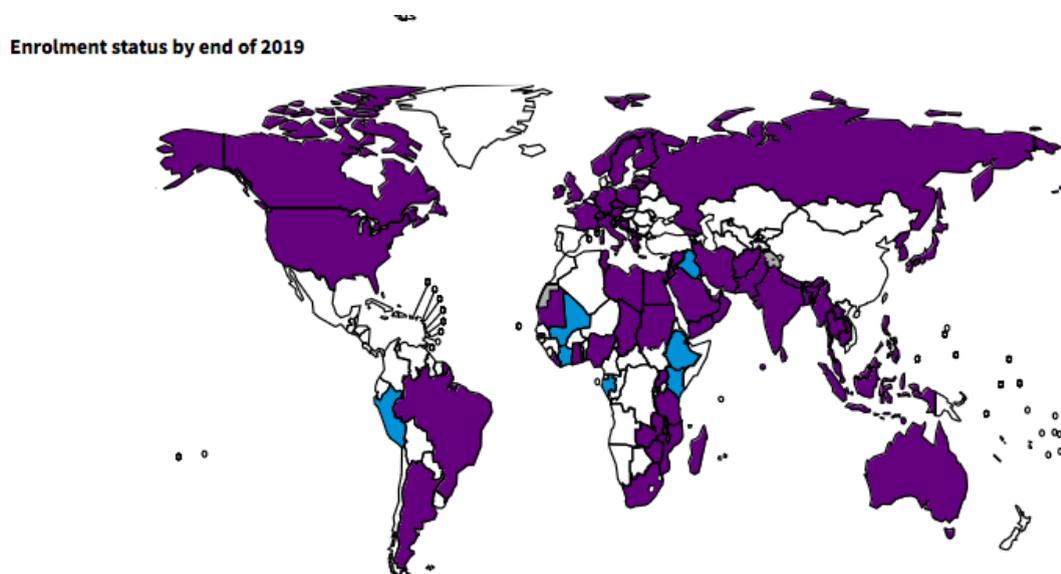
Le GLASS-AMR se concentre sur la surveillance de la résistance dans quatre syndromes infectieux (sanguin, gastro-intestinal, gonorrhée et voies urinaires) sur huit pathogènes identifiés compatibles avec ces syndromes (ex: *E.coli*, *S. pneumoniae*, *S.aureus*) et 23 antibiotiques répartis en 11 classes.

- Surveillance ciblée GLASS-EAR: La surveillance ciblée concerne la détection, la notification et l'évaluation des risques et la surveillance des résistances émergentes.

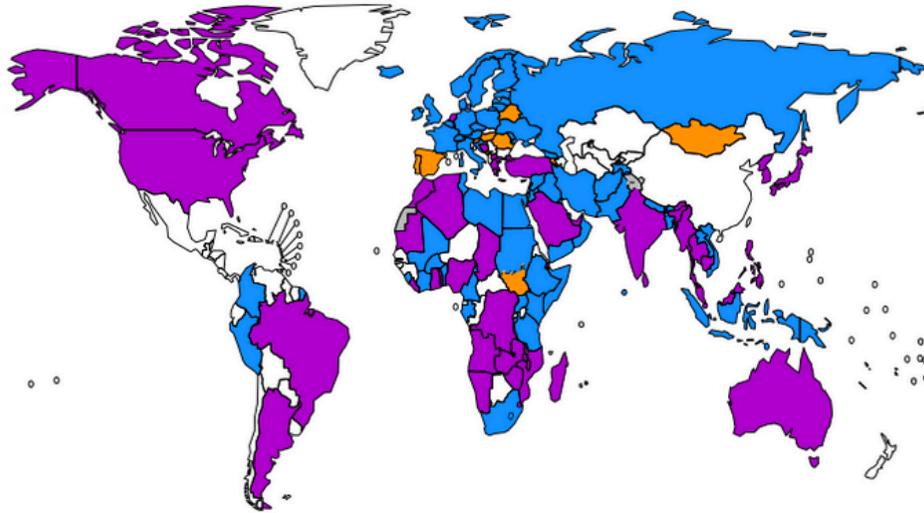
D'ici 2030 l'objectif mis en place par l'OMS pour le GLASS est que tous les pays/territoires du monde appliquent les normes harmonisées concernant le recueil, le traitement et l'analyse des données des résistances et de la consommation des antimicrobiens. La conception du GLASS permet d'intégrer progressivement des éléments pour la compréhension des moteurs de la résistance, en effet il était basé au début sur une méthodologie simple et sur les pratiques cliniques de routine afin d'appréhender les résistances chez les bactéries les plus pertinentes cliniquement c'est à dire celle causant les infections courantes. Le système de surveillance ciblé GLASS-EAR a ensuite été mis en place pour la surveillance des résistances nouvelles et émergentes.

Depuis le lancement de cette initiative en 2015, cinq rapports ont été publiés, le GLASS a déjà pu recueillir de nombreuses informations provenant des plus de 120 territoires en mai 2022. Les données de la résistance proviennent de 10,9 millions de BCI (infection bactérienne confirmée) provenant de 124 pays ou territoires sur 216 étant présents dans toutes les régions du globe.

Les pays ayant rejoint le GLASS au début de son implémentation (de 2016 à 2020) étaient majoritairement européen avec 39% des pays de cette région, alors que ceux inscrits depuis 2020 sont majoritairement d'Afrique avec 48% des nouveaux pays ayant rejoint le programme.



■ Enrolled in GLASS-AMR and GLASS-AMC
 ■ Enrolled in GLASS-AMR
 ■ Enrolled in GLASS-AMC
 □ Not enrolled
 ■ Not applicable

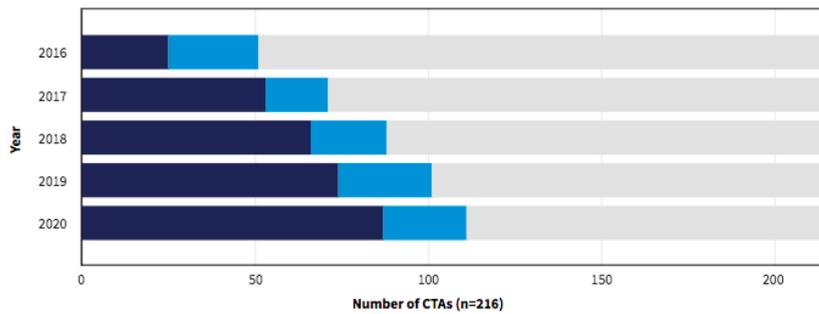


Countries enrolled in 2022

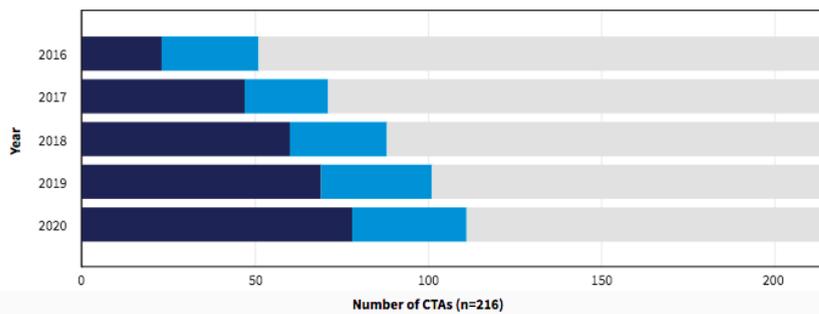
De plus, le pourcentage de pays/territoires inscrits ayant fourni des résultats d'identification a augmenté passant de 49% en 2016 à 78% en 2020 (en données brute 25 pays en 2016 et 87 pays en 2020).

■ Enrolled in GLASS-AMR and reported data
 ■ Enrolled in GLASS-AMR
 ■ Not enrolled in GLASS-AMR

Reported BCIs



Reported AST for ≥80% of BCIs



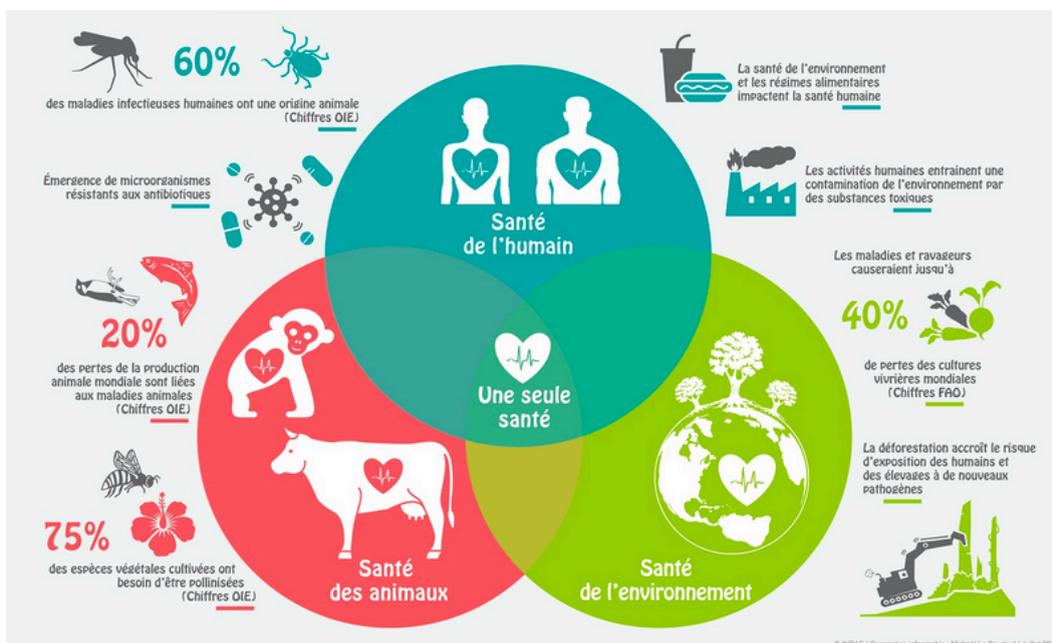
De plus, entre 2016 et 2020 on note une augmentation du nombre de données rapportées concernant les infections bactériennes confirmées ainsi qu'une augmentation du nombre de tests de susceptibilité réalisés.

Cependant malgré des résultats satisfaisants lors de la première phase de mise œuvre du GLASS de nombreuses lacunes persistent comme :

- l'utilisation des données pour la mise en place de politique de lutte
- les difficultés dans la collecte des données liées au manque de test dans les pays à bas revenu.

Pour conclure le système GLASS permet de récolter un grand nombre de données provenant de toutes les régions permettant ainsi de créer des plans de lutte contre les résistances aux antibiotiques.(62)(63)

3) Approche One health



Le concept “One health” , une seule santé, est né dans les années 2000 suite à l’augmentation et à l’émergence de maladies infectieuses afin de penser la santé comme étant l’interface entre les animaux, les hommes et l’environnement. Cette approche repose sur le principe

selon lequel la protection de la santé humaine passe par la protection de la santé animale et par nos interactions avec l'environnement.

La protection de la santé animale est essentielle dans le projet one health concernant les résistances aux antimicrobiens puisqu'environ 60% des infections bactériennes chez l'être humain est d'origine animale. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, les animaux d'élevage sont soignés par antibiotique ce qui est à l'origine de l'émergence de bactéries résistantes pouvant être transmises à l'Homme.

La détérioration de l'environnement peut également avoir un impact sur l'émergence de nouveaux pathogènes potentiellement résistants, en effet les phénomènes de déforestation ainsi que l'utilisation massive des herbicides et pesticides présentent un impact sur la biodiversité et entraînent un accroissement du risque d'exposition à de nouveaux pathogènes.

La mise en place de l'approche "One Health" est pertinente en Afrique de l'Ouest puisque la plupart des crises sanitaire implique la santé animal et l'équilibre des écosystèmes, ce fut le cas avec la maladie Ebola qui prend sa source au niveau animal et qui a occasionné plus de 10000 morts en Afrique de l'Ouest depuis 2014 avec également un large impact sur l'agriculture (baisse de la production agricole) et sur la sécurité alimentaire dans les zones affectées. L'émergence et la réémergence de pathologies de type zoonose entraîne une nécessité de renforcer la collaboration entre les différents secteurs puisque les différentes épidémies ont un impact élevé sur l'économie, l'environnement et la santé humaine c'est-à-dire sur les principaux enjeux de la région pour les prochaines décennies.

Depuis 2012, certains pays ont mis en place des modules pour le renforcement des capacités au niveau des institutions c'est notamment le cas au Sénégal et en Côte d'Ivoire, ces modules sont ainsi intégrés dans la formation au sein des écoles doctorales. De plus, des centres de contrôle des maladies, des CDC africains, permettant de mieux contrôler les urgences sanitaires et les épidémies ont été créés. Enfin plusieurs pays ont mis en place des programmes en Afrique afin d'aider à implémenter le projet au sein de la région c'est notamment le cas :

- de la France : Le projet One health Togo mis en œuvre par expertise France, l'APHP et le CIRAD. Ce projet vise à mesurer et à prévenir la transmission de bactéries multi résistants en milieu hospitalier et communautaire au niveau humain et animal

- de Etats-Unis : Avec le programme d'action pour la sécurité sanitaire mondiale en Afrique de l'Ouest qui permet aux pays de préparer leurs réponses aux prochaines épidémies en conformité avec les normes internationales, et avec la création du centre régional de prévention et de lutte contre les maladies.
- de la Suisse : Le centre suisse pour la recherche scientifique a développé le projet "Afrique One" qui apporte un soutien aux instituts et chercheurs africains qui travaillent sur le projet "One health"

L'adoption du concept "One health" a permis le développement de la collaboration entre la santé humaine et animale en Afrique ainsi que la mise en place de projet dans le secteur de l'environnement et de la santé dans une approche "écosanté". (64)(65)(66)(67)

B) Moyen de lutte à l'échelle régional

1) Projet SARA (Surveillance de l'antibiorésistance en Afrique)

Le projet SARA est financé par le ministère français de l'Europe et des Affaires étrangères et soutenu par l'institut Pasteur. Il vise à définir les stratégies de lutte les plus adaptées aux particularités des pays d'Afrique à faibles ressources, le réseau est composé de 6 membres faisant partie du réseau Pasteur : France, Cameroun, Madagascar, Maroc, Centrafrique et Sénégal ainsi que le Bénin sous forme de partenariat.

Le projet SARA permet la création d'un réseau qui permettra de renforcer la collaboration scientifique en mettant en commun les données microbiologiques et les capacités de surveillance ainsi que et de mettre en place une stratégie commune de surveillance.

Premièrement les instituts partenaires disposent d'une plateforme de séquençage mise à disposition par l'Institut Pasteur, afin d'analyser l'ADN des souches bactériennes recueilli. La technologie de pointe permise par la mise à disposition de la plateforme est cruciale pour enrichir les connaissances sur les résistances et permettra de suivre leur évolution sur le continent aussi bien chez l'homme que chez les animaux mais aussi dans l'environnement.

Ensuite la mise en commun des données entre les instituts partenaires, données qui n'étaient analysées au mieux en locale, permet une analyse grâce à des méthodes partagées permettant

d'identifier et de comparer les mécanismes de résistances entre les souches présentes dans les différents pays.

Enfin des actions de formations permettent d'assurer la pérennité des compétences dans la recherche des résistances. Suite à une période de formation plusieurs professionnels de santé ont été interrogés sur l'utilité de ces formations par exemple : Selon Dr Lala Rafetrarivony "Le cours nous a permis de développer de nouveaux acquis car les cours ont présenté des logiciels d'analyse Open Source c'est à dire libres de droits et gratuits. C'est primordial pour nos instituts et tous les biologistes, car nous pourrions aller plus loin dans l'interprétation et l'analyse de nos résultats." et selon Dr Cheikh Fall "cette série de cours a permis d'harmoniser les protocoles d'analyse". Ces interviews montrent l'importance de la mise en place de formation en plus du reste du projet SARA afin qu'il soit utilisé du mieux possible par tous les acteurs. (68)(69)

2) Initiative de Bamako

L'initiative de Bamako est une réforme de la gestion des systèmes de santé qui a été adoptée en 1987 à la suite d'une réunion des ministres de la santé africains à Bamako au Mali. Cette initiative est mise en œuvre dans plusieurs pays confrontés à des situations économiques difficiles.

L'initiative de Bamako avait pour objectif d'assurer la santé des femmes et des enfants par le financement et la gestion des médicaments au niveau communautaire suite aux difficultés socio-économiques des années 80. Les réalisations ont été :

- Participation communautaire et le co-financement : La plupart des pays ont mis en place une composante de la participation communautaire en mettant en place soit des comités de santé de village, des comités de centres de santé ou en formant des agents de santé. Cela permet aux communautés de conserver les fonds auto renouvelables au niveau local qui permettent le financement du coût de fonctionnement et de l'approvisionnement en médicament.
- Accès aux médicaments essentiels : Les pays ont pu mettre en place des systèmes d'approvisionnement et de distribution renforcés afin de lutter contre les pénuries. La

mise en place d'algorithmes de décision permet d'améliorer la gestion des médicaments.

- Renforcement des systèmes de santé : Les formations mises en place à destination des professionnels de santé ont permis d'améliorer la qualité des soins à tous les niveaux.

Le bilan de l'initiative de Bamako n'est pas facile puisque la méthode d'évaluation de ce genre de réforme devrait être en fonction de ce qu'aurait été le futur sans la réforme plutôt que par rapport à ce qu'il y avait avant. De plus, les pays n'ont pas tous mis en place des dispositifs juste après l'adoption de l'initiative et le développement entre l'adoption de l'initiative et la mise en place du dispositif peut avoir eu un impact positif non imputable à l'initiative. Enfin tous les pays n'ont pas mis en place les mêmes applications et elles peuvent être plus ou moins éloignées des recommandations.

Il semblerait que l'initiative de Bamako a permis d'améliorer l'utilisation des services de santé primaire par exemple en étendant la couverture vaccinale et en améliorant la qualité des soins. Cependant les problèmes de recouvrement des coûts ont abouti dans certains pays à la fin de la gratuité des soins et des médicaments qui ont eu pour conséquence une baisse de l'utilisation des services de santé dans certaines régions.

Pour conclure l'initiative de Bamako a été l'une des premières initiatives prise à l'échelle régionale pour l'organisation des systèmes de santé, cependant son impact a été difficilement identifiable et elle a pu être à l'origine d'un retour en arrière dans la prise en charge des patients. (70)(71)

3) Antibiocllic

L'Afrique de l'Ouest est une des régions avec le plus fort taux de résistance aux antibiotiques au monde, les difficultés d'accès aux recommandations d'utilisation des antibiotiques contribuent au mésusage et à l'augmentation des résistances. Les outils d'aide à la décision permettent alors de simplifier l'accès des professionnels de santé aux dernières recommandations afin d'optimiser les traitements.

Antibiocllic est un outil d'aide à la décision dans la prise en charge des infections avec pour objectif d'optimiser la prescription des antibiotiques afin de participer à la lutte contre l'antibiorésistance. La plateforme a été créée par l'université de Paris Diderot avec une utilisation principalement en France, il s'agit d'une plateforme accessible gratuitement par les professionnels de santé.

Une étude préimplantatoire a été mise en place en Afrique de l'Ouest afin d'étudier les perspectives d'implémentation d'Antibiocllic dans la région ainsi que d'identifier les difficultés.

Au cours de l'étude vingt-et-un entretiens ont été conduits auprès de médecins, de gestionnaires de projets, d'ingénieurs, de biologistes et d'anthropologues. Il a été identifié plusieurs difficultés à l'implémentation du système à différents niveaux:

- Pays : lié à l'absence de régulation dans l'accès aux antibiotiques avec des difficultés d'approvisionnement et le manque de couverture santé universelle.
- Structure de soin: prescription abusive et inadaptée liée à un manque de formation et un intérêt privé à cause des pressions faites par les délégués médicaux. Il y a également un manque d'accès au réseau internet sur le lieu de travail dans certains pays.
- Professionnel de santé: manque de dialogue entre spécialistes et non spécialistes ne permettant pas de pallier le manque de formation et de recommandation.

La mise en place d'un outil d'aide à la prescription d'antibiotiques est pertinente en Afrique de l'Ouest mais il doit être accompagné d'outils pédagogiques afin que les professionnels de santé puissent adhérer à cet outil. (72)(73)

C) Moyen de lutte à l'échelle nationale

1) Togo - Projet One health

Le 29 août 2023, le Togo a lancé sa plateforme “One health” qui permet le renforcement du système de défense face aux épidémies en s’inscrivant dans le cadre du projet REDISSE (renforcement des système de surveillance des maladies) initié par la banque mondiale.

Ce système permet la collaboration en plusieurs ministres et vise à créer une coordination afin de détecter plus rapidement les épidémies et d’organiser au mieux la défense. Dans une approche multisectorielle et multidisciplinaire, la plateforme One health permet de coordonner les interventions sanitaire dans la lutte contre les épidémies en ; renforçant les systèmes de surveillance en santé humaine, animale et environnementale, communicant sur l’approche “ one health” afin de sensibiliser les professionnels, mettant en place des politiques nationales, des actions de promotions ou des plans d’actions mondiaux.

Le projet “ One health Togo ” a été initié dans le cadre d’une volonté gouvernementale afin de posséder un plan stratégique dans la lutte contre les infections et le bon usage des antibiotiques, ils ont ainsi mis en place ce projet afin de renforcer la maîtrise de l’antibiorésistance à l’hôpital. Lors d’une étude faite en 2019 au CHU Sylvanus Olympio de Lomé, il a été montré que plus de 40% des patients recevaient un traitement antibiotique.

Ce projet, financé par le ministère français de la santé et mis en œuvre par expertise France l’AP-HP et le Cirad (Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement), vise à mesurer et à prévenir la transmission des bactéries multirésistantes aux antibiotiques aussi bien au milieu hospitalier et communautaire, en santé humaine et animale.

Le projet “One health Togo” s’articule autour de trois axe:

- Recherche : cette partie permet d’évaluer la prévalence et la transmission des bactéries multirésistantes notamment les transmission homme-animal.
- Formation : la formation permet de renforcer le cadre de prévention ainsi que la prise en charge des infections liées aux bactéries multi-résistantes.

- Gouvernance : elle permet un accompagnement dans la révision du plan d'action pour la prévention et le contrôle des infections et d'aider au développement des recommandation dans l'utilisation des antibiotiques en santé animale

Le Togo a ainsi mis en place un large projet au niveau national avec la plateforme "One health" ainsi qu'une action plus local au niveau du CHU de Lomé, cependant il n'est pas encore possible d'avoir un retour sur l'intérêt de ces actions au niveau de la lutte contre les bactéries résistantes puisque ces projets ont été mis en place il n'y a qu'un an. (74)(67)

2) Mali - Plan d'action national de lutte contre la résistance aux antimicrobiens

Le Mali a développé son premier plan d'action national de lutte contre la résistance à partir de 2017 à la suite de concertation entre différents utilisateurs d'antimicrobiens. Ce plan, porté par le ministère de la santé et de l'hygiène publique, a été élaboré en collaboration avec les ministères de l'agriculture, de la pêche et de l'élevage, de l'environnement, de l'assainissement et du développement durable. Ce plan s'aligne au plan d'action mondial recommandé lors de l'assemblée mondiale de la santé et prend également en compte l'adoption d'une approche "one health".

Ce plan d'une durée de 4 ans entre 2019 et 2023 a pour objectif de réduire la mortalité, la morbidité et l'impact économique liés à la résistance aux antibiotiques en mettant en place un système de gestion des résistances basé sur l'approche "one health".

Le plan national de lutte contre la résistance aux antibiotiques du Mali à 4 objectifs principaux répartie en 6 objectifs stratégiques afin de répondre au but de l'initiative.

Le premier objectif est d'améliorer la sensibilisation et l'éducation sur la lutte contre la résistance aux antimicrobiens chez les professionnels, dans les établissements d'enseignement et dans la population générale. Il est mis en place via l'objectif stratégique 1 qui vise à améliorer par une communication, une éducation et une formation efficaces la sensibilisation à la résistance aux antimicrobiens et à la compréhension du phénomène. Cet objectif sera mise en place grâce à plusieurs actions tel que des programmes de communication publique visant les différents acteurs de la santé humaine/vétérinaire ou

environnemental, la participation à une campagne mondiale ou régionale de sensibilisation à la résistance aux antibiotiques, ou encore l'introduction de module d'enseignement au sein des cursus scolaire notamment lors du premier cycle universitaire et lors des formations permanentes.

Le deuxième objectif est de mettre en place un système de contrôle de la résistance aux antimicrobiens par la surveillance et la recherche, ainsi que la recherche & développement. Il a été développé à travers 3 objectifs stratégiques :

- Objectif 2 : Renforcer les bases de connaissances et les bases factuelles par la surveillance et la recherche. Le groupe technique chargé de cet objectif aura pour responsabilité d'appuyer la recherche sur les pathogènes dans la santé humaine, animale végétale et environnementale, de renforcer les capacités des structures dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques et de mettre en place une base de données des résistances accessible en temps réel.
- Objectif stratégique 3 : Réduire l'incidence des infections par des mesures d'hygiène, d'assainissement et de prévention. Les mesures d'hygiène au sein des structures hospitalières seront ainsi renforcées, et la vaccination sera encouragée dans les populations. Enfin il est aussi prévu de renforcer les mesures d'assainissement dans les élevages et de veiller au respect des polices sanitaire et des normes de rejet des eaux usées.
- Objectif stratégique 5 : Dégager les arguments économiques en faveur d'investissements durables qui tiennent compte des besoins du pays et accroître les investissements dans la mise au point de nouveaux médicaments, outils diagnostiques, vaccins et autres interventions. Les équipes en charge de cet objectif devront étudier les impacts de la résistance au niveau socio-économique ainsi que mobiliser des ressources financières afin de mettre en place le plan d'action national.

Le troisième objectif est de promouvoir la prévention et le contrôle des infections dans les établissements de soins, ainsi que l'usage rationnel des antimicrobiens et des pesticides chez les professionnels de la santé humaine, animale, de la production végétale et de l'environnement. Il sera mis en place grâce à l'objectif stratégique 4 dont le but est d'optimiser l'utilisation des agents antimicrobiens en santé humaine, animale,

environnementale et en production végétale. Le groupe de travail aura pour but de réglementer la prescription et la délivrance des antibiotiques, de renforcer leurs circuits d'approvisionnement et de veiller à la qualité des antibiotiques par la mise en place d'une surveillance rigoureuse.

Enfin le dernier objectif est d'améliorer le cadre législatif, réglementaire et juridique de la lutte contre la résistance aux antimicrobiens. Il sera mis en place grâce à l'objectif stratégique 6 (Élaborer des textes législatifs, réglementaires et juridiques nécessaires à la mise en œuvre des activités de lutte contre la RAM), dans lequel les responsables du projet seront chargés de faire un état de lieu des gaps, de proposer des nouveaux textes/ou de modifier ceux existants et de suivre la mise en œuvre des dispositions législatives et réglementaires.(75)

3) Sénégal

a) Plan d'action national multisectoriel de surveillance et de lutte contre les résistances aux antimicrobiens

Le Sénégal est un des pays d'Afrique de l'Ouest les plus avancés en matière de lutte contre les résistances aux antimicrobiens, en effet le Sénégal a mis en place un plan d'action national multisectoriel de surveillance et de lutte contre les résistances aux antimicrobiens dès 2017.

L'objectif principal de ce plan est d'apporter une réponse efficace, à travers une approche intégrée (One Health), à la menace croissante de la résistance aux antimicrobiens au Sénégal. Il sera mis en œuvre à travers cinq objectifs spécifiques :

- Objectif 1 : Renforcer les capacités des laboratoires de tous les secteurs pour la détection et la notification de tous les agents pathogènes prioritaires résistants aux antimicrobiens.
- Objectif 2 : Assurer la surveillance des infections causées par tous les agents pathogènes prioritaires résistants aux antimicrobiens.
- Objectif 3 : Lutter contre les infections associées aux soins de santé.
- Objectif 4 : Assurer une gestion et une utilisation rationnelles des antimicrobiens.

- Objectif 5 : Informer et sensibiliser sur la problématique de la résistance aux antimicrobiens.

Afin d'atteindre les objectifs de ce plan, quatre domaines d'interventions recoupant les différents objectifs ont été identifiés :

- Domaine 1 : Développement des capacités des laboratoires. Le but de ce domaine est de renforcer la capacité des laboratoires grâce à l'apport en équipement et en matériel, mais aussi en assurant la formation continue du personnel. Il est également prévu de renforcer les activités de contrôle qualité aussi bien dans les laboratoires à visée humaine, vétérinaire ou commerciale.
- Domaine 2 : Hygiène, prévention et contrôle de l'infection. Ce domaine regroupe des actions de sensibilisation et de formation continue du personnel qui permettra d'assurer une détection et une prise en charge rapide des infections à bactérie résistante.
- Domaine 3 : Usage rationnel des antimicrobiens en santé humaine et animale. Il sera ainsi mené des activités visant à assurer la qualité et la disponibilité des antibiotiques à travers un circuit d'approvisionnement public et privé et en mettant en place une base de données de tous les antibiotiques présents au niveau national. Enfin il sera veillé que les recommandations nationales pour l'usage des antibiotiques soit mise à jour régulièrement.
- Domaine 4 : Coordination, Communication, Recherche. Ce domaine regroupe tous les objectifs du plan puisque les différentes activités doivent être menées de manière coordonnée. La recherche sur les résistances est également un point important de ce domaine d'intervention puisqu'elle permettra d'avoir des informations précises sur l'épidémiologie des résistances.(76)

b) Approche "One health" au Sénégal

Premièrement le Sénégal a mis en place en 2022 un projet de recherche basé sur l'approche "One health" afin de mieux prendre en charge les défis liés à la gestion des antibiotiques à

travers le projet “Concevoir une gouvernance de la gestion des antimicrobiens basée sur l’approche One Health au Sénégal”. Ce projet est organisé en plusieurs activités, avec en première activité l’analyse de la situation et de l’existant en matière de gouvernance (entièrement réalisé à ce jour) et une équipe pluridisciplinaire composée de personnel du service de bactériologie de la Faculté de Médecine de l’UCAD, du Bureau de la médecine vétérinaire de la Direction des Services vétérinaires du Ministère de l’Elevage et des Productions Animales (MEPA) et du Pôle Elevage de l’IPAR (initiative prospective agricole et rurale) sont chargés de la réalisation de ce projet. Ce projet s’inscrit dans le projet DESIGN, projet international basé sur une approche “One Health” pour la lutte contre l’antibiorésistance et regroupe des pays développés tel que le Canada ou les Pays-Bas comme en développement comme le Sénégal ou les Philippines. Il sera mis en œuvre au niveau du Sénégal par l’IPAR et contribuera à :

- analyser la situation institutionnelle, juridique et l’impact de la politique de gestion des antibiotiques
- effectuer des analyses comparatives entre les pays en fonction de leurs niveaux de revenus afin d’identifier de nouveaux éléments pour la conception du système “one health”
- analyser les systèmes afin de comprendre les relations complexes de la gestion des antibiotiques dans des contextes locaux et internationaux
- organiser des ateliers sur l’approche “one health”

Le Sénégal a également mis en place un système de surveillance conjointe de la consommation des antimicrobiens, il a été le précurseur de la première formation conjointe en Afrique sur la surveillance croisée de l’utilisation des antibiotiques. Cette formation réalisée avec le soutien de l’Organisation Mondiale de la Santé et de l’Organisation Mondiale de la Santé Animale permet d’effectuer une surveillance utilisant les données sur l’usage des antibiotiques selon l’approche “One health”.

Ce dispositif permet d’évaluer des tendances et d’évaluer les risques concernant les résistances grâce à la collecte d’information sur l’usage des antibiotiques. Il a donc pu être identifié des axes de travail prioritaires comme le renforcement de la prévention des infections, le contrôle de celle-ci et enfin le renforcement de la surveillance de la prise des antimicrobiens en santé humaine et animale. Le but de ce projet est que le Sénégal puisse, à

moyen terme, diffuser ces données dans des rapports annuels à travers l'utilisation du système de surveillance GLASS afin de pouvoir renforcer sa réponse via des plan d'action national de lutte. (77)(78)(79)

4) Nigéria

a) Plan d'action national pour la lutte contre la résistance aux antimicrobiens

Le but de ce plan est, comme pour les autres pays, de réduire et de prévenir la résistance aux antimicrobiens et l'impact sur la santé en assurant la qualité et l'accessibilité aux antibiotiques basé sur une approche "One Health". Ce plan est découpé en 5 domaines avec chacun des objectives et des interventions stratégiques:

- Domaine 1 : Augmenter la sensibilisation et la connaissance autour de la résistance microbienne. Le premier objectif est d'augmenter la sensibilisation aux résistances dans le pays et sera mis en œuvre grâce à des programmes de communication auprès de la population et des professionnels de la santé humaine et animale. Le second objectif a pour but d'augmenter les connaissances sur les résistances en améliorant les systèmes de régulation pour l'usage rationnel des antibiotiques et le traitement des infections.
- Domaine 2 : Construire une approche "One Health" pour la surveillance des résistances. Les objectifs de ce domaines sont de; contribuer à la surveillance global en intégrant le système de surveillance GLASS, de mettre en place un système de surveillance nationale grâce au développement d'une surveillance multi sectoriel et en mettant en place une structure de surveillance nationale, améliorer la détection des nouvelles résistances avec des protocoles de surveillance spécifique à chaque secteur, augmenter les capacités des laboratoires avec la mise en place d'un laboratoire de référence au niveau national et une standardisation des laboratoires et enfin en mettant en place un système de recherche sur la résistance.
- Domaine 3 : Intensification de la prévention des infections et du contrôle dans le secteur tripartite (santé humaine, animal et environnemental). La prévention et le contrôle des infection ainsi que les mesures d'hygiènes sont les clés dans la réduction des résistances, il est donc prévu plusieurs action au sein de ce domaine tel que :

l'amélioration de la prévention des infections au niveau communautaire avec l'amélioration de l'accès à l'eau potable, l'amélioration de la sécurité alimentaire et de la gestion des déchets, l'augmentation de l'usage des vaccins sur les hommes et les animaux avec pour but d'augmenter le taux d'immunisation au niveau national et le nombre de vaccin disponible, et enfin d'améliorer et de promouvoir la prévention des infections dans la santé humaine et animale grâce à des programmes nationaux de prévention et de contrôle des infections.

- Domaine 4 : Promouvoir l'accès aux antibiotiques. Le but de ce domaine est ; d'améliorer l'accès à des médicaments de qualité pour la santé humaine et animale en augmentant les capacités de production locale et en promouvant un système d'achat et de distribution optimal, de promouvoir un usage raisonné des antibiotiques en s'appuyant sur des guidelines de prescription, d'améliorer les agences de régulation dans tous les secteurs ainsi que la coordination au sein et entre les agences.
- Domaine 5 : Investir dans la recherche et le développement. Le Nigéria a comme objectifs d'incorporer la recherche sur les résistances au sein des parcours académiques, d'encourager la recherche et le développement d'alternatives aux antibiotiques et enfin d'investir dans des techniques de diagnostics des résistances.(80)

b) Résultat du plan d'action national

Une étude réalisée en 2023 par Solomon Inalegwu Onah a permis de décrire les avancements et les efforts effectués par le Nigéria au regard du plan d'action mis en place entre 2017 et 2022. Cette étude est une description qualitative basée sur les réponses du questionnaire d'avancement sur la résistance aux antimicrobiens soumis en 2022 et elle reprend les cinq domaines prioritaires d'intervention :

- Domaine 1 : Augmenter la sensibilisation et la connaissance autour de la résistance microbienne. Des activités de sensibilisation ont pu être mises en place au niveau local et national mais elles n'ont pas pu s'adresser à toutes les personnes concernées, elles étaient cependant adressées dans tous les domaines de l'approche "One health" c'est-à-dire la santé humaine, animale et environnementale.

- Domaine 2 : Construire une approche “One Health” pour la surveillance des résistances. Une approche “One Health” a pu être adoptée par le Nigéria qui inclut les domaines de la santé humaine, animale et environnementale mais pas encore les domaines de la sécurité et de la production alimentaire. Le Nigéria n’a à ce jour pas encore pu implémenter un système de surveillance qui combine les données des différents secteurs cependant certaines données sont récoltées en santé animale et un système de surveillance des résistances standardisées est disponible pour les infections à des bactéries communes avec la présence d’un réseau de surveillance nationale et d’un laboratoire national de référence.
- Domaine 3 : Intensification de la prévention des infections et du contrôle dans le secteur tripartite. Un programme national de prévention et de contrôle des infections est maintenant disponible ainsi que des guidelines pour la prise en charge des infections.
- Domaines 4 : Promouvoir l’accès aux antibiotiques. Le pays dispose de loi sur la prescription et la vente des antibiotiques, il dispose aussi de guidelines sur la prescription d'antibiotiques mais il n’a pas encore adopté la classification AWaRe dans ces guidelines.
- Domaine 5 : Investir dans la recherche et le développement. Entre 2016 et 2021 il y a eu une augmentation de plus de 200% des publications passant de 195 en 2016 à 578 en 2021.

Pour conclure, le Nigéria est un pays assez avancé dans l’évaluation de son plan d’action, de nombreux efforts ont été fait au cours des 6 années du plan mais il reste encore de nombreuses améliorations qui peuvent être faites. (81)

VI) Conclusion

L'Afrique de l'Ouest est une région composée de nombreux pays avec des stades de développement assez hétérogène ce qui rend l'analyse des causes difficile, puisque toutes les causes ne sont pas applicables à toute la région. De plus les causes sont multiples et une action sur une partie de ces causes n'entraînera pas forcément une diminution des résistances c'est par exemple le cas s'il y a une amélioration de l'accès à des professionnels de santé mais sans amélioration de la disponibilité des médicaments.

Les moyens de lutte mis en œuvre à l'échelle mondiale sont cohérents avec les attentes des pays en matière de lutte puisque les initiatives principales comme le système GLASS et les approches "One health" ont été utilisées dans de nombreux pays. En effet, les politiques et plans d'action internationaux sont un avantage pour les pays en développement qui manquent de ressources afin de les aider dans leurs développements de leurs plans nationaux.

D'autre part les différentes études montrent l'intérêt de la mise en place d'une approche intégrée dans la lutte contre les résistances aux antibiotiques de type "One health" puisque ces approches permettent de mettre en place des actions au niveau de la santé humaine, animale et environnementale ce qui est essentiel puisque de nouveaux germes potentiellement résistants sont généralement transmis à l'homme depuis l'animal ou l'environnement.

Malgré les études ayant été faites après l'implémentation des plans de lutte montrant certaines avancées sur l'amélioration des systèmes de santé et de contrôle, il manque encore de données quantitatives sur l'impact de ces mesures dans l'amélioration des structures de soins, sur la formation, sur la disponibilité des médicaments ou encore sur l'impact des programmes de communication dans l'amélioration des connaissances.

Enfin les études des différents plans au niveau de la zone montrent des ressemblances quant au dispositif mis en place avec notamment des objectifs similaires avec par exemple des objectifs au niveau de l'amélioration des connaissances via des plans de communication, des améliorations de la formation des professionnels dans tous les domaines de la santé ou encore des améliorations des systèmes de régulation locales.

Pour finir, la lutte contre les résistances aux antibiotiques est un point très important pour les pays africains qui ont mis en place des actions depuis une dizaine d'années, mais également

pour les autres pays, y compris pour les pays développés, puisque les résistances sont facilement transmissibles d'un pays à l'autre. Les programmes de coopération internationale tels que les programmes SARA ou DESIGN permettront d'apporter plus de données et de moyens afin d'élargir la lutte contre les résistances aux antibactériens.

VII) Bibliographie

<https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/809>

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 12 févr 2022;399(10325):629-55.
2. Le-guide-pratique-des-bacteries-pathogenes.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/Le-guide-pratique-des-bacteries-pathogenes.pdf>
3. Introduction aux bactéries - Parlons sciences [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://parlonsscience.ca/ressources-pedagogiques/documents-dinformation/introduction-aux-bacteries>
4. Peptidoglycane : définition et explications [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/1298/peptidoglycane>
5. MORPHOLOGIE [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/anatomie.html>
6. Cours [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/microbiologie/enseignement/microbiologie_4/site/html/4_2.html
7. Plasmide : définition et explications [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/1616/plasmide>
8. Universalis E. Encyclopædia Universalis. [cité 28 avr 2024]. RIBOSOMES. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/ribosomes/>
9. Gillet R, Felden B. Lost in translation - Le déblocage des ribosomes bactériens par le mécanisme de trans-translation. *médecine/sciences*. 1 juin 2007;23(6-7):633-9.
10. Structure et physiologie de la bactérie : Anatomie - Structure.
11. PHYSIOLOGIE ET CROISSANCE [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/physio-croissance.html>
12. Genetic Exchange [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/mayer/genetic%20ex.htm>
13. Facteurs favorisant l'envahissement microbien - Maladies infectieuses - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/biologie-des-maladies-infectieuses/facteurs-favorisant-envahissement-microbien>
14. Universalis E. Encyclopædia Universalis. [cité 28 avr 2024]. VIRULENCE BACTÉRIENNE : Facteurs et mécanismes de la virulence bactérienne. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/virulence-bacterienne/2-facteurs-et-mecanismes-de-la-virulence-bacterienne/>
15. Bêta-lactamines (pénicillines - céphalosporines) [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-lactamines-penicillines-cephalosporines>
16. Cavallo JD, Fabre R, Jehl F, Rapp C, Garrabé E. Bêtalactamines. *EMC - Mal Infect*. 1 août 2004;1(3):129-202.
17. Mode-daction-et-resistance-des-ATB_LB_2015.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: https://pitiesalpetriere.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/58/files/2017/12/Mode-daction-et-resistance-des-ATB_LB_2015.pdf
18. Masson E. EM-Consulte. [cité 28 avr 2024]. Fosfomycine. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/11772>

19. Léone M, Ayem ML, Martin C. Les glycopeptides. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 mars 2000;19(3):177-87.
20. SFPT475300.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/media/s3/France/Download/SFPT475300/SFPT475300.pdf>
21. Masson E. EM-Consulte. [cité 28 avr 2024]. Glycopeptides et lipopeptides. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1333462/glycopeptides-et-lipopeptides>
22. Les Aminositides - Mécanisme d'action [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unsp/2014_Besancon_Girard-Thernier_Aminosides/co/5_1_1_Mecanisme_d3action.html
23. Masson E. EM-Consulte. [cité 28 avr 2024]. Tétracyclines. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/262685/tetracyclines>
24. Glycylcycline - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/glycylcycline>
25. Masson E. EM-Consulte. [cité 28 avr 2024]. Macrolides. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/39548/macrolides>
26. Masson E. EM-Consulte. [cité 28 avr 2024]. Phénicolés (chloramphénicol et thiamphénicol). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1308196/phenicoles-chloramphenicol-et-thiamphenicol>
27. Acide Fusidique : Indication, Mécanisme et Spectre d'activité [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/Acide-fusidique.html>
28. Quinolones [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/quinolones>
29. Masson E. EM-Consulte. [cité 28 avr 2024]. Les quinolones et fluoroquinolones. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/195649/les-quinolones-et-fluoroquinolones>
30. Quinolones et Fluoroquinolones [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/Quinolones-Fluoroquinolones.html>
31. Masson E. EM-Consulte. [cité 28 avr 2024]. Imidazolés. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/222116/imidazoles>
32. Nitroimidazoles [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/Nitroimidazoles.html>
33. Nitrofurane [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://microbiologie-clinique.com/Nitrofuranes.html>
34. Antibiotiques : mécanismes d'action et de résistance (Plus d'info) [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/bact/ba_an_atbp.html
35. Masson E. EM-Consulte. [cité 28 avr 2024]. Rifamycines. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/11773/rifamycines>
36. Sulfamides antibactériens [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-antibacteriens>
37. Gres E. Pratiques de prescriptions des antibiotiques selon la classification AWARE chez les enfants de moins de cinq ans au niveau décentralisé et en milieu hospitalier en Afrique de l'Ouest (2021-2022).
38. Antibiorésistance [Internet]. 2023 [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: <https://epicentre.msf.org/nos-concretisations/antibioresistance>
39. Ouedraogo AS, Jean Pierre H, Bañuls AL, Ouédraogo R, Godreuil S. Emergence and spread of antibiotic resistance in West Africa : contributing factors and threat assessment.

- Médecine Santé Trop. mai 2017;27(2):147-54.
40. Toudji AG, Djeri B, Karou SD, Tigossou S, Ameyapoh Y, Souza C de. Prévalence des souches d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi isolées au Togo et de leur sensibilité aux antibiotiques. *Int J Biol Chem Sci.* 2017;11(3):1165-77.
 41. Vodovar D, Marcadé G, Raskine L, Malissin I, Mégarbane B. Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi : épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. *Rev Médecine Interne.* 1 nov 2013;34(11):687-93.
 42. Sore S, Sawadogo Y, Sanou S, Beogo S, Dakouo SNP, Djamalladine MD, et al. Portage nasal de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline chez des volontaires sains et des malades hospitalisés à Ouagadougou, Burkina Faso. *Rev Malienne Infect Microbiol.* 27 nov 2020;15(2):62-6.
 43. Sossa T. Couverture, financement et exclusion : l'assurance maladie en Afrique. *Finance Bien Commun.* 2010;37-38(2-3):94-103.
 44. [wcms_849598.pdf](https://webapps.ilo.org/wcmstp5/groups/public/@ed_protect/@soc_sec/documents/publication/wcms_849598.pdf) [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://webapps.ilo.org/wcmstp5/groups/public/@ed_protect/@soc_sec/documents/publication/wcms_849598.pdf
 45. Aka KA. L'accessibilité des populations rurales aux soins de santé dans le département d'Abengourou (Côte-d'Ivoire). *Cah D'Outre-Mer Rev Géographie Bordx.* 1 juill 2010;63(251):439-59.
 46. Konan KS, Oura KR, Fournet F. Logiques d'implantation des structures sanitaires et disparités socio-spatiales de l'accès à l'offre de soins à Bouaké (Côte d'Ivoire). *Espace Popul Sociétés Space Popul Soc* [Internet]. 15 déc 2022 [cité 27 avr 2024];(2022/2-3). Disponible sur: <https://journals.openedition.org/eps/13286>
 47. OECD [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Lorsqu'un virus mondial rencontre des réalités locales : Coronavirus (COVID-19) en Afrique de l'Ouest. Disponible sur: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/lorsqu-un-virus-mondial-rencontre-des-realites-locales-coronavirus-covid-19-en-afrique-de-l-ouest-16f49237/>
 48. P08 - Infrastructures et équipements de santé | Organisation Ouest Africaine de la Santé [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.wahooas.org/web-ooas/fr/programmes/p08-infrastructures-et-equipements-de-sante>
 49. OMS | Bureau régional pour l'Afrique [Internet]. 2024 [cité 30 avr 2024]. Des pénuries chroniques de personnel entravent les systèmes de santé en Afrique, d'après une étude de l'OMS. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/news/des-penuries-chroniques-de-personnel-entravent-les-systemes-de-sante-en-afrique-dapres-une>
 50. [iAHO_HWF_regional_Factsheet_FR.pdf](https://files.aho.afro.who.int/afahobckpcontainer/production/files/iAHO_HWF_regional_Factsheet_FR.pdf) [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: https://files.aho.afro.who.int/afahobckpcontainer/production/files/iAHO_HWF_regional_Factsheet_FR.pdf
 51. JeuneAfrique.com [Internet]. [cité 1 mai 2024]. [Tribune] La formation médicale en Afrique subsaharienne, « le nerf de la guerre » - Jeune Afrique.com. Disponible sur: <https://www.jeuneafrique.com/1151630/societe/tribune-la-formation-medicale-en-afrique-subsaharienne-le-nerf-de-la-guerre/>
 52. Hubert C. L'harmonisation des réglementations pharmaceutiques en Afrique. 2021;
 53. [amiwa-mrhinvitation-aux-fabricants-medicaments-contre-mtn.pdf](https://www.wahooas.org/web-ooas/sites/default/files/publications/2020/amiwa-mrhinvitation-aux-fabricants-medicaments-contre-mtn.pdf) [Internet]. [cité 17 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.wahooas.org/web-ooas/sites/default/files/publications/2020/amiwa-mrhinvitation-aux-fabricants-medicaments-contre-mtn.pdf>
 54. AfriqueRenouveau [Internet]. 2016 [cité 17 mai 2024]. Médicaments : réduire les

- prix. Disponible sur:
<https://www.un.org/africarenewal/fr/magazine/d%C3%A9cembre-2016-mars-2017/m%C3%A9dicaments-r%C3%A9duire-les-prix>
55. AfriqueRenouveau [Internet]. 2016 [cité 28 avr 2024]. Mourir faute de médicaments. Disponible sur:
<https://www.un.org/africarenewal/fr/magazine/d%C3%A9cembre-2016-mars-2017/mourir-faute-de-m%C3%A9dicaments>
 56. niaufre_le_trafic_de_faux_medicaments.pdf [Internet]. [cité 17 mai 2024]. Disponible sur:
https://www.ifri.org/sites/default/files/atoms/files/niaufre_le_trafic_de_faux_medicaments.pdf
 57. Koudokpon H, Dougnon VT, Bankolé HS, Fah L, Hounmanou YMG, Baba-Moussa L, et al. Enquête ethnobotanique sur les plantes utilisées dans le traitement des infections au Sud-Bénin. *Health Sci Dis* [Internet]. 4 avr 2017 [cité 28 avr 2024];18(2). Disponible sur: <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/809>
 58. INRAE Institutionnel [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Combattre l'antibiorésistance en Afrique : comment mieux prendre en compte l'agriculture familiale? Disponible sur:
<https://www.inrae.fr/actualites/combattre-lantibioresistance-afrique-comment-mieux-prendre-compte-lagriculture-familiale>
 59. Caneschi A, Bardhi A, Barbarossa A, Zaghini A. The Use of Antibiotics and Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine, a Complex Phenomenon: A Narrative Review. *Antibiotics*. 1 mars 2023;12(3):487.
 60. CIRAD. CIRAD. 2021 [cité 27 avr 2024]. Lutter contre l'antibiorésistance en Afrique sans oublier les petits élevages. Disponible sur:
<https://www.cirad.fr/les-actualites-du-cirad/actualites/2021/antibioresistance-en-afrique-et-petits-elevages>
 61. Organisation mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [cité 28 avr 2024]. 21 p. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/249548>
 62. Ajulo S, Awosile B. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries. *PLOS ONE*. 5 févr 2024;19(2):e0297921.
 63. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/initiatives/glass>
 64. Bénie Bi Vroh J, Seck I. La mise en œuvre du concept One Health est-elle une réalité en Afrique ? *Santé Publique*. 2016;28(3):283-5.
 65. CIRAD. CIRAD. 2021 [cité 27 avr 2024]. Lutte contre l'antibiorésistance : l'indispensable approche « One Health ». Disponible sur:
<https://www.cirad.fr/les-actualites-du-cirad/actualites/plus-vieux/antibioresistance-et-approche-one-health>
 66. INRAE Institutionnel [Internet]. [cité 24 mai 2024]. One Health, une seule santé. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/alimentation-sante-globale/one-health-seule-sante>
 67. Fiche projet - Expertise France [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur:
<https://www.expertisefrance.fr/fiche-projet?id=878217>
 68. PROJET SARA : UNE SÉRIE DE COURS ORGANISÉS POUR RENFORCER LES CAPACITÉS DE SURVEILLANCE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE EN AFRIQUE – Institut Pasteur Maroc [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur:
<https://digital-place.co/ipm/projet-sara-une-serie-de-cours-organises-pour-renforcer-les-capacites-de-surveillance-de-lantibioresistance-en-afrique/>

69. Projet SARA : surveillance de l'antibiorésistance en Afrique | Institut Pasteur [Internet]. [cité 19 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/international/programmes-internationaux/projet-sara-surveillance-antibioresistance-afrique>
70. Foirry JP. L'Initiative de Bamako : quels bénéfices pour les populations africaines ? In: Rainhorn JD, Burnier MJ, éditeurs. La santé au risque du marché : Incertitudes à l'aube du XXIe siècle [Internet]. Genève: Graduate Institute Publications; 2001 [cité 21 mai 2024]. p. 53-69. (Cahiers de l'IUED). Disponible sur: <https://books.openedition.org/iheid/2521>
71. Initiative de Bamako. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Initiative_de_Bamako&oldid=166723375
72. Descousse S, Peiffer-Smadja N, Courrèges E, Beaumont A, Kouakou G, Ouedraogo A, et al. Antibioclic Afrique: perspectives d'utilisation pour le bon usage antibiotique en Afrique de l'Ouest. *Infect Dis Now*. 1 août 2021;51(5, Supplement):S53.
73. Antibioclic Afrique : Antibiothérapie rationnelle en soins primaires [Internet]. [cité 18 mai 2024]. Disponible sur: <https://antibioclic-afrique.com/>
74. Efficacité et efficience dans la réponse aux épidémies - Ministère de la Santé, de l'Hygiène Publique et de l'Accès Universel aux Soins [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.tg/efficacite-et-efficience-dans-la-reponse-aux-epidemies/>
75. mali_nap_2019_2023.pdf [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/nap-library/mali_nap_2019_2023.pdf?sfvrsn=a767a737_1&download=true
76. plan-d-action-ram-_se-ne-gal.pdf [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-spc-npm/nap-library/plan-d-action-ram-_se-ne-gal.pdf?sfvrsn=6947ea1e_3
77. Atelier de lancement du Projet « Concevoir une gouvernance de la gestion des (...) - Ipar, initiative prospective agricole et rurale [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <http://ipar.sn/Atelier-de-lancement-du-Projet-Concevoir-une-gouvernance-de-la-gestion-de-s.html>
78. Gouvernance de l'antibiorésistance au Sénégal basée sur l'approche One Health : les résultats de l'enquête sur l'existant dévoilés - | Institut Sénégalais de Recherches Agricoles [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://isra.sn/2023/10/26/gouvernance-de-lantibioresistance-au-senegal-basee-sur-laproc-he-one-health-les-resultats-de-lenquete-sur-lexistant-devoiles/>
79. Surveillance conjointe de la consommation des antimicrobiens au Sénégal | OMS | Bureau régional pour l'Afrique [Internet]. [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/countries/senegal/news/surveillance-conjointe-de-la-consommation-des-antimicrobiens-au-senegal>
80. Nigeria: National Action Plan for Antimicrobial Resistance [Internet]. [cité 2 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/nigeria-national-action-plan-for-antimicrobial-resistance>
81. Onah SI, Umar HJ. Appraising Nigeria's approach to combating antimicrobial resistance. *Int J Health Plann Manage*. mars 2024;39(2):556-62.

VII) Annexe

Annexe: Répartition classe AWARE top 20 produits

	Valeur	Unité 2023	Catégorie	Classe
AMOXICILLIN	68904718	22139005	Access	Pencillins
CLAVULANIC ACID	47671150	12842020	Access	Beta lactam inhibitor
CEFTRIAZONE	13257644	7219882	Watch	Thrid generation cephalosporins
CEFIXIME	26206235	7153807	Watch	Thrid generation cephalosporins
AZITHROMYCIN	14768400	4614754	Watch	Macrolides
CIPROFLOXACIN	9578808	4226586	Watch	Fluoroquinolones
FLUCLOXACILLIN	8114192	3117128	Access	Pencillins
SULFAMETHOXAZOLE	3553268	2606741	Access	Sulfonamides
TRIMETHOPRIM	3553268	2606741	Access	Trimethoprim derivatives
METRONIDAZOLE	2911954	1718600	Access	Imidazoles
PENICILLIN G	1658806	1427436	Access	Pencillins
DOXYCYCLINE	2744982	1382411	Access	Tetracyclines
OFLOXACIN	3481458	1179748	Watch	Fluoroquinolones
TINIDAZOLE	2545394	983355	Access	Imidazoles
ERYTHROMYCIN	2415688	831267	Watch	Macrolides
SPIRAMYCIN	2604527	665564	Watch	Macrolides
CEFOTAXIME	2149545	662586	Watch	Thrid generation cephalosporins
PENICILLIN V	1232642	575260	Access	Pencillins
SECNIDAZOLE	2042562,485	447348,0404	Non classé	Imidazoles
SULBACTAM	1770053,069	680597,8896	Access	Beta lactam inhibitor
autre	43576626	11957759	autres	

Annexe 2 : Répartition par pays des antibiotiques disponibles selon le classement AWARE

Étiquettes de lignes	Nombre de MOLECULE
⊖ BENIN	100,00%
Access	38,00%
Reserve	6,00%
Watch	56,00%
⊖ BURKINA FASO	100,00%
Access	37,25%
Reserve	3,92%
Watch	58,82%
⊖ COTE D'IVOIRE	100,00%
Access	36,54%
Reserve	3,85%
Watch	59,62%
⊖ GUINEE	100,00%
Access	34,04%
Reserve	2,13%
Watch	63,83%
⊖ MALI	100,00%
Access	33,33%
Reserve	4,17%
Watch	62,50%
⊖ NIGER	100,00%
Access	35,90%
Reserve	2,56%
Watch	61,54%
⊖ SENEGAL	100,00%
Access	39,13%
Reserve	4,35%
Watch	56,52%
⊖ TCHAD	100,00%
Access	30,56%
Reserve	2,78%
Watch	66,67%
⊖ TOGO	100,00%
Access	40,43%
Reserve	4,26%
Watch	55,32%

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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