

REPUBLIQUE DU MALI

Un peuple - un but - une foi

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

1980

N° \_\_\_\_\_

# SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DE 4.085 SOUCHES DE BACILLES GRAM NEGATIF.

---

---

## MEMOIRE

Présenté et soutenu publiquement le .....1981  
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par : Ababacar DIALLO  
pour obtenir le grade de Pharmacien  
(Diplôme d'Etat)

### Examineurs :

Président	Professeur	Oumar SYLLA
Membres	Professeur	Samba DIALLO
	Professeur	Manadou Lamine TRAORE
	Docteur	Sory KEITA



ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACADEMIQUE : 1979 - 1980

Directeur Général	: Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint	: Professeur Bocar SALL
Secrétaire Général	: Monsieur Godefroy COULIBALY
Economiste	: Monsieur Diouncounda SISSOKO
Conseiller Technique	: Professeur Agrégé Philippe RANQUE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Sadio SYLLA	: Anatomie-Dissection
- Francis MIRANDA	: Biochimie
- Michel QUILICI	: Immunologie
- Humbert GIONO-BARBER	: Pharmacodynamie
- Jacques JOSSELIN	: Biochimie
Docteur Bernard LANDRIEU	: Biochimie
- Gérard TOURAME	: Psychiatrie
- Jean DELMONT	: Santé Publique
- Boubacar CISSE	: Toxicologie-Hydrologie
- Mme P.GIONO-BARBER	: Anatomie-Physiologie Humaines
- Me Thérèse FARES	: Anatomie-Physiologie Humaines

PROFESSEURS TITULAIRES RESIDANT A BAMAKO

professeur Aliou BA	: Ophtalmologie
- Bacar SALL	: Anatomie-Orthopédie-Traumatologie-Sécourisme
- Mamadou DAMBELE	: Chirurgie général
- Mohamed TOURE	: Pédiatrie
- Souleymane SANGARE	: Pneumo-Phtisiologie
- Mamadou KOUMARE	: Pharmacologie-Matière Médicale
- Mamadou-Lamine TRAORE	: Gynécologie-Obstétrique-Médecine Légale
- Aly GUINDO	: Gastro-Entérologie
- Abdoulaye AG-REALLY	: Médecine Interne
- Sidi Yaya SIMAGA	: Santé Publique
- Siné BAYO	: Histologie-Embryologie-Anatomie Pathologique
- Pierre SAINT-ANDRE	: Dermatologie-Vénérologie-Léprologie
- Philippe RANQUE	: Parasitologie
- Bernard DUFLO	: Pathologie Médicale-Thérapeutique-Physiologie
- Robert COLOMAR	: Gynécologie-Obstétrique
- Oumar COULIBALY	: Chimie Organique
- Adama SISSOKO	: Zoologie
- Amadou Baba DIALLO	: Physique
- Bauba DIARRA	: Microbiologie

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abdel Karim KOUMARE	: Anatomie-Chirurgie
- Bréhima KOUMARE	: Bactériologie
- Abderhamane Sidèye MAIGA	: Parasitologie
- Sory KEITA	: Microbiologie
- Yaya FOFANA	: Microbiologie-Hématologie
- Sory Ibrahima KABA	: Santé Publique
- Mactar DIOP	: Sémiologie Chirurgicale
- Baïla COULIBALY	: Pédiatrie - Médecine du Travail
- Bénitiéni FOFANA	: Obstétrique
- Boubacar CISSE	: Dermatologie

teur Yacouba COULIBALY : Stomatologie  
 - Sanoussi KONATE : Santé Publique  
 - Issa TRAORE : Radiologie  
 - Mamadou Kouréïssi TOURE : Sémiologie Cardio-Vasculaire  
 - Mme SY (Assitan) SOW : Gynécologie

GARGES DE COURS

teur GAUCHOT : Microbiologie  
 - Gérard TRUSCHEL : Anatomie-Sémiologie chirurgicale  
 - Boukassoum FAIDARA : Galénique-Diététique-Nutrition  
 - Philippe JONCHERES : Urologie  
 - Hamadi Mody DIALL : Chimie Analytique  
 - Mme Brigitte DUFLO : Sémiologie Digestive  
 - Mme KEITA O. BA : Biologie Animale  
 - Cheick Tidiani TANDIA : Hygiène du Milieu

professeur Tiémoko MALLET : Mathématiques  
 - Kalilou MAGUIRAGA : Mathématiques  
 - N'Golo DIARRA : Botanique-Cryptogamie-Biologie Végétale  
 - Abdoulaye DIALLO : Gestion-Législation  
 - Souleymane TRAORE : Physiologie générale  
 - Daouda DIALLO : Chimie Générale-Minérale  
 - Mme GAKOU Fatou NIANG : Anglais  
 - Mme Odile VIMEUX : Chimie Analytique.

JE DEDIE CE TRAVAIL :

A LA MEMOIRE DE MA TANTE : YAYE DIALLO

Que ton âme repose en paix.

A MA MERE

Ce travail est le tien

A MON PERE

Ton soutien moral ne m'a jamais fait  
défaut.

A MES ONCLES

A MES TANTES

A MES FRERES

A MES SOEURS

Fraternellement à vous.

A MES AMIS

Amicalement à vous.

A LA FAMILLE SACKO à ABAGADADJI

Je vous suis très reconnaissant.

A TOUT LE PERSONNEL ET TOUS LES ENSEIGNANTS DE L'ECOLE  
NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

A TOUS LES ETUDIANTS DE L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE DU MALI

Courage.

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE  
DE L'HOPITAL DU POINT - "G"

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE VETERINAIRE  
DE SOTUBA

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE  
DE L'HOPITAL PELLEGRIN(Bordeaux)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DU PASQUIER  
CHEF DE SERVICE DU LABORATOIRE DE VIROLOGIE DE L'HOPITAL  
PELLEGRIN - BORDEAUX

Votre bienveillant accueil et vos  
multiples conseils nous ont beaucoup aidé  
dans l'aboutissement de ce travail.

Veillez bien trouver ici l'ex-  
pression de notre respectueuse reconnaissance.



A NOS JUGES :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OUMAR SYLLA  
FACULTE DE MEDECINE et PHARMACIE DE  
DAKAR

Votre enseignement magistral, les conseils compétents que vous avez dispensés et la disponibilité bienveillante témoignée, nous ont été très utiles.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu présider ce jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAMBA DIALLO  
FACULTE DE MEDECINE et PHARMACIE DE  
DAKAR

Malgré la distance et vos multiples occupations, vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez trouver nos remerciements pour l'amabilité que vous avez témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAMADOU - LAMINE TRAORE

CHIRURGIEN - HOPITAL DU POINT "G"

BAMAKO.

Vous avez été très utile dans l'élaboration  
de ce Mémoire.

Tous nos remerciements pour avoir accepté  
de juger ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SORY KEITA

Vous m'avez proposé ce sujet et aidé dans  
sa réalisation. J'admire beaucoup votre rigueur  
scientifique. J'ai toujours eu après de vous  
compréhension et conseils. Vous avez toujours  
été disponible pour moi de jour comme de nuit.

Veillez bien trouver ici le témoignage  
de ma gratitude et de mon fidèle attachement.

A MONSIEUR VATHINE DIALLO  
SECRETAIRE DE DIRECTION - ECOLE NATIONALE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE DU MALI

Tu nous a aidé à dactylographier ce  
Mémoire.

Trouvez ici l'expression de nos sincères  
remerciements et de toute notre  
reconnaissance.

## PLAN

-----

### INTRODUCTION

### CHAPITRE I - NOTIONS GENERALES SUR LA RESISTANCE DES GERMES AUX ANTI-BIOTIQUES

- Résistance chromosomique
- Résistance extra-chromosomique

### CHAPITRE II - MATERIEL ET METHODE

#### A - Prélèvements

1. Provenance
2. Répartition

#### B - Isolement des germes

1. Examen direct
  - 1.1. A l'état frais
  - 1.2. Après coloration
2. Culture

#### C - Identification

#### D - Antibiogramme

1. Le milieu
2. L'inoculum
3. L'ensemencement
4. Le dépôt
5. L'incubation
6. La lecture
7. L'interprétation

### CHAPITRE III - RESULTATS

1. Fréquence et répartition des souches multi-résistantes
2. Origine des souches
3. Antibiotypes des souches

### CHAPITRE IV - DISCUSSION - COMMENTAIRES

### CHAPITRE V - PROPOSITIONS DE MESURES

### CHAPITRE VI - CONCLUSION

### BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Avec la découverte des agents antimicrobiens, le problème posé par le traitement des maladies infectieuses est passé au second plan. Cependant malgré la découverte de nouveaux agents chimiothérapeutiques très actifs, on observe actuellement et surtout en milieu hospitalier des germes résistants aux antibiotiques. Ce phénomène s'observe principalement chez le Staphylocoque et surtout chez les bacilles Gram négatif dont certains étaient considérés autrefois comme non pathogènes. Depuis 20 ans, l'augmentation de ces infections à bacilles Gram négatif s'est faite d'une manière régulière et continue ; elle est observée avec appréhension dans de nombreux pays (1, 53, 77, 84, 106). Les travaux de FINLAND (55), de C.J. SOUSSY et coll. (106) et de R. LAPLANE et coll. (77) ont montré cette évolution. Le phénomène a été observé au Mali par S. KEITA et M.L. TRAORE (73), puis par C. KONE (76). La capacité de résister aux différents antibiotiques, ajoutée successivement à la thérapeutique, est une des propriétés principales à retenir pour expliquer ce phénomène qui prend de plus en plus de l'ampleur et qui a de profondes répercussions thérapeutiques et épidémiologiques.

Différentes espèces de bacilles Gram négatif appartenant surtout à la famille des entérobactéries prédominent à un moment, et éventuellement disséminent en épidémie de collectivité surtout hospitalières.

Les espèces qui se succèdent sont généralement au moins également résistantes aux antibiotiques. Souvent une espèce qui succède à une autre s'en distingue par des caractères de résistance à un antibiotique récemment utilisé et l'accroissement du nombre de caractères de résistance. Les travaux récents de la génétique des bacilles Gram négatif multi-résistants permettent de penser que les bactéries présentant une résistance totale à tous les antibiotiques connus sont possibles. Ce qui était une éventualité théorique jusqu'en 1972 est devenu une réalité aujourd'hui. L'apparition et l'extension de la résistance à la Gentamycine dans différentes espèces de bacilles Gram négatif depuis 1969 a été à l'origine de situations cliniques graves, difficiles à traiter. L'observation depuis 1973 d'infections sévères dues à des bactéries résistantes à tous les antibiotiques commercialisés et même par le jeu des sensibilités croisées à des produits encore à l'essai, nous a montré la nécessité d'effectuer cette étude.

Ce sont les bacilles Gram négatif généralement qui entrent dans cette catégorie de germes résistants à tous les antibiotiques usuels. Les Staphylocoques demeurent plus ou moins sensibles. L'existence de tels bacilles Gram négatif échappant parfois à tout traitement est une réalité.

L'isolement au Mali, depuis 6 ans, de bacilles résistants à tous les antibiotiques usuels, nous a conduit à effectuer ce travail.

Cette étude a permis :

- de noter la progression régulière du pourcentage de ces souches de bacilles Gram négatif multi-résistants ;
- d'envisager des mesures à visée curative et préventive dirigées contre les affections causées par ces germes.

CHAPITRE I - NOTIONS GÉNÉRALES SUR LA RÉSISTANCE DES GERMES  
AUX ANTIBIOTIQUES



La compréhension de la résistance bactérienne aux antibiotiques implique la connaissance du mode d'action de ces antibiotiques.

Pour qu'un antibiotique soit actif sur une bactérie, il doit :

- pénétrer dans la cellule bactérienne ;
- rencontrer le récepteur ou la cible moléculaire de son action pour la modifier ou la perturber ;
- ne subir aucune transformation susceptible de l'inactiver,

Une bactérie est dite résistante lorsqu'elle est capable de se développer en présence d'un taux d'antibiotique significativement plus élevé que le taux habituel.

La résistance clinique est l'expression d'un échec thérapeutique : elle n'a qu'une signification arbitraire par rapport au malade, elle n'a aucun sens à l'échelle bactérienne.

Le caractère de résistance est gouverné par :

- les gènes ;
- le chromosome ;
- certains éléments extra-chromosomiques étrangers ou plasmides que la bactérie peut acquérir par un mécanisme de transfert/<sup>teille</sup> que la conjugaison ou la transduction.

Ainsi une bactérie peut devenir résistante à un antibiotique soit par mutation au niveau de l'Acide Désoxyribo Nucléique (A.D.N) chromosomique, soit à la suite de l'infection d'un plasmide provenant d'une autre bactérie.

#### RESISTANCE CHROMOSOMIQUE.

Cette résistance est due à une modification des bases azotées de l'A.D.N. du noyau bactérien qui peut entraîner la production d'un enzyme modifié. Celui-ci peut-être précisément la cible d'un antibiotique et, si cette mutation la modifie, l'antibiotique va perdre son efficacité contre la bactérie.

Ceci entraîne une augmentation de la concentration minima inhibitrice (C.M.I.).

Cette mutation est un phénomène spontané. Elle est stable et transmise à la descendance. C'est un phénomène rare : on estime que la fréquence de ces bactéries mutantes est de l'ordre de un pour dix millions à un milliard de germes.

Enfin, cette mutation est le fait d'un hasard et est indépendante de l'antibiotique qui ne joue que le rôle de sélecteur en éliminant les bactéries sensibles dans une population bactérienne.

Donc, la possibilité d'un gène mutant résistant à deux antibiotiques paraît extrêmement improbable.

#### RESISTANCE EXTRA-CHROMOSOMIQUE

L'apparition en clinique de bactéries résistantes simultanément à plusieurs antibiotiques a conduit les bactériologistes à connaître un autre type de résistance : celle contrôlée par les plasmides.

Ce phénomène fut constaté pour la première fois au Japon en 1955 au cours d'une épidémie de dysenterie bacillaire à Shigella.

Les Shigella antérieurement sensibles aux antibiotiques se montraient multi-résistants aux agents chimiothérapeutiques dans une proportion d'environ 40 %, aussi bien aux Sulfamides qu'aux antibiotiques tels que la Streptomycine, le Chloramphénicol, la Tétracycline.

Plus tard, entre 1959 et 1960, les microbiologistes japonais constatèrent que chez certains malades, on rencontrait des Shigella et des E. coli présentant la même séquence de résistance : Streptomycine, Sulfamides, Chloramphénicol, Tétracycline.

Il fut possible en mettant en contact des E. coli multi-résistants et des Shigella sensibles, de constater que les Shigella devenaient multi-résistants.

Il s'agissait donc d'un transfert de résistance. Dans les années suivantes, de nombreux chercheurs ont précisé les modalités de ce type de résistance transférable (6, 15, 26, 27).

Il fut démontré en Europe, comme en Asie et en Australie (40, 113) que la multi-résistance clinique des entérobactéries était due à des facteurs de résistance transférables par conjugaison.

Ces facteurs de résistance ou facteur R ou plasmide sont formés d'A.D.N. et sont partie intégrante de la cellule bactérienne, en dehors du chromosome.

Les facteurs R se composent en fait de deux éléments : un R.T.F. ou facteur de transfert de résistance et d'autre part les déterminants génétiques pour la résistance. Ce facteur R contient donc les germes caractéristiques d'une ou de plusieurs résistances vis-à-vis de nombreux agents anti-bactériens. D'autre part, le facteur R provoque la formation du prolongement filamenté (pili) permettant la conjugaison avec les bactéries voisines.

Ce nouveau type de résistance était transmis d'une bactérie résistante à une bactérie sensible par des éléments d'A.D.N. extra-chromosomiques.

Environ 20 % du matériel génétique se trouve situé en dehors du chromosome chez les entérobactéries et les Staphylocoques. Et ces éléments extra-chromosomiques ou plasmides sont capables de transférer en bloc cette multi-résistance.

Cette résistance qui se propage d'une bactérie à une autre par conjugaison implique la présence d'une bactérie dite mâle possédant le facteur sexuel F, avec une bactérie dite femelle ne possédant pas le facteur F.

Il existe en outre un autre mécanisme permettant le transfert du matériel génétique entre bactéries : la transduction. Dans ce cas, les gènes sont transmis d'une bactérie à une autre par l'intermédiaire d'un bactériophage. Celui-ci peut capter un fragment d'A.D.N., l'injecter à une autre bactérie et lui conférer la résistance à un ou plusieurs antibiotiques.

Cette transduction reste cependant assez spécifique puisqu'on l'a observée essentiellement chez le Staphylocoque et d'autre part assez limitée, traduisant en général la résistance à plusieurs antibiotiques.

La résistance d'origine plasmidique révélée depuis 20 ans, s'est imposée comme un phénomène d'une grande ampleur et aux conséquences angoissantes. D'une part, elle intéresse plusieurs antibiotiques majeurs ; d'autre part, elle s'exerce dans 90 % des cas de résistance.

L'apparition de la résistance a de profondes incidences en Médecine. Elle peut-être la cause d'échecs thérapeutiques ou de rechutes.

Les germes ayant acquis cette résistance au cours d'un traitement, peuvent-être transmis d'individu ) à individu.

Actuellement, on constate une augmentation progressive de souches de Staphylocoques résistants à la Pénicilline. Cette tendance est surtout prononcée dans les collectivités hospitalières, dans les crèches, dans les écoles et dans le foyer individuel.

Mais ce sont les bacilles Gram négatif : Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Providencia, Pseudomonas, Acinetobacter, etc... qui sont notamment les plus fréquemment sélectionnés. En l'espace de quelques semaines, la fréquence de ces bacilles Gram négatif résistants peuvent progresser rapidement et devenir parfois totale.

La menace que présente l'évolution du phénomène de résistance est directement liée au pouvoir infectieux des plasmides chez l'homme, l'animal et dans leur environnement.

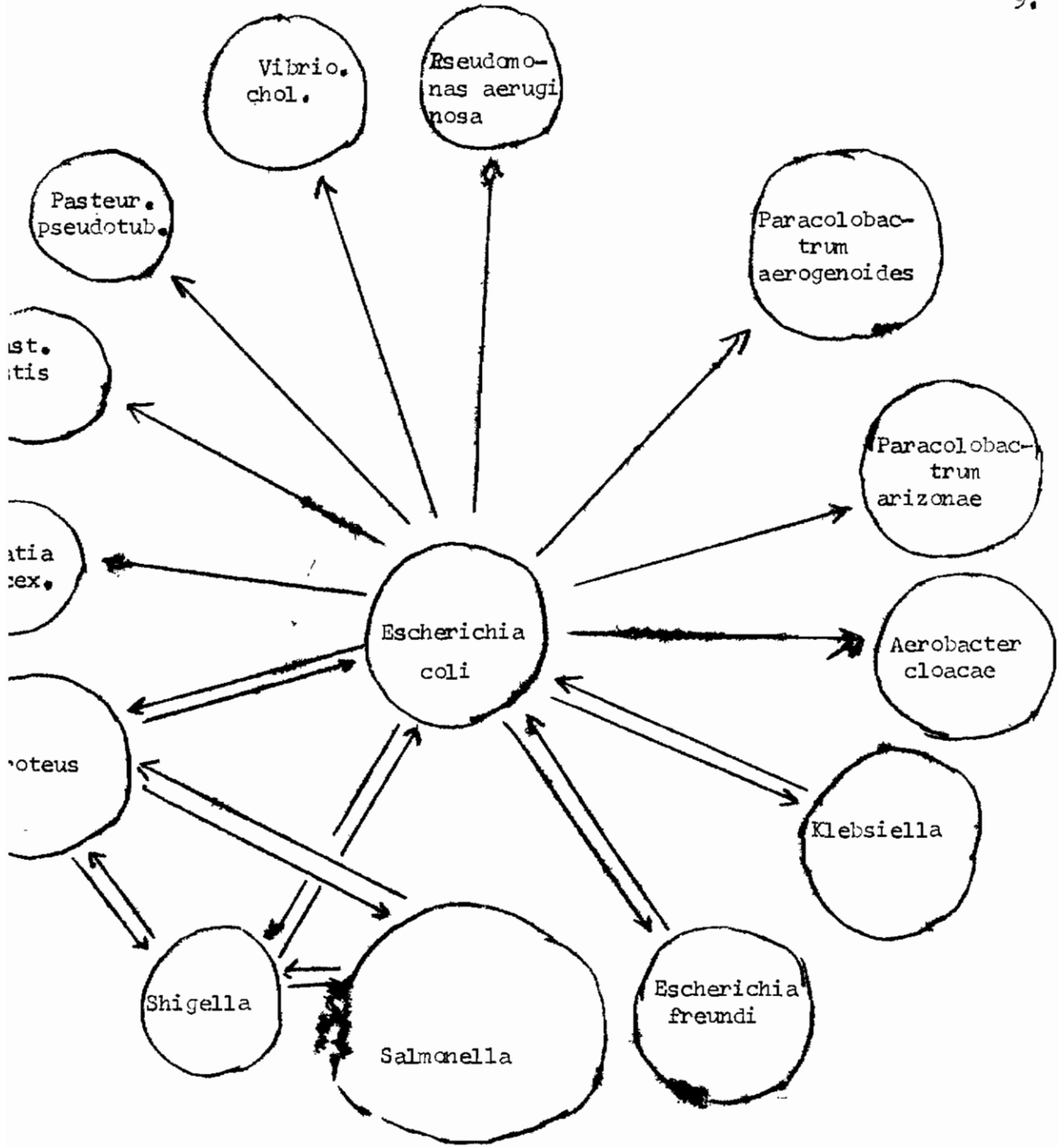


Fig. 1 - Possibilités de transfert de résistance multiple entre les E.coli et les autres Entérobactéries.

! CHAPITRE II - MATERIEL ET METHODE !

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Bactériologie du C.H.U. de l'Hôpital du Point-"G" du 1er janvier 1975 au 31 décembre 1980.

14 085 souches de bacilles Gram négatif ont été isolées durant cette période.

#### A - PRELEVEMENTS.

##### 1. Provenance.

Les souches étudiées ont été isolées chez des malades hospitalisés et chez des malades externes.

##### 2. Répartition des souches.

La répartition des souches est consignée dans le tableau III.

#### B - ISOLEMENT DES GERMES.

Les prélèvements ont été traités de la manière suivante :

##### 1. Examen direct.

1.1. A l'état frais : pour apprécier l'abondance des germes et leur mobilité.

1.2. Après coloration : par la méthode de Gram pour décélérer les germes Gram positif et les germes Gram négatif.

##### 2. Culture.

Les produits pathologiques sont ensemencés sur la gelose d'Endo, le milieu de Mueller-Hinton et le milieu de l'Institut Pasteur pour isolement du bacille pyocyanique.

Ces milieux sont placés, après ensemencement, à l'étude à 37°. Après incubation de 18 à 48 heures, les colonies sont examinées puis identifiées.

### C - IDENTIFICATION.

L'identification des germes a été faite par le système API à partir de la subculture sur le milieu de Kligler.

### D - ANTIBIOGRAMME.

L'antibiogramme a été effectué par la méthode de diffusion en gelose de Chabbert ainsi décrite (24) :

1. le milieu : le milieu utilisé est la gelose de Mueller-Hinton qui nous est fournie sous forme déshydratée. Reconstituée, elle est répartie dans des boîtes de Pétri.

Suivant les cas, 25 ml de milieu de Mueller-Hinton sont coulés en boîte de Pétri de 9 cm de diamètre afin d'obtenir une épaisseur de 4 mm. Les boîtes ainsi coulées sont séchées pendant 30 minutes à 37°C avant l'emploi.

2. L'inoculum: dans une boîte à hémolyse on dilue 3 à 5 colonies de la souche à étudier dans 1 ml de bouillon de culture de façon à obtenir une opacité voisine de celle d'une culture de 15 à 18 heures.

Les dilutions adaptées à chaque cas sont alors réalisées à partir de la suspension "1/100è pour les Enterobactéries).

3. L'ensemencement : 3 à 5 ml de la suspension sont déposés à la surface du milieu et étalés de façon uniforme en inclinant la boîte dans différentes directions.

Les boîtes sont séchées 15 minutes à 37°C.

4. Le dépôt : les disques d'antibiotiques utilisés proviennent de l'Institut Bio-Mérieux. Les charges et les caractéristiques des disques sont consignées sur le tableau I.

Les sensibilités des souches ont été étudiées sur 13 antibiotiques (Tableau I).

Dans un premier temps, l'antibiogramme a été fait avec les six antibiotiques les plus indiqués pour le traitement des infections causées par le germe considéré.



Lorsque la souche était résistante au premier lot d'antibiotiques, on a repris l'antibiogramme en utilisant les autres antibiotiques restants en tenant compte de leur spectre d'action.

Six antibiotiques sont choisis pour chaque boîte et déposés avec une pince flambée à la surface du milieu ensemencé. Une légère pression est exercée pour obtenir une bonne adhérence sur le milieu.

Les boîtes sont ensuite laissées 30 minutes à la température du Laboratoire.

5. L'incubation : on incube à 37°C pendant 18 à 48 heures, le couvercle de la boîte en dessous.

6. La lecture : on apprécie la sensibilité ou la résistance des germes en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition de leur croissance autour de chaque disque.

Pour la lecture, nous nous sommes reporté au tableau I.

7. Interprétation : selon le diamètre de la zone d'inhibition de la croissance du germe, la souche est dite :

- sensible : s'il s'agit d'une souche pouvant être atteinte par le traitement à la dose habituelle par voie générale ;

- intermédiaire ou limite : si elle peut-être atteinte par un traitement local, par augmentation des doses par voie générale ou par une concentration physiologique particulière ;

- résistante : absence probable d'activité quelque soit le traitement.

Toutefois, dans notre enquête, les souches intermédiaires ont été considérées comme résistantes.

Pour une bactérie déterminée, la liste des produits actifs et celle des produits inactifs se trouvent définies par ce test.

On a considéré, non seulement les souches résistantes aux 13 antibiotiques, mais aussi celles sensibles seulement à un ou deux d'entre eux.

En effet, certains antibiotiques actifs "in vitro" peuvent être inefficaces "in vivo", en raison de leur difficulté d'accès jusqu'au foyer infectieux.

Trois catégories de souches ont été recensées :

- catégorie 0 : résistante à tous les antibiotiques usuels
- catégorie 1 : sensible à un seul antibiotique
- catégorie 2 : sensible à deux antibiotiques.

CHAPITRE III - RESULTATS

Les résultats sont consignés sur les tableaux II - III - IV - V - VI - VII - VIII et IX.

En 6 ans, on a isolé au C.H.U. du Point-"G" 158 souches de bacilles Gram négatif résistants à tous les antibiotiques usuels, soit 1,12 % des souches isolées.

247 soit 1,75 % des souches étudiées étaient sensibles à un seul antibiotique.

337 souches soit 2,39 % étaient sensibles seulement à deux antibiotiques (Tableau II).

#### 1). Fréquence et répartition des souches multi-résistantes.

L'ensemble des résultats globaux permet de constater que les souches multi-résistantes existent notamment chez les Entérobactéries, les Pseudomonas, les Acinetobacter et les Alcaligènes.

Toutefois leur nombre varie considérablement d'une espèce à l'autre. Ainsi, les E. coli sont assez peu concernés : 9 souches sur 5 295 soit 0,17 %.

Par contre, la fréquence d'isolement de ces souches poly-résistantes est considérable chez certaines espèces, il en est ainsi :

- des Entérobactéries suivantes : Klebsiella : 2,71 %, Enterobacter : 2,53 %, Proteus : 3,73 %, Providencia : 53,63 %, Serratia : 50,17 %
- de Pseudomonas aeruginosa : 64,47 %
- des Acinetobacter : 3,5 %
- des Alcaligènes : 4,82 %.

Ainsi, chez Pseudomonas aeruginosa, les Providencia et les Serratia, la proportion de souches poly-résistantes dépasse la moitié des isollements.

Certaines espèces, rarement isolées, comme les *Acinetobacter* (3,57 %) et les *Citrobacter* (2,34 %) peuvent aussi se révéler multi-résistantes.

Les germes les plus rencontrés dans la catégorie 0 (tableau VI), ont été les *Providencia*, les *Serratia*, les *Providencia* et les *Pseudomonas aeruginosa*,

Les germes les plus fréquemment rencontrés dans la catégorie I (tableau VI), ont été les *Providencia*, les *Pseudomonas aeruginosa* et les *Serratia*.

Dans la catégorie 2 (tableau VI), on rencontre fréquemment les *Pseudomonas*, les *Serratia* et les *Providencia*.

Les trois espèces les plus incriminées sont respectivement : les *Providencia*, le *Pseudomonas aeruginosa* et les *Serratia*. Ces espèces sont suivies de loin par les *Alcaligènes*, les *Proteus* et les *Acinetobacter*.

Contrairement à ce qui a été constaté au Japon, au Viêt-Nam, en Argentine et au Mexique, les *Salmonella* et les *Shigella* observées paraissent encore régulièrement sensibles aux antibiotiques.

## 2) • Origine des souches.

Les bactéries poly-résistantes ont été isolées de prélèvement les plus divers (tableaux III et IV). Elles proviennent surtout des prélèvements génito-urinaires, des hémocultures, des suppurations diverses, des prélèvements O.R.L., des coprocultures, des L.C.R., des liquides d'ascite et des expectorations.

Très souvent, des *Acinetobacter* ont été isolés dans les liquides d'ascite. Le tableau IV indique pour les prélèvements, la répartition des souches à l'intérieur des trois catégories.

### 3) Antibiogrammes des souches.

Il est intéressant ici de connaître l'antibiotique ou les antibiotiques actifs. Ceux-ci sont indiqués dans les tableaux VII, VIII et IX.

Parmi les bactéries les plus intéressées par la multi-résistance, certaines espèces présentent une résistance naturelle aux Polymyxines (Serratia, Proteus, Providencia) que les autres ne possèdent (Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Alcaligènes et Acinetobacter).

- parmi les souches de la catégorie I (tableau VII), on constate pour les Klebsiella, les Entérobacter, le Pseudomonas aeruginosa, les Acinetobacter et les Alcaligènes / l'antibiotique restant est la Colistine à quelques exceptions près. Pour les Serratia, les Proteus et les Providencia, il est difficile de dégager un antibiotique dominant. Selon les espèces, on retient toutefois le Nibiol, la Rifampicine, l'Acide-nalidixique, la Carbenicilline et la Gentamycine.

- les souches de la catégorie 2 ont été réparties en deux sous-groupes :

- catégorie 2 A (tableau VIII), dans laquelle la Colistine reste le premier antibiotique actif. Dans cette catégorie, les Klebsiella, les Entérobacter, le Pseudomonas aeruginosa, les Acinetobacter et les Alcaligènes conservent pour la plupart la sensibilité à la Colistine, l'autre antibiotique resté actif est variable : Gentamycine, Nibiol et Carbenicilline généralement pour les bacilles pyocyaniques; Nibiol et Acide-nalidixique généralement pour les Klebsiella; Sulfaméthoxazole - triméthoprime généralement pour les E. coli et les Citrobacter.

- catégorie 2 B (tableau IX) : ici aucun antibiotique ne prédomine.

Dans cette catégorie, les deux antibiotiques restés actifs se trouvent généralement parmi l'Acide-nalidixique, le Sulfaméthoxazole-triméthoprime, la Gentamycine, la Rifampicine et la Carbenicilline.

L'association NA-NI est plus active sur les Serratia. L'association GM-CB est la plus active sur les Providencia, suivie de l'association Acide-nalidixique-rifampicine.

Sur les Proteus, aucune association ne prédomine à proprement parlé, toutefois, les antibiotypes NA-NI avec six souches et NA-QM avec quatre souches sont les plus relativement fréquents.

CHAPITRE IV - DISCUSSION - COMMENTAIRES



De janvier 1975 à décembre 1980, sur 14 085 bacilles Gram négatif isolés, 742 étaient multi-résistants, soit 5,27 %.

Du 1<sup>er</sup> janvier au 31 octobre 1973, SOUSSY et coll. (106) ont isolé 12 528 souches, dont 1 586 étaient multi-résistantes dans trois hôpitaux Parisiens. La fréquence des bactéries poly-résistantes rencontrées par ces auteurs est nettement supérieure à celle que l'on a trouvée dans cette enquête.

En 1979, C. KONE (76), au Mali, sur 1 541 souches de bacilles Gram négatif isolées des urocultures, a noté la présence de bacilles Gram négatif multi-résistants/.

- Contre les souches de la catégorie 1, R. LAPLANE et coll. (77) ont noté que l'un des quatre antibiotiques suivants peut-être utile : Colistine, Gentamycine, Acide-nalidixique et Sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Pour cette même catégorie, SOUSSY et coll. ont noté que selon les espèces, l'antibiotique restant est la Colistine, à quelques exceptions près, contre les Klebsiella, les Enterobacter, le Pseudomonas aeruginosa et les Moraxella. Sur les Serratia, les Proteus, et les Providencia, il est difficile d'avoir un antibiotique dominant. Suivant les espèces de cette catégorie, on retient l'Acide-nalidixique, la Rifampicine, le Sulfaméthoxazole-triméthoprime et la Gentamycine.

- Contre les souches de la catégorie 2, R. LAPLANE et coll. ont trouvé que les produits les plus actifs sont : la Gentamycine, le Sulfaméthoxazole-triméthoprime, la Colistine et l'Acide-nalidixique.

SOUSSY et coll. pour cette même catégorie, ont noté que les Moraxella, les Klebsiella, les Enterobacter, le Pseudomonas aeruginosa, conservent pour la plupart leur sensibilité à la Colistine. L'autre antibiotique resté actif est variable et se situe entre l'Acide-nalidixique, le Sulfaméthoxazole-triméthoprime ou un aminoside pour les Klebsiella et les Enterobacter ; la Gentamycine ou la Carbenicilline pour Pseudomonas aeruginosa ; la Rifampicine ou l'Acide-nalidixique pour les Moraxella.

A partir de notre enquête, parmi les souches de la catégorie 1, on note :

- sur les *Providencia* : l'antibiotique restant varie surtout entre la Carbénicilline, la Gentamycine et dans une moindre mesure, la Rifampicine, l'Acide nalidixique et le Nibiol.
- sur les *Serratia* : l'antibiotique restant se situe généralement entre l'Acide nalidixique, le Nibiol et le Sulfaméthoxazole-triméthoprime.
- sur les *Proteus* : les antibiotiques utiles se situent généralement entre l'Acide nalidixique, la Rifampicine et le Nibiol, et dans une moindre mesure, la Gentamycine et le Sulfaméthoxazole-triméthoprime.
- sur les *Pseudomonas aeruginosa* : les *Klebsiella*, les *Enterobacter*, les *E. coli*, les *Citrobacter* et les *Acinetobacter*, la Colistine est généralement l'antibiotique actif suivie de loin par le Nibiol ou la Rifampicine.

Quoiqu'il en soit, tous ces résultants semblent concordants. La multi-résistance est accusée aux antibiotiques sélecteurs de résistance (Ampicilline, Streptomycine, Tétracycline, Gentamycine, Kanamycine, Chloramphénicol etc...). Et ce sont les produits qui sont peu touchés par ce phénomène qui restent généralement les plus actifs (Colistine, Rifampicine, Acide nalidixique, Nibiol, Sulfaméthoxazole-triméthoprime etc...).

Les résultats fournis dans cette enquête conduisent à certaines réflexions :

- ils existent présentement parmi les bacilles Gram négatif des souches bactériennes résistantes à tous les antibiotiques couramment utilisables ou seulement sensibles à un ou deux d'entre eux. Ces souches se recrutent essentiellement parmi les *Enterobacteries*, le *Pseudomonas*, les *Acinetobacter* et les *Alcaligènes*.

- ces germes multi-résistants sont quelquefois responsables d'infections graves dont le traitement est assez difficile et parfois même impossible s'ils ne sont sensibles à aucun antibiotique ou si les seuls antibiotiques actifs diffusent mal au niveau du foyer infectieux, ou si les produits restants sont contre-indiqués en raison du terrain.

Ainsi, les méningites, les infections survenant chez l'insuffisant rénal, chez la femme enceinte et chez le nouveau-né, ne peuvent-~~être~~ traitées par certains antibiotiques, même si ces derniers restent actifs "in vitro". Certaines septicémies post-abortum ont eu une évolution fatale faute de traitement antibiotique actif.

- la fréquence d'isolement des bacilles Gram négatif multi-résistants augmente d'année en année et est passée de 3,52 % en 1976 à 5,96 % en 1980 (tableau II). Toutefois, de 1976 à 1980, cette évolution semble s'affirmer de moins en moins.

- Plusieurs facteurs sont responsables de cette multi-résistance. Le facteur déterminant <sup>est</sup> le support génétique de cette résistance. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une résistance plasmidique.

Les plasmides de résistance diffusent très largement parmi les bacilles Gram négatif. Ainsi, deux plasmides de résistance ont été isolés en France en 1969 et en 1971.

La transmission de cette résistance plasmidique peut se faire avec des espèces bactériennes différentes (fig.1.). Ce type de résistance a pris un aspect épidémique. En France, on considère qu'au moins, 60 à 70 % des échecs thérapeutiques sont dus à des bactéries émergeant ces plasmides de résistance. Ce problème est préoccupant en milieu hospitalier et même en dehors, car les souches multi-résistantes peuvent-~~être~~ présentes dans les eaux d'égout, sans parler de la flore intestinale des animaux.

En thérapeutique humaine, pour tenter de limiter cette épidémie dont l'extension est imprévisible, on doit respecter l'impératif formulé par VACHON (109) de ne pas prescrire sans raison précise l'Ampicilline, le Chloramphénicol, la Gentamycine et les autres antibiotiques exerçant une pression sur l'émergence de plasmides.

Or si l'on considère les statistiques, on voit au niveau des consommations d'antibiotiques, que les antibiotiques sélecteurs : Terramycine, Chloramphénicol, Ampicilline, Gentamycine, sont très utilisés au Mali (71).

A part la Pénicilline, ceux qui n'exercent pas de pression : Colistine, Rifampicine, Acide nalidixique, ont une consommation plus restreinte. La situation qui est sérieuse mais non pas encore dramatique rendra peut-être nécessaire l'utilisation préférentielle des antibiotiques non concernés par la résistance plasmidique.

- Bien que des souches résistantes puissent être isolées, même chez les malades externes, leur diffusion est toutefois plus importante en milieu hospitalier et surtout dans les services de réanimation, de soins intensifs et d'urologie.

Les thérapeutiques elles-mêmes sont responsables de l'émergence des bacilles Gram négatif. L'usage intensif, voire excessif des antibiotiques, exerce une pression de sélection considérable surtout dans les pays où la prescription des médicaments reste encore à réglementer. Mieux, on a vu que l'utilisation large d'un antibiotique est capable de sélectionner des souches résistantes à d'autres antibiotiques. Exemple : le plasmide de résistance à la Gentamycine isolé en France en 1969 provoque aussi la résistance à l'Ampicilline, au Chloramphénicol, à la Tétracycline et aux Sulfamides. L'utilisation de l'un quelconque de ces produits peut entraîner la sélection de souches résistantes aux autres.

Un facteur favorisant réside dans les méthodes d'investigation à outrance et de traitement multipliant parfois à l'excès les portes d'entrée : Cathéters, sondes vésicales, explorations instrumentales : endoscopie, fibroscopie, rectoscopie, etc... dans les conditions d'aseptie parfois peu rigoureuses.

CHAPITRE V - PROPOSITIONS DE MESURES

Contre les affections causées par ces germes, les sanctions thérapeutiques et prophylactiques doivent-~~être~~ envisagées individuellement. Toutefois, un certain nombre de principes généraux peuvent-~~être~~ envisagés :

1). détermination des C.M.I. des antibiotiques et utilisation de ceux dont les taux thérapeutiques et la faible toxicité permettent de majorer la posologie afin d'obtenir "in vivo" des concentrations susceptibles de traiter l'infection. Ainsi SOUSSY et coll. (106) ont traité efficacement une septicémie à *Klebsiella* par administration de 20 g de Céfalotine par jour : la C.M.I. de la souche était de 32 mcg/ml.

2). étude de la synergie d'action entre certains antibiotiques.

Les associations Nibiol-Gentamycine, Colistine-Acide nalidixique, Colistine-Nibiol ont donné de bons résultats, notamment dans les infections génito-urinaires à *Serratia*, à *Proteus*, à *Providencia* et à *Pseudomonas aeruginosa* de la catégorie O.

D'autres associations se sont révélées efficaces (92):

- Polymixine B (ou Colistine) + Sulfamide pour les *Proteus* et les *Enterobacteries*
- Rifampicine + Triméthoprime, pour les Entérobactéries
- Quinolones + Polymixine-Colistine, pour les *Serratia*.

Par contre, certaines associations, malgré leur efficacité sur le germe en cause, peuvent favoriser la sélection d'autres souches présentes dans l'environnement du malade. C'est le cas de l'association Polymixine-Tétracycline sélectionnant des souches résistantes de *Providencia*.

3). utilisation de nouveaux antibiotiques.

Certains antibiotiques nouveaux ont donné des résultats remarquables. Ainsi, une septicémie à *Providencia* de la catégorie O, et quatre brûlures graves infectées par des *Pseudomonas aeruginosa* de la catégorie O, ont cédé à l'Amikacine.

On a eu des résultats satisfaisants avec la Tricarcelline, la Céfazoline, la Minocycline, la Tobramycine et la Lividomycine dans le traitement de certaines infections à germes multi-résistants.

Les progrès réalisés dans la recherche de nouveaux antibiotiques sont intéressants, mais limités pour chaque produit :

- les bêta-lactamines à spectre étroit : Mécillina ;
- les bêta-lactamines inhibitrices des bêta-lactamases : Acide clavulanique, capable en association avec une autre bêta-lactamine, de restituer leur activité sur les souches devenues résistantes à cette dernière par production de bêta-lactamases ;
- les bêta-lactamines de spectre large améliorant l'Ampicilline et la Carbénicilline : Uréodopénicilline (Azlocilline, Mezlocilline, Pipéracilline, Pirbénicilline, Alpacilline), Sulfoxygénicilline ;
- les Céphalosporines de troisième génération, de spectre plus élargi, plus résistantes aux Céphalosporinases : Céfoxitine, Céfamétiazole (RH 756), Céfuroxime et même les premières Céphalosporines anti-pseudomonas (Céfusulbanide) ;
- les aminosides semi-synthétiques, plus résistants à la dégradation enzymatique bactérienne par la suppression du site inactivable (Amikacine, Netilmicine) ;
- les Quinolones injectables, pour le traitement des infections systémiques à Entérobactéries multi-résistantes.

4). utilisation préférentielle des antiseptiques à la place des antibiotiques. En effet, l'utilisation des antibiotiques sur les plaies locales, après étude de la sensibilité aux antibiotiques, doit être réservée au cas où l'infection provoque des thrombo-phlébites, sinon utiliser des antiseptiques de contact. Le choix des antiseptiques employés implique une bonne connaissance des antiseptogrammes.

5). utilisation préférentielle, surtout en milieu hospitalier, d'agents antibactériens à spectre étroit, réputés pour ne développer (jusqu'à présent) de résistance plasmidique transférable : Quinolones, Colistine-Polymixine, Nitroimidazols. Jusqu'à présent on n'a pas trouvé de produits antibactériens capables de supprimer les plasmides chez les bactéries.

6). diminuer l'utilisation des antibiotiques dans l'alimentation animale.

7). limiter au maximum l'antibiothérapie dite "de couverture", et ne l'employer que pendant un temps court.

8). limiter le traitement de certaines infections polymicrobiennes, souvent spontanément curables, telles que certaines infections aiguës du tractus digestif.

9). utilisation plus contrôlée et plus justifiée des antibiotiques afin de réduire leur pression de sélection.

En effet, les prescriptions désordonnées d'antibiotiques sont parfois inutiles et toujours dangereuses à long terme. C'est ainsi que des chercheurs sont engagés dans la recherche de nouvelles approches permettant de combattre les maladies infectieuses :

- des chercheurs de l'Institut Weizmann des Sciences (92) ont trouvé une famille de substances qui altèrent la capacité de coloniser les tissus par certaines bactéries, en empêchant leur adhérence et en permettant dans certains cas l'expulsion de cellules bactériennes des tissus. Les germes ainsi libérés sont alors éliminés par les processus de défense naturelle de l'organisme. Ils ont trouvé que des dérivés simples non toxiques d'un sucre, le Mannose, empêchent plusieurs sortes de bactéries - la plus importante étant E. coli - de se fixer et de coloniser les cellules épithéliales de l'organisme. Ils pensent que l'irrigation de la vessie avec un dérivé du Mannose, prévenait le développement des cystites chez les sujets préalablement infectés par une souche pathogène d'E. coli.



Les avantages de cette méthode <sup>consistent</sup> d'une part en la douceur du procédé et d'autre part en la possibilité de son application aux bactéries antibio-résistantes comme aux bactéries sensibles.

- des chercheurs travaillant en Inde et en Allemagne (93) ont montré que le sperme contenait une substance apparemment aussi puissante que la Pénicilline. Cette substance dénommée " Seminal-plasmine " est une protéine qui possède une capacité extraordinairement importante pour pénétrer les barrières cellulaires bactériennes. Une fois à l'intérieur de la cellule, cette substance tue la bactérie en empêchant la synthèse du R.N.A. Les chercheurs allemands essaient d'identifier cette substance qui semble responsable de la capacité à pénétrer les cellules bactériennes et voudraient l'associer à d'autres produits antibiotiques pour améliorer leur propre performance.

De l'analyse des travaux effectués en Allemagne et en Inde, on peut concevoir l'utilisation du "seminal-plasmine" associé à un sucre du type Mannose pour le traitement de certaines infections bactériennes.

En plus de ces mesures prophylactiques, d'autres sont envisagées - à savoir :

- informer le public de l'extrême gravité des infections causées par les germes multi-résistants dans le cadre de grandes enquêtes analogues à celles qui prennent pour cible l'alcoolisme, le péril fécal ou la prévention routière.

- surveillance stricte des eaux de boisson qui peuvent-être souillées par les Entérobactéries résistantes dont le pourcentage varie de 80 à 90 % suivant les travaux. Certains auteurs constatent même l'augmentation de leur fréquence au cours de l'épuration.

- utilisation plus raisonnable au niveau de l'hôpital, de certaines investigations instrumentales (cathétérismes, endoscopies, sondages, ponctions, perfusions etc...); respect strict des règles d'hygiène et d'aseptie afin de prévenir de l'excessive contamination des locaux et des mains; enseignement permanent du personnel de tout grade par des Notes de service ronéotypées, des explications, des notes d'hygiène opérationnelles.

- enfin, favoriser la mise au point de vaccins contre les Pseudomonas, Klebsiella et Serratia, qui est une nécessité pressante.

CHAPITRE VI -- CONCLUSION

De janvier 1975 à décembre 1980, 14 085 souches de bacilles Gram négatif ont été isolées chez des malades aussi bien hospitalisés qu'externes. 742 souches multi-résistantes ont été rencontrées. 158 étaient résistantes à tous les antibiotiques usuels (catégorie 0), 247 étaient sensibles à un seul antibiotique (catégorie I) et 337 étaient sensibles à deux antibiotiques (catégorie II).

Ces souches multi-résistantes sont nombreuses parmi les Klebsiella, les Enterobacter, les Serratia, les Proteus, les Providencia, les Acinetobacter et les Alcaligènes. Les espèces les plus préoccupantes étaient les Providencia, les Serratia et les Pseudomonas aeruginosa.

Les bacilles poly-résistants provenaient surtout des prélèvements génito-urinaires, des hémocultures, des suppurations diverses, des prélèvements O.R.L., des coprocultures, des L.C.R., des liquides d'ascite et des expectorations.

La multi-résistance est accusée pour les antibiotiques sélecteurs de résistance (Ampicilline, Tétracycline, Chloramphénicol, Streptomycine, Gentamycine etc...), Ce sont ceux qui sont un peu touchés par ce phénomène qui ~~restent~~ généralement les plus actifs : Colistine, Rifampicine, Acide nalidixique, Sulfaméthoxazole-triméthoprime, Nibiol etc...

Les raisons de cette situation semblent être l'émergence de plasmides de résistance sélectionnés par l'utilisation abusive des antibiotiques et l'expérimentation instrumentale intensive.

Contre les infections causées par ces germes, on a envisagé des sanctions thérapeutiques et prophylactiques :

- détermination des C.M.I. des antibiotiques et utilisation de ceux dont la durée du taux thérapeutique et la faible toxicité "in vivo" des concentrations susceptibles de traiter l'affection ;

- étude de la synergie d'action entre certains antibiotiques même isolement inactifs;
- utilisation possible de certains nouveaux antibiotiques;
- utilisation d'antiseptiques ou d'association d'antiseptiques et d'antibiotiques/chaque fois que cela s'avère nécessaire;
- utilisation plus contrôlée et plus justifiée des antibiotiques afin de réduire leur pression de sélection;
- information du public sur l'extrême gravité des infections causées par ces germes multi-résistants;
- surveillance bactériologique stricte des eaux de boisson qui peuvent-être souillées par les Entérobactéries multi-résistantes;
- au niveau de l'hôpital :
  - utilisation plus raisonnable de certaines investigations instrumentales (endoscopie, fibroscopie, cathétérisme, sondage, ponction, perfusion etc...);
  - respect strict des règles d'hygiène et d'aseptie afin de prévenir de l'excessive contamination des locaux et des mains;
  - enseignement permanent du personnel.
- étude de la préparation de certains vaccins utilisables contre des infections causées par les principales espèces engendrant la poly-résistance.

Quoiqu'il en soit, comme l'ont souligné S. KEITA et M.L. TRAORE le traitement et la prophylaxie des affections dont sont responsables ces germes, posent de nombreuses difficultés qui ne peuvent-être résolues que par une collaboration étroite entre clinicien, bactériologiste et hygiéniste.

TABLEAU N° I - Liste et caractéristiques des disques d'antibiotiques utilisés.

Désignation	Code	Charge en µEq	Diamètre de la zone		Concentration critique en mEq / ml.
			Résistant	Sensible	
Ampicilline	! AM !	10	< 16	! ≥ 16 !	8
Carbénicilline	! CB !	100	< 11	! ≥ 11 !	250
Céfalexidine	! CD !	30	< 16	! ≥ 16 !	16
Streptomycine	! S !	10	< 13	! ≥ 13 !	16
Kanamycine	! K !	30	< 15	! ≥ 15 !	16
Gentamycine	! GM !	10	< 15	! ≥ 15 !	6
Colistine	! CL !	10	< 8	! ≥ 8 !	6
Tétracycline	! TE !	30	< 23	! ≥ 23 !	2
Rifampicine	! RA !	30	< 16	! ≥ 16 !	4
Chloramphénicol	! C !	30	< 15	! ≥ 15 !	15
Nibiol	! NI !	45	< 18	! ≥ 18 !	
Acide nalidixique	! NA !	30	< 16	! ≥ 16 !	
Sulfaméthoxazole - triméthoprime	! SXT !	125+2375	< 13	! ≥ 13 !	

TABLEAU II : Nombre et pourcentage des bacilles Gram négatif isolés et nombre de  
 ----- multi-résistants au cours des 6 années.

Années	Nombre de bacilles Gram négatif iso- lés	Catégorie 1		Catégorie 2		Catégorie 3		Nombre total de multi - résistant	Pourcentage total de multi-résis- tants
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%		
1975	2 380	17	0,71	26	1,09	41	1,72	84	3,52
1976	2 276	26	1,14	39	1,71	53	2,33	118	5,18
1977	2 402	27	1,12	44	1,83	60	2,50	131	5,45
1978	2 370	29	1,22	46	1,94	61	2,57	136	5,73
1979	2 360	28	1,19	45	1,91	63	2,67	136	5,76
1980	2 297	31	1,35	47	1,05	59	2,57	137	5,96
total	14 085	158	1,12	247	1,75	339	2,39	742	5,27

TABLEAU N° III - Origine des souches.

Prélèvements	! Nombre de souches ! testées	! Pourcentage
Génito - urinaires	! 7 165	! 50,84
Hémocultures	! 1 633	! 11,95
Suppurations diverses	! 2 801	! 19,88
O.R.L. et Ophtalmiques	! 464	! 3,29
Coprocultures	! 1 573	! 11,16
L.C.R.	! 393	! 2,79
Liquides d'ascite	! 212	! 1,43
Expectorations	! 782	! 5,55

TABLEAU IV - Nombre et pourcentage de bacilles Gram négatif multi-résistants isolés suivant la nature du prélèvement.

Prélèvements	Nombre de souches testées	Catégorie 0			Catégorie 1			Catégorie 3			Total des souches multi-résistantes	Pourcentage de souches multi-résistantes
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%			
Géni-to-urinaires	7 165	120	1,67	142	1,98	130	2,51	442	6,19			
Hémocultures	1 683	14	0,83	33	1,96	42	2,49	89	5,29			
Suppurations diverses	2 801	18	0,64	35	1,25	61	2,18	114	4,07			
ORL et Ophthalmiques	464	3	0,65	8	1,72	10	2,15	21	4,52			
Coprocul-ture	1 573			10	0,63	16	1,02	26	1,65			
L.C.R.	393			9	2,29	3	0,76	12	3,05			
Liquide d'ascite	212	1	0,47	3	1,41	9	4,24	13	6,13			
Expectorations	782	2	0,25	7	0,83	16	2,05	25	3,19			



TABLEAU V - Répartition de souches testées par espèces.

Espèces bactériennes	Nombre de souches testées	Pourcentage
Providencia	317	2,25
Serratia	285	2,02
Pseudomonas	304	2,16
Proteus	2 593	18,45
Enterobacter	1 068	7,58
Klebsiella	2 693	19,12
Acinetobacter	336	2,39
Citrobacter	470	3,34
Alcaligènes	83	0,59
Colibacilles	5 295	37,60
Yamanelles	308	1,19
Shigella	328	2,33



TABLEAU VII - Antibiotiques des souches de la catégorie 1.

CATEGORIE 1	AM	CB	CD	S	X	GM	C	TE	RA	CL	NA	NI	SXT
Providencia	1	19		2		18			9		9	6	
Serratia					3		3	2	3		15	15	6
protéus		2	2	1	1	4			7		12	7	3
Pseudomonas aeruginosa		6				2			10	27		13	
Klebsiella	2									11		5	
Enterobacter									1	5	1	3	
Colibacilles										1			
Citrobacter										3			2
Acinetobacter										2			

TABLEAU VIII - Antibiotypes des souches de la Catégorie 2 A.

Catégorie 2 A	Pseudomonas aeruginosa	Citrobacter	Klebsiella	Enterobacter	Acinetobacter	Colibacilles	Alcaligènes
CB	13					1	
GD			4				
S	4						
CL - K			4				
GM	54	1	4			2	1
C					1		
TBE							
RA	8				1		
NA	2		16	7	6	1	
NI	40		22	4		1	1
SXT		5		1		4	
GB - GM	2						
NA - SXT				1			2

TABLEAU IX - Antibiotypes des souches de la catégorie 2 B

Catégorie 2 B		Providencia	Serratia	Proteus
NA -- SXT		2	7	2
NA -- NI		4	22	6
SXT -	CB		4	
	CD			
	S			2
	K		2	
	GM		6	
	C			2
	NI		2	2
NA -	CB	4		
	CD			2
	S	4		
	K	6		
	GM		4	4
	RA	10		2
GM - CB	21			2

BIBLIOGRAPHIE

1. ACAR (J.F).  
Dynamique de la bactériurie dans les infections urinaires à bacilles Gram négatif traitées par les antibiotiques.  
Path. Biol., 1969, 17, 19-20, 859-864.
2. ACAR (J.F) et DUVAL (J.).  
La sensibilité des bacilles Gram négatif dans les hôpitaux français - VI<sup>e</sup> Congrès International Clinical, Tokyo, 1960.
3. ACAR (J.F), SWIFT (R.L), Mc KIE (J.), QUENTIN (Cl.P. Mlle).  
Sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Evaluations d'une méthode rapide automatique.  
Path. Biol., 1973, 2, 137-144.
4. ADLER (J.L), SHULMAN (J.A), TERRY (P.M) and SKABY (P.).  
Nosocomial colonization with Kanamycin resistant Klebsiella pneumoniae types 2 and 11 in a premature nursery.  
J. Pediat., 1970, 77, 376-385.
5. AKACHE (W.) et RAHAL (K.).  
Caractérisations des plasmides R de souches de Salmonella typhi et S. paratyphi B isolées en Algérie.  
Ann. Microb. (Inst. Pasteur), 1980, 131 1, 265-270.
6. ANDERSON (E.S).  
Facteurs de transfert et résistance aux antibiotiques chez les Enterobactéries.  
Ann. Inst. Pasteur, 1967, 112, 547-563.
7. ATLAN (G.).  
La résistance des bactéries aux antibiotiques (à propos de 3 500 souches bactériennes récemment isolées dans deux hôpitaux parisiens).  
Thèse Méd. Paris, 1968, n°622.
8. AUVERGNAT (J.Ch.), MASSIP (P.), DEBERNAT (H.), TRAN VAN THO, ARMENGAUD (M.)  
Utilisation des Céphalosporines dans le traitement des méningites à germes rares.  
Méd. et Mal. Inf., 1979, 9, (11), 592-597.
9. BARON (G.), BEERRENS (H.).  
Considérations sur la sensibilité aux antibiotiques des germes Klebsiella et Enterobacter.  
Path. Biol., 1969, 17, 19-20 : 839-843.
10. BENNER (J.), MICKLEWAIT (J.S), BRODIE (J.L.), KIRBY (W.).  
Natural and acquired resistance of Klebsiella-Aerobacter to cephalotin and cephaloridin. Proceeding of the sec. for Exp.  
Biol. and Med., 1965, 119, 536-541.

11. BERCHE (P.), DESCAMP (P.), AVRIL (J.L), DAOUAS LEBOURDELLE et VERON (M.).  
Sensibilité aux antibiotiques des souches muqueuses de "Pseudomonas aeruginosa".  
Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur), 1979, 130 A, n°3 : 315-330.
12. BERCHE (P.), GHASSIA (J.C), AVRIL (J.L), FAUCHERE (J.L), SOUSSY (J.C).  
Etude quantitative de la flore bactérienne de l'air en salles d'opération.  
Path. et Biol., 1976, 26, n°2 : 89-93.
13. BERTRAND (A.) (Montpellier).  
Associations d'antibiotiques.  
Méd. et Hyg., 1978, 36, 441-446.
14. BORDERON (J.C), BORDERON (E.) et CHABBERT (Y.A).  
Etude qualitative de la colonisation par les Enterobacteries multi-résistantes des enfants prématurés.  
Ann. Microb. (Inst.Pasteur), 1974, 125-B : 45-47.
15. BOUANCHAUD (D.H).  
Aspects de l'hérédité non chromosomique chez les bactéries. Structure, répllication et classification des plasmides de résistance aux antibiotiques.  
Bull. Inst. Pasteur, 1973, 71, n°1 : 49-73.
16. BOUANCHAUD (D.H).  
Sensibilité et résistance des bacilles Gram négatif aux Pénicillines et Céphalosporines.  
Path. Biol., 1969, vol. 17, n°19 : 871-875.
17. BOUVIER (L.M.), RICHARD (C.), BEAUFILS (F.), HAYOT (P.).  
enquête épidémiologique effectuée par typage de Klebsiella isolée dans une unité de soins intensifs.  
Méd. Mal. Infect. 1975, 5 : 53-58.
18. BRENT DAVEY (R.), PITTARD (A.J).  
Transferable multiple antibiotic resistance amongst Shigella strains isolated in Melbourne between 1958 and 1968.  
Med. J. of Australia, 1971, 26 : 1367-1370.
19. BRISSOU (J.), De RAUTLIN de la ROY (Y.), DENIS (F.) et SUDRE (C. Mme).  
Sensibilité "in vitro" à la Céphaloridine de 446 souches de bacilles à Gram négatif.  
Path. Biol., 1969, 17, 19-20 : 845-847.
20. BRUMFITT (W.), DATTA (N.), REEVES (D.S), FAIERS (M.C).  
Antibiotic-resistant E.coli causing urinary tract infection in general practice.  
The Lancet, 315-317, Feb. 3, 71.
21. CAMPAN (L.), GOBEAUX (R.F), CHANTEGREIL (D.), GAY (R.).  
Etude préliminaire des germes responsables de la surinfection dans le service de soins intensifs de Limoges.  
Lyon Médit. Méd., 1971, VII : 1275-1284.



22. CARRAZ (M.) et BERTOYE (A.).  
Techniques d'étude et problèmes posés par la pollution microbienne de l'air.  
89<sup>e</sup> Congrès Soc. Sav., 1966, 1-12.
23. CHABBERT (Y.A.).  
Evolution des populations bactériennes résistantes sous l'influence des antibiotiques.  
Ann. Inst. Past., 1959, 97 : 41-52.
24. CHABBERT (Y.A.).  
L'antibiogramme.  
Edit. de la Tournelle St-Mandé (Seine).
25. CHABBERT (Y.A.).  
La résistance aux antibiotiques.  
Rev. Prat., 1968, 8, 32 : 4707-8, 4711-2.
26. CHABBERT (Y.A.), BAUDENS (J.C), BOUANCHAUD (D.H.).  
Résistance extra-chromosomique chez les Entérobactéries et les Staphylocoques.  
Symp. Soc. Franç. de Microbiol.  
Path. Biol., 1967, 15, 23-24 : 1173-1178.
27. CHABBERT (Y.A), LE MINOR (L.).  
Transmission de la résistance à plusieurs antibiotiques chez les "Enterobactériaceae".  
La Presse Méd., 1966, 74/47, 2407-2410 et 74/48, 2479-2484.
28. CHANAL (M.), ROUSSANNE (M.C), MIERMONT (C.) CLUZEL (M.) et SIROT (D.).  
Activité anti-bactérienne de la Métilmicine comparée avec d'autres aminosides.  
Méd. Mal. Inf., 1980, 10, 7, 327-333.
29. CHARLES (J.), VOYER (M.), GREVET (D.) et SATGE (P.).  
Les infections néo-natales à germes Gram négatif.  
Rev. Prat., 1979, 29, 25 : 2071-2072.
30. CHOUTEAU (J.) VIEU (J.F.).  
Epidémiologie de l'infection hospitalière à Providencia dans un hôpital général.  
Méd. et Mal. Inf., 1974, 4, 575-578.
31. CHRISTOFORV (B.), GUERRE (J.), KAZMIERCZACK (A.), NEVOT(P), PEQUIGNOT(H), PORTOS (J.L) et SCHAEFFER (A.).  
La pathologie infectieuse dans un service de Médecine générale.  
Sem. Hôp. Paris, 1971, 40-41 : 2339-2344.
32. CHRISTOL (D.), BOUSSOIGNANT (Y) et TREGUER (F.).  
Les germes de l'air, procédés d'étude et de numération, devenir spontané.  
Presse Méd., 1971, 79, 7, 271-274.

33. CHRISTOL (D.), DURE (A.), BOUSSIGNAT (Y.), WITCHITZ (J.).  
Evolution de la résistance à la Gentamycine.  
Presse Méd., 1971, 2, 11 : 467-470.
34. CHRISTOL (D.), WITCHITZ (J.).  
Rôle des antibiotiques dans l'émergence des souches bactériennes à résistances multiples dans les services de réanimation.  
Thérapie, 1974, 29 : 327-335.
35. CLAUDE (J.M.).  
L'infection hospitalière.  
Gynaecologia, 1967, 163 : 130.
36. COMMUNIQUE DE PRESSE C.I.R.C./65 JANV.1976.  
Bactéries, résistance aux antibiotiques et Santé publique.  
Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 9 : 548-551.
37. COULON (M.), RAPIN (M.), BAROIS (A.), LE GALL (J.R.).  
Les septicémies à bacilles Gram négatif. Données étiologiques, cliniques et thérapeutiques.  
Rev. Prat. 1969, 13, 1985.
38. DAMMION (A.).  
Enquête en milieu hospitalier sur la sensibilité aux antibiotiques des bacilles Gram négatif, agents d'infections urinaires et entériques.  
Path. Biol., 1969, vol. 17, 19-20 : 833-838.
39. DAREAS (H.), BOWER (G.) et CAVADORE (D.) (Coll. tech. E. DELEUZE).  
Application de l'activité bactériostatique des associations d'antibiotiques.  
Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur), 1980, 131-A, 271-283.
40. DATTA (N.).  
Drug resistance and R. Factors in the bowel bacteria of London patients before and after administration to Hospital.  
Brit. Med. J., 1972, 17 : 407-411.
41. DATTA (N.), BRUMFITT (W.) et al.  
R. factors in E.coli in faeces after oral chemotherapy in général practice  
Thé Lancet, 13, 1971.
42. DEMKO (C.A.) and THOMASSEN (M.J.).  
Effect of mucoid property on antibiotic susceptibility of Pseudomonas aeruginosa.  
Current Microbiology, vol.4, 1980 : 68-73.
43. DENIS (F.).  
Evolution des résistances aux antibiotiques des bactéries les plus fréquentes ou les plus préoccupantes en milieu hospitalier.  
Journ. Méd. Poitiers, 1974, 3, 4, 199-204.
44. DENIS (F.), BECQ-GIRAUDON (B.).  
Les associations d'antibiotiques en thérapeutique.  
Journ. Méd. Poitiers, 1974, 5, 4 : 205-244.

45. DENIS (F.), BENETEAU (C.), COURTOIS (Ph.), DIMONT (S.).  
Consommation des antibiotiques et agents anti-bactériens au C.H.U. de Poitiers entre 1966 et 1973.  
Journ. Méd. Poitiers, 1974, 5, 4 : 191-197.
46. DENIS (F.), BENETEAU (C.), NIVET (A.), GESLIN (M.), BOILLEAU (Y.).  
Surveillance des infections bactériennes au C.H.U. de Poitiers pendant une période de sept ans (1967-1973).  
Journ. Méd. Poitiers, 1974, 5, 4 : 179-185.
47. DESNOTTES (J.F.), BOUILLIE (J.), AVE-VIRAT (A.), BEFEKADU (E.) et LASFARGUES (G.).  
Etude écologique de la flore fécale à bacilles Gram négatif aéro-anaérobie facultatifs du nouveau-né.  
Méd. Mal. Inf., 1980, 10, 4, 205-211.
48. DULANEY (E.L.).  
Activity of selected compounds against Penicillinase producing *S. aureus*.  
Trans. N.Y. Acad. Sci., 1971, 32, 843-857.
49. DUREUX (J.B.) (Nancy).  
L'antibiothérapie des infections courantes (Rapport colloque de Nancy, 24-25 nov. 1979.)  
Méd. Mal. Inf., 1980, 10, 1bis : 97-103.
50. DUREUX (J.B.), CANTON (Ph.), GERARD (A.), LION (C.), GEORGE (G.).  
Les septicémies polymicrobiennes réflexions à propos de 11 observations.  
Méd. et Mal. Inf., 1980, 10, 5 : 244-251.
51. DUSSEL (P.).  
La lutte anti-infectieuse dans un service d'admission chirurgicale d'urgence.  
Thèse Méd. Toulouse, 1975; n° 307.
52. DUVAL (J.), ATLAN (G.), GAUDIN (H.), KERZONCUT (A.), MATHIEU SAINT-LAURENT (i) et MORA (M.).  
Niveau et évolution de la résistance des bacilles Gram négatif.  
Path. et Biol., 1969, 17, 19-20 : 825-831.
53. DUVAL (J.), GAUDIN (H.) et LE BOUAR (Y.).  
Enquête sur le danger actuel des bacilles Gram négatif multi-résistants.  
Path. et Biol., 1967, 15, 23-24 : 1217-1221.
54. FAYET (P.).  
Colistine et bacille pyocyanique.  
Méd. et Mal. Inf., 1974, 4, 6, 301.
55. FINLAND (M.).  
Changing ecology of bacterial infections as related to antibacterial therapy.  
J. Infections Dis. 1970, 122, 5, 419-431.

56. FLEURETTE (J.), CHASSIGNOL (S.), MOULIN (A.).  
Evolution de la sensibilité à six antibiotiques de 1035 souches d'E.coli entéropathogènes isolés au cours de deux périodes 1961-1964 et 1967-1968.  
Path. et Biol. 1969, 17, 19-20 : 849-854.
57. FLEURETTE (J.), CHASSIGNOL (S.), MOULIN (A.), BOIRON (A.) et FLANDROIS (J.F.)  
Evolution de la résistance aux antibiotiques des agents infectieux en milieu hospitalier.  
Bull. de l'I.N.S.E.R.M., 1970, 25, 15 : 963-992.
58. FROTTIER-CHRISTOL (D).  
Rôle actuel du laboratoire dans la conduite de l'antibiothérapie.  
Rev. Prat., Fr. 1968, 18, 32 : 4421-2, 4725-8, 4731-2, 4735-6.
59. GEDDES (A.M), GRAY (J.A), MORDOCH (J.M), WALLACE (E.T.).  
The treatment of serious Gram-négative infections with Kanamycin.  
Postgrad. Med. J., G.B., 1967, 43, suppl. mai, 44-46.
60. GERMAN (A.).  
L'épidémiologie des infections à Gram négatif en milieu hospitalier.  
Symp. Deauville, 1969, 23-27.
61. GANASSIA (J.P) et MODAI (J.).  
Acquisitions récentes en antibiothérapie.  
Méd. et Mal. Inf., 1975, 6bis : 331-338.
62. GILLE (Y.D), ROBERT (D.), MARCEL (J.P) et VINCENT (P.).  
Flore microbienne des mains du personnel d'un service de soins intensifs : bilan.  
Lyon Méd., 1974, 11 : 1063-1067.
63. GILLS (A.), HOOK (E.W).  
Salmonella strain with transferable anti-microbial resistance of Enteric-Bacteria.O.of Amer ?  
Med. Assoc., 1966, 190 : 1267-1269.
64. HARADA (K.), KAMEDA (M.), SUZUKI (M.), MITSUHASHI (S.).  
Drug resistance of Enteric-bacteria.  
J. Microb., 1967, 11, 2 : 143-151.
65. HESS (P.).  
Un nouveau moyen de combattre l'anti-résistance des bactéries a été découvert à l'Institut Weizmann.  
Méd. et Hyg., 1973, 1295, 2589.
66. JACQUES (L.), MOLINARD (R.), MONSAIGNON (A.).  
Contribution à l'étude de la consommation atmosphérique en milieu hospitalier.  
Méd. et Mal. Inf. 1973 : 363-369.
67. JANINE (L.), WITCHITZ (J.).  
Evolution de la résistance de bactéries aux antibiotiques.  
C.M., 1973 : 95-, 12.

68. JOLY (B.), CHANAL (M.), SIROP (D.), CLUZEL (R.), JOUAN (J.P.).  
 Activité antibactérienne du Sulfaméthoxazol-triméthoprime (SMZ-TMP) seul ou associé à d'autres antibiotiques sur des bactéries isolées d'infections urinaires.  
 Path. Biol., 1976, 27, 2 : 117-124.
69. JOLY (B.) et CLUZEL (R.).  
 Rôle des métaux lourds et de leurs dérivés dans la sélection des bacilles à Gram négatif résistants aux antibiotiques.  
 Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur), 1975 : 126B, 51-61.
70. KEITA (S.), AVRAMOV (L.), (coll. SISSOKO K.).  
 Etude comparative de l'activité bactériostatique du Céfaloject et de quatre autres bêta-lactamines sur 597 souches microbiennes.  
 Afr. Méd., 1975, 14, (135) : 907-909.
71. KEITA (S.) et coll.  
 Corrélation entre la consommation d'antibiotiques et la résistance aux ~~antibiotiques~~ anti-staphylococciques.  
 Afr. Méd. 1975, 14, (135) : 901-904.
72. KEITA (S.), TRAORE (M.L.).  
 Emergence de bacilles Gram négatif résistants à tous les antibiotiques usuels. Proposition de mesures curatives et préventives dirigées contre les affections causées par ces germes.  
 (A paraître dans Mali-Médical).
73. KEITA (S.) et coll.  
 Infections hospitalières à pyocyanique. Approche d'une étude bactériologique, thérapeutique et épidémiologique.  
 Afr. Méd. 1976, 15, (135) : 241-244.
74. KLABERSKY (J.).  
 Antibiothérapie des infections bactériennes en milieu hospitalier.  
 Presse Méd. 1974, 73, 44, 1795-1799.
75. KOCH (M.L.), ROSE (D.).  
 Résistance of Klebsiella-Aerobacter-Serratia division to Cephalotin and Ampicillin.  
 Tech. Bull. of Registry of Med. Technolo. 1966, 36, 589-592.
76. KONE (C.).  
 Réflexions pratiques sur 4492 urocultures effectuées de juillet 1976 à juin 1979 au Laboratoire de Bactériologie du C.H.U. du Point-"G".  
 Mém. Pharmac. Bamako, 1979.
77. LAPLANE (R.) et coll.  
 Les infections bactériennes à germes multi-résistants à l'hôpital Trousseau en 1974. Fréquence, origine et prophylaxie.  
 Ann. Méd. Interne, 1977, 4 : 401-403.
78. LELOUP (M.).  
 A propos de l'infection hospitalière : étude de l'infection à Klebsiella.  
 Thèse Méd. Toulouse, 1972, n° 32.

79. LEMELAND (J.F.), BOIRON (M.).  
Profil des résistances bactériennes au C.H.U. de Rouen.  
Buest Méd., 1974, 27, 20 : 1803-1806.
80. LE NOC (P.), MARMONIER (A.) et CROIZE (J.).  
Activité d'une nouvelle Céphalosporine, le R.U. 24756 sur 636 souches de bacilles Gram négatif d'origine hospitalière réstants à la ~~Réplacation~~ Céfalotine;  
Méd. et Mal. Inf. 1979, 1 : 25-29.
81. LESAGE (D.), TESSIER (F.), PIEUR (B.) et DAGUET (G.).  
Sensibilité à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole de 2114 souches hospitalières.  
Méd. et Mal. Inf. 1974, 4, 7, 389-396.
82. LORIAN (V.).  
The mode of action of antibiotic on Gram négative bacille.  
Arch. Intern. Med. 1971, 128 : 622-632.
83. Mc CABE (N.R.), JACKSON (G.G.) et KOSY (V.M.).  
Clinical and laboratory observations on use of Colistin in infections by Gram négative bacilli.  
Antibiotics Ann. 1959, 60 : 80-88.
84. Mc GOVEN (J.), GRENIER (G.), WILCOOK (C.) et FINLAND (M.).  
Antibiotic susceptibility of Gram negative bacilli isolated from blood.  
Ann. J. Med., 1974, 57 : 225-238.
85. MAISONNET (M.).  
Place des antibiotiques dans la prévention de l'infection et la surinfection en chirurgie hospitalière.  
Ann. d'Anesthésie, 1971, 28, 4 : 769-774.
86. MAIZTEGUY (J.L.), et coll.  
Bacteremia due to Gram negative rods.  
New England J. of Med., 1965, 272, 222-229.
7. MARQUES (A.M.), CONGREDADO (F.) et SIMON PUJOL (M.D.).  
Activité des agents anti-microbiens sur Pseudomonas aeruginosa isolés des eaux.  
Microbia, 1973, 4, 2: 43-52.
8. MITCHEL-BRIAND (Y.), DUPONT (M.J.) et PERRET (T.).  
Action des antibiotiques sur le bacille pyocyanique (résultats sur 1 123 souches isolées en 1972-1973. Influence du sérotype et de la localisation dans la résistance.  
Biol. Méd., 1975, 23, 218-225.
9. MONNIER (J.), BOURSE (R.), MOATTI (N.) et SUC (Ch.).  
Activité théorique comparée des antibiotiques sur les principaux bacilles Gram négatif.  
Path. Biol. 1969, 17, 19-20 : 817-824.

90. MOREL (C.), FEYMUTH (F.).  
Profil en 1970 de la résistance bactérienne du C.H.U. de Caen.  
Journ. de Méd. Caen, 1972, 7, 2 : 66-74.
91. MOULENE (J.).  
Contribution à l'étude de l'hydrolyse des Pénicillines par les Entérobactéries.  
Thèse Méd. Bordeaux, 1977, n° 125.
92. NEUMAN (M.).  
Perspectives et stratégies nouvelles dans la chimiothérapie anti-bactérie bactérienne.  
Méd. Digest., vol.V, 11, 6-11.  
93. NOUVELLES DU MONDE ENTIER, Méd. Digest., 1980, 6, 9 : 47-49.
94. PITTON (J.S.). (Genève).  
La résistance des bactéries.  
Méd. et Hyg., 1973, 1077, 1674-1675.
95. POHL (P.), THOMAS (J.), ANTOINE (O.) et MUYLEN VAN (K.).  
Reconnaissance d'un plasmide par un test immunologique simple.  
Méd. et Mal. Inf. 1978, 8, 12 : 666-669.
96. PONS (M.), PEREZ (R.) et OLMER (H.).  
Sensibilité des bacilles Gram négatif à l'Amikacine. Comparaison avec cinq autres antibiotiques couramment utilisés contre ces germes.  
Méd. et Mal. Inf. 1976, 6, 12 : 499-501.
97. RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES.  
Laboratoire ABBOTT, 5-20.
98. ROE (E.), JONES (R.J.).  
Transfert of antibiotic resistance between Pseudomonas, Escherichia coli and other Gram negative bacilli in burns.  
The Lancet, 1971, 23, 149-152.
99. ROMET (G.).  
Etude d'un an d'infections à Serratia marcescens dans un service d'urologie.  
Thèse Méd. Bordeaux-II, 1976, n° 339.
100. ROSENHLATT (G.E) et STEWARD (P.R.).  
Combined activity of sukfamethoxazole-trimethoprim and Polymixin B against Gram negative bacilli.  
Antimicrob. Ag. Chemother, 1974, 6 : 84-92.
101. ROUCHÈR (F.)  
L'antibiothérapie est-elle vraiment nécessaire dans la protection contre les complications post-opératoires ?  
Presse Méd., 1968, 76, 377.

102. ROUPAS (A.), PIQUET (J.D.).  
La résistance des bactéries aux agents anti-microbiens à Genève.  
Méd. et Hyg., 1976, 1199, 989-1000.
103. ROUPAS (A.), PIQUET (J.D.).  
Sensibilité aux antibiotiques de 2081 souches bactériennes isolées  
d'infections urinaires. Etudes critiques et propositions de traitement.  
Schweiz, Med. S. Schr., 1968, 98, 51-52, 2003-2016.
104. SEPETJIAN (M.) et BOUYSSOU (N.).  
Place du bacille pyocyanique dans l'infection hospitalière.  
Cahier Méd. Lyonnais, 1969, vol.41, 2253-2268.
105. SIMONS (N.A.).  
Colistin, Sulfamethoxazole and trimethoprim in synergy against Gram  
negative bacilli.  
J. Clin. Path., 1970, 23 : 757-764.
106. SOUSSY (C.J.), DENOYER (M.C), DUVAL (J.), GOLDSTEIN (F.M.), GILBERT (J.M.),  
ACCAR (J.) et BEGUET (F.).  
Les bactéries "résistantes à tout" existent-elles ? Résultats d'une  
enquête épidémiologique dans 3 centres hospitaliers Parisiens.  
Méd. et Mal. Inf. 1974, 4, 6bis : 342-348.
107. TESSIER (F.) et DAGUET (G.L.).  
Influence des antibiotiques sur les Entérobactéries de la flore intes-  
tinale au cours de la période néo-natale.  
Ann. Pédiat. 1971, 10, 563-568.
108. TROLIN (C.), SCHOUTENS (E.), YOURASSOWSKY (E.).  
Sensibilité des Klebsiella aux antibiotiques. Etude de 50 souches pro-  
venant de septicémies "extra" et "intra-hospitalières".  
Path. Biol., 1972, 21, 6 : 581-585.
109. VACHON (F.), GILBERT (C.), WITCHITZ (J.).  
L'infection hospitalière à germes Gram négatif. Son évolution en réani-  
mation médicale.  
Méd. et Mal. Inf. 1972, 2-3 : 119-127.
110. VEYSSIER (P.).  
Aspect actuel de septicémies à bacille Gram négatif de l'adulte.  
G.M; de France, 1972, 79, 6 : 781-795.
111. VIEU (J.F.), SCIOT (A.).  
Hospitalisme microbien, littérature, science.  
La Nouv. Presse Méd., 1975, 4, 36 : 2603-2607.
112. VILLEMONT-LEMOUQUET (M.), MOREL (C.), FREYMUTH (F.) (coll.tech)  
MONROCC (N.Mlle).  
Transfert de caractères d'antibio-résistance extra-chromosomique chez  
les bacilles Gram négatif.  
Path. Biol. 1973, 21, 3, 141-148.



113. WATANAB (T.).  
Infections drug resistance in Enteric bacteria.,  
New Eng. J. Med., 1966, 275, 888.
114. WATANAB (T.).  
The origin of R. factors.,  
Annals N.Y. Acad. Sc., 1971, 182, 126, 131.
115. WITWHITZ (J.L), FAIRISSON (F.) et CHRISTOL (D.).  
Sensibilité des bacilles Gram négatif aérobies aux nouvelles Penic<sup>1</sup>  
cillines semi-synthétiques : Tricaracilline, Mezlocilline, Azlocilline,  
Piperacilline, selon les phonétypes de résistance aux bêta-lactamines  
usuelles.  
Méd. et Mal. Inf., 1980, 10, 6 : 287-293.

-----