

REPUBLIQUE DU MALI
Uu Peuple - Un But - Une Foi

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DU MALI**

n° 21

Activité antibactérienne comparée de huit antibiotiques de la famille des bêta lactamines sur 363 souches bactériennes isolées au Mali

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ devant
l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

Par

Sériba BENGALY

Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président Pfofesseur Mamadou Lamine TRAORE

Membres Docteur Flabou BOUGOUDOGO

Docteur Eric PICHARD

Maitre de Thèse Professeur Bréhima KOUMARE

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE UNIVERSITAIRE 1989-1990

Professeur	Sambou SOUMARE	Directeur Général
Professeur	Moussa TRAORE	Directeur Général Adjoint
Docteur	Hubert BALIQUE	Conseiller Technique
	Bakary M CISSE	Secrétaire Général
	Hama B TRAORE	Econome

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGALES

1. PROFESSEURS AGREGES

1.	Professeur	Mamadou Lamine TRAORE	Chef de D.E.R. Chirurgie
2.	Professeur	Aliou BA	Ophthalmologie
3.	Professeur	Bocar SALL	Orthop. Traumat. Secourisme
4.	Professeur	Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
5.	Professeur	Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
6.	Professeur	Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
7.	Professeur	Abdoul Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

1.	Docteur	Bénitiéni FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
2.	Docteur	Mne SY Afa SOW	Gynécologie-Obstétrique
3.	Docteur	Amadou Ingré DOLO	Gynécologie-Obstétrique
4.	Docteur	Kalilou OUATTARA	Urologie
5.	Docteur	Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
6.	Docteur	Djibril SANGARE	Chir.Générale Soins Infirmes
7.	Docteur	Salif DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
8.	Docteur	Massaoulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
9.	Docteur	Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
10.	Docteur	Alhousséini Ag MOHAMED	O.R.L.
11.	Docteur	Mme Fanta Sambou DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
12.	Docteur	Abdoulaye DIALLO	Anesthésique Réanimation
13.	Docteur	Sidi Yaya TOURE	Anesthésique Réanimation

..../...

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur	Balla COULIBALY	Pédiatrie
Docteur	Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Docteur	Boubaca DIALLO	Cardiologie
Docteur	Dapa Ali DIALLO	Hématologie-Médecine Int. Dermato. Léprolog

D.E.R DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur	Boubacar CISSE	Chef de D.E. Toxicologie
------------	----------------	-----------------------------

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur	Boukassoum HAIDARA	Législ.Gest. Pharm.
Docteur	Elimane MARIKO	harmacodynamie
Docteur	Arouna KEITA	Matière Médicale
Docteur	Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. DOCTEUR 3ème CYCLE

Docteur	Mme. CISSE Aminata GAKOU	Pharmacie Galénique
---------	--------------------------	---------------------

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur	Sidi Yaya SIMAGA	Chef de D.E.R. Sar Publique
Docteur	Hubert BALIQUE	Maître de Conférence en Santé Publique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur	Sory Ibrahima KABA	Epidémiologie
Docteur	Sanoussi KONATE	Santé Publique
Docteur	Moussa MAIGA	Santé Publique
Docteur	SOULA	Santé Publique
Docteur	Bocar Garba TOURE	Santé Publique

...../..

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur	Bréhima KOUMARE	Chef de D.E.R Microbiologie
Professeur	Sinè BAYO	Anatomie Pathologie
		Histologie-Embryologie
Professeur	Abdel Karim KOUMARE	Anatomie
Professeur	Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur	Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur	Amadou DIALLO	Biologie-Générale

3. DOCTEURS 3ème CYCLE

Professeur	Moussa HARAMA	Chimie Organique Minérale
Professeur	Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur	Mme THIAM Aïssata SOW	Biophysique
Professeur	Yénimégué Alber DEMBELE	Chimie Organique
Professeur	Bakary M. CISSE	Biochimie
Professeur	Mamadou KONE	Anatomie Phys. Humaines

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur	Ogobara DOUMBOA	Parasitologie
Docteur	Abderhamane Sidèye MAIGA	Parasitologie

5. MAITRES ASSISTANTS

Docteur	Hama CISSE	Chimie Générale
Docteur	Amadou TOURE	Histo-Embryologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur	Souleymane SANGARE	Chef D.E.R. Pneumo- Phtisiologie.
Professeur	Abdoulaye Ag-RHALY	Médecine Interne
Professeur	Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur	Mamadou Kouréïssi TOURE	Cardiologie
Professeur	Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur	Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Professeur	Bawba KOUMARE	Psychiatrie
Professeur	Moussa TRAORE	Neurologie
Professeur	Issa TRAORE	Radiologie
Professeur	Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Professeur	Eric PICHARD	Médecine Interne

...../.....

DOC TEURS 3ème CYCLE

Professeur	Bouba DIARRA	Microbiologie
Professeur	Niamanto DIARRA	Mathématiques
Professeur	N'Golo DIARRA	Botanique
Professeur	Souleymane TRAORE	Physiologie Générale
Professeur	Salikou SANOGO	Physique
Professeur	Daouda DIALLO	Chimie Minérale
Professeur	Bakary SACKO	Biochimie

CHARGES DE COURS:

Monsieur	Modibo DIARRA	Diététique-Nutrition
Docteur	Boubacar KANTE	Pharmacie Galénique
Docteur	Alou KEITA	Pharmacie Galénique
Docteur	Souleymane GUINDO	Gestion
Docteur	Mme CISSE Aminata GAKO	Pharmacie Galénique
Monsieur	Check Tidiani TANDIA	Hygiène du Milieu
	(Ingénieur Sanitaire)	
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA		Hygiène du Milieu
	(Ingénieur Sanitaire)	

ASSISTANTS ET C E S

Docteur	Bah KEITA	Pneumo-phtisiologie
Docteur	Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur	Kader TRAORE	Médecine Interne
Docteur	Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Docteur	Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur	Moussa I. MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur	Flabou BOUGOUDOGO	Microbiologie
Docteur	Mamadou A. CISSE	Urologie
Docteur	Mme COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. Soins Infirmiers
Docteur	Daba SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur	Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Docteur	Mme. KONARE Habibatou DIAWARA	Dermatologie-Léprologie
Docteur	Drissa DIALLO	Matière Médicale

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur	Oumar SYLLA	Pharmacie Chimique
Professeur	Alaine GERAULT	Biochimie
Docoteur	Alain LAURENS	Chimie
Monsieur	Sidiki DIABATE	Bibliographie
Professeur	GENIAUX	C.E.S. Dermatologie
Professeur	LAGOUTTE	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur	Philippe VERIN	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur	E. A. YAPPO	Biochimie
Professeur	Théophile SOGOGANDJI	Pharmacodynamie
Professeur	Tchqke LEOPOLD	Pharmacie Chimique
Professeur	Ababacar FAYE	Pharmacodynamie

DEDICACE

- A mes parents

Pour les conseils que vous m'avez donnés au cours de mes études, je garde une grande affection envers vous. Trouvez ici l'expression de mon attachement et de mon respect.

- A mes frères

- * N'Thy BENGALY
- * Sékouba BENGALY
- * Dialla DEMBELE
- * Oumar B. TOURE
- * Lamissa BENGALY
- * Oumar BENGALY
- * Lassana BENGALY
- * Adama BENGALY

Votre soutien moral et matériel et votre disponibilité ne m'ont jamais fait défaut. Que cette thèse soit pour vous l'expression d'une grande joie.

- A mes amis

- * Oumar CISSÉ
- * Bakoulé DANTIOKO
- * Drissa DIALLO
- * Baréma GADIAGA
- * Haba TRAORE
- * Zeinadou MAIGA
- * Niakalé TRAORE
- * Youma SYLLA
- * Hawa TRAORE
- * Djénéba SIDIBE
- * Sambou SIDIBE
- * Tiéwary DOUMBIA
- * Mariam BAMBA
- * Fatoumata LY

que ce travail vous serve d'exemple.

- A tout le personnel de l'INRSP

- A tout le personnel du LCV

pour leur soutien matériel

- A tous les étudiants de l'ENMP

- A tous mes promotionnaires de l'ENMP

- Au Docteur Moussa ARAMA

que ce travail vous serve d'exemple.

REMERCIEMENTS

A nos maîtres et juges

- Au Président de notre jury: Professeur Mamadou Lamine TRAORE

Chef de D.E.R. de Chirurgie générale Spécialiste de Médecine légale, Medecin chef du service de chirurgie "C" de l'Hôpital de Point "G".

Vos qualités professionnelles, votre simplicité ont suscité en nous, admiration et confiance.

Vous demeurez pour nous un maître admiré et exemplaire.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites, en acceptant la présidence de ce jury malgré vos multiples occupations.

Veillez trouver ici l'assurance de notre profonde reconnaissance et de nos sentiments respectueux.

- A notre maître de thèse: Proffesseur Bréhima Koumaré

nous apprécions à sa juste valeur votre qualité d'excellent formateur en Bactériologie, votre amour du travail bien fait lors de notre passage dans le laboratoire de Bactériologie de l'INRSP.

Nous gardons de vous un souvenir inoubliable: l'image d'un pédagogue modèle.

Veillez accepter notre reconnaissance

- Au Docteur Flabou Bougoudogo

Votre grande expérience, votre connaissance étendue en Bactériologie font de vous un personnage respecté. Soyez assuré de nos sentiments les plus distingués.

- Au Dr E. Pichart:

Votre enthousiasme, votre compétence dans le travail forçent notre admiration et notre respect.

Trouvez ici l'expression de notre grand respect.

S O M M A I R E

<u>INTRODUCTION</u>	1
Première partie : Généralités.....	3
I - <u>Classification des antibiotiques</u>	4
II - <u>Les bêta-lactamines</u>	5
1 - Historique.....	6
2 - Classification des bêta-lactamines.....	6
3 - Mécanismes d'action.....	7
III - <u>Cephalosporines</u> :	8
1 - Historique.....	8
2 - Classification.....	8
2-1- Classification structurale des cephèmes.....	9
2-2- Classification des cephalosporines proprement dites	10
2-2-1- Classifications structurales.....	10
2-2-2- Classification Biologique de O'Callaghan.....	11
2-2-3- Classification dite Bacteriologique.....	13
2-2-4- Classification pharmacocinétique.....	13
3 - Spectre des cephalosporines.....	14
4 - Relation structure activité.....	15
IV - <u>Résistance des bactéries aux antibiotiques</u>	24
1 - Résistance naturelle.....	24
2 - Résistance acquise.....	24
2-1- Résistance chromosomique.....	24
2-2- Résistance extra chromosomique.....	24
3 - Mécanisme de la résistance des bactéries aux	
bêta-lactamines.....	25
3-1- Classification des bêta-lactamases.....	27
3-2- Mécanismes de résistance enzymatiques des	
staphylocoques aureus aux bêta-lactamines.....	28
3-3- Enterobactéries et bêta-lactamines.....	29
3-3- Mécanismes de résistance chez pseudomonas	
aeruginosa.....	31
V - <u>Structures des antibiotiques</u>	32
<u>Deuxième partie : Matériels et méthodes</u>	34
I - <u>Souches bactériennes étudiées</u>	35
I-1- Nomenclature des souches.....	36
I-2- Repartition des souches aux tests.....	36
I-3- Liste des souches étudiées.....	37
II - <u>Techniques d'étude de la sensibilité bactérienne aux</u>	
<u>antibiotiques</u>	41

III - <u>Directives pour la préparation des séries de solutions</u>	43
<u>Troisième partie</u> : Résultats.....	44
1 - Souches de staphylocoques.....	45
2 - Souches de staphylocoques.....	49
3 - Souches d'Escherichia coli.....	53
4 - Souches de Proteus.....	66
5 - Souches Klebsielles.....	73
6 - Souches d'Enterobacter.....	77
7 - Souches de Citrobacter.....	81
8 - Souches de Pseudomonas.....	84
9 - Souches de Salmonelles.....	90
10 - Souches de Vibrions cholériques.....	93
11 - Souches de Serratia.....	97
12 - Souches de Providencia.....	100
13 - Souches d'Acinetobacter.....	103
14 - Souches de Shigelles.....	106
<u>Quatrième Partie</u> : Discussion.....	115
1 - Staphylocoques.....	116
2 - Streptocoques.....	116
3 - Escherichia coli.....	116
4 - Proteus mirabilis.....	117
5 - Proteus indole (+).....	117
6 - Klebsielles.....	117
7 - Enterobacter.....	118
8 - Salmonelles.....	118
9 - Pseudomonas aeruginosa.....	118
10 - Citrobacter diversus.....	118
11 - Shigelles.....	119
12 - Vibrions Cholériques	119
13 - Serratia.....	119
14 - Providencia stuartii.....	119
15 - Acinetobacter.....	119
<u>Cinquième Partie</u> : Conclusion.....	122

ABREVIATIONS

- _ CMI: Concentration minima inhibitrice
- ATB: Antibiotique
- SARM: Staphylococcus aureus methi-résistant
- Pèni G: Pènicilline G
- AMP: Ampicilline
- _ CFZ: Cefazoline
- _ CXT: Cefoxitine
- _ CTT: Cefotetan
- CFT: Cefotiam
- CFP: Cefoperazone
- IMP: Imipèneme
- mg/l: Milligramme par litre
- β -lactamines: Bêta - lactamines
- ADN: Acide desoxyribonucleique

INTRODUCTION

Les antibiotiques sont dans le sens le plus commun du terme les médicaments des maladies infectueuses, bactériennes ou mycosiques. C'est à dire des agents anti-microbiens non ou relativement peu toxiques pour l'organisme de sorte que l'on peut au moins pour la plupart d'entre eux les administrer par voie générale condition nécessaire au traitement de la majorité des infections. (17)

Depuis la découverte de la pénicilline G en 1928 par FLEMING la recherche a mis à la disposition des praticiens de nombreuses molécules douées d'activités anti-bactériennes (tétracyclines, phenicolés, aminosides et associations etc...) qui constituent avec les pénicillines, les antibiotiques de premier choix dans le traitement des infections courantes.

Cependant si l'examen des espèces bactériennes indique que certaines d'entre elles (streptocoques, pneumocoques, meningocoques, brucelles) sont restées en général sensibles aux antibiotiques, d'autres, les plus nombreuses sont devenues résistantes soit par mutation soit le plus souvent par acquisition d'informations génétiques additionnelles (plasmides, transposons). Ce sont des espèces commensales ou de l'environnement (staphylocoques, entérocoques, enterobacteries, acinetobacters, pseudomonas) qui sont plus fréquemment isolées d'infections authentiques dans les hôpitaux en particulier dans les services de réanimations, de chirurgies, de soins intensifs et d'urologie. Dans de tels services les antibiotiques sont largement utilisés avec comme conséquence la sélection de ces espèces multirésistantes (47).

En effet à l'hôpital de Point G des études faites par BOUGOUDOGO F. en 1980 montrent que 90% des staphylocoques pathogènes sont résistantes à la pénicilline G (6). Un taux de résistance de 80% du staphylocoque à la pénicilline G a été observé en 1988 par TRAORE S. à l'Institut National de Recherche en santé Publique. En 1985 l'étude faite par Kayantao dans le service de chirurgie à l'hôpital de Point G à propos de 183 cas d'infection a montré une résistance d'environ 89,93% des enterobactéries à l'ampicilline (33).

Certes la politique des médicaments essentiels permet de traiter la plupart des maladies, mais ne pourrait pas toujours faire face à certaines infections causées par des bactéries multirésistantes pathogènes.

Devant les difficultés que ressent la thérapeutique antibiotique face au problème de la polyrésistance, l'industrie pharmaceutique essaie par des modifications chimiques d'obtenir une augmentation de l'activité des molécules sur les bactéries sensibles, mais surtout résistantes.

En effet la fixation sur la chaîne latérale en C7 du cycle β -lactame d'un hétérocycle aminothiazole dans le cas des cephalosporines augmentait leur activité, et la fixation d'un groupement oxi-imino sur cette chaîne augmente la stabilité de la molécule à l'hydrolyse par les cephalosporinases. (4)

La thiénamycine qui est une substance produite naturellement à partir d'une souche de STREPTOMYCES cattleya a donné naissance à la N formimidoyl thiénamycine (imipénème) qui est un composé stable grâce à la présence d'un hydroxyéthyl en C6. (46)

Ainsi on retrouve actuellement sur le marché une multitude de nouveaux produits parmi lesquels le clinicien doit choisir pour faire face aux infections. Pour faire un choix judicieux, il doit être en possession d'informations locales fiables concernant les nouvelles molécules comparativement aux anciennes.

Ceci est le but de cette étude, axée sur l'étude des β -lactamines suivantes: Pénicilline G; ampicilline, cephalosporines de première, deuxième, et troisième génération, et l'imipénème.

L'ampicilline, pénicilline à spectre large est détruite par les pénicillinases de certains bacilles Gram -.

La Pénicilline G est détruite par les pénicillinases de certains Staphylocoques.

Les cephalosporines de première génération sont hydrolysées par les cephalosporinases produites également par certains bacilles Gram -.

Les cephalosporines de deuxième génération sont un peu plus résistantes que les cephalosporines de première génération à l'hydrolyse par les cephalosporinases.

Les cephalosporines de troisième génération, l'imipénème et l'aztréonam ont l'avantage d'avoir un spectre large, d'être résistants à l'hydrolyse par les β -lactamases et d'avoir une très bonne diffusion dans l'organisme.

Notre étude a porté sur l'activité comparée de huit β -lactamines sur 363 souches bactériennes isolées dans le service de Bactériologie de l'Institut Nationale de Recherche en Santé Publique de 1984 à 1990.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

I - CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

Plusieurs produits antibactériens ont entre eux des communautés de structure chimique, d'où découlent un mécanisme d'action et en conséquence un spectre comparable. Il est donc possible d'établir une classification des antibiotiques basées sur ces critères. On définit ainsi 11 familles d'antibiotiques:

1) β -Lactamines

Sont ainsi appelés parce que leur molécule comporte un cycle β -lactame.

2) Oligossacharides ou aminosides

Le premier antibiotique de ce groupe est la streptomycine isolée à partir d'une souche de Streptomyces griseus par Waksman et coll.

3) Le chloramphénicol

Isolé des produits de fermentation des Streptomyces venezuelae, le chloramphénicol est le premier antibiotique d'origine biologique dont la synthèse chimique a été réalisée.

4) Les tétracyclines

Le noyau de la molécule est formé par l'accolement de quatre cycles hexagonaux, ce qui explique le nom donné à ces produits.

5) Macrolides et apparentés

Trois groupes d'antibiotiques (les macrolides, les lincomycines et les streptogramines (synergistines)) présentent de nombreux points communs dans leurs propriétés.

6) Les rifamycines

La rifamycine Sv obtenue par réduction de la rifamycine S est utilisée en thérapeutique surtout son dérivé la rifampicine.

7) Les polypeptides

Les quelques produits de ce groupe utilisés en thérapeutique sont produits par des bactéries du genre bacillus.

Les polymixines

Seules sont utilisés en clinique la polymixine B et surtout la polymixine E ou colistine.

Bacitracine et tyrothricine

Ce sont des polypeptides cycliques actifs seulement sur des bactéries Gram +.

Sont trop toxiques pour être utilisés par voie générale, leur usage se limite à des traitements locaux.

8) Les sulfamides

Le protonzil par métabolisation donne un composé le sulfanilamide actif in vivo et in vitro qui a donné beaucoup de composés sulfamidés par substitution.

9) Les quinolones

Ce sont des agents antibactériens de synthèses utilisés surtout pour le traitement des infections urinaires.

10) Les dérivés de l'oxyquinoléine

Antibactériens de synthèse à large spectre d'indication urinaire (nitroxoline) ou digestive (methyl oxime chloroiodoquine).

11) Les dérivés des nitrofuranes

Ce sont des produits de synthèse à large spectre.

La nitrofurantoïne est utilisée pour les infections urinaires.

La furazolidone et la nifuroxazide sont des médicaments pour infections intestinales.

12) Divers

Certains antibiotiques tels que la Vancomycine, la Lividomycine n'appartiennent pas à ces 11 familles

II LES β -LACTAMINES

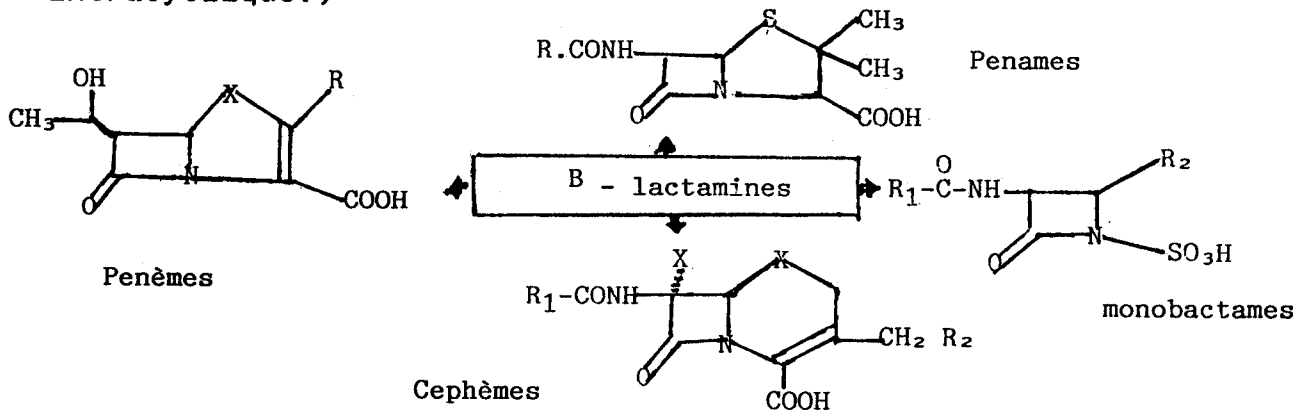
1) Historique: (4)

L'histoire moderne des β -lactamines commence en 1929 avec la publication par Fleming de l'activité anti-staphylococcique d'un filtrat de culture de penicillium notatum.

Florey et Chain, puis D. Hodgkin en établirent la formule et la structure chimique.

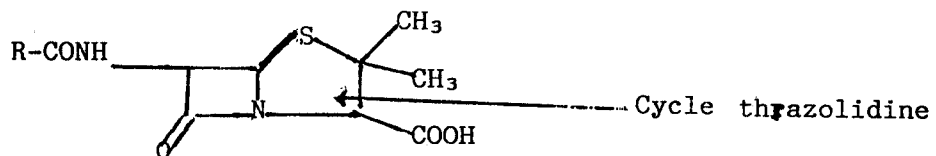
2) Classification des β -lactamines

Les antibiotiques de la famille des β -lactamines peuvent être classés en cinq groupes, en fonction de leurs caractéristiques structurales, tous ont en commun un hétérocycle azétidinone qui comprend une fonction β -lactame (amide intracyclique.)

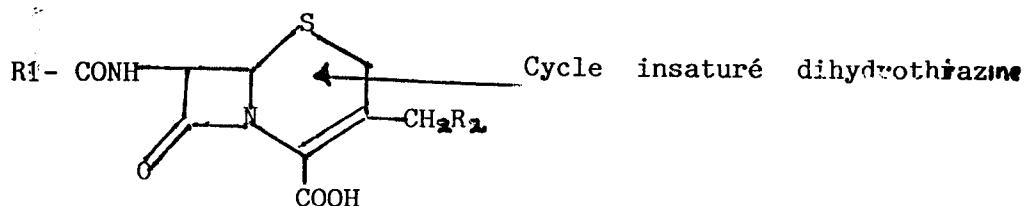


Le cycle accolé à l'hétérocycle azétidinone est variable selon le groupe. On a:

- Le cycle thiazolidine quand il s'agit des penicillines.



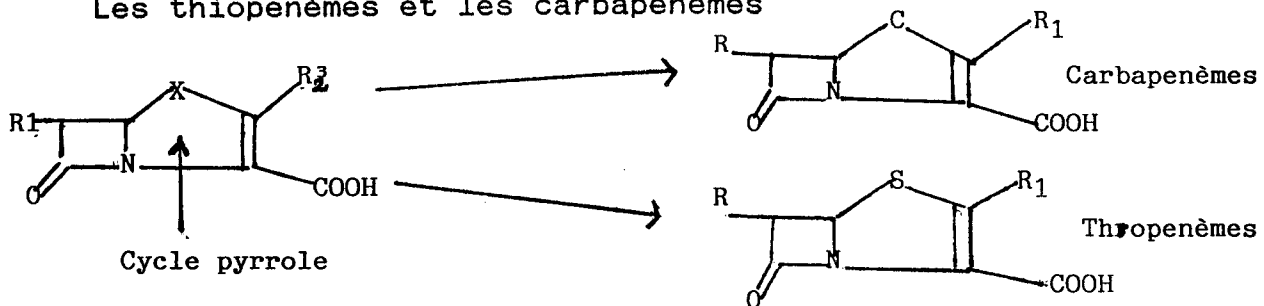
- Le cycle insaturé dihydrothiazine quand il s'agit des cephalosporines.



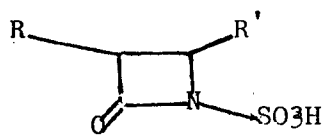
- Cycle oxazolidine dans le cas de l'acide clavulinique.

Ce produit est un inhibiteur puissant des β -lactamases produites par des staphylocoques et des β -lactamases extra-chromosomiques produites par certaines souches de bacilles Gram négatifs (*Escherichia coli* à résistance plasmidique, *P. mirabilis*, *Klebsiella*,). A lui seul il n'a pas une activité antibactérienne puissante, mais s'utilise toujours en association avec une autre β -lactamine qui permet un élargissement du spectre (exemple association: amoxicilline acide clavulinique (AUGMENTIN)).

- Cycle pyrrole avec les pénèmes
Deux sous groupes
Les thiopenèmes et les carbapénèmes



- Cycle azétidinone seule: avec les monobactames



3) Mécanisme d'action (17)

Il s'agit d'une inhibition de synthèse de la paroi bactérienne (non d'une destruction de la paroi formée). Les β -lactamines se fixent électivement sur certaines protéines enzymatiques présentes au niveau de la membrane bactérienne (PBP: penicillin binding protéines) et impliquées dans la synthèse de la mureïne, constituant chimique assurant la rigidité de la paroi. Cette fixation aboutit au blocage de l'activité de ces enzymes et à l'inhibition de la synthèse de la paroi. Cultivées en présence de β -lactamines, les bactéries prennent des formes bizarres avec hernie du cytoplasme en certaines régions, ce qui aboutit à des formes sphériques volumineuses, qui rapidement se lysent dans les milieux habituels (protoplastes et sphéroplastes).

Ce mécanisme d'action explique que les β -lactamines ne soient actives que sur les bactéries en état de croissance, les bactéries au repos leur sont indifférentes: des bactéries qui ne se multiplient pas, ne synthétisent pas de paroi.

III CEPHALOSPORINES

1 - Historique

L'historique des cephalosporines remontent en 1945 quand en Sardaigne, BROTZU examina l'eau d'égoût, mis en évidence la présence d'un champignon "Cephalosporium acremonium" dont le filtrat possédait les propriétés antibiotiques.

De 1955 à 1961 ABRAHAM et NEWTON étudièrent le filtrat d'une culture de ces champignons et parvinrent à identifier trois substances antibactériennes:

- La cephalosporine P de nature stéroïdique
- La cephalosporine N appelée plutard pénicilline N.
- La cephalosporine C: celle-ci a une activité sur la plupart des bactéries à Gram négatif. Elle est d'autre part résistante à la pénicillinase mais son activité antibactérienne était trop faible pour être utilisée en pratique courante.

Des études menées à partir de 1961 qui ont conduit à l'isolement d'un mutant de "Cephalosporium acremonium", meilleur producteur de cephalosporine C, permettent d'obtenir le noyau central de cette substance qui est l'acide 7 amino-cephalosporinique.

2 - Classification des cephalosporines (4)

Les progrès de la chimie ont permis l'hémisynthèse ou la synthèse totale de nouvelles molécules.

L'introduction de chaînes latérales spécifiques sur les cycles azétidinone ou dihydrothiazine a entraîné des modifications des propriétés biologiques

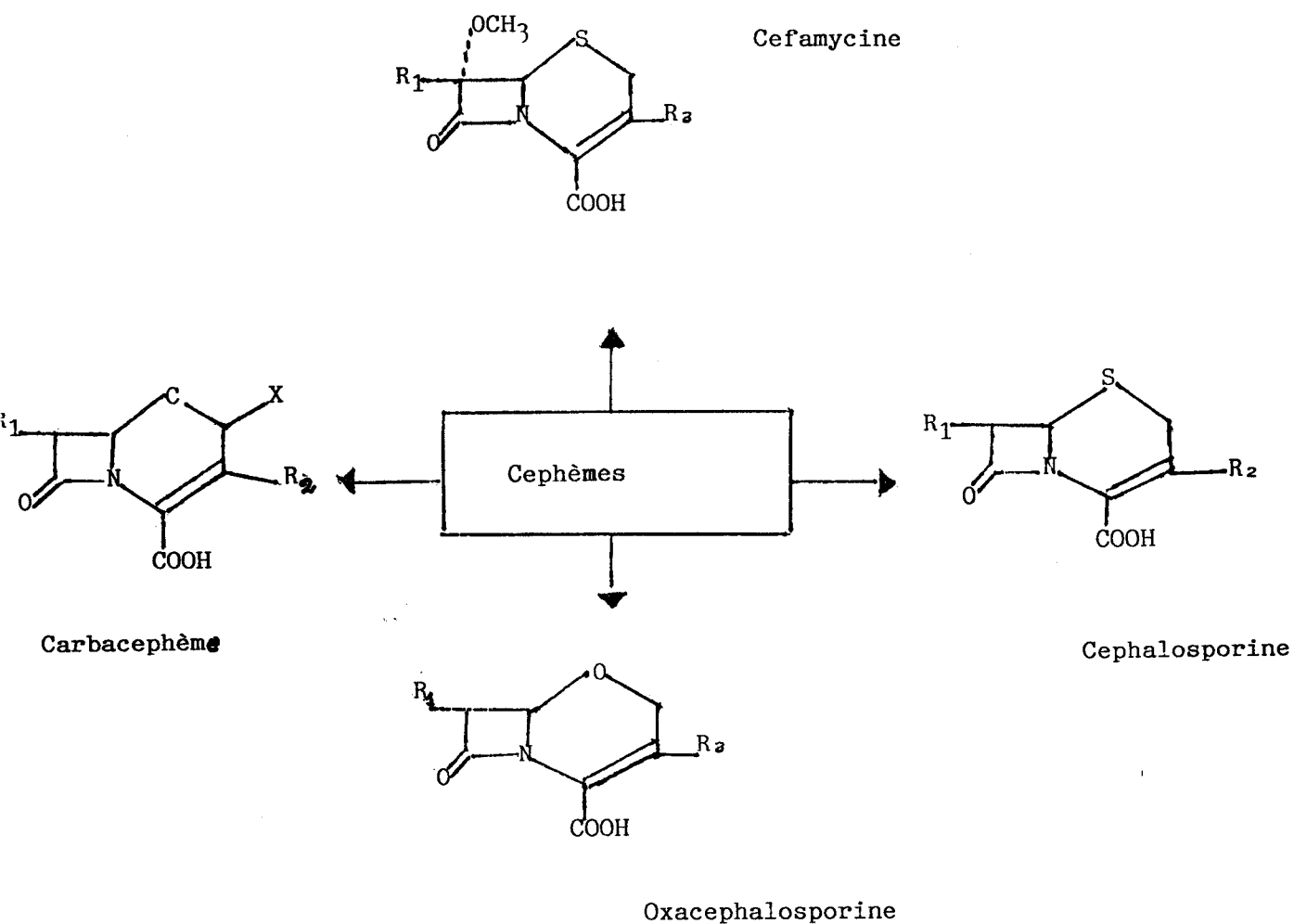
- Elargissement du spectre antibactérien
- Augmentation de la stabilité à l'hydrolyse par les bêta-lactamases.
- Modification des propriétés pharmacocinétiques.

Il n'existe pas une mais plusieurs classifications des cephalosporines

- 1 - Structurale
- 2 - Biologique
- 3 - Bactériologique
- 4 - Pharmacocinétique.

2.1 - Classification Structurale: des Céphèmes

Les céphèmes regroupent sous ce terme quatre types de produits différents (par modification du noyau dihydrothiazine ou par substitution du cycle azétidinone en 7 α .)



a) Modification du cycle dihydrothiazine

L'atome de soufre en 1 peut être remplacé par un oxygène ou par un carbone:

- Remplacement par un oxygène: (oxa.1 - cephalosporine).

Il existe trois dérivés synthétisés qui sont: l'oxacephalotine, l'oxacefamandole et un seul développé sur le plan thérapeutique: le moxalactam.

- Remplacement par un carbone. (carbacephème)

Le soufre en 1 est remplacé par un carbone. Trois composés sont actuellement proposés: KT 3768 et KT 3937, KT 3767. Ces produits sont actuellement en voie de recherche.

b) Modification du cycle azetidione

Les cephalosporines possèdent un radical hydrogène sur le carbone 7 du cycle azetidione. Cet hydrogène peut être remplacé par synthèse ou par hemisynthèse par un groupement OCH₃ (methoxy) ce qui conduit à un dérivé appelé cephamycine.

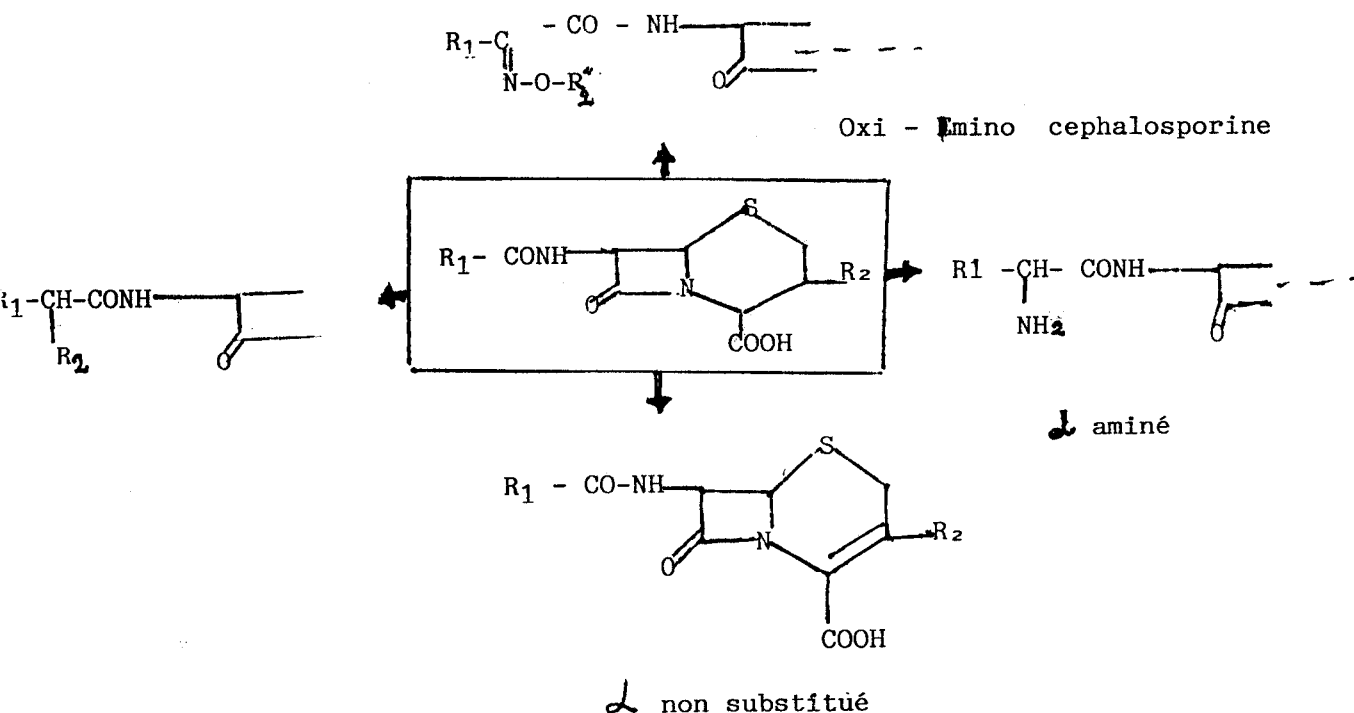
Seules sont développées actuellement quelques cephamycines: cefoxitine, cefotétan, cefmetazole.

2-2 - Classification des cephalosporines proprement dites

2.2-1 - Classification structurale

Les cephalosporines proprement dites sont toujours nombreuses et du point de vue chimique, on peut distinguer en fonction de la chaîne latérale R₁

- les cephalosporines non α substitués
- les cephalosporines α aminés (orales)
- les cephalosporines α substitués (par des radicaux ou des chaînes latérales différentes)
- les oxi-amino-aryacétyl-cephalosporines.



2_2_2 - Classification Biologique de O'CALLAGHAN. (8)

O'CALLAGHAN décrit sept groupes biologiques de cephalosporines, deux sous-groupes (6 et 7) correspondent aux cephalosporines vétérinaires (cephalonium et cefoxazole) et biologiques (nitrocefine, PADAC, CENTA). Cinq sous-groupes sont réservés aux cephalosporines utilisés en médecine humaine.

La différenciation par ces cinq sous-groupes repose sur les caractéristiques suivantes:

- mode d'utilisation
- stabilité à l'hydrolyse par les bêta-lactamases

Les cephalosporines peuvent être administrées par voie orale ou parentérale.

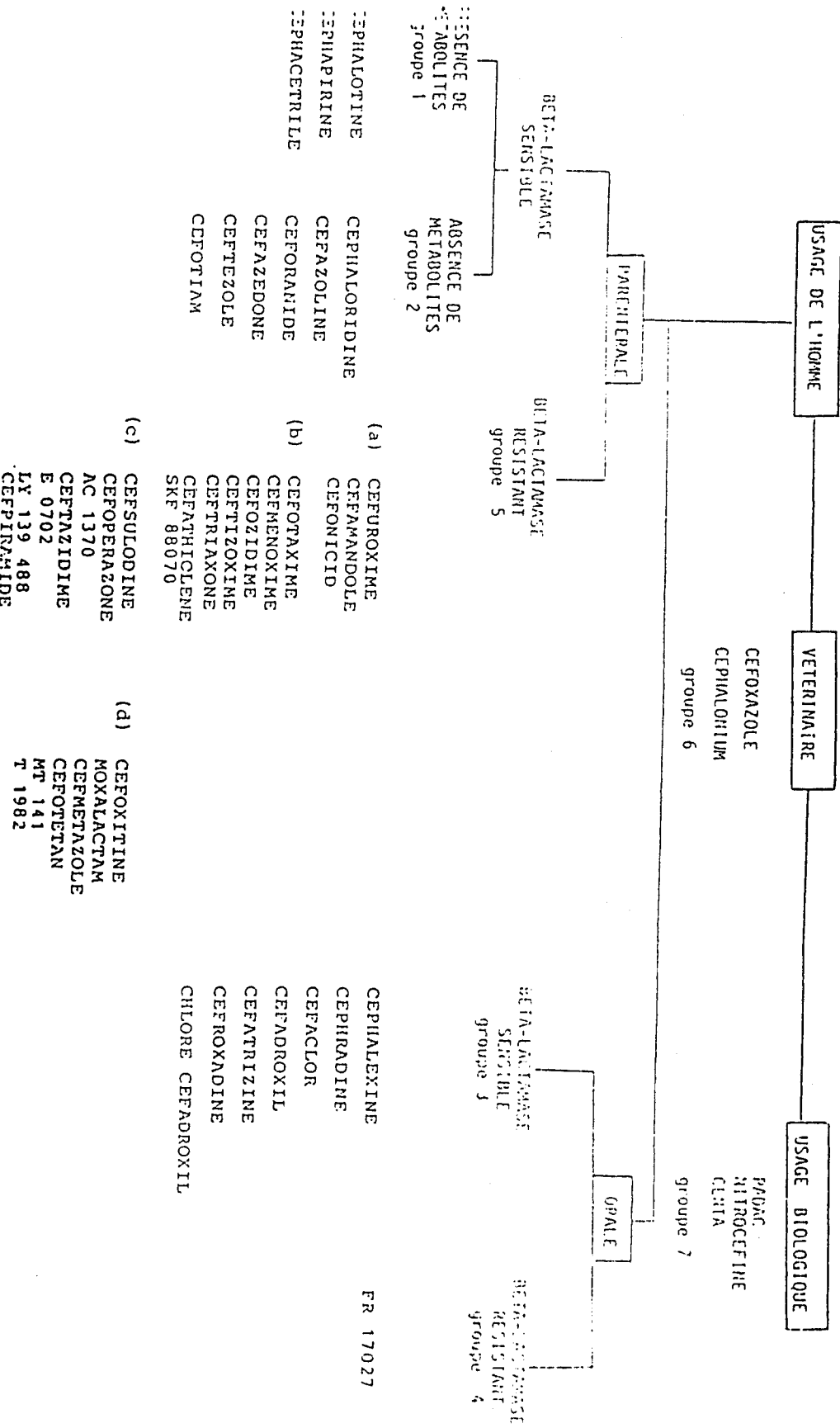
Les cephalosporines orales ont toutes la possibilité d'être hydrolysées par les β -lactamases (groupe 3) et actuellement, il existe une seule molécule stable à l'hydrolyse FR: 17027 (groupe 4)

Parmi les cephalosporines injectables, on peut différencier celles sensibles à l'hydrolyse par les β -lactamases et métabolisées dans l'organisme (groupe 1) ou non (groupe 2) et celles résistantes à cette hydrolyse (groupe 5). Les subdivisions du groupe 5 sont fonctions de l'activité spécifique (5C antipyocyanique: cefsulodine) ou de la structure (5D: cephamycines).

Cette classification pose cependant un certain nombre de problèmes: le groupe 2 recouvre des molécules dont le niveau d'activité antibactérienne est très variable; le groupe 5 possède des molécules instables à l'hydrolyse par les β -lactamases (cefoperazone), de même que des molécules métabolisées dans l'organisme (cefotaxime).

De plus, les critères pharmacocinétiques ne sont pas pris en considération. Or, il s'agit de l'un des critères du choix thérapeutique.

CEPHALOSPORINES



FR 17027

2 - 2-3 - Classification dite bactériologique (17)

Cette classification permet de diviser les cephalosporines en trois générations.

2 - 2-3 - 1. Les cephalosporines de première génération comportant 10 dérivés commercialisés en France.

- Cefalotine (KEFLIN)
 - Cefacétrile (CELOSPOR)
 - Cefapirine (CEFALOJECT)
 - Cefaloridine (CEPORINE, KEFLODIN)
 - cefazoline (KEFZOL, CEFACIDAL)
- Ces 5 cephalosporines sont inactives par voie buccale.

Les trois premiers se distinguent par la possession d'un groupement acéthoxy méthyl sur leur cycle dihydrothiazine
Les cephalosporines actives par voie orale sont:

- cefradine (ESKACEF, VELOCEF)
- cefalexine (KEFORALE, CEPOREXINE)
- cefadroxil (ORACEFAL)
- cefaclor (ALFATIL)
- cefatrizine (CEFOPEROS)

2 - 2-3 - 2. Les cephalosporines de deuxième génération

- cefamandole (KEFANDOL)
- cefuroxime (CUROXIME)

On y rattache la cefoxitine (MEFOXIN) qui est un dérivé de la cephamycine C, produite par streptomyces lactamdurans.

2 - 2-3 - 3 Les cephalosporines de troisième génération

- cefotaxime (CLAFORAN)
- ceftriaxone (ROCEPHINE)
- ceftizoxime (CEFTIZOX)
- cefotiam (PANSPORINE)
- cefopérazone (CEFOBIS)
- ceftazidime (FORTUM)
- cefotétan (APACEF)
- moxalactam (LATAMOXEF)
- cefménoxime .

2 - 2-4 - Classification pharmacocinetique (4)

Il s'agit là d'une classification que l'on peut faire reposer avant tout sur le mode d'administration. Car les problèmes sont différents: parentéral ou oral.

Parmi les cephalosporines injectables on peut tenir compte de la demi-vie d'élimination en les subdivisant en trois groupes.

La demi-vie peut être inférieure à une heure, comprise entre une heure et trois heures et supérieure ou égale à 5 heures (ceftriaxone, cefotétan, cefonocid).

La deuxième sous-division concerne le volume apparent de distribution (VAD). En règle générale, les cephalosporines ont un VAD compris entre 12 et 18 litres pour un adulte ayant une surface corporelle de 1,73 mètres cube. Quelques céphalosporines échappent à cette règle: céfapirine, cefotiam, cefmenoxime, ceftazidime.

Parmi les cephalosporines ayant une demi-vie d'élimination comprise entre une et trois heures et un VAD de 12 à 18 litres, on peut également les différencier en fonction de leur mode d'élimination: à prédominance urinaire pour la majorité ou biliaire pour certaines (cefopérazone).

3 - Spectre des Cephalosporines (20)

3 - 1. Spectre antibactérien des cephalosporines de première génération

Ces cephalosporines cumulent les avantages des pénicillines du groupe de la méthicilline et des pénicillines à larges spectres:

- elles résistent à la pénicillinase du staphylocoque
- elles sont actives sur un certain nombre de bacilles Gram négatifs parmi les enterobactéries. Mais elles peuvent être détruites par les β -lactamases (cephalosporinases) d'Enterobacter, Serratia, Providencia, Acinetobacter, Proteus indole + avec ouverture du cycle β -lactame donnant ainsi l'acide cephalosporanique inactif. Elles sont moins actives que la pénicilline G sur le streptocoque et le pneumocoque.

3 - 2. Spectre antibactérien des cephalosporines de deuxième génération

Ces produits se distinguent des premières générations par une résistance accrue vis à vis des cephalosporinases et un léger gain d'activité sur les souches sensibles.

3 - 3. Spectre antibactérien des cephalosporines de troisième génération

Ces produits ont une meilleure activité sur les souches sensibles. Ils ont une certaine activité contre le bacille pyocyanique. Ils présentent aussi une diffusion efficace dans les sites inaccessibles jusque là aux cephalosporines précédentes telles les méninges.

4 - Relation Structure Activité des Cephalosporines (4)

En 1974 les recherches ont mis en évidence l'importance de l'hétérocycle aminothiazole dans l'activité antibactérienne des cephalosporines. En effet la présence du noyau aminothiazole entraîne une augmentation de l'activité de la cephalosporine.

Mais l'activité antibactérienne du seul hétérocycle accolé au noyau 7 amino céphalosporinique était insuffisant quant à sa stabilité vis à vis des β -lactamases. L'étape décisive a été l'introduction sur la chaîne latérale branchée sur le carbone 7 en position α d'un groupement syn methoxy-imino.

La présence de ce groupement fait que la cephalosporine acquiert une très bonne stabilité à l'hydrolyse par les β -lactamases.

4 - 1. Amino thiazole céphalosporine

La présence donc du noyau amino thiazole et du groupement oxi-imino conduit à la formation des amino thiazole cephalosporines. Actuellement on dénombre 12 produits commercialisés en développement ou en expérimentation

Tableau N°1 Amino thiazole cephalosporine

DCI	Nom de code	Laboratoires
Cefotaxime	HR 756	.ROUSSEL - UCLAF
Cefozidime	HR 221	"
Cefménoxime	SCE 1365	TAKEDA
Cefotiam	SCE 963	"
Ceftriaxone	RO 139904	HOFFMAN LAROCHE
Ceftizoxime	FK 749	FUJISAWA
-	FR 17027	"
Cefathiolène	RP 42980	RHONE-POULENC
-	SKF 88070	SKF
-	LY 135488	ELI LILLY
-	LY 153885	"
Ceftazidime	GR 20623	GLAXO

On retrouve le plus souvent un groupement méthyl sur le groupement oxi-imino. Un groupement propyle (ceftazidime) et acetoxy (FR 17027) sont également proposés.

4 - 1 - 1 Caractéristiques

Toutes ces cephalosporines diffèrent par leur chaîne latérale fixée en 3 du cycle dihydrothiazine qui leur confère des propriétés pharmacocinétiques, voir bactériologiques un peu différentes. Toutes ces cephalosporines sont à utilisation parentérale à l'exception du FR 17027 qui associe un oxi-imino acetoxy en 7 et un groupement vinyle en C3 et serait à usage oral. Elles appartiennent au groupe 5 de la classification de O'CALLAGHAN à l'exception du FR 17027 qui est le seul représentant du groupe 4.

L'activité antibactérienne de ces cephalosporines est similaire à un spectre large et des CMI modales souvent inférieures à 0,01 mg/l sur les enterobactéries avec cependant des variations selon les espèces et fonction de la cephalosporine. Toutes possèdent une activité antistaphylococcique modérée, sont inactives sur Acinetobacter et streptocoque D, et présentent une activité dissociée sur Bactéroïdes fragilis. Dans ce groupe une cephalosporine se distingue: il s'agit de la ceftazidime qui possède un oxi-imino-propyl et un noyau pyridinium grâce auxquels cette molécule est active sur Pseudomonas aëruginea avec cependant une activité moindre sur les entérobactéries. Le FR 17027 a une activité antibactérienne médiocre, mais présente l'intérêt d'être absorbable par voie digestive .

Il semblerait que l'adjonction d'un groupement thio-vinyle augmente l'activité bactéricide in vitro et in vivo de ces produits .

4-1-2 Activité antibactérienne et structure

4-1-2-1 Caractéristiques générales

Lorsqu'un antibiotique arrive au contact d'une bactérie à Gram négatif, son activité sera fonction de sa capacité à traverser la paroi bactérienne, puis avant d'atteindre les protéines cibles, d'éviter l'hydrolyse par les bêta-lactamases présentes en concentrations variables dans l'espace périplasmique.

En effet la diffusion est fonction de la taille du pore formé par la porine et il semblerait que les molécules dont le P.M < 600 traversent facilement .

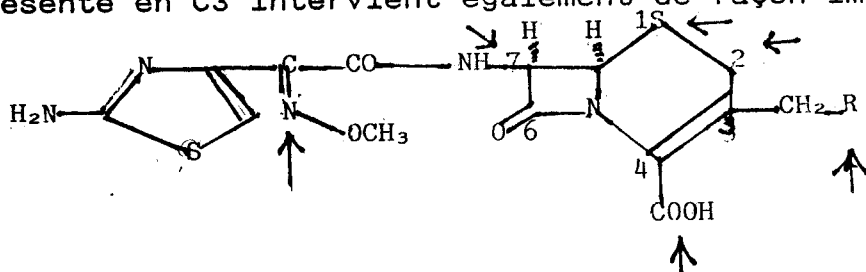
ZIMMERMAN a montré que seule la cefsulodine (qui est une α sulfo-cephalosporine) et, probablement, la ceftazidime possédant toutes deux en 7 α un groupement sulfo ou carboxy chargé négativement et, en C3 un azote de pyridinium chargé négativement et, en C3 un azote de pyridinium chargé traverse bien la paroi de Pseudomonas aeruginosa.

L'accumulation à fortes concentrations des méthoxy imino-cephalosporines dans l'espace périplasmique de souches productrices de β -lactamases montre que ces molécules sont stables à l'hydrolyse par les β -lactamases. Cependant cette hydrolyse n'est pas univoque. Par exemple elles sont hydrolysées par les cephalosporinases d'Enterobacter P99.

Les aminothiazol céphalosporines se caractérisent par leur affinité pour les PBPs IA, IBs et 3, alors que les cephalosporines que l'on a qualifiées de première n'ont aucune affinité pour la IBs qui inhibée, est létale pour la bactérie.

4-1-2-2 Modifications structurales et activité antibactérienne

Classiquement, on admet que l'activité antibactérienne repose sur la chaîne latérale branchée en C7. Cependant celle présente en C3 intervient également de façon importante.



Les flèches sur la figure 1 représentent toutes les modifications qui ont été essayées.

---> Modifications de l'atome en position 1

Dans le noyau classique en position 1, on trouve un atome de soufre celui peut être remplacé par un atome d'oxygène.

Des études ont montré que les dérivés α et β sulfoxides et sulfones ont une bonne activité mais que toute fois le dérivé soufré donne la meilleure activité antibactérienne.

---> Modifications de l'atome en position 2

NAKANO et collaborateur ont montré que le groupement α méthylé en 2 a peu d'influence sur l'activité contre les enterobactéries et staphylocoques aureus, ce qui n'est pas le cas pour les dérivés 2β méthylés.

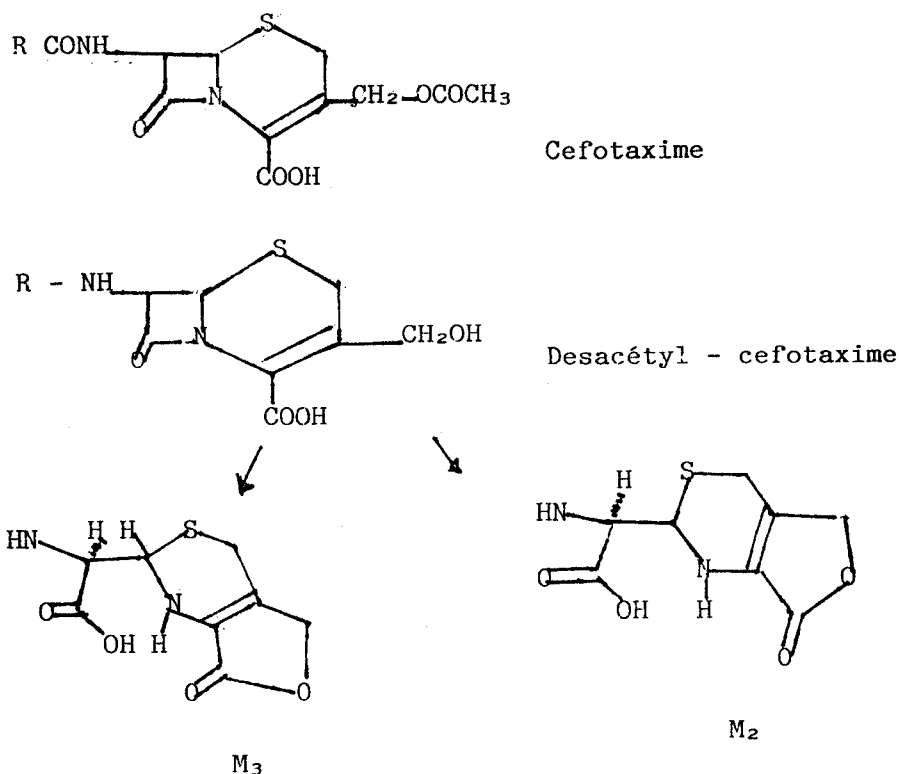
---> Substituants en 3

- La présence d'un hydrogène (ceftizoxime) d'un thiométhyl-tétrazole (cefménoxime), d'un thiotriazine (ceftriaxone), d'un thiovinyltriazine (cefathiolène), d'un pyridinium (ceftazidime), d'un thiotétrazole substitué en 1, d'un acetoxy-méthyl-thiazole (cefozidime) ne modifie guère l'activité antibactérienne globale comparative de ces différents produits sur les entérobactéries.

- La nature du substituant en 3 d'une aminothiazole cephalosporine a une influence sur la stabilité aux β -lactamases.

NEU et collaborateurs ont montré que la présence d'un groupement thiotriazine (ceftriaxone) entraînait une stabilité moindre à l'hydrolyse par les β -lactamases qu'un groupement acetoxy (cefotaxime) ou d'un hétérocycle thiotétrazol-méthyle (cefménoxime).

- Le cefotaxime possède en C3 une chaîne latérale acetoxy qui est métabolisée en 4 composés: le désacétyl-cefotaxime (16%) désacétyl-cefotaxime-lactone, M2 et M3 (13%). Cependant, il faut savoir que désacétyl-cefotaxime-lactone n'est détectable ni dans le sérum ni dans les urines.



Le désacétyl cefotaxime possède une activité similaire au cefotaxime contre pneumocoques, meningocoques, Klebsiella pneumoniae et les proteus indole+. Par contre le désacétyl-cefotaxime est inactif contre Pseudomonas aeruginosa, Morganella morganii et moins actif sur staphylococcus aureus (methicilline S), Hoemophilus influenzae, Enterobacter SPP, Escherichia coli, Serratia marcesens.

- Dans la ceftazidime, on note la présence d'un hétérocycle pyridinium, lequel assure une bonne activité anti-Pseudomonas aeruginosa. Ceci a été bien démontré pour la cefsulodine, α -sulfo-cephalosporine à spectre sélectif sur Pseudomonas aeruginosa, l'activité anti-Pseudomonas reposant sur l'association d'une charge négative sur le sulfo et positive sur l'azote de pyridinium. Le même type de balance avec une charge négative sur le carboxy et une charge positive sur le pyridinium se retrouve dans la ceftazidime.

L'activité anti-Pyocyanique des β -lactamines regroupées dans la classification de SLACK.

Classification de SLACK

<u>Activité anti-Pyocyanique</u>			
Activité modérée		Activité puissante	
β -lactamases sensibles	β -lactamases stables	β -lactamases sensibles	β -lactamases stables
Ticarcilline	Cefotaxime	Azlocilline	Cefsulodine
Mezlocilline	Moxalactam	Apalcilline	ceftazidime
Cefoperazone	cefmenoxime	Piperacilline	Thienamycine
	Ceftriaxone		cefpiramide
	ceftizoxime		A.C 1370

- La présence d'un thiazole en 3 avec un méthyle en 2 et un acétoxy en 3 (cefozidime) donne un produit dont l'activité antibactérienne est inférieure à celle du cefotaxime. Cependant la position des groupements méthyle et acétoxy peut modifier considérablement l'activité antibactérienne. Au total, il est admis que les substituants en C3 interviennent de façon notable dans l'activité antibactérienne mais pas comparativement entre ces molécules.

---> Modifications du groupement carboxylique en 4.

La présence d'un groupement carboxylique en 4 est essentielle à l'activité des cephalosporines. Les esters ne possèdent une activité antibactérienne que s'ils sont rapidement hydrolysés après leur absorption.

---> Modifications de la position 7.

Une cephalosporine possédant en 7 α un groupement méthoxy (OCH₃) est associée à une plus grande stabilité à l'hydrolyse par les β -lactamases.

Cette propriété est bien connue avec les céphamycines SEEGER et collaborateurs ont greffé sur le cefotaxime en 7 α un méthoxy et ont pu démontrer que le 7 α méthoxy-cefotaxime est moins actif que le cefotaxime. De plus, cet inconvénient n'est pas suppléé par une augmentation de la stabilité à l'hydrolyse par les β -lactamases.

Chaîne oxi-imino

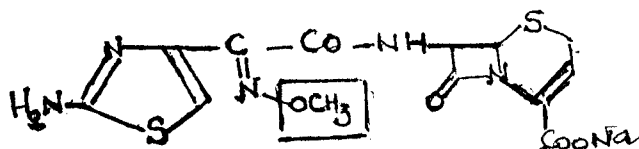
L'activité in vitro des oxi-imino cephalosporines est fortement influencée par la stéréochimie du groupement oxi-imino en position 7 α de la chaîne latérale, ainsi que par les substituants au niveau de l'atome d'oxygène.

L'isomère anti est plus stable sur le plan thermodynamique mais nettement moins actif.

MORITA et collaborateurs ont démontré que le groupement oxi-imino est plus actif sur le plan antibactérien.

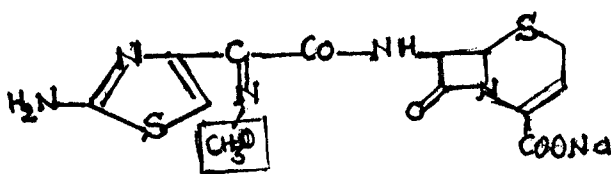
De nombreuses études ont mis en évidence que la position syn est nettement plus active que la position anti (SHRINNER et collaborateurs, NISHIDA et collaborateurs).

Le ceftizoxime (FK 749) possède un isomère anti FR 14080. NISHIDA et coll. ont montré que le FK 749 est nettement plus actif que son isomère.



Ceftizoxime

FK 749



FR 14080

L'activité des cephalosporines sur les bacilles Gram- repose sur trois facteurs:

* La stabilité aux β -lactamases, la crypticité et l'affinité pour les protéines cibles, notamment les transpeptidases.

Les deux isomères sont stables à l'hydrolyse par les cephalosporinases. Cependant le FR 14060 est légèrement hydrolysé par les penicillinases.

Par contre la fixation sur la PBPs est différente. Notamment le FK 749 présente une meilleure affinité pour la PBPs IBs que le FR 14060.

* Modifications du groupement méthoxy-imino

Les modifications du groupement méthoxy par un substituant plus lipophile ne modifie guère l'activité anti-staphylococcique qui est modérée, mais diminue considérablement l'activité contre les Gram négatifs.

La non-substitution du groupement oxi-imino donne un composé plus actif sur les cocci Gram positifs.

* Modifications de l'hétérocycle aminothiazole

La présence du groupement aminé sur l'hétérocycle thiazole est d'une grande importance sur le plan de l'activité antibactérienne et pour la stabilité aux β -lactamases.

L'absence de ce groupement, la présence d'un acétyl, ainsi que la bromination ou la chlorination en 5 diminuent l'activité antibactérienne ainsi que la stabilité à l'hydrolyse par les β -lactamases.

4-1-2-3 - Modifications structurales et propriétés pharmacocinétiques

Classiquement les propriétés pharmacocinétiques reposent sur la chaîne latérale en C3. Cependant les composants de la chaîne en C7 sont souvent déterminants.

Les aminothiazoles cephalosporines possèdent 6 types d'hétérocycles ou groupements.

- Acétoxy: cefotaxime

La chaîne latérale acétoxy est métabolisée dans le foie par une désacétylase donnant ainsi une différenciation dans la cinétique du produit (cefotaxime).

- Thiazole

Cet hétérocycle que l'on trouve actuellement chez le HR 221 (cefazidime) donne des propriétés pharmacocinétiques intéressantes à ces produits qui sont notablement modifiés selon la position des groupements méthyle et acétoxy.

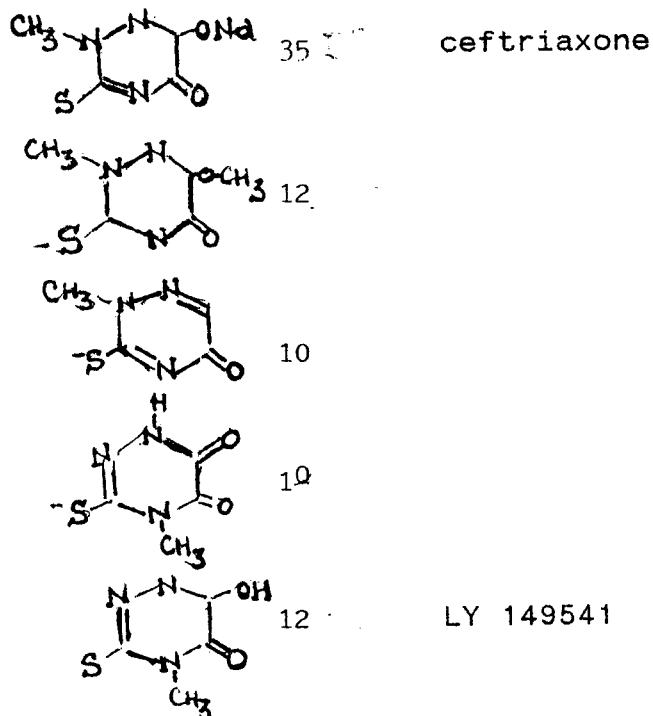
- Triazine

L'hétérocycle thiotriazine caractérise la ceftriaxone, le cefathiolène et le LY 149541. La ceftriaxone et le LY 149541 se différencie uniquement par la position du méthyle qui est en 2 pour la première molécule et en 4 pour la seconde. Le simple changement de la position du méthyle modifie l'activité antibactérienne.

La ceftriaxone a la meilleure activité antibactérienne sauf sur staphylococcus aureus. L'activité cinétique du LY 149541 est moins bonne. La ceftriaxone se caractérise par une demi-vie d'élimination longue. Cette demi vie est probablement due à la présence en 2 d'une fonction acide énol ($PK_a = 4,1$). L'ester imide et le dérivé non acide isomérique 4-méthyle, de même que les dérivés substitués en 6 par un hydrogène ou un méthyle ont une demi-vie plus courte.

Chez le rat

rat: (20 mg/kg)
T ($\frac{1}{2}$ mn)



- Tétrazole

La présence d'un hétérocycle a modifié les propriétés pharmacocinétiques des céphalosporines.

** Méthyl-tétrazole

Parmi les aminothiazoles céphalosporines, seule la cefménoxime possède cet hétérocycle. On obtient une demi vie d'élimination chez le rat (20 mg/kg iv) de 26 mn avec des taux plasmatiques encore détectables à la quatrième heure. Elle présente l'avantage de ne pas être métabolisée.

** Cefotiam (SCE 963)

Du fait de l'absence d'une fonction methoxime possède en plus une bonne activité antistaphylococcique.

L'hétérocycle tétrazole est substitué en 1 par une chaîne latérale diméthyl-amino-éthyle qui leur confère des propriétés cinétiques particulières, notamment un volume apparent de distribution 2 à 3 fois supérieurs aux autres céphalosporines.

- Pyridinium

Trois céphalosporines actuellement possèdent un hétérocycle pyridinium: cefsulodine, ceftazidime, AC 1370. Elles possèdent toutes une demi-vie d'élimination de l'ordre de deux heures.

- Vinyle (FR 17027)

L'introduction sur le groupement oxi-imino d'un radical carboxylique et le branchement en C3 du noyau cephème d'un vinyle a permis à TAKAYA et coll. de démontrer que cette cephalosporine possède des propriétés pharmacocinétiques particulières lui permettant d'être absorbée par voie orale. L'administration par iv du FR 17027 ayant été faite avec une posologie différente de la forme orale, il est difficile de connaître avec précision le facteur d'absorption.

Ce type de produit est intéressant car jusqu'à présent seules les cephalosporines α -aminées sur la chaîne latérale en C7, étaient absorbées. Il s'agit donc d'une nouvelle voie de recherche vers la synthèse des molécules stables à l'hydrolyse par les β -lactamases et absorbables per os.

IV - RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance se manifeste par une absence d'inhibition de croissance de germes à des concentrations élevées d'antibiotiques ou par une simple augmentation de la CMI par rapport à la "sensibilité normale" des populations "sauvages" de la même espèce.

Il existent deux types de résistance qui posent des problèmes totalement différents : la résistance naturelle, la résistance acquise.

1 - Résistance naturelle

Cette résistance limite le champ d'action des antibiotiques notamment ceux à spectre étroit. Pour un antibiotique donné, la résistance s'applique soit à un ensemble important d'espèce soit à un nombre limité de germes. Elle est parfois spécifique d'une espèce. Par exemple la résistance naturelle polymyxines est constante chez toutes les bactéries à Gram positif, chez les genres *Proteus*, *Providencia* et *Serratia* ou pour espèce *Vibrio cholerae* biotype eltor. C'est à dire qu'il s'agit d'un caractère génotypique stable ayant une certaine valeur taxonomique.

2 - Résistance acquise

Chaque espèce bactérienne se définit par un ensemble de caractères présents chez toutes les souches "sauvages" ou typiques de l'espèce. Or certaines souches s'écartent notablement de l'espèce type. Elles ont subi une variation. Lorsque la variation porte sur l'acquisition d'une résistance à un antibiotique, elle résulte soit d'une mutation lorsqu'elle est d'origine chromosomique, soit d'un transfert lorsqu'elle est d'origine extrachromosomique.

2 - 1 - Résistance chromosomique

Une mutation sur un point précis du chromosome bactérien peut aboutir à la résistance à un antibiotique soit en altérant la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie, soit en modifiant sa cible moléculaire. Sa fréquence d'apparition est très faible. Elle n'affecte qu'un seul antibiotique. Elle n'est transmissible qu'à la descendance de la bactérie mutée (48).

2 - 2 - Résistance extrachromosomique

Les caractères de cette résistance encore appelée plasmidique ou transférable l'opposent en tout points à la résistance chromosomique. En effet elle est liée à la présence d'une particule d'ADN infectieux non chromosomique: le plasmide. Son expression aboutit le plus souvent à la synthèse d'enzymes capables d'inactiver l'antibiotique.

Sa fréquence est très élevée puisque le passage du plasmide entre la bactérie donatrice et receptrice se fait par simple contact. Le fait le plus remarquable de cette résistance est son aptitude à affecter simultanément plusieurs antibiotiques de familles différentes. Le transfert peut porter au maximum sur la résistance "en bloc" à l'ampicilline, la carbenicilline, la streptomycine, la kanamycine, la gentamicine, la tobramycine, le chloramphénicol, les tétracyclines, les sulfamides, le triméthoprime.

Cette résistance est surtout fréquente chez les bacilles Gram- comme les enterobactéries ou les Pseudomonas, mais elle existe aussi chez certains staphylocoques, certains streptocoques, hemophilus ou Clostridium. La transmission de cette résistance se fait aussi bien de la bactérie mère à sa descendance qu'aux souches de même espèce ou d'espèces différentes. Cette résistance affecte presque uniquement les antibiotiques à spectres larges. Sa fréquence d'apparition élevée qui s'explique par la facilité de son mode de transmission rend compte de son importance pratique: 80 à 95% des résistances observées in vitro (48).

3 - Mécanisme de la résistance des bactéries aux β -lactamines

Cette résistance peut être :

3 - 1 - De nature non enzymatique

- Elle peut consister à une altération de la cible c'est à dire des PLP (protéines liant la penicilline). Elle peut se manifester alors:

** Par une diminution de l'affinité des β -lactamines pour les PLP, il faut alors augmenter les concentrations d'antibiotique pour les saturer.

** Par une augmentation d'une PLP éventuelle, il faut là encore plus de β -lactamine pour la saturer, d'où une augmentation des CMI.

** Par l'apparition d'une nouvelle PLP ayant une faible affinité pour l'antibiotique.

Tous ces types de résistance par modification de la cible entraînent le plus souvent une résistance croisée pour les β -lactamines.

- Elle peut également résulter d'une diminution de la perméabilité, diminution quantitative ou modification des porines, protéines transmembranaires assurant le transfert de l'antibiotique, vers la cible.

Ce mécanisme est particulièrement important chez les Pseudomonas et consiste pour ces bactéries en une modification de certains lipopolysaccharides.

3 - 2 - De nature enzymatique (β -lactamases)

Les β -lactamases sont des enzymes qui hydrolysent le noyau β -lactame de n'importe quelle β -lactamine (penicilline, cephalosporines, penèmes, carbapenèmes et monobactames) avec libération d'un dérivé inactif.

Dans le cas précis des cephalosporines, l'hydrolyse du noyau β -lactame par les cephalosporinases conduit à la formation d'acide cephalosporinique inactif.

Les β -lactamases sont d'origine chromosomique ou plasmidique. Le mode de synthèse peut être constitutif ou inductible.

La production de cephalosporinase est habituellement inductible. En l'absence de tout agent inducteur, telle qu'une β -lactamine, cette production est faible parfois même non détectable. En présence de l'inducteur la production de β -lactamase augmente. Lorsqu'on retire l'agent inducteur, la production de β -lactamase redescend au niveau de base car c'est un phénomène transitoire réversible.

Toutes les β -lactamines sont inductrices de β -lactamases à des niveaux divers. L'induction est un moyen de défense de la bactérie contre les β -lactamines, la production de β -lactamase ayant pour objectif une diminution de la concentration de l'antibiotique dans l'espace périplasmique pour atteindre un niveau non léthal.

A l'opposé, chez certaines souches la production de β -lactamase est constitutive par altération du système de régulation liée à une mutation. Les différences entre l'induction et la mutation sont appelées dans le tableau n°2. Contrairement à l'induction, la mutation est un phénomène irréversible (35). Elle entraîne une résistance à haut niveau aux β -lactamines. Ces souches sont en général beaucoup plus fortement résistantes que celles dont la biogenèse est inductible. Ceci démontre que, en général le phénomène d'induction enzymatique est peu efficace et de peu de conséquences sur les CMI, au moins pour les antibiotiques les plus actifs.

Tableau N°2

Différences entre l'induction et la mutation (35)

<u>Induction</u>	!	<u>Mutation</u>
- Modification de la régulation enzymatique	!	- Evènement génétique
	!	
Augmentation de la quantité d'enzyme secrétée	!	
- Quantité variable souvent souvent faible d'enzyme produite	!	- Quantité élevée d'enzyme
- Transitoire	!	- Définitive
- Provoquée par les β -lactamines ou autre agent inducteur	!	- Non provoquée par les β -lactamines: phénomène spontané
- Peu de conséquence sur les CMI	!	- Entraîne une résistance à haut niveau à la majorité des β -lactamines
- Pas de conséquence connue en clinique	!	- Sélection de mutant résistant et échec thérapeutique

3 - 1 - Classification des β -lactamases (35)

Sur la base des diverses données biochimiques, incluant la structure primaire, l'ensemble des β -lactamases peut se diviser en quatre classes:

3- 1- 1 - La classe A

Concerne:

1) Les β -lactamases plasmidiques à caractère penicillinasés des bacilles à Gram négatif on y retrouve principalement les enzymes de type TEM, premières lettres du nom d'un malade hospitalisé en 1965 à l'hôpital d'Athènes. Actuellement on distingue les TEM 1 et TEM 2 qui se différencient par un seul acide aminé. Un peu plus tard, vers 1970, Pitton et Sawai démontrent la multiplicité de ce type d'enzymes. Le type PIT 2 se retrouve fréquemment chez Klebsiella pneumoniae. Dans le cas de ces β -lactamases, l'information est souvent codée par divers plasmides, d'où la grande diffusion de certaines enzymes.

2) Les pénicillinasés plasmidiques de Staphylococcus aureus.

3) Les pénicillinasés chromosomiques comme celles de Klebsiella pneumoniae.

4) Certaines enzymes un peu particulières, car mal connues, comme celles de Branhamella catarrhalis.

En outre, il semble que toutes les nouvelles enzymes plasmidiques actives sur les cephalosporines de troisième génération fassent partie de la classe A. C'est en particulier le cas de la β -lactamase SHV-2, détectée en 1983. Les études biochimiques et les données d'hybridation montrent que cette enzyme est reliée étroitement à une enzyme fréquemment retrouvée chez Klebsiella pneumoniae: PIT 2 (35). CTX est un autre exemple plus récent. Cette nouvelle sous-classe de β -lactamase est en plein développement.

3 - 1 - 2 - La classe B

Qui comprend peu de représentants sont des metalloprotéines. Les enzymes de cette classe ne semble pas avoir d'incidence en clinique (35).

3 - 1 - 3 - La classe C

Concerne les cephalosporinases chromosomiques retrouvées particulièrement chez Enterobacter, Serratia, Proteus indole +, Pseudomonas aeruginosa. Pour ces espèces bactériennes, ces β -lactamases jouent un rôle important dans la résistance aux cephalosporines de troisième génération.

3 - 1 - 4 - La classe D

Est celle de certaines pénicillinases plasmidiques particulières ayant une activité prononcée pour l'oxacilline et ses dérivés (oxacillinase) (35).

3 - 2 - Mécanisme de résistance enzymatique des staphylococcus aureus aux β -lactamases (26)

Quatre types de β -lactamase (A,B,C,D) ont été décrits chez Staphylococcus aureus, dont les gènes sont le plus souvent portés par les plasmides. Elles sont généralement inductibles (leur production est accrue en présence de faible concentration de certaines β -lactamines comme la pénicilline G), plus rarement constitutive (leur production est d'emblée maximale).

Contrairement aux bactéries à Gram négatif, l'absence des membranes externes chez les staphylocoques explique que ces β -lactamases synthétisées dans le cytoplasme soit excrétées dans le milieu extérieur ou elles hydrolysent différentes β -lactamines: pénicilline G, ampicilline et ses dérivés, carbénicilline, azlocilline, pipéracilline et apalcilline. Ces β -lactamases ne détruisent pas les pénicillines du groupe M (méticilline, oxacilline et ses dérivés) les cephalosporines en général et certaines nouvelles molécules comme l'imipénème.

Des inhibiteurs des β -lactamases tels que l'acide clavulanique et le sulbactam capable d'inhiber ces différentes β -lactamases permettent en association la protection des composés normalement hydrolysés. C'est au début des années 1960 que les premières souches de Staphylococcus aureus résistantes à la méticilline (SARM) ont été observées en Angleterre puis en France. La particularité de ce type de résistance est liée à son expression "hétérogène". Ceci veut dire que seule une fraction de la population est capable d'exprimer la résistance: en moyenne, une bactérie sur dix mille à un million exprime la résistance. L'efficacité des β -lactamines sur les staphylocoques dorés est liée à leur capacité à se fixer aux protéines de liaison de la pénicilline (PLP). Ce sont des enzymes de la membrane cytoplasmique responsables de la synthèse du peptidoglycane. Dans les SARM, la résistance à la méticilline est due à la synthèse d'une nouvelle PLP appelée 2a pour laquelle les β -lactamines n'auraient qu'une faible affinité (26). La synthèse de la PLP 2a serait inductible, expliquant ainsi les caractères plus ou moins hétérogène de la résistance.

3 - 3 - Enterobactéries et β -lactamines

Ces espèces bactériennes produisent tout comme les autres bacilles Gram- des β -lactamases qui s'accumulent dans l'espace périplasmique empêchant ainsi la β -lactamine d'agir à une concentration létale.

La famille des entérobactéries réunit des espèces différentes les unes des autres par leur comportement vis à vis des β -lactamines. Classiquement, le comportement d'une bactérie vis à vis d'une β -lactamine dépend au moins de trois facteurs tout d'abord, la perméabilité qui conditionne la pénétration de l'antibiotique, ensuite la production de β -lactamase pouvant éventuellement inactiver l'antibiotique et enfin, l'affinité de l'antibiotique pour ses protéines cibles (31).

La détermination du comportement de chaque souche vis à vis d'un ensemble de β -lactamines considérées simultanément (phénotype de résistance) permet souvent d'identifier le ou les facteurs qui sont impliqués. Ces facteurs peuvent être naturels, c'est à dire caractéristiques d'une espèce et donc présents chez toutes les souches sauvages de cette espèce, ou être acquis, c'est à dire présents chez certaines souches ayant subi une modification génétique (plasmide ou mutation). C'est pourquoi il faut bien distinguer pour chaque espèce d'une part les phénotypes sauvages et d'autre part les phénotypes "résistants" c'est à dire comportant les caractères acquis de résistance (31).

La connaissance de ces phénotypes (images typiques, concentrations minimales inhibitrices ou CMI, résistance croisée, fréquence) est indispensable pour sélectionner les β -lactamines à étudier en routine pour contrôler l'identification des souches et pour aider aux choix thérapeutiques.

3 - 3 - 1 - Phenotypes sauvages

Les phenotypes habituellement observés peuvent être repartis en quatre groupes:

- Groupe 1: Espèces sensibles aux sept groupes de β -lactamine. C'est le cas d'Escherichia coli, de Proteus mirabilis, Salmonella et Shigella dont les comportements sont très voisins. Ces espèces ne produisent pas naturellement de β -lactamases à un niveau détectable par les techniques usuelles. (31)

- Groupe 2: Espèces naturellement résistantes aux aminopenicillines et aux carboxypenicillines mais sensibles aux autres groupes de β -lactamines. C'est le cas de Klebsiella pneumoniae, de Klebsiella oxytoca. Ce phenotype sauvage que l'on peut aussi appeler phenotype "penicillinase bas niveau" est déterminée par la production naturelle, constitutive et à bas niveau, d'une β -lactamase chromosomique à large spectre inactivant les penicillines et les cephalosporines.

- Groupe 3: Espèces résistantes aux aminopenicillines et aux cephalosporines de première génération mais sensible aux carboxypenicillines: c'est le cas des Enterobacters, des Proteus indole +, de Providencia stuartii, de Serratia marcescens et de Citrobacter freundii. Ce phenotype sauvage appelé phenotype "cephalosporinase bas niveau" est déterminé par la production naturelle et à bas niveau de β -lactamases chromosomiques inactivant surtout les cephalosporines et donc appelées cephalosporinases. Ces espèces sont sensibles aux ureidopenicillines et aux cephalosporines "de troisième génération" (31).

- Groupe 4: Espèces résistantes aux aminopenicillines aux carboxypenicillines et aux cephalosporines de première génération. C'est généralement le cas de Yersinia enterocolitica qui est également résistante à bas niveau à la cefoxitine mais en revanche sensible aux ureidopenicillines et aux autres cephalosporines. Ce phenotype très particulier est déterminé par la production naturelle de deux β -lactamases chromosomiques, l'une inductible à activité cephalosporinase et l'autre constitutive à faible activité penicillinase.

3 - 3 - 2 - Phenotypes résistants

Chez les enterobactéries les phenotypes résistants les plus fréquemment rencontrés en routine sont ceux caractérisés par une très forte diminution de l'activité des penicillines déterminée par la production de penicillinase de nature variable, vraisemblablement plasmidiques. Plus rares sont les phenotypes caractérisés par une forte diminution de l'activité des cephalosporines, y compris de celles connues par leur stabilité vis à vis des penicillinases comme la cefoxitine, le cefotaxime ou le latamoxef.

- Espèce du groupe 1: Le phénotype de résistance aux penicillines que l'on peut appeler phénotype "penicillinase de haut niveau" se caractérise d'abord par la résistance aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines. Sur de telles souches, l'acide clavulanique redonne en partie son activité à l'amoxicilline en limitant son inactivation par les penicillinases. Chez Escherichia coli le phénotype de résistance aux céphalosporines, appelé phénotype "céphalosporinase" se caractérise par la résistance à la céphalotine, mais aussi à l'ampicilline même en présence d'acide clavulanique. Les souches présentant ce phénotype sont aussi le plus souvent résistantes à la céfoxitine mais restent sensible malgré une réduction de leur activité aux carboxypénicillines et aux ureidopénicillines.

- Espèces du groupe 2: Elles sont naturellement résistantes à bas niveau aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines. Le phénotype penicillinase haut niveau se caractérise par une forte augmentation du niveau de résistance à ces penicillines.

- Espèces du groupe 3: Elles sont naturellement résistantes au moins aux aminopénicillines et aux céphalosporines de "première génération". Le phénotype penicillinase haut niveau se caractérise essentiellement par la résistance aux carboxypénicillines. Les souches présentant ce phénotype restent en revanche sensibles aux céphalosporines de troisième génération et ont le même comportement vis à vis de la céfoxitine que les souches sauvages correspondantes (par exemple: Serratia marcesens et Providencia stuartii).

Des souches d'Enterobacter cloacae, de Citrobacter freundii, de Serratia marcesens et Proteus morganii résistantes aux céphalosporines de "troisième génération" (notamment à celles du groupe cefotaxime) sont parfois isolées en milieu hospitalier.

Le mécanisme déterminant ces phénotypes dépend lui aussi des espèces. Chez Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, et Proteus morganii, il s'agit le plus souvent d'une mutation entraînant une très forte production de céphalosporinase chromosomique d'où la dénomination habituelle de phénotypes "céphalosporinase haut niveau".

3 - 4 - Mécanismes de résistance chez Pseudomonas aeruginosa

Trois type de mécanismes:

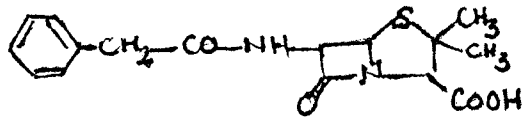
- Une mauvaise diffusion des β -lactamines à travers la paroi bactérienne. Il existe alors une perméabilité diminuée entraînant un ralentissement du flux d'antibiotique au niveau des sites actifs dans la membrane cytoplasmique.

- L'inactivation enzymatique d'amplitude variable selon les β -lactamines et les β -lactamases dans l'espace périplasmique.

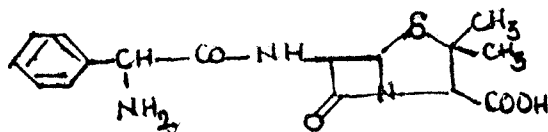
- Modification de la cible de l'antibiotique (protéine de fixation de la penicilline) dans ce cas la β -lactamine présentera un moins bon "chimiotactisme" pour celle-ci. On parle de résistance par modification d'affinité.

V - STRUCTURES DES ANTIBIOTIQUES ETUDIÉS

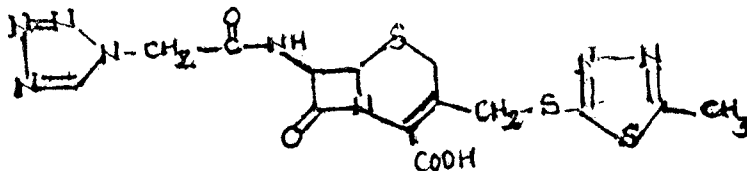
- Penicilline G



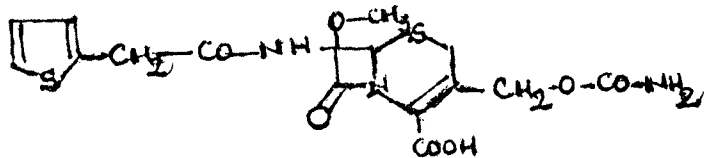
- Ampicilline



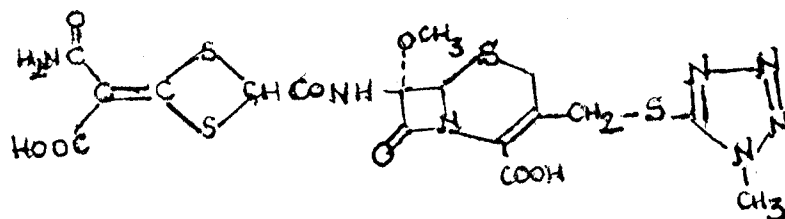
- Cefazoline



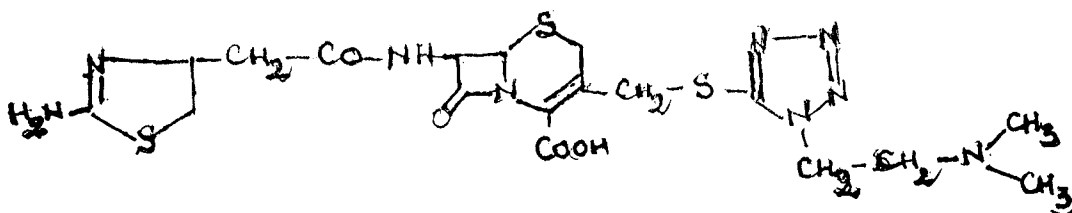
- Cefoxitine



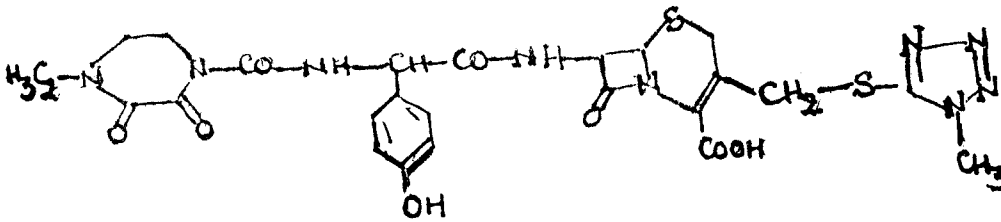
- Cefotétan



- Cefotiam



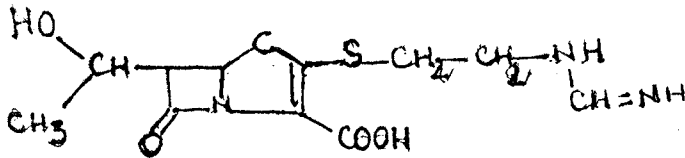
- Cefopérazone



- Imipénème

L'imipénème a un spectre large et présente une grande stabilité visà vis des β -lactamases, notamment en raison de la présence d'un groupement hydroxyéthyl.

Cependant il est métabolisé par une enzyme renale, la déhydropeptidase 1, localisée sur la bordure en brosse des cellules du tubule proximal; c'est pourquoi l'obtention de taux urinaires élevés nécessite l'administration simultanée d'un inhibiteur de cette enzyme, la cilastatine, dans le rapport 1/1.
(17)



DEUXIEME PARTIE: MATERIELS ET METHODES

DEUXIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODES

I - SOUCHES BACTERIENNES ETUDIEES

Ce travail a été effectué sur les souches bactériennes isolées dans le service de bactériologie de l'institut national de recherche en santé publique (INRSP).

Les souches bactériennes sont ainsi réparties comme suite:

- Staphylococcus aureus: 40
- Streptocoques (D et B): 43
- Escherichia coli: 100
- Enterobacter: 17
- Proteus mirabilis: 30
- Proteus indole + (vulgaris, rettgeri, morgani): 10
- Klebsiella: 40
- Salmonella typhi: 11
- Shigella (dysenteriae, flexnerri, boydi): 8
- Citrobacter : 10
- Serratia marcesens: 6
- Pseudomonas aeruginosa: 20
- Vibrio cholerae, eltor, ogawa: 15
- Providencia stuartii: 4
- Acinetobacter: 9

Les différentes souches que nous possédons ont été testées dans les mêmes conditions que les souches de références suivantes

- Staphylocoque 7625
- Providencia C22S
- Escherichia coli 7624
- Pseudomonas aeruginosa 76110
- SCQ: Souches du système de contrôle de qualité (OMS)

I - 1 - Nomenclature des souches:

Nous avons designé les souches par un code portant les éléments suivants:

- Premier élément: abréviation du nom du genre
- Deuxième élément: numéro d'ordre de la souche
- Troisième élément: nature du prélèvement
- Quatrième élément: année d'isolement de la souche
- Cinquième élément: abréviation du nom de l'espèce

Ainsi, on notera:

U pour urine
C pour crachat
CO pour coproculture
HE pour hemoculture
P pour pus
P.U pour prélèvement urétral
FV pour frottis vaginaux
PG pour prélèvement de gorge
L.G pour lait gitana
EC pour Escherichia coli
STP pour Streptocoque
STA pour Staphylocoque
KLP pour Klebsiella pneumoniae
SE pour Serratia
PV pour Proteus vulgaris
PR pour Proteus rettgeri
PM pour Proteus mirabilis
PMO pour Proteus morgani
VC pour Vibrion cholérique
KLOZ pour Klebsiella ozonae
KLOX pour Klebsiella oxytoca
SA pour Salmonella
PA pour Pseudomonas aeruginosa
E pour enterobacter
ECL pour Enterobacter cloacae
EAE pour Enterobacter aerogenes
CD pour Citrobacter diversus
SH pour Shigella
DY pour dysenteriae
FL pour flexnerri
BY pour boydii
PVS pour Providencia stuartii
AC pour Acinetobacter colcacoeticus
CF pour Citrobacter freundii

I - 2 - Repartition des souches aux tests

Les différentes souches étudiées proviennent de différents prélèvements faits dans le service de bactériologie de l'INRSP. Le test est fait sur des bactéries pures.

- Méthode de purification des souches

Les bacilles Gram négatifs et le staphylocoque sont ensemencés en bouillon ordinaire, et streptocoque en bouillon VF ou biostreptosel, les vibrions en eau peptonée alcaline. Les bouillons ensemencés sont mis en incubation à 37°C pendant 24 heures. Les cultures ainsi obtenues sont reisolées suivant les cas: sur Drigalski et gelose ordinaire cas des bacilles Gram négatifs, sur du Chapman cas des staphylocoques, gelose ordinaire et gelose au sang pour streptocoque, gelose alcaline biliée pour les vibrions de façon à vérifier la pureté des souches.

L'identification des souches pures est alors faite: en ensemencant une colonie isolée sur galérie Pasteur ou gamme api 20 E, grâce aux caractères morphologiques biochimiques et si nécessaire antigénique des souches. Les souches ainsi purifiées, identifiées sont utilisées, pour la détermination de la CMI.

I - 3 - Liste des souches étudiées

- Les différentes souches de staphylocoques:

Sta 1	PG 89	Sta 21	He 89
Sta 2	P 89	Sta 22	P 84
Sta 3	LP 89	Sta 23	P 89
Sta 4	P 89	Sta 25	U 89
Sta 5	P 89	Sta 26	P 89
Sta 6	Fv 25	Sta 27	P 84
Sta 7	Ps 89	Sta 28	P 89
Sta 8	Fv 89	Sta 29	P 89
Sta 9	P 89	Sta 30	U 89
Sta 10	Co 89	Sta 31	He 89
Sta 11	Co 89	Sta 32	P 89
Sta 12	7625	Sta 33	P 89
Sta 13	Co 86	Sta 34	U 89
Sta 14	P 84	Sta 35	P 89
Sta 15	Fv 89	Sta 36	U 89
Sta 16	P 89	Sta 37	Fv 84
Sta 17	Fv 89	Sta 38	P 89
Sta 18	Fv 89	Sta 39	Fv 88
Sta 19	P.G 89	Sta 40	U 89
Sta 20	P 88		

Les différentes souches de streptocoques

Strepto 1	Fv 89	Strepto 23	Fv 88
Strepto 2	Fv 89	Strepto 24	U 89
Strepto 3	Fv 89	Strepto 25	Fv 89
Strepto 4	Fv 89	Strepto 26	Fv 89
Strepto 5	Fv 89	Strepto 27	U 89
Strepto 6	Fv 89	Strepto 28	U 89
Strepto 7	Fv 89	Strepto 29	Fv 89
Strepto 8	Fv 89	Strepto 30	Fv 89
Strepto 9	Fv 89	Strepto 31	Fv 89
Strepto 10	Fv 89	Strepto 32	U 89
Strepto 11	Fv 89	Strepto 33	Fv 89
Strepto 12	Fv 89	Strepto 34	Fv 89
Strepto 13	Fv 89	Strepto 35	Fv 89
Strepto 14	Fv 89	Strepto 36	Fv 89
Strepto 15	Fv 89	Strepto 37	Fv 89
Strepto 16	Fv 89	Strepto 38	Fv 89
Strepto 17	Fv 89	Strepto 39	Fv 89
Strepto 18	Fv 89	Strepto 40	Fv 89
Strepto 19	Fv 89	Strepto 41	Fv 89
Strepto 20	Fv 89	Strepto 42	LP 89
Strepto 21	Fv 89	Strepto 43	Fv 89
Strepto 22	Fv 89		

Les différentes souches de Klebsiella

KL 1	Fv 89	KL 21	U 89
KL 2	U 89	KL 22	U 89
KL 3	Fv 89	KL 23	Fv 89
KL 4	Fv 89	KL 24	Fv 89
KL 5	Fv 89	KL 25	Fv 89
KL 6	Fv 86	KL 26	U 88
KL 7	Fv 89	KL 27	Fv 89
KL 8	Fv 89	KL 28	U 86
KL 9	U 89	KL 29	U 89
KL 10	U 89	KL 30	U 25
KL 11	U 88	KL 31	U E. Puits 85
KL 12	Fv 89	KL 32	U 89
KL 13	U 89	KL 33	U 89
KL 14	C 88	KL 34	U 89
KL 15	Fv 87	KL 35	Fv 89
KL 16	P 89	KL 36	U 89
KL 17	Fv 89	KL 37	Fv 89
KL 18	U 89	KL 38	U 89
KL 19	U 89	KL 39	U 89
KL 20	Fv 88	KL 40	U 88

Les différentes souches de Salmonelles

Sa 1	He 88	Sa 4	S.C.Q 88	Sa 8	He 89
Sa 2	He 84	Sa 5	Co 89	Sa 9	Co 89
Sa 3	Co 84	Sa 6	U 86	Sa 10	Co 87
		Sa 7	Co 89	Sa 11	He 86

Les différentes souches Shigelles

Sh 1	Co 88	Sh 5	Co 89
Sh 2	Co 89	Sh 6	Co 89
Sh 3	Co 87	Sh 7	Co 89
Sh 4	S. C.Q 87	Sh 8	Co 89

Les différentes souches de Providencia

PV 1	He 86
PV 2	SR C22 S
PV 3	SCQ 87
PV 4	P 88

Les différentes souches d'Acinetobacter:

Ac 1	U 85	Ac 5	Fv 85
Ac 2	Fv 86	Ac 7	P 84
Ac 3	Fv 85	Ac 8	Fv 85
Ac 4	He Belgique 86	Ac 9	S.C.Q 88

Les différentes souches de vibrions

Vc 1	Co 88	Vc 9	Co 85
Vc 2	Co 85	Vc 10	Co 85
Vc 3	Co 85	Vc 11	Co 85
Vc 4	Co 85	Vc 12	Co 85
Vc 5	Co 85	Vc 13	Co 85
Vc 6	Co 85	Vc 14	Co 85
Vc 7	eau 85	Vc 15	Co 85
Vc 8	Co 87		

Les différentes souches d'Enterobacter

E 1	U 89	E 9	Fv 89
E 2	U 89	E 10	U 89
E 3	U 89	E 11	U 89
E 4	U 89	E 12	Fv 89
E 5	Fv 89	E 13	Fv 86
E 6	U 89	E 14	Fv 88
E 7	Fv 89	E 15	U 89
E 8	Fv 89		

Les différentes souches de Citrobacter: diversus

Cd 1	U 89	Cd 6	Fv 86
Cd 2	Fv 89	Cd 7	Fv 88
Cd 3	U 89	Cd 8	FV 88
Cd 4	Fv 86	Cd 9	Fv 89
Cf 5	U 87	Cd 10	Fv 86

Les différentes souches de Proteus

Pr 1	P 89	Pr 15	P 89	Pr 29	U 89
Pr 2	Fv 89	Pr 16	P 89	Pr 30	U 85
Pr 3	U 89	Pr 17	U 86	Pr 31	U 89
Pr 4	Fv 89	Pr 18	P 89	Pr 32	Fv 89
Pr 5	U 89	Pr 19	Fv 89	Pr 33	P 86
Pr 6	U 89	Pr 20	U 89	Pr 34	U 85
Pr 7	P 89	Pr 21	U 88	Pr 35	U 89
Pr 8	P 89	Pr 22	U 87	Pr 36	U 89
Pr 9	Fv 86	Pr 23	P 88	Pr 37	U 89
Pr 10	U 89	Pr 24	Fv 87	Pr 38	U 87
Pr 11	U 89	Pr 25	P 86	Pr 39	U 90
Pr 12	SCQ 86	Pr 26	P 89	Pr 40	U 90
Pr 13	P 89	Pr 27	Fv 88		
Pr 14	P 89	Pr 28	U 89		

Les différentes souches de Serratia

SCQ 1
Se 2 U 89
Se 3 eau 85
Se 4 U 87
Se 5 Fv 88
Se 6 Fv 88

Les différentes souches de Pseudomonas aeruginosa

Pa 1	U 89	Pa 11	P 89
Pa 2	U 89	Pa 12	P 89
Pa 3	P 88	Pa 13	SR 76110
Pa 4	P 89	Pa 14	U 88
Pa 5	U 89	Pa 15	U 89
Pa 6	U 89	Pa 16	P 89
Pa 7	U 88	Pa 17	P 88
Pa 8	P 88	Pa 18	P 89
Pa 9	P 89	Pa 19	U 88
Pa 10	U 88	Pa 20	P 90

Les différentes souches d'Escherichia coli

Ec 1	U 88	Ec 21	U 88	Ec 41	Co 85	Ec 61	U 89	Ec 81	U 86
Ec 2	LG 86	Ec 22	Fv 86	Ec 42	U 86	Ec 62	Co 88	Ec 82	U 89
Ec 3	U 88	Ec 23	P 89	Ec 43	U 85	Ec 63	U 84	Ec 83	Fv 89
Ec 4	U 83	Ec 24	Co 89	Ec 44	U 85	Ec 64	U 88	Ec 84	U 88
Ec 5	U 88	Ec 25	U 86	Ec 45	Co 85	Ec 65	Co 85	Ec 85	U 86
Ec 6	U 88	Ec 26	U 85	Ec 46	U 85	Ec 66	Fv 86	Ec 86	Fv 86
Ec 7	Fv 86	Ec 27	U 88	Ec 47	U 87	Ec 67	Fv 88	Ec 87	U 88
Ec 8	U 88	Ec 28	Fv 84	Ec 48	U 85	Ec 68	U 85	Ec 88	U 89
Ec 9	U 85	Ec 29	U 87	Ec 49	U 85	Ec 69	U 88	Ec 89	U 88
Ec 10	U 85	Ec 30	U 85	Ec 50	Fv 87	Ec 70	Fv 88	Ec 90	U 89
Ec 11	U 88	Ec 31	U 85	Ec 51	U 85	Ec 71	U 88	Ec 91	U 89
Ec 12	U 88	Ec 32	U 85	Ec 52	Fv 86	Ec 72	Fv 89	Ec 92	U 89
Ec 13	U 86	Ec 33	Co 87	Ec 53	U 85	Ec 73	Fv 85	Ec 93	Fv 88
Ec 14	U 88	Ec 34	U 85	Ec 54	U 88	Ec 74	U 88	Ec 94	U 89
Ec 15	U 88	Ec 35	U 86	Ec 55	U 86	Ec 75	Fv 88	Ec 95	U 89
Ec 16	U 88	Ec 36	Fv 87	Ec 56	U 89	Ec 76	Fv 89	Ec 96	Fv 89
Ec 17	SR7624	Ec 37	Fv 86	Ec 57	U 84	Ec 77	U 88	Ec 97	U 88
Ec 18	Fv 87	Ec 38	U 87	Ec 58	U 85	Ec 78	U 88	Ec 98	Fv 89
Ec 19	Fv 85	Ec 39	U 88	Ec 59	U 89	Ec 79	Fv 89	Ec 99	Fv 89
Ec 20	Fv 85	Ec 40	Fv 88	Ec 60	U 88	Ec 80	Fv 86	Ec 100	U 89

II - Techniques d'étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques

1) - Définition de la CMI:

La concentration minima inhibitrice est la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber toute culture visible de la souche étudiée.

2) - Détermination de la CMI par la méthode de dilution en gelose:

- On prépare une solution d'antibiotique dosée à 2000 u ou mg/l.

- A partir de cette solution on prépare la gamme de dilution comme il est indiqué dans le tableau n°3 .

a) - Préparation des boîtes de gelose contenant l'antibiotique:

- On fait fondre 15 grands culots de 18 ml de gelose MUELLER HINTON, on les laisse refroidir vers 50°C.

- On porte alors respectivement dans 14 d'entre eux 2 ml des différentes dilutions de l'antibiotique (en commençant par la plus grande).

- Une boîte témoin sera préparée avec 2 ml d'eau distillée sans antibiotique.

- On agite bien l'antibiotique et la gelose à l'aide d'un agitateur de type vortex, puis on coule en boîte de petri.

- On fait sécher les geloses à l'étuve avant l'ensemencement.

b) - Ensemencement:

On part de culture en bouillon de 18 - 24 heures d'une souche de référence (CMI connue) et des souches à étudier. Ces différentes cultures sont diluées au 1/1000 en eau physiologique en opérant de façon précise à la pipette graduée, soit grossièrement en portant le contenu d'une anse bactériologique de 2 mm de diamètre dans 10 ml d'eau distillée.

L'ensemencement des différentes souches se fait à partir de ces dilutions au 1/1000, sur chaque boîte de la gamme et sur la boîte témoin à l'aide d'un ensementeur multiple de type steer.

Les boîtes ainsi ensemencées sont portées à l'étuve à 37°C jusqu'au lendemain.

c) - Lecture:

On note alors la première concentration qui inhibe complètement la croissance.

III - Directives pour la preparation des series de dilutions

Tableau n°3: à partir d'une solution à 2000 unités ou microgramme par millilitre

6,4 ml 2000 U/mcg par ml + 3,6 ml solvant stérile		Dilution obtenue U ou mcg/ml	C. finale U ou mcg/ml
		1280	128
2ml	1280 U/mcg/ml+2ml solvant	640	64
1ml	" " +3" "	320	32
0,5	" " +3,5 "	160	16
0,5	" " +7,5 "	80	8
2ml	80 U/mcg/ml+2ml solvant	40	4
1ml	" " +3" "	20	2
0,5	" " +3,5 "	10	1
0,5	" " +7,5 "	5	0,5
2ml	5 U/mcg/ml+2ml solvant	2,5	0,5
1ml	" " +3" "	1,25	0,125
0,5	" " +3,5 "	0,63	0,063
0,5	" " +7,5 "	0,32	0,032
2ml	0,32 U/mcg/ml+2ml solvant	0,16	0,016

IV - Antibiotiques étudiés:

<u>Dénomination</u>	<u>Sigle</u>
Penicilline G	Peni-G
Ampicilline	AMP
Cefazoline	CFZ
Cefoxitine	CTX
Cefotétan	CTT
Cefotiam	CFT
Cefopérazone	CFP
Imipenème	IMP

TROISIEME PARTIE : RESULTATS

1 -SOUCHES DE STAPHYLOCOQUES

-*--*-**-*-**-*-**-*-**-*-**

No ord.	SOUCHES	Peni G	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP
1	STA1 PG89	64	0,5	4	8	0,5	2	0,125
2	STA2 P89	8	1	4	8	0,5	1	0,125
3	STA3 LP89	32	0,5	2	8	0,5	2	0,125
4	STA4 P89	4	0,25	1	8	0,5	2	0,032
5	STA5 P89	64	0,5	0,5	8	0,5	2	0,063
6	STA6 FV85	32	1	2	8	0,5	1	0,063
7	STA7 PS89	> 128	0,5	4	8	0,5	2	0,125
8	STA8 FV89	64	0,5	1	8	0,25	2	0,125
9	STA9 P89	32	0,25	2	8	0,5	2	0,125
10	STA10 P89	64	0,5	4	8	0,5	2	0,125
11	STA11 C089	> 128	0,5	2	16	0,5	4	0,125
	STA 7625	2	0,25	2	8	0,5	2	0,125
12	STA12 U88	64	2	2	8	0,5	2	0,125
13	STA13 C086	64	2	2	16	1	2	0,063
14	STA14 P84	64	1	2	8	0,5	4	0,016
15	STA15 FV89	32	0,5	4	16	0,5	4	0,063
16	STA16 P89	32	0,5	2	8	0,5	8	0,063
17	STA17 FV89	64	0,5	2	8	1	2	0,063
18	STA18 FV89	32	0,25	4	16	2	8	0,063
19	STA19 PG89	64	0,5	4	32	0,5	4	0,063
20	STA20 P88	32	1	4	8	0,5	8	0,063
21	STA21 HE89	64	1	2	4	0,25	2	0,032
22	STA22 P89	0,25	0,25	2	4	1	2	0,032
23	STA23 P89	32	0,5	2	16	0,25	2	0,063
24	STA24 P89	64	0,5	4	16	0,5	8	0,063
25	STA25 U89	32	0,5	2	8	0,5	4	0,063
26	STA26 P89	> 128	2	4	16	0,5	8	0,016
27	STA27 P84	64	1	2	4	0,5	4	0,016
28	STA28 P89	0,25	0,125	2	16	0,25	2	0,032
29	STA29 P89	64	0,5	4	16	0,5	8	0,063
30	STA30 U89	64	0,5	2	8	0,5	4	0,063
31	STA31 HE89	32	1	2	8	0,5	4	0,016
32	STA32 P89	32	0,5	2	8	0,25	4	0,063
33	STA33 P89	0,25	1	2	4	0,5	8	0,016
34	STA34 U89	32	0,5	2	4	0,5	4	0,016
35	STA35 P86	0,125	1	2	4	1	4	0,063
36	STA36 U89	0,125	0,5	2	8	0,5	4	0,125
37	STA37 FV84	32	0,25	2	16	0,25	4	0,125
38	STA38 P89	64	0,5	4	8	0,5	8	0,25
39	STA39 FV88	32	0,5	4	8	0,5	4	0,125
	STA40 U89	128	0,25	8	8	0,5	8	0,25

Tableau III. Repartition des souches de staphylocoques en fonction de leur CMI

--*--*--*

ATB CMI	PeniG			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,016																			6	6	15
0,032																			4	10	25
0,063																			16	26	65
0,125	2	2	5	2	2	5													12	38	95
0,25	4	6	15	7	10	25							6	6	15				2	40	100
0,5				20	28	70	1	1	2,50				29	35	87,50						
1				8	38	95	2	4	10				4	39	97,50	2	2	5			
2				3	40	100	23	29	72,50				1	40	100	15	17	42,50			
4	1	7	17,50				13	39	97,50	6	6	15				14	31	77,50			
8	1	8	20				1	40	100	23	29	72,50				9	40	100			
16										10	39	97,50									
32	14	22	55							1	40	100									
64	14	36	90																		
128	1	37	92,50																		
>128	3	40	100																		
Ci 50	8<X<32			0,25<X<0,5			1<X<2			4<X<8			0,25<X<0,5			2<X<4			0,032<X<0,063		
Ci 90	X=64			0,5<X<1			2<X<4			8<X<16			0,5<X<1			4<X<8			0,063<X<0,1		

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

FIGURE N° 2

Evolution des pourcentages des staphylocoques inhibés

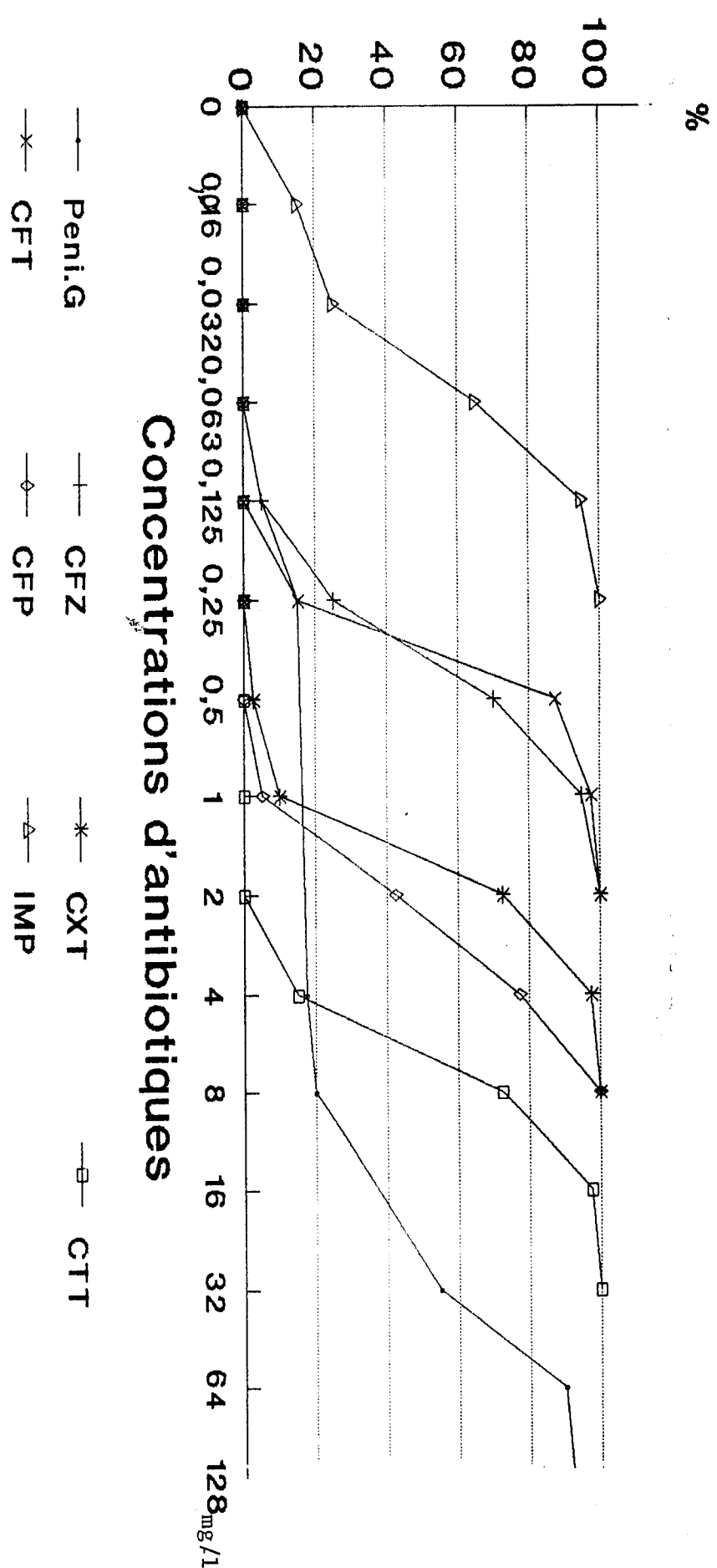


Figure 2: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de Staphylocoques inhibés en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Ainsi, l'imipenème est la plus active, suivie du cefotiam, de la cefazoline de la cefoxitine, de la cefoperazone, du cefotetan et de la penicilline G.

En effet à la concentration 0,25 mg/l, 100% des souches de staphylocoques sont inhibées par l'imipenème.

Le tableau no.III montre qu'à la concentration 1 mg/l, 97,5% des souches sont inhibées par le cefotiam alors qu'à cette même concentration 95% des souches sont inhibées par la cefazoline, 10% inhibées par la cefoxitine.

A la concentration 8 mg/l, 100% des souches sont inhibées par le cefotetan, alors qu'à cette même concentration 20% seulement des souches sont inhibées par la penicilline G.

Ainsi on peut calculer les pourcentages de sensibilité et de résistance.

Les concentrations critiques pour la société Française de microbiologie sont:

- Penicilline G: 0,25 mg/l - 16 mg/l
- Cefazoline: 8 mg/l - 32 mg/l
- Cefoxitine: 8 mg/l - 32 mg/l
- Cefotetan: 4 mg/l - 32 mg/l
- Cefotiam: 4 mg/l - 32 mg/l
- Cefoperazone: 4 mg/l - 32 mg/l
- Imipenème: 4 mg/l - 32 mg/l

Tableau 4. Pourcentages des staphylocoques sensibles, intermediaires et résistantes aux antibiotiques.

ATB	% S. sensibles	% S.intermediaires	% S. résistantes
PeniG	15	5	80
CFZ	100	0	0
CXT	100	0	0
CTT	15	85	0
CFT	100	0	0
CFP	77,50	22,50	0
IMP	100	0	0

S= souches

2 - SOUCHES DE STREPTOCOQUES

**-*-*--*--*--*--*--*--*--*

No ord.	SOUCHES	Peni G	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP	TYPE
1	Stp1 Fv89	4	32	>128	>128	128	64	0,5	D
2	Stp2 Fv89	8	32	>128	>128	128	32	0,5	"
3	Stp3 Fv89	0,5	64	4	64	32	32	0,5	B
4	Stp4 Fv89	4	16	>128	>128	128	64	0,5	D
5	Stp5 Fv89	16	16	>128	>128	128	32	0,5	"
6	Stp6 Fv89	8	16	>128	>128	128	32	0,5	"
7	Stp7 Fv89	8	16	>128	>128	>128	64	0,5	"
8	Stp8 Fv89	4	16	>128	>128	128	32	0,25	"
9	Stp9 U89	4	16	>128	128	128	32	0,25	"
10	Stp10 U89	4	16	>128	>128	128	32	0,5	"
11	Stp11 Fv89	4	16	4	>128	128	32	0,125	"
12	Stp12 Fv89	2	16	8	>128	128	32	0,25	"
13	Stp13 Fv89	1	16	8	128	64	32	0,25	"
14	Stp14 Fv89	2	16	>128	>128	128	32	0,5	"
15	Stp15 Fv89	16	64	>128	>128	128	32	0,5	"
16	Stp16 Fv89	8	16	>128	>128	128	64	0,5	"
17	Stp17 U89	32	32	>128	>128	128	64	1	"
18	Stp18 Fv89	4	8	64	>128	128	32	0,5	"
19	Stp19 Fv89	2	16	>128	>128	128	32	1	"
20	Stp20 Fv88	4	16	4	>128	1	1	0,125	B
21	Stp21 Fv89	4	16	4	>128	1	1	0,25	"
22	Stp22 Fv89	4	32	>128	>128	128	32	0,125	D
23	Stp23 Fv88	4	8	>128	>128	128	32	0,5	D
24	Stp24 U89	1	8	>128	>128	128	32	0,25	D
25	Stp25 Fv89	8	16	>128	>128	128	32	0,25	D
26	Stp26 Fv89	4	16	>128	>128	128	32	0,5	D
27	Stp27 U89	8	16	>128	>128	64	32	0,25	D
28	Stp28 U89	4	16	>128	>128	128	32	0,5	D
29	Stp29 Fv89	4	16	>128	>128	128	64	0,25	D
30	Stp30 Fv89	2	8	>128	>128	64	32	0,5	D
31	Stp31 Fv89	2	8	>128	>128	128	64	0,5	D
32	Stp32 U89	4	16	>128	>128	>128	64	0,25	D
33	Stp33 Fv88	4	16	>128	>128	128	32	0,25	D
34	Stp34 Fv89	2	8	>128	>128	128	32	0,5	D
35	Stp35 Fv88	1	8	>128	>128	128	32	0,5	D
36	Stp36 Fv88	4	32	>128	>128	128	32	1	D
37	Stp37 Fv89	2	16	>128	>128	128	64	1	D
38	Stp38 Fv89	2	16	>128	>128	128	64	0,25	D
39	Stp39 Fv89	1	16	>128	>128	128	64	0,25	D
40	Stp40 Fv89	4	32	>128	>128	>128	64	0,5	D
41	Stp41 Fv89	4	32	>128	>128	>128	64	0,5	D
42	Stp42 Lp89	2	8	>128	>128	128	32	0,25	D
43	Stp43 Fv89	0,25	0,25	2	>128	64	16	0,063	D
	Staph7524	2	0,25	2	8	0,5	8	0,25	

Tableau NO.5: Repartition des souches de streptocoques en fonction de leur CMI

ATB CMI	PeniG			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,016																			4	4	2,32
0,032																			14	18	9,30
0,063																			21	39	90,69
0,125													2	2	4,65	2	2	4,65	4	43	100
0,25	1	1	2,32	1	1	2,32															
0,5	1	2	4,65																		
1	4	6	6,97																		
2	9	15	34,8				1	1	2,32												
4	19	34	79,06				4	5	11,62												
8	6	40	93,92	8	9	20,93	2	7	16,27												
16	2	42	97,67	25	34	79,06									1	3	6,97				
32	1	43	100	7	41	95,34							1	3	6,97	27	30	69,76			
64				2	43	100	1	8	18,6	1	1	2,32	4	7	16,27	13	43	100			
128										2	3	6,97	32	39	90,6						
>128							35	43	100	40	43	100	4	43	100						
Ci 50	2<x<4			8<x<16			64<x<=128			x<=128			64<x<128			16<x<32			0,25<x<0,5		
Ci 90	2<x<4			8<x<16			x>128			x>128			x<=128			32<x<64			0,25<x<0,5		

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages des Streptocoques inhibés

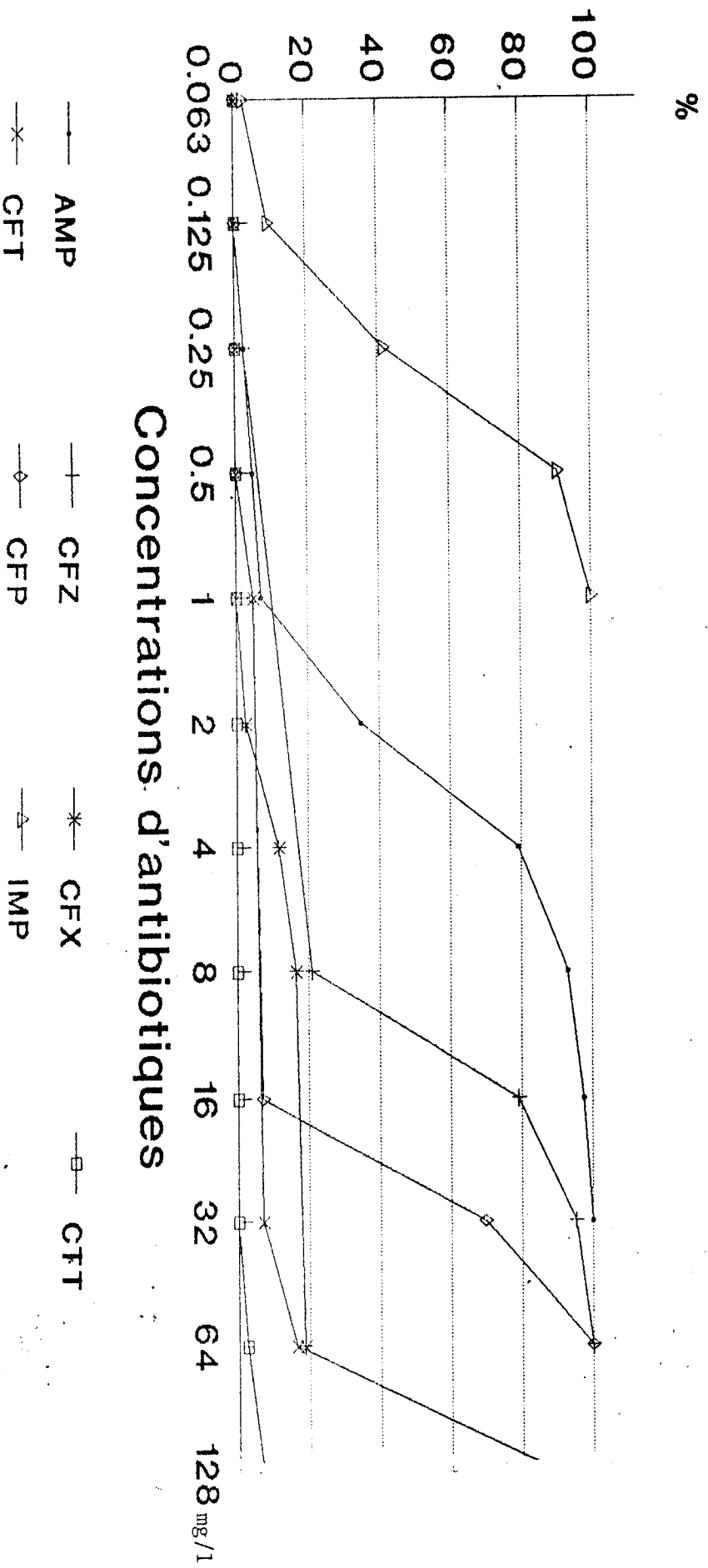


Figure n°3: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages des streptocoques inhibés en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Ces courbes permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité sur les souches de streptocoques (type D et B).

Ainsi l'imipenème est la plus active suivie de la penicilline G de la cefazoline, de la cefoperazone, la cefoxitine, du cefotiam, et du cefotetan.

Le tableau no5 montre qu'à la concentration 1 mg/l, 100% des souches de streptocoques sont inhibées par l'imipenème alors qu'il n'y a que 6,97% des souches qui sont inhibées par la penicilline G à cette concentration.

A la concentration 32 mg/l, 100% des souches de streptocoques sont inhibées par la penicilline G, alors qu'il y a 95,34% qui sont inhibées par la cefazoline, 69,76% inhibées par la cefoperazone, près de 18,6% par la cefoxitine, 6,97 par le cefotiam toujours à cette même concentration.

En se référant sur les données de la société Française de microbiologie, concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages des souches sensibles, intermediaires, et résistantes.

Tableau no 6. Pourcentages des streptocoques sensibles, intermédiaires et résistantes aux antibiotiques.

ATB %	% S. sensibles	% S. intermediaires	% S. résistantes
Peni.G	2,32	95,34	2,33
CFZ	20,93	74,41	4,65
CXT	16,27	0	83,72
CTT	0	0	100
CFT	16,50	0	95,34
CFP	16,27	67,44	27,90
IMP	100	0	0

3 -Souches d'Escherichia coli

--*-*-*-*-*-*

No. ordre	Souches	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP
1	E.C1 U 88	8	2	2	0,25	0,063	0,12	0,032
2	E.C2 LG 86	4	2	2	0,125	0,125	0,12	0,032
3	E.C3 U 88	4	4	2	0,25	0,063	0,12	0,063
4	E.C4 U 83	4	8	4	0,25	0,125	0,12	0,125
5	E.C5 U 88	4	8	2	0,125	0,125	0,12	0,063
6	E.C6 U 88	64	16	4	0,125	0,125	0,12	0,063
7	E.C7 Fv 86	32	16	4	0,125	0,125	0,12	0,125
8	E.C8 U 88	4	8	4	0,125	0,063	0,12	0,125
9	E.C9 U 85	8	16	4	0,125	0,063	0,03	0,063
10	E.C10 U 85	2	4	4	0,125	0,125	0,06	0,063
11	E.C11 U 88	64	32	1	0,125	0,125	0,06	0,125
12	E.C12 U 89	>128	>128	16	0,125	0,063	0,12	0,125
13	E.C13 U 85	4	4	1	0,032	0,125	0,06	0,063
14	E.C14 U 88	4	4	2	0,125	0,125	0,12	0,063
15	E.C15 U 88	16	4	2	0,125	0,125	0,12	0,125
16	E.C16 U 88	16	8	4	0,125	0,125	0,25	0,063
17	E.C7624	4	4	2	0,063	0,063	0,12	0,032
18	E.C18 Fv87	4	2	1	0,125	0,125	0,12	0,125
19	E.C19 Fv 85	32	4	1	0,125	0,125	0,12	0,25
20	E.C20 Fv85	8	2	0,5	0,125	0,125	0,12	0,063
21	E.C21 Fv 88	2	2	1	0,125	0,063	0,06	0,063
22	E.C22 P 89	128	32	2	0,125	0,125	0,12	0,125
23	E.C23 P 89	128	32	2	0,125	0,125	0,06	0,063
24	E.C24 Co 89	64	32	2	0,125	0,125	0,25	0,125
25	E.C25 U 86	>128	>128	2	0,125	0,125	0,12	0,125
26	E.C26 U 85	32	16	0,5	0,032	0,016	0,06	0,016
27	E.C27 U 88	64	16	1	0,063	0,125	0,12	0,063
28	E.C28 Fv84	>128	32	2	0,25	0,25	0,25	0,125
29	E.C29 U87	64	32	2	0,032	0,063	0,06	0,016
30	E.C30 U 85	16	8	1	0,063	0,063	0,06	0,032
31	E.C31 U 85	16	8	4	0,125	0,125	0,25	0,125
32	E.C32 U 85	8	4	4	0,125	0,063	0,12	0,125
33	E.C33 Co 87	32	16	4	0,125	0,125	0,12	0,063
34	E.C34 U 85	32	32	4	0,125	0,125	0,25	0,125
35	E.C35 U86	16	32	4	0,125	0,125	0,12	0,125
36	E.C36 Fv 87	4	8	2	0,125	0,032	0,03	0,032
37	E.C37 Fv 86	32	16	4	0,125	0,125	0,12	0,125
38	E.C38 U 87	16	2	1	0,125	0,063	0,03	0,063
39	E.C39 U 87	8	4	2	0,25	0,063	0,12	0,063
40	E.C40 Fv 88	>128	16	4	0,125	0,25	0,06	0,063
41	E.C41 Co 85	32	16	4	0,25	0,125	0,12	0,125
42	E.C42 U 85	>128	32	4	0,25	0,125	0,12	0,125
43	E.C43 U85	32	4	4	0,125	0,063	0,12	0,125
44	E.C44 U 85	8	16	4	0,125	0,125	0,06	0,125
45	E.C45 Co 85	>128	32	4	0,125	0,125	0,12	0,125

Souches d'Escherichia coli (suite)

--*-*-*-*-*-*-*-*-*-*

No. ordre	Souches	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IHP
46	E.C46 U 85	32	16	4	0,125	0,063	0,125	0,125
47	E.C47 U 87	128	32	4	0,125	0,063	0,125	0,063
48	E.C48 U85	>128	64	4	0,125	0,063	0,125	0,063
49	E.C49 U85	>128	64	4	0,063	0,125	0,125	0,125
50	E.C50 Fv 87	>128	16	4	0,125	0,063	0,125	0,125
51	E.C51 U85	128	16	4	0,125	0,125	0,063	0,125
52	E.C52 Fv 86	64	16	4	0,032	0,032	0,063	0,125
53	E.C53 U 85	32	4	4	0,063	0,032	0,063	0,125
54	E.C54 U88	32	8	1	0,125	0,125	0,25	0,063
55	E.C55 U86	16	2	2	0,125	0,125	0,063	0,125
56	E.C56 U89	32	4	2	0,125	0,125	0,125	0,125
57	E.C57 U 84	16	8	8	0,125	0,25	0,125	0,125
58	E.C58 U 85	16	8	8	0,125	0,25	0,125	0,125
59	E.C59 U89	32	8	4	0,063	0,032	0,125	0,125
60	E.C60 U 88	32	8	4	0,125	0,125	0,25	0,125
61	E.C61 U 89	16	8	8	0,125	0,063	0,125	0,063
62	E.C62 Co 88	8	8	2	0,063	0,032	0,016	0,063
63	E.C63 U 84	4	8	4	0,125	0,125	0,125	0,125
64	E.C64 U88	>128	8	8	0,25	0,125	0,125	0,125
65	E.C65 Co 85	32	8	2	0,125	0,125	0,125	0,063
66	E.C66 Fv 86	16	8	4	0,25	0,125	0,25	0,125
67	E.C67 Fv 88	16	16	16	0,125	0,063	0,125	0,125
68	E.C68 U 85	8	8	8	0,125	0,125	0,063	0,063
69	E.C69 U 88	16	32	8	0,125	0,063	0,125	0,063
70	E.C70 Fv 88	2	0,5	0,5	0,125	0,063	0,125	0,063
71	E.C71 U 88	2	2	1	0,125	0,125	0,125	0,063
72	E.C72 Fv 89	2	0,5	0,5	0,125	0,125	0,125	0,125
73	E.C73 Fv 85	4	0,5	0,5	0,063	0,125	0,125	0,125
74	E.C74 U 88	16	4	2	0,25	0,125	0,125	0,063
75	E.C75 Fv88	16	8	2	0,25	0,125	0,125	0,125
76	E.C76 Fv 89	>128	4	1	0,125	0,063	0,125	0,125
77	E.C77 U88	>128	8	2	0,125	0,063	0,25	0,125
78	E.C78 U 88	>128	>128	2	0,25	0,125	0,125	0,125
79	E.C79 Fv 86	>128	>128	16	0,125	0,125	0,125	0,125
80	E.C80 Fv 86	32	32	2	0,125	0,063	0,25	0,063
81	E.C81 U 86	16	4	1	0,125	0,032	0,125	0,016
82	E.C82 U 89	16	2	0,5	0,032	0,063	0,125	0,032
83	E.C83 Fv 89	128	8	4	0,125	0,125	0,25	0,125
84	E.C84 U 88	64	4	2	0,125	0,125	0,25	0,125
85	E.C85 U 86	32	32	4	0,125	0,063	0,125	0,063
86	E.C86 Fv 86	>128	>128	32	0,25	0,125	0,25	0,125
87	E.C87 U 88	64	32	8	0,125	0,032	0,063	0,125
88	E.C88 U 89	128	8	4	0,125	0,125	0,25	0,125
89	E.C89 U 88	32	8	8	0,125	0,125	0,25	0,125
90	E.C90 U 89	>128	64	16	0,125	0,063	0,125	0,063

Souches d'Escherichia coli (suite)

x-x-x-x-x-x-x-x-x-x-x-x-x-x-x-x

No. ordre	Souches	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP
91	E.C91 U 89	32	2	0,5	0,125	0,063	0,12	0,125
92	E.C92 U 89	16	4	1	0,063	0,016	0,25	0,063
93	E.C93 Fv 88	16	2	2	0,125	0,063	0,25	0,063
94	E.C94 U 89	4	1	0,5	0,063	0,016	0,25	0,016
95	E.C95 U 89	8	4	1	0,125	0,125	0,12	0,063
96	E.C96 Fv 89	16	4	1	0,25	0,063	0,12	0,125
97	E.C97 U 88	4	1	0,5	0,125	0,063	0,12	0,063
98	E.C98 Fv 89	8	2	1	0,125	0,063	0,12	0,063
99	E.C99 U 90	8	2	0,5	0,125	0,125	0,12	0,125
100	E.C100 U 89	8	4	2	0,25	0,063	0,12	0,125

Tableau No.7: Repartition des souches d'Esherichia coli en fonction de leur CMI

ATB CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,016													3	3	3				5	5	5
0,032									4	4	4	7	10	10	4	4	4	5	10	10	
0,063									10	14	14	34	44	44	15	19	19	35	45	45	
0,125									77	91	91	52	96	96	63	82	82	54	99	99	
0,25									9	100	100	4	100	100	18	100	100	1	100	100	
0,5				3	3	3	10	10	10												
1				2	5	5	17	27	27												
2	5	5	5	13	18	18	28	55	55												
4	13	18	18	20	38	38	33	88	88												
8	12	30	30	15	53	53	7	95	95												
16	19	49	49	24	77	77	4	99	99												
32	19	68	68	14	91	91	1	100	100												
64	11	79	79	3	94	94															
128	4	83	83																		
>128	17	100	100	6	100	100															
Ci 50	16<x<32			4<x<8			1<x<2			0,063<x<0,125			0,063<x<0,125			0,063<x<0,125			0,063<x<0,125		
Ci 90	x>128			16<x<32			4<x<8			0,063<x<0,125			0,063<x<0,125			0,125<x<0,25			0,063<x<0,125		

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des % des E.C inhibées

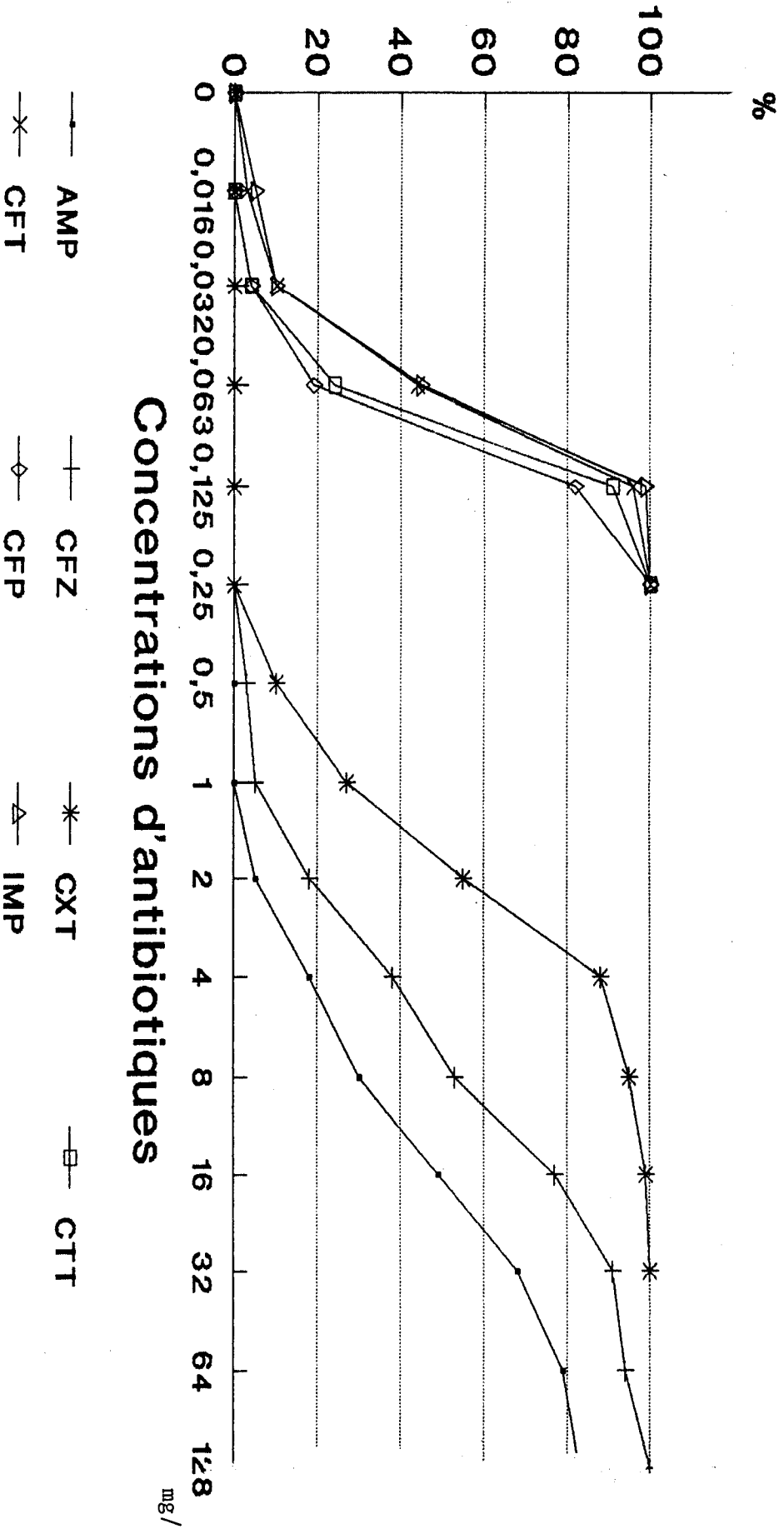


Figure n°4: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages d'Escherichia coli inhibés en fonction des concentrations d'antibiotique.

Ces courbes permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité sur les souches d'Escherichia coli étudiées.

Ainsi l'imipénème est le plus actif suivi du cefotiam, du cefotétan, de la cefopérazone, de la cefoxitine de la cefazoline et puis l'ampicilline.

En effet à la concentration 0,125 mg/l 99% des souches d'Escherichia coli sont inhibées par l'imipénème, 96% inhibées par cefotiam, 91% inhibées par cefotétan, 82% des souches inhibées par la cefopérazone, alors qu'aucune souche n'est inhibée par l'ampicilline, la cefazoline, la cefoxitine.

A la concentration 32 mg/l 100% des souches d'Escherichia coli sont inhibées par la cefoxitine, 91% inhibées par la cefazoline et 68% par l'ampicilline.

Ainsi on peut calculer les pourcentages des souches sensibles, intermédiaires, résistantes.

Les concentrations critiques pour la société Française de microbiologie (OMS) sont:

Ampicilline: 4 mg/l - 16 mg/l
 Cefazoline: 8 mg/l - 32 mg/l
 Cefoxitine: 8 mg/l - 32 mg/l
 Cefotétan: 4 mg/l - 32 mg/l
 Cefotiam: " - "
 Cefoperazone: " - "
 Imipénème: " - "

Tableau n°8: Pourcentages des souches sensibles, intermédiaires, résistantes

ATB	% S. sensibles	% S. intermédiaires	% S. résistantes
AMP	15	47	38
CFZ	62	28	10
CXT	95	4	1
CTT	100	0	0
CFT	100	0	0
CFP	100	0	0
IMP	100	0	0

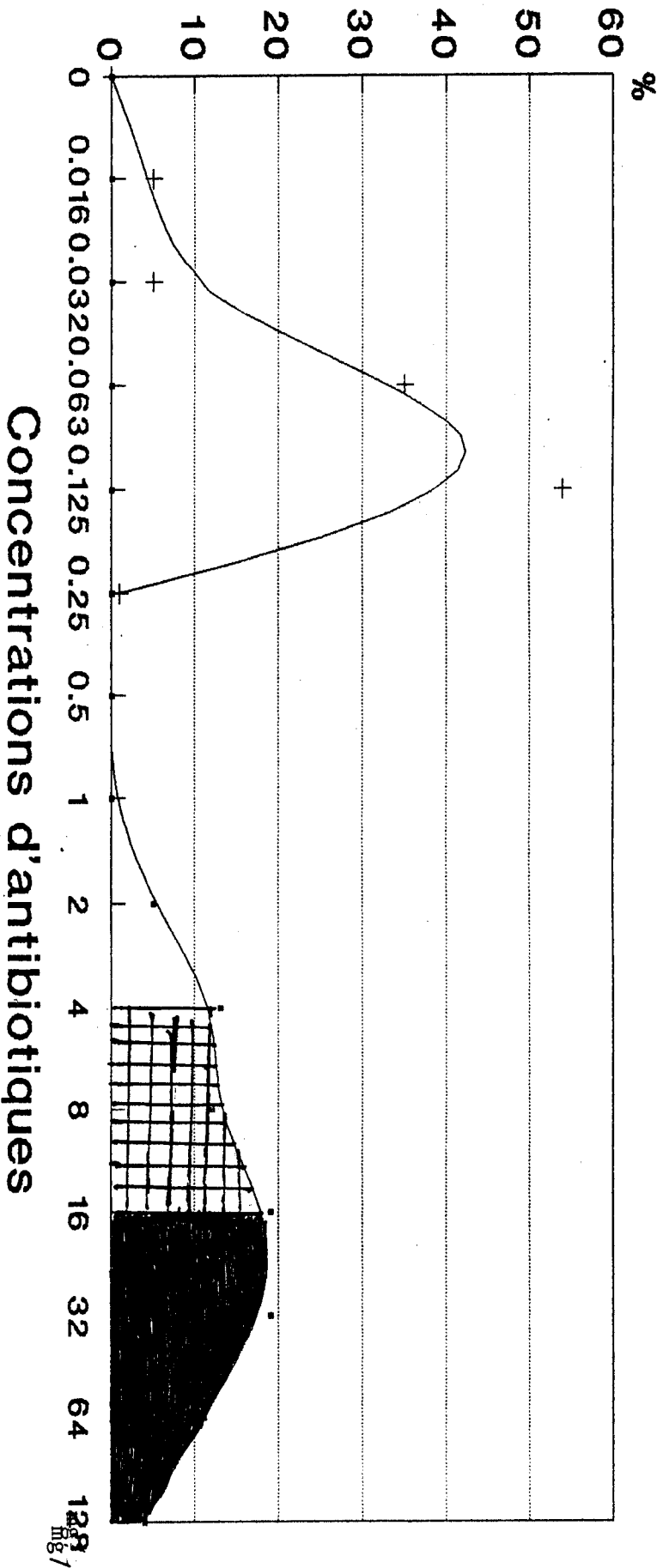
S= souches

Tableau n°9: Pourcentages des E.C. inhibés en fonction des CMI des antibiotiques.

CMI \ Antibiotique	ATB	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP
0,016						3		5
0,032					4	7	4	5
0,063					10	34	15	35
0,125					77	52	63	54
0,25					9	4	18	1
0,5			3	10				
1			2	17				
2		5	13	28				
4		13	20	33				
8		12	15	7				
16		19	24	4				
32		19	14	1				
64		11	3					
128		4						

FIGURE N° 5

Structures des populations des E.C. inhibés par AMP et IMP



—●— AMP —+— IMP



Sensible



Intermediaire



Resistante

Figure n°5: Indique les structures des populations des E.C. en fonction des CMI de AMP et IMP.

Les populations ont une structure hétérogène avec l'ampicilline, sensibles aux concentrations ≤ 4 mg/l, intermédiaires aux concentrations critiques, résistantes aux concentrations ≥ 16 mg/l.

Les populations ont une structure homogène sensible avec IMP.

FIGURE N° 6

Structures des populations des E.C. inhibés par CFZ et CXT

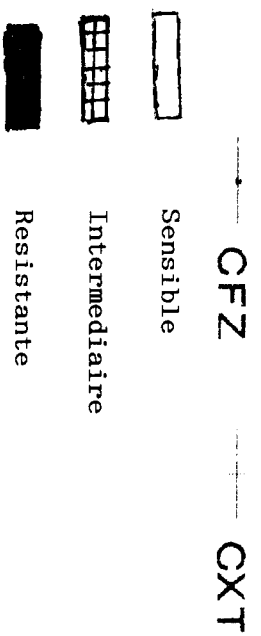
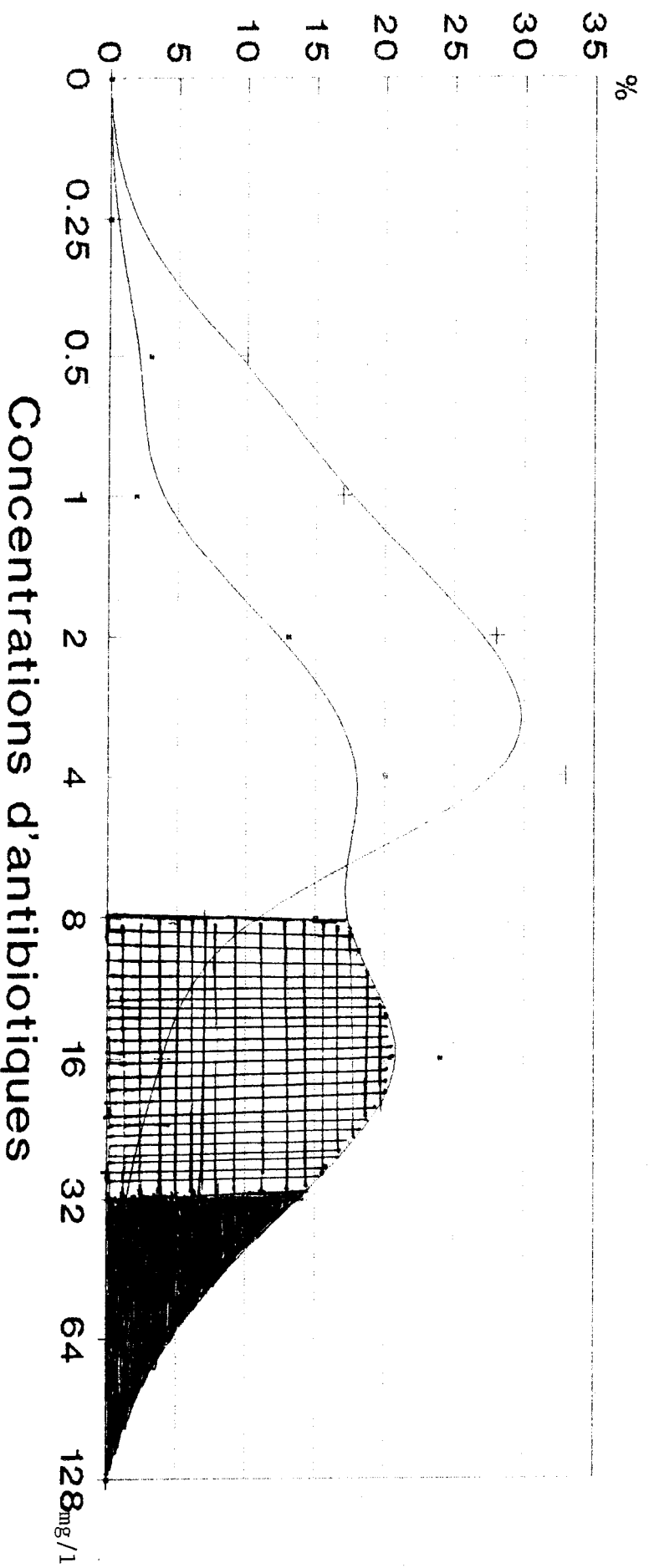


Figure n°6: Indique les structures des populations des E.C. en fonction des CMI de CFZ, CXT.
Les populations ont une structure hétérogène avec ces 2 antibiotiques sensibles aux concentrations $\leq 8\text{mg/l}$, intermédiaires aux concentrations critiques et résistantes aux concentrations $\geq 32\text{mg/l}$.

FIGURE N° 7

Structures des populations des E.C. inhibés par CTT, CFT et CFP

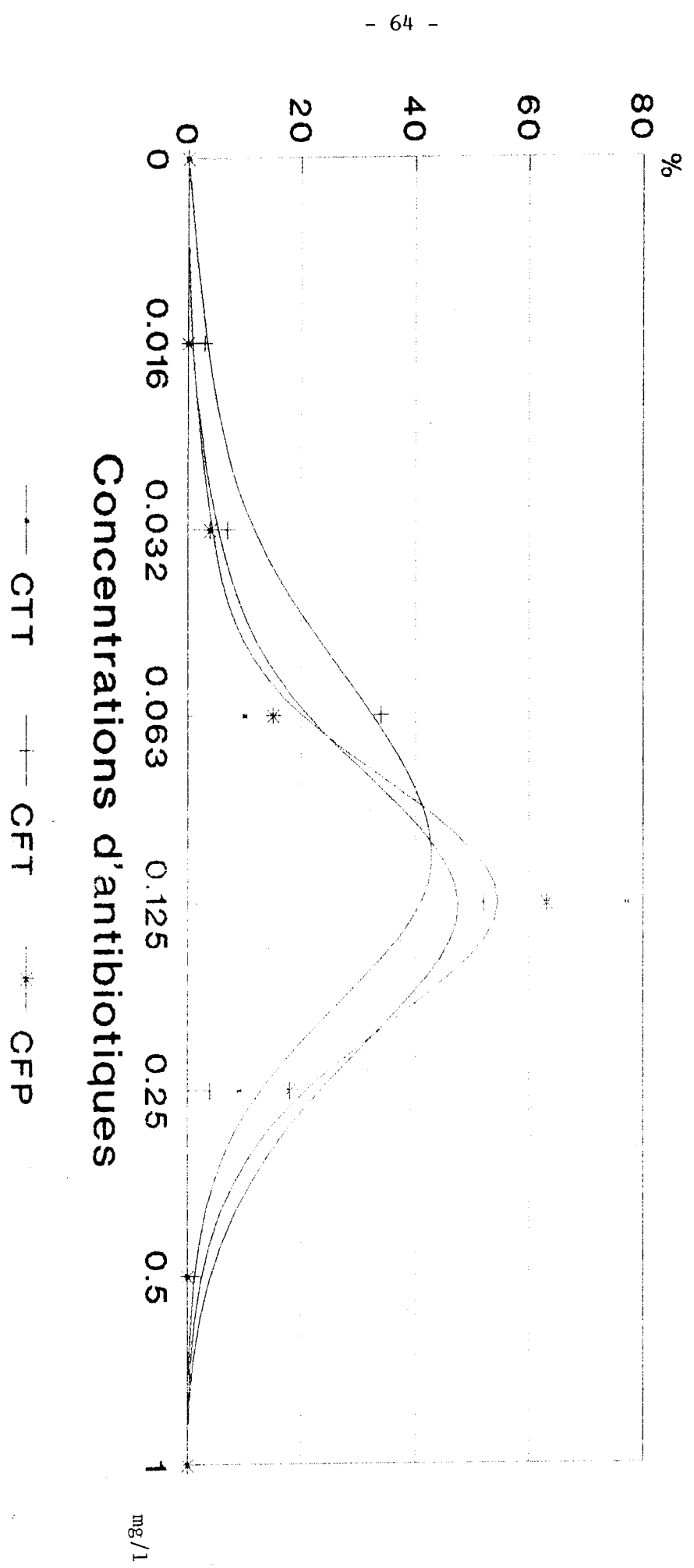


Figure n°7: Indique les structures des populations des E.C en fonction des CMI de CTT, CFT, CFP.
Les populations ont une structure homogène sensible avec ces 3 antibiotiques

4 - Souches de Proteus
 **-*-*-*-*-*-*-*

No ord.:	SOUCHES	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP	ESP
1	Pr1 P89	4	4	4	0,125	0,125	0,5	1	Pm
2	Pr2 FV 89	4	2	2	0,125	0,25	0,5	0,5	!!
3	Pr3 U89	>128	>128	>128	0,125	0,5	1	2	PV
4	Pr4 FV89	4	2	2	0,125	0,25	1	1	Pm
5	Pr5 U89	2	2	1	0,125	0,25	0,5	1	!!
6	Pr6 U89	8	8	2	0,5	1	1	2	!!
7	Pr7 P89	2	4	2	0,125	0,125	2	1	!!
8	Pr8 P89	>128	64	8	0,25	0,25	0,50	1	PV
9	Pr9 FV86	8	4	2	0,25	0,25	0,50	0,25	Pm
10	Pr10 U85	4	2	2	0,125	0,50	2	0,25	Pm
11	Pr11 U89	128	128	2	0,125	0,25	0,50	1	Pm
12	Pr12 SCQ86	4	2	2	0,125	0,25	2	1	!!
13	Pr13 P89	4	2	1	0,063	0,063	0,125	0,063	!!
14	Pr14 P89	8	2	2	0,125	0,25	0,50	0,25	Pm
15	Pr15 P89	8	2	2	0,125	0,25	0,50	0,50	!!
16	Pr16 P89	>128	64	32	0,50	1	2	0,50	PV
17	Pr17 U86	8	8	4	0,50	0,25	0,50	1	Pm
18	Pr18 P89	>128	>128	>128	0,50	0,50	2	1	PV
19	Pr19 FV89	8	64	2	0,063	0,50	0,50	0,25	Pm
20	Pr20 U89	8	16	2	0,063	0,25	0,25	0,25	PV
21	Pr21 U88	8	16	4	0,125	0,125	1	0,125	Pm
22	Pr22 U87	64	16	16	0,125	0,50	0,50	0,50	PV
23	Pr23 P88	32	32	8	0,063	0,125	2	0,50	Pm
24	Pr24 FV87	32	16	4	0,125	0,50	1	0,25	Pm
25	Pr25 P86	4	2	2	0,063	0,125	1	1	Pm
26	Pr26 P89	8	8	2	0,063	0,25	0,50	0,50	Pm
27	Pr27 FV88	8	8	4	0,063	0,50	0,50	0,50	Pm
28	Pr28 U89	16	8	2	0,125	0,50	1	0,50	PV
29	Pr29 U89	8	32	2	0,063	0,25	0,50	0,25	Pm
30	Pr30 U85	>128	>128	8	0,125	0,25	0,50	1	Pmo
31	Pr31 U89	>128	>128	4	0,125	0,25	0,25	0,25	PR
32	Pr32 FV89	128	128	4	0,50	0,25	0,25	0,50	PR
33	Pr33 P86	64	64	4	0,125	0,25	0,25	1	Pm
34	Pr34 U85	8	16	2	0,063	0,25	0,25	1	Pm
35	Pr35 U89	8	16	2	0,063	0,25	1	1	Pm
36	Pr36 U89	32	16	8	0,063	0,25	0,50	0,50	Pm
37	Pr37 U89	16	16	4	0,125	0,125	0,25	0,125	Pm
38	Pr38 U87	16	32	4	0,25	0,25	0,50	0,50	Pm
39	Pr39 U90	2	4	2	0,063	0,25	0,25	0,125	Pm
40	Pr40 U90	8	4	1	0,125	0,25	0,25	0,25	Pm
	EC 7624	4	2	1	0,063	0,063	0,125	0,063	Pm

ESP = ESPECE

Pm = P. mirabilis

Pmo = P. morganii

PV = P. vulgaris

PR = P. rettgeri

Tableau No.10: Repartition des souches de Proteus mirabilis (Proteus indole -)

ATB CMI	AMP			CFZ			CXT			CIT			CFT			CFP			IMP			
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	
0,016																						
0,032																						
0,063									11	11	36,6	1	1	3,33								
0,125									15	26	86,6	6	7	23,3	1	1	3,33	4	4	13,3		
0,25									2	28	93,3	18	25	83,3	4	5	16,6	8	12	40		
0,5									2	30	100	4	29	96,6	14	19	63,3	7	19	63,3		
1							3	3	10				1	30	100	7	26	86,6	10	29	96,6	
2	2	2	6,66	9	9	30	17	20	66,6							4	30	100	1	30	100	
4	9	11	36,6	5	14	46,6	8	28	93,3													
8	12	23	76,6	4	18	60	2	30	100													
16	2	25	83,3	6	24	80																
32	3	28	93,3	3	27	90																
64	1	29	96,6	2	29	96,6																
128	1	30	100	1	30	100																
>128																						
Ci 50	4<x<8			4<x<8			1<x<2			0,063<x<0,125			0,125<x<0,25			0,125<x<0,25			0,125<x<0,25			
Ci 90	16<x<32			x=32			2<x<4			0,125<x<0,25			0,25<x<0,5			0,5<x<1			0,5<x<1			

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages des Proteus mirabilis inhibés

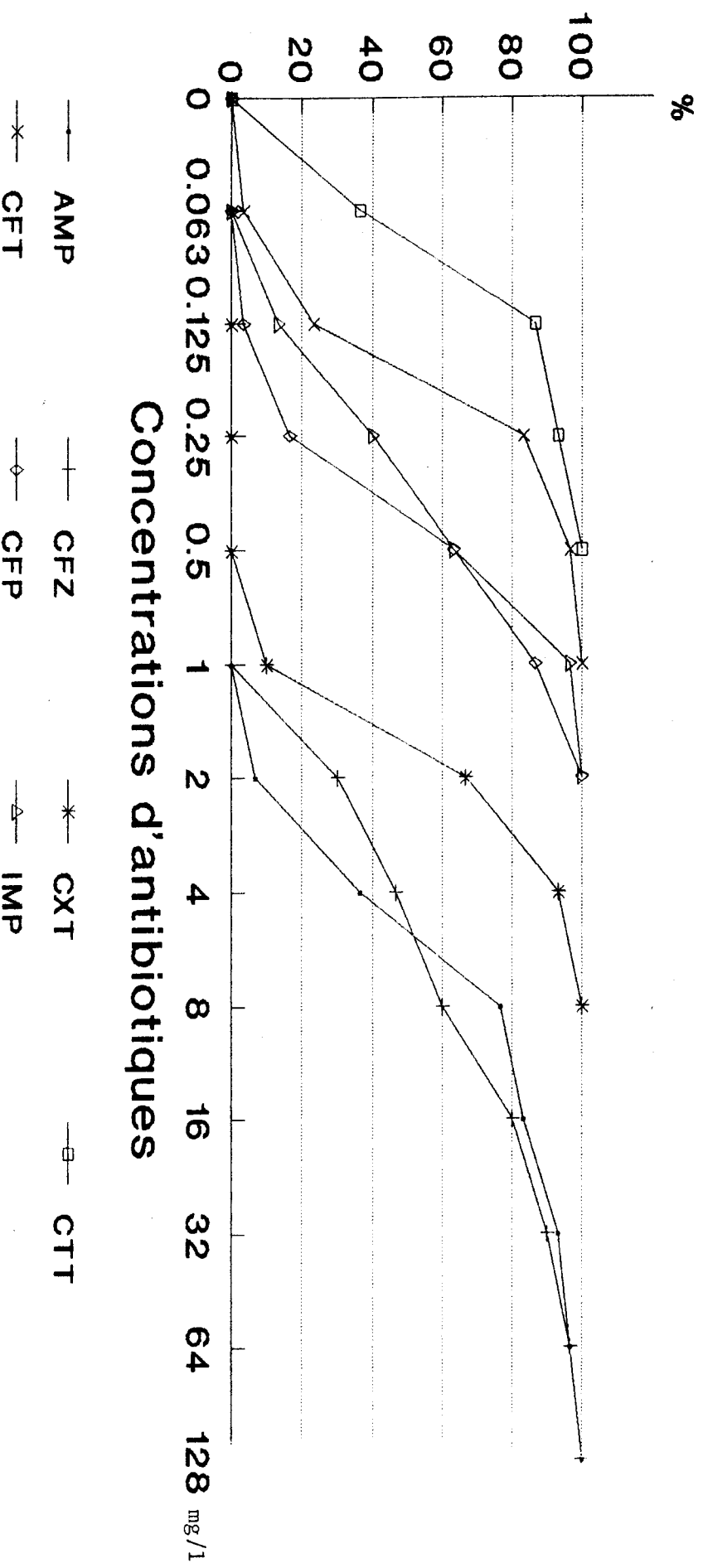


Figure n°8: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages des Protéus mirabilis inhibés en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Ces résultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches de Protéus mirabilis étudiés.

Ainsi, le cefotétan est le plus actif suivi du cefotiam, de l'imipenème, de la cefopérazone et de loin la cefoxitine, de la cefazoline, de l'ampicilline.

En effet à la concentration 0,5 mg/l 100% des souches des Protéus mirabilis sont inhibées par le cefotétan, alors que 96,6% sont inhibées par le cefotiam, 63,3% par l'imipenème, et la cefopérazone.

A la concentration 0,25 mg/l 40% des souches sont inhibées par l'imipenème et on a 16,6% qui sont inhibées par la cefopérazone.

A la concentration 8 mg/l 100% des souches sont inhibées par la cefoxitine, 76,6% inhibées par l'ampicilline, 60% par la cefazoline. (Commentaire suivant tableau 10)

En se référant sur les données de la société Française de microbiologie en ce qui concerne les concentrations critiques on peut calculer les pourcentages des souches sensibles, intermédiaires et résistantes.

Tableau n°11: Indique les pourcentages des souches de Protéus mirabilis sensibles, intermédiaires, résistantes.

ATB	% S. sensibles	% S. intermédiaires	% S. résistantes
AMP	36,66	33,33	30
CFZ	60	30	10
CXT	100	0	0
CTT	100	0	0
CFT	100	0	0
CFP	100	0	0
IMP	100	0	0

S= Souches

Tableau No.12: Repartition des souches de Proteus indole + (vulgaris, rettgeri, morganii) en fonction de leur CMI

ATB CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP			
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	
0,016																						
0,032																						
0,063										1	1	10										
0,125										5	6	60										
0,25										1	7	70	5	5	50	3	3	30	2	2	20	
0,5										3	10	100	4	9	90	4	7	70	4	6	60	
1													1	10	100	1	8	80	3	9	90	
2							2	2	20							2	10	100	1	10	100	
4							2	4	40													
8	1	1	10	1	1	10	2	6	60													
16	1	2	20	2	3	30	1	7	70													
32							1	8	80													
64	1	3	30	2	5	50																
128	1	4	40	1	6	60																
128	6	10	100	4	10	100	2	10	100													
Ci 50	x >= 125			x = 64			4 x < 8			0,063 < x < 0,125			x = 0,25			0,25 < x < 0,5			0,25 < x < 0,5			
Ci 90	x >= 128			x = 128			32 x <= 128			0,25 < x < 0,5			x = 0,5			x < 0,5			x = 1			

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages Proteus indole+ inhibés

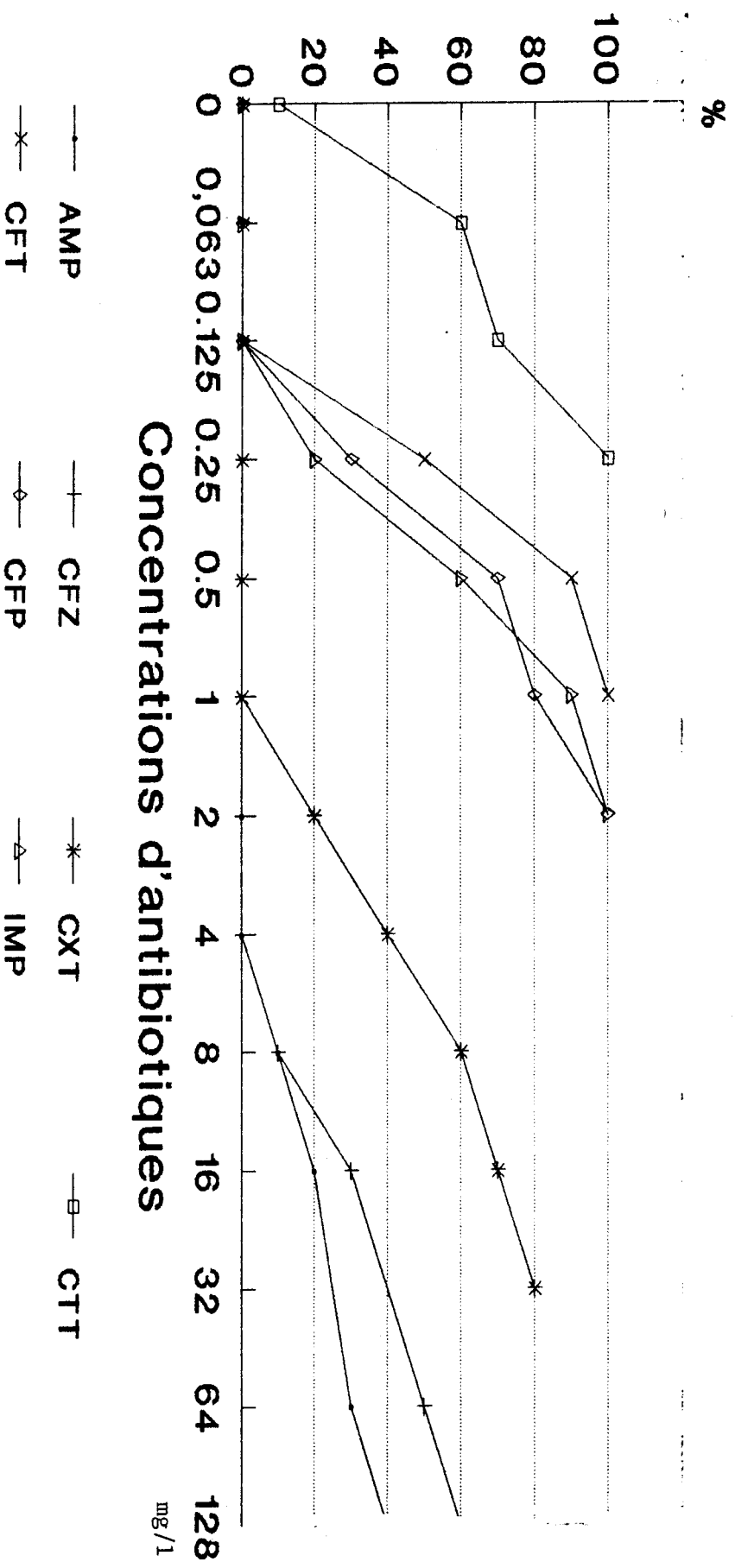


figure n°12: Courbes traduisant l'évolution des pourcentages de Protéus indole + (vulgaris, rettgeri, morganii) inhibés en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Ces résultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activités antibactériennes.

(Tableau 12). Ainsi, le cefotetan est le plus actif suivi du cefotiam, de l'imipenème, de la cefoperazone, plus loin la cefoxitine, la cefazoline, et l'ampicilline.

En effet à la concentration 0,063 mg/l 100% des souches des Protéus indole + sont inhibées par les cefotetan, alors qu'il y a 90% inhibées par le cefotiam, 70% par l'imipenème, et 60% par la cefopérazone.

A la concentration 128 mg/l plus de 80% des souches sont inhibées par la cefoxitine, alors qu'il y a 60% inhibées par la cefazoline, 40% seulement sont inhibées par l'ampicilline.

En se référant sur les données de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages des souches sensibles, intermédiaires et résistantes.

Tableau 013: Indique les pourcentages des souches sensibles, intermédiaires et résistantes.

ATB	% S. sensibles	% S. intermédiaires	% S. résistantes
AMP	0	20	80
CFZ	10	20	70
CXT	60	20	20
CTT	100	0	0
CFT	100	0	0
CFP	100	0	0
IMP	100	0	0

S= Souches

5 - Souches : Klebsielles

**-*-*-*-*-*-*-*

No ord.	SOUCHES	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP	ESP
1	KL1 FV89	8	4	2	0.063	0.063	0.125	0.063	KLP
2	KL2 U89	8	4	4	0.125	0.125	0.125	0.125	!!
3	KL3 FV89	64	32	2	0.063	0.063	0.063	0.063	!!
4	KL4 FV89	> 128	> 128	> 128	0.25	0.25	0.5	0.125	!!
5	KL5 FV89	32	16	16	0.125	0.25	0.125	0.063	!!
6	KL6 FV86	32	4	4	0.063	0.125	0.25	0.063	!!
7	KL7 FV89	16	8	4	0.125	0.125	0.25	0.125	!!
8	KL8 FV89	16	16	8	0.063	0.125	0.125	0.063	!!
9	KL9 U89	64	4	2	0.063	0.125	0.25	0.063	!!
10	KL10 U89	32	16	4	0.063	0.125	0.125	0.125	!!
11	KL11 U88	8	8	4	0.063	0.125	0.25	0.063	!!
12	KL12 FV 88	64	32	2	0.063	0.125	0.25	0.063	!!
13	KL13 U89	> 128	64	8	0.25	0.5	0.5	0.125	!!
14	KL14 C88	32	4	4	0.063	0.125	0.063	0.063	KLOZ
15	KL15 FV87	16	8	2	0.063	0.063	0.063	0.063	KLP
16	KL16 P89	16	8	4	0.25	0.125	0.125	0.125	KLOX
17	KL17 FV89	16	4	4	0.063	0.125	0.125	0.25	KLP
18	KL18 U89	4	16	2	0.063	0.125	0.25	0.063	KLP
19	KL19 U89	32	2	8	0.063	0.063	0.25	0.25	KLP
20	KL20 FV88	16	2	2	0.063	0.125	0.125	0.125	KLOX
21	KL21 U89	16	2	2	0.063	0.125	0.063	0.125	KLP
22	KL22 U89	16	2	2	0.063	0.125	0.125	0.063	!!
23	KL23 FV89	32	4	2	0.063	0.25	0.125	0.063	!!
24	KL24 FV89	32	2	2	0.063	0.125	0.25	0.125	!!
25	KL25 FV89	32	2	2	0.063	0.125	0.063	0.125	!!
26	KL26 U88	16	2	2	0.125	0.125	0.25	0.063	!!
27	KL27 FV89	> 128	2	4	0.063	0.125	0.125	0.125	!!
28	KL28 U86	> 128	4	4	0.125	0.5	0.5	0.125	!!
29	KL29 U89	8	32	2	0.063	0.25	0.25	0.125	!!
30	KL30 U85	16	2	2	0.125	0.063	0.125	0.125	!!
31	KL31 E.PUITS85	32	2	2	0.125	0.25	0.25	0.125	!!
32	KL32 U89	32	2	2	0.125	0.25	0.25	0.125	!!
33	KL33 U89	16	4	2	0.125	0.25	0.25	0.125	!!
34	KL34 U89	16	2	2	0.25	0.125	0.125	0.125	!!
35	KL35 FV89	16	2	2	0.125	0.125	0.25	0.125	!!
36	KL36 U89	128	2	2	0.063	0.125	0.25	0.125	!!
37	KL37 FV89	8	2	2	0.063	0.063	0.125	0.125	!!
38	KL38 U89	32	8	2	0.125	0.125	0.25	0.125	!!
39	KL39 U89	32	16	4	0.125	0.25	0.25	0.125	!!
40	KL40 U88	64	64	8	0.125	0.5	0.25	0.125	!!
	EC 7624	4	2	2	0.125	0.063	0.125	0.125	

ESP = ESPECE
 KLP = K. pneumoniae
 KLOX = K. oxytoca
 KLOZ = K. ozonae

Tableau No.14: Repartition des souches de Klebsielle en fonction de leur CMI

ATB CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP			
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	
0,016																						
0,032																						
0,063									22	22	55	6	6	15	5	5	12,50	12	12	30		
0,125									13	35	87,5	23	29	72,50	16	21	52,50	26	38	95		
0,25									5	40	100	8	37	92,50	15	36	90	2	40	100		
0,5												3	40	100	4	40	100					
1																						
2				16	16	40	24	24	60													
4	2	2	5	9	25	62,50	11	35	87,5													
8	5	7	17,5	5	30	75	3	38	95													
16	13	20	50	4	34	85	1	39	97,5													
32	11	31	77,5	3	37	92,50																
64	4	35	87,5	2	39	97,5																
128	1	36	90				1	40	100													
>128	4	40	100	1	40	100																
Ci 50	x=16			2<x<4			x=2			x=0,063			0,063<x<0,125			0,063<x<0,125			0,063<x<0,125			
Ci 90	x=128			16<x<32			4<x<8			0,125<x<0,25			0,125<x<0,25			x=0,25			0,063<x<0,125			

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

FIGURE N° 13

Evolution des pourcentages des Klebsielles inhibées

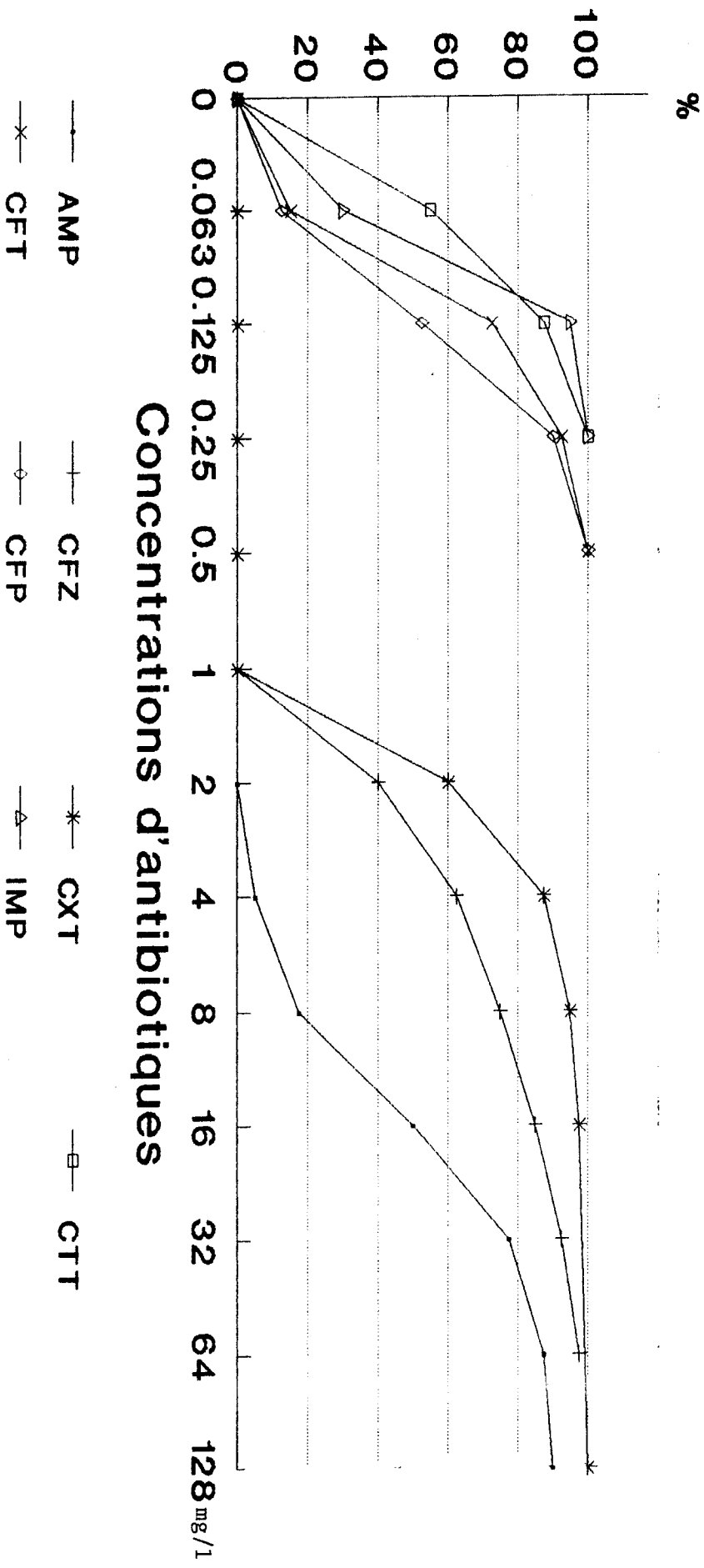


Figure n°13: Courbes traduisant l'évolution des pourcentages des Klebsiellles inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Les resultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches de Klebsiellles étudiées.

(Tableau n°14). En effet à la concentration 0,25 mg/l 100% des souches de Klebsiellles sont inhibées par l'imipenème et le cefotetan, alors qu'à cette même concentration 92,5% sont inhibées par le cefotiam et 90% par la cefoperazone.

A la concentration 128 mg/l 100% des souches sont inhibées par la cefoxitine, alors qu'à cette même concentration un peu plus de 97,5% sont inhibées par la cefazoline et 90% par l'ampicilline.

En se référant sur les donnés de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages des souches de Klebsiellles sensibles, intermediaires, résistantes.

Tableau n°15: Indique les pourcentages des souches de Klebsiellles sensibles, intermédiaires, résistantes.

ATB %	% S. sensibles	% S. intermediaires	% S. résistantes
AMP	5	32,50	60,50
CFZ	75	17,5	7,5
CXT	95	2,5	2,5
CTT	100	0	0
CFT	100	0	0
CFP	100	0	0
IMP	100	0	0

S= Souches

6 - Souches : Enterobacter
 xx-x-x-xx-x-x-xxx-x-x-x

No ord.	SOUCHES	AMP	GFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP	ESP
1	E1 U89	>128	32	32	1	0,25	0,25	0,125	ECL
2	E2 U89	64	32	32	32	0,25	0,25	0,125	!!
3	E3 U89	64	64	64	2	0,25	0,25	0,25	!!
4	E4 U89	>128	>128	>128	2	1	2	0,25	!!
5	E5 FV89	16	4	2	0,125	0,125	0,125	0,125	!!
6	E6 U89	16	32	16	2	0,25	0,25	0,125	!!
7	E7 FV89	>128	>128	>128	2	1	1	0,125	!!
8	E8 FV89	32	16	8	0,125	0,5	0,5	0,125	!!
9	E9 FV89	32	16	1	0,125	0,25	0,25	0,125	!!
10	E10 U89	64	32	1	0,125	0,25	0,25	0,125	!!
11	E11 U89	>128	>128	64	0,5	0,5	0,5	0,125	!!
12	E12 FV89	32	16	0,5	0,125	0,125	0,125	0,125	EAG
13	E13 FV86	32	16	1	0,125	0,125	0,125	0,125	EAE
14	E14 FV86	64	64	64	0,25	0,25	0,25	0,125	!!
15	E15 U89	128	64	32	0,5	0,5	0,5	0,125	!!
16	SCQ	8	4	1	0,125	0,125	0,125	0,125	!!
17	E17 U89	16	8	2	0,063	0,125	0,125	0,063	!!
	EC 7624	16	8	2	0,063	0,125	0,125	0,063	

ESP = ESPECE EAG = aerogenes ECL = cloacae

Tableau No.16: Repartition des souches d'Enterobacter en fonction de leur CMI

ATB CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP			
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	
0,016																						
0,032																						
0,063									1	1	5,8								1	1	5,8	
0,125									4	5	29,4	8	8	47,05	5	5	29,4	14	15	88,23		
0,25									3	8	47,05	5	13	76,47	7	12	70,5	2	17	100		
0,5							1	1	5,8			2	15	88,23	3	15	88,23					
1							4	5	29,4	3	11	64,70	1	16	94,11	1	16	94,11				
2							2	7	41,17	6	17	100	1	17	100	1	17	100				
4				2	2	11,76																
8	1	1	5,8	1	3	17,64	1	8	47,05													
16	3	4	23,5	4	7	41,17																
32	4	8	47,05	4	11	64,7	3	11	64,70													
64	4	12	70,5	3	14	82,35	3	14	82,35													
128	1	13	76,47																			
>128	4	17	100	3	17	100	3	17	100													
Ci 50	32<x<64			16<x<32			8<x<32			0,5<x<1			0,125<x<0,25			0,125<x<0,25			0,063<x<0,125			
Ci 90	64<x<=128			64<x<=128			64<x<=128			1<x<2			0,5<x<1			0,5<x<1			0,125<x<0,25			

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages des Enterobacter inhibés

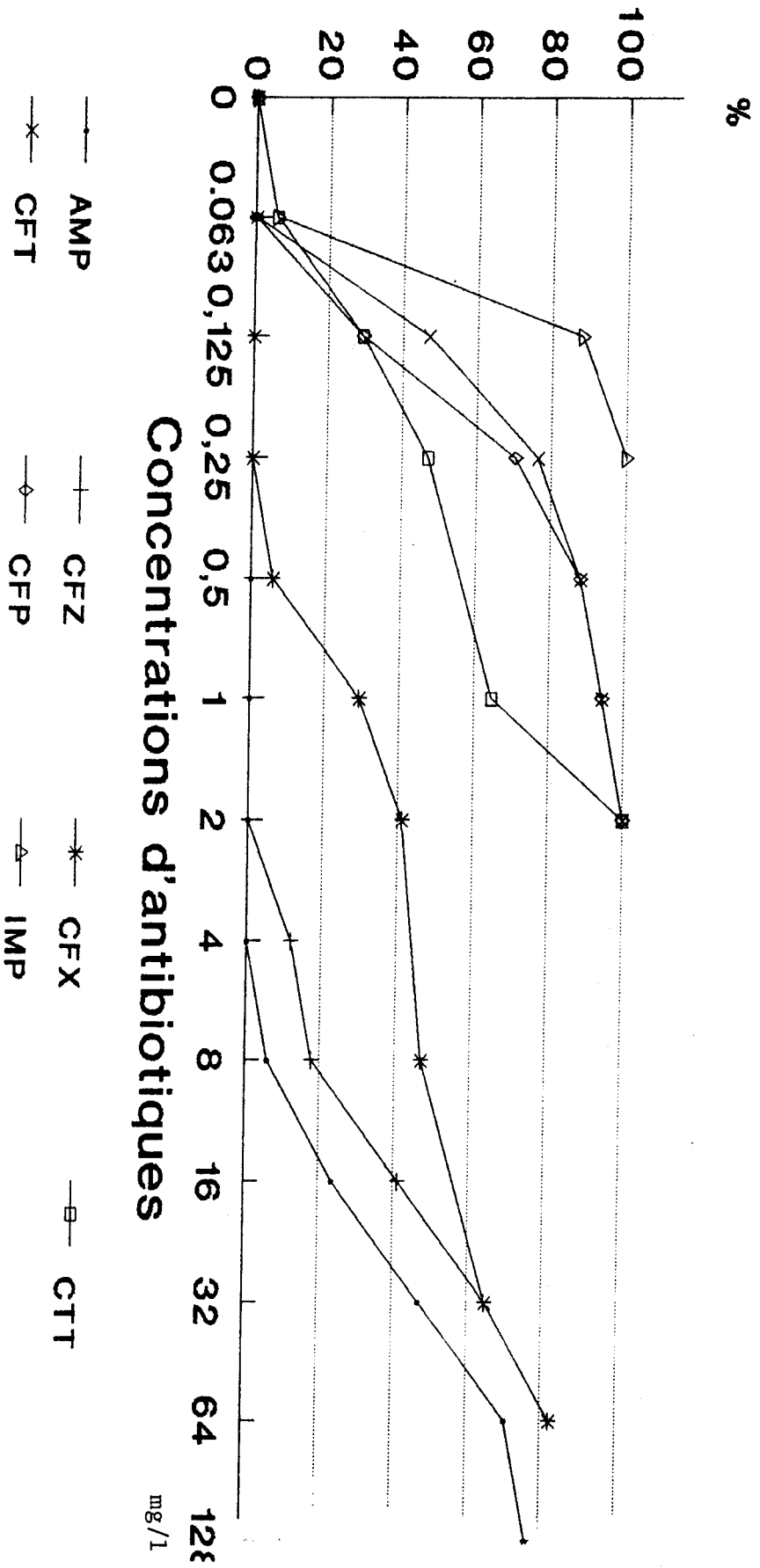


Figure 14: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages d'Enterobacter inhibés en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Les résultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches d'Enterobacter étudiés.

(Tableau 16). En effet à la concentration 0,25 mg/l 100% des souches d'Enterobacter sont inhibés d'imipenème, alors que 76,47% sont inhibés par le cefotiam, 70,5% par la cefoperazone 47,05% par le cefotetan.

A la concentration 64 mg/l 82,35% des souches sont inhibées par la cefazoline et la cefoxitine alors que 70% sont inhibées par l'ampicilline.

A la concentration 16 mg/l 41,17% des souches sont inhibées par la cefazoline et 47,05 par la cefoxitine.

Ainsi l'imipenème est le plus actif suivi du cefotiam, de la cefoperazone, du cefotetan, de la cefoxitine, de la cefazoline, et de l'ampicilline.

En se référant sur les données de la société Française de microbiologie on peut calculer les pourcentages des souches sensibles, intermédiaires, résistantes.

Tableau n°17: Indique les pourcentages des souches sensibles, intermédiaires, résistantes d'Enterobacter.

	% S. sensibles	% S. intermediaires	% S. résistantes
AMP	0	53,33	46,67
CFZ	20	53,33	46,67
CXT	53,33	13,33	33,33
CTT	100	0	0
CFT	100	0	0
CFP	100	0	0
IMP	100	0	0

S= Souches

7 - Souches : Citrobacters

**-*-*--*--*--*--*--*--*--*--*

No ord.	SOUCHES	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP
1	CD1 U89	64	16	1	0,125	0,125	0,25	0,016
2	CD2 FV89	64	64	2	0,125	0,125	0,125	0,032
3	CD3 U89	64	32	8	0,25	0,5	0,25	0,25
4	CD4 FV86	64	64	4	0,25	0,25	0,125	0,125
5	CD5 U87	32	16	2	0,125	0,125	0,125	0,063
6	CF6 FV86	>128	128	4	0,25	0,5	0,5	0,125
7	CD7 FV88	64	64	2	0,125	0,125	0,25	0,125
8	CD8 FV88	32	16	1	0,063	0,125	0,125	0,032
9	CD9 FV89	64	32	2	0,25	0,25	0,125	0,125
10	CD10 FV86	64	16	2	0,125	0,125	0,125	0,063
	EC7624	8	4	2	0,063	0,125	0,125	0,063

Tableau No.18: Repartition des souches de Citrobacter en fonction de leur CMI

ATB CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,016																			1	1	100
0,032																			2	3	30
0,063									1	1	10								2	5	50
0,125									5	6	60								4	9	90
0,25									4	10	100								1	10	100
0,5																					
2							2	2	20												
4							6	8	80												
8							2	10	100												
16				4	4	40															
32	2	2	20	2	6	60															
64	7	9	90	3	9	90															
128				1	10	100															
>128	1	10	100																		
Ci 50	32(x)64			16(x)32			2(x)4			x(0,125)			x(0,125)			x(0,125)			x(0,063)		
Ci 90	x=64			x=64			2(x)4			0,125(x)0,25			0,25(x)0,5			x=0,25			x=0,125		

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages des Citrobacter inhibés

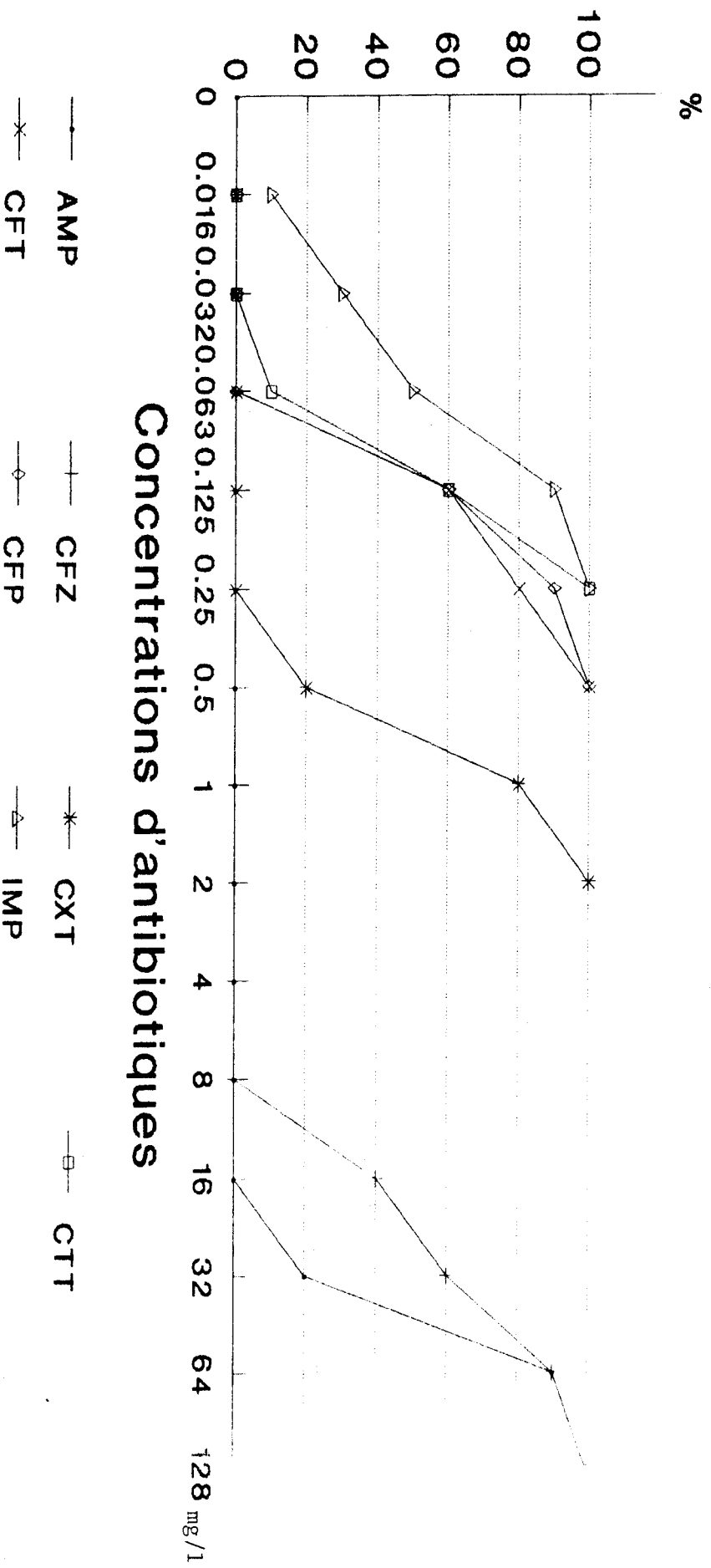


Figure 15: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages des Citrobacters inhibés en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Les resultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches de Citrobacters étudiés.

L'imipenème est le plus actif suivi du cefotetan, de la cefoperazone, du cefotiam, un peu plus loin la cefoxitine, la cefazoline, et de l'ampicilline.

(Tableau n°18). En effet à la concentration 0,25 mg/l 100% des souches de Citrobacter sont inhibés par l'imipenème et le cefotetan, alors que 90% des Citrobacters sont inhibés par la cefoperazone, et 80% par le cefotiam à cette même concentration.

A la concentration 128 mg/l 100% des souches de Citrobacters sont inhibées par la cefazoline alors que ce taux n'est obtenu avec l'ampicilline qu'à une concentration supérieure à 128 mg/l.

En se referant sur les donnés de la société française de microbiologie concernat les concentrations critiques on peut calculer les pourcentages des souches de Citrobacters sensibles, intermediaires, résistantes.

Tableau n°19: Indique les pourcentages des souches de Citrobacters sensibles, intermediaires et résistantes.

ATB	% S. sensibles	% S. intermediaires	% S. résistantes
AMP	0	0	100
CFZ	0	60	40
CXT	100	0	0
CTT	100	0	0
CFT	100	0	0
CFP	100	0	0
IMP	100	0	0

8 - Souches :Pseudomonas aeruginosa
 xx-x-x-xx-y-x-xxx-x-y-x

No ord.	SOUCHES	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP
1	Pa1 U89						4	4
2	Pa2 U89						4	4
3	Pa3 P88						4	1
4	Pa4 P89	TOUTES	LES	CM1	SONT		4	2
5	Pa5 U89						2	4
6	Pa6 P89	SUPERIEURES		A	128		4	2
7	Pa7 U88						64	4
8	Pa8 P88						128	4
9	Pa9 P89						4	2
10	Pa10 U88						5	4
11	Pa11 P89						2	2
12	Pa12 P89						4	2
13	Pa13 SR76110						2	2
14	Pa14 U88						4	4
15	Pa15 U89						16	4
16	Pa16 P89						16	4
17	Pa17 P88						4	2
18	Pa18 P89						2	2
19	Pa19 P88						16	4
20	Pa20 P90						4	2

Tableau No.20: repartition de souches de Pseudomonas aeruginosa en fonction de leur CMI

ATB CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP			
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	
0,016																						
0,032																						
0,063																						
0,125																						
0,25																						
0,5																						
1																			1	1	5	
2																3	3	15	9	10	50	
4																11	14	70	10	20	100	
8																1	15	75				
16																3	18	90				
32																						
64																1	19	95				
128																1	20	100				
>128																						
Ci 50																2<x<4				x=2		
Ci 90																x=16				2<x<4		

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages de Pseudomonas aeruginosa inhibés

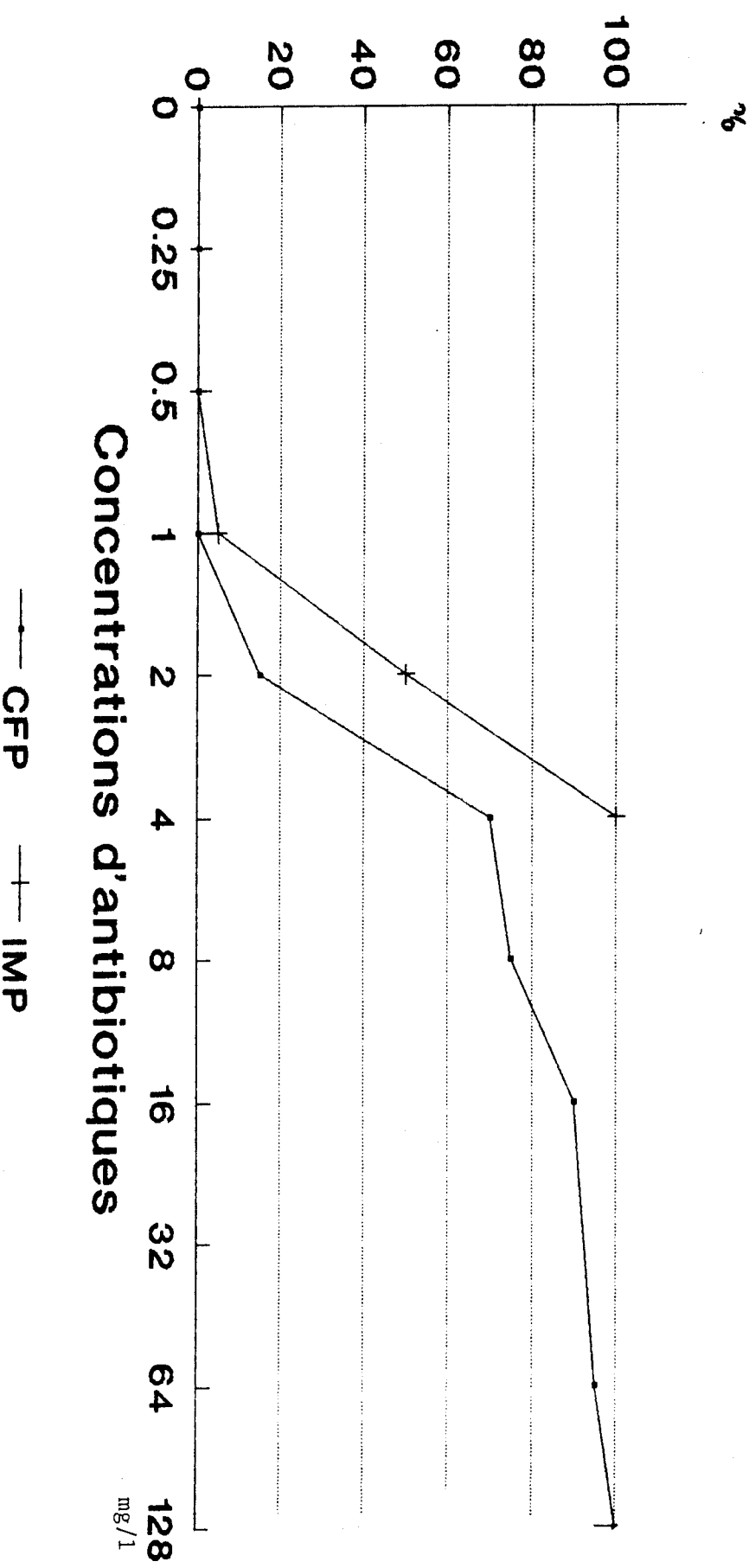


Figure n°16: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages des souches de Pseudomonas aeruginosa inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Les résultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques e'n fonction de leur activité antibactérienne sur les souches de Pseudomonas aeruginosa étudiées.

Ainsi l'imipenème est l'antibiotique le plus actif suivi de la cefopérazone. Tous les autres antibiotiques étudiés n'ont pas d'activité sur ces souches.

(Tableau n°20) En effet à la concentration 4 mg/l 100% des souches de Pseudomonas aeruginosa sont inhibées par l'imipenème alors que 14% seulement sont inhibées par la cefoperazone.

Les 100% des souches ne sont inhibées par la cefopérazone qu'à la concentration 128 mg/l.

En se référant sur les donnés de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages des souches sensibles, résistantes de Pseudomonas aeruginosa.

Tableau n°21: Indique les pourcentages des souches sensibles; intermediaires, résistantes.

ATB	% S. sensibles	% S. intermediaires	% S. résistantes
AMP	0	0	100
CFZ	0	0	100
CXT	0	0	100
CTT	0	0	100
CFT	0	0	100
CFP	70	20	10
IMP	100	0	0

S = Souches

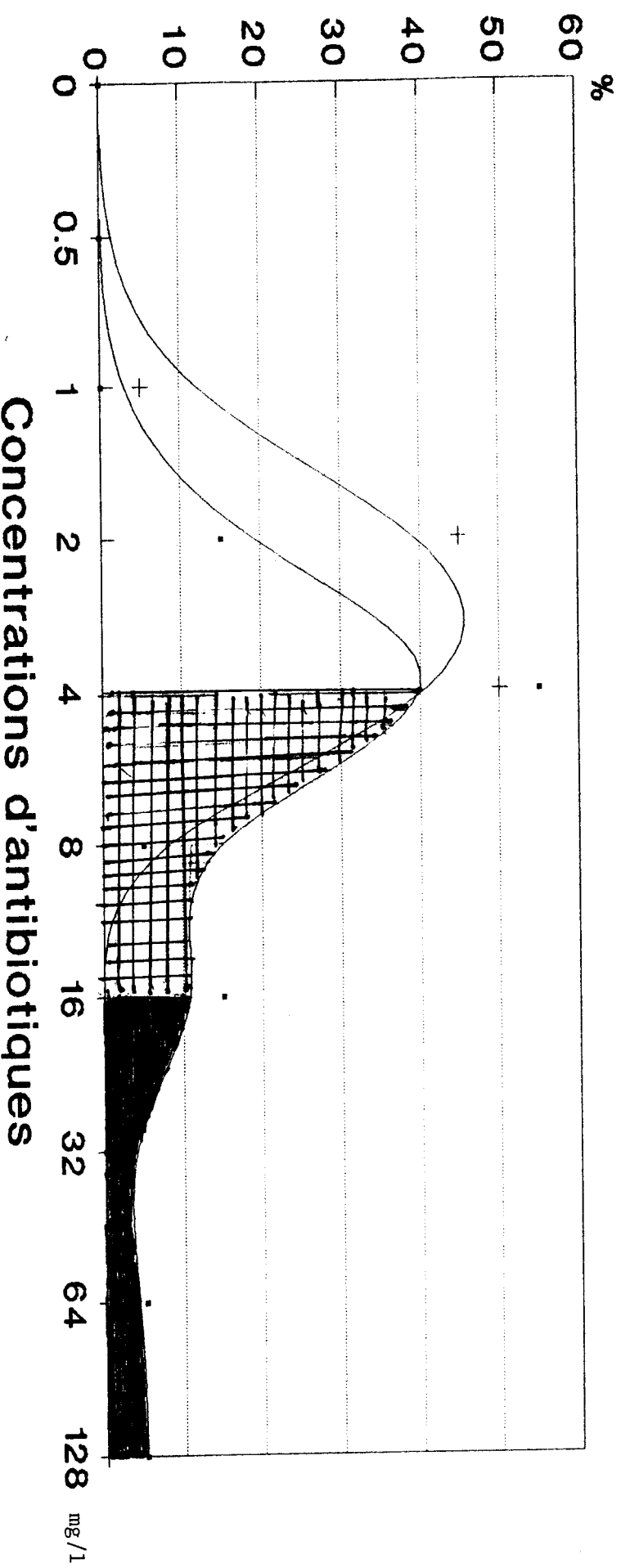
Tableau n°22: Indique les pourcentages des souches de Pseudomonas aeruginosa inhibées.

CMI \ ATB	CFP	IMP
1	0	5
2	15	45
4	55	50
8	5	
16	15	
32		
64	5	
128	5	

La figure n°17: Indique la structure des populations de Pseudomonas aeruginosa en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Les populations de pseudomonas ont une structure homogène sensible avec l'imipenème.
Elles ont une structure hétérogène avec la cefoperazone, sensible aux concentrations ≤ 4 mg/l, intermédiaire aux concentrations critiques et résistantes aux concentrations ≥ 32 mg/l.

Structures des populations des *P. aeruginosa* inhibés par CFP et IMP



9 - Souches Salmonelles
 **-*-*-*-*-*

No ord.	SOUCHES	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP	TYPE
1	Sa1 He88	4	1	0,5	0,016	0,063	0,032	0,016	Typh
2	Sa2 He84	16	2	2	0,016	0,016	0,016	0,032	!!
3	Sa3 Co84	4	2	2	0,032	0,063	0,012	0,063	!!
4	Sa4 SC Q88	4	1	1	0,063	0,032	0,063	0,063	!!
5	Sa5 Co89	4	4	2	0,063	0,032	0,032	0,032	!!
6	Sa6 U86	16	4	2	0,063	0,032	0,063	0,0125	!!
7	Sa7 Co87	4	2	2	0,032	0,032	0,032	0,032	!!
8	Sa8 He89	16	4	1	0,016	0,032	0,032	0,016	!!
9	Sa9 Co89	8	2	2	0,032	0,032	0,016	0,016	SPP
10	Sa10 Co87	4	1	1	0,016	0,032	0,016	0,016	SPP
11	Sa11 He86	16	2	2	0,063	0,063	0,125	0,125	SPP
	Ec 7624	8	4	2	0,063	0,063	0,063	0,063	SPP

Tableau No.23: Repartition des souches de Salmonelles en fonction de leur CMI

CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,016										4	4	35,36	1	1	9,09	3	3	27,27	3	3	27,27
0,032										3	7	63,63	7	8	72,72	4	7	63,63	4	7	63,63
0,063										4	11	100	3	11	100	2	9	81,81	2	9	81,81
0,125																2	11	100	2	11	100
0,25																					
0,5							1	1	9,09												
1				3	3	27,27	3	4	36,36												
2				5	8	72,72	7	11	100												
4	6	6	54,54	3	11	100															
8	1	7	63,63																		
16	4	11	100																		
32																					
64																					
128																					
128																					
01 50	x<4			1x<2			1x<2			0,016x<0,032			0,016x<0,032			0,016x<0,032			0,016x<0,032		
01 90	8x<16			2x<4			1x<2			0,032x<0,063			0,032x<0,063			0,063x<0,125			0,063x<0,125		

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages des salmonelles inhibées

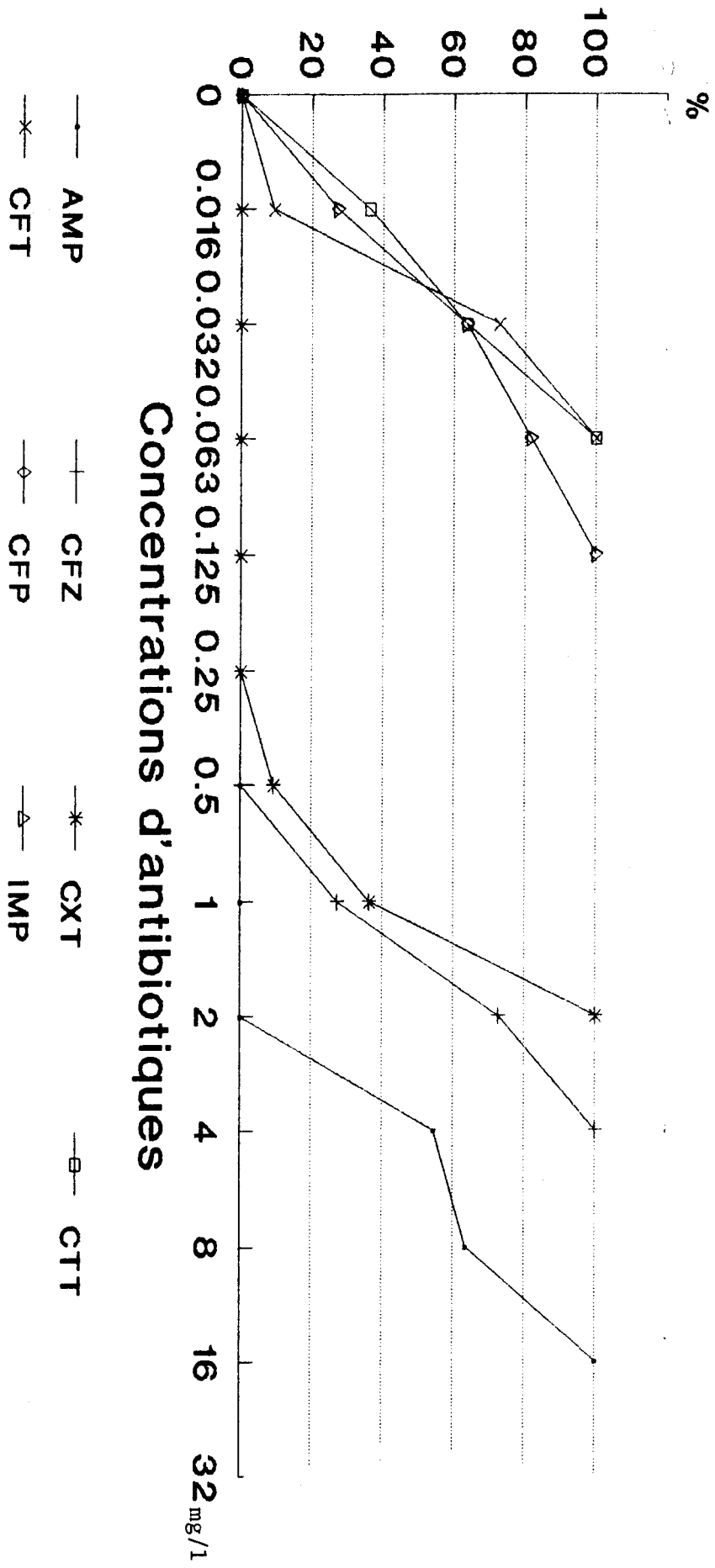


Figure n°18: Courbes indiquant l'évolution des souches de Salmonelles inhibées en fonction des concentrations d'antibiotique.

Les résultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches de Salmonelles inhibées.

Ainsi le cefotiam a été l'antibiotique le plus actif suivi du cefotetan, de la cefopérazone, de l'imipenème un peu plus loin vient la cefoxitine, la cefazoline et puis l'ampicilline.

(Tableau n°23). En effet à la concentration 0,063 mg/l 100% des souches sont inhibées par le cefotetan et le cefotiam, alors qu'à cette même concentration 81,81% des souches sont inhibées par la cefoperazone et l'imipenème.

A la concentration 0,032 mg/l 72,72% des souches sont inhibées par le cefotiam alors qu'à cette même concentration 63,63% des souches sont inhibées par la cefoperazone.

En se referant sur les donnés de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages des souches sensibles, intermédiaires et résistantes des Salmonelles étudiées.

Tableau n°24: Indique les pourcentages des souches sensibles, intermediaires et resistantes de Salmonelles.

ATB	% S. sensibles	% S. intermediaires	% S. resistantes
AMP	54,54	45,45	0
CFZ	100	0	0
CXT	100	0	0
CTT	100	0	0
CFT	100	0	0
CFP	100	0	0
IMP	100	0	0

S= Souches

10 - Souches : Vibrions cholériques

x-xx-x-x**x-x-x

No ord.	SOUCHES	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP	TYPE
1	VC1 Co88	4	4	1	0,25	0,25	0,063	0,25	OG
2	VC2 Co85	8	8	2	0,25	0,063	0,063	0,25	!!
3	VC3 Co85	16	4	1	0,25	0,125	0,25	0,5	IN
4	VC4 Co85	16	4	1	0,125	0,5	0,25	0,5	!!
5	VC5 Co85	8	4	1	0,5	0,5	0,063	0,25	OG
6	VC6 Co85	8	4	2	0,25	0,125	0,063	0,125	!!
7	VC7 eau85	16	16	4	0,25	0,125	0,25	0,125	!!
8	VC8 Co87	16	16	4	0,125	0,125	0,25	0,125	!!
9	VC9 Co85	8	8	4	0,063	0,25	0,125	0,125	!!
10	VC10 Co85	4	4	2	0,25	0,125	0,063	0,125	IN
11	VC11 Co85	4	4	2	0,125	0,125	0,25	0,125	IN
12	VC12 Co85	16	8	4	0,125	0,063	0,125	0,25	IN
13	VC13 Co85	16	8	4	0,125	0,125	0,063	0,25	OG
14	VC14 Co85	8	8	2	0,25	0,25	0,125	0,125	!!
15	VC15 Co85	8	8	4	0,25	0,25	0,063	0,125	!!
	E.C 7624	8	4	2	0,0633	0,125	0,063	0,063	!!

Tableau No.25: Repartition des souches de Vibrions cholérique en fonction de leur CMI

ATB CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP			
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	
0,016																						
0,032																						
0,063										1	1	6,6	1	1	6,6	7	7	46,6				
0,125										4	5	33,3	8	9	60	3	10	66,6	7	7	46,6	
0,25										9	14	93,3	4	13	86,6	5	15	100	6	13	86,6	
0,5										1	15	100	2	15	100				2	15	100	
1							4	4	26,6													
2							5	9	60													
4	3	3	20	7	7	46,6	6	15	100													
8	6	9	60	6	13	86,6																
16	6	15	100	2	15	100																
32																						
64																						
128																						
>128																						
Ci 50	4<x<8			4<x<8			1<x<2			0,125<x<0,25			0,063<x<0,125			0,063<x<0,125			0,125<x<0,25			
Ci 90	8<x<16			8<x<16			2<x<4			0,125<x<0,25			0,25<x<0,5			0,125<x<0,25			0,25<x<0,5			

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Figure n°19: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages des souches inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Les résultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches de Vibrions cholériques étudiées.

Ainsi la cefopérazone a été l'antibiotique le plus actif, suivi du cefotétan, du cefotiam, de l'imipénème, la cefoxitine, la cefazoline et de l'ampicilline.

(Tableau n°25). En effet à la concentration 0,25 mg/l 100% des souches de Vibrions cholériques sont inhibées par la cefoperazone, alors que 93,3% sont inhibées par le cefotétan et 86,6% par le cefotiam et l'imipénème.

Mais à la concentration 0,125 mg/l 60% des souches sont inhibées par le cefotiam, 46,6% seulement par l'imipénème.

A la concentration 4 mg/l 100% des souches sont inhibées par la cefoxitine.

A la concentration 8 mg/l 86,6% des souches sont inhibées par la cefazoline, alors que 60% sont inhibées par l'ampicilline.

En se référant sur les données de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages des souches de Vibrions cholériques sensibles; intermédiaires, résistantes.

Le tableau n°26: Indique les pourcentages des souches de Vibrions cholériques sensibles, intermédiaires, résistantes.

ATB	% S. sensibles	% S. intermédiaires	% S. résistantes
AMP	20	80	0
CFZ	86,66	13,32	0
CXT	100	0	0
CTT	100	0	0
CFT	100	0	0
CFP	100	0	0
IMP	100	0	0

S= Souches

11 - Souches :Serratia
 **-*-*-*-*-*

No ord.	SOUCHES	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP	ESP
1	SCQ1	>128	>128	8	0,25	4	2	0,25	MRS
2	Se2 U89	!!	!!	16	2	4	8	0,5	!!!
3	Se3 eau	!!	!!	128	0,25	1	0,25	1	RUB
4	Se4 U87	!!	!!	16	0,25	0,5	1	0,125	MRS
5	Se5 FV88	!!	32	16	0,5	2	0,5	0,5	!!
6	Se6 FV88	!!	128	16	0,25	8	0,5	0,125	!!!
	E.C7624	4	2	1	0,063	0,125	0,063	0,063	

ESP = Epece
 MRS = Marcesens
 RU = Rubidae

Tableau No.27: Repartition des souches de Serratia en fonction de leur CHI

CHI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP				
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%		
0,016																							
0,032																							
0,063																							
0,125																			2	2	33,3		
0,25									4	4	66,6				1	1	16,6		1	3	50		
0,5									1	5	83,3			1	1	16,6		2	3	50	2	5	83,3
1														1	2	33,3		1	4	66,6	1	6	100
2									1	6	100			1	3	50		1	5	83,3			
4														2	5	83,3							
8									1	1	16,6			1	6	100		1	6	100			
16									4	5	83,3												
32				1	1	16,6																	
64																							
128				1	2	33,3			1	6	100												
>128	6	6	100	4	6	100																	
Ci 50	x>128			x>128			8<x<16			x<0,25			x=2			x=0,5			x=0,25				
Ci 90	x>128			x>128			16<x<128			0,5<x<2			4<x<8			2<x<8			0,5<x<1				

E = Effectifs

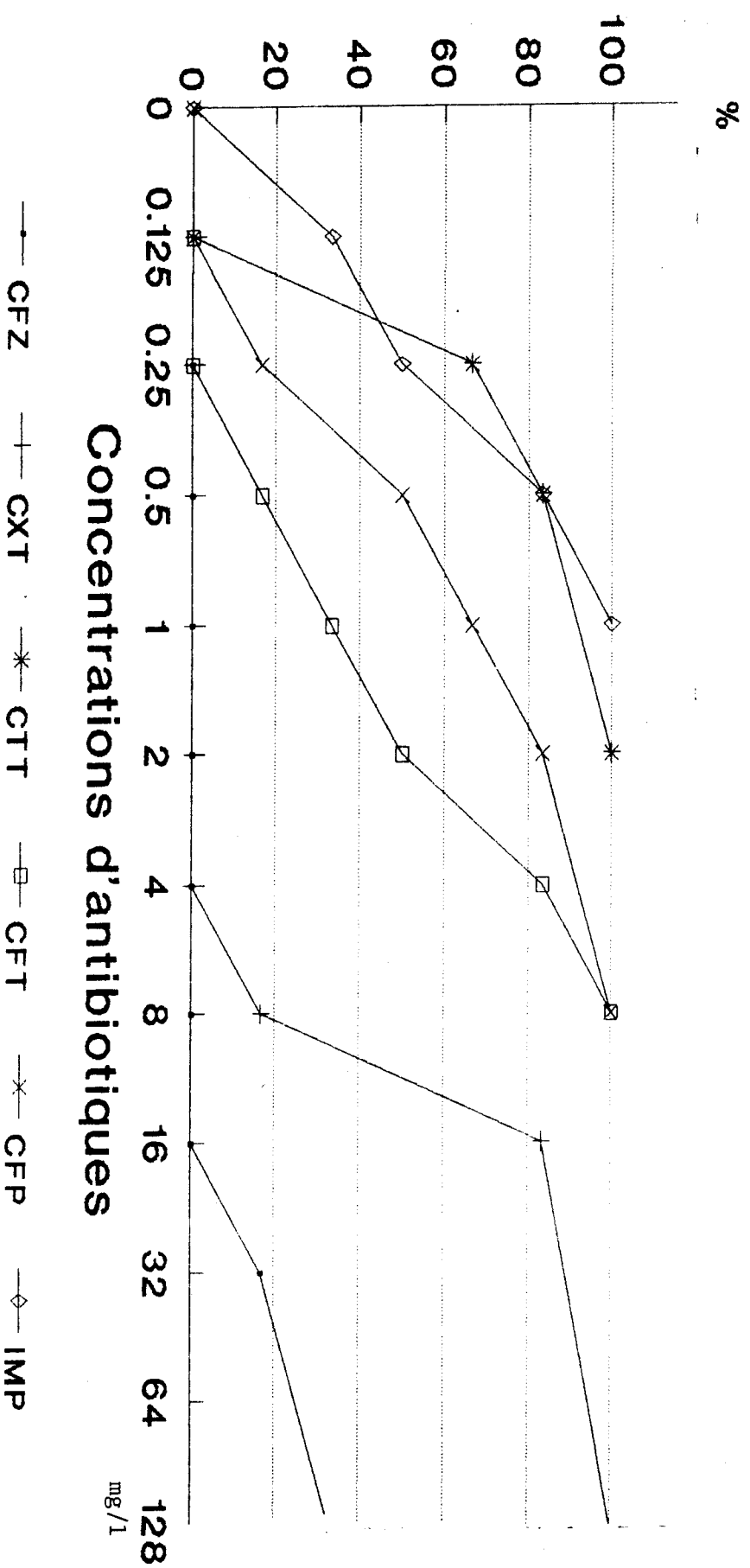
EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages des Serratia inhibés



Figures n°20: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages des souches de Serratia inhibées par les concentrations antibiotiques.

Les résultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches de Serratia étudiées.

Ainsi l'imipenème a été l'antibiotique le plus actif, suivi du cefotetan, de la cefoperazone, du cefotiam, de la cefoxitine, de la cefazoline et de l'ampicilline.

(Tableau n°27). En effet à la concentration 1 mg/l 100% des souches de Serratia sont inhibées par l'imipenème, alors que qu'à la même concentration plus de 83,33% des souches sont inhibées par le cefotetan, 66,6% par la cefoperazone et 33,3% seulement par le cefotiam.

A la concentration 128 mg/l 100% des souches sont inhibées par la cefoxitine alors qu'à cette même concentration 33,3% des souches sont inhibées par la cefazoline.

En se referant sur les donnés de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages des souches sensibles, intermediaires, résistantes de Serratia.

Tableau n°28: Indique les pourcentages des souches de Serratia sensibles, intermediaires, résistantes; aux antibiotiques étudiés.

ATB	% S. sensibles	% S. intermediaires	% S. résistantes
AMP	0	0	100
CFZ	0	16,66	83,33
CXT	16,66	66,6	16,66
CTT	100	0	0
CFT	83,33	16,66	0
CFP	83,33	16,66	0
IMP	100	0	0

S= Souches

12 - Souches : Providencia
 **-*-*-*-*-*-*-*

No ord.	SOUCHES	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP	ESP
1	PV1 He86	>128	64	4	0,25	0,25	0,125	0,125	STU
2	PV2 SR C22S	>128	32	2	1	0,25	0,25	0,25	!!
3	PV3 SCQ87	64	32	2	0,25	0,25	0,25	0,125	!!
4	PV4 P88	>128	64	4	0,125	0,5	0,25	0,125	!!

ESP = ESPECE
 STU = STUARTII

Tableau No.29: Repartition des souches de Providencia en fonction de leur CMI

ATB CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP				
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%		
	0,016																						
0,032																							
0,063																							
0,125									1	1	25							1	1	25	3	3	7
0,25									2	3	75	3	3	75	3	4	100	3	4	100	1	4	10
0,5									1	4	100	1	4	100									
1																							
2							2	2	50														
4							2	4	100														
8																							
16																							
32				2	2	50																	
64	1	1	25	2	4	100																	
128																							
>128	3	4	100																				
Ci 50	64(x<128)			x=32			x=2			0,125(x<0,25)			x<0,25			0,125(x<0,25)			x<0,125				
Ci 90	64(x<128)			32(x<64)			2(x<4)			0,25(x<1)			0,25(x<0,5)			0,125(x<0,25)			0,125(x<0,25)				

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages des Providencia stuartii inhibes

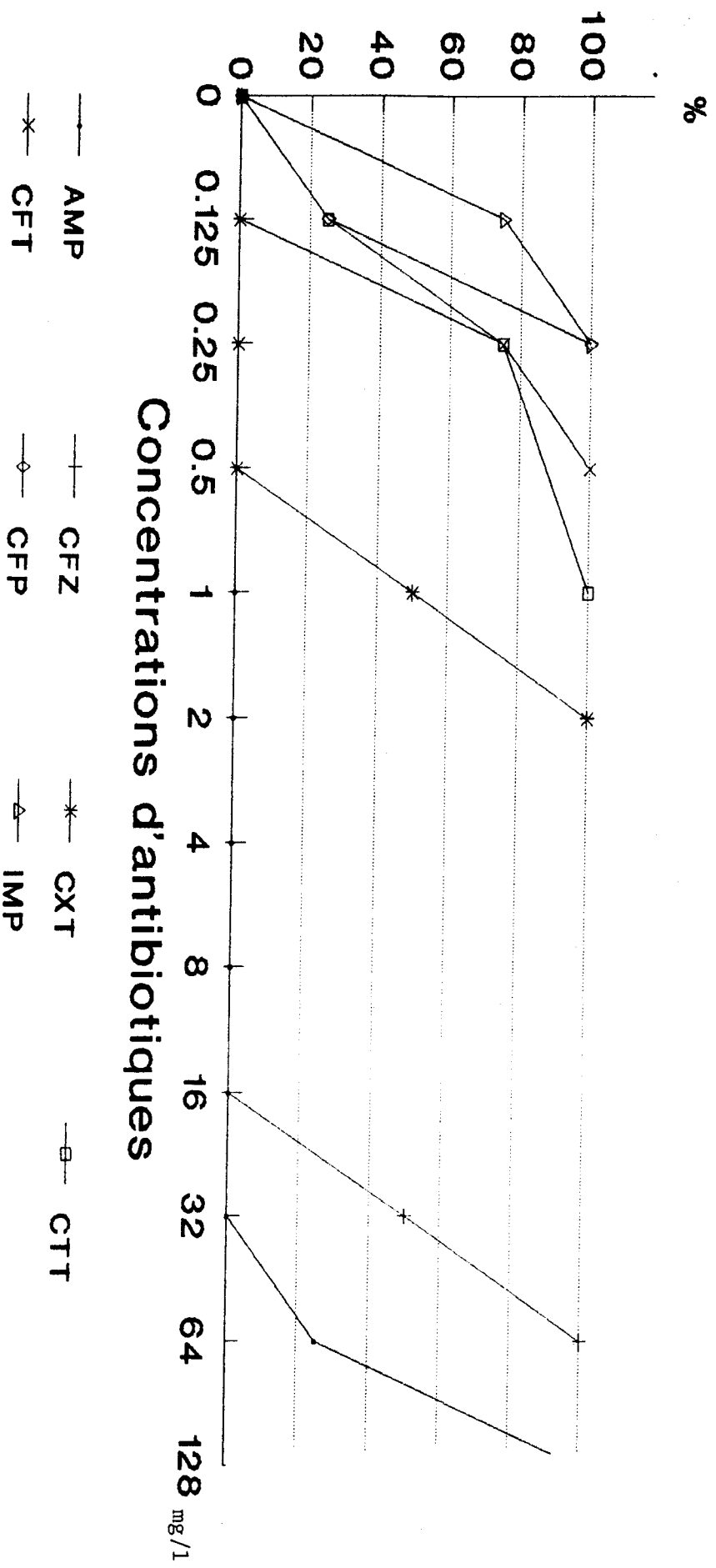


Figure n°21: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages des souches de Providencia stuartii inhibées en fonction, des concentrations d'antibiotiques.

Les resultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches de Providencia stuartii étudiées.

Ainsi l'imipenème est l'antibiotique le plus actif, suivi de la cefopérazone du cefotiam, du cefotétan, de la cefoxitine, de la cefazoline et enfin de l'ampicilline.

(Tableau n°29). En effet à la concentration 0,25 mg/l 100% des Providencia stuartii sont inhibées par l'imipenème alors qu'à la même concentration 75% sont inhibées par le cefotiam et le cefotétan.

A la concentration 0,5 mg/l 100% des souches sont inhibées par le cefotiam alors qu'à la même concentration un peu plus de 75% des souches sont inhibées par le cefotétan.

A la concentration 4 mg/l 100% des souches sont inhibées par la cefoxitine.

A la concentration 64 mg/l 100% des souches sont inhibées par la cefazoline alors qu'à cette même concentration 25% seulement des souches sont inhibées par l'ampicilline.

En se référant sur les donnés de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages des souches sensibles, intermediaires, résistantes des Providencia stuartii aux antibiotiques étudiés.

Tableau n°30: Indique les pourcentages des souches sensibles intermediaires et résistantes de Providencia stuartii.

ATB.	% S. sensibles	% S. intermediaires	% S. résistantes
AMP	0	0	100
CFZ	0	50	50
CXT	100	0	0
CTT	100	0	0
CFT	100	0	0
CFP	100	0	0
IMP	100	0	0

S= Souches

13 - Souches : Acinetobacter

-*-**-*-*---**-***

No ord.	SOUCHES	AMP	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP	ESP
1	AC1 U85	8	32	128	64	64	16	0,125	IW
2	AC2 FV86	0,25	32	128	2	>128	32	0,25	!!
3	AC3 FV85	0,5	32	4	16	16	4	0,125	!!
4	AC4 HE86	>128	64	32	32	16	64	0,5	COL
5	AC5 FV85	>128	64	128	32	>128	64	0,25	!!
6	AC6 FV85	8	32	128	16	>128	64	0,125	!!
7	AC7 P84	128	32	128	128	128	64	0,125	!!
8	AC8 FV85	16	8	4	32	32	64	0,063	!!
9	9 SQQ 88	>128	64	32	128	128	64	2	!!
	EC 7624	4	2	1	0,125	0,063	0,125	0,063	!!

ESP = ESPECE

IW = IWOFFI

COL = COLCACOETICUS

Tableau No.31: Repartition des souches de d'Acinetobacter en fonction de leur CMI

ATB CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP			
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	
0,016																						
0,032																				1	1	11,11
0,063																				4	5	55,55
0,125																				2	7	77,77
0,25	1	1	11,11																	1	8	88,88
0,5	1	2	22,22																	1	9	100
1																						
2																						
4							2	2	22,22							1	1	11,11				
8	2	4	44,44	1	1	11,11				1	1	11,11										
16	1	5	55,55							2	3	33,33	2	2	22,22	1	2	22,22				
32				5	6	66,66	2	4	44,44	3	6	66,66	1	3	33,33	1	3	33,33				
64				3	9	100				1	7	77,77	1	4	44,44	6	9	100				
128	1	6	66,66				5	9	100	2	9	100	2	6	66,66							
>128	3	9	100										3	9	100							
Ci 50	8<x<16			8<x<32			32<x<64			16<x<32			64<x<128			32<x<64			0,063<x<0,125			
Ci 90	x>128			32<x<64			32<x<64			64<x<128			64<x<128			32<x<64			0,5<x<1			

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages d'Acinetobacter inhibées

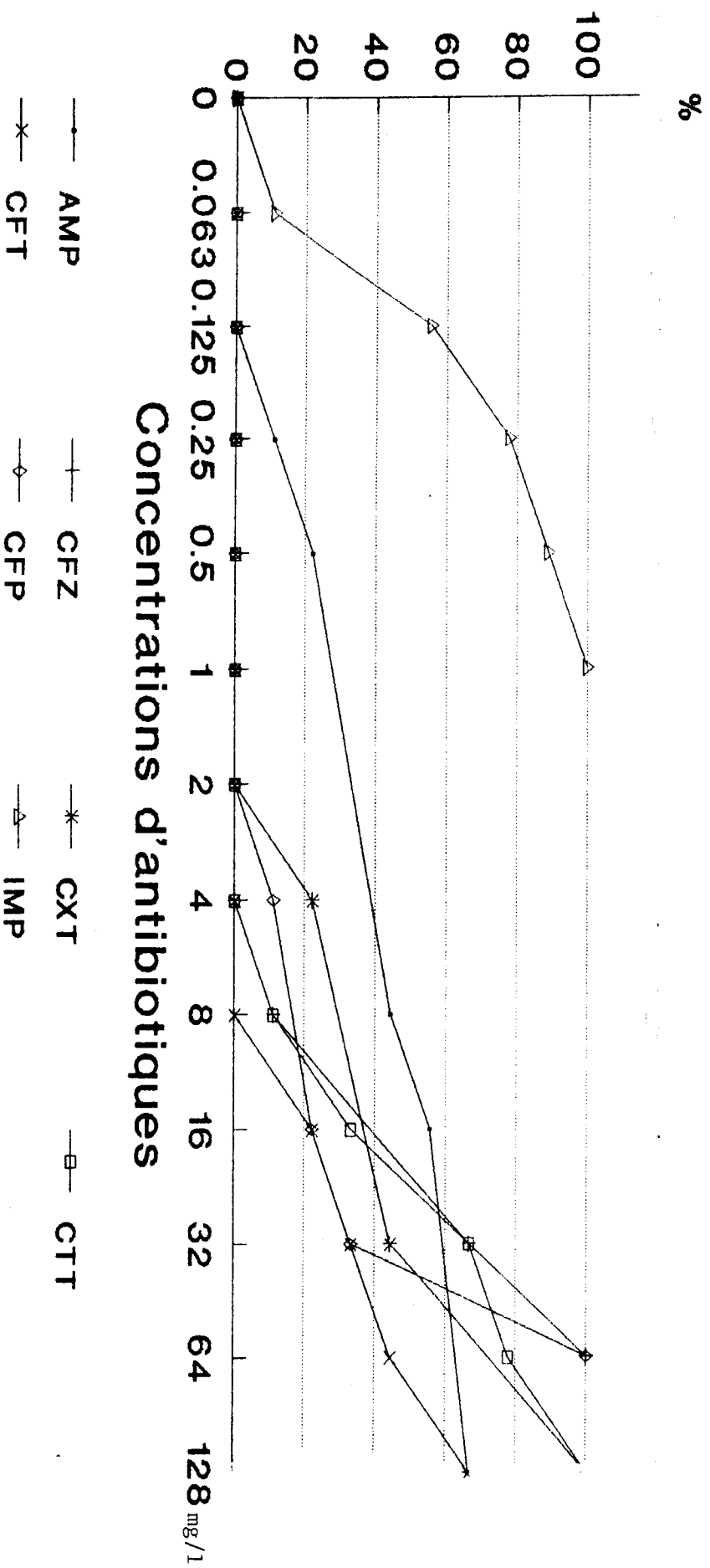


Figure n°22: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages d'Acinetobacters inhibés en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Les resultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches d'Acinetobacters étudiées.

Ainsi l'imipenème est l'antibiotique le plus actif suivi de la cefazoline, de la cefoperazone, du cefotetan, de la ceftoxitine, de l'ampicilline et du ceftiam.

(Tableau n°31). En effet à la concentration 1 mg/l 100% des souches d'Acinetobacter sont inhibées par l'imipenème.

A la concentration 64 mg/l 100% des souches d'Acinetobacter sont inhibées par la cefoperazone alors qu'à cette même concentration plus de 55,55% des souches sont inhibées par l'ampicilline, plus de 44,44% inhibées par la ceftoxitine, 100% inhibées par la cefazoline.

A la concentration 32 mg/l 66,66% des souches sont inhibées par la cefazoline et 33,33% par la cefoperazone.

En se referant sur les donnés de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages des souches d'Acinetobacters sensibles, intermediaires, resistantes aux antibiotiques étudiés.

Tableau no 32. Pourcentage des souches sensibles, intermédiaires et résistantes d'Acinetobacter étudiés.

! !	! % S. sensibles !	! % S. intermediaires !	! % S. resistantes !
! AMP !	22,92	33,33	44,44
! CFZ !	11,11	55,55	33,33
! CXT !	22,22	22,22	55,55
! CTT !	0	66,66	33,33
! CFT !	0	33,33	66,66
! CFP !	11,11	22,22	66,66
! IMP !	100	0	0

S= Souches

No ord.:	SOUCHES	APM	CFZ	CXT	CTT	CFT	CFP	IMP
1	Sh1 Ca88	4	1	0,5	0,008	0,016	0,008	0,008
2	Sh2 Cc89	4	1	1	0,008	0,008	0,008	0,008
3	Sh3 Co87	4	2	2	0,016	0,032	0,008	0,008
4	Sh4 ScQ27	4	1	0,50	0,016	0,016	0,008	0,008
5	Sh5 Co89	4	1	1	0,008	0,016	0,016	0,016
6	Sh6 Co89	2	1	1	0,008	0,016	0,008	0,004
7	Sh7 Co89	4	2	2	0,016	0,032	0,016	0,016
8	Sh8 Co89	4	1	2	0,032	0,063	0,016	0,032
9	S.R.E.C 7624	4	2	1	0,063	0,125	0,063	0,063

ESPE = ESPECE
 Dy = dysenteriae
 FL = flexneri

Tableau No.33: Repartition des souches de Shigelles en fonction de leur CMI

CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,004										4	4	50	1	1	12,50	5	5	62,50	4	5	62,5
0,008										3	7	87,50	4	5	62,50	3	8	100	2	7	87,5
0,016										1	8	100	2	7	87,50				1	8	100
0,032													1	8	100						
0,063																					
0,125																					
0,25																					
0,5							2	2	25												
1				6	6	75	3	5	62,50												
2	1	1	12,50	2	8	100	3	9	100												
4	7	8	100																		
8																					
16																					
32																					
64																					
128																					
>128																					
Ci 50	2x14			0,5			0,008			0,008		0,016			0,008			0,008			0,004
Ci 90	2x14			0,016			0,032			0,032		0,063			0,032			0,016			0,016

E = Effectifs

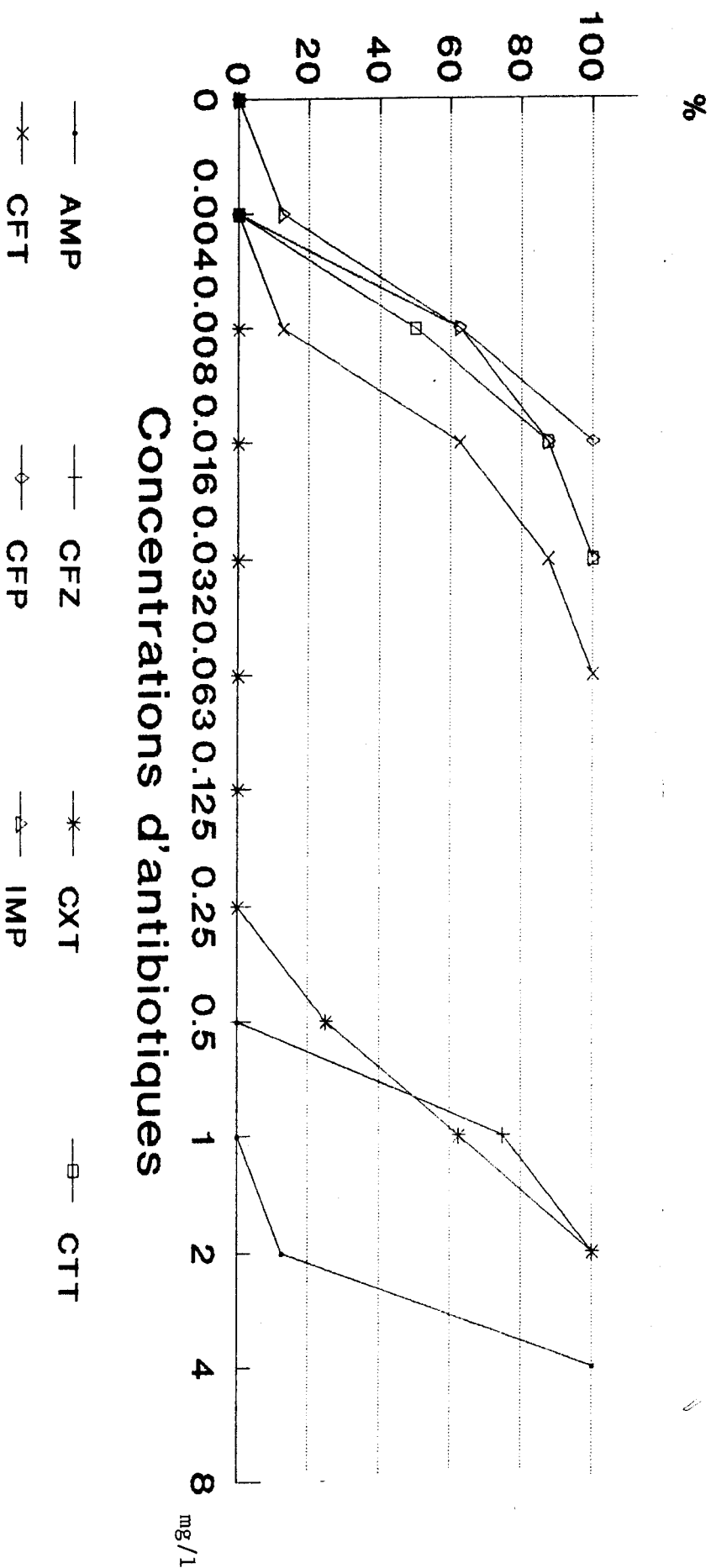
EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages des shigelles inhibées



Concentrations d'antibiotiques

Figure n°23: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages des Shigelles inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Les résultats permettent de hiérarchiser les sept antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches de Shigelles étudiées.

Ainsi la cefoperazone est l'antibiotique le plus actif suivi de l'imipenème, du cefotetan, du cefotiam, de loin la cefazoline, la cefoxitine et de l'ampicilline.

(Tableau n°33). En effet à la concentration 0,016 mg/l 100% des souches de Shigelles sont inhibées par la cefopérazone, alors qu'à la même concentration 87,5% des souches sont inhibées par l'imipenème et le cefotetan et 62,5% inhibées par le cefotiam.

A la concentration 2 mg/l 100% des souches sont inhibées par la cefazoline et la cefoxitine.

A la concentration 1 mg/l 75% des souches sont inhibées par la cefazoline alors que 62,5% sont inhibées par la cefoxitine.

A la concentration 4 mg/l 100% des souches sont inhibées par l'ampicilline.

En se référant sur les données de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, toutes les souches de Shigelles sont sensibles aux antibiotiques étudiés.

Tableau No.35: Repartition des souches de Cocci Gram (+) en fonction de leur CMI

CMI	AMB			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,016																			6	6	7,22
0,032																			4	10	12,04
0,063																			17	27	32,53
0,125	2	2	2,40	2	2	2,40												15	42	50,60	
0,25	5	7	8,43	8	10	12,04							6	6	7,22			16	58	69,87	
0,5	1	8	9,63	20	30	36,14	1	1	1,20				29	35	42,16			21	79	95,18	
1	4	12	14,45	8	38	45,78	2	3	3,61				4	39	46,98	4	4	4,81	4	83	100
2	9	21	25,30	2	40	48,19	24	27	32,53				3	42	50,60	15	19	22,89			
4	20	41	49,39				17	44	53,01	6	6	7,22				14	33	39,75			
8	7	48	57,83	9	49	59,03	3	47	56,62	23	29	34,93				9	42	50,60			
16	2	50	60,24	25	74	89,15				10	39	46,98				1	43	51,80			
32	15	65	78,31	7	81	97,59				1	40	48,19	1	43	51,80	27	70	84,33			
64	14	79	95,18	2	83	100	1	48	57,83	1	41	49,39	4	47	56,62	13	83	100			
128	1	80	96,38							2	43	51,80	32	79	95,18						
>128	3	83	100				35	83	100	40	83	100	4	83	100						
Ci 50				4<x<8			2<x<8			64<x<128			1<x<2			4<x<8			0,063<x<0,125		
Ci 90				32<x<64			16<x<32			x<=128			64<x<128			32<x<128			0,25<x<0,5		

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages des cocci Gram+ inhibés

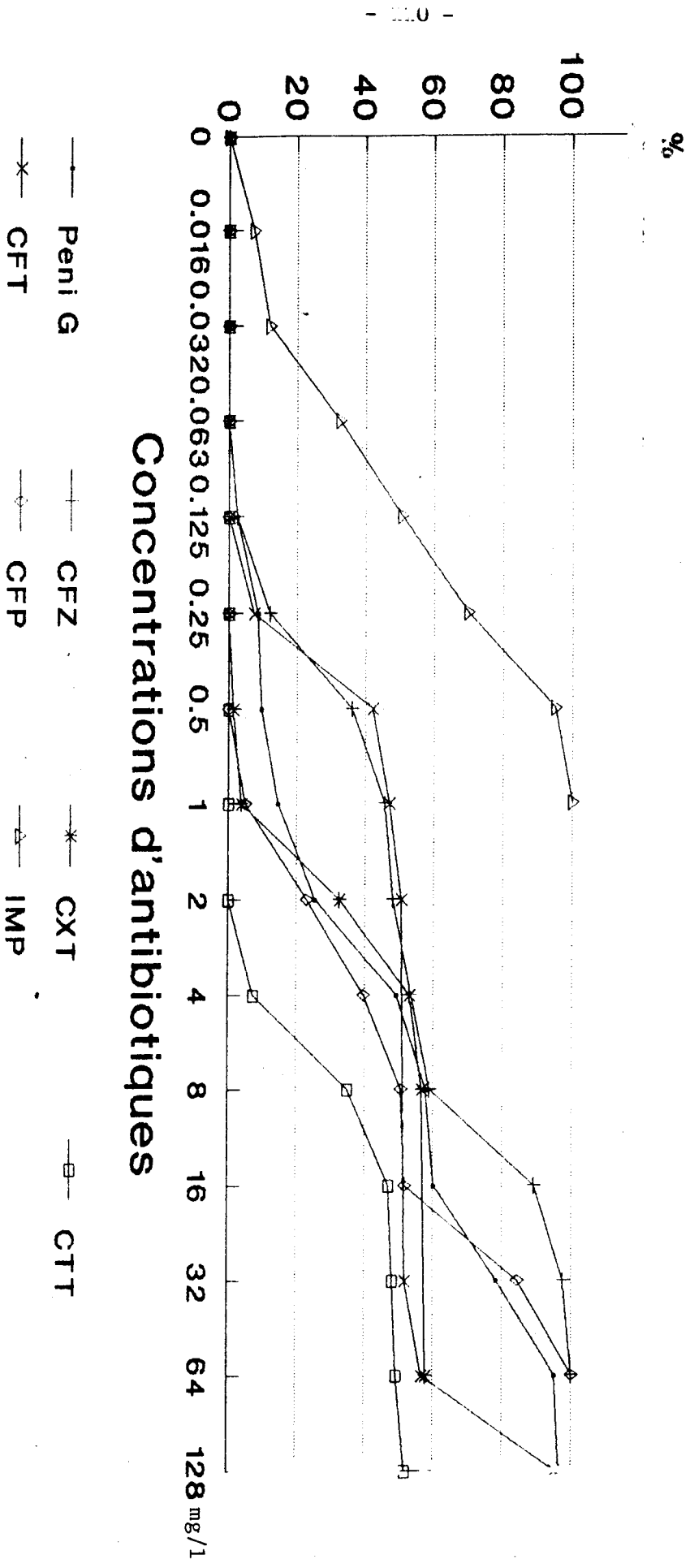


Figure n°24: Courbes indiquant l'évolution des pourcentages des Cocci Gram + en fonction des concentrations d'antibiotiques.

Ainsi l'imipenème est l'antibiotique le plus actif suivi de la cefazoline, de la cefopérazone, la penicilline G, de la cefoxitine, du cefotiam et du cefotétan.

(Tableau n°37). En effet à la concentration 1 mg/l 100% des Cocci Gram + sont inhibés par l'imipenème.

A la concentration 64 mg/l 100% des Cocci Gram + sont inhibés par la cefopérazone, 95,18% par la penicilline G, 100% par la cefazoline, 57, 83% par la cefoxitine, 49,39 par le cefotétan et 56,62% par le cefotiam.

En se référant sur les données de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages de résistances des Cocci Gram + aux antibiotiques étudiés.

Tableau n°36: Indique les pourcentages de résistances des Cocci Gram + aux antibiotiques étudiés.

ATB	Nombre de S. résistantes	% de résistance
AMP	33	11,78
CFZ	9	3,21
CXT	36	12,85
CTT	43	15,35
CFT	40	14,28
CFP	13	4,64
IMP	0	0

S= Souches

ATB= Antibiotiques

Tableau No.37: Repartition des souches de Bacilles Gram (-) en fonction de leur CMI

CMI	AMP			CFZ			CXT			CTT			CFT			CFP			IMP			
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%	E	EC		
0,004																			1	1	0	
0,008										4	4	1,42	1	1	0,35	5	5	0,78	4	5	0	
0,016										7	11	3,92	8	9	3,21	6	11	3,92	11	16	5	
0,032										8	19	6,78	16	25	8,92	8	19	6,78	12	28		
0,063										51	70	25	46	71	25,35	29	48	17,14	53	81	27	
0,125										126	196	70	103	174	62,14	97	145	51,78	120	201	7	
0,25	1	1	0,35							37	233	83,21	49	223	79,64	59	204	72,85	26	227	8	
0,5	1	2	0,71	3	3	1,07	14	14	50	7	240	85,71	19	242	86,42	28	232	82,85	16	243	86	
1				11	14	5	36	50	17,85	4	244	87,14	4	246	87,85	10	242	86,42	16	259	97	
2	8	10	3,57	45	59	21,07	96	146	52,14	7	271	89,64	2	248	88,57	11	253	90,35	11	270	96	
4	40	50	17,85	46	105	37,5	68	214	76,42				2	250	89,28	12	265	94,64	10	280	1	
8	40	90	32,14	33	138	49,28	16	230	82,14	1	252	90	1	251	89,64	2	267	95,35				
16	49	139	49	46	184	65,71	10	240	85,71	2	254	90,71	2	253	90,35	4	271	96,78				
32	39	178	63,57	34	218	77,85	8	248	88,57	3	257	91,78	1	254	90,71	1	272	97,14				
64	29	207	73,92	20	238	85	3	251	89,64	1	258	92,14	1	255	91,07	7	279	99,64				
128	9	216	77,14	4	242	86,42	6	257	91,78	2	260	92,85	2	257	91,78	1	280	100				
>128	64	280	100	38	280	100	23	280	100	20	280	100	20	280	100							
Ci 50	16<x<32			8<x<16			1<x<2			0,063<x<0,125			0,063<x<0,125			0,063<x<0,125			0,063<x<0,			
Ci 90	x>128			x>128			64<x<128			x=8			8<x<16			1<x<2			0,5<x<1			

E = Effectifs

EC = Effectifs Cumulés

% = Pourcentage

Ci50 = Concentration minima inhibitrice de 50 % des souches étudiées

Ci90 = Concentration minima inhibitrice de 90 % des souches étudiées

Evolution des pourcentages des bacilles Gram- inhibés

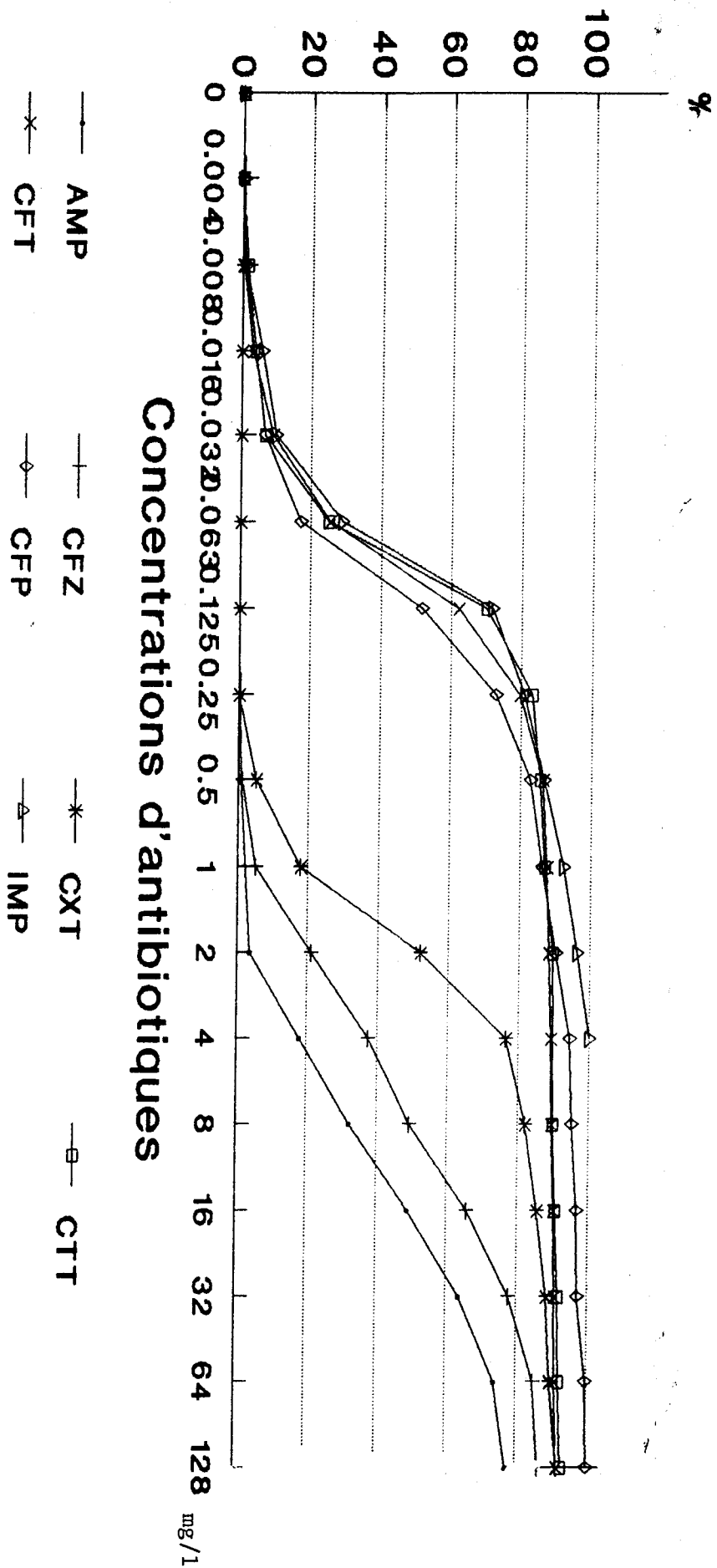


Figure n°24: Courbes indiquant l'évolution des souches de Bacilles Gram - en fonction des concentrations d'antibiotiques.

L'imipenème est l'antibiotique le plus actif, suivi de la cefoperazone du cefotetan, du cefotiam, de la cefoxitine, de la cefazoline et de l'ampicilline.

(Tableau n°35). En effet à la concentration 4 mg/l 100% des Bacilles Gram - sont inhibés par l'imipenème.

A la concentration 128 mg/l 100% des Bacilles Gram - sont inhibés par la cefoperazone, 92,85% par le cefotetan, 91,78% par le cefotiam, 91,78% par la cefoxitine, 86,42% par la cefazoline et 77,14% par l'ampicilline.

En se referant sur les données de la société Française de microbiologie concernant les concentrations critiques, on peut calculer les pourcentages de resistances des souches de Bacilles Gram -.

Tableau n°36: Indique les pourcentages de resistances des souches de Bacilles Gram -.

! ATB !	! Nombre de S. résistantes !	! % de resistances !
! AMP !	! 216 !	! 77,14 !
! CFZ !	! 96 !	! 34,28 !
! CXT !	! 40 !	! 14,28 !
! CTT !	! 23 !	! 8,21 !
! CFT !	! 23 !	! 8,21 !
! CFP !	! 8 !	! 2,85 !
! IMP !	! 0 !	! 0 !

S= Souches ATB= Antibiotiques

QUATRIEME PARTIE: D I S C U S S I O N

DISCUSSION

1. Staphylocoques :

Nos résultats montrent que l'imipenème est l'antibiotique le plus actif, suivi du cefotiam, de la cefazoline, de la cefoxitine, de la cefoperazone, du cefotetan et de la pénicilline G.

En effet avec la pénicilline G nos valeurs extrêmes vont de 0,125 mg/l ->128mg/l avec une CI 90 à 64mg/l.

Ce résultat est un peu élevé par rapport à celui obtenu par GUTMANN et GOLDSTEIN (26) qui trouvent des CMI entre 0,5mg/l ->64mg/l.

BRYSKIER A.(3) trouve avec le cefotiam des CMI entre 0,5 mg/l -8mg/l avec une CI 50 à 1 mg/l sur 100 souches de staphylocoques, et il ressort dans notre étude une CI 50 à 0;5 mg/l.

Les CMI obtenues avec l'imipenème sont à 0,016 mg/l - 0,25mg/l.

Ce résultat est voisin de celui trouvé par GARCIA (25) 0,78mg/l-1,52mg/l.

Les autres céphalosporines donnent des CMI qui sont voisins de celles de DUVAL J. (17) dont les valeurs extrêmes sont de 2mg/l-8mg/l.

2. Streptocoques :

Notre étude s'est surtout portée sur les entérocoques et c'est l'imipenème qui s'est révélée l'antibiotique le plus actif, ensuite de loin vient la pénicilline G et les céphalosporines.

En effet l'étude a donné avec l'imipenème des CMI entre 0,12mg/l et 1mg/l, DUVAL (17) et LECLERQ R(36) trouvent des CMI entre 0,12mg/l - 8mg/l. Nos souches sont plus sensibles que celles de DUVAL et LECLERQ.

Avec la cefazoline et la cefoxitine les CMI sont de 0,25mg/l-64mg/l alors que DUVAL (17) trouve 4mg/l - 16mg/l.

Avec les trois céphalosporines de troisième génération les CI 90 sont à 128mg/l, DUVAL (17) LECLERQ R. (36) trouvent également des CI 90 à 128mg/l. On remarque ainsi la résistance des entérocoques aux céphalosporines de troisième génération.

3. Escherichia coli :

Les résultats ont montré que l'imipenème est l'antibiotique le plus actif, suivi des trois céphalosporines de troisième génération, de la cefoxitine, de la cefazoline et de l'ampicilline.

Il ressort de notre étude des CMI de 2mg/l - >128mg/l avec l'ampicilline et la cefazoline, DUVAL (17), JARLIER V(31) trouvent les mêmes CMI pour l'ampicilline et la cefazoline.

JARLIER V (31) trouve avec la cefoxitine des CMI à 2mg/l - 4mg/l, alors que cette étude donne des CMI à 0,5mg/l - 16mg/l.

Les trois céphalosporines de troisième génération ont des CMI entre 0,032mg/l - 0,25mg/l, ces valeurs sont retrouvées également par DUVAL (17) JARLIER V(31), BASKER MJ et AL (5).

L'imipenème donne des valeurs voisines de 0,016mg/l - 0,25mg/l ; ceci est conforme aux résultats de GARCIA I et coll (25) 0,016mg/l - 0,5mg/l.

4. Proteus mirabilis

Nos résultats montrent que le cefotétan est l'antibiotique le plus actif, suivi du cefotiam, de l'imipenème, de la cefoperazone, un peu plus loin de la cefoxitine, de la cefazoline, et de l'ampicilline.

Ainsi l'ampicilline et la cefazoline donnent des CMI à 2mg/l - 128mg/l. Ces résultats sont plus élevés que ceux obtenus par DUVAL J (17), qui trouvent 1mg/l - 16mg/l avec l'ampicilline et 4mg/l - 32mg/l avec la cefazoline.

Les trois cephalosporines de troisième génération et l'imipenème ont des CMI entre 0,063mg/l et 2mg/l, ce résultat est voisin de celui trouvé par DUVAL (17) 0,25mg/l - 2mg/l.

5. Proteus indole + (rettgeri, morgani, vulgaris) :

Nos résultats montrent que le cefotétan est l'antibiotique le plus actif suivi du cefotiam, de l'imipenème, de la cefoperazone, plus loin de la cefoxitine, de la cefazoline et de l'ampicilline.

Les valeurs extrêmes de l'ampicilline et de la cefazoline sont de 8mg/l à >128mg/l avec des CI $90 \geq 128$ mg/l. Par ailleurs DUVAL (17) et JARLIER V (31) trouvent des CMI à 16mg/l - >128mg/l.

La cefoxitine nous donne des CMI à 2mg/l - 32mg/l, ces CMI sont plus élevées que celles obtenues par DUVAL (17) et JARLIER V (31) qui trouvent 2mg/l - 4mg/l.

Les trois cephalosporines de troisième génération et l'imipenème donne des CMI entre 0,063mg/l - 2mg/l, ces CMI sont trouvées également avec DUVAL J (17).

C'est dire que les trois cephalosporines de troisième génération et l'imipenème ne sont pas hydrolysées par les β -lactamases de nos souches de Proteus indole + étudiées.

6. Klebsielles :

Les résultats montrent que l'imipenème est l'antibiotique le plus actif suivi des trois cephalosporines de troisième génération, de la cefoxitine, de la cefazoline et de l'ampicilline.

Cependant les valeurs extrêmes sont avec l'ampicilline, la cefazoline, la cefoxitine de 2mg/l - >128mg/l. Ces valeurs sont voisines de celles obtenues par DUVAL (17) : 1mg/l - 128mg/l.

Les valeurs extrêmes des trois cephalosporines de troisième génération et l'imipenème sont : 0,063mg/l - 0,5mg/l DUVAL trouve également les mêmes valeurs extrêmes avec les trois cephalosporines de troisième génération.

L'imipenème a donné des CMI à 0,063mg/l - 0,125mg/l par contre GARCIA(25) trouve des CMI plus élevées 0,1mg/l - 6,25mg/l avec l'imipenème.

7. Enterobacter :

Les résultats montrent que l'imipenème est l'antibiotique le plus actif suivi des trois cephalosporines de troisième génération, la cefoxitine, la cefazoline et l'ampicilline.

Les valeurs extrêmes sont de 4mg/l - >128mg/l avec l'ampicilline, la cefazoline, la cefoxitine avec une CI 90 à 64mg/l. Ces résultats sont voisins de ceux obtenus par JARLIER V(31) 16mg/l - >128mg/l.

Avec les trois cephalosporines de troisième génération les CMI sont de 0,063mg/l - 2mg/l, DUVAL (17), BASKER (5) et GARCIA trouvent les mêmes CMI 0,063mg/l - 2mg/l. C'est dire que l'étude n'a pas révélé des souches d'Enterobacter résistantes aux trois cephalosporines de troisième génération et l'imipenème.

8. Salmonelles :

Nos résultats ont montré que le cefotiam est le plus actif suivi du cefotetan, de la cefoperazone, de l'imipenème et plus loin de la cefoxitine, de la cefazoline et de l'ampicilline.

En effet l'ampicilline donne des CMI entre 4mg /l et 16mg/l avec une CI 90 à 8mg/l-16mg/l, DUVAL (17) trouve également des CMI à 8mg/l- 16mg/l.

La cefazoline et la cefoxitine ont des CMI entre 0,5mg/l-4mg/l ce résultat est conforme à celui obtenu par JARLIER V (31) 1mg/l - 4mg/l.

9. Pseudomonas aeruginosa

Les résultats ont montré que seules l'imipenème et la cefoperazone sont actives, avec une très bonne activité de l'imipenème.

En effet les valeurs extrêmes de l'imipenème sont à 1mg/l-4mg/l, résultats voisins de ceux trouvés par DUVAL (17) 1mg/l-2mg/l.

La cefoperazone donne des CMI de 2mg/l-128mg/l, de même JAMES A TWITTY et coll. (29) trouve les CMI de 64mg/l->=128mg/l avec la cefopérazone.

Les autres antibiotiques ne sont pas actifs sur Pseudomonas aeruginosa.

10. Citrobacter diversus

L'imipenème a été l'antibiotique le plus actif suivi des 3 cephalosporines de troisième génération de la cefoxitine, de la cefazoline et de l'ampicilline.

Les trois cephalosporines de troisièmes génération et l'imipenème ont des CMI entre 0,016mg/l et 0,5mg/l conformes à celles obtenues par GARCIA I (25) avec l'imipenème 0,01mg/l-0,78mg/l à celles de BASKER (5) avec la cefoperazone : CI 50 = 0,5mg/l.

Au total l'ordre d'efficacité décroissante avec:
-Streptocoque: est imipenème, penicilline G, cefazoline, cefopérazone, cefotiam, cefoxitine, et le cefotétan.

L'imipenème a été très active, par contre la penicilline G a une activité intermédiaire.

Staphylocoque: est l'imipenème, cefotiam, cefazoline, cefoxitine, cefopérazone, cefotétan et la penicilline G.

La bonne activité du cefotiam contrairement aux autres cephalosporines de troisième génération est due à l'absence de la chaîne oxi-imino dans sa molécule.

-Escherichia coli: est l'imipenème, cefopérazone, cefotétan, cefotiam, cefoxitine, cefazoline et ampicilline.

Cet ordre est valable pour tous les autres bacilles Gram-sauf:

-Les Proteus: où l'on a le cefotétan, suivi de la cefopérazone, l'imipenème, le cefotiam, la cefoxitine, la cefazoline et l'ampicilline.

Dans ce cas l'imipenème vient après le cefotétan et la cefopérazone. Cependant il ne s'agit pas d'une grande différence sur le plan efficacité, car les CMI sont très voisines. Ceci est valable dans le cas des Salmonelles où l'imipenème vient après les 3 cephalosporines de troisième génération.

L'imipenème a été l'antibiotique le plus actif non seulement sur les cocci Gram+ mais aussi sur les bacilles Gram-.

Les cephalosporines de troisième génération ont été très efficaces sur les bacilles Gram-, à l'exception des souches de Pseudomonas aeruginosa où seule la cefopérazone a été efficace, des souches d'Acinetobacter où elles se sont montrées moins efficaces. Par contre elles n'ont pas été efficaces sur les cocci Gram+. Seule le cefotiam s'est montré très actif sur le Staphylocoque.

Les souches de bacilles Gram- ont été en général résistant à l'ampicilline (77,14% de résistances).

Le Staphylocoque s'est montré très résistant à la Penicilline G (80% de résistance).

La cefoxitine et la cefazoline n'ont pas été en général très actives sur nos souches bactériennes.

L'intérêt pour ces nouvelles molécules reposant sur leur activité antibactérienne très importante est encore plus renforcé par leur propriété pharmacodynamique.

En effet le TIENAM, est une association imipenème et cilastatine qui est un inhibiteur compétitif réversible et spécifique de la dehydropeptidase 1, enzyme rénale qui métabolise et inactive l'imipenème. De plus l'imipenème a une très bonne diffusion tissulaire. Il existe en poudre pour perfusion intraveineuse (TIENAM 250, TIENAM 500) 2 à 3g. /j répartis en 3 ou 4 perfusions.

11. Shigelles

Les résultats ont montré une très bonne activité des 3 cephalosporines de 3ème génération et l'imipenème, suivi de la cefazoline, de la cefoxitine et de l'ampicilline.

Cependant aucune résistance n'a été observée, les CMI obtenues sont comparables à celles de DUVAL (17), V JARLIER (31).

12. Vibrions cholériques

Les 3 cephalosporines de troisième génération et l'imipenème ont donné une très bonne activité sur les vibrions cholériques avec des CMI entre 0,063mg/l- 0,5mg/l.

Par ailleurs aucune résistance n'a été observée avec l'ampicilline, la cefazoline et la cefoxitine. L'ampicilline donne des CMI entre 4mg/l et 16mg/l qui sont supérieures au résultat de DUVAL (17) : 2mg/l.

13. Serratia

Aucune sensibilité n'a été observée avec l'ampicilline et la cefazoline, les CMI sont à 32mg/l->128mg/l, alors que DUVAL (17) trouve des CMI >128mg/l.

Par contre les 3 cephalosporines de troisième génération et l'imipenème se sont montrées en général actives mais les CMI sont un peu plus élevées contrairement à celles obtenues avec les Entérobactéries. Ces CMI de 0,25mg/l-8mg/l sont voisines à celles de DUVAL (17) qui trouve 0,25mg/l-8mg/l avec le cefotétan, 4mg/l-32mg/l avec la cefopérazone et 0,25mg/l-0,5mg/l avec l'imipenème.

14. Providencia stuartii

Là encore la bonne activité revient aux 3 cephalosporines de troisième génération et l'imipenème, les CMI sont de 0,125mg/l-0,5mg/l, résultats inférieurs à ceux trouvés par BASKER (5) qui sont : 0,5mg/l à 32mg/l avec une CI 50 à 16mg/l.

Les résistances sont observées avec l'ampicilline et la cefazoline dont les CMI de 32mg/l-128mg/l sont voisines de celles trouvées par JARLIER V >32mg/l

15. Acinetobacter

L'imipenème s'est révélée l'antibiotique le plus actif, car aucune résistance n'a été observée, Les CMI de 0,063mg/l-2mg/l sont voisines de celles obtenues par DUVAL (17) 0,12mg/l-0,5mg/l.

Les CMI vont de 0,25mg/l->128mg/l avec les autres antibiotiques, résultats voisins de ceux trouvés par DUVAL (17) 32mg/l->128mg/l.

-Le cefotiam (PANSPORINE)

Par voie iv, une dose de 1g permet d'obtenir des taux sériques maxima de 125,1 \pm 11,2 mg/l. La liaison aux protéines plasmatiques est de 40% pour des concentrations de 12,5 à 50 mg/l.

La diffusion tissulaire est importante en particulier dans les secretions bronchiques, le liquide cephalo-rachidien, les amygdales, la vésicule biliaire, la bile, le tissu rénal, la prostate, l'utérus et les trompes utérines. L'élimination urinaire est sous forme active.

Il existe des préparations injectables par iv et im, conditionnement par boîte de 20 (20 flacons pour les formes iv-20 flacons + 20 ampoules pour les formes im).

- Le cefotétan (APACEF).

1g iv : un flacon contient 1g de cefotétan.

Diffuse bien dans la plupart des tissus et liquides biologiques, en particulier dans la bile, les concentrations atteignent 1000mg/l, dans le liquide péritonéal 60mg/l. Le passage méningé n'est pas étudié. Il est éliminé essentiellement par voie urinaire.

CINQUIEME PARTIE: C O N C L U S I O N

CONCLUSION

Cette étude a mis en évidence l'efficacité de huit β -lactamines sur 363 souches bactériennes (83 cocci Gram+ et 280 bacilles Gram-) isolées dans le service de Bactériologie de l'Institut National de Recherche en santé publique.

Trois groupes de la famille des β -lactamines étaient concernés par cette étude à savoir:

-Le groupe des penicillines avec l'ampicilline et la penicilline G.

-Le groupe des penèmes avec l'imipenème.

-Le groupe des cephalosporines avec : trois cephalosporines de troisième génération (cefotétan, cefotiam, cefopérazone), une cephalosporine de deuxième génération la cefoxitine et une de première génération la cefazoline.

Sur le plan de l'activité antibactérienne:

-l'ampicilline a montré une activité médiocre sur les souches de bacilles Gram-: 77,14% de résistance dont 38% de souches d'Escherichia coli résistantes.

-La Penicilline G a été moins efficace sur le staphylocoque: 80% de résistance. Elle a montré une activité intermédiaire sur le streptocoque.

Les nouvelles molécules à savoir l'imipenème et les 3 cephalosporines de troisième génération ont été très efficaces sur les bacilles Gram - .

- l'imipenème a été l'antibiotique le plus actif, aucune résistance de la part des 363 souches bactériennes n'a été observée.

- Les 3 cephalosporines de troisième génération ont été dans l'ensemble très efficaces sur les bacilles Gram-. Cependant le cefotétan et le cefotiam ont été inactifs sur Pseudomonas aeruginosa contrairement à la cefopérazone. Néanmoins quelques cas de résistances de Pseudomonas avec la cefopérazone (10%) et d'Acinetobacter avec les 3 molécules (33,33% à 66,66%) ont été observées.

-La cefoxitine et la cefazoline ont été moins efficaces sur certains bacilles Gram -: Proteus indole + , Serratia, Acinetobacter, certaines Escherichia coli, Enterobacter : 34,28% de résistance avec la cefazoline et 14,28% avec la cefoxitine sur les souches de bacilles Gram - . Cependant on retient la bonne activité de la cefazoline sur les cocci Gram + contrairement aux nouvelles cephalosporines.

La famille des bêta-lactamines avec l'imipenème et les cephalosporines de 3e génération a eu un regain d'intérêt dans la mesure où ces molécules ces molécules sont actives avec des CMI basses, résistantes aux bêta-lactamases et diffusent bien dans l'organisme à des concentrations actives.

Elles répondent ainsi au souci constant du clinicien de résoudre les problèmes thérapeutiques posés par des bactéries résistantes.

B I B L I O G R A P H I E

- 1°) ALLOUCH. P. et coll.
Etude multicentrique de la sensibilité aux β -lactamines
1707 souches de Pseudomonas aeruginosa isolées en hopit:
general. Path. Bio. 1988, 36, 5, 465, 471.
- 2°) AVRIL J.L. et coll.
Sensibilité de Pseudomonas aeruginosa aux β -lactamines :
effets des β - lactamases.
Path. Bio. 1988, 36, 5, 471, 479.
- 3°) BRYSKIER A.
Une nouvelle amino 2 thiazole cephalosporine: le cefoti:
(SCE 963).
Extrait de Lyon Pharmaceutique juin 1983, 34, 2, 99, 110.
- 4°) BRYSKIER A.
Classification des cephalosporines et relation structure
activité des méthoxy imino-aminothiazol - cephalosporines
Extrait de Lyon Pharmaceutique juin 1983, 34, 2, 99, 110.
- 5°) BASKER MJ. ET al.
Comparative in vitro activity of BRL 36650 against members o
the family Enterobacteriaceae
Antimicrobial agents and chemotherapy vol. 26 nov. 84 n°5,
196.
- 6°) BOUGOUDOGO F.
Etude bactériologie des complications infectieuses
maternelles après césariennes.
Mémoire pharmacie Bamako 1980.
- 7°) BEYTOUT J. et coll.
Traitement par le cefotetan de septicemies et chocs
septiques associés aux infections primitives ou secondaire
de chirurgie digestive. Med. et Mal. inf. 1988, 18, N°3,
181 - 186.
- 8°) CALLAGHAN-O
Description and classification of the newer cephalosporin
and their relationship with the established compound.
Autin - Agent - Chem. 1979, 5, 635-671
- 9°) COUNTS GW. at al.
Antibacterial activity of the new parenteral cephalosporin
HR 756. Comparison with cefamandole and ceforamide
antimicrob. agents and chem. 1979, 16, 1, 64-68.
- 10°) CHANTOT JF. et coll.
HR 810 (cefpirone). Evaluation expérimentale de l'activité
antibiotique in vitro et in vivo d'une nouvelle amino 2
thiazole méthoxy-imino cephalosporines.
Path. Bio. 1985, 33, n°5, 482-486.

- 11°) CLUZEL M., CHANALM ET Coll.
Activité de la ceftriaxone in vitro sur les bactéries hospitalières. Droite de régression et valeurs critiques.
Path. Bio. 1985, 33, n°5 bis, 473-476.
- 12°) DESCAMPS H, BATAILLE J et Coll.
Choix des antibiotiques au cours des infections graves à *Serratia* chez l'enfant.
Med. et Mal. Inf. 1987
- 13°) DABERNAT H. et coll.
Etude de l'activité de nouvelles β -lactamines (Penicillines et cephalosporines) sur *Pseudomonas aeruginosa*. Med. et Mal. Inf. 1980, 10, n°7
- 14°) DEFORCES L, et coll.
Activité antibactérienne de 8 cephalosporines de troisième génération.
Path. Bio. 1982, 30, 6, 363-369
- 15°) DEM D.
Activité antibactérienne comparée de 2 cephalosporines de troisième génération : cefotaxime, ceftriaxone et une cephalosporine de première génération : cefacetrile.
Thèse pharmacie Bamako n°17, 1988
- 16°) DOMINO P.Y et coll.
Etude de l'action de l'imipénème sur *Enterobacter cloacae*.
Path. Bio. 1988, 36, n°5, 456-459
- 17°) DUVAL J, SOUSSY C. J
Antibiothérapie : troisième édition masson 1985
- 18°) DUVAL J, SOUSSY C. J_
Activité in vitro du cefathiolène (RP 42980) sur les bactéries hospitalières, comparaison avec le cefotaxime et le moxalactam.
Resultats : étude multicentrique
Path.. Bio, 1983, 31, n°5, 357-361
- 19°) DENIS F. , ADENIS JP. , MOUNIER M
Etude du passage intra oculaire de l'imipénème chez l'homme.
Path. Bio. (expansion scientifique Française) PI BIAN 37
(5)309-504 (1989)
- 20°) FERDJANI FATOUM AKACEM
Activité antibactérienne comparée de trois cephalosporines de troisième génération : cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime.
Thèse pharmacie Bamako 1987 n°97
- 21°) FOSSE T et coll
Etude in vitro des associations entre cephalosporines de troisième génération et aminosides sur les entérobactéries.
Path. Bio. : 1983, 31, n°6 483-487

- 22°) GASSAMA R.
 Activité antibactérienne "in vitro" de 4 cephalosporines (cefalotine, cefazoline, cefotaxime, ceftriaxone) sur 100 souches à bacilles Gram- isolées au C. H. U à Dakar.
- 23°) GARDELLA A. et coll
 In vitro activity of u 631 96 Ea. Bacterial isolates antimicrobial agent and chemotherapy vol 25, april 1984 n°4.
- 25°) GARCIA I et coll.
 In vitro activity of win 49375 compared with those of other antibiotic in isolates from cancer patient.
 Anti,icrobial agents and chem. September 1984, vol. 26, n°3.
- 26°) GUTMAN L. et GOLDSTEIN F.
 Staphylocoques et β -lactamines
 Antibiogramme 1ère édition mpc-videom 1985.
- 27°) HAROLD C, NEU et coll.
 Antibacterial activity of ceftriaxone (RO - 13 - 9904), à β -lactamase stable cephalosporin.
 Antimicrobial agent and chemotherapy. 1981, 19, n°3, 490 - 492.
- 28°) HUSSON, et coll.
 Etude de l'activité bactériostatique in vitro de la cefmenoxime (SCE 1365) du cefotaxime et du moxalactam.
 Path. Bio. 1983, 31, n°5, 347-350.
- 29°) JAMES A TWITTY et coll.
 Comparative activity of amifloxacin against gentamicin-against gentamicin-resistant Gram - bacterial.
 Antimicrobial agent and chemotherapy sept. 1984 vol 6 n°3.
- 30°) JARLIER V. et coll.
 Cefotaxime, moxalactam, ceftriaxone, comparaison de l'activité in vitro sur des souches hospitalières d'Enterobacteries appartenant aux quatres principaux phenotypes de sensibilité aux β -lactamines.
 Path. Bio. 1983, 31, n°5, 336 - 342.
- 31°) JARLIER V. et coll.
 Enterobacteries et β -lactamines
 Antibiogramme 1ère édition MPC - vidéom décembre 1985 ISBN 2 - 87164 - 000-9.
- 32°) KOBAYASHI et al.
 β -lactamase stability of cefpirome (HR 810) a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum.
 Antim agent and chemotherapy 1986, 30, n°5.
- 33°) KAYENTAO D.
 L'infection en milieu chirurgical à Bamako (à propos de 183 cas).
 Thèse medecine : 1985 n°12.

- 34°) LABIA R.
 β -lactamases inductibles et constitutives.
 Medecine et mal. inf. 1988, 18, hors série 11-14.
- 35°) LABIA R. et coll.
 Incidence des β -lactamases sur l'activité antibactérienne du carunonam et de l'aztreonam chez klebsiella sp. en comparaison avec 4 autres β -lactamines.
 Path. Bio., 1987, 35, n°5 bis, 796 - 799.
- 36°) LECLERQ R. et coll.
 Streptocoques : résistances naturelles et sensibilité habituelle aux β -lactamines.
 Antibiogramme 1ère édition MPC - vidéom 1985 ISBN 2 - 87164 - 000 - 9.
- 37°) LECLERQ R. et coll.
 Résistance des streptocoques non groupables aux β -lactamines. Détection par l'antibiogramme et activité des associations de la pénicilline G à la gentamycine.
 Path. Bio. 1988, 36, n°5 626-631.
- 38°) LEGRAND P. et coll.
 Activité de 9 β -lactamines associées à l'acide clavulinique ou au sulbactam sur les souches d'enterobacteries productrices de β -lactamase à très large spectre (CTX - 1) isolées à l'hôpital Henri-Mondor : Path Bio - 1988, n°5 bis, 425 - 429.
- 39°) LEMINOV L, VERON. M
 Bactériologie médicale
 Flammarion Paris 1982.
- 40°) MACKKA K.
 Comparative synergistic of ceftriaxone : β -lactamase stable cephalosporin. Antim agent chem 1981, 19, n°3 414-423.
- 41°) MARYLIN J and all.
 In vitro avtivity of cefoperawone and other antimicrobial agents against isolates from the fernale genital tract.
 Antim. Agent Chem. 1984, 25, n°2.
- 42°) MEUNIER-CARPENTIER et Coll.
 Comparaison de l'activité de plusieurs céphalosporines in vitro "vis à vis des germes isolés en milieu hospitalier.
 Med et mal. inf, 1977, 199-202
- 43°) MOATTI.N
 Les nouvelles β -lactamines.
 Med et mal. inf, 1987, n°spécial 43-48
- 44°) NANCIEL. C et Coll.
 Efficacité comparée de l'ampicilline, du chloramphénicol, du céfotaxime, de la ceftriaxone, de la péfloxacine dans l'infection expérimentale à Salmonella typhimurium
 Path. Bio., 1987, 35,n°9, 1239-1242

- 45°) NEU and CHIN
In vitro activity and β -lactamase stability of a new difluoro oxacephem 6315-S Antim. Agent-Chem., 1981, 19, n°3, 490-492.
- 46°) NEU HC
Definitions et classifications des β -lactamases.
Med. et Mal. Inf. 1988 Hors serie 7 à 10
- 47°) Phillipon A et M SCAVIZZI
Les antibiotiques depuis 20 ans.
Med. et Mal. Inf. 1988 SP. NOV. 633 à 642.
- 48°) PHILLIPON A. et coll.
Résistances des bactéries aux antibiotiques.
Pharmacologie clinique base de la thérapeutique.
- 49°) QUENTIN G. et coll.
Activité bactériostatique de 10 céphalosporines vis à vis de 100 souches de *Serratia*.
Path. Bio. 1983, 31, n°5, 379-382
- 50°) REYNAND A. G., et coll.
Sensibilité aux bêta-lactamines de *Pseudomonas aeruginosa* à propos de 338 souches isolées au centre hospitalier régional de Nantes en 1984.
- 51°) RONALD N. J. and al.
In vitro evaluation of HR810 a new wide spectrum amino thiazolyl 2, methoxy imino cephalosporin.
Antim-agent-chem. 1984, 25, 6.
- 52°) RONCO E. et coll.
Sensibilité in vitro à 18 antibiotiques de 192 souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolés à l'hôpital de Garches
Path. Bio. 1987, 35, n°5, 518-862.
- 53°) ROUVEIX B.
Action des céphalosporines sur les lymphocytes: rôle des médiateurs.
Path. Bio. 1987, 35, n°10 bis, 1450-1453.
- 54°) FLUDOLF L
Multiply resistant Mutants of enterobacter cloacae selected by β -lactam antibiotics.
Antim - agent - chem - 1986, 30,5.
- 55°) SHIGEHARU et coll
In vitro and vivo antibacterial activities of - MT-141 a new semisynthetic cephamycin, compared with those of five cephalosporins.
- 56°) SIROT D, et coll.
Etude bactériostatique comparée de 7 céphalosporines pour un choix rationnel au niveau de l'antibiogramme en pratique hospitalière.
Med. et mal inf. 1980, 10, 3, 146-154.

- 57°) SIROT J et coll.
Activité in vitro des associations du cefotaxime et
moxalactame aux aminosides sur les enterobactéries
productrices de β -lactamases.
Path Bio. 1983, 31, n°6, 483-487
- 58°) SOUSSY C et coll.
Résistance aux antibiotiques chez Escherichia coli
Etat actuel et nouvelles acquisitions.
Med. et mal inf 1988, 18, n°1.
- 59°) THABAUT A, MEURAN M
Pseudomonas aeruginosa résistance acquise in vitro aux β -
lactamines.
Path.Bio.,1983,31,n 5, 387_ 391
- 60°) THABAUT A
Sensibilité aux antibiotiques des bactéries pathogènes
chez l enfant en Afrique
Med.et ,mal.inf. 1987_4bis 192 à 197,T.17 Avril n
spécial
- 61) THABAUT A , PHILLIPON A et coll
Pseudomonas aeruginosa et β -lactamines
Antibiogramme 1ère édition MPC-videom
Dec.85 ISBN 2.87164 -000-9
- 62) TRAORE S
Evolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques
au Mali de 1980 à 1988
THESE PHARMACIE 1988 204p.

NOM : BENGALY

PRENOMS : Sériba

TITRE de la THESE : Activité antibactérienne comparée de huit antibiotiques de la famille des bêta-lactamines sur 363 souches bactériennes isolées au Mali.

ANNEE : 1988 - 1989

VILLE DE SOUTENANCE : BAMAKO

PAYS D'ORIGINE : MALI

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

SECTEUR D'INTERET : Bactériologie

RESUME : Cette étude a testé l'activité antibactérienne de huit β -lactamines : pénicilline G, ampicilline, cefazoline, cefoxitine, cefotetan, cefotiam, cefoperazone et l'imipenème sur 363 souches bactériennes isolées au Mali. (83 cocci Gram + et 280 bacilles Gram.-.)

L'imipenème a été l'antibiotique le plus actif, aucune résistance parmi des souches bactériennes étudiées n'a été observée.

Les trois cephalosporines de troisième génération à savoir la cefotetan, le cefotiam et la cefoperazone ont été dans l'ensemble très actifs sur les souches de bacilles Gram-. Cependant nous notons l'absence d'activité du cefotetan et du cefotiam sur les souches de Pseudomonas aeruginosa.

Contrairement aux bacilles Gram- ces trois cephalosporines ont été dans l'ensemble moins actifs sur les cocci Gram+. Seul le cefotiam a montré une bonne activité sur le staphylocoque.

Les cephalosporines de 1ère et 2ème génération à savoir la cefazoline et la cefoxitine ont été moins actives que les cephalosporines de troisième génération sur les souches de bacilles Gram-, plusieurs cas de résistances de Pseudomonas, de Serratia, d'entérobacter et d'Acinetobacter ont été observés.

La pénicilline G a été faiblement active sur nos souches de cocci Gram+ (staphylocoques, streptocoques D et B).

L'ampicilline a eu une activité médiocre sur les bacilles Gram-.

(6) MOTS-CLES : Activité, antibiotiques, bacteries, bêta-lactamines, Mali.

S E R M E N T D E G A L I E N

Je jure, en présence des maitres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens, et de condisciples,

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et 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 les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

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

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

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

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