

Ministère de l'Éducation Nationale

Direction Nationale des Enseignements  
Supérieurs et de la Recherche Scientifique

École Nationale de Médecine et de Pharmacie

RÉPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple Un But Une Foi

ANNÉE 1985 - 1986

N° .....

PHENOTHYPES DE RESISTANCE AUX  
AMINOSIDES DE 3063 SOUCHES BACTERIENNES  
ISOLÉES A BAMAKO

# THESE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR :

M<sup>ELLE</sup> MARIAM DIALLO

**EXAMINATEURS :**

<b>President</b>	<i>Professeur Ag Mamadou Koumaré</i>
<b>Membres</b>	<i>Professeur Ag Bréhima Koumaré</i>
	<i>Prof Ag Aly Nouhoum Diallo</i>
	<i>Docteur Flabou Bougoudogo</i>

DIRECTEUR DE THESE

Soutenu publiquement  
le ..... Décembre 1986



Professeur Bréhima KOUMARE.....	MICROBIOLOGIE
Professeur Siné BAYO.....	HISTO-EMBRYOLOGIE-ANATOMIE PATHOLOGIE
Professeur Bouba DIARRA.....	BACTERIOLOGIE
Professeur Moussa ARAMA.....	CHIMIE ORGANIQUE-ANALYTIQUE
Professeur Niamanto DIARRA.....	MATHEMATIQUES
Professeur N'Golo DIARRA.....	BOTANIQUE
Professeur Salikou SANOGO.....	PHYSIQUE
Professeur Mamadou KOUMARE.....	PHARMACOLOGIE-MATIERES MEDICALES
Professeur Sidi Yaya SIMAGA.....	SANTE PUBLIQUE
Professeur Souleymane TRAORE.....	PHYSIOLOGIE GENERALE
Professeur Yéya Tiémoko TOURE.....	BIOLOGIE
Professeur Amadou DIALLO.....	GENETIQUE-ZOOLOGIE
Professeur Massa SANOGO.....	CHIMIE ANALYTIQUE

#### ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA.....	PARASITOLOGIE
Docteur Sory Ibrahima KABA.....	SANTE PUBLIQUE
Docteur Balla COULIBALY.....	PEDIATRIE
Docteur Boubacar CISSE.....	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Issa TRAORE.....	RADIOLOGIE
Docteur Sidi Yéya TOURE.....	ANESTHESIE-REANIMATION
Docteur Jean Pierre COUDRAY.....	PSYCHIATRIE
Docteur Mamadou Marouf KEITA.....	PEDIATRIE
Docteur Toumani SIDIBE.....	PEDIATRIE
Docteur Moussa TRAORE.....	NEUROLOGIE
Docteur Eric PICHARD.....	SEMILOGIE MEDICALE-HEMATOLOGIE
Docteur Gérard GROSSETETE.....	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Marc JARRAUD.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Bénitiéni FOFANA.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Mme SY AIDA SOW.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Amadou Ingré DOLO.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Kalilou OUATTARA.....	UROLOGIE
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA.....	STOMATOLOGIE
Docteur Massacoulé SAMAKE.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Salif DIAKITE.....	GYNECO-OBSTETRIQUE
Docteur Abdou Alassane TOURE.....	CHIRURGIE-GENIO-CHIRURGICALE
Docteur Djibril SANGARE.....	CHIRURGIE

Docteur Sambou SOUMARE..... CHIRURGIE  
 Docteur LE DU..... PARASITOLOGIE  
 Docteur Moussa Issa DIARRA..... BIOPHYSIQUE  
 Docteur Mme THIAM AISSATA SOW..... BIOPHYSIQUE  
 Docteur Daouda DIALLO..... CHIMIE MINERALE  
 Docteur Abdoulaye KOUMARE..... CHIMIE GENERALE-ORGANIQUE-ANALYTIQUE  
 Docteur Hama CISSE..... CHIMIE GENERALE  
 Docteur Sanoussi KONATE..... SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Georges SCULA..... SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Pascal..... SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Boubacar CISSE..... TOXICOLOGIE  
 Docteur Elimane MARIKO..... PHARMACODYNAMIE

CHARGES DE COURS

Docteur Gérard TRUSCHEL..... ANATOMIE-SEMIOLOGIE CHIRURGICALE  
 Docteur Boulyassoum HAIDARA..... GALENIQUE  
 Professeur N'Golo DIARRA..... BOTANIQUE  
 Professeur Souleymane TRAORE..... PHYSIOLOGIE GENERALE  
 Professeur Niamanto DIARRA..... MATHÉMATIQUES  
 Docteur Boubacar KANTE..... GALENIQUE  
 Professeur Boubacar DIARRA..... PARASITOLOGIE  
 Docteur Abdoulaye DIALLO..... GESTION  
 Docteur Bakary SACKO..... BIOCHIMIE  
 Docteur Souleymane DIA..... PHARMACIE CHIMIQUE  
 Docteur Modibo DIARRA..... BIOCHIMIE-NUTRITION  
 Docteur Jacqueline CISSE..... BIOLOGIE ANIMALE  
 Monsieur Cheick Tidiani TANDIA..... HYGIENE DU MILIEU  
 Monsieur Ibrahim CAMARA..... HYGIENE DU MILIEU  
 Docteur Sory Ibrahima KABA..... SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Mme CISSE A. GAKOU..... PHARMACIE-GALENIQUE.

JE DEDIE CE TRAVAIL

A MON PERE

A MA MERE

A TOUS MES FRERES ET SOEURS

A TOUS MES PARENTS.

A MA FILLE FANTA KABA

QUE CE TRAVAIL TE SERVE D'EXEMPLE.

A MELLE LALAISSA MAIGA

POUR SON SOUTIEN SANS

CONDITION.

A tout le Personnel du Laboratoire de Bacteriologie de  
l'I.N.R.S.P.

A tout le Personnel de l'Ecole Nationale de Médecine et de  
Pharmacie.

Pour leur bonne Coopération.

A tous les Enseignants de l'Ecole Nationale de Médecine et de  
Pharmacie.

En guise de reconnaissance.

A tous mes copains de la SEMA  
Pour leur réaffirmer toute mon affection.

A mon Amie Maïmouna Many SY  
Pour la frappe.

A mes Amies :

- Salimata TRAORE
- Hawa DIAWARA
- Maïmouna N'DIAYE
- Mariam CISSE.

Pour leur Sympathie.

Au Président de notre Jury

Professeur Agrégé Mamadou KOUHARE.

Monsieur le Président,

Votre présence parmi nous, nous honore mais ne nous étonne point. Car elle signifie à nos yeux tout l'intérêt que vous portez aux activités médicales et pharmaceutiques dans notre pays.

Veillez accepter, Monsieur le Président, notre sincère considération.-



A notre Maître de Thèse

Monsieur le Professeur Brehima KOUMARE

Nous voudrions avouer combien nous lui sommes redevables. Nous avons été considérablement aidé dans notre tâche par la grande sollicitude avec laquelle il a bien voulu diriger nos travaux.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Aux Membres de notre Jury

Monsieur le Professeur Aly Nouhoum DIALLO

Nous sommes très flattés par votre présence dans notre Jury. Votre haute qualité professionnelle n'est pas à démontrer.

Veuillez donc accepter, l'expression de notre profonde gratitude.

Au Docteur Flabou BOUGOUDOGO

Nous adressons nos sincères remerciements et notre profonde gratitude pour son entière disponibilité et son profond engouement pour la recherche.

Qu'il en soit remercié.

## P L A N

I/ INTRODUCTION

II/ STRUCTURE ET MODE D'ACTION DES AMINOSIDES

III/ MECANISMES DE RESISTANCE DES BACTERIES AUX AMINOSIDES

IV/ MATERIEL ET METHODE

V/ RESULTATS ET INTERPRETATIONS

1°) SENSIBILITE DES SOUCHES BACTERIENNES ISOLES A

L'I.N.R.S.P. A BAMAKO

2°) PHENOTYPES DE RESISTANCE A BAMAKO

VI/ DISCUSSIONS

VII/ CONCLUSION

VIII/ BIBLIOGRAPHIE.-

## LEGENDE

G = Genta = Gentamicine

K = Kana = Kanamycine

A = Ami = Amikacine

T = Tobra = Tobramycine

L = Livido = Lividomycine

Sm = Strepto = Streptomycine

N = Néo = Néomycine

S = Siso = Sisomicine

D = Dibeka = Dibekacine

Sp = Spectino = Spectinomycine

APH = Aminoside-Phosphotransferase

AAD = Aminoside Adényltransferase

AAC = Aminoside Acétyltransferase

I.N.R.S.P. = Institut National de Recherche en Santé Publique.

A.T.B = Antibiotique

- Phenotype KLN = résiste à : Kanamycine, Lividomycine et Néomycine.
- Phenotype KN = résiste à : Kanamycine et Néomycine
- Phenotype LN = résiste à : Lividomycine et Néomycine
- Phenotype GS(K)(L)(N)(T) = résiste à : Gentamicine, Sisomicine, Kanamycine, Lividomycine, Néomycine et Tobramycine.
- Phenotype (A)K(L)N = résiste à : Kanamycine, Amikacine, Lividomycine et Néomycine.
- Phenotype G(S)TK(N) = résiste à : Gentamicine, Sisomicine, Tobramycine, Kanamycine et Néomycine.
- Phenotype GS(A)(T)(k) = résiste à : Gentamicine, Sisomicine, Amikacine, Tobramycine et Kanamycine.
- Phenotype (A)KLN = résiste à : Amikacine, Kanamycine, Lividomycine et Néomycine.
- Phenotype ATKLN = résiste à : Amikacine, Tobramycine, Kanamycine, Lividomycine et Néomycine.

- Phenotype L : résiste à lividomycine
- Phenotype N = résiste à néomycine
- Phenotype A = résiste à amikacine
- Phenotype SmN = résiste à streptomycine et néomycine
- Phenotype LSm = résiste à lividomycine et streptomycine
- Phenotype KA = résiste à Kanamycine et amikacine
- Phenotype ASm = résiste à amikacine et streptomycine
- Phenotype KSm = résiste à kanamycine et streptomycine
- Phenotype AN = résiste à amikacine et néomycine
- Phenotype GSmN = résiste à gentamicine, streptomycine et néomycine
- Phenotype ASmN = résiste à amikacine, streptomycine et néomycine
- Phenotype TSmN = résiste à tobramycine, streptomycine et néomycine
- Phenotype TLSm = résiste à tobramycine, lividomycine et streptomycine
- Phenotype KLSm = résiste à kanamycine, lividomycine et streptomycine
- Phenotype TLSmN = résiste à tobramycine, lividomycine, streptomycine et néomycine
- Phenotype KASmN = résiste à kanamycine, amikacine, streptomycine et néomycine
- Phenotype ALSmN = résiste à amikacine, lividomycine, streptomycine et néomycine
- Phenotype GTLSm = résiste à gentamicine, tobramycine, lividomycine et streptomycine
- Phenotype GATLSm = résiste à gentamicine, amikacine, tobramycine, lividomycine et streptomycine
- Phenotype GKATSm = résiste à gentamicine, kanamycine, amikacine, tobramycine et streptomycine
- Phenotype KTLSmN = résiste à kanamycine, tobramycine, lividomycine, streptomycine et néomycine
- Phenotype KATSmN = résiste à kanamycine, amikacine, tobramycine, streptomycine et néomycine
- Phenotype KGATLSmN = résiste à kanamycine, gentamicine, amikacine, tobramycine, lividomycine, streptomycine et néomycine
- Phenotype GATLSmN = résiste à gentamicine, amikacine, tobramycine, lividomycine,

streptomycine et néomycine

- Phenotype KATLSmiI = résiste à kanamycine, amikacine, tobramycine, lividomycine, streptomycine et néomycine.

 C O M M A I R E

- : - : - : - : - : - : - : - : - : -

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION.....	1
STRUCTURE ET MODE D'ACTION DES AMINOSIDES..5...	
MECANISME DE RESISTANCE DES BACTERIES AUX AMINOSIDES.....	12
MATERIEL ET METHODE.....	19
RESULTATS ET INTERPRETATIONS.....	22
DISCUSSIONS.....	68
CONCLUSION.....	73
BIBLIOGRAPHIE.....	76

INTRODUCTION



Les antibiotiques sont des ~~substances~~ d'origine biologique ou synthétique possédant une activité inhibitrice ou lytique sur les micro-organismes.

On les divise en 11 familles sur la base de leurs structures chimiques :

- 1°) Les Beta - Lactamines
  - 2°) Les Aminosides
  - 3°) Le Chloramphenicol et ses dérivés
  - 4°) Les Tetracyclines
  - 5°) Les Macrolides et apparentés
  - 6°) Les Rifamycines
  - 7°) Les Polypeptides cycliques
  - 8°) Les quinolones
  - 9°) Les Sulfamides et associations
  - 10°) Les dérivés de l'oxyquinoléine
  - 11°) Les dérivés des Nitrofuranes
- et les divers.

L'antibiothérapie occupe la première place dans l'arsenal thérapeutique à Bamako d'après les études du Docteur B. KONARE (48,5 P.100 de la consommation médicamenteuse globale dans la ville de Bamako) (18).

Les aminosides sont avec les bêta-lactamines les antibiotiques les plus importants dans le traitement des infections sévères à germes tant gram négatifs que gram positifs (9).

Dans la ville de Bamako 13,4 P.100 de la consommation en antibiotiques font appel aux aminosides (18).

Les aminosides datent avec la streptomycine des débuts de l'antibiothérapie et leur rôle a été d'emblée irremplaçable, en tuberculose d'abord et en association avec la pénicilline dans les endocardites notamment.

A partir de 1944 j'usqu'à 1963 de nombreuses molécules ont été proposées : streptomycine, kanamycine, néomycine, paromomycine, gentamicine.

A partir des années 1970 les bacteries se sont défendues par le biais de nouveaux enzymes inactivants. L'industrie pharmaceutique a paré à ce problème en développant une série d'aminosides non inactivés. Les uns étaient basés sur des données logiques, suppression du groupement actif de l'enzyme, la tobramycine, la sisomicine et la dibekacine. D'autres reprenaient un procédé déjà utilisé dans les bêta-lactamines qui est la protection du site d'action de l'enzyme par une chaîne latérale.

On est aujourd'hui arrivé à des produits de type netilmicine et amikacine actifs sur la presque totalité des bacteries résistantes aux précédents.

Face au développement de cet arsenal thérapeutique, nous avons voulu évaluer le comportement des souches bacteriennes isolées dans le service de bacteriologie de l'Institut National de Recherche en Santé Publique du mois d'Aût 1978 au mois de Mai 1986.

Ce travail nous a permis :

- de faire dans un premier temps le bilan de la sensibilité globale de nos souches aux aminosides ;
- et d'étudier dans un deuxième temps pour chaque souche, le phenotype de résistance de façon à identifier les enzymes responsables de ces phenotypes.

L'étude du spectre de ces enzymes au regard du développement des nouvelles molécules d'aminosides permet de savoir si celles-ci ont plus de chances de succès que les anciennes sur les souches bactériennes isolées à Bamako.

.../...

STRUCTURE ET MODE D'ACTION DES ALKALOIDES.

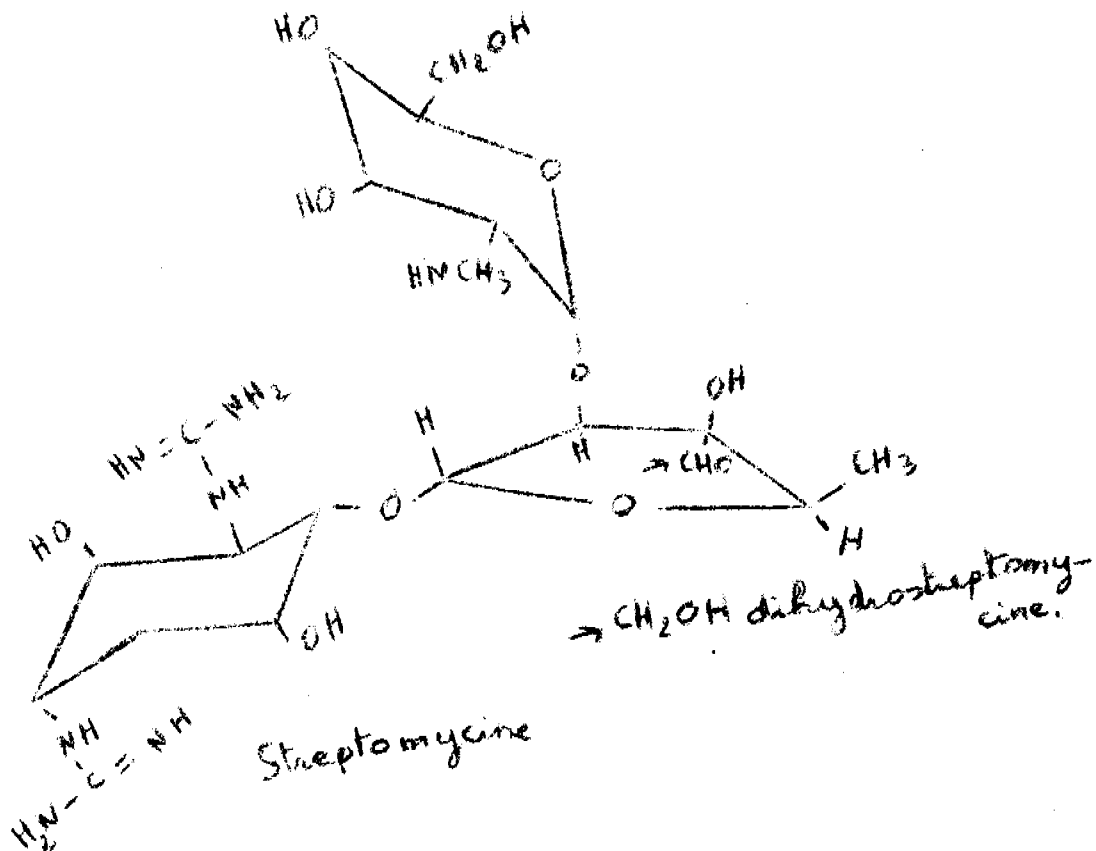
Ces antibiotiques sont produits principalement par les Actinomycetales (Streptomyces surtout mais également Micromonospora et Nocardia), ainsi que par des souches de Bacillus et de Pseudomonas.

Cependant la liste des aminosides semi-synthétiques s'allonge régulièrement.

### 1°) Structures

On distingue deux groupes :

a) le groupe de la streptomycine dont la molécule ne comporte pas le cycle déoxystreptamine.

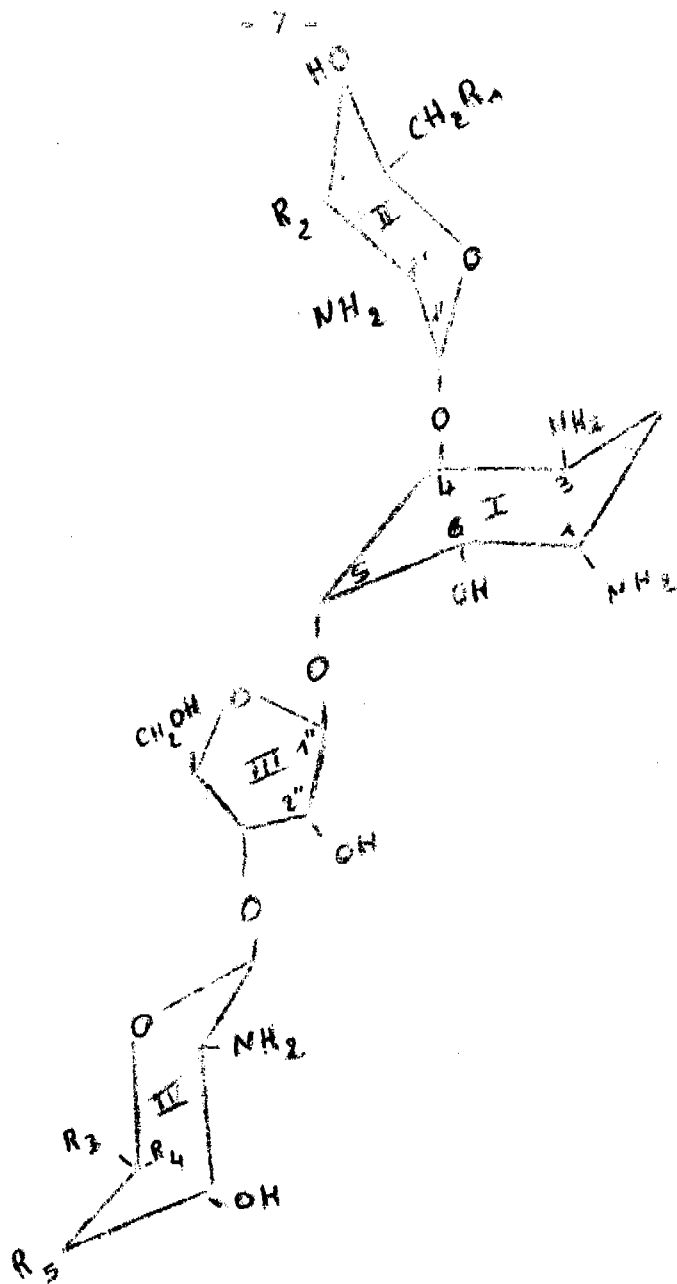


La spectinomycine est une molécule apparentée de ce groupe.

b) les autres molécules qui comportent le cycle déoxystreptamine.

Ce sont :

- les bisubstitués en 4,5 (Néomycines, Lividomycines et la Paromomycine)

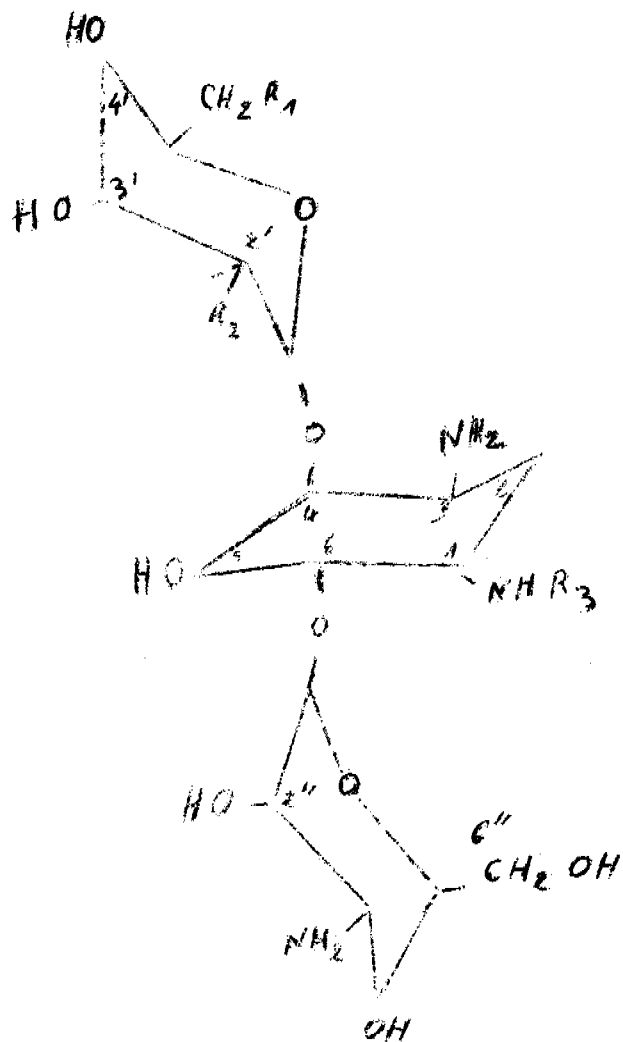


	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$
Neomycine B	$NH_2$	OH	H	$CH_2NH_2$	H
Neomycine C	$NH_2$	OH	$CH_2NH_2$	H	H
Paromomycine	OH	OH	H ou $CH_2NH_2$	$CH_2NH_2$ ou H	H
Lividomycine A	OH	H	H	$CH_2NH_2$	Mannose
Lividomycine B	OH	H	H	$CH_2NH_2$	H

la neomycine A ne possède pas les cycles III et IV.

- les bisubstitués en 4,6 :

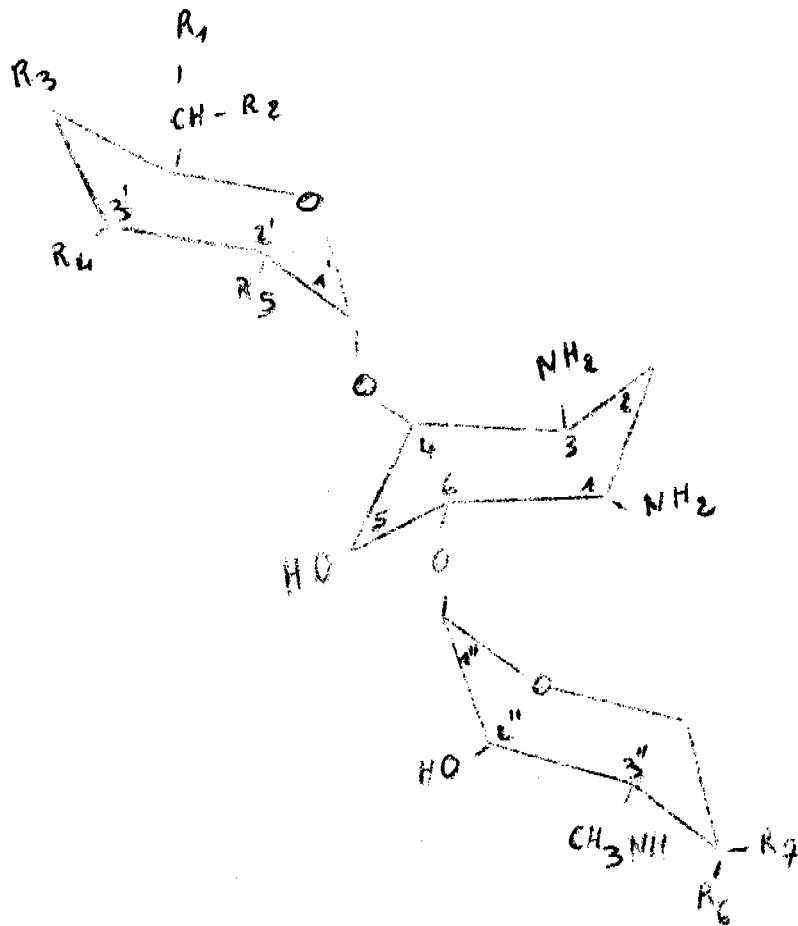
\* Kanamycines et composés voisins



	$R_1$	$R_2$	$R_3$
Kanamycine A	$NH_2$	OH	H
Kanamycine B	$NH_2$	$NH_2$	H
Kanamycine C	OH	$NH_2$	H
Amikacine	$CH_2$	OH	$-CO-CH(OH)-CH_2-CH_2-NH_2$

La tobramycine est la 3' déoxykanamycine B et la dibekacine est la 3' - 4' dideoxykanamycine B.

\* Gentamicines



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>
Gentamicine A	H	OH	OH	OH	NH <sub>2</sub>	H	OH
Gentamicine B	H	NH <sub>2</sub>	OH	OH	OH	OH	CH <sub>3</sub>
Gentamicine C <sub>1a</sub>	H	NH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
Gentamicine C <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
Gentamicine C <sub>1</sub>	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>

La sisomicine est la 4' - 5' déhydrogentamicine C<sub>1a</sub>.

La netilmicine est la 1 - N<sup>o</sup> éthylnisomicine.

.../...



## 2°) Mode d'action des aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques bactericides. La majorité des études sur leur mode d'action a été faite avec la streptomycine.

Dans les systèmes de synthèse protéique in vitro, l'effet de la streptomycine s'observe à différents niveaux, d'abord sur l'inhibition de la formation du complexe d'initiation et son instabilité : la fixation de la streptomycine au ribosome 30 S empêcherait celle des facteurs d'initiation et des facteurs de dissociation des particules 70 S en 30 S et 50 S ; de plus il y'aura inhibition de la translation au niveau des complexes formés malgré tout, stimulation de l'activité du facteur de translation G, inhibition de la terminaison et du relachement des ribosomes du m R N A.

La liaison de la streptomycine au ribosome aboutit à des erreurs de reconnaissance codon-anticodon et formation de fausses protéines. Ces changements de conformation perturberaient aussi les processus d'inactivation et de réactivation des ribosomes.

La modification par mutation de la seule protéine S12 (ou P10 selon les nomenclatures) rend les ribosomes 30S "résistants" mais la liaison de la streptomycine se fait aussi par l'intermédiaire des protéines S3 et S5.

Les ribosomes 70S qui s'accumulent dans les cellules traitées sont particulièrement stables et deviennent incapables de se lier avec de nouveaux m R N As.

Cette incapacité de réinitiation (observable aussi en rapport avec l'absence de la protéine S12 dans les ribosomes reconstitués) serait l'élément essentiel dans l'effet de la streptomycine.

On suppose que le mécanisme d'action des autres aminosides est analogue à celui de la streptomycine, dans la mesure où ils inhibent aussi la synthèse protéique de manière bactericide avec accumulation de ribosomes 70S non fonctionnels pour la neomycine et la kanamycine. Les gentamicines

- II -

Il n'a pas été possible d'obtenir avec ces produits des mutants résistants  
ribosomiaux spécifiques permettant une étude moléculaire précise.

Il est probable que plusieurs protéines ribosomiales puissent être respon-  
sables de la résistance.

.../...

MECANISMES DE RESISTANCE DES BACTERIES AUX AMINOSIDES.

Les bactéries résistent aux aminosides de deux façons :

a) Mutations chromosomiques

Ce sont des résistances spontanées, elles sont spécifiques et rares (fréquence  $10^{-7}$  à  $10^{-8}$ ).

Il y'en a deux types :

- altération de la cible

Le changement d'un seul acide aminé dans une protéine ribosomale entraîne une diminution de l'affinité du ribosome pour un antibiotique. Ces mutants résistants ne constituent pas un problème en thérapeutique : ils sont rares en clinique, impliquent pour la plupart des aminosides des mutations multiples pour atteindre un haut niveau de résistance et du fait de l'absence de chevauchement des sites de fixation des divers aminosides sur les ribosomes ils ne présentent pas une résistance croisée avec les autres membres de la famille.

Les sites de fixation de divers aminosides susceptibles d'être modifiés sont : la protéine S12 pour la streptomycine, la S5 pour la spectinomycine, L6 pour la gentamicine, S6 pour neomycine - kanamycine.

- transport de l'antibiotique à travers la membrane

La pénétration des aminosides dans les bactéries est un phénomène de transport actif nécessitant de l'énergie. Les mutations qui affectent ce système de transport, par exemple en découplant la synthèse de l'ATP du transport d'électrons, entraînent une diminution de l'accumulation d'antibiotique dans la cellule. La résistance aux aminosides des bactéries aéro-anaérobies cultivées en anaérobiose et celle des anaérobies est le reflet d'un transport inactif des antibiotiques dû à un défaut d'énergisation oxydative de la membrane. De tels mutants (en particulier chez *Pseudomonas*) posent des problèmes réels en thérapeutique car ils résistent à la totalité des aminosides.

## b) Détoxification enzymatique

La modification enzymatique des aminosides (mediée par des R plasmides) est le mécanisme de résistance le plus fréquemment rencontré en clinique.

On distingue trois classes d'enzymes en fonction de la réaction qu'ils catalysent (adénylation ou phosphorylation d'un groupement hydroxyle, acétylation d'un groupement aminé) (figure c). Les enzymes diffèrent dans leurs éventails de substrats qui sont fréquemment très larges (tableaux a).

Certains modifient seulement des composés structuralement proches

Par exemple APH<sup>2'</sup> des cocci à gram positif inactive exclusivement les **déoxystreptamines** bisubstituées en 4,6.

D'autres peuvent modifier des molécules de structures très différentes : l'enzyme APH<sup>(3')(5')</sup>III des cocci à gram positif inactive les déoxystreptamines bisubstituées en 4,5 mais également en 4,6. Cet enzyme peut reconnaître deux groupements hydroxyles différents mais qui sont vraisemblablement proches stériquement. Étant donné le chevauchement des profils de substrats enzymatiques, un même composé peut être modifié par des enzymes distincts. C'est ainsi que la kanamycine peut être detoxifiée par sept enzymes : APH<sup>(3')</sup>, APH<sup>(2')</sup>, AAC<sup>(4')(6')</sup>, AAC<sup>(2')</sup>, AAC<sup>(3')</sup>, AAC<sup>(2')</sup> et AAC<sup>(6')</sup>.

Inversement un seul aminoside peut sélectionner divers enzymes modificateurs et ce d'autant plus que certains aminosides commercialisés sont des "cocktails" de molécules..

Tableau a :  
 Profils de substrats des enzymes modificateurs des aminosides - AMINOCYCLITOLS

ANTIBIOTIQUE	PHOSPHOTRANSFERASE					NUCLEOTIDYLTRANSFERASE					ACÉTYLTRANSFERASE		
	(6)	(3')	(5'')	(2'')	(6'')	(6)	(9)	(2'')	(3'')	(4)(4'')	(3)	(2')	(6')
Néomycine B	-	+	-	-	(+)	-	-	-	-	+	(+)	(+)	+
Paromomycine	-	+	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	(+)	+
Lividomycine A	-	+	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	(+)	+
Kanamycine A	-	+	(+)	-	-	-	-	+	-	+	+	(+)	-
Kanamycine B	-	+	(+)	-	-	-	-	+	-	+	+	(+)	+
Kanamycine C	-	+	(+)	-	-	-	-	+	-	+	-	(+)	+
Pobremycine	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	+	+	(+)	+
Dibésacine	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	(+)	+	(+)	+
Amikacine	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Gentamicine C <sub>1a</sub>	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
Gentamicine C <sub>1</sub>	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Gentamicine C <sub>2</sub>	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+
Sisomicine	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	(?)	+	+
Netilmicine	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	+
Streptomycine	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-
Spectinomycine	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-

Les enzymes sont nécessaires et suffisants pour conférer la résistance à la bactérie hôte, mais seules les phosphotransférases confèrent de très hauts niveaux de résistance. Le phénotype résistant conféré par l'enzyme donné dépend à la fois quantitativement et qualitativement de l'hôte. Par exemple l'enzyme APH(3')(5')III confère une résistance de "bas niveau" (avec des C.M.I comprises entre 250 et 2000 mg/l) lorsqu'il est présent chez *Staphylococcus aureus* et de très hauts niveaux de résistance (C.M.I. jusqu'à 65000 mg/l) chez *Streptococcus faecalis*.

L'enzyme AAC6' détermine chez *Pseudomonas* un large spectre alors que chez *E. coli* il ne confère la résistance qu'à la kanamycine.

Les enzymes modificateurs des aminosides sont largement répandus chez les espèces pathogènes pour l'homme. Ils ont été trouvés chez les cocci à gram positif et chez les bacilles à gram positif et il y'a une certaine spécificité dans la distribution (tableau b).

APH(3')(5')I.....	<i>Pseudomonas</i>
AAD(2').....	<i>Klebsiella</i>
AAC(3).....	<i>Pseudomonas</i>
AAC(2').....	<i>Proteus - Providencia</i>
AAC(6').....	<i>Proteus - Serratia.</i>

.../...

AAC 6'II du Acinetobacter

AAC 6'I

AAD 4'

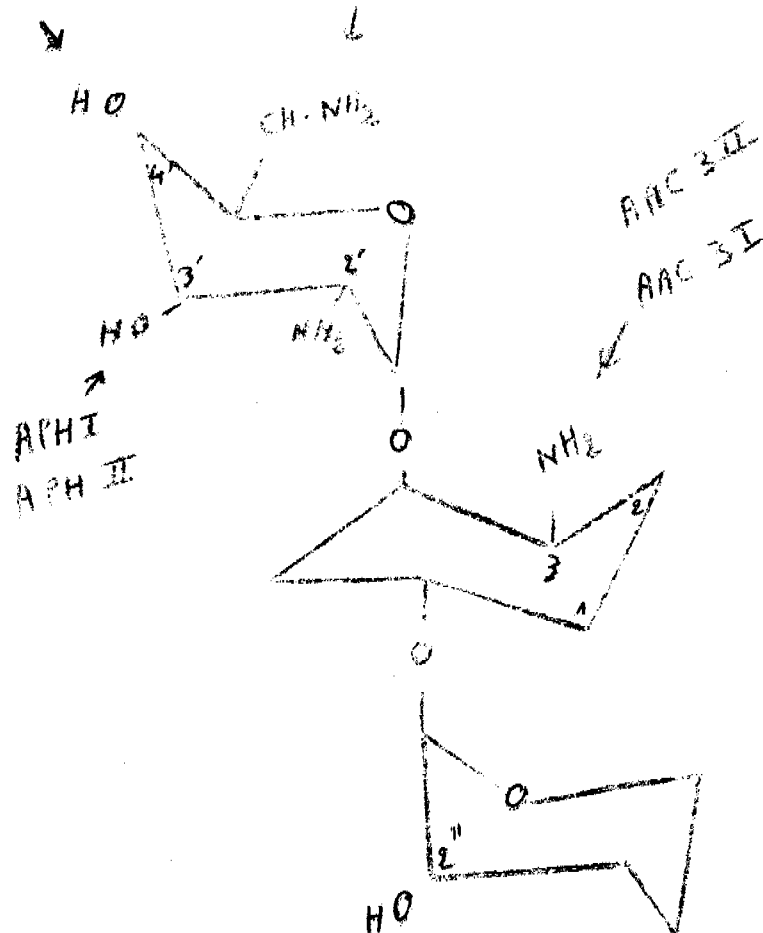


Figure 2

Sites d'action des enzymes inactivant les aminozides (20)

.../...



Tableau b : Classes d'enzymes modificateurs des aminosides  
détectés chez les bactéries à gram-positif et à  
gram-négatif (5).

ENZYMES	GRAM-POSITIF		GRAM-NEGATIF
	Streptocoque	Staphylocoque	
<b>Phosphotransférases</b>			
APHG	?	-	+
APH(3 <sup>+</sup> )(5 <sup>+</sup> )I	-	-	+
(3 <sup>+</sup> )III	-	-	+
(3 <sup>+</sup> (5 <sup>+</sup> )III	+	+	-
APH2 <sup>+</sup>	+	+	-
APH3 <sup>+</sup>	?	+	+
APH5 <sup>+</sup>	-	-	+
<b>Nucléotidyltrans-ferases</b>			
AAD(8)	?	+	-
AAD(9)	-	+	-
AAD(4 <sup>+</sup> )(4 <sup>+</sup> )	-	+	-
AAD(2 <sup>+</sup> )	?	?	+
AAD(3 <sup>+</sup> )(9)	?	+	+
<b>Acétyltransférases:</b>			
AAC(3)	-	?	+
AAC(2 <sup>+</sup> )	-	-	+
AAC(6 <sup>+</sup> )	+	+	+

+ présence d'enzyme

- absence d'enzyme

? suspicion de présence d'enzyme.

MATERIEL ET METHODE

a) Matériel

3063 souches bactériennes isolées au laboratoire de l'I.N.R.S.P. à Bamako ont été testées aux aminosides usuels.

Ces souches bactériennes comprennent :

Cocci gram positif	Nombre de souches	Cocci gram négatif	Nombre de souches	Bacilles gram négatif	Nombre de souches
- Staphylococcus aureus	638	- Gonocoque	158	- Colibacille	631
				- Klebsiella	221
				- Salmonella	56
				- Shigella	31
				- Hoemophilus	12
				- Proteus	250
- Streptocoque	494	- Meningocoque	10	- Citrobacter	41
				- Acinetobacter	33
				- Pseudomonas	264
				- Enterobacter	224
TOTAL	1132		168		1763

Toutes ces souches ont été isolées à partir de prélèvements adressés au laboratoire de bactériologie par tous les hôpitaux nationaux et divers services de santé de la capitale. Les disques proviennent de l'Institut Pasteur de Paris.

Tableau N° 1

.../...

b) Méthode

Les tests de sensibilité sont réalisés par la méthode de l'antibiogramme standard selon les normes recommandées par l'O.M.S (Organisation Mondiale de la Santé).

Les souches intermédiaires sont assimilées aux souches résistantes. L'évaluation des taux de résistance des diverses bactéries aux aminosides nous permet d'apprécier l'importance de cette résistance à Bamako.

Par ailleurs les différents phenotypes de résistance apparus donnent une idée sur la nature des enzymes modificateurs et par conséquent sur la nature des R plasmides hébergés par les bactéries.

.../...

RESULTATS ET LEURS INTERPRETATIONS

P R E M I E R E P A R T I E

S E R I E D E S S O U C H E S B A C T E R I E N N E S I S O L E E S

A L' I. N. S. P. A B A K K O.

.....

Tableau n°2 : Taux de résistance des bactéries aux différents aminosides.

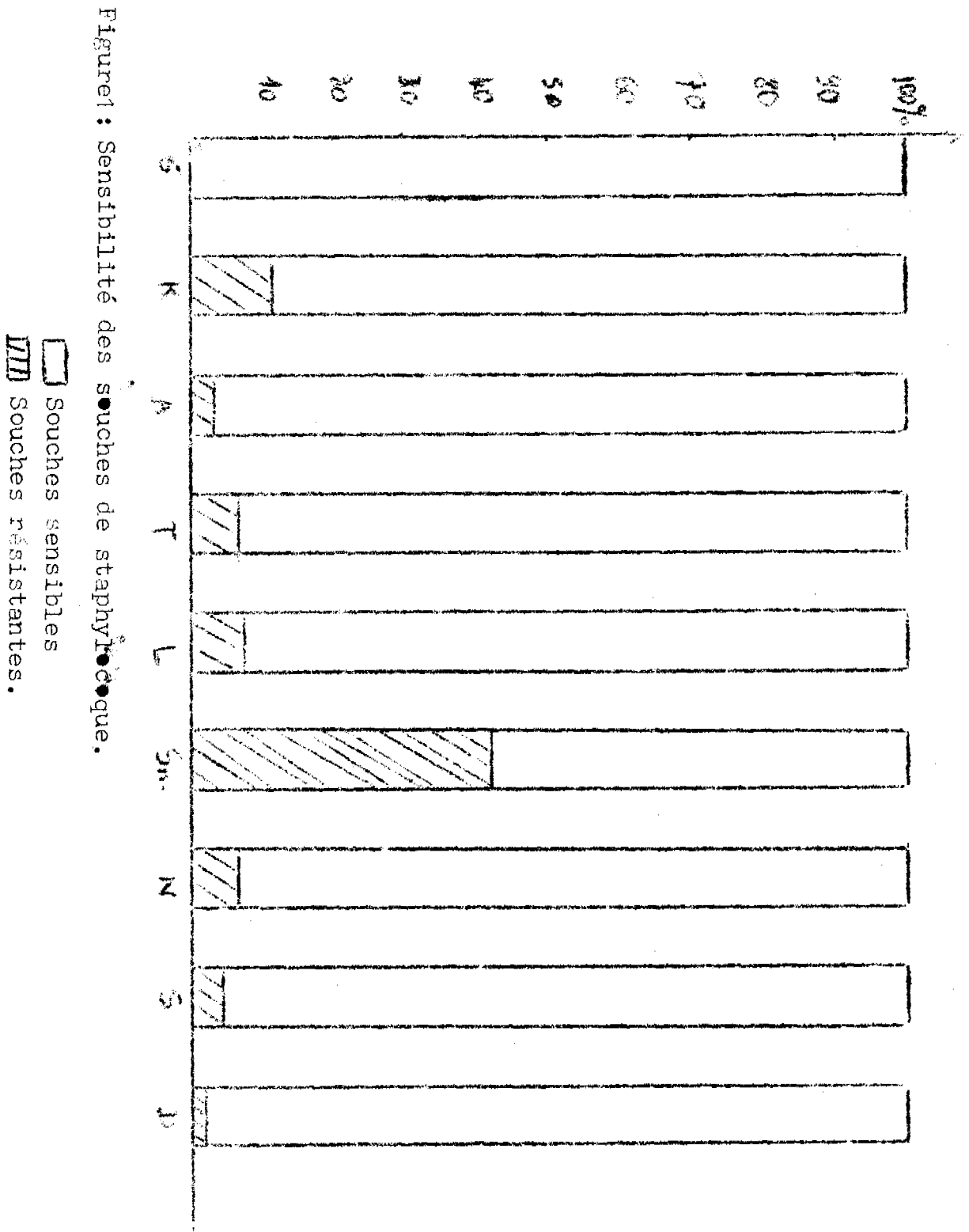
Antibiotique - Germes	Antibiotique										
	Genta	Kana	Ami	Polymyx	Lividd	strept	Neo	Sis	Alte	kan	spectin
Staphylocoque	S	638	320	307	294	190	255	210	189	72	
	R	0	41	12	23	15	181	15	9	1	
	T	638	361	319	317	205	436	225	198	73	
	%	0	11,35	3,76	7,25	17,31	141,51	16,66	4,54	2,36	
Streptocoque	S	193	71	59	78	33	38	42	37	7	
	R	301	267	269	222	162	328	179	102	36	
	T	494	338	328	300	195	366	221	139	43	
	%	160,93	178,99	182,01	74	183,07	189,61	1180,99	173,38	183,72	
Genocoque	S	130	45	34	18	3	35	5	118	32	23
	R	28	19	14	13	4	21	2	22	22	6
	T	158	64	48	31	7	56	7	140	54	29
	%	117,72	129,68	129,16	141,93	157,14	137,5	128,57	115,71	140,74	120,68

S : Sensible

R : Résistant

T : Total

% : Pourcentage de résistance.



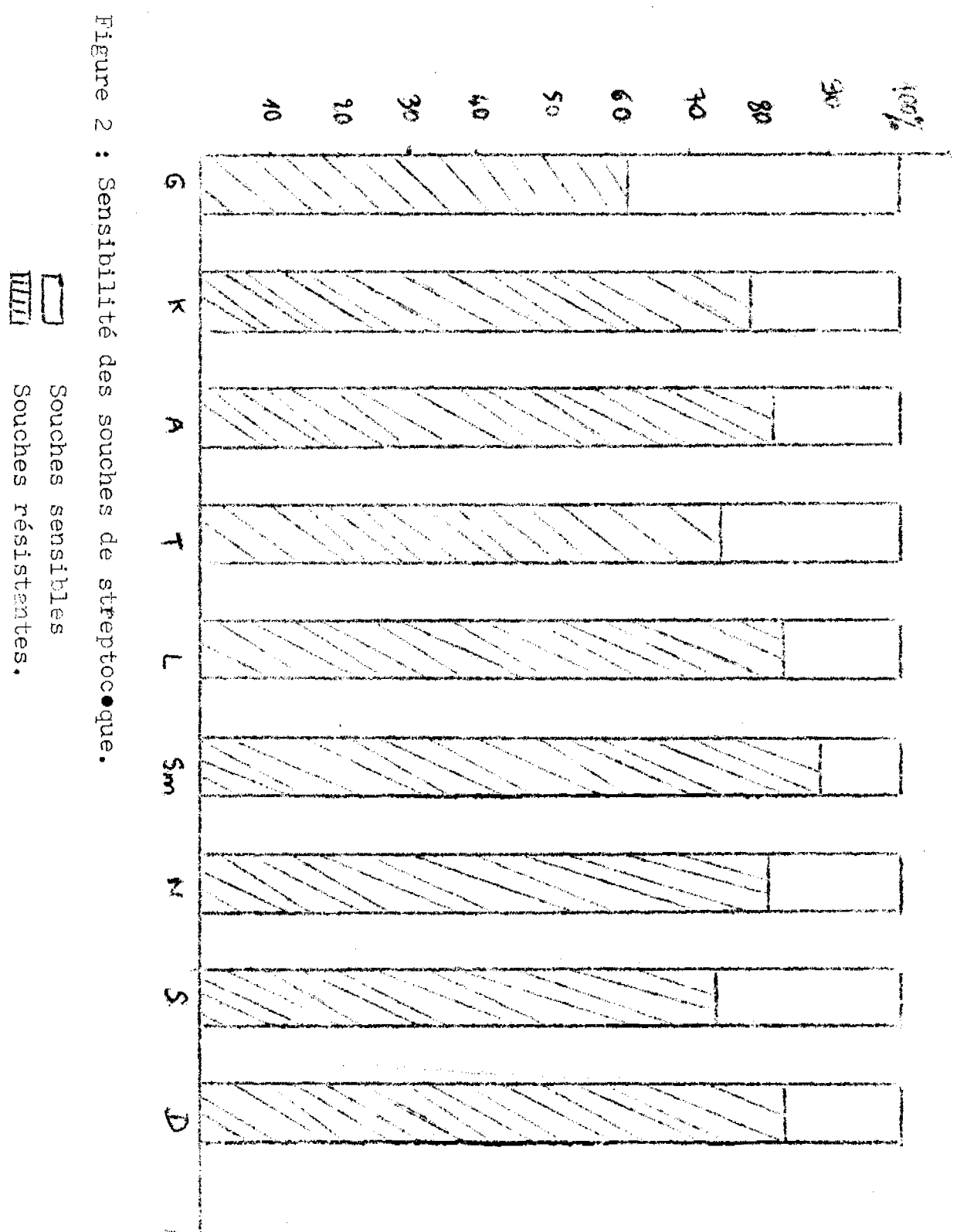


- *Staphylococcus aureus*

Nos résultats montrent que l'aminoside le plus actif sur le staphylocoque est la gentamicine (aucune résistance). Elle est suivie par la dibekacine (1,35 P.100 de résistance).

Ensuite viennent l'amikacine (3,76 P.100), la sisomicine (4,54 P.100), la néomycine (6,66 P.100), la tobramycine (7,25 P.100), la lividomycine (7,31 P.100), la kanamycine (11,35 P.100) et enfin la streptomycine (41,51 P.100).

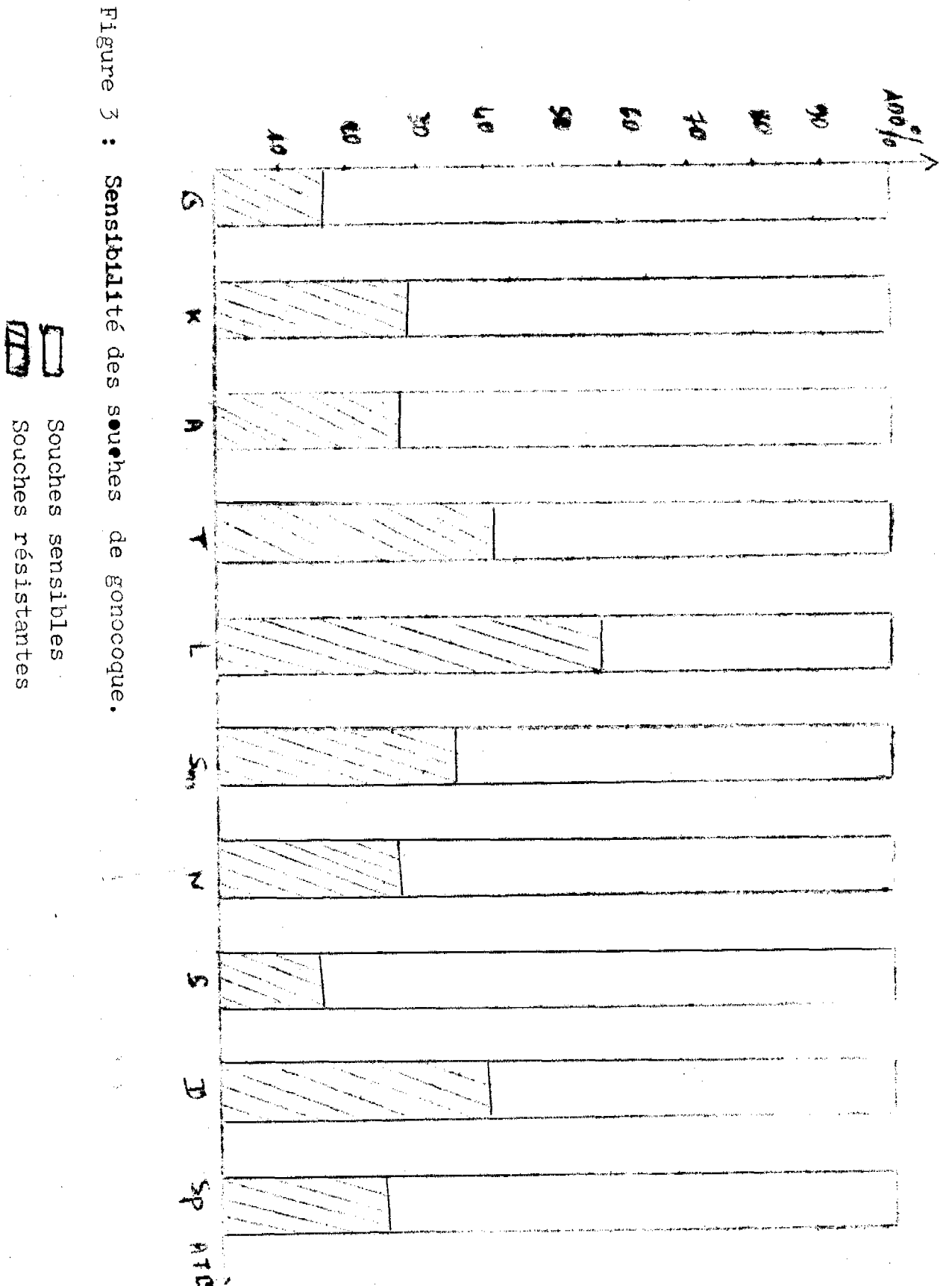
.../...



- Souches de streptocoque

Ces souches se sont montrées très résistantes mais par ordre de résistance croissante on a : La gentamicine (60,93 P.100 de résistance), la sisomicine (73,35 P.100), la tobramycine (74 P.100), la kanamycine (78,99 P.100), la néomycine (80,99 P.100), l'amikacine (82,01 P.100), la lividomycine (83,07 P.100) , la dibekacine (83,72 P.100) et enfin la streptomycine (89,51 P.100).

.../...



- Souches de gonocoque

Nos résultats montrent que l'aminoside le plus actif est la sisomicine (15,71 P.100 de résistance).

Ensuite viennent par ordre d'activité décroissante la gentamicine (17,72 P.100), la spectinomycine (20,60 P.100), la néomycine (20,57 P.100), l'amikacine (29,15 P.100), la kanamycine (29,68 P.100), la streptomycine (37,5 P.100), la dibekacine (40,74 P.100), la tobramycine (43,93 P.100) et enfin la lividomycine (57,14 P.100).

Tableau 2 (suite)  
Taux de résistance des bactéries aux différents aminosides.

Antibiotiques Germs	Gente	Kena	Ami	Tobra	Ivido	Strepto	Néo	Siso	Dibeka
Meningocoque	S	10	3	3	4	1	5	2	-
	R	0	4	4	2	2	2	-	-
	T	10	7	7	6	3	7	4	-
Haemophilus	S	10	8	10	8	2	7	5	2
	R	2	0	2	1	0	2	0	-
	T	12	8	12	9	2	9	5	2
Acinetobacter	S	26	13	22	19	10	9	13	10
	R	7	6	5	2	4	18	3	5
	T	33	19	27	21	14	27	16	15
	%	21,21	31,57	18,51	9,52	28,57	66,66	18,75	33,33

- Souches de meningocoque

Nous avons travaillé sur 10 souches dont 7 ont été testées à la kanamycine, l'amikacine et la streptomycine.

Sur ces 7 souches, 4 résistent à la kanamycine et l'amikacine et 2 résistent à la streptomycine.

Sur 6 testées à la tobramycine 2 résistent.

Sur 4 testées à la néomycine, 2 résistent.

Sur 3 testées à la lividomycine, 2 résistent.

Toutes les souches ont été testées à la gentamicine et aucune n'y résiste.

La **petite** taille de l'échantillon ne nous a pas permis de calculer des pourcentages à partir des chiffres obtenus.

.../...

- Souches d'*haemophilus*

Nos résultats n'ont pas montré de résistance à la kanamycine, la lividomycine, la néomycine et la sisomicine.

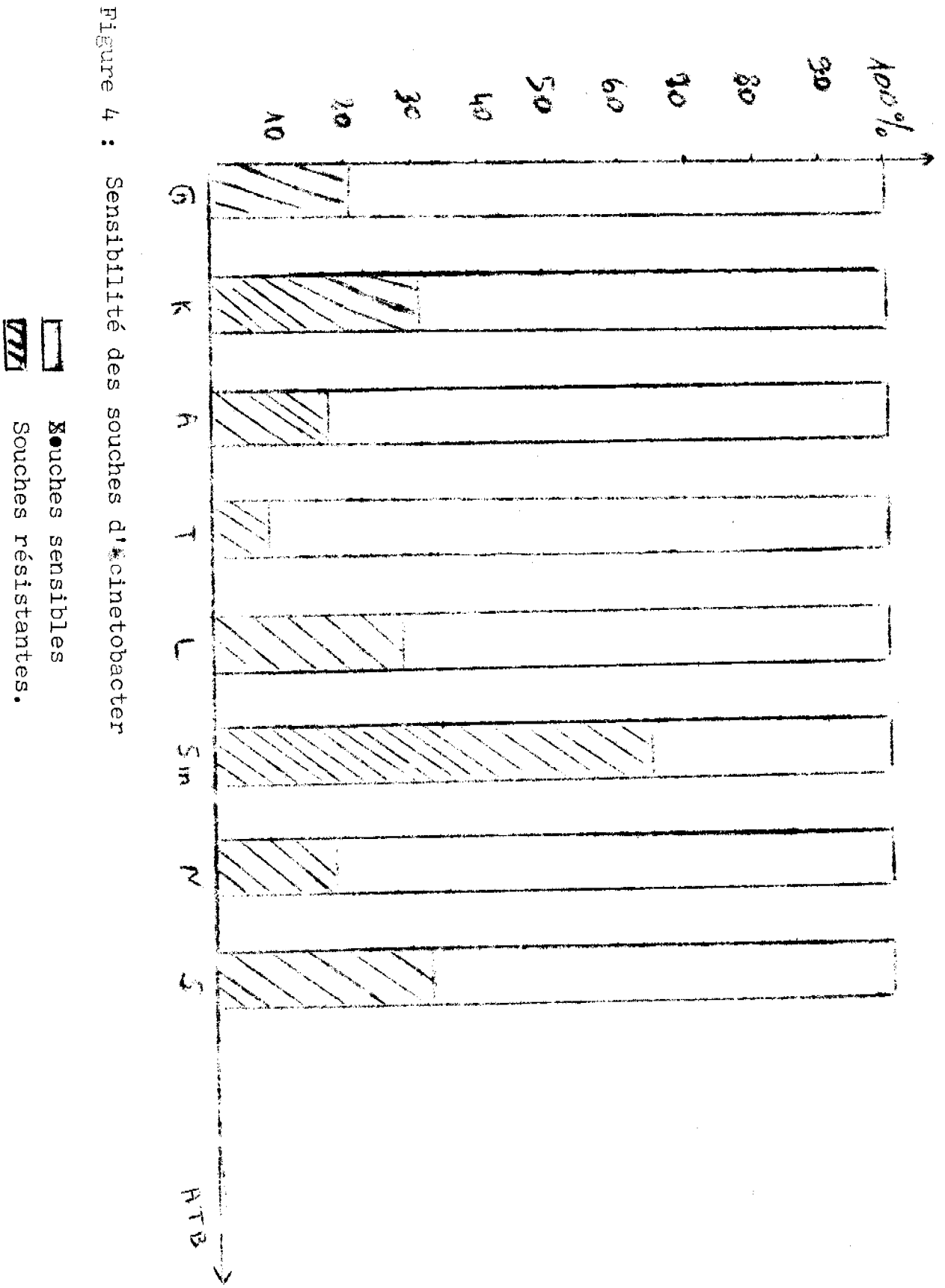
Par contre avec la tobramycine, une souche sur neuf résiste.

Avec la gentamicine et l'amikacine deux souches sur douze se montrent résistantes ; avec la streptomycine deux souches sur neuf sont résistantes.

Ici aussi la petite taille de l'échantillon ne nous a pas permis de calculer des pourcentages à partir des chiffres obtenus.

.../...





- Souches d'*Acinetobacter*

Selon nos résultats l'antibiotique le plus actif est la tobramycine avec 9,52 P.100 de résistance.

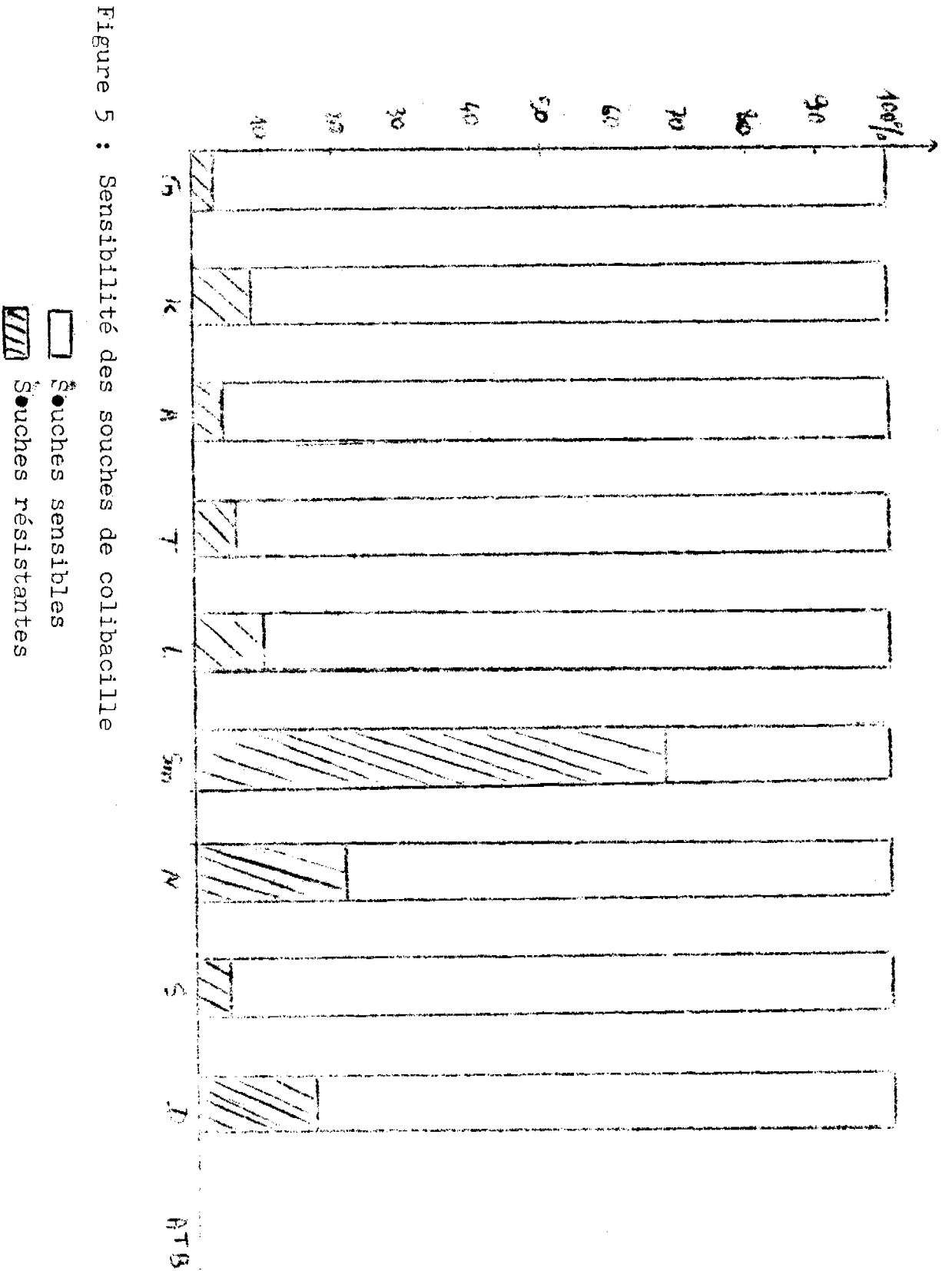
Ensuite viennent l'amikacine (18,51 P.100 de résistance), la néomycine (18,75 P.100), la gentamicine (21,21 P.100), la lividomycine (28,75 P.100), la kanamycine (31,57 P.100) la sisomicine (33,33 P.100) et enfin la streptomycine (66,66 P.100).

Quatre souches sur six résistent à la dibekacine.

.../...

Tableau 2 (suite)  
Taux de résistance des bactéries aux différents aminosides.

Germe	Antibiotiques									
	Genta	Kan	Ami	Tobra	Livido	Strepto	Neo	Siso	Dikéna	
Colibacille	S	607	448	391	288	178	141	179	376	98
	R	24	44	18	18	23	295	47	21	22
	%	3,80	8,94	4,40	5,88	11,44	67,66	20,79	5,28	18,43
Klebsiella	T	631	492	409	306	201	436	226	397	120
	S	205	113	154	113	69	88	63	109	42
	R	16	10	4	12	8	85	23	12	2
Entérobacter	T	221	123	158	125	77	173	86	121	44
	%	7,23	8,13	2,53	9,6	10,38	49,13	26,74	9,91	4,54
	S	203	118	151	84	51	65	65	83	20
Entérobacter	R	21	18	13	13	10	100	14	11	5
	T	224	136	164	97	61	165	79	94	25
	%	9,37	13,23	7,92	13,40	16,39	60,60	17,72	11,70	20,00

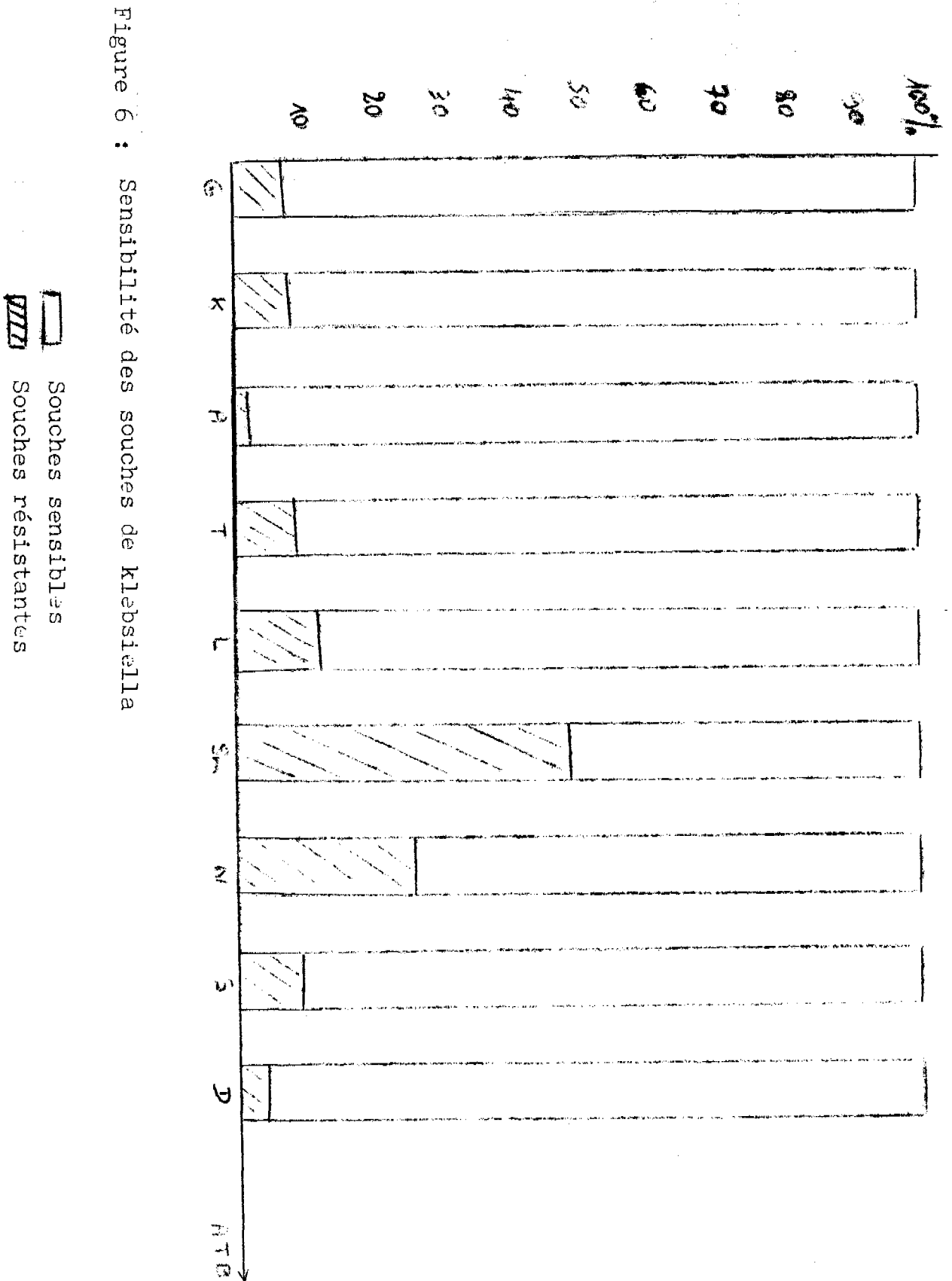


• Sources de colibacille

Nos résultats montrent que sur la colibacille l'aminoside le plus actif est la gentamicine (3,80 P.100 de résistance).

Ensuite viennent par ordre l'amikacine (4,40 P.100), la sisomicine (5,28 P.100), la tobramycine (5,88 P.100), la kanamycine (8,94 P.100), la lividomycine (11,44 P.100), la dibekacine (18,33 P.100), la néomycine (20,79 P.100) et enfin la streptomycine (87,66 P.100).

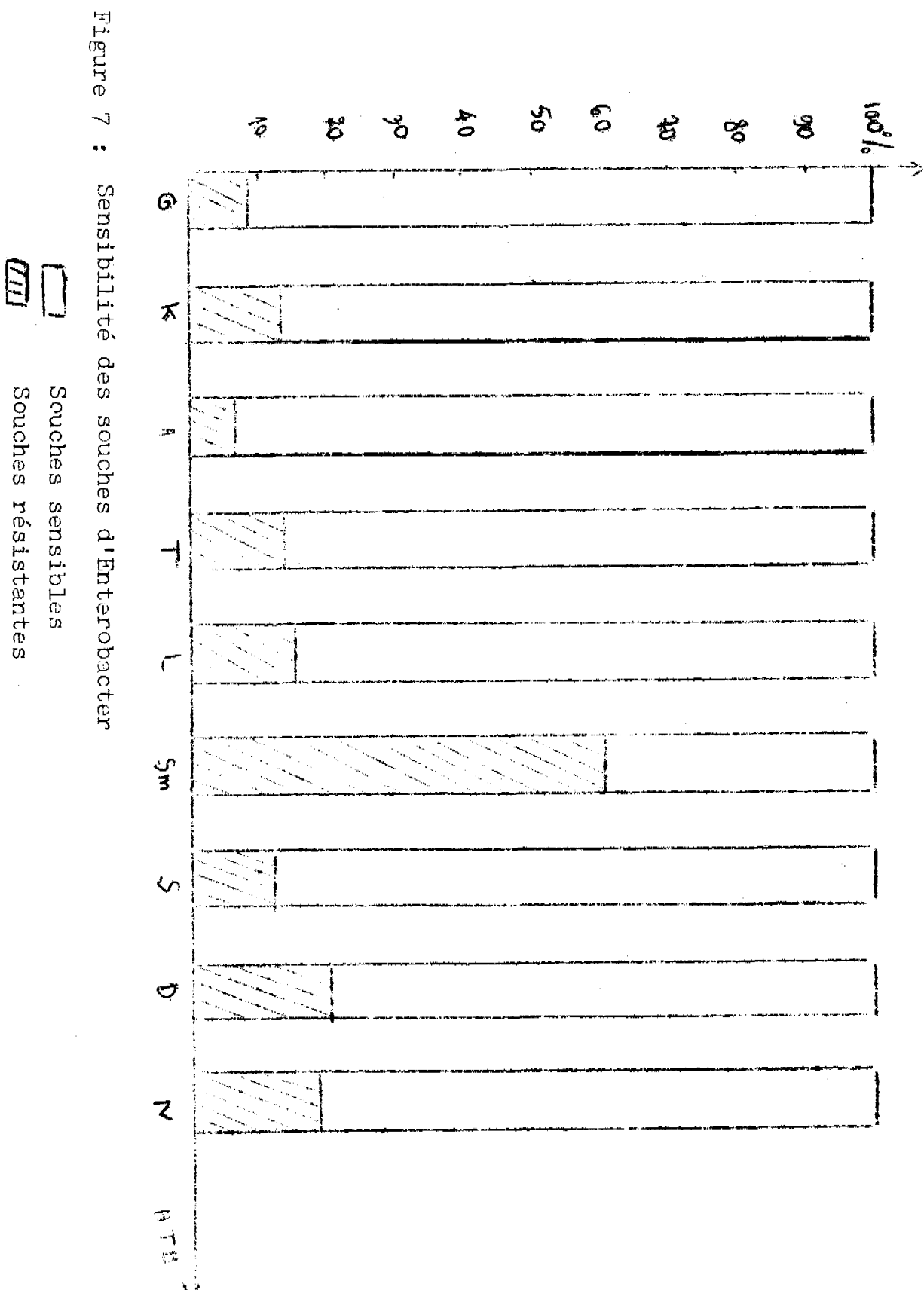
.../...



- Souches de Klebsiella

Nos résultats montrent que l'aminoside le plus actif est l'amikacine (2,53 P.100 de résistance), suivie dans l'ordre par la dibekacine (4,54 P.100), la gentamicine (7,23 P.100), la kanamycine (8,13 P.100), la tobramycine (9,5 P.100), la sisomicine (9,91 P.100), la lividomycine (10,38 P.100), la néomycine (26,74 P.100) et enfin la streptomycine (49,13 P.100).

.../...





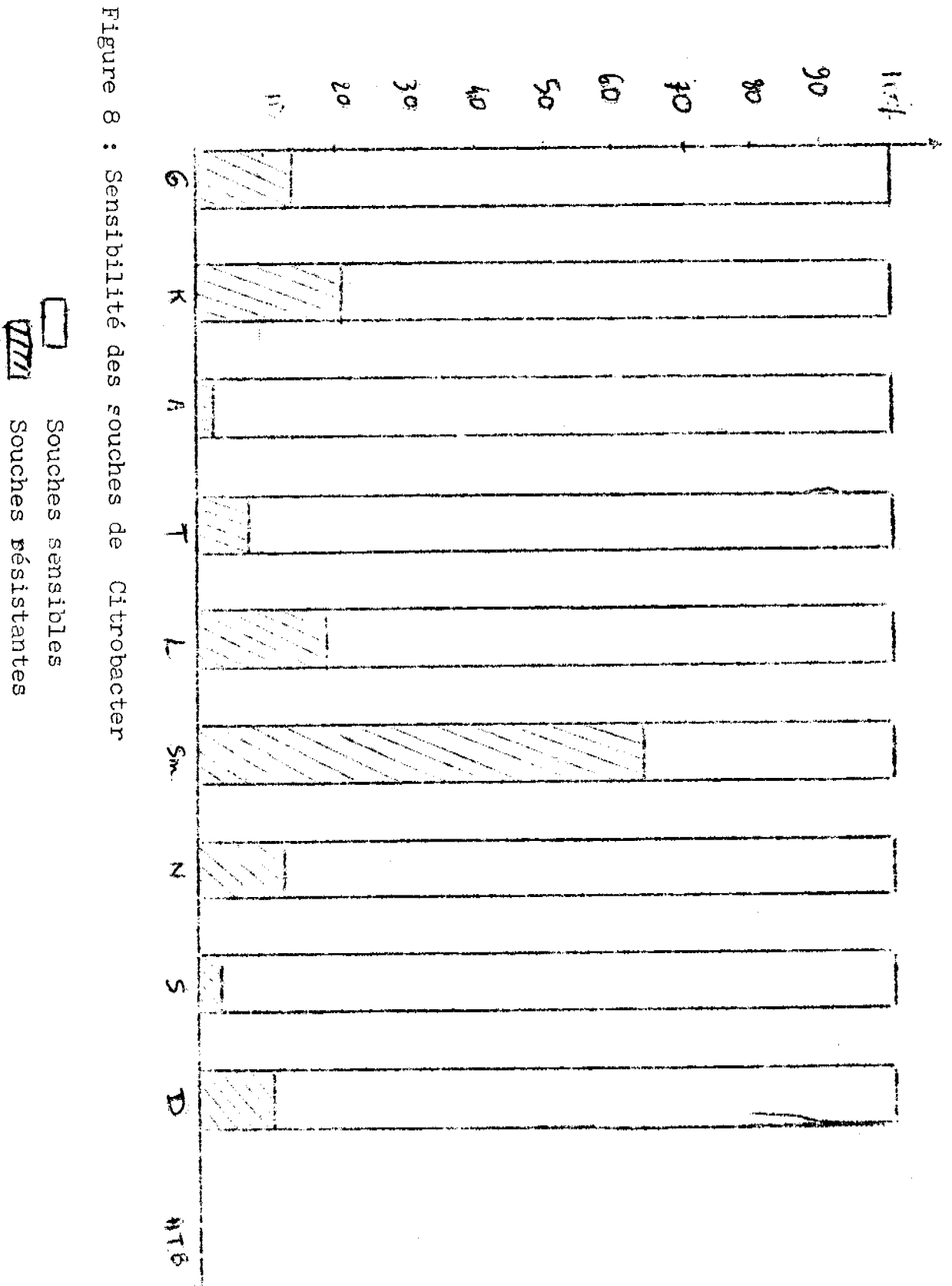
\* Souches d'*Enterobacter*

Des résultats montrent que les aminosides les plus actifs sont par ordre d'activité décroissante : l'amikacine (7,92 P.100 de résistance), la gentamicine (9,37 P.100), la sisomicine (11,70 P.100), la kanamycine (13,23 P.100), la tobramycine (13,40 P.100), la lividomycine (16,39 P.100), la néomycine (17,72 P.100), la dibekacine (20 P.100) et enfin la streptomycine (60,60 P.100).

.../...

Tableau 2 (suite)  
Taux de résistance des bactéries aux différents aminosides.

Germes	Antibiotiques									
	Gent	Kan	Ami	Tobra	Livido	Strepto	Néo	Siso	Dibeka	
Citrobacter	S	35	15	30	21	9	13	14	26	8
	R	6	4	1	2	2	24	2	1	1
	T	41	19	31	23	11	37	16	27	9
	%	14,63	21,05	3,22	8,69	18,18	64,86	12,5	3,70	11,11
Salmonella	S	38	31	29	27	30	25	34	15	1
	R	1	0	1	1	1	31	0	1	0
	P	39	31	30	28	31	56	34	16	1
	%	2,56	0,0	3,33	3,57	3,22	55,35	0	6,25	
Shigella	S	31	27	25	13	15	10	18	5	2
	R	0	0	0	0	0	13	1	0	3
	T	31	27	25	13	15	23	19	5	5
	%	0	0	0	0	0	56,52	5,26	0	



- Souches de citrobacter

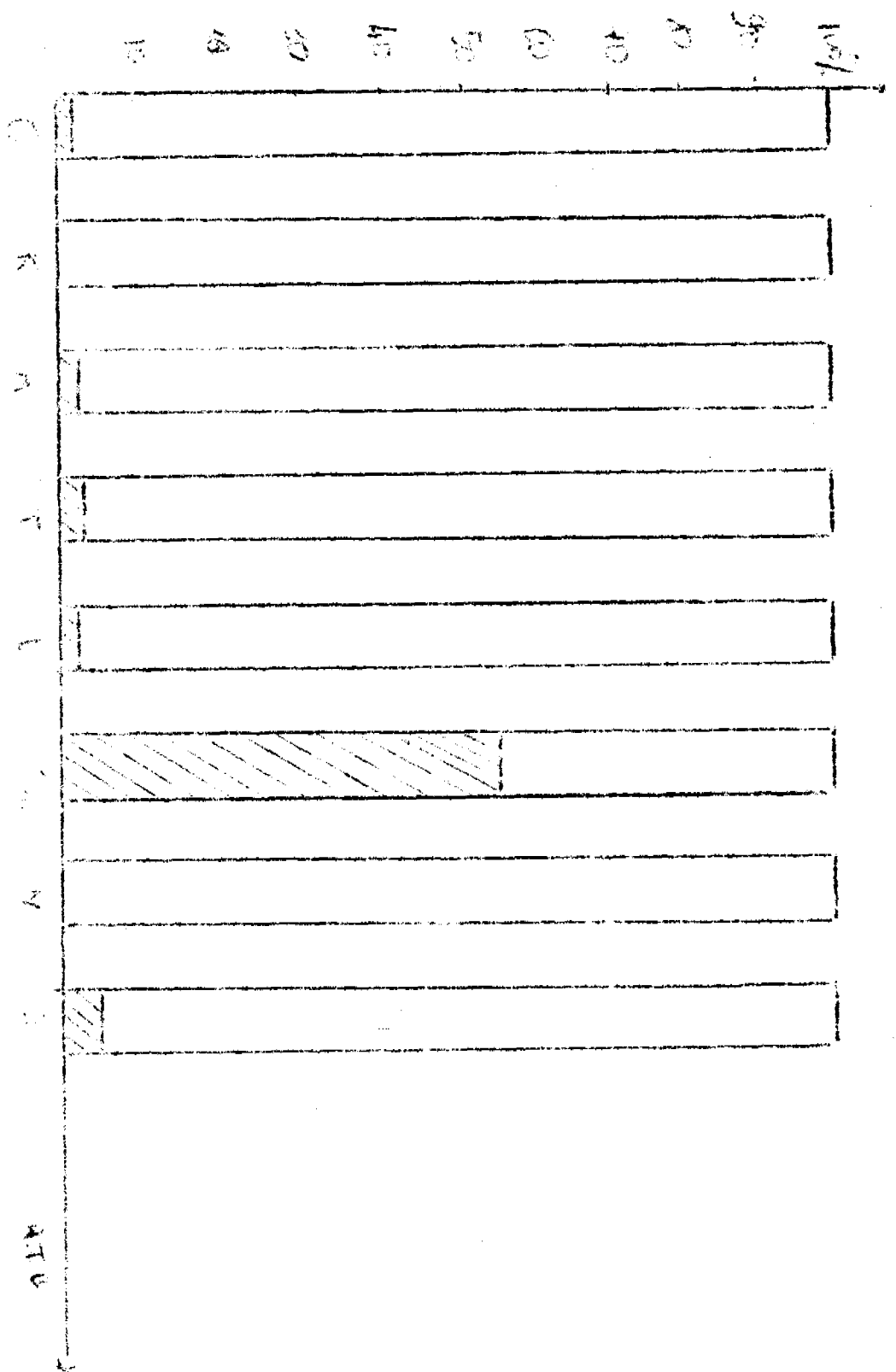
Les résultats révélant ici que l'antibiotique le plus actif est l'acéturine (3,02 P.100 de résistance).

Ensuite viennent par ordre de résistance croissante : la streptomine (3,70), la tobramycine (3,69 P.100), la dibekazine (11,11 P.100), la néomycine (12,5 P.100), la gentamicine (14,64 P.100), la lividomycine (18,10 P.100), la kanamycine (21,05 P.100) et enfin la streptomycine (54,85 P.100).

.../...

Figure 9 : Sensibilité des souches de *Salmonella*

□ Souches sensibles  
▨ Souches résistantes



- Souches de salmonella

Nos résultats n'ont pas montré de résistance à la kanamycine et la néomycine.

Après ces deux aminosides les plus actifs viennent :

la gentamicine (avec 2,56 P.100 de résistance), la lividomycine (3,22 P.100), l'amikacine (3,33 P.100), la tobramycine (3,57 P.100), la oxomicine (6,25 P.100) et enfin la streptomycine (55,35 P.100).

.../...

- Souches de *shigella*

Nos résultats n'ont pas montré de résistance avec six aminosides sur neuf.

Ce sont : la gentamicine, la kanamycine, l'amikacine, la tobramycine, la lividomycine et la sisomicine.

Par contre/avec la néomycine nous trouvons (5,26 P.100 de résistance) et avec la streptomycine (56,52 P.100).

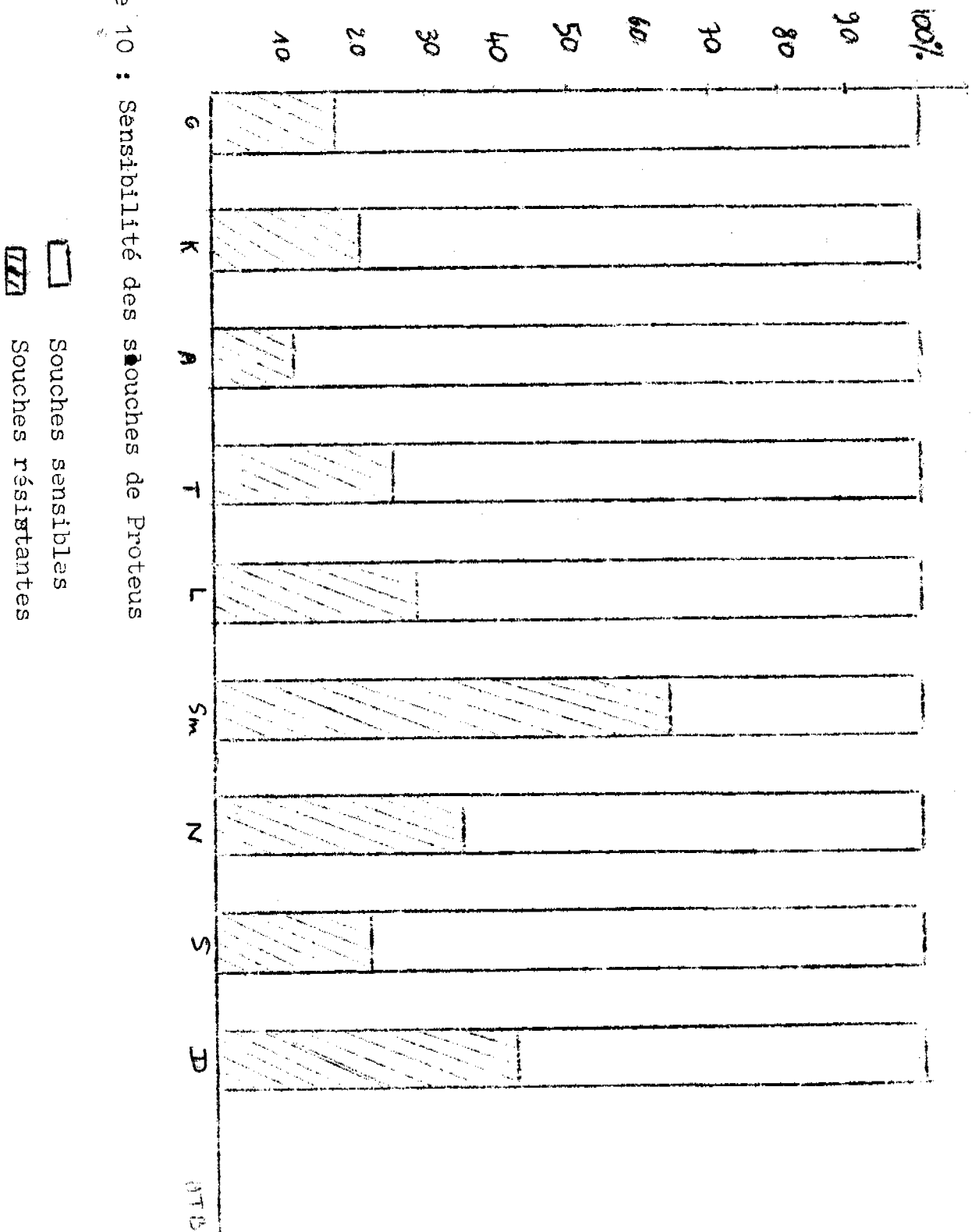
.../...

Tableau 2 (suite)  
Taux de résistance des bactéries aux différents aminosides

Germes	Antibiotiques									
	Genta	Krne	Ami	Tobra	Livido	Strepto	Méo	Siso	Dibeka	
Proteus	S	203	111	174	89	60	76	63	93	23
	R	47	28	23	32	125	145	85	26	17
	T	250	139	197	121	85	217	98	119	40
Pseudomonas	%	18,8	20,14	11,76	26,42	29,41	64,97	35,71	21,84	42,50
	S	174	46	131	88	33	20	34	44	14
	R	90	105	63	30	65	179	78	41	14
Pseudomonas	T	264	151	194	118	98	199	112	85	28
	%	34,09	69,53	32,47	25,42	66,32	89,94	69,64	48,23	50



Figure 10 : Sensibilité des souches de Proteus



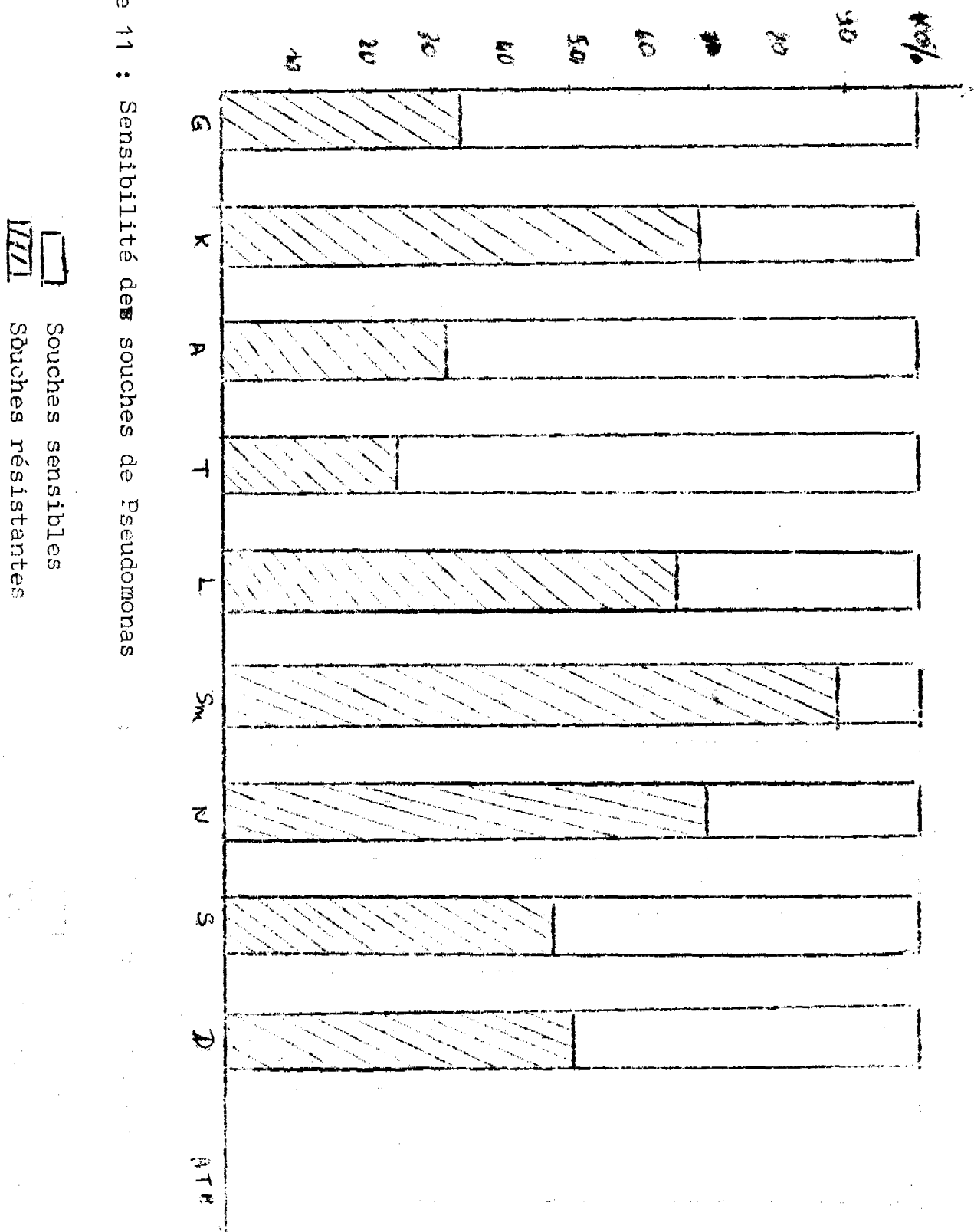
- Souches de proteus

Nos résultats montrent qu'ici l'aminoside le plus actif est l'amikacine (avec 11,67 P.100 de résistance).

Elle est suivie par la gentamicine (18,8 P.100), la kanamycine (20,14 P.100), la sisomicine (21,84 P.100), la tobramycine (26,44 P.100), la lividomycine (29,41 P.100), la néomycine (35,71 P.100), la dibekacine (42,5 P.100) et enfin la streptomycine (64,97 P.100).

.../...

Figure 11 : Sensibilité des souches de Pseudomonas



- Souches de pseudomonas

Nos résultats montrent que l'aminoside le plus actif est la tobramycine (avec 25,42 P.100 de résistance).

Ensuite viennent par ordre d'activité décroissante :

l'amikacine (32,47 P.100 de résistance), la gentamicine (34,09 P.100), la sisomicine (48,23 P.100), la dibekacine (50 P.100), la lividomycine (66,32 P.100), la kanamycine (69,53 P.100), la néomycine (69,64 P.100) et enfin la streptomycine (89,94 P.100).

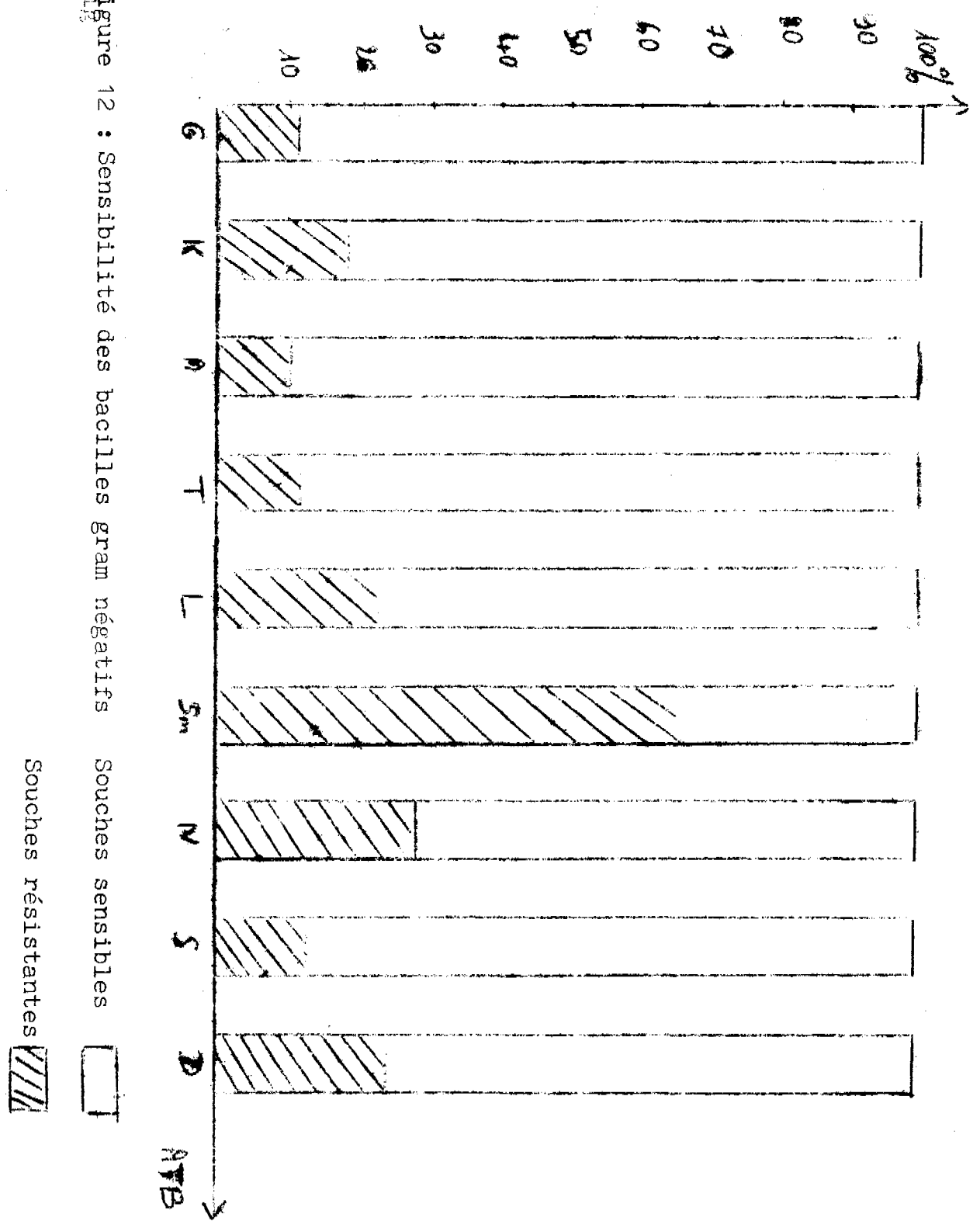
.../...

Tableau n°3

Sensibilité de l'ensemble des bacilles gram-négatifs aux aminosides.

Antibiotiques	Nombre de souches testées	Nombre de souches résistantes	Pourcentage de résistance
Gentamycine	1 746	214	12,25
Kanamycine	1 145	215	18,77
Amikacine	1 247	130	10,42
Tobramycine	861	111	12,89
Lividomycine	595	138	23,19
Streptomycine	1 345	888	66,02
Néomycine	691	203	29,37
Sisomicine	881	118	13,39
Dibakacine	278	68	24,46

Figure 12 : Sensibilité des bacilles gram négatifs



- Bacilles gram négatif

Chez l'ensemble des bacilles gram négatifs les aminosides les plus actifs sont dans l'ordre : l'amikacine avec 10,42 P.100 de résistance, la gentamicine 12,25 P.100, la tobramycine 12,89 P.100, la sisomicine 13,39 P.100, la kanamycine 18,77 P.100, la lividomycine 23,19 P.100, la néomycine 29,37 P.100, la dibekacine 24,46 P.100 et enfin la streptomycine 66,02 P.100.

.../...

DEUXIEME PARTIE

PHENOTYPES DE RESISTANCE A BAMAKO



Depuis leur découverte au Japon en 1959, il est bien établi que les plasmides R sont responsables de la grande majorité des résistances observées chez les bactéries pathogènes isolées en clinique.

En fait à l'exception de Streptococcus pneumoniae et de Neisseria meningitidis, des plasmides R ont été trouvés chez toutes les espèces où ils ont été recherchés (16).

Chez le gonocoque à part les plasmides codant pour les betalactamases on ne connaît pas d'autres plasmides responsables de résistance (13).

Donc les cas de résistance du gonocoque et du meningocoque aux aminosides seraient dus à des mutations qui affectent soit le système de transport de l'antibiotique soit son site de fixation (ribosomes 30S).

.../...

A Bamako nous avons pu reconnaître au total onze phenotypes dont huit chez les bacilles gram négatif et trois chez le staphylocoque. Les profils caractéristiques des enzymes de ces onze phenotypes sont connus.

.../...

Tableau n°4 :

Phenotypes de résistance de 1763 souches de bacilles gram négatifs.

Souches	Phenotypes										Total
	Collibacille	Enterobacter	Proteus	Klebsiella	Salmonella	Shigella	Pseudomonas	Citrobacter	Acinetobacter	Haemophilus	
KIM (APH 3')	14	2		5			19		1		41
KN (APH 3'II)	2		3				5				10
IN (APH5'')			12				2		1		15
GS(K)(L)(N)(T) (AAC2')	1	1		1			4		2		9
(A)K(L)N (APH(3'))(5'')I)	5		2				12				19
GS(A)(T)(K) (APH2'')			7								7
G(S)TK(N) (AAC3)									2		2
St	295	100	141	85	31	13	179	24	18	2	888
Total											991

Lettre = substrat pour l'enzyme

(Lettre) = substrat pour certaines formes isozymiques de l'enzyme.

S O U C H E S	Phenotypes	Nombre de souches portant le phénotype	Fréquence du phénotype
Colibacille (631 Souches)	KLN	14	2,21 %
	KN	2	0,31 %
	(A)K(L)N	5	0,79 %
	GS(K)(L)(H)(T)	1	0,15 %
	St	295/436	67,66 %
Enterobacter (224 Souches)	KLN	2	0,89 %
	GS(K)(L)(H)(T)	1	0,44 %
	St	100/165	60,60 %
Proteus (250 Souches)	KN	3	1,2 %
	LN	12	4,8 %
	(A)K(L)N	2	0,8 %
	GS(A)(T)(K)	7	2,8 %
	St	141/217	64,97 %
Klebsiella (221 Souches)	KLN	5	2,26 %
	GS(K)(L)(H)(T)	1	0,45 %
	St	85/173	49,13 %

Tableau 5 :

Repartition des phenotypes et leurs fréquences relatives.

S O U C H E S	Phenotypes	Nombre de souches portant le phenoty- pe	fréquence du phenotype
Pseudomonas (264 souches)	KLN	19	7,19 %
	KN	5	1,89 %
	LN	2	0,75 %
	GS(K)(L)(N)(T)	4	1,51 %
	(A)K(L)N	12	4,54 %
	St	179/199	89,94 %
Citrobacter (41 souches)	LN	1	2,43 %
	GS(K)(L)(N)(T)	2	4,87 %
	G(S)TK(N)	2	4,87 %
	St	24/37	64,86 %
Acinetobacter (33 souches)	KLN	1	3,03 %
	St	18/27	66,66 %
Salmonella (56 souches)	St	31/56	55,35 %
Shigella (26 souches)	ST	13/26	56,52 %
Haemophilus (9 souches)	St	2/9	22,22 %

Tableau 6 :

Repartition des phenotypes de résistance et leurs fréquences relatives.

Phenotypes	Nombre de souches portant le phenotype	Fréquence
(A)KLN (APH(3 <sup>+</sup> )(5 <sup>+</sup> )III)	18/638	2,82 %
ATKLN (AAD(4 <sup>+</sup> )(4 <sup>+</sup> ))	2/638	0,31 %
St	181/436	41,51 %

Tableau n°7 :

Phenotypes chez staphylococcus aureus et leurs fréquences.

Phénotypes	Total des souches qui portent le phénotype chez les bacilles gram négatifs	Fréquence chez les bacilles gram négatifs
KLN	41/1763	2,32 %
KII	10/1763	0,56 %
LN	15/1763	0,85 %
CS(K)(L)(H)(T)	9/1763	0,51 %
(A)K(L)H	16/1763	1,07 %
CS(A)(T)(K)	7/1763	0,39 %
e(S)HK(H)	2/1763	0,11 %
Se	300/1763	66,02 %

Tableau 8 :  
Fréquence des phénotypes chez les bacilles gram négatifs

Tableau 9 : Phénotypes dont les systèmes enzymatiques sont méconnus chez les bacilles gram négatifs.

Phénotypes	Nombre chez les bacilles gram négatifs
L	1
N	9
A	1
SmN	10
LSm	2
KA	1
ASm	1
KSm	3
AN	1
GSmN	1
ASmN	2
TSmN	2
TLSm	1
KLSm	1
TLSmN	2
KASmN	1
ALSmN	1
GTLSm	1
GATLSm	1
GKA TSm	1
KTLSmN	1
KATSmN	1
KGATLSmN	1
GATLSmN	3
KATLSmN	2



- 6 -

La majorité de nos souches résistent à la streptomycine, donc elles sont du phénotype St.

Cette résistance est due soit à une mutation qui affecte le système de transport de l'aminoside, soit à une modification de la protéine ribosomale, soit à d'éventuelles productions d'enzymes (APH3", APH6, AAD3", AAD6) (10).

Trois genres bactériens (salmonella, Shigella et haemophilus) ne présentent assez de souches résistantes qu'à la streptomycine.

Tous les autres résistent à la streptomycine et à d'autres aminosides à la fois.

Le cas du streptocoque mérite une attention particulière.

Tous les streptocoques résistent aux basses concentrations d'aminosides. Ce bas-niveau de résistance est expliqué par l'incapacité de ces antibiotiques à pénétrer la paroi cellulaire des streptocoques, ce qui les empêche d'atteindre leur cible (la fraction 30S des ribosomes) et d'exercer leur pouvoir bactéricide (14).

Nous ne pouvons pas dissocier le bas-niveau de résistance (qui est naturel) du haut-niveau de résistance (qui est surtout plasmidique) car notre étude n'a pas fait appel aux C.M.I. (concentration minima inhibitrice).

Il ressort de notre étude qu'après le phenotype St, les phenotypes les plus rencontrés à Bamako et dont les enzymes sont connus sont dans l'ordre : KLN, AK(L)N, LN, KN, GS(K)(L)(N)(T), GS(A)(T)(K) et G(S)(N)TK chez les bacilles gram négatif.

Chez le staphylocoque le phenotype le plus fréquent demeure le phenotype St, ensuite viennent (A)KLN et ATKLN.

A côté de ces phenotypes connus et pour lesquels les systèmes enzymes sont identifiés nous avons retrouvé d'autres phenotypes non rencontrés dans la littérature et pour lesquels par conséquent, nous ne connaissons pas de systèmes enzymatiques (tableau n° 9 ).

.../...

- 68 -

D I S C U S S I O N S

Nos résultats montrent que l'évolution des bactéries vers la résistance se fait différemment selon les espèces bactériennes.

### 1 - Staphylococcus aureus

Nous n'avons retrouvé aucune résistance à la gentamicine, alors que des souches présentant une résistance plasmidique à ce produit ont été signalées ailleurs, et atteignaient déjà environ 25 P.100 des isolaments hospitaliers à Créteil en 1980 (10).

Les aminosides semi-synthétiques sont encore assez actifs sur nos souches (1,36 P.100 de résistance à la dibekacine, 3,76 P.100 à l'amikacine

À Créteil (10) on trouve que la résistance à l'amikacine est comparable en fréquence à celle de la gentamicine en 1980.

41,51 P.100 de nos souches résistent à la streptomycine, ce qui contrairement aux autres aminosides est supérieur au taux retrouvé à Créteil soit 30 à 40 P.100 (10).

2,82 P.100 de nos souches sont du phénotype (A)KLN et 0,31 P.100 du phénotype ATKLN.

Les fréquences des phénotypes (A)KLN et ATKLN sont respectivement 7 P.100 et 0,64 P.100 en France (21).

Par ailleurs, contrairement à la France, nous n'avons pas noté la présence parmi nos souches des phénotypes GKTo et KLGTo.

En conséquence, la gentamicine pour laquelle il n'existe aucune souche résistante, représente l'aminoside le plus actif sur le staphylocoque à Bamako ; car, même l'amikacine, la dibekacine et la sisomicine, plus récente qu'elle sont déjà inactives sur certaines souches. Les taux de résistance à ces nouveaux aminosides sont certes faibles actuellement, mais augmenteront dès qu'ils seront largement utilisés.

## 2 - Streptocoque

La résistance des streptocoques aux aminosides est le plus souvent de bas-niveau, elle est naturelle. Ces résistants de bas-niveau peuvent présenter quelques fois d'assez grandes zones d'inhibition à l'antibiogramme.

Tous les streptocoques résistent aux concentrations seriques et tissulaires qui peuvent être atteintes cliniquement. Cependant l'association d'un aminoside et d'une beta-lactamine a un effet bactericide avec une concentration d'aminoside cliniquement utilisable (14).

Dans ces conditions les aminosides auront un intérêt dans les infections sévères à streptocoque si ce dernier a été testé pour l'éventuelle résistance de bas-niveau. En cas de résistance de haut niveau l'association devient inefficace.

## 3 - Les Bacilles gram négatifs

Parmi les Enterobacteries, E. Coli, Klebsiella, Salmonella comportent des taux de résistance inférieurs à 10 P.100 à l'amikacine, la gentamicine, la tobramycine, la sisomicine et la kanamycine.

En France (10) on trouve des résultats assez comparables concernant E. Coli : résistances à la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine constamment inférieures à 10 P.100 et celles à la kanamycine oscillent autour de 10 P.100.

Avec la streptomycine nous trouvons 67,66 P.100 de résistance chez E. Coli contre 30 à 40 P.100 en France (10).

A l'hôpital Henri Mondor (10) l'évolution des klebsiella vers la résistance à la gentamicine et la kanamycine est restée stationnaire aux environs de 25 P.100.

Nos souches de *Shigella* présentent peu de résistance si l'on excepte le cas de la streptomycine 56,52 P.100 contre 67,76 P.100 en Belgique chez *Shigella sonnei* (4).

Notre étude n'a pas montré de résistance à la kanamycine mais en Belgique on trouve 10,93 P.100 de résistance à la kanamycine chez *Shigella sonnei* (4).

Chez les autres souches de *Shigella* (*S. boydii*, *S. dysenteriae* et *S. flexneri*) isolées sur six ans en Belgique, on trouve 52,38 P.100 de résistance à la streptomycine et 4,23 P.100 de résistance à la kanamycine (4).

Les groupes *Enterobacter* et *Citrobacter* présentent assez souvent des résistances aux aminosides à l'exception de l'amikacine.

Les *Proteus* sont assez résistants (de l'ordre de 11,76 P.100 de résistance à l'amikacine à 42,50 P.100 à la dibekacine) contrairement à Soussy, qui trouve que les *Proteus* comportent peu de souches résistantes aux aminosides (10).

Les *Acinetobacter* et *Pseudomonas* sont beaucoup plus résistants que les *Enterobacteries*. Ils comportent leurs plus faibles taux de résistance à la tobramycine (9,52 P.100 chez *Acinetobacter* et 25,42 P.100 chez *Pseudomonas*

A Hines Veterans, on a isolé une souche de *Pseudomonas aeruginosa* qui portait un plasmide PFMH1010 codant pour la résistance à la gentamicine et la tobramycine (12).

Une telle souche n'a pas été isolée à Bamako.

Chez les bacilles gram négatifs le phénotype St est le phénotype le plus fréquent, suivi dans l'ordre par les phénotypes suivants : KLN, (A)KLN, LN, KN, GS(K)(L)(N)(T), GS(A)(T)(K) et G(S)TK(N).

Nous avons retrouvé par ailleurs parmi nos souches des phénotypes non rencontrés dans la littérature et pour lesquels par conséquent

Nous avons retrouvé par ailleurs parmi nos souches des phénotypes non rencontrés dans la littérature et pour lesquels par conséquent un système enzymatique bien identifié n'est pas connu.

L'expression de l'ensemble de ces phénotypes dans le bilan de la sensibilité des 1763 souches de bacilles gram négatifs testés aux aminosides montre que les aminosides les plus actifs sont dans l'ordre : l'amikacine, la gentamicine, la tobramycine, la sisomicine, la kanamycine, la lividomycine, la néomycine, la dibekacine et enfin la streptomycine.

#### 4 - Les Cocci gram négatifs

On n'a pas encore trouvé de R plasmide chez le gonocoque et le meningocoque conférant la résistance aux aminosides.

Les résistances du gonocoque à la gentamicine et la kanamycine semblent avoir atteint une phase stationnaire depuis 1983.

Dans la thèse du Docteur TRAORE B. (5) le gonocoque comportait 18,18 P.100 de résistance à la gentamicine contre 17,72 P.100 selon notre étude, et 30,76 P.100 de résistance à la kanamycine contre 29,18 P.100 en 1986.

Les souches de gonocoque ont évolué vers la résistance à la tobramycine et l'amikacine : tobramycine 30 P.100 en 1983 contre 41,53.100 en 1986 ; et amikacine 16,66 P.100 en 1983 contre 29,16 P.100 en 1986.

La spectinomycine montre 20,66 P.100 de souches résistantes.

En Conséquence l'utilisation des aminosides dans le traitement des infections gonococciques à Bamako devrait désormais reposer sur les résultats de l'antibiogramme.

C O N C L U S I O N



L'étude des phenotypes de résistance aux aminosides sur 3063 souches bacteriennes isolées à Bamako de 1978 à 1986 nous a permis d'obtenir les résultats suivants :

- Parmi les Bacilles gram négatifs (1763 souches) le phenotype le plus fréquent est le phenotype St, suivi l'ordre par : KLN, (A)K(L)N, LN, KN, GS(K)(L)(N)(T), GS(A)(T)(K) et GSTK(N).

Des phenotypes de résistance non retrouvés dans la littérature ont été notés mais leur fréquence est très faible.

L'expression de tous ces phenotypes dans le bilan de sensibilité globale chez les bacteries montre que l'aminoside le plus actif sur les bacilles gram négatifs est l'amikacine, suivie par la gentamicine, la tobramycine, la sisomicine, la kanamycine, la lividomycine, la dibekacine, la néomycine et la streptomycine.

- Chez le Staphylocoque (638 souches), le phenotype le plus fréquent est le phenotype St, suivi de (A)KLN et ATKLN.  
L'aminoside le plus actif sur le staphylocoque est la gentamicine.

Contrairement à la France nous n'avons noté aucune souche résistante à ce produit.

Les aminosides synthétisés après la gentamicine (amikacine, sisomicine et dibekacine) ne sont pas plus efficaces qu'elle, étant donné l'existence des souches résistantes à ces produits.

- Le Streptocoque (494 souches) présente aux aminosides une résistance à bas-niveau qui est naturelle et une résistance de haut-niveau.

La technique utilisée dans notre travail n'a pas permis de faire la différence entre ces deux niveaux de résistance.

En tout état de cause les aminosides ne sont utilisés dans le traitement des infections streptococciques que s'ils sont en association avec d'autres antibiotiques (notamment les beta lactamines) et pour des infections sévères.

L'intérêt de telles associations disparaît lorsque la résistance du streptocoque est de haut-niveau.

- Chez le Gonocoque (158 souches) les aminosides et la spectinomycine montrent des taux de résistance allant de 15,71 P.100 à 57,14 P.100.

En conséquence leur utilisation dans le traitement des infections gonococques à Bamako ne doit plus être systématique ; elle doit reposer sur les résultats de l'antibiogramme.

- Chez les Meningocoque (10 souches) nous avons noté également des souches résistantes aux aminosides testés.

Mais le nombre limité de souches ne nous a pas permis d'établir des pourcentages de résistance.

.../...

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Acar (J.F.)  
Synergism between Antimicrobial Agents.  
Infection, sup. 24, 1978.
- 2 - Acar (J.F.) , Goldstein (F.W) and BUU - Hof(A)  
The évolution of résistance among the common bacterial pathogens.  
In "The future of Antibiotherapy and Antibiotic Research".  
Academic Press, London, ed, 105-116, 1981.
- 3 - Bryand (L.E.) Kowand (S.K.) and Van Den Eben  
Mechanism of aminoglycoside antibiotic résistance in anaerobic bacteria :  
Clostridium perfringens and Bacteriodes fragilis.  
Antimicrob. Agents Chemotherapy, 15,7-13, 1989.
- 4 - Chasseur - Libotte (M.L) et Grysels (G).  
Evolution de la résistance chez les Shigella isolées en Belgique de 1976  
à 1982.  
Méd. et Mal. Inf. Janvier 1984 N°1 Tome 14.
- 5 - Courvalin (P.)  
Plasmides de résistance aux antibiotiques.  
4,59-70. Léon Le Minor Michel Véron.  
Bacteriol. Méd. Flam. Méd. Sciences 1982.
- 6 - Courvalin (P.), Combes (T.) and Carlier (C.)  
Aminoglycoside - modifying enzyme content Of a multiply resistant strain  
of Streptococcus faecalis.  
Journal Antimicrob. Chemotherapy; (sous presse), 1982.
- 7 - Courvalin (P.), Carlier (C.) and Collatz (E).  
Plasmid - mediated resistance to aminocyclitol antibiotics in group D  
streptococci.  
Journal of bacteriol. , 143, 541-551,1980.

- 8 - Courvalin (P.) and Davies (J.)  
Plasmid - mediated aminoglycoside phosphotransferase of broad substrate range that phosphorylates amikacin, *Antimicrob, Agents Chemother.* , 11, 619 - 624, 1977.
- 9 - Courvalin (P.)  
Aminosides : mode d'action et mecanismes de résistance.  
Journées d'hôpital Claude Bernard.
- 10 - Duval (J.) et Soussy (C.J.)  
Evolution de la résistance bacterienne aux aminosides.  
Journées de l'hôpital Claude Bernard.
- 11 - Davies (J.) and Smith D.I.  
Plasmid - determined resistance to-antimicrobial agents.  
*Annual review of Microbiology*, 32, 469-581, 1978.
- 12 - Debra (K.) Mucha and Stephen (K.) Farrand  
Diversity of determinants encoding carbenicillin, gentamicin and tobramycin resistance in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa*.  
*Antimicrobial Agents and Chemotherapy* - August 1986  
Vol. 30, Number 2.
- 13 - Elwell (L.P) et Falkow (S)  
Plasmids of the genus *Neisseria*. In R.B Roberts, *The gonococcus*.  
John Wiley and sons, New York, 1977, PP. 137-154.
- 14 - Horodniceanu (T.H.) et Françoise Delbos  
Sensibilité des streptocoques aux antibiotiques.  
Ass. des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur  
19,80, N°86, 4ème Trimestre.
- 15 - Horodniceanu (T.), Buu - Hof A - , Delbos R and Bieth G.  
High - level aminoglycoside resistance in group A, B, C, D, (*Streptococcus lovis*) and *viridans* streptococci.  
*Antimicrob. Agents Chemotherapy*, 21, 176 - 179, 1982.

- 16 - Horodniceanu T.  
Streptococcaceae.  
31, P.528-549. Bact. Méd. Flam. Méd. Sciences 1982.  
Léon le Minor Michel Véron.
- 17 - Koumaré (B.)  
Sensibilité aux antibiotiques des souches bactériennes isolées dans le service de bactériologie de l'Institut National de Biologie Humaine.  
Mali Médical, III, 1/80.
- 18 - Konaré (B.)  
Place des antibiotiques dans la consommation médicamenteuse au Mali, résistance des bactéries à ces drogues.  
Thèse de Pharm. Bamako 1983.
- 19 - Ourack D.T. , Pelletier L.L. and Petersdorf R.G Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. II. Synergism between Penicillin and streptomycin against Penicillin - sensitive streptococci.
- 20 - Soussy (C.J.), Duval (J).  
Activité antibactérienne comparée de sept aminosides.  
Méd. et Mal. Inf. 1976 - 6 - 211 à 218.
- 21 - Soussy (C.J.), Duval (J.)  
Etat actuel de la résistance des staphylocoques aux aminosides.  
Nouv. Press Méd. 31 Octobre 1979, 8, N°42.
- 22 - Soussy (C.J.), Dublanchet (A), Cormier (M.) Bismuth (R).  
Chardon (H), Duval (J.) et Fabiani (G.)  
Nouvelles résistances phasmidiques de staphylococcus aureus aux aminoside (gentamicine, tobramycine, amikacine).  
Nouv. Press. Méd., 5, 2599-2602, 1976.

23 - TRAGNE (B.)

Rôle d'un laboratoire de Bacteriologie-Virologie en milieu tropical.  
Thèse de Pharm. Bamako 1984.

24 - Umezawa (H.)

Studies on aminoglycoside antibiotics : enzyme mechanism of resistance  
and genetics.

J. Antibiot., 32, Sppl. 1-14, 1979.

25 - Witchitz (J.L.)

Classification et mécanisme d'action des agents antibacteriens.

11, 192 - 203. Léon Le Minor Michel Véron.

Bacteriol. Méd. Flam. Méd. Sciences. 1982.

.../...

S E R M E N T   D E   G A L I E N

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

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

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profes-  
sion avec conscience et de respecter non seulement la législation en  
vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéres-  
sment ;

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

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

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

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

-----