

Ministère de l'Éducation Nationale

Rép. du Mali
Un Peuple — Un But — Une Foi

Direction Nationale de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique

ECOLE NATIONALE de MEDECINE
et de PHARMACIE du MALI

N° 1

ACTIVITE ANTIBACTERIENNE COMPAREE DE 3 CEPHALOS-
PORINES DE 3^e GENERATION: CEFTRIAZONE, CEFOTAXIME
CEFTAZIDIME

PAR
Mme FERDJANI FATOUM AKACEM

THESE

Présentée pour l'Obtention du Grade de Docteur
en Pharmacie

(Diplome d'Etat)

EXAMINATEURS

PRESIDENT

Professeur Aliou BA

Professeur Aly DIALLO

JUGES

Professeur Brehima KOUMARE

Professeur Boubacar CISSE

Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

Année académique 1985-1986

Directeur Général
Directeur Général adjoint
Conseiller Technique
Secrétaire Général
Econome

Professeur Aliou BA
Professeur Bocar Sall
Professeur Philippe RANQUE
Mr. Demba DOUCOURE
Mr. Philippe SAYE

Professeurs Missionnaires:

Docteur MILLET
Professeur Francis MIRANDA
Professeur Alain Gérault
Professeur Michel QUILLICHI
Professeur François ROUX
Professeur Humbert GIONO BARBER
Professeur Oumar SYLLA
Professeur Jean REYNIER
Professeur Melle Marie-Hélène ROCHAT
Docteur Guy BECHIS
Docteur Mme Giono Paulet BARBER
Monsieur ElHadji Moctar WADE

ORL
Biochimie
Biochimie
Immunologie
Biophysique
Pharmacodynamie
Pharmacie Chimique
Pharmacie Galénique
Pharmacie Galénique
Biochimie
Anatomie et physiologie humaines
Bibliographie

Professeurs résidant à Bamako:

Professeur Aliou BA
Professeur Bocar SALL
Professeur Philippe RANQUE
Professeur Mamadou DEMBELE
Professeur Souleymane Sangaré
Professeur Ag RHALY
Professeur Aly GUINDO
Professeur Mamadou K. TOURE
Professeur Yaya FOFANA
Professeur Mahamane MAIGA
Professeur Mamadou Lamine TRAORE

Ophthalmologie
Orthopédie-Traumatologie
Parasitologie
Chirurgie générale
Pneumo-Phtisiologie
Médecine Interne
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Hématologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Médecine Légale

Professeur Abdoul K. KOUMARE
Professeur Mansa SANOGO
Professeur Bréhima KOUMARE
Professeur Siné BAYO

Professeur Bouba DIARRA
Professeur Moussa ARAMA
Professeur Niamanto DIARRA
Professeur N'Golo DIARRA
Professeur Salifou SANOGO
Professeur Mamadou KOUMARE
Professeur Sidi Yaya SIMAGA
Professeur Souleymane TRAORE
Professeur Yéya Tiémoko TOURE
Professeuse Amadou DIALLO
Professeur Baba KOUMARE
Professeur Aly Nouhoum DIALLO

Anatomie-Chirurgie Générale.
Chimie Analytique
Microbiologie
Histo-Embryologie- Anatomie-
Pathologie.
Bactériologie
Chimie organique-Analytique
Mathématique
Botanique
Physique
Pharmacologie-Matières Méd.
Santé Publique
Physiologie Générale
Biologie
Génétique-Zoologie
Psychiatrie
Médecine Interne

Assistants Chefs de Cliniques :

Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA
Docteur Sory Ibrahima KABA
Docteur Balla COULIBALY
Docteur Boubacar CISSE
Docteur Issa TRAORE
Docteur Sidi Yéyia TOURE
Docteur Jean Pierre COUDRAY
Docteur Mamadou Marouf KEITA
Docteur Toumani SIDIBE
Docteur Moussa TRAORE
Docteur Eric PICHARD
Docteur Gerald GROSSETTE
Docteur Henri-Jean PHILIPPE
Docteur Benithiéni FOFANA
Docteur Mme Sy Aida SOW
Docteur Amadou Ingré DOLO
Docteur Kalilou OUATTARA
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA
Docteur Massaoulé SAMAKE
Docteur Salif DIAKITE
Docteur Abdou Alassane TOURE
Docteur Djibril SANGARE

Parasitologie
Santé Publique
Pédiatrie
Dermato-Leprologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Psychiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Neurologie
Sémiologie Médecine-Hématologie
Dermato-Leprologie
Gynéco-Obstétrique
Gynéco-Obstétrique
Gynéco-Obstétrique
Gynéco-Obstétrique
Urologie
Stomatologie
Gynéco-Obstétrique
Gynéco-Obstétrique
Chirurgie -Semio-Chirurgicale
Chirurgie

Docteur Sambou SOUMARE
Docteur LE DU
Docteur Moussa Issa DIARRA
Docteur Mme Thiam Aissata SOW
Docteur Daouda DIALLO
Docteur Abdoulaye KOUMARE
Docteur Hama CISSE
Docteur Sanoussi KONATE
Docteur George SOULA
Docteur Pascal FABRE
Docteur Boubacar CISSE
Docteur Elimane MARIKO

Chirurgie
Parasitologie
Biophysique
Biophysique
Chimie Minérale
Chimie Générale-Organique-Anal.
Chimie Générale
Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Toxicologie
Pharmacodynamie

Chargés de Cours :

Docteur Gerald TRUSCHEL
Docteur Boukassoum HAIDARA
Professeur N'Golo DIARRA
Professeur Souleymane TRAORE
Professeur Niamanto DIARRA
Docteur Boubacar KANTE
Docteur Abdoulaye DIALLO
Docteur Bouba DIARRA
Docteur Bakary SACKO
Docteur Modibo DIARRA
Docteur Souleymane DIALLO
Docteur Jacqueline CISSE
Docteur Cheick Tidiani TANDIA
Docteur Ibrahima CAMARA
Docteur Sory Ibrahima KABA

Anatomie-Sémiologie Chirurg.
Galénique
Botanique
Physiologie Générale
Mathématiques
Galenique
Gestion
Parasitologie
Biochimie
Biochimie-Nutrition
Pharmacie Chimique
Biologie Animale
Hygiène du Milieu
Hygiène du Milieu
Santé Publique.

JE DEDIE CE TRAVAIL,

- A mes parents
- A mon mari : dans le souhait de la réussite totale de cet avenir que nous avons voulu en commun. Veuillez accepter ici, l'expression de mes sentiments les plus sincères.
- A mes filles : AMAL et
YASMINE
Que ce travail vous serve d'exemple.
- A mes Frères et Soeurs
- A la famille AKACEM :
- A mon Beau père : FERDJANI Mohamed
c'est l'occasion pour moi de réaffirmer
toute ma considération.
- A la famille FERDJANI.
- A tous mes Collègues de promotion :
 - Salimata TRAORE
 - Fanta LY
 - Hamidou MAIGA
 - Ibrahima MARIKO
 - Amidou DIALLO.
- A tout le personnel de l'INRSP, en particulier à :
 - Flabou BOUGOUDOGO

Pour votre dévouement à la réussite de ce travail, veuillez accepter mes remerciements sincères.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

- Au Président de notre Jury : le Professeur Aliou BA

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de bien vouloir présider notre jury.

Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos hautes qualités humaines et professionnelles pendant votre direction à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.

Veillez accepter notre sincère reconnaissance.

- A notre Maître de thèse : le Professeur Bréhima KOUMARE

Vos qualités intellectuelles et humaines ont suscité notre admiration. Votre constante disponibilité et vos bonnes observations ont aidé à la réalisation de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

- A Monsieur le Professeur Boubacar CISSE

Nous avons eu l'occasion d'apprécier votre compétence, votre enthousiasme dans le travail au cours de nos études à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie.

Nous vous témoignons nos vifs remerciements

- Au Docteur Aly DIALLO

Vous avez accepté de siéger dans ce jury de thèse malgré vos nombreuses sollicitations.

Votre présence nous sera d'un apport certain.

Nous vous assurons de notre respectueuse reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION :

Première Partie : Généralités :

- I- Les B Lactamines**
 - I-1 Les Pénicillines
 - I-2 Les Penems
 - I-3 Les Monobactams
 - I-4 Les Inhibiteurs de B Lactamases
 - I-5 Les Cephalosporines.

- II- Les Cephalosporines**
 - II-1 Historique
 - II-2 Génèse
 - II-3 Structure et Classification
 - II-4 Spectre
 - II-5 Mécanisme d'action

- III- Résistance bactérienne aux Antibiotiques**

- IV- Pharmacocinétique des cephalosporines de 3ème génération**

Deuxième Partie : Matériels et Méthodes :

- I- Souches bactériennes étudiées**
 - I-1 Nomenclature
 - I-2 Répertoire des souches

- II- Préparation des souches aux tests**
 - II-1 Bouillon
 - II-2 Antibiotiques
 - II-3 Techniques de détermination de la CMI par la méthode de dilution en gélose.

Troisième Partie : Résultats

- I- Résultats des CMI par antibiotique et par souches bactériennes.
- II- Effectifs Cumulés des différentes souches pour chacun des trois antibiotiques.
- III- Graphiques représentatifs des effectifs cumulés de chaque espèce bactérienne en fonction de la CMI de chacun des trois antibiotiques, et leur interprétation.

Quatrième Partie : Discussion des Résultats

- *Conclusion*
- *Bibliographie.*

INTRODUCTION

Introduction

Les antibiotiques ont modifié de façon spectaculaire la pathologie infectieuse, mais leur prescription désordonnée possède de nombreux inconvénients parmi lesquels le risque d'émergence extensive de souches bactériennes résistantes, celui d'engendrer des effets adverses inutiles et des dépenses injustifiées ne sont pas les moindres.

Ces antibiotiques représentent 15 % de la consommation pharmaceutiques mondiale : 58 % de ces antibiotiques sont constitués par les B lactamines dont 30 % par les seules cephalosporines.

Au Mali, selon B. Konaré (22) les antibiotiques représentent 48,5 % de la consommation globale de médicaments dans la seule ville de Bamako.

Nous voyons donc l'intérêt des études bactériologiques qui représentent le temps capital dans l'appréciation de la valeur d'un antibiotique. Ces études renseignent sur le comportement de la bactérie vis à vis d'une gamme d'antibiotiques pour mettre à profit une antibiothérapie adaptée. Elles permettent aussi de suivre l'évolution de cette sensibilité.

Notre étude porte sur l'évaluation "invitro" d'une nouvelle cephalosporine de 3^e génération, la ceftriaxone sur 170 souches bactériennes isolées à l'Institut National de Recherche en Santé Publique de Bamako, et de sa situation par rapport aux molécules voisines telles que la cefotaxime et la ceftazidime.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

Première Partie : Généralités

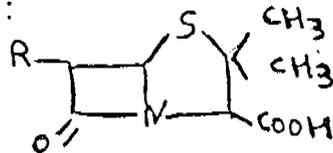
I. Les B Lactamines :

Les B lactamines constituent une des onzes familles d'antibiotiques. Elles sont ainsi appelées car toutes ont en commun un hétérocycle β -lactone qui comprend une fonction β lactame.

Sur le plan chimique, un second cycle accolé à l'hétérocycle β -lactone permet d'avoir différents groupes.

I-1 Les Pénicillines proprement dites :

À l'hétérocycle s'accroche un cycle thiazolidine donnant ainsi le noyau suivant :



Ces pénicillines comprennent différents sous-groupes qui sont :

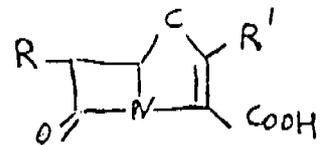
- le sous-groupe de la Pénicilline-G
- le sous-groupe de la Methicilline
- le sous-groupe des Pénicillines à large spectre telle que l'Ampicilline.
- le sous-groupe des amidino-pénicillines tel que le Mecillinam.

I-2 Les Penems :

À l'hétérocycle s'accroche un cycle pyrrole.

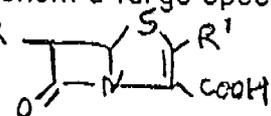
Ce groupe comprend :

- Les carbapénems de formule :



et dont l'exemple type est l'imipenem à large spectre.

- Les thiopenems de formule :



I-3 Les Monobactams :

Leur structure se limite au seul cycle

β lactames :

La principale substance synthétique de ce groupe est : l'Azthreonam.

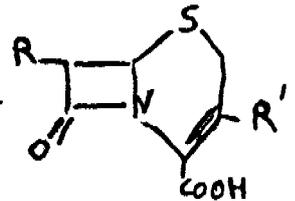
I-4 Les inhibiteurs de beta-lactamases :

A l'heterocycle s'accrole un cycle oxazolidine.
Deux produits composent ce groupe :

- L'acide clavulanique, utilisé en association avec l'Amoxicilline
- La Sulbactam encore à l'étude (11).

I-5 Les Cephalosporines :

A l'heterocycle s'accrole un cycle insaturé dihydrothiazine.



II. Les Cephalosporines :

II-1 Historique :

L'historique des cephalosporines remonte à 1945 quand en Sardaigne, BROTZU examinant l'eau d'égoût, mis en évidence la présence d'un champignon : "CEPHALOSPORIUM ACREMONIUM" dont le filtrat possédait des propriétés antibiotiques.

De 1955 à 1961, ABRAHAM et NEWTON étudièrent le filtrat d'une culture de ce champignon et parvinrent à identifier trois substances antibactériennes.

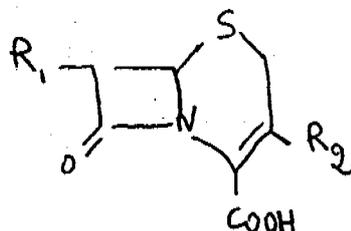
- La Cephalosporine P de nature stéroïdique
- La Cephalosporine N appelée plutard Pénicilline N
- La Cephalosporine C : celle-ci a une activité sur la plupart des bactéries à Gram négatif. Elle est d'autre part résistante à la pénicillinase, mais son activité antibactérienne était trop faible pour être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

Des études menées à partir de 1961 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.

II-2 Genèse :

Les produits de ce groupe utilisés en thérapeutique sont des dérivés semi-synthétiques de la cephalosporine C.

Ils comportent un noyau commun, l'acide 7 amino-cephalosporanique.



Les oxacephems et les carbacephems possèdent le même cycle à l'exception du soufre qui est remplacé par un carbone pour les carbacephems et par un oxygène pour les oxacephems.

Les cephalosporines se diversifient par les substitutions portant sur les chaînes latérales R_1 et R_2 .

D'une façon générale, les substitutions qui portent sur la chaîne R_1 modifient l'activité antibactérienne tandis que celles portant sur la chaîne R_2 changent les propriétés pharmacocinétiques.

II-3 Structure et Classification :

Actuellement, le nombre de cephalosporines ou de leurs dérivés est grand. Les progrès de la chimie ont permis la synthèse ou l'hémisynthèse de nouvelles molécules.

L'introduction des chaînes latérales spécifiques sur les cycles azetidione ou dihydrothiazine a entraîné des modifications des propriétés biologiques : (2).

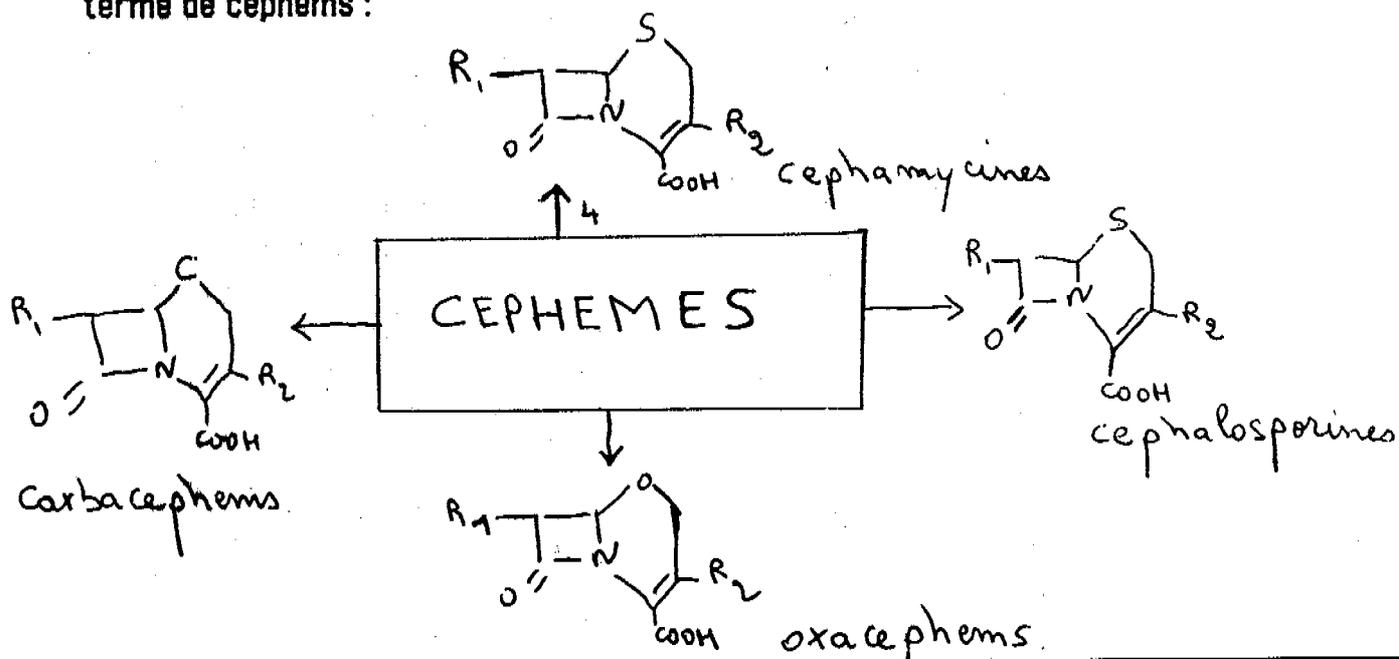
- Un élargissement du spectre antibactérien.
- Une augmentation de la stabilité à l'hydrolyse par les B lactamases
- Une modification des propriétés pharmacocinétiques.

Il existe plusieurs classifications des cephalosporines (2).

II-3-1 La Classification structurale :

Elle se base sur la modification soit du cycle dihydrothiazine, soit du cycle azetidione.

Les quatre groupes de produits différents sont regroupés sous le terme de cephems :



II-3-2 La Classification biologique de O'Callaghan :

O'Callaghan décrit sept groupes biologiques de cephalosporines :

- Deux sous-groupes correspondant aux cephalosporines vétérinaires et biologiques:
- Cinq sous-groupes sont réservés aux cephalosporines utilisées en médecine humaine:

La différence parmi ces cinq sous-groupes reposent sur les caractéristiques suivants :

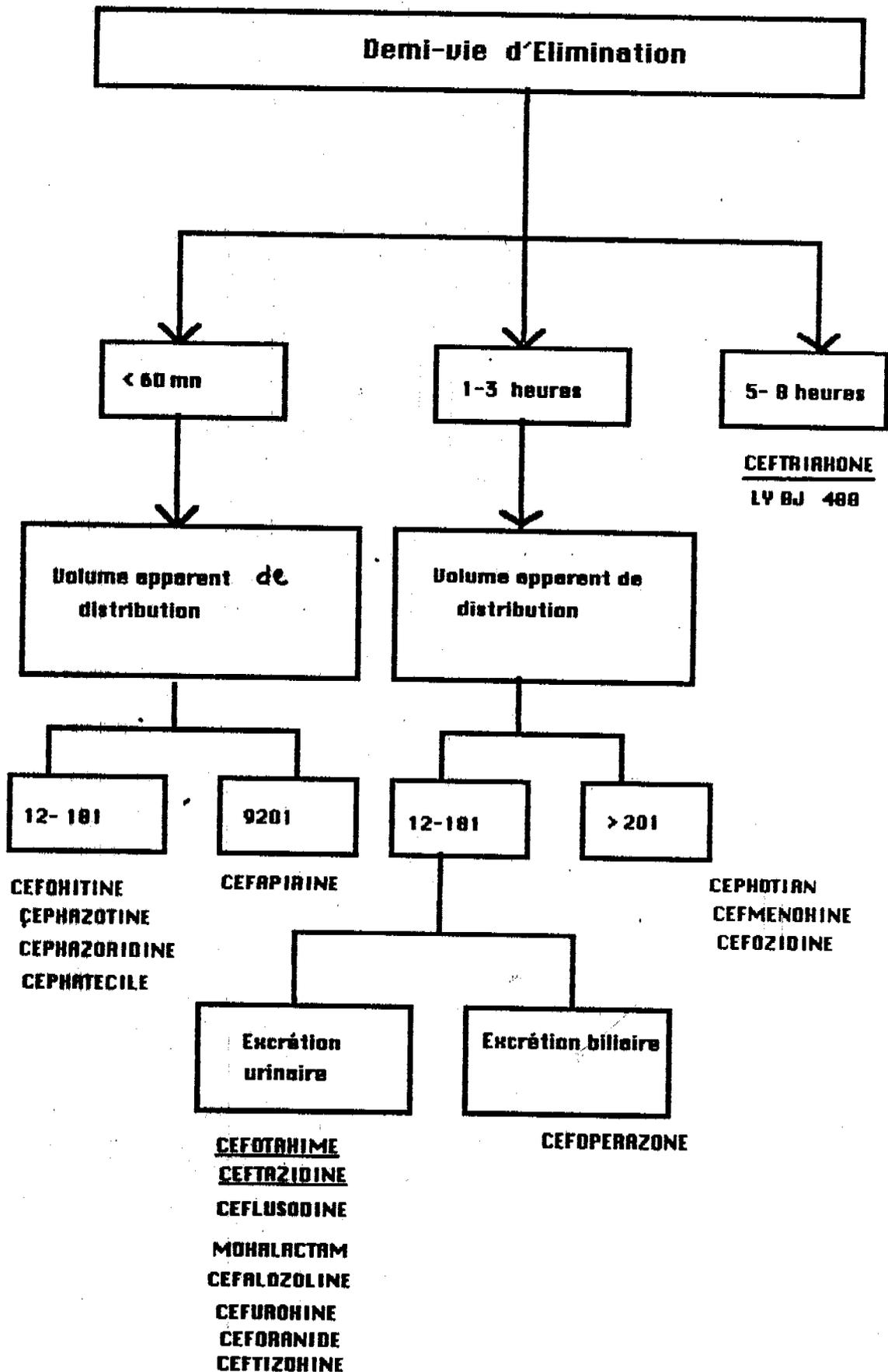
- le mode d'utilisation : orale, parentérale...- la stabilité à l'hydrolyse par les B lactamases:

Les trois cephalosporines que nous avons choisies, sont utilisées par voie parentrale et appartiennent au sous-groupe numéro 5, résistant aux B lactamoses.

II-3-3 La Classification pharmacocinetique :

Elle est basée sur les caractères pharmacocinétiques de ces différents antibiotiques à savoir : (Tab. No II-3-3)

- la demie-vie
- le temps d'élimination
- le volume apparent de distribution
- les voies d'excrétion et le métabolisme.



II-3-4 La Classification dite bactériologique : (2, 11)

Depuis quelques années, une classification dite "en génération" s'est imposée. Elle est basée sur une différence d'intensité d'action entre les cephalosporines.

Elle divise les cephalosporines en trois catégories :

II-3-4-1 Les Cephalosporines de première génération :

Elles comportent dix dérivés commercialisés en France :

- Cefalotine, cefacetrite, cefapirine, cefaloridine, cefazoline qui sont inactifs par voie buccale.
- Cefridine, cefalexine, cefadroxil, cefaclor, cefatrizine actifs par voie buccale.

II-3-4-2 Les Cephalosporines de deuxième génération :

Cefamandole, cefuroxime. On y rattache la cefoxitine.

II-3-4-3 Les Cephalosporines de troisième génération :

Ceftiraxone, cefotaxime, ceftazidime, cefatiam, ceftizoxime, cefmenoxime, lamoxactam...

* Un produit est nettement à part : la cefsulodine, uniquement antipycyanique (11).

II-4 Spectre des Cephalosporines :

II-4-1 Spectre antibactérien des cephalosporines de première génération :

Ces Cephalosporines cumulent les avantages des pénicillines du groupe de la Meticilline et des pénicillines à large spectre. En effet :

- Elles résistent à la pénicillinoase du Staphylocoque
- Elles sont actives sur un certain nombre de bacilles Gram négatif parmi les enterobactéries (non sur le pyocyanique), mais peuvent être détruites par les B lactamases (cephalosporinases) secrétées par ces bactéries, qui ouvrant le cycle B lactame transforment les cephalosporines en acide cephalosporanique inactif.

Elles sont beaucoup moins actives que la Pénicilline G sur le Streptocoque et le Pneumocoque (Ref 11).

Germe	CMI (mg/ml)
Staphylocoque aureus	0,1-0,5
Streptocoque A	0,1-0,2
Streptocoque D faecalis	4-16
Pneumocoque	0,12-05
Méningocoque	0,1-2
Gonocoque	0,5-1
E. Coli	4-32
Klebsiella pneumoniae	2-16
Enterobacter	16- > 128
Serratia	> 128
Proteus mirabilis	4-32
Proteus morgani	> 128
Salmonelle	1-4
Shigella	1
Pseudomonas aeruginosa	> 128
Acinetobacter	4 > 128

II-4-2 Spectre antibactérien des cephalosporines de 2ème 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.

Germes	CMI des Souches Normales en mg/ml		
	Cefamandole	Cefuroxime	Cefoxitine
Staphylocoque	0,25 - 1	1 - 4	2 - 8
Streptocoque A	0,06 - 0,12	0,016 - 0,032	0,5 - 1
Streptocoque D faecalis	32	64 - 128	64 - 128
	0,06 - 0,12	0,016 - 0,032	0,5 - 1
	0,25 - 1	1 - 4	1 - 4
	1 - 4	4 - 16	
Serratia	4 - > 128	16 - 128	4 - 16
Proteus Vulgaris	0,25 - 2	2 - 8	-
Salmonella	0,12 - 0,25	1 - 2	2
Pseudomonas aeruginosa	> 128	> 128	-
	4 - > 128	4 - > 128	-
	1	1	4
Bocteroides fragilis	8 - > 128	-	2 - 16

II-4-3 Spectre antibactérien des cephalosporines de 3ème génération :

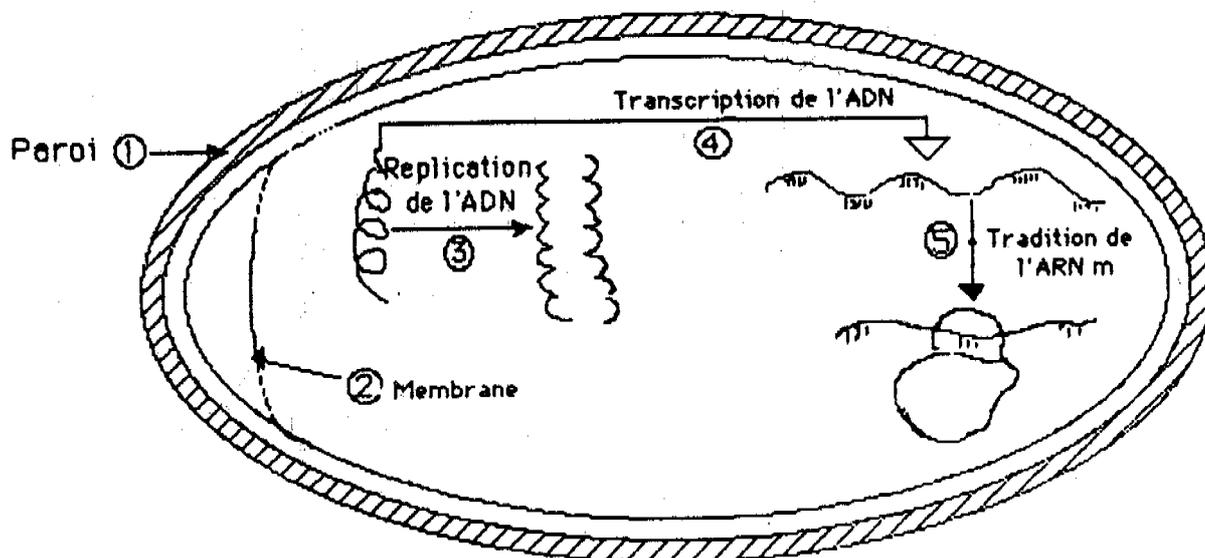
Ces produits ont une meilleure activité sur les souches sensibles. Ils ont une certaine activité contre le bacille pyogonique. Ils présentent aussi une diffusion efficace dans les sites inaccessibles jusque là aux cephalosporines précédentes telles que les méninges.

Germes	CMI des Souches Normales en mg/ml
	CEFOTAXIME
Staphylocoque aureus	2-4
Streptocoque A	0,01-0,5
Pneumocoque	0,01-0,03
E. Coli	0,01-0,1
Klebsiella pneumoniae	0,01-0,1
Enterobacter	0,03-2
Serratia	0,1-4
Proteus mirabilis	0,01-0,1
Pseudomonas aeruginosa	8-32
Acinetobacter	8-32

ii-5 Mécanisme d'action des B. lactamines

Pour mieux comprendre ce mécanisme, nous proposons d'abord un bref rappel sur les différents processus d'inhibition de la bactérie par les antibiotiques :

Les antibiotiques agissent au niveau du métabolisme cellulaire sur des cibles très variées que tente de schématiser la figure suivante :



La liste des principaux antibiotiques classés en fonction de ce mode d'action est mentionnée dans le tableau suivant :

Mode d'Action	Antibiotiques
1- Inhibition de la synthèse de la paroi	- Penicilline - Bacitracine - Novobiocine - Cyloserine - Vancomycine - Criseofulvine
2- Action sur la membrane	- Polypeptides basiques : Polymyxines Bacitracine Thyrotroxine
3- Replication de l'ADN	- Mitomycine - Acide Nalidixique
4- Transcription de l'ADN	- Actinomycine - Novobiocine
5- Traduction de l'ARN _m (Synthèse des protéines)	
a. Inhibition de la synthèse	- Macrolides - Synergistines - Lincomycine - Tetracyclines - Chloramphénicol
b. Anomalies dans la lecture du code	- Aminoglycosides

II-5-1 Mécanisme d'action des B lactamines : (23)

Il s'agit donc d'une inhibition de synthèse de la paroi bactérienne. Les B lactamines se fixent électivement sur certaines protéines enzymatiques présentes au niveau de la membrane bactérienne (PBP : Protein Binding Proteins) et impliquées dans la synthèse de la mureine, 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. Cela explique que les B lactamines ne soient actives que sur les bactéries en croissance.

II-6 Résistance bactérienne aux antibiotiques :

II-6-1 Définition :

La résistance bactérienne est un caractère qu'a une souche bactérienne à pousser (se multiplier) à une concentration d'antibiotique supérieure à celle qui inhibe la majorité des souches appartenant à la même espèce..

II-6-2 Mécanisme :

Il existe différents mécanismes :

- D'une part certaines souches bactériennes acquièrent la capacité de produire des enzymes qui en modifiant ou en clivant la molécule d'antibiotique en assure l'inactivation : les enzymes inactivant les B lactamines sont des B lactamases qui ouvrent le cycle B lactame. Certaines hydrolysent surtout les pénicillines, ce sont les pénicillinases, d'autres, les cephalosporinases inactivent surtout les cephalosporines.

- Dans d'autres cas, la bactérie devient capable de croître en présence de l'antibiotique non modifié. Ceci recouvre de faits différents encore mal connu, de 2 types :

- La non pénétration de l'antibiotique dans la bactérie : il n'atteint pas son site d'action : ceci résulte d'une imperméabilité de la membrane bactérienne à l'antibiotique, conséquence parfois de la modification des perméases impliquées dans la pénétration.

- La modification de la structure du site d'action, de sorte qu'il n'est plus affecté par l'antibiotique qui ne se fixe plus sur lui.

- Il peut s'agir de phénomènes plus rares tels que :

- l'augmentation de production d'un métabolite inhibiteur de la drogue.
- une diminution des exigences de la bactérie vis à vis d'un métabolite dont l'antibiotique inhibe la production.

II-6-3 Déterminants génétiques de la résistance : (4)

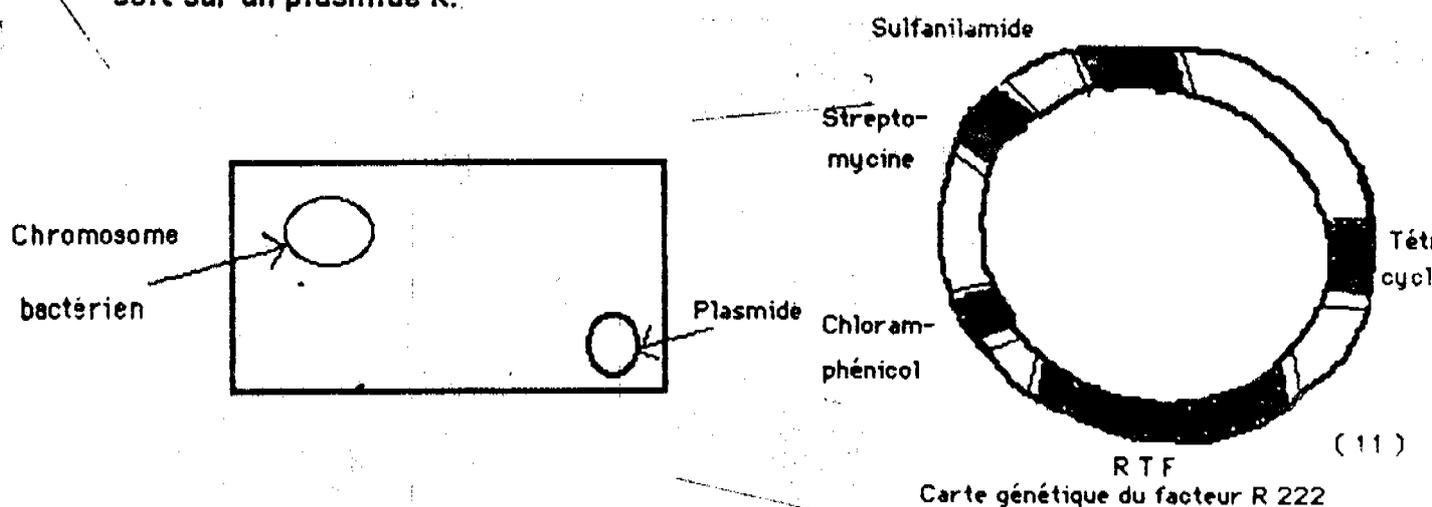
II-6-3-1 Résistance naturelle :

C'est une résistance caractéristique d'une espèce bactérienne et qui se manifeste dès la découverte de l'antibiotique.

Exemple : Les Streptocoques sont toujours résistants aux Aminosides.

II-6-3-2 Résistance génétique :

Celle-ci est acquise soit à la suite d'une mutation, soit à la suite d'apparition de plasmides R. Ainsi les gènes codant pour la production de B lactamase peuvent être localisés soit sur le chromosome bactérien, soit sur un plasmide R.



- La résistance par mutation chromosomique résulte d'un changement de structure des cellules existantes, rendant les cellules imperméables aux antibiotiques ou rendant les cibles intra-cellulaires de ces antibiotiques indifférentes à la présence de l'antibiotique : elle est de faible fréquence (10^{-8}).

- La résistance plasmidique : les plasmides bactériens sont le support d'une grande variété de caractères et les plasmides les plus étudiés et les plus importants en pathologie infectieuse sont ceux qui confèrent la résistance aux antibiotiques. Ainsi les plasmides R des bactéries à Gram négatif présentent une large spécificité d'hôte. Ils peuvent aussi se transférer et se maintenir dans de nombreuses espèces bactériennes non étroitement liées, d'où leur possibilité de diffusion épidémique. Cette résistance plasmidique est la plus importante en clinique.

II-6-4 Tests de mise en évidence de la résistance :**II-6-4-1 Tests "in Vitro" :**

Ces tests sont de trois sortes :

- Les tests de sensibilité : CMI, Antibiogramme.
- Les tests biochimiques par la mise en évidence d'enzymes modificateurs.
- La description d'un support génétique qui est soit chromosomique, soit plasmidique.

II-6-4-2 Tests "in Vivo" :

Ils se traduisent surtout en clinique par l'échec thérapeutique.

Nous voyons donc l'intérêt de ces tests qui permettent de mieux approcher le problème de la résistance bactérienne au Mali, devant l'utilisation large et incontrôlée des antibiotiques.

II-7 Pharmacocinétique des céphalosporines de 3ème génération

Ces produits sont inactifs par voie orale. Ils sont surtout administrés par IM ou IV.

Leur pharmacocinétique s'explique par leurs concentrations sériques, liquidiennes, leurs liaisons protéiques, leurs 1/2 Vies...

Nous avons ainsi la pharmacocinétique des trois antibiotiques étudiés (11, 31, 36).

II-7-1 Taux sérique :

Cefotaxime	1g IM	30 mg/ml
Ceftriaxone	0,5g IM	55 mg/ml
	1 g IV lente	145 mg/ml
Ceftazidime	1g IM	37 mg/ml
	1g IV lente	121 mg/ml

II-7-2 Liaisons protéiques :

Cefotaxime	36 %
Ceftriaxone	95 %
Ceftazidime	17 %

II-7-3 Demies-Vies :

Sujets normaux		Insuffisance renale majeure
Cefotaxime	1,16 h	7 - 11 h
Ceftriaxone	7 - 8 h	12 h
Ceftazidime	1,5-2 h	13,7 h

Ce sont ces éléments de pharmacocinétiques, associés à l'activité antibactérienne " in Vitro" qui permettent de préconiser telle molécule dans un traitement donné ou au contraire de l'écarter de cette indication.

DEUXIEME PARTIE

MATERIELS ET METHODES

Deuxième Partie : Matériels et Methodes

I. Souches bactériennes étudiées

Nous avons travaillé sur cent soixante dix (170) souches bactériennes, isolées à partir de prélèvements provenant soit de malades hospitalisés, soit de malades externes.

Ces cent soixantes dix souches sont ainsi réparties :

E. Coli	26
Klessiella pneumoniae	21
Salmouella	8
Shigella	4
Proteus	10
Enterobacter	20
Citrobacter	7
Acinetobacter	8
Psendomonas aeruginosa	12
Vibrio Cholerae	25
Staphylocoque aureus	19
Streptoçoques	10
Total :	170 souches bactériennes :

Ces souches ont été testées dans les mêmes conditions que les souches de référence suivantes : E₇₆₂₄, E095, Pyo 76110.

I-1 Nomenclature des souches :

Pour constituer le repertoire, nous avons nommé les souches à partir de 5 éléments :

- Premier élément : No d'ordre de la souche
- Deuxième élément : Abréviation du nom du genre
- Troisième élément : Abréviation du nom de l'espèce
- Quatrième élément : Année d'isolement de la souche
- Cinquième élément : Nature du prélèvement à partir duquel la souche a été isolée.

Ainsi on notera :

- U pour Urine
- C pour Crachat
- CO pour Coproculture
- H pour Hemoculture
- P pour Pus
- PU pour Prélèvement urétral
- PV pour prélèvement vaginal.

Exemple : S.T. 86. CO : Salmonella typhi isolée en 1986 d'une coproculture.

I-2 Repertoire des souches :

Nous avons ainsi repertorié chaque souche selon la nomenclature précédente.

I.2.1 LISTE DE E. COLI.

- 1 E_C - 86 - PV
- 2 E_C - 86 - PV
- 3 E_C - 86 - PV
- 4 E_C - 86 - PV
- 5 E_C - 86 - PV
- 6 E_C - 86 - PV
- 7 E_C - 86 - PV
- 8 E_C - 86 - PV
- 9 E_C - 86 - PV
- 10 E_C - 86 - PV
- 11 E_C - 86 - PV
- 12 E_C - 86 - PV
- 13 E_C - 86 - PV
- 14 E_C - 86 - PV
- 15 E_C - 86 - PV
- 16 E_C - 86 - PV
- 17 E_C - 86 - PV
- 18 E_C - 86 - PV
- 19 E_C - 86 - PV
- 20 E_C - 86 - PV
- 21 E_C - 86 - PV
- 22 E_C - 86 - PV
- 23 E_C - 86 - PV
- 24 E_C - 86 - PV
- 25 E_C - 86 - PV
- 26 E_C - 86 - PV

1.2.2 LISTES DES KLEBSIELLA

- 1 KI. P. 86- PV
- 2 KI. P. 86- PV
- 3 KI. P. 83- PV
- 4 KI. P. 85- PV
- 5 KI. P. 86- PV
- 6 KI. P. 86- P
- 7 KI. P. 86- PV
- 8 KI. P. 86- U
- 9 KI. P. 86- PV
- 10 KI. P. 86- U
- 11 KI. P. 86- P
- 12 KI. P. 86- PV
- 13 KI. P. 86- CO
- 14 KI. P. 86- U
- 15 KI. P. 86- U
- 16 KI. P. 85- PV
- 17 KI. P. 85- U
- 18 KI. P. 85- U
- 19 KI. P. 86- U.
- 20 KI P. 86-U
- 21 KI P. 86-PV

1-2-3 LISTE DES SALMONELLA

- 1 ST 85 H
- 2 SpT 85 - 0
- 3 SpT 84 - 0
- 4 ST - 86- H
- 5 ST- 86- 0
- 6 ST- 84- 0
- 7 ST - 84-H
- 8 ST - 84-H

1-2-4 LISTE DE SHIGELLA

- 1 Sh -85- CO
- 2 Sh -86 -CO
- 3 Sh -86 -CO
- 4 Sh -86- CO

I-2-5 LISTE DES PROTEUS

- 1 P.m - 86 - U
- 2 P.m - 86 - PV
- 3 P.m - 86 - P
- 4 P.m - 86 - P
- 5 P.m - 86 - U
- 6 P.m - 86 - P
- 7 P.m - 86 - U
- 8 P.m - 86 - P
- 9 P.m - 86 - PV
- 10 P.m - 86 - U

I-2-6 LISTE DES ENTEROBACTER

- 1 E -85-V
- 2 E -86-U
- 3 E -85-U
- 4 E -86-U
- 5 E -86-U
- 6 E -86-U
- 7 E - 86-PV
- 8 E -86-U
- 9 E -86-U
- 10 E -86-U
- 11 E -86-PV
- 12 E -86-PV
- 13 E -84-P
- 14 E -86-U
- 15 E - 84-U
- 16 E - 86-P
- 17 E - 86-U
- 18 E -86-U
- 19 E -85-U
- 20 E -85-U

1-2-7 LISTE DES CITROBACTER

- 1 C i -86-PV
- 2 C i -86-PV
- 3 C i -86-PV
- 4 C i -86-PV
- 5 C i -85-PV
- 6 C i -86-PV
- 7 C i -86-PV

1-2-8 LISTE DES ACINETOBACTER

- 1 A_C-85-PV
- 2 A_C-84-P
- 3 A_C-85-PV
- 4 A_C-86-PV
- 5 A_C-85-PV
- 6 A_C-85-U
- 7 A_C-85-U
- 8 A_C-86-PV

1-2-9 LISTE DES PSENDOMONAS AEROGINOSA

- 1 P_S-a-86-U
- 2 P_S-a-86-P
- 3 P_S-a-85-P
- 4 P_S-a-84-U
- 5 P_S-a-84-P
- 6 P_S-a-86-P
- 7 P_S-a-86-U
- 8 P_S-a-86-P
- 9 P_S-a-84-P
- 10 P_S-a-86-P
- 11 P_S-a-86-P
- 12 P_S-a-86-P

I-2-10 LISTE DES VIBRIO CHOLERAE

- 1 V_C-85-CO
- 2 V_C-85-CO
- 3 V_C-85-CO
- 4 V_C-85-CO
- 5 V_C-85-CO
- 6 V_C-85-CO
- 7 V_C-85-CO
- 8 V_C-85-CO
- 9 V_C-85-CO
- 10 V_C-86-CO
- 11 V_C-85-CO
- 12 V_C-85-CO
- 13 V_C-85-CO
- 14 V_C-85-CO
- 15 V_C-85-CO
- 16 V_C-85-CO
- 17 V_C-84-CO
- 18 V_C-85-CO
- 19 V_C-85-CO
- 20 V_C-85-CO
- 21 V_C-86-CO
- 22 V_C-85-CO
- 23 V_C-86-CO
- 24 V_C-86-CO
- 25 V_C-86-CO

II-2-11 LISTE DES STAPHYLOCOQUES AUREUS

- 1 St - a -85 - PV
- 2 St - a -85 - PV
- 3 St - a -86 - H
- 4 St - a -86 - P
- 5 St - a -84 - P
- 6 St - a -86 - P
- 7 St - a -86 - CO
- 8 St - a -85 - PV
- 9 St - a -84 - CO
- 10 St - a -84 - P
- 11 St - a -84 - P
- 12 St - a -86 - U
- 13 St - a -84 - P
- 14 St - a -84 - P
- 15 St - a -86 - CO
- 16 St - a -86 - CO
- 17 St - a -86 - P
- 18 St - a -86 - P
- 19 St - a -86 - P

I-2-12 LISTE DES STREPTOCOQUES

- 1 Strept-84 -U
- 2 Strept-84 -PV
- 3 Strept-84 -CO
- 4 Strept-86 -H
- 5 Strept-86 -PV
- 6 Strept-84 -U
- 7 Strept-86 -PV
- 8 Strept-84 -P
- 9 Strept-86 -PV
- 10 Strept-84-U

II. Préparation des souches aux tests :

Les souches ont été identifiées et sélectionnées au laboratoire de l'Institut National de Recherche en Santé Publique de Bamako de 1984 à 1986.

Elles proviennent de différents prélèvements : urine, pus, prélèvements vaginaux...

On recherche la pureté des souches en les réisolant sur milieu solide et en les identifiant grâce aux caractères morphologiques et biochimiques.

II-1 Bouillon

Un bouillon ordinaire de 18-24 heures est constitué à partir des souches pures. Ce bouillon dilué de façon à avoir 10^5 à 10^6 U.F.C (Unité Formant Colonie) par ml sera utilisé pour les tests.

II-2 Antibiotiques

Nous avons testé 3 cephalosporines de 3ème génération :

- Ceftriaxone
- Cefotaxime
- Ceftazidime

Ces trois antibiotiques ont été gracieusement offerts pour la ceftriaxone par les Laboratoires "ROCHE", pour le Cefotaxime par les Laboratoires "ROUSSEL", et pour la ceftazidime par les Laboratoires "GLAXO".

II-3 Technique de détermination de la CMI par la méthode de dilution en Gélose

II-3-1 Réalisation de la gamme de dilution de l'antibiotique

La poudre de départ de chaque antibiotique est diluée de façon à avoir une solution mère de 2000 µg/ml.

	Dilutions obtenues en $\mu\text{g/ml}$	Concentration finale $\mu\text{g/ml}$	Log 2.
6,4 ml 2000 $\mu\text{g/ml}$ + 3,6 ml solvant stérile	1280	128	7
2 ml 128 $\mu\text{g/ml}$ + 2 ml solvant stérile	640	64	6
1 ml " " + 3 ml	320	32	5
0,5 ml " " + 3,5 ml	160	16	4
0,5 ml " " + 7,5 ml	80	8	3
2 ml 80 $\mu\text{g/ml}$ + 2 ml solvant stérile	40	4	2
1 ml " " + 3 ml	20	2	1
0,5 ml " " + 3,5 ml	10	1	0
0,5 ml " " + 7,5 ml	5	0,5	-1
2 ml 5 $\mu\text{g/ml}$ + 2 ml solvant stérile	2,5	0,25	-2
1 ml " " + 3 ml	1,25	0,12	-3
0,5 ml " " + 3,5 ml	0,63	0,063	4
0,5 ml " " + 7,5 ml	0,32	0,032	-5
2ml 0,32 $\mu\text{g/ml}$ + 2 ml solvant stérile	0,16	0,016	6
2ml 0,1 $\mu\text{g/ml}$ + 2ml solvant stérile	0,08	0,008	-7
2ml 0,80 $\mu\text{g/ml}$ + 2 ml solv. stérile	0,04	0,004	-8
2ml 0,04 $\mu\text{g/ml}$ + 2 ml solvant stérile	0,02	0,002	-9

Le témoin contiendra 18 ml de gélose, plus 2 ml de solvant stérile, sans antibiotique.

II-3-2 Préparation de la gélose à l'antibiotique à tester :

La gélose utilisée est du Müller-Hinton. Cette gélose est répartie dans des tubes 22 en raison de 18 ml par tube.

Après refroidissement de la gélose (50°C), on incorpore 2 ml de la solution d'antibiotique à la dilution désirée, on mélange au Vortex et on coule en boîte de pétri. A chaque boîte de pétri correspond une dilution de l'antibiotique.

II-3-3 Ensemencement :

Ces géloses contenant les antibiotiques sont ensemencées avec les bouillons de 24 h, dilués (une ansée dans 10 cc d'eau physiologique).

Cet ensemencement se fait à l'aide d'un ensemeur multiple Type Steers qui peut déposer 21 spots à la fois à la surface de la gélose coulée en boîte de pétri.

Chaque spot correspond à 1 µl de la suspension de la souche à étudier, soit 50 à 100 cellules bactériennes. Les boîtes de pétri ensemencées sont incubées à l'étuve, à 37°C pendant 24 heures.

II-3-4 Lecture :

Nous avons noté la plus faible concentration qui inhibe complètement toute croissance visible à l'oeil nu : la CMI pour chaque antibiotique et pour chaque souche bactérienne.

TRISIEME PARTIE

RESULTATS

Résultats des CMI en mcg/ml

Noms des Souches			
I- E. COLI	CEFTRIAZONE	CEFOTAXIME	CEFTAZIDIME
Souche No 1 (Voir répertoire)	0,012	0,016	0,25
No 2	0,008	0,008	0,25
No 3	0,12	0,063	0,25
No 4	0,032	0,016	0,12
No 5	0,063	0,008	0,12
No 6	0,063	0,032	0,25
No 7	0,016	0,008	0,032
No 8	0,016	0,016	0,063
No 9	0,032	0,032	0,12
No 10	0,16	0,063	0,25
No 11	0,12	0,008	0,032
No 12	0,032	0,016	0,063
No 13	0,12	0,12	0,25
No 14	0,063	0,032	0,25
No 15	0,032	0,016	0,12
No 16	0,032	0,032	0,12
No 17	0,016	0,016	0,25
No 18	0,032	0,032	0,25
No 19	0,016	0,016	0,25
No 20	0,12	0,12	0,25
No 21	0,063	0,016	0,25
No 22	0,016	0,008	0,25
No 23	0,016	0,008	0,25
No 24	0,016	0,12	0,25
No 25	0,008	0,008	0,25
No 26	0,016	0,016	0,25
No 27 = souche de référence, E7624	0,063	0,016	0,25

Commentaire

- La CMI varie pour la Ceftriaxone de 0,008 à 0,12 mcg/ml
- Pour le Cefotaxime, elle varie de 0,008 à 0,12 mcg/ml
- Pour la Ceftazidime, elle varie de 0,032 à 0,25 mcg/ml.

Noms des Souches CEFTRIAXONE CEFOTAXIME CEFTAZIDIME
 II- KLESSIELLA

Souche No	CEFTRIAXONE	CEFOTAXIME	CEFTAZIDIME
1	0,063	0,032	0,063
2	0,032	0,063	0,12
3	0,063	0,063	0,25
4	0,032	0,032	0,12
5	0,063	0,032	0,12
6	0,032	0,063	0,032
7	0,016	0,032	0,063
8	0,032	0,063	0,12
9	0,008	0,016	0,32
10	0,032	0,016	0,063
11	0,063	0,063	0,5
13	0,12	0,12	0,5
14	0,016	0,032	0,25
18	0,063	0,25	0,25
19	0,032	0,063	0,25
20	0,032	0,063	0,12
21	0,032	0,032	0,5
22	0,032	0,063	0,5
23	0,016	0,032	0,12
24	0,12	0,063	0,5
25	0,12	0,063	0,25

Commentaire :

- La CMI varie pour la Ceftriaxone de 0,008 à 0,12 mcg/ml
- Pour le Cefotaxime, elle varie de 0,016 à 0,25 mcg/ml
- Pour la Cef tazidime, elle varie de 0,063 à 0,5 mcg/ml.

Noms des Souches	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime
III-SALMONELLA			
Souche No 1	0,004	0,032	0,25
2	0,004	0,032	0,032
3	0,016	0,032	0,25
4	0,016	0,063	0,25
5	0,016	0,032	0,25
6	0,008	0,008	0,25
7	0,004	0,016	0,032
8	0,004	0,016	0,032

- La CMI varie pour la Ceftriaxone de 0,004 à 0,16 mcg/ml
 - Pour le Cefotaxime, elle varie de 0,008 à 0,032 mcg/ml
 - Pour la Ceftazidime, elle varie de 0,032 à 0,25 mcg/ml.
- Les CMI sont donc faibles pour les 3 cephalosporines de 3ème génération.

IV-SHIGELLA	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime
Souche No 1	0,008	0,004	0,063
2	0,008	0,008	0,063
3	0,008	0,008	0,12
4	0,016	0,016	0,12

V. PROTEUS	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime
Souche No 1	0,002	0,008	0,032
2	0,004	0,063	0,12
3	0,12	0,12	0,25
4	0,12	0,12	0,25
5	0,12	0,12	0,25
6	0,12	0,12	0,25
7	0,063	0,063	0,063
8	0,008	0,16	0,063
9	0,004	0,25	0,5
10	0,12	0,25	0,5

- La CMI, varie pour la Ceftriaxone de 0,002 à 0,12 mcg/ml
- Pour le Cefotaxime, elle varie de 0,008 à 0,25 mcg/ml
- Pour la Ceftazidime, elle varie de 0,032 à 0,5 mcg/ml.

VI- LES ENTEROBACTER	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime
Souche No 1	4	>2	>8
2	0,004	0,004	0,063
3	0,004	0,008	0,063
4	0,008	0,008	1
5	0,004	0,032	0,063
6	0,063	0,12	0,25
7	0,063	0,12	0,25
8	0,063	0,12	0,25
9	0,063	0,12	0,25
10	0,032	0,063	0,25
11	4	>16	8
12	>8	>8	4
13	>8	>8	4
14	>16	>16	4
15	0,032	0,063	4
16	>8	>8	4
17	0,008	0,008	4
18	>8	>8	4
19	>8	>8	4
20	0,032	0,5	0,12

- La CMI varie pour la Ceftriaxone de 0,004 à 32 mcg/ml
- Pour le Cefotaxime, elle varie de 0,004 à 32 mcg/ml
- Pour la Ceftazidime, elle varie de 0,063 à 32 mcg/ml.
- 8 souches ont une CMI égale à 4 mcg/ml.

VII- LES CITROBACTER	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime
Souche No 1	0,004	0,008	0,063
3	0,032	0,016	0,016
4	0,032	0,016	0,063
5	0,008	0,008	0,12
6	0,008	0,008	0,063
7	0,004	0,008	0,032
8	0,032	0,016	0,12

Commentaire

- La CMI, varie pour la Ceftriaxone de 0,004 à 0,032 mg/ml
- Pour le Cefotaxime, elle varie de 0,008 à 0,016 mg/ml
- Pour la Ceftazidime, elle varie de 0,063 à 0,12 mg/ml.

Noms des souches	CMI en mg/ml		
	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime
VIII- LES ACINETOBACTER			
Souche No 1	0,004	0,008	0,063
2	128	128	>128
3	>128	>128	>128
4	>128	>128	>128
5	>128	>128	>128
6	0,5	4	>8
7	0,016	0,063	0,25
8	0,016	0,063	0,25

- La CMI, varie pour la Ceftriaxone de 0,004 à >128 mcg/ml
- Pour le Cefotaxime, elle varie de 0,008 à >128 mcg/ml
- Pour la Ceftazidime, elle varie de 0,063 à >128 mcg/ml.

IX- PSEUDOMONAS AEROGINOSA

	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime
Souche No 1	8	4	1
2	8	>8	1
3	>32	>32	>8
4	>32	>32	>8
5	8	>32	1
6	8	>32	1
7	>16	>16	2
8	>16	>16	>8
9	>16	>16	8
10	>16	>16	8
11	>32	>32	8
12	>16	>16	2
Souche de réfé- rence PY074110	8	8	0,5

Commentaire

- La CMI, varie pour la Ceftriaxome de 8 à >32mcg/ml.
- Pour le Cefotaxime, elle varie de 8 à > 32mcg/ml.
- Pour la Ceftazidime, elle varie de 1 à >8mcg/ml.

X- VIBRIONS CHOLERAЕ	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime
Souche No 1	0,02	0,032	0,25
2	0,002	0,008	0,12
3	0,008	0,063	1
4	0,002	0,016	0,12
5	0,004	0,004	0,12
6	0,004	0,25	2
7	0,004	0,12	0,12
8	0,004	0,004	0,12
9	0,004	0,04	0,12
10	0,004	0,063	0,25
11	0,004	0,008	0,12
12	0,004	0,008	0,12
13	0,008	0,008	0,12
14	0,004	0,008	0,25
15	0,004	0,008	0,12
16	0,008	0,063	0,25
17	0,004	0,008	0,25
18	0,002	0,063	0,12
19	0,008	0,008	0,12
20	0,002	0,004	0,12
21	0,002	0,063	2
22	0,004	0,008	0,12
23	0,002	0,025	0,12
24	0,002	0,008	0,12
25	0,002	0,008	0,12

Commentaire

- La CMI, varie pour la Ceftriaxone de 0,002 à 0,008mcg/ml.
- Pour le Cefotaxime, elle varie de 0,008 à 0,25mcg/ml.
- Pour la Ceftazidime, elle varie de 0,12 à 2mcg/ml.

XI-STAPHYLOCOQUES AUREUS	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime
Souche No 1	2	1	>8
2	8	8	>8
3	4	2	>8
4	8	8	>8
5	4	2	>8
6	4	2	>8
7	8	8	>8
8	4	2	>8
9	4	2	>8
11	4	2	>8
12	4	2	>8
13	4	2	>8
14	4	2	>8
15	4	2	>8
16	4	2	>8
17	4	4	>8
18	4	2	>8
19	1	0,25	2

Commentaire

- La CMI, varie pour la Ceftriaxone de 0,25 à 8mg/ml.
- Pour le Cefotaxime, elle varie de 0,12 à 8mg/ml.
- Pour la Ceftazidime, elle varie de 2 à >8mg/ml.

Noms des Souches XII- STREPTOCOQUES	Ceftriaxone	Cefotaxime	Ceftazidime
Souche No 1	>8	>8	>8
2	>8	>8	>8
3	>8	>8	>8
4	>8	>8	>8
5	>8	>8	>8
6	>8	>8	>8
7	>8	>8	>8
8	0,063	0,032	0,5
9	>8	>8	>8
10	>8	>8	>8
11	0,008	0,032	0,008

- La CMI, varie pour la Ceftriaxone de 0,063 à > 8mg/ml.
- Pour le Cefotaxime, elle varie de 0,032 à > 8mg/ml.
- Pour la Ceftazidime, elle varie de 0,5 à >8mg/ml.

Recapitulatif des Résultats

Souches	Réf. Antibiotique	Valeurs extrêmes	CMI	
			50 %	90 %
Strepto- coques N = 10	Ceftriaxome	0,063 - 32		
	Cefotaxime	0,032 - 32	8	32
	Ceftazidime	0,25 - 32	8	32
E. Coli N = 26	Ceftriaxome	0,008 - 0,12	0,032 - 0,12	
	Cefotaxime	0,016 - 0,25	0,032 - 0,25	
	Ceftazidime	0,032 - 0,5	0,12 - 0,25	
Klebsiella pneumonie N = 21	Ceftriaxome	0,008 - 0,12	0,063 - 0,12	
	Cefotaxime	0,016 - 25	0,063 - 0,25	
	Ceftazidime	0,032 - 0,50	0,12 - 0,5	
Proteus N = 10	Ceftriaxome	0,002 - 0,12	0,008 - 0,12	
	Cefotaxime	0,004 - 25	0,063 - 0,25	
	Ceftazidime	0,032 - 0,50	0,12 - 0,5	
Salmonel- la N=8.	Ceftriaxome	0,004 - 0,016	0,004 - 0,016	
	Cefotaxime	0,008 - 0,063	0,032 - 0,063	
	Ceftazidime	0,032 - 0,25	0,063 - 0,25	
Shigella N= 4	Ceftriaxome	0,008 - 0,016	-	-
	Cefotaxime	0,004 - 0,016	-	-
	Ceftazidime	0,063 - 0,12	-	-

Souches	Réf. Antibiotique	Valeurs extrêmes	CMI/mg/ml	
			50 %	90 %
Staph.aureus N=19	Ceftriaxome	0,25 - >8	4	8
	Cefotaxime	0,12 - >8	2	8
	Ceftazidime	2 - >16	>8	>16
Citrobacter N=7	Ceftriaxome	0,004 - 0,016	0,008	0,016
	Cefotaxime	0,008 - 0,016	0,008	0,016
	Ceftazidime	0,032 - 0,12	0,12	0,25
PS.aeruginosa N=12	Ceftriaxome	8 > 16	8 - >16	
	Cefotaxime	4 > 16	8 - >16	
	Ceftazidime	1 > 8	2 - 8	
Acinetobacter N=8	Ceftriaxome	0,004 >128	0,5 - >128	
	Cefotaxime	0,008 >128	0,5 - >128	
	Ceftazidime	0,063 >128	0,25 - 128	
Enterobacter No=20	Ceftriaxome	0,002 >32	0,063 >32	
	Cefotaxime	0,004 >32	0,12 >32	
	Ceftazidime	0,063 >32	1 32	
Vibrio Cholerae N= 25	Ceftriaxome	0,002-0,008	0,004	0,008
	Cefotaxime	0,004-0,25	0,008	0,063
	Ceftazidime	0,12 - 4	0,12	4

EFFECTIFS CUMULES DES DIFFERENTES SOUCHES POUR CHACUN DES TROIS ANTIBIOTIQUES

I- E. COLI

CMI	AB	CEFTRIAXOME		CEFTAXIME		CEFTAZIDINE	
		E	EC	E	EC	E	EC
0,002							
0,004							
0,008		2	2	7	7		
0,016		7	9	8	15		
0,032		8	17	6	21	2	2
0,063		5	22	2	23	2	4
0,12		4	26	3	26	5	9
0,25						17	23
0,5							
TOTAL		26			26		26

E = Effectif

EC = Effectif Cumulé

Ceftriaxome : CI₅₀ = 0,016mcg/mlCI₉₀ = 0,12mg/mlCefotaxime : CI₅₀ = 0,016mg/mlCI₉₀ = 0,12 mg/mlCeftazidine : CI₅₀ = 0,12mcg/mlCI₉₀ = 0,24 mg/ml.

II- KLESSIELLA :

CMI	AB	CEFTRIAXOME		CEFTAXIME		CEFTAZIDINE	
		E	EC	E	EC	E	EC
0,002							
0,004							
0,008		1	1				
0,016		3	4	2	2		
0,032		9	13	7	9	2	2
0,63		5	18	10	19	3	5
0,12		3	21	1	20	6	11
0,25		-	-	1	21	5	16
0,5		-	-			5	21
1		-	-				
2		-	-				
4		-	-				
8		-	-				
		TOTAL=	21	TOTAL =	21	TOTAL =	21

Ceftriaxome : $CI_{50} = 0,032\text{mcg/ml}$

$CI_{90} = 0,12\text{mcg/ml}$

Cefotaxime : $CI_{50} = 0,032\text{mcg/ml}$

$CI_{90} = 0,25\text{ mcg/ml}$

Ceftazidime : $CI_{50} = 0,12\text{mcg/ml}$

$CI_{90} = 0,5\text{ mcg/ml}$

III- SALMONELLA

CMI	AB	CEFTRIAXOME		CEFTAXIME		CEFTAZIDINE	
		E	EC	E	EC	E	EC
0,002							
0,004		4	4				
0,008		1	5	1	1		
0,016		3	8	2	3		
0,032				4	7	3	
0,063				1	8	-	
0,12						5	8
0,25							
0,5							
1							
2							
4							
TOTAL =		8		TOTAL =	8	TOTAL =	

Ceftriaxome : CI₅₀ = 0,004mcg/ml

CI₉₀ = 0,016mcg/ml

Cefotaxime : CI₅₀ = 0,032mcg/ml

CI₉₀ = 0,063 mcg/ml

Ceftazidine : CI₅₀ = 0,063mcg/ml

CI₉₀ = 0,25 mcg/ml.

V. PROTEUS

CMI	AB	CEFTRIAXOME		CEFTAXIME		CEFTAZIDINE	
		E	EC	E	EC	E	EC
0,002		1	1				
0,004		2	3	1	1		
0,008		1	4	1	2		
0,016							
0,032						1	1
0,063		1	5	2	4	2	3
0,12		5	10	4	8	1	4
0,25				2	10	4	8
0,5						2	10
1							
2							
4							
8							
8							
>8							
T		TOTAL =	10	TOTAL =	10	TOTAL =	10

Ceftriaxome : $Cl_{50} = 0,008 \text{mcg/ml}$

$Cl_{90} = 0,12 \text{mcg/ml}$

Cefotaxime : $Cl_{50} = 0,063 \text{mcg/ml}$

$Cl_{90} = 0,25 \text{mcg/ml}$

Ceftazidine : $Cl_{50} = 0,12 \text{mcg/ml}$

$Cl_{90} = 0,5 \text{mcg/ml}$

VI- ENTEROBACTER

CMI	AB	CEFTRIAZONE		CEFOTAXIME		CEFTAZIDIME	
		E	EC	E	EC	E	EC
0,002		1	1				
0,004		2	3	1	1		
0,008		2	5	2	3		
0,016		-	-	1	4		
0,032		3	8	1	5		
0,063		4	12	2	7	3	3
0,12		-	-	4	11	1	4
0,25		-	-	-	-	5	9
0,5		-	-	1	12	-	-
1		-	-	-	-	1	10
2		2	14	-	-	8	18
4		-	-	-	-	-	
8		-	-	-	-	1	19
32		6	20	8	20	1	20
		TOTAL =	20	TOTAL =	20	TOTAL =	20

Ceftriaxome : CI₅₀ = 0,063mcg/ml

CI₉₀ = 32mcg/ml

Cefotaxime : CI₅₀ = 0,12mcg/ml

CI₉₀ = 32 mcg/ml

Ceftazidime : CI₅₀ = 1 mcg/ml

CI₉₀ = 32 mcg/ml.

VII- CITROBACTER

CMI	AB	CEFTRIAZONE		CEFOTAXIME		CEFTAZIDIME	
		E	EC	E	EC	E	EC
0,002							
0,004		2	2	-	-		
0,008		2	4	4	4		
0,016		-	-	3	7		
0,032		3	7	-	-	1	1
0,063						4	4
0,12		-	-	-	-	4	5
0,25							
		TOTAL = 7		TOTAL = 7		TOTAL = 7	

Ceftriaxome : $Cl_{50} = 0,004\text{mcg/ml}$

$Cl_{90} = 0,032\text{mcg/ml}$

Cefotaxime : $Cl_{50} = 0,008\text{mcg/ml}$

$Cl_{90} = 0,032\text{mcg/ml}$

Ceftazidime : $Cl_{50} = 0,032\text{mcg/ml}$

$Cl_{90} = 0,12\text{mcg/ml}$.

VIII- ACINETOBACTER

CMI	AB	CEFTRIAZONE		CEFOTAXIME		CEFTAZIDIME	
		E	EC	E	EC	E	EC
0,002							
0,004		1	1				
0,008		-	-	1	1		
0,016		2	3				
0,032		-	-				
0,063		-	-	2	3	1	1
0,12		-					
0,25		-					
0,5		1	4				
1							
2							
4							
8							
16							
32							
128		1	5	1	5		
>128		3	8	3	8	5	8
		TOTAL = 8		TOTAL = 8		TOTAL = 8	

Ceftriaxome : Cl₅₀ = 0,5mcg/ml

Cl₉₀ > 128mcg/ml

Cefotaxime : Cl₅₀ = 0,50mcg/ml

Cl₉₀ > 128mcg/ml

Ceftazidime : Cl₅₀ = 0,25mcg/ml

Cl₉₀ > 128mcg/ml.

IX- PSEUDOMONAS AERUGINOSA

CMI	AB	CEFTRIAZONE		CEFOTAXIME		CEFTAZIDIME	
		E	EC	E	EC	E	EC
0,00							
0,012							
0,004							
0,008							
0,016							
0,032							
0,063							
0,12							
0,25							
0,5							
1	-	-	-	-	-	4	4
2	-	-	-	-	-	2	6
4	-	-	-	1	1	3	9
8	4	4	-	-	-	3	12
32	8	12	10	11			
> 32			1	12			
	TOTAL =	12	TOTAL =	12	TOTAL =	12	

Ceftriaxome : Cl₅₀ = 8 mcg/ml

Cl₉₀ = 32 mcg/ml

Cefotaxime : Cl₅₀ = 32 mcg/ml

Cl₉₀ > 32 mcg/ml

Ceftazidime : Cl₅₀ = 2mcg/ml

Cl₉₀ = 8mcg/ml.

X- VIBRIO CHOLERAE

CMI	AB	CEFTRIAXOME	CEFOTAXIME	CEFTAZIDIME
0,002		9	9	
0,004		12	21	4
0,008		4	25	11
0,016			1	15
0,032			1	16
0,063			5	17
0,12			1	22
0,25			2	23
0,5				25
1				17
2				5
4				-
8				-
		TOTAL =	25	TOTAL =
				25

Ceftriaxome : CI_{50} = 0,004 mg/ml

CI_{90} = 0,008 mg/ml

Cefotaxime : CI_{50} = 0,008 mg/ml

CI_{90} = 0,063 mg/ml

Ceftazidime : CI_{50} = 0,12 mg/ml

CI_{90} = 4 mg/ml

XII- STREPTOCOQUES :

AB	CEFTRIAXOME	CEFOTAXIME	CEFTAZIDIME
0,002			
0,004			
0,008			
0,016			
0,032		1	1
0,063	1	1	1
0,12			
0,25			
0,5			
1			
2			
4			
8			
>8	9	10	9
	TOTAL = 10	TOTAL = 10	TOTAL = 10

Ceftriaxone : $CI_{50} \geq 8\text{mg/ml}$
 $CI_{90} > 32\text{mg/ml}$

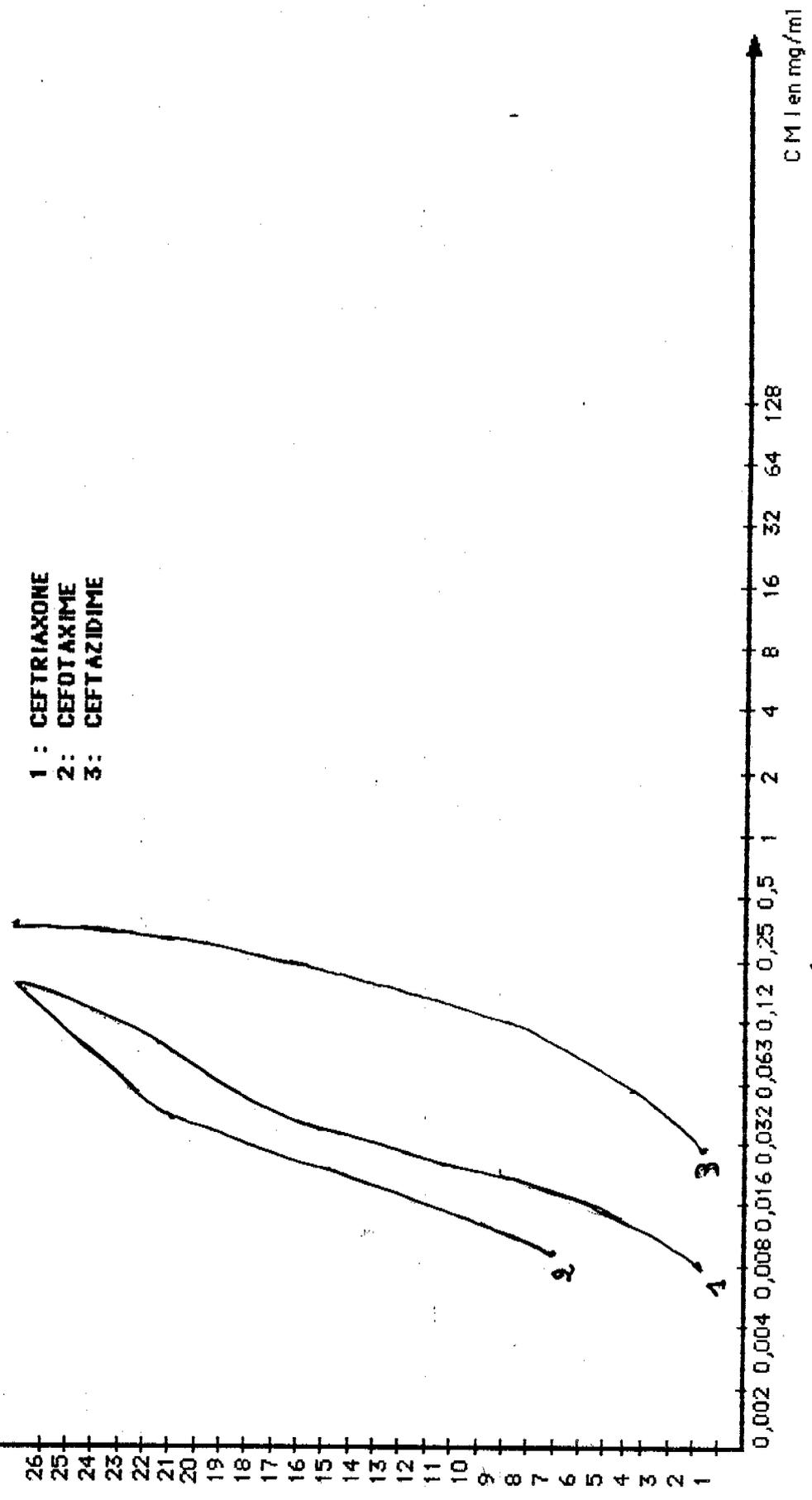
Cefotaxime : $CI_{50} \geq 8\text{mg/ml}$
 $CI_{90} > 32\text{mg/ml}$

Ceftazidime : $CI_{50} \geq 8\text{mg/ml}$
 $CI_{90} > 32\text{mg/ml}$

Fig.1

Effectif
Cumulés

Effectifs cumulés de E.coli en fonction
de la C M I des 3 Antibiotiques



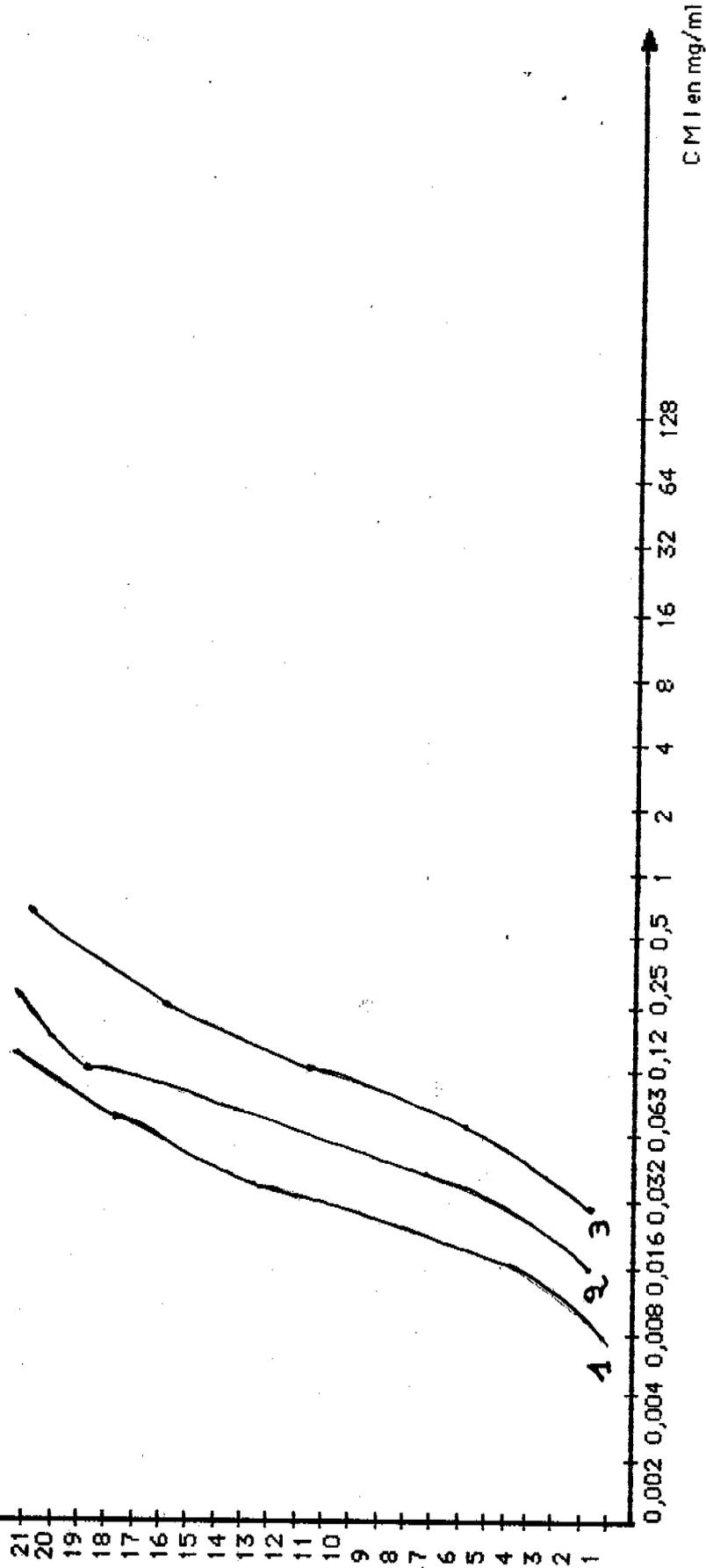
Interpretation: Le CEFOTAXIME s'est montré le plus actif, suivi de près par la CEFTRIAZONE, puis la CEFTAZIDIME.

FIG 2

Effectif
Cumulés

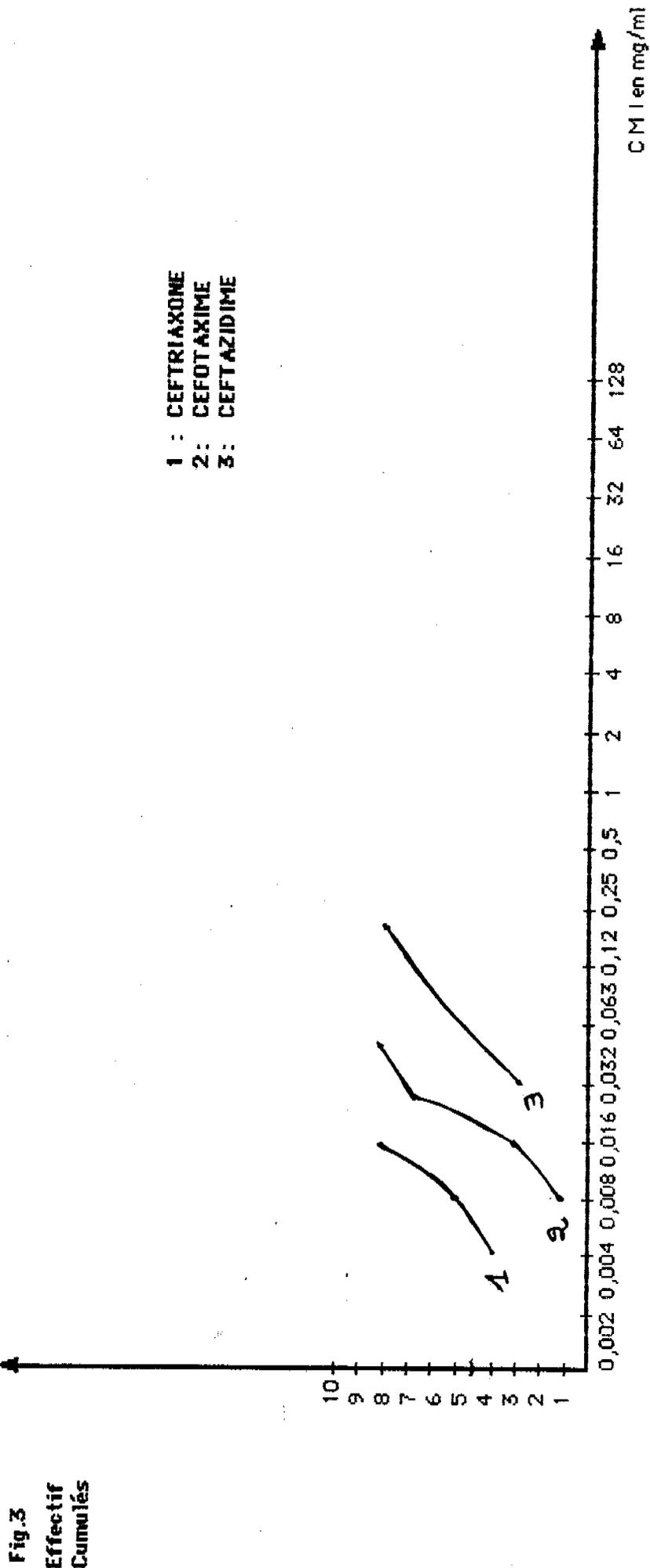
en fonction de la CMI des 3 Antibiotiques

- 1 : CEFTRIAXONE
- 2 : CEFOTAXIME
- 3 : CEFTAZIDIME



Interpretation: La CEFTRIAXONE est la plus active sur les Klebsiella suivie de très près par la CEFOTAXIME puis la CEFTAZIDIME.

Effectifs cumulés des Salmonella en fonction des C M I des 3 Antibiotiques

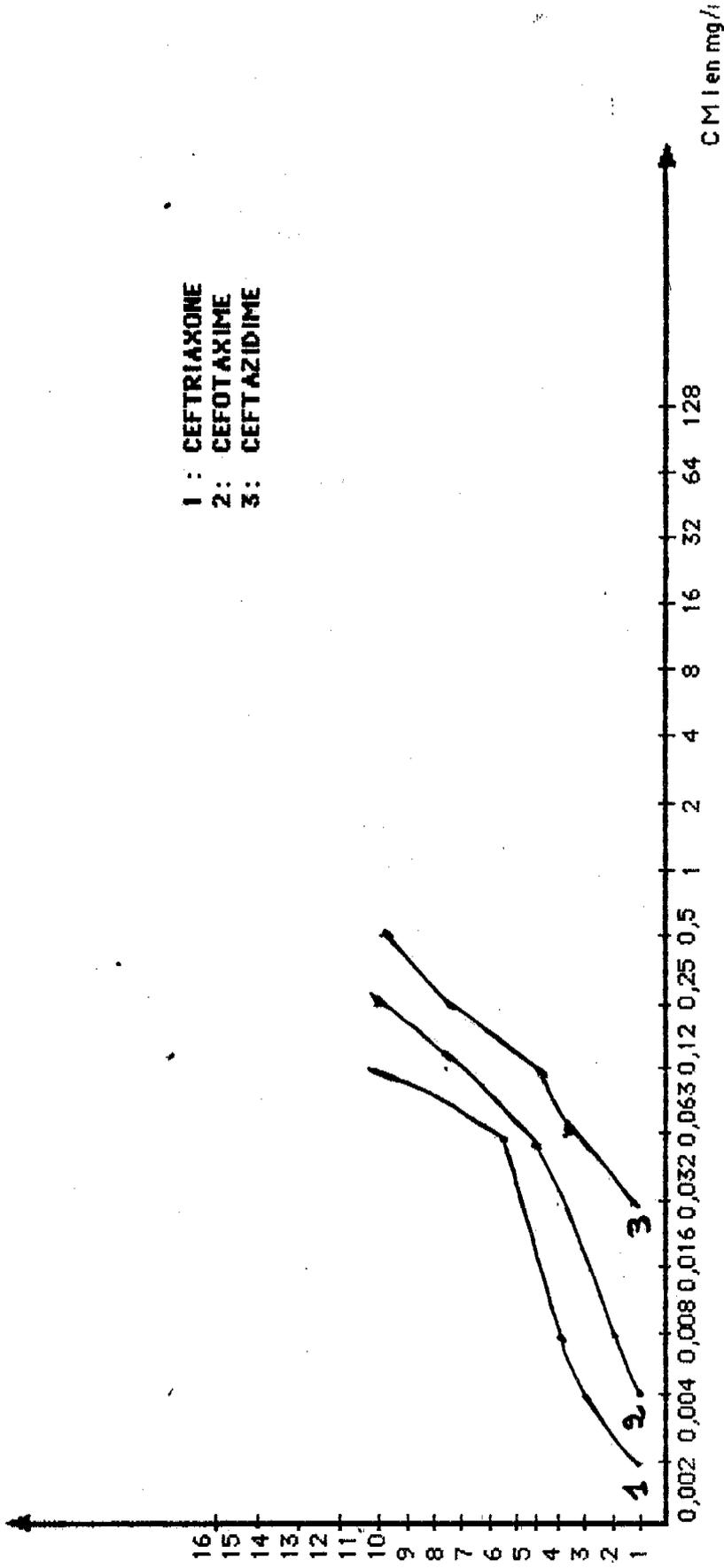


Interpretation: La CEFTRIAZONE est la plus active sur les Salmonelles suivie par le CEFOTAXIME, puis la CEFTAZIDIME

Effectifs cumulés des souches de Proteus en fonction des CMI des 3 Antibiotiques

Fig.5
Effectif
Cumulés

- 1 : CEFTRIAXONE**
- 2: CEFOTAXIME**
- 3: CEFTAZIDIME**



Interpretation: La CEFTRIAXONE est la plus active sur les Proteus suivie par la CEFOTAXIME, puis la CEFTAZIDIME

Effectifs cumulés des souches d'Enterebacter de la CMI des 3 Antibiotiques

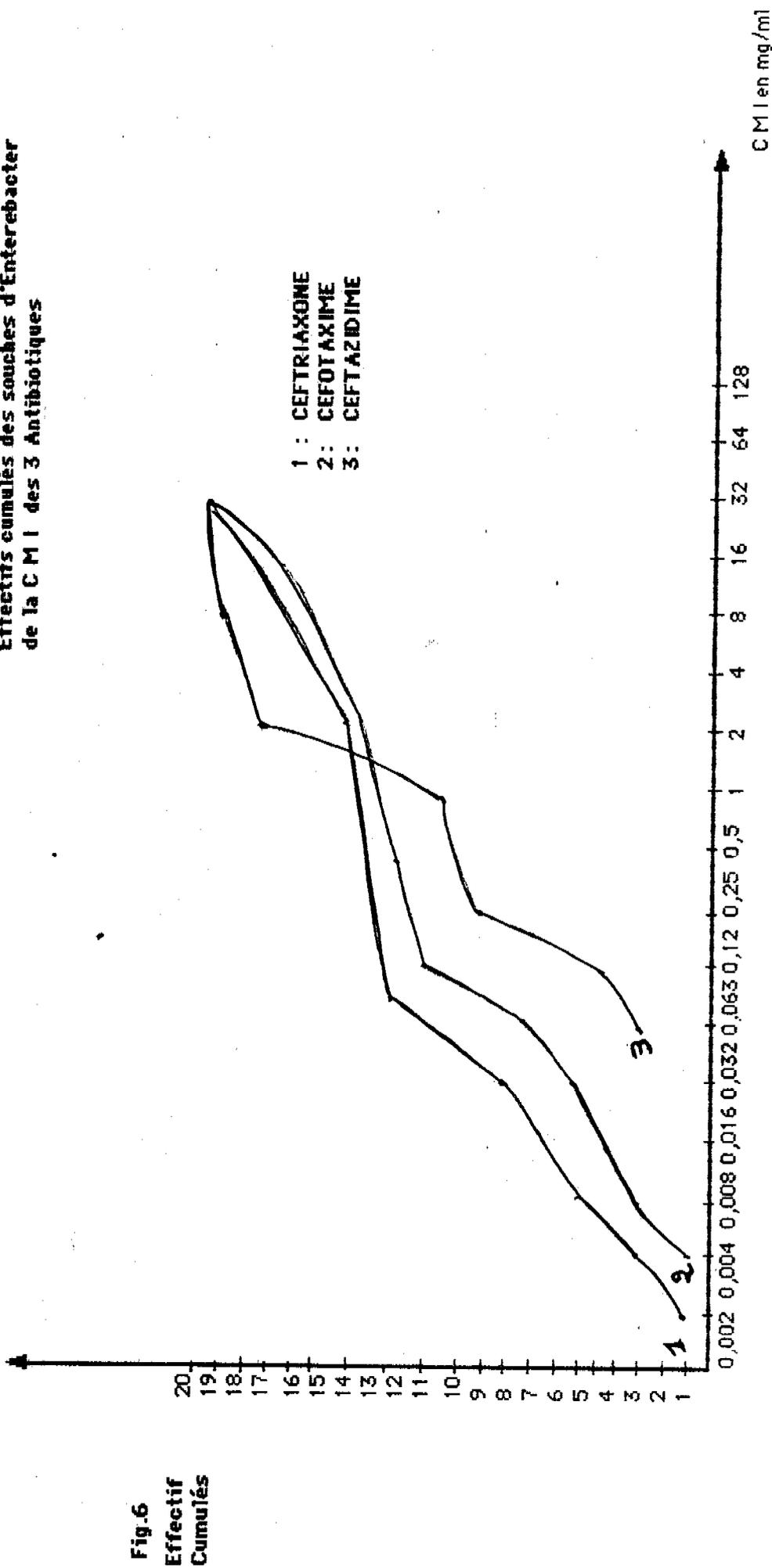
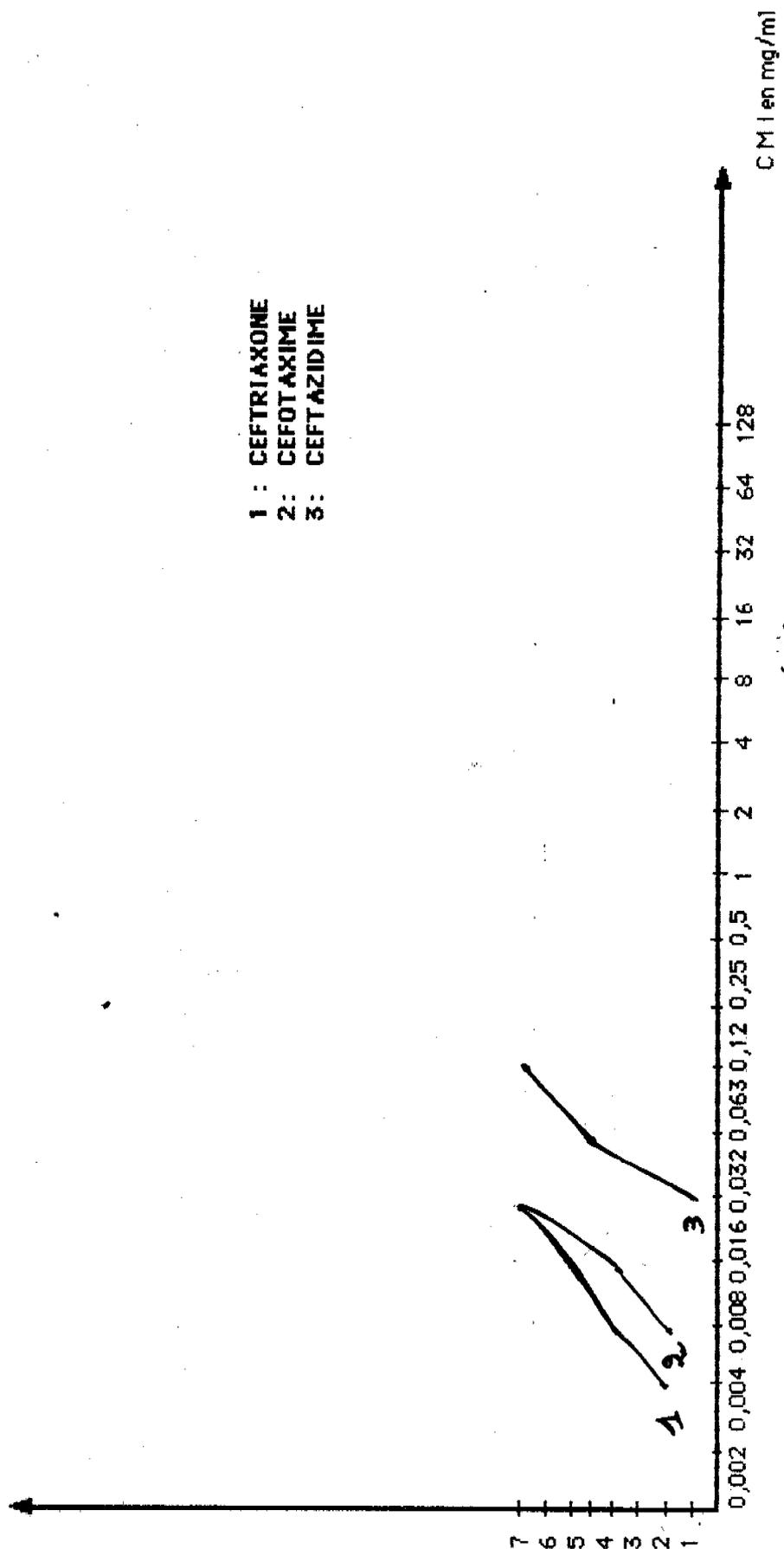


Fig.6
Effectif
Cumulés

Interpretation: La CEFTRIAXONE est la plus active suivie par
La puis la CEFTAZIDIME

Effectifs cumulés des souches de Citrobacter en fonction des CMI des 3 Antibiotiques



- 1 : CEFTRIAZONE
- 2 : CEFOTAXIME
- 3 : CEFTAZIDIME

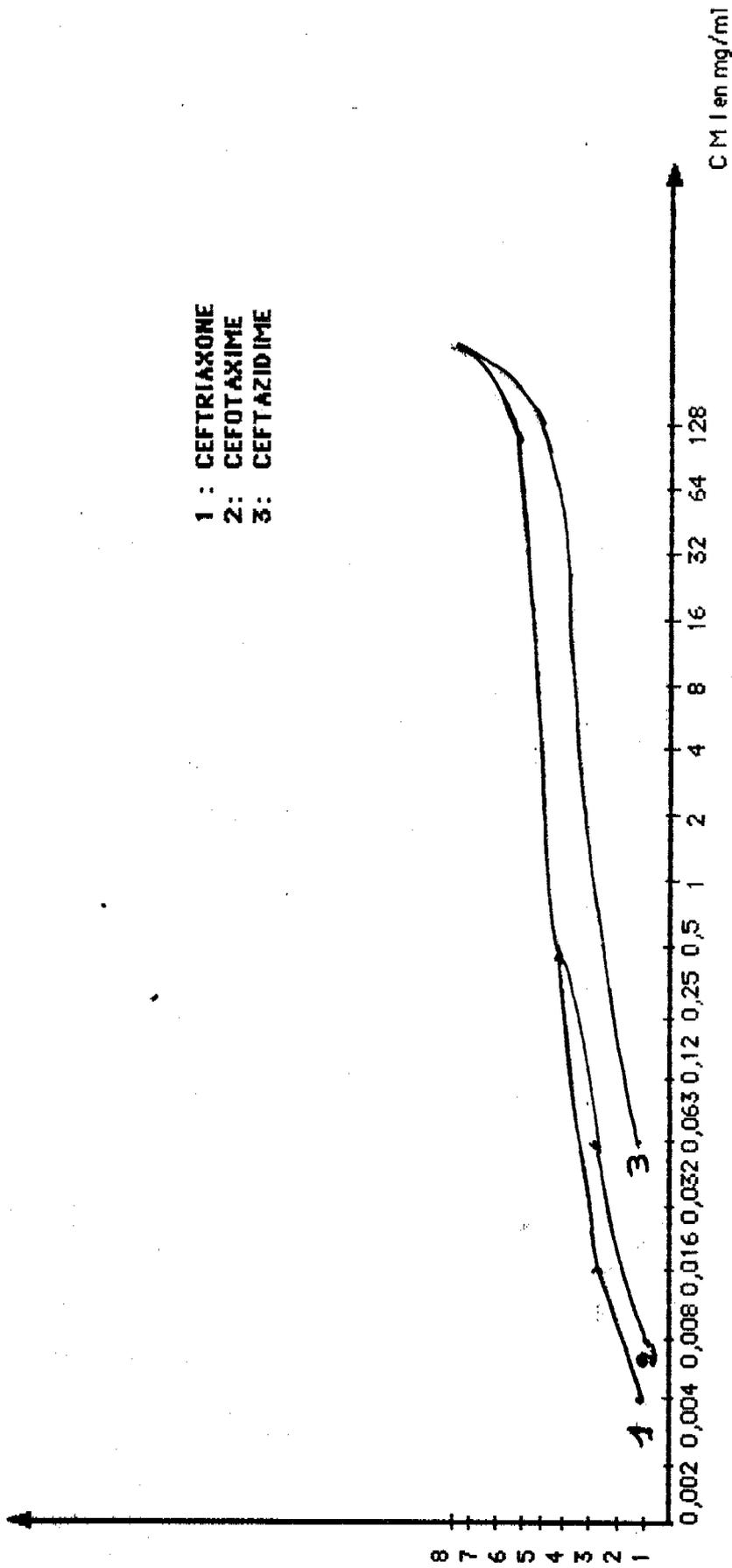
Interpretation: La CEFTRIAZONE est la plus active sur ces Citrobacter et de près par la CEFOTAXIME, puis la CEFTAZIDIME.

Fig.7
Effectif
Cumulés

Effectifs cumulés des souches d'Acinetobacter en fonction des CMI des 3 Antibiotiques

Fig.8
Effectif
Cumulés

- 1 : CEFTRIAZONE
- 2: CEFOTAXIME
- 3: CEFTAZIDIME

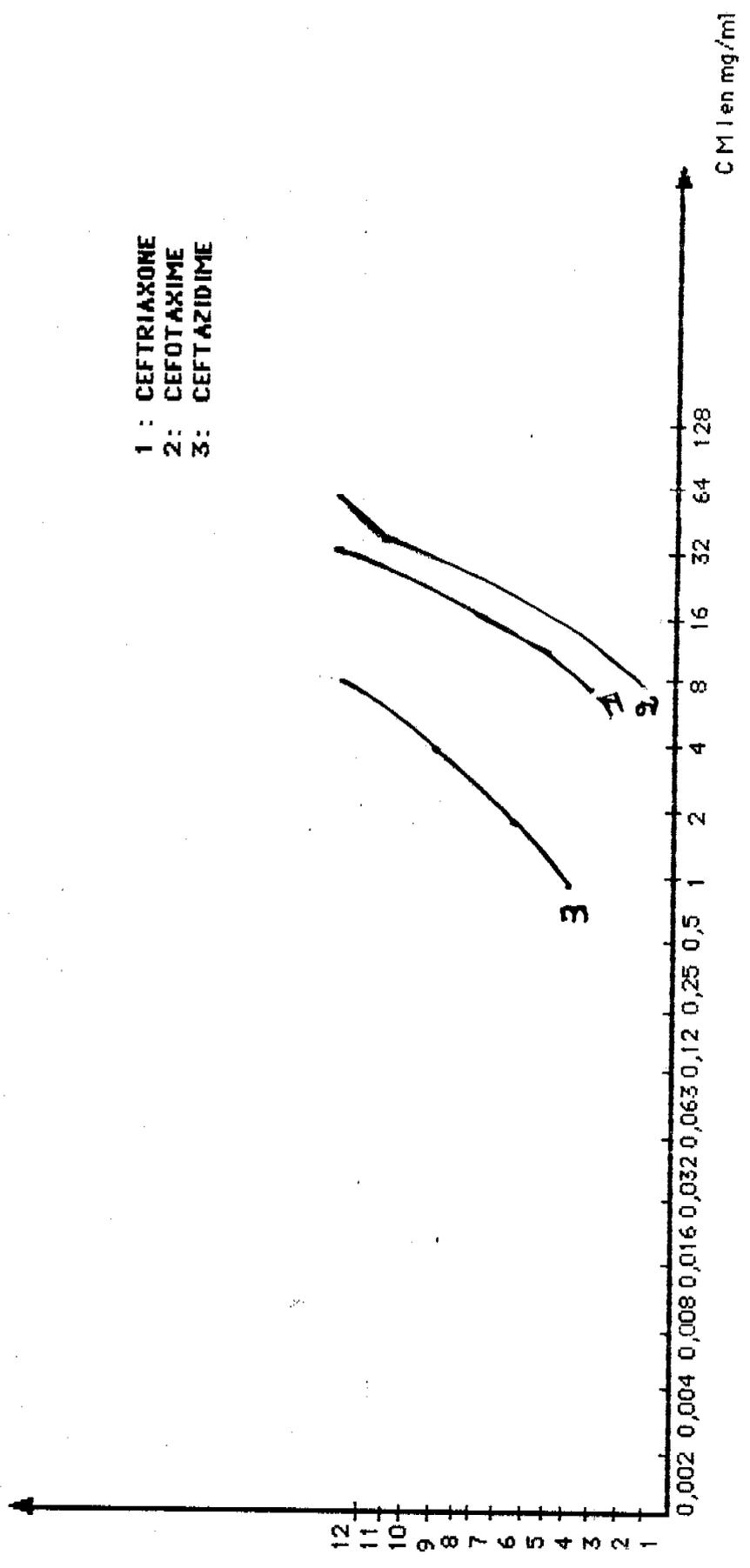


Interpretation: La CEFTRIAZONE, CEFOTAXIME, CEFTAZIDIME donnent des courbes très plats jusqu'à dépasser 128 mcg/ml: Ils sont peu actifs sur les Acinetobacters.

**Effectifs cumués des *Pseudomonas aeruginosa*
en fonction des CMI des 3 Antibiotiques**

Fig.9
Effectifs
Cumués

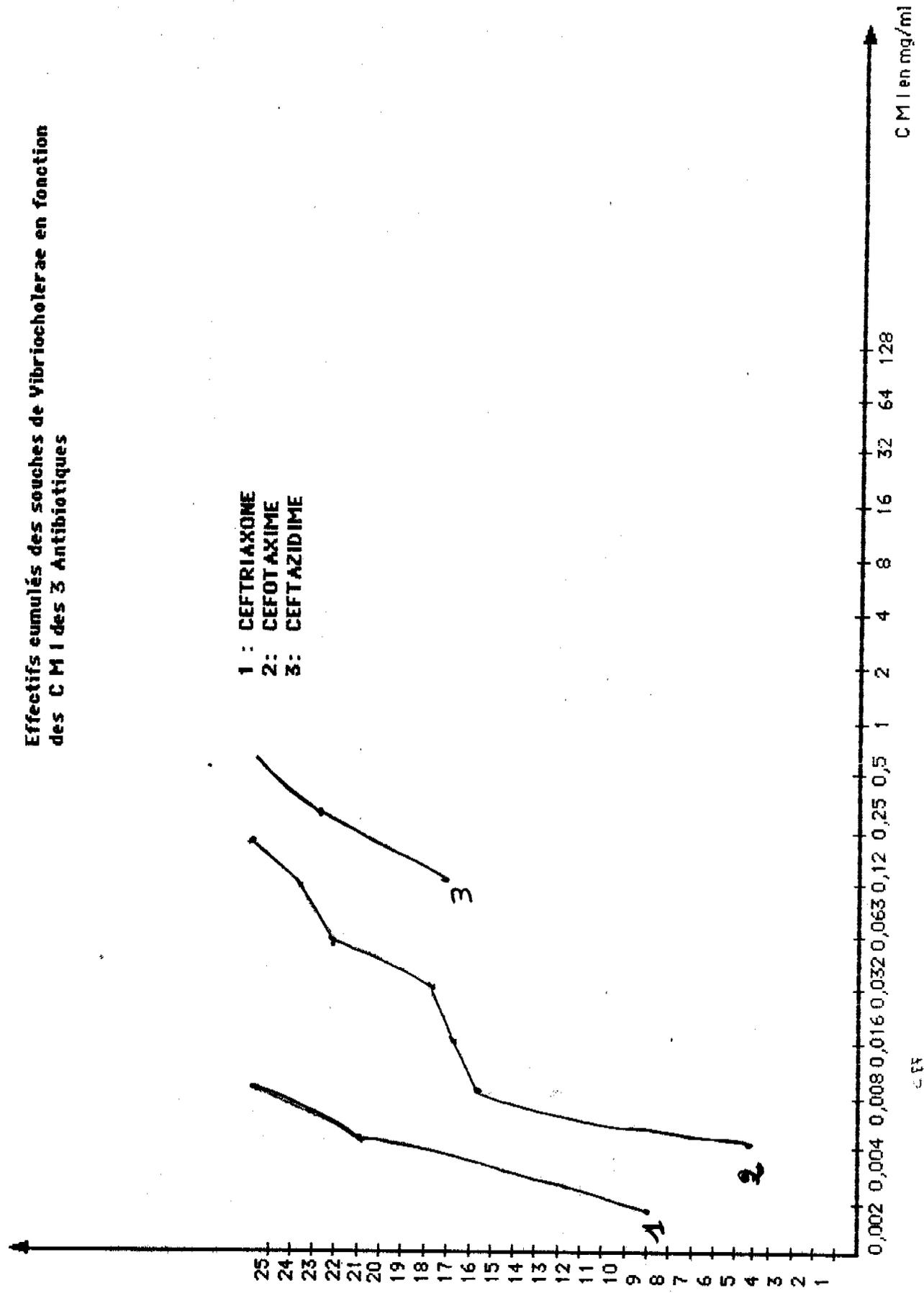
- 1 : CEFTRIAXONE
- 2: CEFOTAXIME
- 3: CEFTAZIDIME



Interpretation: La CEFTAZIDIME à la meilleure activité sur le *pseudomonas*, suivie par la CEFTRIAXONE, puis la CEFOTAXIME.

Fig. 10

Effectifs
Cumulés



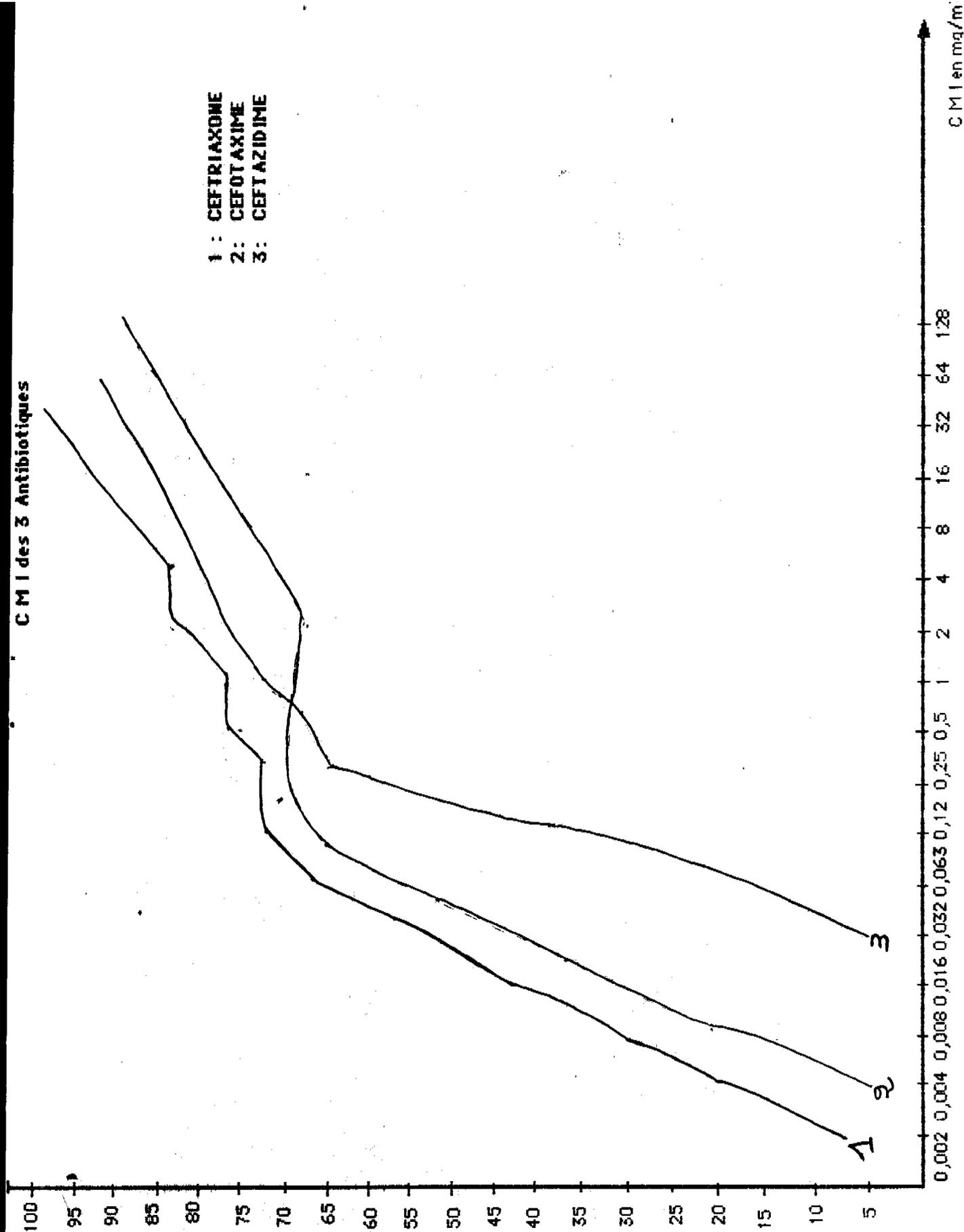
Interpretation: Le CEFOTAXIME s'est montré le plus actif, suivi de près par la CEFTRIAXONE, puis la CEFTAZIDIME.

Fig. 11

CMI des 3 Antibiotiques

Pourcentage cumulé

- 1: CEFTRIAXOME
- 2: CEFOTAXIME
- 3: CEFTAZIDIME



Interpretation: la CEFTRIAXOME est la plus active sur les bâcilles gram négatif, suivi par le CEFOTAXIME, puis la CEFTAZIDIME.

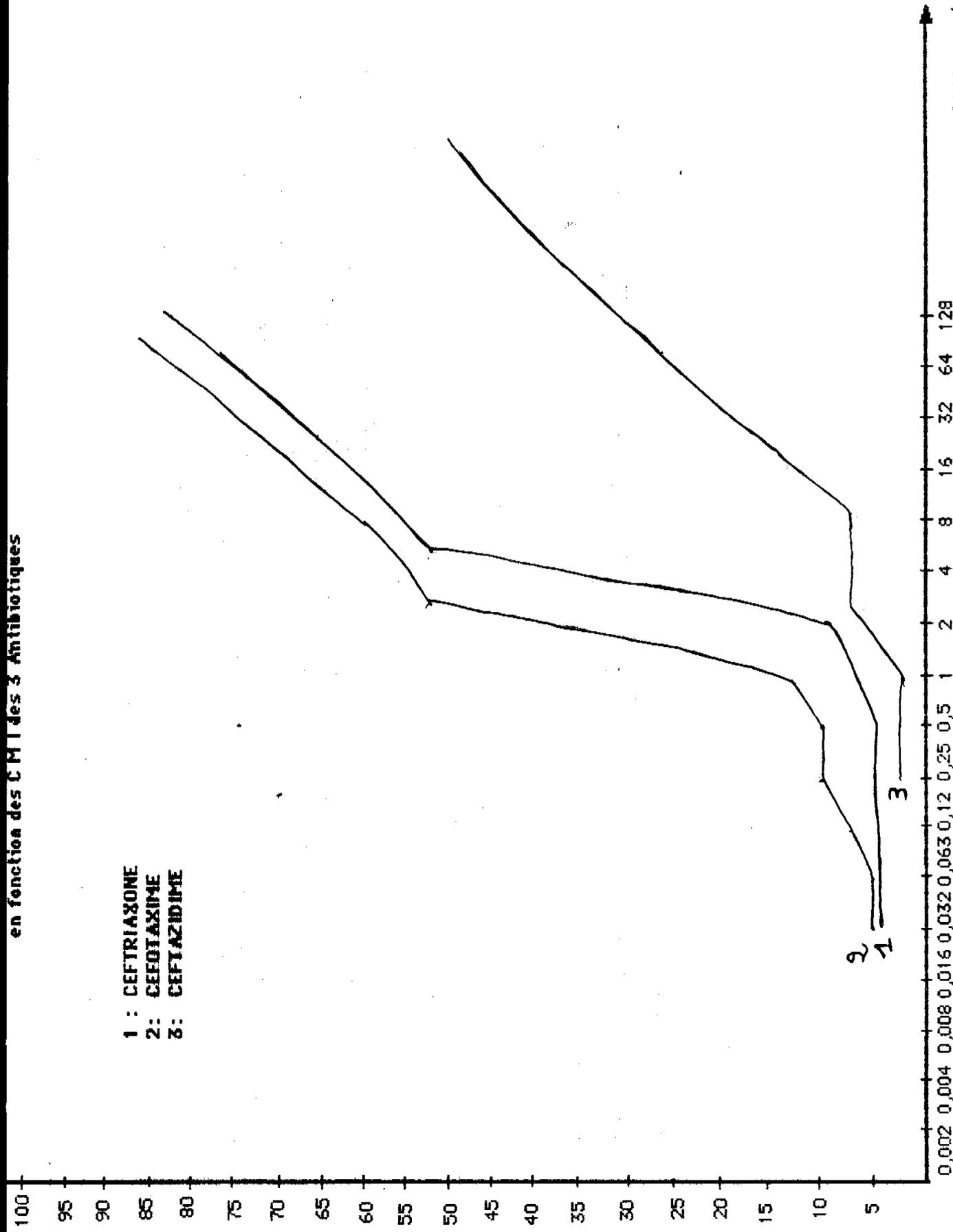
À des concentrations élevées (1 à 128 mg/m) la CEFTAZIDIME est plus active que le CEFOTAXIME

Fig. 12

en fonction des CMI des 3 Antibiotiques

Pourcentage cumulé

- 1 : CEFTRIAXONE
- 2 : CEFOTAXIME
- 3 : CEFTAZIDIME



CMI en mg/ml

Interpretation: La CEFTRIAXONE, le CEFOTAXIME puis le CEFTAZIDIME ont des activités modérées sur les cocci gram x

QUATRIEME PARTIE

DISCUSSION

Discussion

1) E. COLI :

Les résultats que nous avons obtenu à savoir des CMI allant de 0,008 à 0,12 mcg/ml pour la Ceftriaxone et le Cefotaxime, et des valeurs de CMI allant de 0,032 à 0,25 mcg/ml pour la Cefotaxime sont comparables à ceux obtenus dans la littérature (12, 13, 18, 20, 21, 25). Dans certains cas nos résultats sont même plus faibles (6,28).

2) KLEBSIELLA :

Les résultats obtenus (CMI, allant de 0,08 à 0,5 mcg/ml) sont comparables à ceux de la littérature. Ainsi :

- C. J SOUSSY et Coll. ont obtenu sur une étude de l'activité de la Ceftriaxone sur les bactéries hospitaliers (33) des CMI allant de 0,006 à 0,032 mcg/ml.

- A. DIGRANES et coll. ont obtenu dans une étude comparative "In Vitro" de la Ceftriaxone avec le Cefotaxime, la Cefotaxime, des valeurs de CMI allant de 0,003 à 1 mcg pour Klebsiella. (8).

Ce même ordre de grandeur des CMI est trouvé dans d'autres littératures (12,13).

3) SALMONELLA :

Nos travaux ont des CMI allant de 0,004 à 0,25 mcg/ml. Ces résultats sont comparable à ceux retrouvés dans la littérature (20,33).

Ils sont dans certains cas inférieurs à ceux d'autres travaux (6,18,28).

Il faut signaler que le nombre de souches étudiées n'était que de 8.

4) SHIGELLES :

Nous n'avons testé que 4 souches de SHIGELLES ayant des CMI allant de 0,008 à 0,12 mcg/ml.

Ce nombre est donc trop faible pour prêter à une discussion.

5) PROTEUS

Nos Proteus ont des CMI allant de 0,002 à 0,5 mcg/ml.

Ces chiffres sont comparables à ceux de la littérature (12, 13, 20, 25).

Ces travaux montrent bien une meilleure activité de la Ceftriaxone sur le Proteus.

6) **ENTEROBACTER :**

Nos résultats donnent des CMI allant de 0,002 à 32 mcg/ml.
La bibliographie (8, 18, 25, 32) donne des résultats semblables.

7) **CITROBACTER :**

Les résultats obtenus dans notre étude varient de 0,004 à 0,12mcg/ml.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par d'autres auteurs (12,13,26).

8) **ACINETOBACTER :**

Nos résultats variant de 0,004 à des valeurs supérieures à 128 mcg/ml montrent une certaine résistance de ces acinetobacters à nos 3 cephalosporines. Ceci a été prouvé par d'autres travaux (12,20,27).

9) **PSEUDOMONAS AERGINOSA :**

Tout comme nos résultats d'autres travaux (7, 12, 18, 30, 35) montrent que la Cefotaxime a une meilleure activité que le bacille pyocyanique, suivi par les 2 autres, qui ont une même activité sur ce bacille (21,24).

10) **VIBRIO CHOLERAEE :**

Notre étude montre une très bonne activité de ces 3 cephalosporines sur le vibron cholérique avec des très faibles CMI allant de 0,002 à 4 mcg/ml.

11) **STAPHYLOCOQUE AUREUS :**

La littérature montre comme nos résultats que les Staphylocoques sont modérément sensibles à la Ceftriaxime, le Cefotaxime (12,15,20) et la ceftazidime (30,35).

12) **STREPTOCOQUES**

Certains auteurs (12,15,20) montrent que les Streptocoques sont extrêmement sensibles avec des CMI allant de 0,06 à 1 mcg/ml.

Nos résultats sont plus élevés allant de 0,032 à 32 mcg/ml, du fait que la majorité de nos Streptocoques sont du groupe D.

CONCLUSION

Conclusion

Notre travail qui a porté sur l'activité antibactérienne comparée de 3 céphalosporines de 3ème génération : Ceftriaxone, Cefotaxime, Ceftazidime sur 170 souches bactériennes isolées à l'INRS (Institut National de Recherche en Santé Publique) a conduit aux résultats suivants :

1o) On constate dans cette étude l'excellente activité de la métoxy-imino-amino thiazol (Ceftriaxone) sur les entéro-bactéries.

- En effet plus de 50 % des bacilles Gram négatif ont une CMI inférieure à 0,01 mcg/ml (Fig 11) pour cette Ceftriaxome.

Elle se distingue des deux autres par son activité particulièrement élevée sur le proteus ($CI_{50} = CI_{90} = 0,12$ mcg/ml) et le Vibron ($CI_{50} = 0,004$ mcg/ml $CI_{90} = 0,008$ mcg/ml).

- Les enterobacter montrent des CMI relativement élevées pouvant aller jusqu'à 32 mcg/ml.

- Sur les Pseudomonas aeruginosa, germes souvent résistants aux céphalosporines des deux premières générations, il y a un léger gain d'activité avec cependant des CMI dépassant quelquefois 16 mcg/ml. Mais sur ce germe, la Ceftazidime présente une meilleure activité.

- Les Acinetobacter sont peu sensibles aux 3 céphalosporines de 3ème génération avec une $CI_{50} = 0,5$ mcg/ml et une $CI_{90} > 128$ mcg/ml.

2o) Sur le staphylocoque, l'activité des 3 antibiotiques est modérée avec une $CI_{50} = 4$ mcg/ml $CI_{90} = 8$ mcg/ml.

3o) Les Streptocoques du groupe D ont des CMI relativement élevés ($CI_{50} = 8$ mcg/ml $CI_{90} = 32$ mcg/ml)

- La bonne activité antibactérienne de la Ceftriaxone peut être mise à profit dans le traitement des affections graves à germes multi-résistants.

- Cette bonne activité, associée à la bonne diffusion tissulaire, à l'élimination prolongée et à l'emploi facile fait de la Ceftriaxone un antibiotique prometteur. Mais son utilisation doit être faite sous surveillance médicale pour éviter l'évolution des bactéries vers la résistance à ce produit. On pourrait ainsi conserver longtemps son efficacité.

- L'utilisation chaque fois que possible d'Antibiotiques de spectre plus étroit et moins onéreux doit rester de règle./.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ANGEHRN P., PROBST J et coll:
RO 13-9904, a long acting broad-spectrum cephalosporines : in vitro and in vivo studies : Antimicrob. Agents. Chemother, 1980, 18, 913-921.
2. BRISKIR A. :
Classification des cephalosporines et relation activité-structure des methoxi-imino-aminothiazol-cephalosporines
Lyon pharmaceutique 1983, 34, 2, 99-110.
3. BRYSKIR A:
Classification des B lactamines, Path, biol, 1984, 32, 658-667
No 5 bis.
4. BRIAND. M.Y :
Note sur la résistance plasmidique aux antibiotiques : caractères, hypothèses sur son origine. Essai de prévention.
Ann. Aust, Franç, 1979, 6-7 : 583-586.
5. BOHNIE :
Activité antibactérienne de la ceftriaxone en expérimentation comparative : Chemiotherapie, 3, 25-32, 1984.
6. GLUSSEL M. et coll :
Activité de la ceftriaxone in vivo sur les bacteries hospitalières.
Path. biol 1985, 33 (5 bis) 473-476.
7. COVELLI I. G. Amato and All :
Comparative susceptibility of 463 recent clinical isolates to six third-generation cephalosprins.
IV. Medit. congress of chemoth. 19-25 oct 1984 -Rhodos-Greece.
8. DIGRANES A. W.L Dibbs and all :
RO-17-2301 : In vitro comparaison with Azthreonam
Imipenem, Cefotaxime Cefotaxime and Netilmicin.
IV Medit, congress of Chemother. 19-25 oct 1984, Rhodos, Greece.
9. DABERNAT H.J; DELMAS C.
Cefotetam : In vitro activity against gram negatif bacteria .
Comparaison with Cefoxitin, Cefotaxime.
IV. Medit. Congress of chmother 19-25 oct 1984.

10. DENIS F. CADOZ M, M'BOUP S, BOUSSET M. :
Etude préliminaire de l'activité in vitro d'une nouvelle
cephalosporine, la Rocephine. Lyon médical 1981, 245, 12 ,
765-768.
11. DWAL. J. Antibiotherapie- Edition Masson.
12. DEFORCES L., LE VAN J. et coll :
Activité antibactérienne in Vitro de 8 cephalosporines de 3ème
génération : Path. biol. 1982, 30, 6, 363-369.
13. E. BERGOGNE-BEREZIN :
Activité antibactérienne de la Ceftriaxone.
Rev. Med. Interne, 1985, 6, 178-186.
14. PERNEX M. :
Introduction to Ceftriaxone : Experta Medica Asia.
Congress No 19.
15. FASS. R.J :
In vitro activity of Ceftriaxone (RO-13-9904), a new
Cephalosporin against gram positif Cocci.
Curr. Ther. Res. 1981, 30, 535, 539.
16. FILASTRE. J. A. LEROY... and all :
New cephalosporins : Elimination Kinetics in renal failure.
Medit congress of chemother. 19-25 oct 1984, Rhodos Greece.
17. FROTTIERS J : les Cephalosporins.
Mede et Hyg, 1978, 36 : 343-440.
18. FRIMODT. M and all. :
Ceftadizime and Ceftriaxone against clinical important pathogens:
In Vitro activity, and regression studies. 13 th. Intr. Congr, of
chemother. Vienna 1983 PS4. 2/4. Part 101.
19. GASSAMA. R : Activité antibactérienne de 4 Cephalosporines
(Cefalotine, cefazoline, cefotaxime, ceftriaxone) sur 100 souches
de bacilles Gram negatif isolés à Dakar. Thèse pharmacie, Dakar
1984.

- 20 HAROLD. C NEU and all :
Activity of Ceftriaxone (RO-139904) a B lactamase stable
Cephalosporin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy , may 1981
414-423.
- 21 JARLIEV, GROSSET. J. BISMITUM. R. :
Cefotaxime, Moxalactam et Ceftriaxone : comparaison de l'activité
in Vitro sur des souches hospitalières d'entérobactéries
appartenant aux 4 principaux phénotypes de sensibilité aux B
lactamines. Path. biol, 1983, 31(5), 336-324.
- 22 KONARE B. :
Place des antibiotiques dans la consommation médicamenteuse au
Mali, résistance de ces bactéries à ces drogues.
Thèse de Pharmacie, 1983- Bamako.
23. LE MINOR. L, VERON M. : Bactériologie médicale
Edition Flammarion Paris 1982, 213-215.
24. MEUNIER - CARPENTIER F et Coll.:
Comparaison de l'activité de plusieurs céphalosporines "in vitro"
vis à vis des germes isolés en milieu hospitalier.
Med et Mal Infect, 1977, 7,199-202.
25. MACHKA. K.
Comparative synergistic of Ceftriaxone-piperacillin Versus
Ceftriaxone - Netilmicin.
Bur. J. Clin. Microbiol. oct 83, 496-500.
27. NEU. H. C ; et coll.
Antibacterial activity of Ceftriaxone : a B lactame stable
Cephalosporine - Antimicrob. Agent and chemother.
1981,19,414-423.
28. NASNAS. R: et Coll. :
Etude de l'activité de la ceftriaxone avec le cefotaxime et le
moxalactam sur 150 bactéries à Gram négatif. Path-biol, 1982,
30, (6), 341-344.
29. O'CALLAGHAN :
Description and classification of the newer cephalosporins and
their relationship with the established compound.
J. Antimicrob. chemother, 1979, 5, 635-671.

30. RODRIGUES - GARCIA J.A, and all :
Comparative activity of Cefpirome (HR 810) : A new Cephalosporin with Cefotaxamine, Ceftizoxime and Ceftazidime against clinical isolates.
IV Mediter congress of Chemother 19-25 cot Greece.
31. REINER. R., WEISS. U. and all. :
RO-139904, a novel and longacting parenteral cephalosporin.
J. antibiotics, 1980, 33, 783-786.
32. STOBBERINGH E. F. en all :
In vitro antibacterial activity of Rocephine to multiple resistant clinical isolates.
IV Mediter congress of Chemother 19-25 cot Greece.
33. SOSSY C. J. et coll. :
Activité "in Vitro" de la ceftriaxone sur les bacteries hospitalières. Path. biol, 1985, 33 (5 bis) 469-472.
34. SHAMON K, KING A. :
In Vitro antibacterial activity and susceptibility of the Cephalosporine RO-13-9904 to B lactamases autim. Agents Chemother, 1980, 18, No2, 292-96.
35. THABAUZ. A. :
Activité comparée de 6 nouvelles cephalosporines sur psendomonas aeroginosa sensibles et résistant à la carbeniciline et sur les antérobacteries résistants à la cefazoline.
Med et Mol inf. 1981, 11, 433-438.
36. T. BERGAN :
Pharmacologie et diffusion tissulaire de la ceftriaxome.
Rev. Med. Interne 1985, 6.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

