

UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE 1998



N° 69

**ETUDE DE LA SENSIBILITE PAR E-TEST DE
SOUCHES DE BACILLES A GRAM NEGATIF
ISOLEES AU CHU DE DAKAR**

THESE

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLOME D'ETAT)**

Présentée et Soutenue publiquement le 19 Décembre 1998

par

Mariame Diakité DIOP

née le 09 Novembre 1970 à Benkorokoro (Guinée)

MEMBRES DU JURY :

Président	M. Doudou	BA	Professeur
Membres	M. Mamadou	BADIANE	Maître de Conférences Agrégé
	M. Cheikh Saad-Bouh	BOYE	Maître de Conférences Agrégé
	M. Papa Salif	SOW	Maître de Conférences Agrégé
Directeur de Thèse	M. Cheikh Saad-Bouh	BOYE	Maître de Conférences Agrégé

UNIVERSITÉ CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE 1998



N° 69

**ETUDE DE LA SENSIBILITE PAR E-TEST DE
SOUCHES DE BACILLES A GRAM NEGATIF
ISOLEES AU CHU DE DAKAR**

THESE

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(DIPLOME D'ETAT)**

Présentée et Soutenue publiquement le 19 Décembre 1998

par

Mariame Diakité DIOP

née le 09 Novembre 1970 à Benkorokoro (Guinée)

MEMBRES DU JURY :

Président	M. Doudou	BA	Professeur
Membres	M. Mamadou	BADIANE	Maître de Conférences Agrégé
	M. Cheikh Saad-Bouh	BOYE	Maître de Conférences Agrégé
	M. Papa Sallf	SOW	Maître de Conférences Agrégé
Directeur de Thèse	M. Cheikh Saad-Bouh	BOYE	Maître de Conférences Agrégé

I-MEDECINE**PROFESSEURS TITULAIRES**

M. José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Salif	BADIANE	Maladies Infectieuses
M. Falou	CISSE	Physiologie
M. Fadel	DIADHIOU	Gynécologie-Obstétrique
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M. Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M. Samba	DIALLO	Parasitologie
* M. El Hadj Malick	DIOP	O.R.L.
M ^{mc} Thérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne I
M. Sékou	DIOUF	Cardiologie
M. Mohamadou	FALL	Pédiatrie
M. Mamadou	GUEYE	Neuro-Chirurgie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
M. Nicolas	KUAKUVI	Pédiatrie
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie
* M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou Mansour	NDIAYE	Neurologie
M. Papa Demba	NDIAYE	Anatomie Pathologie
* M. Mamadou	NDIAYE	Chirurgie Infantile
M. René	NDOYE	Biophysique
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-Virologie
§ M. Abdou	SANOKHO	Pédiatrie
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
§ M ^{mc} Awa Marie COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Dédéou	SIMAGA	Chirurgie Générale
M. Abdourahmane	SOW	Médecine Préventive
M. Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie
M. Moussa Lamine	SOW	Anatomie Chirurgie
* M. Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
M. Pape	TOURE	Cancérologie
M. Alassane	WADE	Ophtalmologie

* Associé§ Détachement & Disponibilité + Stage

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BA	Urologie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Moussa	BADIANE	Radiologie
M. Seydou Boubacar	BADIANE	Neuro-Chirurgie
M. Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique
§ M. Mamadou Diakhité	BALL	Dermatologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie Chirurgie Générale
M Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M. Babacar	DIOP	Psychiatrie
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Saïd Nourou	DIOP	Médecine Interne II
M. Raymond	DIOUF	O.R.L.
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
M Ibrahima	FALL	Chirurgie Pédiatrique
M ^{mc} Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M ^{mc} Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
* M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
M. Salvy Léandre	MARTIN	Pédiatrie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologie
M Jean Charles	MOREAU	Gynécologie Obstétrique
M ^{mc} Mbayang NIANG	NDIAYE	Physiologie-Neurologie
§ M. Mohamed Fadel	NDIAYE	Médecine Interne I
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. Papa Amadou	NDIAYE	Ophthalmologie
* M. Youssoupha	SAKHO	Neuro-Chirurgie
M Niama Diop	SALL	Biochimie Médicale
Mme Binta KA	SALL	Anesthésie-Réanimation
M Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
M Birama	SECK	Pédopsychiatrie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
* M. Papa Salif	SOW	Maladies Infectieuses

* Associé§ Détachement & Disponibilité + Stage

M ^{me} Haby SIGNATE	SY	Pédiatrie
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Doudou	THIAM	Hématologie
M. Meïssa	TOURE	Biochimie

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

* M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
-------------	---------	-----------

MAITRES ASSISTANTS

M. El Hadj Amadou	BA	Ophthalmologie
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
M. Jean Marie	DANGOU	Anatomie Pathologique
* M. Michel	DEVELOUX	Dermatologie
M. Massar	DLAGNE	Neurologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
+ M. Alassane	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
M. Boucar	DIOUF	Médecine Interne I
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
M ^{me} Gisèle WOTO	GAYE	Anatomie Pathologique
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie Chirurgie
M. Adama Bandiougou	NDIAYE	Immunologie (Hématologie)
M ^{me} Coura SEYE	NDIAYE	Ophthalmologie
M. Issa	NDIAYE	O.R.L.
M. El Hadj	NIANG	Radiologie
M. Abdoulaye	SAMB	Physiologie
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M. Gora	SECK	Physiologie
M. Ahmed Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie
M ^{me} Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
M. Cheickna	SYLLA	Urologie
M. Alé	THIAM	Neurologie

**ASSISTANTS DE FACULTE-ASSISTANTS DES SERVICES
UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX**

M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M. Mamadou	DIOP	Anatomie
M. Moctar	DIOP	Histologie-Embryologie
M. Saliou	DIOP	Hématologie
M ^{me} Mame Coumba GAYE	FALL	Médecine Légale
M. Khadissatou SECK	FALL	Hématologie
M. Oumar	FAYE	Histologie-Embryologie
M ^{me} Arame MBENGUE	GAYE	Physiologie
M. Lamine	GUEYE	Physiologie
M. El Hadj Alioune	LO	Anatomie Organogénèse
M. Ismaïla	MBAYE	médecine Légale
M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie
M ^{me} Anta	TALL DIA	Médecine Préventive
M ^{elle} Awa Oumar	TOURE	Hématologie
M. Kamodore	TOURE	Médecine Préventive
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

**CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES
UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX**

M ^{me} Marième GUEYE	BA	Gynécologie-Obstétrique
+ M. Momar Codé	BA	Neuro-Chirurgie
M. Moussa	BA	Psychiatrie
M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M ^{me} Mariama Safiétou KA	CISSE	Médecine Interne II
M. André Vauvert	DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
M ^{me} Elisabeth FELLER	DANSOKHO	Maladies Infectieuses
* M. Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
M. Saïdou	DIALLO	Médecine Interne I
M. Ahmadou	DEM	Cancérologie
* M. Mame Thierno	DIENG	Dermatologie

* Associé§ Détachement & Disponibilité + Stage

M ^{me} Sokhna BA	DIOP	Radiologie
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Médecine Interne I
M ^{me} Elisabeth	DIOUF	Anesthésie-Réanimation
M. Edouard Marcel I.	GUEYE	Neuro-Chirurgie
M. Limamoulaye	HANE	Cardiologie
* M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne I
M. Assane	KANE	Dermatologie
* M. Abdoul Aziz	KASSE	Cancérologie
M ^{me} Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
* M. Mouhamadou	MBENGUE	Médecine Interne I
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
M. Ousmane	NDIAYE	Pédiatrie
* M. Cheikh Tidiane	NDOUR	Maladies Infectieuses
M. Alain Khassim	NDOYE	Urologie
M. Ndaraw	NDOYE	Neuro-Chirurgie
M ^{elle} Paul Aïda	NDOYE	Ophthalmologie
* M. Abdou	NIANG	Médecine Interne
M. Abdoulaye	POUYE	Médecine Interne I
M. Mamadou	SANGARE	Gynécologie-Obstétrique
M ^{elle} Anne Aurore	SANKALE	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M ^{me} Anna	SARR	Médecine Interne II
M ^{me} Fatou	SENE	Neurologie
M. El Hassane	SIDIBE	Médecine Interne II
* M. Masserigne	SOUMARE	Maladies Infectieuses
M. Charles Mouhamed	SOW	Orthopédie-Traumatologie
M. Daouda	SOW	Psychiatrie
M. Mouhamadou Habib	SY	Orthopédie-Traumatologie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L.
M. Silly	TOURE	Stomatologie

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

M. Oumar	BA	Pneumo-phtisiologie
M ^{me} Binta DIOP	BADIANE	Anesthésie-Réanimation
M. Saïba	CISSOKHO	Pneumo-phtisiologie
M ^{me} Pauline	DIOUSSE	Dermatologie
M. Mor	NDIAYE	Pneumo-phtisiologie

ATTACHES-ASSISTANTS

M. Néloum	DJIMADOUN	Histologie-Embryologie
M ^{elle} Oumou Koulsome	SY	Biochimie

PHARMACIE**PROFESSEURS TITULAIRES**

M. Doudou	BA	Chimie Analytique et Toxicologie
M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
* M. Babacar	FAYE	Pharmacologie Pharmacodynamie
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
* M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
* M. Oumar	NDIR	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
M ^{me} Aïssatou GAYE	DIALLO	Bactériologie-Virologie
M ^{me} Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M Alioune	DIEYE	Immunologie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique

MAITRES ASSISTANTS

M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
M ^{me} Rita BEREHOUNDOU.	NONGONIERMA	Pharmacognosie
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie organique

ASSISTANTS

M ^{elle} Issa BELLA	BAH	Parasitologie
* M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
M ^{elle} Thérèse	DIENG	Parasitologie

* Associés Détachement & Disponibilité + Stage

* M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie Pharmacodynamie
M. Yérime Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Modou	LO	Botanique
M. Tharcisse Nkulikiye	MFURA	Chimie Analytique
M. Aly Coto	NDIAYE	Physiologie Pharmaceutique
* M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie
M ^{me} Maguette Dème SYLLA	NIANG	Biochimie Pharmaceutique (Immunologie)
M ^{me} Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie
Pharmaceutique		
M. Elimane	SY	Chimie Générale et Minérale
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique
M. Alassane	WELE	Chimie Physique
ATTACHES		
M. William	DIATTA	Botanique
M. Alioune Badara	DIOP	Pharmacie Galénique
Mme Amy THIAM	FALL	Chimie Analytique
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M ^{elle} Edwige	GOMIS	Pharmacognosie
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique

III-CHIRURGIE DENTAIRE**PROFESSEURS TITULAIRES**

M. Ibrahima	BA	Pédodontie-Prévention
M ^{me} Ndioro	NDIAYE	Odontologie préventive et Sociale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

* M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale
M Pape Demba	DIALLO	Parodontologie
M ^{me} Charlotte Faty	NDIAYE	Chirurgie Buccale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

MAITRES ASSISTANTS

M ^{elle} Fatou	GAYE	Dentisterie Opératoire
M. Abdou Wahab	KANE	Dentisterie Opératoire
M. Abdoul Aziz	YAM	Pédodontie

ASSISTANTS

& M ^{me} Christiane JOHNSON	AGBOTON	Prothèse Dentaire
M ^{me} Aïssatou TAMBA	BA	Pédodontie-Prévention
M ^{me} Khady DIOP	BA	Orthopédie dento-Faciale
M. Daouda	CISSE	Odontologie Préventive et Sociale
* M. Fallou	DIAGNE	Orthopédie dento-Faciale
M ^{me} Adam A. Marie SECK	DIALLO	Parodontologie
* M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
& M ^{me} Afissatou NDOYE	DIOP	Dentisterie Opératoire
M ^{me} Fatou	DIOP	Pédodontie-Prévention
& M. Libasse	DIOP	Prothèse Dentaire
& M. Mamadou Moustapha	GUEYE	Odontologie Préventive et Sociale
* M. Malick	MBAYE	Dentisterie Opératoire

* Associé§ Détachement & Disponibilité + Stage

M ^{me} Paulette M. AGBOTON	MIGAN	Prothèse Dentaire
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
M ^{me} Maye Ndave NDOYE	NGOM	Parodontologie
M. Paul Débé Amadou	NIANG	Chirurgie Buccale
* M. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
M ^{me} Soukèye DIA	TINE	Chirurgie Buccale
M. Saïd Nour	TOURE	Prothèse Dentaire

ATTACHES

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
M. Henri Michel	BENOIST	Parodontologie
M. Babacar	FAYE	Odontologie Conservatrice Endodontie
M. Daouda	FAYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Malick	FAYE	Pédodontie-Orthopédie
M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Préventive et Sociale
M. El Hadji Babacar	MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Mohamed	SARR	Odontologie Conservatrice Endodontie
M ^{me} fatoumata DIOP	THIAW	Odontologie Conservatrice Endodontie
M. Babacar	TOURE	Odontologie Conservatrice Endodontie



DEDICACES

AU NOM DE DIEU LE CLEMENT ET
MISERICORDIEUX PAIX ET SALUT SUR LE
PROPHETE MOHAMED ET SUR SA FAMILLE



**JE
DEDIE
CE
TRAVAIL
A**

A mes grands parents In memorium

A ma grand-mère KANIMBA

vos prières incessantes font qu'aujourd'hui mes études sont couronnées .
Je vous dédie ce travail.

A ma mère NANTENING

Ce jour solennel voit le couronnement des efforts que tu as toujours consentis
pour ton mari et pour tes enfants.
Tu as toujours été pour moi un exemple de bonté et de générosité .
Les mots sont impuissants pour t'exprimer mon infini tendresse.
A ton courage et aux sacrifices consentis.

A mon père KELEFA

A ta grande noblesse d'âme et à ton sens du devoir.
Ton soutien ne m'a jamais fait défaut.
TRES tôt tu as compris la nécessité de la chose scolaire, très tôt tu nous a
indiqué le chemin de l'école et tu as guidé nos pas .
Puisse DIEU te donner longue vie pour savourer ensemble le fruit de ton
éducation ,de ton amour et de ta patience.

A mon mari BABACAR DIOP

A ta grande noblesse d'âme et ton sens de l'honneur.
Sans toi ce travail n 'aurait jamais vu le jour.
Ta compréhension , ta tolérance et ton soutien ont été pour moi une source
inestimable de motivation.
Sincères remerciements et amour infini.

A mes oncles Tonton Moussa et Tonton Oumar

Vous m'avez soutenu et encouragé tout au long de mes études .
Les mots sont incapables à exprimer toute l'admiration que je vous porte .
Puisse ce travail témoigner encore toute ma reconnaissance

A mes tantes Fanta MAGASSOUBA, Fatoumata BOIRE, Mama FATY, Fatou SOW.
Merci pour vos conseils.

A mes frères Laye, Thiémo, Badara , Lassana

N'ayant pas trouvé d'adjectif pour qualifier ce que vous représentez pour moi,
j'apprécie beaucoup l'estime et l'amour fraternel que vous me portez.
Puisse ce travail vous inciter à mieux faire.

A mes sœurs

Hawa, Kany, Coura, Kadia, Sitan, Dielima, Malado, Seynabou, N'dio,
Adjia Fanta, Fatou.

J'espère avoir atteint le seuil de vos espérances.

Puisse notre entente demeurer éternelle.

A mes cousins et cousines

Ce travail vous est dédié en signe d'affection.

Chères Fatou AW, N'déye Fatou NDIAYE, Amy NIANG.

Nous avons parcouru ensemble les chemins de la vie et de l'école.

Les obstacles ont été nombreux, et pourtant nous sommes toujours ensemble.

Que ce travail soit l'expression de la profonde affection que je porte.

Puisse DIEU faire que nos enfants soient unis.

A vos parents.

A mes Ami(es)

Je sais que chacun(e) de vous saura se reconnaître ici.

Je ne saurais vous énumérer de peur d'en oublier.

A mes neveux et nièces

Que DIEU fasse que vous suiviez mes traces et que vous fassiez plus que moi.

Je vous aime tant.

A ma Belle famille

Particulièrement à Fatou Kine KANE et à Alioune DIOP.

J'espère ne jamais vous décevoir.

Profonde gratitude.

A mon grand-père Lamine DIANE.

Profond respect.

A la famille KABA en GUINEE.

A ma tante DIENE et à sa fille Nafissatou KABA.

**A Pape Abdoulaye, Mara, Henriette, Bousso, Lahat, Najat, Abdourahmane,
Amy TIDJANI, Amy TOURE, Leyti, Amy DIAGNE, mes co-thésards.**

A tous mes camarades de promotion.

En souvenir de nos efforts communs.

REMERCIEMENTS

Nous remercions très sincèrement tous ceux qui de près ou de loin, par leur précieuse collaboration ont permis la réalisation de ce travail en particulier:

- A Babacar DIOP
- AU laboratoire Smith-kline Beecham pour leur effort matériel.
- Au Professeur Saad Bouh BOYE pour sa disponibilité.
- Au professeur Aïssatou Gaye DIALLO
- A Tout le personnel du laboratoire de Bactériologie - Virologie du C.H.U Le Dantec.
- A Monsieur Tamsir N'DAO pour sa disponibilité.
- A Monsieur Jean Alfred GUEYE.
- A Monsieur Jules CISSOKO.
- A Monsieur Bocar COLY , un mari irremplaçable.
- A Monsieur Malick BA.



**A
NOS
MAITRES
ET
JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY LE PROFESSEUR DOUDOU BA

Vous nous faites un grand honneur de présider ce jury.

Votre amabilité, votre courtoisie font de vous un des grands Maîtres de notre faculté.

Nous gardons de vous l'image de l'enseignant toujours soucieux d'inculquer à l'élève le sens de la rigueur et du travail bien fait

A NOTRE MAITRE ET JUGE LE PROFESSEUR MAMADOU BADIANE

Vous nous faites honneur en siégeant dans notre jury de thèse malgré vos multiples occupations .

Infatigable, toujours disponible, aimable, ces qualités vous ont valu l'estime de tous les étudiants.

Nous avons gardé de bons souvenirs de vos enseignements avec clarté et précision.

Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE. LE PROFESSEUR CHEIKH SAAD BOUH BOYE

Vous nous avez inspiré ce travail et vous nous avez guidé dans sa réalisation malgré vos nombreuses occupations.

Vote abord facile, votre disponibilité constante et votre rigueur scientifique forcent l'admiration de tous.

Puisse ce travail répondre à vos attentes et être le témoignage d'une profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE LE PROFESSEUR PAPE SALIF SOW

Plus qu'un honneur, c'est une joie de vous compter parmi nos juges et de pouvoir profiter de vos compétences.

Nous vous prions d'accepter nos vifs remerciements et notre profonde gratitude.

"Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation."

PLAN

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

1^{ère} Partie : Généralités

I- GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES.....	2
--	----------

1-1- DÉFINITION.....	2
1-2- CLASSIFICATION	2
1-2-1- <i>β</i> -lactamines.....	2
1-2-2- Les aminosides.....	7
1-2-3- Macrolides, lincosamides, Streptogramines : (MLS).....	7
1-2-4- Les Cyclines.....	8
1-2-5- Les Phénicoles.....	8
1-2-6- les Quinolones.....	8
1-2-7- Les 5-nitro-imidazolés.....	8
1-2-8- Les Nitrofuranes.....	9
1-2-9- Les Sulfamides.....	9
1-2-10- Les 2-4 diaminopyrimidines.....	9
1-2-11- Associations sulfamides - diaminopyrimidines.....	9
1-2-12- Les antifoliques.....	9
1-2-13 Les Polypeptides.....	10

II. RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES.....	10
--	-----------

2.1. NOTION DE RÉSISTANCE.....	10
2.2. TYPES DE RÉSISTANCE.....	11
2.2.1. <i>Résistance naturelle</i>	11
2.2.2. <i>Résistance acquise</i>	11
2.2.3. <i>Résistance clinique</i>	11
2.3. SUPPORT GÉNÉTIQUE DE LA RÉSISTANCE.....	12
2.3.1. <i>Résistance chromosomique par mutation</i>	12
2.3.2. <i>Résistance par acquisition de gène</i>	13
2.3.3. <i>Résistance par dérégulation de gène</i>	13
2.4. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX BÉTALACTAMINES.....	14
2.4.1. <i>Résistance par production d'enzymes</i>	14
2.4.1.1. les <i>β</i> -lactamases.....	15
2.4.1.2. Les Estérases.....	19
2.4.1.3. Les Amidases.....	19

II

2.4.2. Résistance non enzymatiques aux β -lactamines.....	19
2.4.2.1. Résistances non enzymatiques chez les bactéries à Gram positif	19
2.4.2.2. Résistances non enzymatiques chez les bactéries à Gram négatif	20
2-5- RÉSISTANCE AUX AMINOSIDES	23
2-5-1- Résistance naturelle	23
2-5-2- Résistance acquise	23
2-5-3- Haut niveau de résistance aux aminosides (HNR).....	25
2-6- RÉSISTANCE AUX MACROLIDES, LINCOSAMIDES, STREPTOGRAMINES.....	26
2-6-1- Résistance acquise	26
2-7- RÉSISTANCE AUX QUINOLONES	27
2-8- RÉSISTANCE AUX CYCLINES.....	27
2-9- RÉSISTANCE AUX PHÉNICOLÉS	27
2-10- RÉSISTANCE VIS À VIS DES SULFAMIDES ET DU TRIMÉTHOPRIME.....	28
2-10-1- Résistance naturelle :.....	28
2-10-2- Résistance acquise :.....	28
III- METHODES DE DETERMINATION IN-VITRO DES CMI.....	30
3.1- DÉFINITION DE LA CMI	30
3.2.- MÉTHODE PAR DILUTION.....	30
3.2.1.- Méthode par dilution en milieu liquide	30
3.2.2.- Méthode par dilution en milieu solide.....	31
3.3. MÉTHODE PAR DIFFUSION (ANTIBIOGRAMME: MÉTHODE DES DISQUES)	31
3.4. MICROMÉTHODES D'ÉTUDE "IN VITRO" DE LA SENSIBILITÉ DES GERMES AUX ANTIBIOTIQUES.....	32
3.5. LE E-TEST® (EPSILLOMÉTER-TEST)	32
IV : LECTURE INTERPRÉTATIVE DE L'ANTIBIOGRAMME.....	33

2^{ème} Partie : Travail Personnel

II MATERIEL ET METHODES	36
2.1. SOUCHES BACTÉRIENNES.....	36
2.1.1. Souches à tester.....	36
2.1.2. Souches de référence.....	37
2.2. MATÉRIEL ET RÉACTIFS	37
2.2.1. Réidentification des souches bactériennes.....	37
2.2.2 - Matériel pour le E-test.....	37
2.2.3. Détection des β -lactamases	38
2.2.4. Matériel pour la conservation	38

III

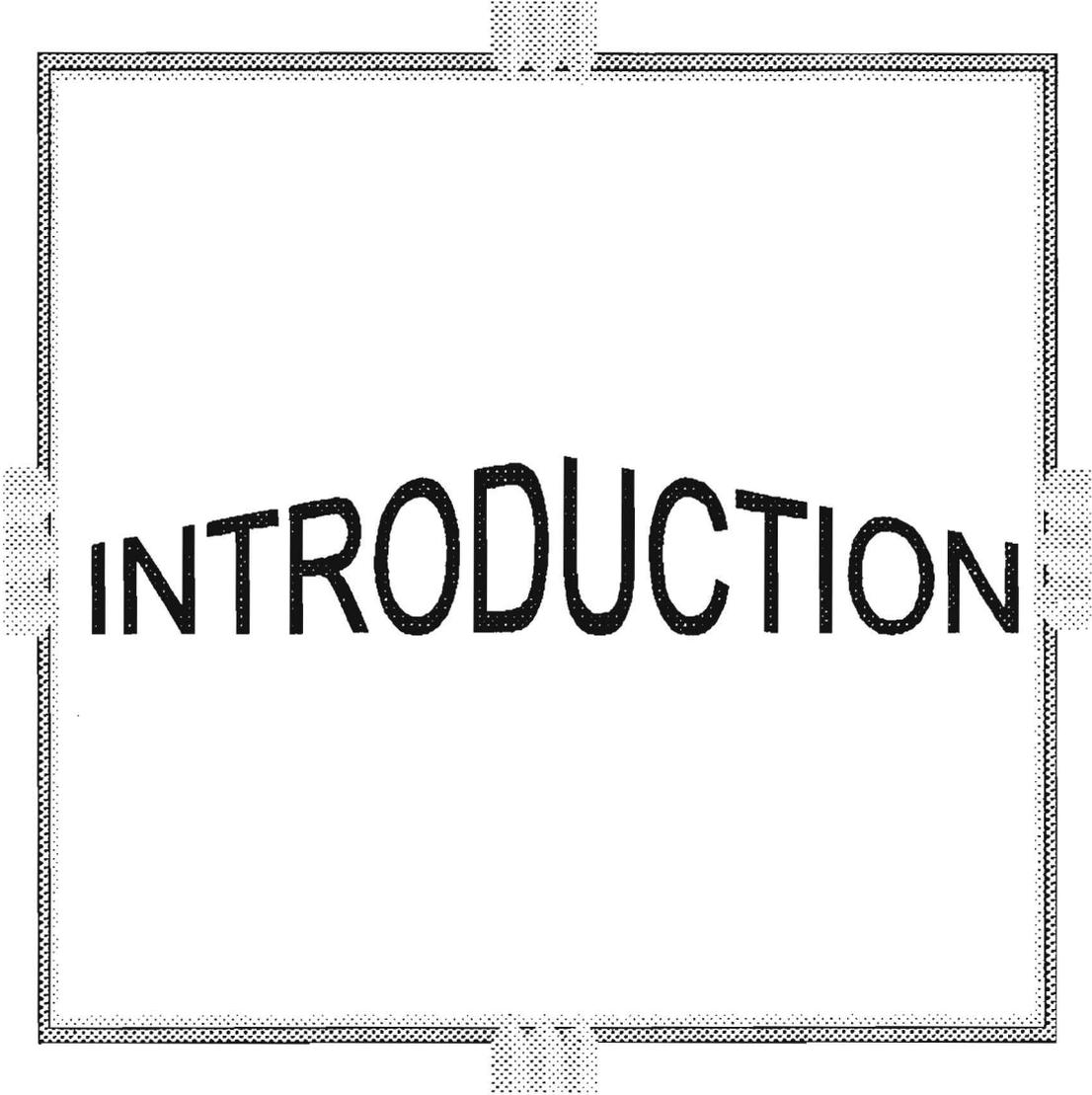
2.2.5. Matériel pour l'analyse des résultats.....	39
2.3. MÉTHODES	39
2.3.1. Méthode détermination de la sensibilité par E-test®	39
2.3.1.1. Préparation de l'inoculum	39
2.3.1.2. Inoculation	40
2.3.1.3. Application des bandes.....	40
2.3.1.4. Incubation	40
2.3.1.5. Lecture	40
2.3.1.6. Contrôle de qualité	41
2.3.2. Méthodes de détection des β -lactamases :.....	42
2.3.2.1. Méthode à la céfinase	42
III- RESULTATS.....	43
3-1- RESULTATS GLOBAUX	43
3-1-1- Résultats de la sensibilité aux bêtalactamines.....	43
3-1-2- Résultats de la sensibilité aux autres antibiotiques testés.	45
3-1-3- Résultats de la détection des bêtalactamases :	50
3-1-4- Résultats du phénotypage.....	51
3-2- RÉSULTATS DE LA SENSIBILITÉ EN FONCTION DES PRODUITS PATHOLOGIQUES.	51
3-2-1- Sensibilité des souches isolées d'urines des malades hospitalisées.....	51
3-2-1-1- Sensibilité de <i>Proteus mirabilis</i>	51
3-2-1-3- Sensibilité de <i>Escherichia coli</i>	53
3-2-1-4- Sensibilité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53
3-2-2- Sensibilité de souches isolées d'Hémoculture.	56
3-2-2-1- Sensibilité des souches de <i>Escherichia coli</i> isolées d'Hémoculture de malades hospitalisés	56
3-2-2-2- Sensibilité de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	56
3-2-2-3- Sensibilité des souches d' <i>Enterobacter spp</i>	56
3-2-3- Résultats de la sensibilité des souches isolées de Pus de malades Hospitalisés.	59
3-2-3-1- Sensibilité de <i>Escherichia coli</i>	59
3-2-3-2- Sensibilité de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	59
3-2-3-3- Sensibilité d' <i>Enterobacter spp</i> (Tableau XXIV).....	59
3-2-3-4- Sensibilité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Tableau XXV).....	62
3-2-4- Comparaison des profils de sensibilité entre les souches provenant d'hospitalisés et de malades externes.	62
3-2-4-1- Sensibilité de <i>Escherichia coli</i>	62
3-2-4-2- Sensibilité de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	62
3-2-4-3- Sensibilité de <i>Proteus mirabilis</i>	62
3-2-4-4- Sensibilité de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	63

IV

IV- DISCUSSION.....	70
4 -1 ETUDE DE LA SENSIBILITÉ EN FONCTION DES GERMES.	70
4.1.1. <i>Escherichia coli</i>	70
4.1.1.1. Les Bêta-lactamines.....	70
4.1.1.2. sensibilité aux aminosides.	71
4.1.1.3. Sensibilité aux quinolones.....	71
4-1-1-4- Sensibilité au Cotrimoxazole	72
4.1.2. <i>Sensibilité de Klebsiella pneumoniae</i>	72
4.1.2.1. Les Bétalactamines.....	72
4.1.2.2. Les Aminosides.	73
4.1.2.3. Les Quinolones.....	73
4.1.2.4. L'association Triméthoprimé –Sulfaméthoxazole.	73
4.1.3. <i>Proteus mirabilis</i>	74
4.1.3.1 Les bétalactamines.....	74
4.1.3.2. Les aminosides	74
4.1.3.3. Les quinolones.....	75
4.1.3.4.L'association Triméthoprimé –Sulfaméthoxazole.	75
4.1.4. <i>Enterobacter spp</i>	75
4.1.4.1. Les Bétalactamines.....	75
4.1.4.2. Les aminosides.	76
4.1.4.3 Les quinolones.....	76
4.1.4.4. L'association Triméthoprimé-sulfaméthoxazole.....	76
4.1.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	76
4.1.5.1. Les Bétalactamines.....	76
4.1.5.2. Les aminosides.	77
4.1.5.3. Les quinolones.....	77
4-2- COMPARAISON DE LA SENSIBILITÉ DES SOUCHES D'HOSPITALISÉS AVEC CELLES DE MALADES EXTERNES.....	78
CONCLUSION.....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	82

Liste des abréviations

<i>E. coli</i>	= <i>Escherichia coli</i>
<i>K. pneumoniae</i>	= <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>P. aeruginosa</i>	= <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
HALD	= <i>Hôpital Aristide Le Dantec</i>
<i>P. mirabilis</i>	= <i>Proteus mirabilis</i>
C.H.U	= <i>Centre Hospitalier Universitaire</i>
BCP	= <i>Bromo Crezol Pourpre</i>
ATCC	= <i>American Type Culture Collection</i>
NCCLS	= <i>National Committee Clinical of Laboraty Standards</i>
DO	= <i>Densité Optique</i>
BCC	= <i>Bouillon Cœur Cervele</i>
ATP	= <i>Adenosine Triphosphate</i>
DHFR	= <i>Dihydro-Folate Reductase</i>
DHPS	= <i>Dihydrophosphate Synthèse</i>
Co A	= <i>Co Enzyme A</i>
PAB	= <i>Acide Para amino Benzoïque</i>



INTRODUCTION

INTRODUCTION.

Les bacilles à Gram négatif, hôtes naturels de l'intestin et de l'environnement, sont responsables d'infections multiples (5).

Les bacilles à Gram négatif ont manifesté vis à vis des antibiotiques un pouvoir d'adaptation de plus en plus grand qui a abouti à des problèmes thérapeutiques encore aigus.

Les entérobactéries représentent une des principales familles de bacilles à Gram négatif responsables d'infections humaines graves (2).

L'émergence au sein des entérobactéries, d'une résistance aux bêtalactamines par le biais d'une sécrétion de bêtalactamases n'est pas un phénomène nouveau, mais certaines caractéristiques des nouvelles enzymes confèrent aux germes une résistance à l'encontre de la plupart des bêtalactamines, y compris des molécules récemment commercialisées, voire à l'encontre d'antibiotique d'autres familles comme les aminosides et les fluoroquinolones.

Ainsi, aujourd'hui la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des souches des espèces isolées à Dakar est une activité permanente et fondamentale ; La pathologie infectieuse y reste en effet extrêmement fréquente et l'antibiothérapie constitue l'essentielle de la thérapeutique en médecine curative et parfois préventive (4).

Il existe peu d'informations sur la sensibilité antimicrobienne et en particulier sur les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de plusieurs antibiotiques vis à vis d'isolats bactériens et pour la pratique d'un contrôle des infections prévalentes au sein de l'hôpital et de la communauté.

Les objectifs de notre étude sont :

d'obtenir des données de sensibilité microbienne in vitro sur des pathogènes telles *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Enterobacter* provenant de spécimen divers.

de suivre principalement la sensibilité des souches multirésistantes aux nouvelles molécules surtout les CSP4 (cefepime).

La méthode du E-test a été utilisé pour la détermination des CMI et l'analyse des résultats a été effectué avec le logiciel Whonet 4.



1ère Partie :
GENERALITES

I- GENERALITES SUR LES ANTIBIOTIQUES

1-1- Définition.

Les antibiotiques sont des substances chimiques ou hémisynthétiques élaborées par des micro-organismes et qui ont le pouvoir de s'opposer à la multiplication des bactéries en les détruisant ou en inhibant leur multiplication .

1-2- Classification (26, 41, 63).

1-2-1- β -lactamines

Cette famille, dont le représentant le plus ancien est la pénicilline G, comprend plus de cinquante produits utilisés en thérapeutique, la plupart étant obtenus par héli-synthèse. La structure du noyau de base, comportant toujours le cycle β -lactame permet de répartir ces produits en trois groupes :

☛ Premier groupe

○ Formule générale

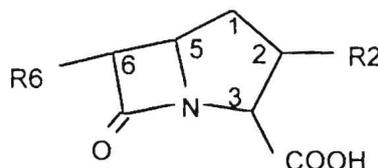


Figure 1 : Formule générale du 1^{er} groupe.

○ Les pénams

Leur noyau de base associe un cycle β -lactame à un cycle thiazolidine, correspondent aux pénicillines. Elles se distinguent par la nature du radical fixé sur le carbone 6 et se répartissent en cinq sous-groupes :

* Le groupe de la pénicilline G (benzylpénicilline) a pour spectre d'action les bactéries à Gram positif et les cocci à Gram négatif, à l'exception des souches productrices de pénicillinases. Il comprend la pénicilline G, ses formes retard et

quelques pénicillines orales (pénicilline V, phénéticilline, propicilline, clométhocilline)

* Les pénicillines anti-staphylococciques, résistantes à la pénicillinase du staphylocoque : méthicilline et isoxazolyl - pénicillines (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline).

* Les pénicillines à large spectre, actives aussi sur certains bacilles à Gram négatif mais sensibles à l'action de la pénicillinase du staphylocoque ou des β -lactamases des Gram négatifs.

Les aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline, épécilline) ne sont jamais actives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Par contre les carboxypénicillines (carbénicilline et ticarcilline) et l'apalcilline peuvent être actives sur ce germe.

Les amidinopénicillines (amidinocilline ou mecillinam et pivmécillinam) ne sont actives que sur les bacilles à Gram négatif.

* Les inhibiteurs de β -lactamases, produits dont le radical R6 est un halogène (I ou Br) ou pénicillines-sulfones notamment le sulbactam.

○ Les Pénems

Ils se distinguent des pénams par l'existence d'une double liaison.

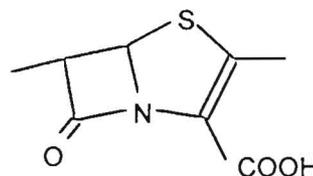


Figure 2 : Formule des pénems.

○ Les carbapénems

La N-formidoyl-thiénamycine ou imipénème est le seul produit actuellement utilisé. Doué d'un large spectre d'action, il est remarquable par sa grande stabilité vis à vis de diverses β -lactamases.

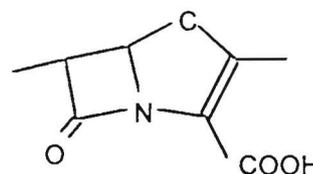


Figure 3 : Formule des carbapénems.

○ Les oxapénams ou clavams

Le représentant de ce groupe est l'acide clavulanique, d'activité antibactérienne très faible mais utilisé comme inhibiteur de β -lactamases en association avec l'amoxicilline ou la ticarcilline.

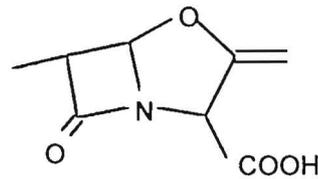


Figure 4 : Formule des oxapénams.

☛ Deuxième groupe

○ Formule générale

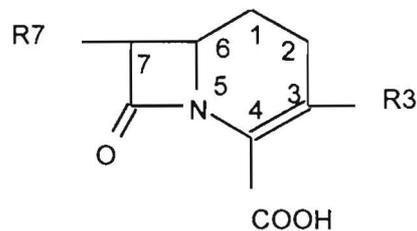


Figure 5 : Formule générale du 2^{ème} groupe.

○ Les céphems.

Ils correspondent aux céphalosporines au sens strict. Les produits utilisés sont des dérivés semi-synthétiques de la céphalosporine de 3^{ème} génération elle-même produite par un champignon (*Cephalosporium*).

Certains céphemes sont produits par des bactéries (*Streptomyces*). Ce sont les céphamycines (céfoxitine, céfotétan)

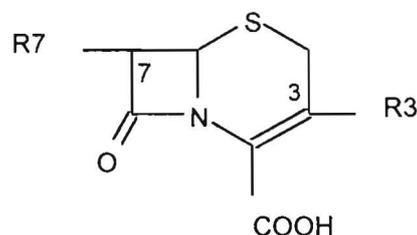


Figure 6 : Formule des céphems.

○ Les oxacéphems.

Un seul produit, de synthèse totale, a été développé : le latamoxef.

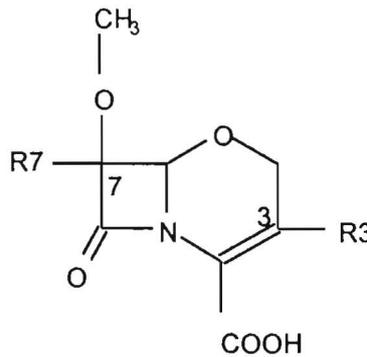


Figure 7 : Formule des oxacéphems.

Céphems, céphamycines et oxacéphems sont globalement désignés sous le terme de céphalosporines et classés, selon leurs propriétés antibactériennes, en quatre "générations".

Ce sont tous des produits à large spectre, mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.

De ce point de vue, les trois générations se distinguent par leur niveau d'activité intrinsèque et leur résistance à l'inactivation par les Bétalactamases.

○ Les céphalosporines de 1^{ère} génération

Elles peuvent être actives sur des souches résistantes aux pénicillines à large spectre. Elles sont par contre détruites par les céphalosporinases de nombreux bacilles à Gram négatif et ne sont pas actives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Les principaux produits sont les suivants : céfalotine, céfacétrile, céfapirine, céfaloridine, céfazoline inactifs par voie buccale; céfradine, céfalexine, céfadroxil, céfaclor, céfatrizine, actifs par voie buccale.

○ Les céphalosporines de 2^{ème} génération.

Elles se distinguent des précédents par une relative résistance à certaines céphalosporinases et un léger gain d'activité sur les souches sensibles. Elles restent inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*. Ce sont les céfuroxime, céfamandole et céfoxitine.

○ Les céphalosporines de 3^{ème} génération.

Elles comprennent entre autres le céfotaxime, le latamoxef, la céftriaxone, la céftazidime, le céfménoxime et le céftizoxim

Quelques molécules proches des céphalosporines de 3^{ème} génération moins actives sur les entérobactéries, présentent des avantages particuliers relatifs à leurs propriétés antibactériennes ou pharmacologiques : céfopérazone, céfatiam, céfotétan, cefsulodine, céfixime.

○ Les céphalosporines de 4^{ème} génération.

Noyau de base

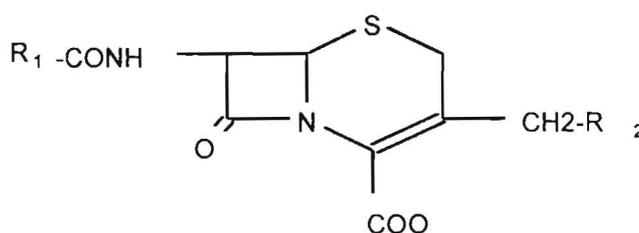


Figure 8 : Formule des céphalosporines de 4^{ème} génération.

Ce sont des 7-méthoxyimino céphalosporines zwitterioniques, caractérisées par la présence d'un ammonium quaternaire en position C₃. Elles montrent peu d'affinité pour les β -lactamases de classe I et pénètrent très rapidement au travers de la membrane extérieure des bacilles à Gram-négatif.

Elles comprennent au moins une demi-douzaine de produits incluant cefpirome, céfépime, Cefclidine, cefozoprane.

☞ Troisième groupe

○ Formule générale

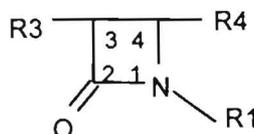


Figure 9 : Formule générale du 3^{ème} groupe.

Il correspond aux monobactams. Un produit est actuellement utilisé, l'azthréonam. Son spectre est limité aux bactéries à Gram négatif aérobies. Son activité s'étend à *Pseudomonas aeruginosa*

1-2-2- Les aminosides

Les aminosides ou aminoglycosides ou oligosaccharides ou streptomycinoïdes, plus correctement dénommés aminosides-aminocyclitols (AMAC) sont constitués par un ou plusieurs cycles glycosidiques liés à un aminocyclitol. Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides à large spectre.

Les AMAC se divisent en deux grands groupes :

- La streptomycine et ses dérivés dont les sucres sont liés à un cycle streptidine.
- Les autres aminosides qui ont en commun le cycle désoxystreptamine. Selon la position des sucres fixés sur ce cycle, on distingue deux sous-groupes :
 - Substitution en 4-5 : néomycine, paramomycine, lividomycine, ribostamycine et butyrosine.
 - Substitution en 4-6 : kanamycine, tobramycine, dibékacine et amikacine d'une part, gentamicine, sisomycine et nétilmicine d'autre part.

1-2-3- Macrolides, lincosamides, Streptogramines : (MLS).

Les MLS ont un spectre limité comprenant les bactéries à Gram positif, les cocci à Gram négatif, les mycoplasmes et les bacilles à Gram négatif anaérobies.

○ Les macrolides :

Erythromycine, oléandomycine, spiramycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine.

○ Les Lincosamides :

Lincomycine, clindamycine.

○ Les Streptogramines ou synergistines

Pristinamycine, et virginiamycine.

1-2-4- Les Cyclines

Les principaux produits sont : la tétracycline, l'oxytétracycline, la déméthylchlortétracycline, la rolitétracycline, la métacycline, la doxycycline et la minocycline.

Les tétracyclines sont des antibiotiques à large spectre, seulement bactériostatiques. Leur activité s'étend aux rickettsies, chlamydiales et mycoplasmes.

1-2-5- Les Phénicoles.

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques à large spectre dérivés de l'acide dichlor-acétique, nous distinguons : le Chloremphénicole et le Thiemphenicole

1-2-6- les Quinolones

On peut les diviser en deux groupes :

⇒ Les produits les plus anciens ne sont pratiquement actifs que sur les bacilles à Gram négatif, principalement les entérobactéries, et ne sont indiqués que dans le traitement des infections urinaires. Ils comprennent l'acide nalidixique, produit le plus ancien; l'acide piromidique et la cinoxacin d'activité comparable; l'acide oxolinique; l'acide pipémidique et la fluméquine plus actifs in vitro.

⇒ Les produits les plus récents sont particulièrement intéressants par leur activité plus grande, par leur spectre plus large et par leur pharmacocinétique. A côté des produits en cours d'étude, ceux actuellement utilisés sont : la péfloxacin, l'énoxacin, l'ofloxacin, la ciprofloxacine, la norfloxacine.

1-2-7- Les 5-nitro-imidazolés

Leur spectre particulier est limité aux bactéries anaérobies. Quatre produits, d'activité comparable, sont utilisés : le métronidazole, l'ornidazole, le secnidazole et le timidazole.

1-2-8- Les Nitrofuranes

Leur spectre est large et en raison de leur pharmacocinétique, ils ne sont utilisés que pour traiter des infections urinaires ou intestinales.

1-2-9- Les Sulfamides

Ce sont les plus anciens des agents antibactériens d'usage thérapeutique (DOMAGK, 1935). Les produits disponibles sont en nombre limité. Citons la sulfadiazine, le sulfamoxole, le sulfaméthoxazole, la sulfaguanidine, la salazosulfapyridine, le sulfadoxine. Le spectre des sulfamides est théoriquement large, mais certaines espèces présentent une résistance naturelle. De plus, nombreuses sont les souches, de toutes espèces, qui ont acquis une résistance. L'action des sulfamides est seulement bactériostatique.

1-2-10- Les 2-4 diaminopyrimidines

Le plus utilisé est le triméthoprime. Leur activité est habituellement bactériostatique, parfois bactéricide. Leur spectre d'action est large, mais de nombreux groupes bactériens possèdent une résistance naturelle.

1-2-11- Associations sulfamides - diaminopyrimidines

Les sulfamides et les 2-4 diaminopyrimidines sont fréquemment prescrits en association. Cette association est souvent synergique et bactéricide si la souche est sensible aux deux composés. La première association utilisée fût l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. D'autres diaminopyrimidines sont susceptibles d'être utilisées, tel le téroxoprime.

1-2-12- Les antifoliques

Les sulfones sont comme les sulfamides, des analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque (PAB) et sont utilisés dans le traitement de la lèpre. L'acide para-amino-salicylique (PAS), antituberculeux mineur, est un autre analogue structural du PA

1-2-13 Les Polypeptides.

Ce sont des antibiotiques bactéricides à spectre étroit : les polymyxines. Elles sont produites par diverses espèces de bacillus. Deux d'entre elles sont utilisées en thérapeutique, la polymyxine B et la Polymyxine E ou colistine.

II. RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

2.1. Notion de résistance

Pour chaque antibiotique est défini un spectre d'activité c'est-à-dire l'éventail des espèces bactériennes "sensibles", susceptibles d'être inhibées par des concentrations de cet antibiotique (surtout *in vivo* après utilisation d'une posologie standard).

Une espèce non sensible, qui n'entre pas dans le spectre d'activité d'un antibiotique, est dite résistante.

Cette résistance est liée à un ou plusieurs mécanismes biochimiques, qui impliquent l'étude des interactions entre l'antibiotique et les voies métaboliques de la bactérie.

Plusieurs définitions de la résistance des bactéries aux antibiotiques ont été retenues. Selon certains auteurs :

- une souche est dite "résistante" lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique, notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.

- une souche est dite résistante lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notamment plus élevée que la concentration pouvant être atteinte *in vivo*.

- une bactérie résiste à un antibiotique lorsqu'une modification de son capital génétique lui permet de croître en présence d'une concentration significativement plus élevée de cet antibiotique (19).

Il existe plusieurs types de résistances bactériennes aux antibiotiques

2.2. Types de résistance

2.2.1. Résistance naturelle

La résistance naturelle ou “intrinsèque” correspond à la résistance de toutes les souches d’une même espèce ou d’un même genre bactérien à un antibiotique (69). Le mécanisme de cette résistance est variable mais son support génétique est généralement chromosomique. La résistance naturelle fait partie du patrimoine génétique habituel de l’espèce.

On peut citer les résistances naturelles des *Staphylococcus aureus* et Entérobactéries aux β -lactamines (Pénicilline G, Ampicilline et Cephalosporines), des *Streptococcus sp.* aux aminosides, des *Proteus mirabilis* aux tétracyclines.

2.2.2. Résistance acquise

La résistance acquise correspond à l’acquisition d’une résistance à un antibiotique par une souche normalement sensible. Elle n’apparaît que chez quelques souches d’une espèce donnée normalement sensible, à l’inverse de la résistance naturelle qui est caractéristique de l’espèce (22).

La résistance acquise est évolutive, elle varie en fonction du temps, de la localisation (épidémie) .de l’utilisation des antibiotiques.

L’acquisition de la résistance peut être liée à un apport plasmidique ou à une mutation chromosomique.

Cette résistance acquise observée *in vitro et in vivo* pour la plupart des bactéries et des antibiotiques rend nécessaire l’étude de la sensibilité des bactéries au laboratoire.

2.2.3. Résistance clinique

Elle se traduit par l’échec thérapeutique. Plusieurs facteurs entrent en cause dans ce type de résistance :

- facteurs environnementaux (cations, protéines inhibitrices, etc...),
- la pharmacocinétique,
- le choix judicieux de l’antibiotique,
- les mécanismes développés par les bactéries.

2. 3. Support génétique de la résistance

La cellule bactérienne contient un matériel génétique double :

- un chromosome, représentant le noyau de la cellule bactérienne. il est indispensable à la vie de la bactérie. Ce chromosome est constitué par un long filament d'ADN pelotonné et qui porte un grand nombre d'informations génétiques,

- la bactérie peut contenir, dans son cytoplasme, un ou plusieurs plasmides. Les plasmides sont des molécules d'ADN bicaténaire circulaires, extrachromosomiques, douées de répllication autonome et qui sont transmises de façon stable au cours des générations. En général, les plasmides naturels des procaryotes ne sont pas indispensables à la vie de la bactérie hôte ().

Le mécanisme de résistance aux antibiotiques est fonction d'une information portée par le code génétique.

La résistance peut être codée:

- par le chromosome bactérien ; elle est dite chromosomique
- ou par le plasmide ; elle est dite plasmidique (2).

2.3.1. Résistance chromosomique par mutation

L'acquisition de la résistance est due à la mutation d'un gène chromosomique

La mutation correspond à une addition, une délétion ou une substitution de bases dont la conséquence est une erreur de lecture du code génétique. Cette modification entraîne une résistance en :

- rendant la cellule imperméable à ces antibiotiques
- rendant les cibles pariétales (protéines de liaison à la pénicil-lines par exemple) ou intracellulaires (ADN gyrase, ARN polymérase, ribosomes), spécifiques de ces antibiotiques, indifférentes à la présence du ou des antibiotiques.
- codant pour la synthèse d'enzymes inactivantes.

La mutation peut intervenir sur un ou plusieurs loci.

Ce type de résistance est un phénomène :

- spontané

- rare (la fréquence des mutants dans une population donnée est de 10^{-6} à 10^{-9})
- indépendant de l'antibiotique qui n'agit qu'en tant qu'agent sélecteur en éliminant les populations sensibles
 - spécifique
 - héréditaire et stable (les fréquences de réversion sont équivalentes à celles des mutations) mais non transmissibles en dehors de la progénie.

2.3.2. Résistance par acquisition de gène

L'acquisition d'une information génétique sous forme de plasmide entraîne la synthèse de protéines nouvelles par la bactérie réceptrice. Celle-ci initialement sensible devient résistante à un ou plusieurs antibiotique. La résistance peut alors être due à :

- l'altération de la cible de l'antibiotique
- la modification du transport de l'antibiotique (diminution de l'import actif ou mise en œuvre d'un export actif)
- l'inactivation de la cible et
- la substitution de la cible de l'antibiotique.

Les plasmides de résistance peuvent se retrouver au niveau du génome bactérien. A l'inverse on peut retrouver des transposons, initialement localisés au niveau du chromosome, sur des plasmides :

exemple 1 ; gène codant pour la résistance des *Staphylococcus aureus* à la méticilline (11).

exemple 2 ; gène codant pour la pénicillinase SHV-1, d'abord naturellement trouvé sur le chromosome de *Klebsiella pneumoniae* et retrouvé ensuite sur des plasmides chez des espèces variées d'Entérobactéries (61).

2.3.3. Résistance par acquisition de gène

Le patrimoine génétique d'une bactérie peut naturellement renfermer un gène codant pour la résistance à une ou plusieurs antibiotiques (β -lactamines, quinolones, etc...) (66,71).

Ce gène est cependant non exprimé par suite d'un blocage par le produit du gène répresseur en amont. Une mutation de gène réprimé ou l'action inductrice de

certaines antibiotiques (β -lactamines) peuvent entraîner une dérèpression de ce gène de résistance et vont entraîner la sélection de souches résistantes aux molécules concernées.

Ce type de résistance est stable si une mutation est en cause, mais il régressera avec retour au phénotype initial à l'arrêt de l'antibiothérapie si un mécanisme d'induction est en cause.

2.4. Mécanismes de résistance aux β -lactamines (figure 10)

Les β -lactamines constituent la principale famille d'antibiotiques utilisée en thérapeutique.

Ces molécules agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par fixation sur les protéines de liaison à la pénicilline (PLP) qui sont en fait des enzymes (transpeptidase et carboxypeptidase) essentielles à la synthèse du péptidoglycane.

La résistance acquise des bactéries aux β -lactamines peut être la conséquence de trois mécanismes distincts :

- l'imperméabilité de la paroi bactérienne à l'antibiotique
- l'inactivation de la molécule par une enzyme ouvrant le cycle β -lactame.
- la modification de l'affinité des PLP pour l'antibiotique.

La fréquence de ces mécanismes de résistance est différente (10) (Tableau 1).

2.4.1. Résistance par production d'enzymes (5, 8, 9, 20, 15, 70, 73)

La production d'enzymes capables d'inactiver les β -lactamines demeure le mécanisme de résistance le plus largement distribué parmi les nombreuses espèces bactériennes.

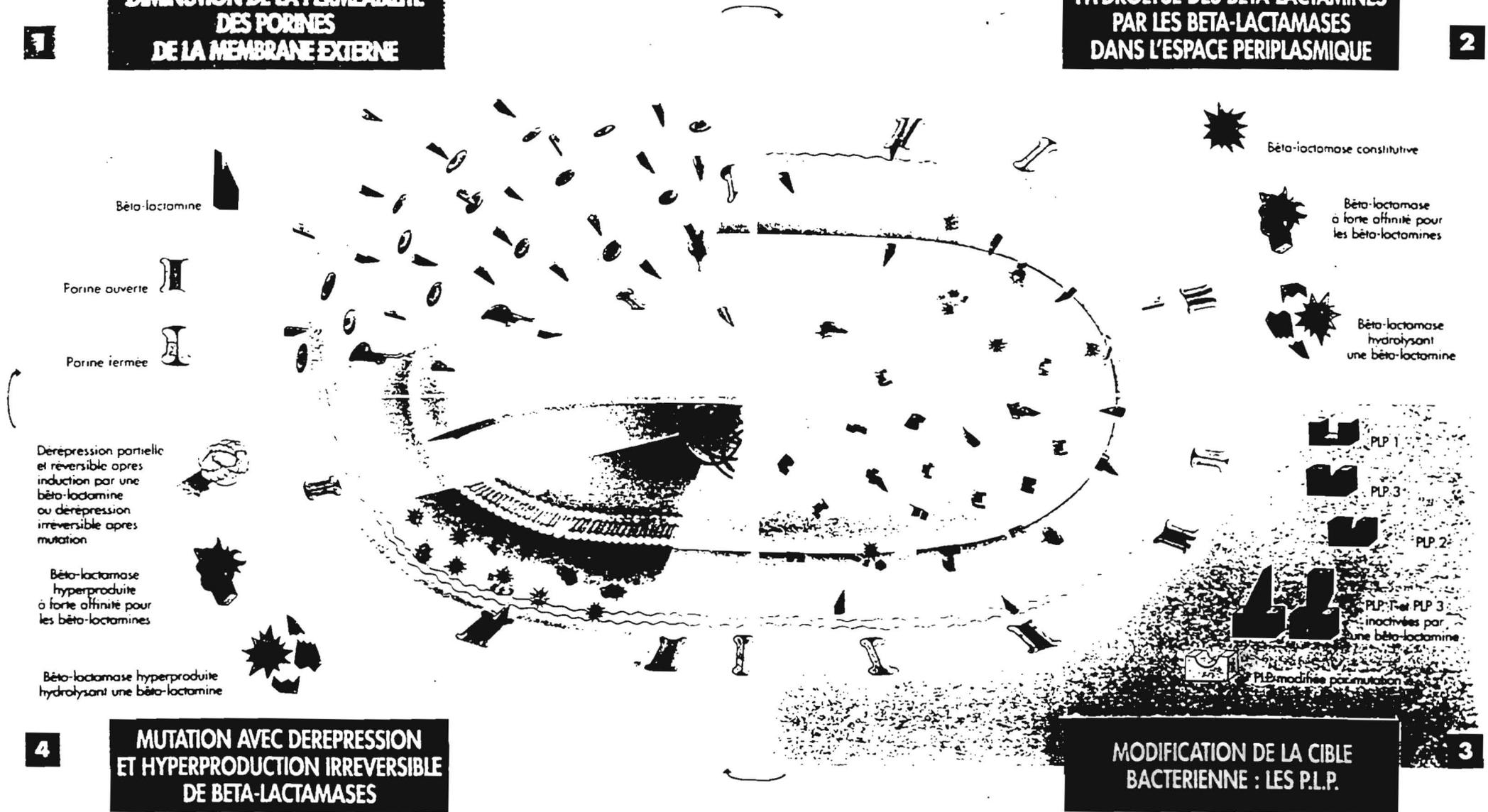
Plusieurs types d'enzymes peuvent être à l'origine de l'inactivation de ces antibiotiques. La production de β -lactamases s'est observée chez presque toutes les espèces bactériennes.

Figure 10:

Résistance bactérienne aux bêta-lactamines : 4 expressions du génie bactérien

1 DIMINUTION DE LA PERMEABILITE
DES PORES
DE LA MEMBRANE EXTERNE

2 HYDROLYSE DES BETA-LACTAMINES
PAR LES BETA-LACTAMASES
DANS L'ESPACE PERIPLASMIQUE



2.4.1.1. les β -lactamases

Les β -lactamases sont des enzymes d'inactivation du cycle β -lactame.

La découverte, dès 1940 d'extraits bruts de bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli*) inactivant la benzylpénicilline montra l'existence d'un mécanisme de résistance par synthèse de "pénicillinase".

Le terme β -lactamase n'a été proposé qu'en 1960.

La pénicillinase de *Staphylococcus aureus* sera mise en évidence dès 1944, après, l'émergence de la résistance enzymatique ne devrait plus s'arrêter.

La diversité des β -lactamases oblige à une identification de plus en plus précise permettant une meilleure classification.

Plusieurs classifications des β -lactamases ont été proposées (8, 16, 61) selon leurs propriétés physico-chimiques, la nature de leurs inhibiteurs, leur localisation génétique (plasmide ou chromosome), leur hôtes habituels, la séquence nucléotidique de leurs gènes ou leurs compositions en acides aminés, leurs localisations bactériennes (exocellulaires ou périplasmiques), leurs affinités pour différents substrats (β -lactamines). La classification la plus utilisée est celle de RICHMOND et SYKES (tableau II) (12).

Le tableau III reproduit une classification simple d'utilisation pratique.

Schématiquement les β -lactamines peuvent être individualisées en pénicillinases et céphalosporinases.

- Les pénicillinases.

Elles hydrolysent préférentiellement les pénicillines. Une faible action peut être observée avec les céphalosporines de première génération.

Les gènes codant pour les pénicillines sont portés essentiellement par les plasmides. Cependant on retrouve chez *K. pneumoniae* une enzyme type pénicillinase : SHV-1 dont le support génétique est le chromosome.

Ces pénicillinases sont fabriquées en permanence par la bactérie en l'absence de tout inducteur (constitutives) sauf celle de *S. aureus*.

Il existe une très grande variété de pénicillinases : TEM, SHV, OXA, PSE. Elles peuvent être spécifiques à un genre (pénicillinases de *S. aureus*) ou largement distribuées.

L'enzyme de type TEM est retrouvée chez les entérobactéries, les Haemophilus, les Neisseria, les Pasterella, les Pseudomonas. Elle inactive les

aminopénicillines, les carboxypénicillines, les ureïdopénicillines, et les premières céphalosporines.

Pseudomonas aeruginosa produit les enzymes de type CARB, OXA, TEM qui n'hydrolysent pas la céftazidime, l'imipénème, et le céfepime, contrairement aux pénicillines, à la céfopérazone et à la céfsulodine

Depuis 1983 des β -lactamases ayant un spectre très large sont apparues (36, 79) : ce sont les β -lactamases à spectre élargi (BSE).

Elles inactivent entre autre les céphalosporines de type oxyimino. La plupart de ces enzymes sont des mutants de TEM ou SHV (avec des substitutions d'acides aminés proches du site enzymatique, ce qui entraîne une affinité et une hydrolyse augmentée propre aux β -lactamines utilisées actuellement à l'hôpital (75).

Ces β -lactamases sont retrouvées chez de nombreuses entérobactéries (*Klebsiella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Serratia*) (64, 73).

Récemment sont apparues :

des β -lactamases à spectre élargi non dérivées de TEM ou de SHV, telles MEN-1, BIL-1, FEC-1.

de nouvelles et rares enzymes telles que carbapénémases ou β -lactamases TRI (TEM Résistant Inhibitor).

Elles sont généralement chromosomiques et spécifiques d'une espèce (48, 44). Parfois présentes mais non exprimées, comme chez *E. coli*, elles peuvent s'exprimer à bas niveau ou haut niveau conduisant à des phénotypes de résistance très hétérogènes.

Le phénotype "céphalosporinases bas niveau" correspond généralement au phénotype sauvage de l'espèce.

Le phénotype "céphalosporinases haut niveau" correspond aux souches sécrétant des enzymes qui hydrolysent les β -lactamines à l'exception de l'imipéném et du mécilinam.

On retrouve ce phénotype essentiellement chez certaines entérobactéries (*Serratia*, *Entérobacter*, *Morganella*) et chez les *Pseudomonas*.

Pour que la bactérie puisse produire des β -lactamases inductibles il faut qu'elle soit en présence d'un inducteur, qui est très souvent une β -lactamine (45). Il existe cependant des inducteurs non spécifiques, qui ne sont pas des β -lactamines (acides aminés, certains alcools, vitamines, ect...) (23).

Les céphalosporinases inducibles sont rencontrées habituellement chez certaines Entérobactéries, telles que *E. cloacae*, *Hafnia alvei*, *S. marcescens*.

S liquefaciens, *C. freundii*, *M. morgani*, *Providencia rettgeri*, *Acinetobacter*, ainsi que d'autres bacilles à Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa*.

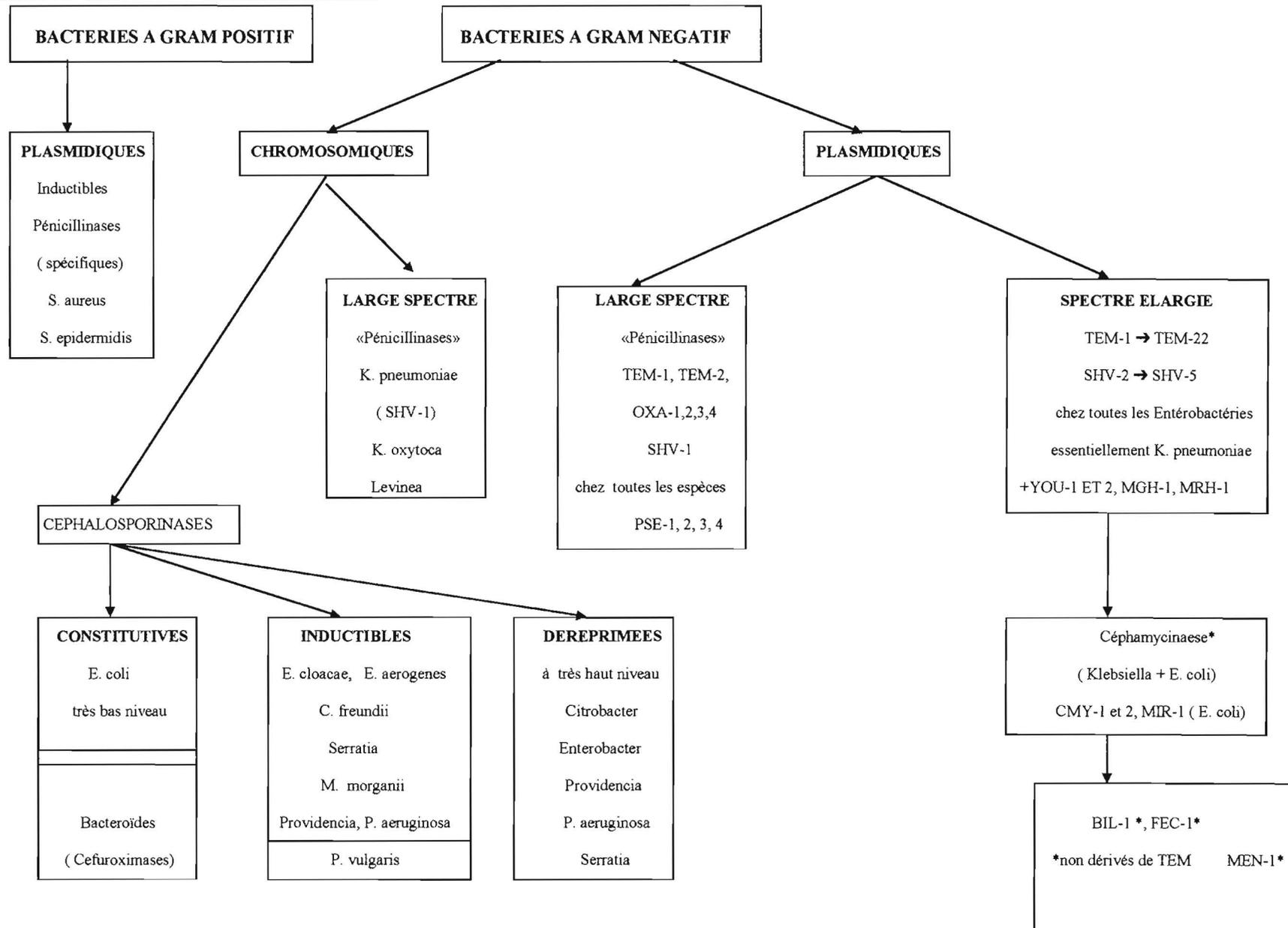
L'autre moyen pour produire plus d'enzymes serait la sélection de mutants. La mutation se traduit par la production constitutive d'une quantité 100 à 5000 fois plus importante que le phénotype "céphalosporinase bas niveau".

Tableau I : Mécanismes de résistance acquise des bactéries aux β -lactamines

Mécanismes	Bactéries à Gram Positif	Bactéries à Gram négatif
Production d'une β -lactamase	+	+++
Imperméabilité de la paroi	-	++
Modification des PLP	+++	+

Tableau II : Classification de RICHMOND ET SYKES des β -lactamases des bactéries à Gram négatif

Médiation	Type	Classe	Inductibilité	Activité référentielle		Inhibée par		Principaux germes
				Péni	CSP	Cloxa	PCMB	
Chr	Case	Ia	I	-	+++	S	R	Entérobacter Citrobacter
Chr	Case	Ib	C	-	+	S	R	<i>E. coli</i>
Chr	Case	Ic	I	-	++	S	R	<i>Proteus vulgaris</i>
Chr	Case	Id	I	-	+	S	R	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Chr	Pase	II	C	++	-	S	R	<i>Proteus mirabilis</i>
Pl	Case	III	C	+++	+	S	R	Médiation plasmidique type TEM
Chr	Case	IV	C	+	+	R	S	<i>Klebsiella species</i>
Pl	Pase	V	C	++	-	R	S	Médiation plasmidique type OXA, PSE

Tableau III : Classification des β -lactamases

Ont été décrites comme mutants dérégulés des espèces telles que : *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii*, *Serratia sp.*, *P. aeruginosa*. Cette céphalosporinase n'est pas sensible aux inhibiteurs de β -lactamases.

Des céphalosporinases à spectre élargi sont actuellement décrites. Ce sont les céphamycinases : CMY-1, CMY-2, MIR-1, BIL-1, MOX-1. Il s'agit de β -lactamases initialement chromosomiques chez *E. cloacae*, *C. freundii*.

Selon l'enzyme intervenant et la souche, l'expression de la résistance sera variable.

2.4.1.2. Les Estérases

Ces enzymes coupent la chaîne latérale des céphalosporines les rendant inactifs.

2.4.1.3. Les Amidases

Elles hydrolysent la chaîne latérale des β -lactamines et libèrent l'acide Amino-7-céphalosporanique dans le cas des céphalosporines et l'acide Amino-6-pénicillanique dans le cas des pénicillines.

2.4.2. Résistance non enzymatiques aux β -lactamines

Les mécanismes de résistance non enzymatiques aux β -lactamines s'opposent aux mécanismes de résistance enzymatiques liées à la production de β -lactamases. Ils sont différents chez les bactéries à Gram positif ou négatif.

2.4.2.1. Résistances non enzymatiques chez les bactéries à Gram positif

Chez les bactéries à Gram positif, c'est la modification des PLP qui représente le mécanisme principal de la résistance non enzymatique (28).

Plusieurs PLP sont présentes dans chaque espèce et parmi celles-ci, il existe généralement une PLP dite "essentielle", dont l'affinité pour les β -lactamines est corrélée à la CMI (35).

Plusieurs types de modifications peuvent être rencontrés (Tableau IV).

- La diminution de l'affinité de la PLP essentielle pour les β -lactamines.

Dans ce cas l'affinité est diminuée pour toutes les β -lactamines mais de manière inégale selon les molécules. Une telle modification a été démontrée avec la PLP-1 de *Clostridium perfringens*, modification qui s'accompagne d'une augmentation d'un facteur 100 de la CMI pour la pénicilline et d'un facteur 10.000 pour la céfotaxime.(81)

- L'augmentation de la quantité de PLP

Ce mécanisme a été bien étudié chez *Enterococcus faecium*. On a démontré que la PLP-5, présente en faible quantité dans les souches sensibles, augmente quantitativement d'un facteur 10 à 20 dans les souches résistantes et peut s'accompagner d'une diminution d'affinité pour les β -lactamines. Cette PLP prend la fonction de PLP essentielle par rapport aux autres.

- Acquisition d'une nouvelle PLP qui va prendre le rôle de PLP essentielle. C'est le cas de *S. aureus* résistante à la méthicilline (28, 34).

La résistance aux β -lactamines par modification des PLP est croisée pour toutes les β -lactamines.

2.4.2.2. Résistances non enzymatiques chez les bactéries à Gram négatif

(Tableau V)

La structure particulière des bactéries à Gram négatif leur confère un ensemble de mécanismes biochimiques de résistance aux β -lactamines qu'on peut ne pas trouver chez les bactéries à Gram positif

2.4.2.2.1. Rôle de la perméabilité dans la résistance des bactéries Gram négatif aux β -lactamines

Contrairement aux bactéries à Gram positif où les péptidoglycanes ne représentent pas une barrière pour la diffusion des β -lactamines, il existe au dessus du péptidoglycane une barrière de diffusion liée à la présence de la membrane externe (58).

Chez les bactéries à Gram négatif, la pénétration des β -lactamines, molécules hydrophiles, à travers la membrane externe constituée de phospholipides, s'effectue à travers les porines qui sont des canaux protéiques remplis d'eau.

La sensibilité aux antibiotiques dépend du nombre de porines fonctionnelles.

C'est chez *E. coli* que la relation entre les porines et les β -lactamines a été le mieux étudié (41). Deux types de porines sont présentes chez *E. coli* OmpC et OmpF. Chez les mutants OmpC⁻, la pénétration des β -lactamines n'est pas diminuée car le diamètre de la porine OmpF est suffisamment large. Au contraire l'absence de OmpF s'accompagne d'une résistance à la céfoxitine (4 x la CMI) sans modification de la CMI pour la céfaloridine.

Tableau IV : Résistances liées à des modifications de PLP chez des bactéries à Gram positif

	Espèce
Diminution d'affinité pour les β -lactamines	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Augmentation de la quantité d'une PLP essentielle	Entérocoques
Acquisition d'une nouvelle PLP	<i>Staphylococcus aureus</i>
Multiplés modifications	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

Tableau V : Mécanismes de résistance non enzymatiques aux β -lactamines chez les bactéries à Gram négatif

Modification de porines ou de protéines de la membrane externe	- Entérobactéries (<i>Escherichia coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i>) - <i>Pseudomonas</i> - <i>Haemophilus</i> - <i>Gonocoque</i>
Modification des PLP	- <i>Escherichia coli</i> - <i>Pseudomonas</i> - <i>Haemophilus</i> - <i>Gonocoque</i>
Modification du LPS	- <i>Pseudomonas</i>

Ces résultats témoignent d'un passage préférentiel des β -lactamines à travers la porine OmpF car plus large. Quant aux mutants OmpC⁻ OmpF⁻, leur CMI est augmentée d'une manière très importante.

Des résultats variables ont été obtenues pour les céphalosporines de troisième génération (66) avec généralement une faible augmentation plus marquée pour le moxalactam (10 - 100 X la CMI)

Ce mécanisme de résistance a été rapporté dans d'autres espèces : les Salmonelles, les Klebsielles, les Serratia et les Enterobacter (31, 33, 58, 66, 72, 74).

Trias et Nikaïdo ont montré l'existence chez les Pseudomonas d'une porine (porine D2) responsable du transport spécifique des carbapénèmes et dont l'absence ou la fermeture explique la résistance isolée à l'imipéném non croisée aux autres β -lactamines ou aux autres antibiotiques hydrophiles.

2.4.2.2.2.- Rôle des PLP dans la résistance des bactéries à Gram négatif aux β -lactamines

L'efficacité des β -lactamines est liée à leur capacité de se fixer aux PLP.

La liaison antibiotique / cible est liée à la structure de la cible. Diverses mutations peuvent entraîner des modifications diminuant l'efficacité de l'antibiotique.

L'altération des PLP n'a été que rarement démontrée chez les bactéries à Gram négatif (21, 47, 74)

Le rôle des PBP dans la résistance bactérienne intrinsèque a été mis en évidence chez des mutants de *Escherichia coli* qui avaient une résistance augmentée au mécillinaam et à l'imipéném due à une diminution de l'affinité des PLP-2 pour ces antibiotiques alors que les mutations touchant la PLP-3 s'accompagnaient d'une résistance vis-à-vis des céphalosporines (74).

2-4-2 2-3 Autres mécanismes de résistance aux β -lactamines

- Altération du LPS

La modification de la composition du LPS soit dans le polysaccharide soit dans le core semble être un des mécanismes possibles et fréquents de la résistance non enzymatique des Pseudomonas aux β -lactamines(38).

- Tolérance bactérienne

Une bactérie est dite tolérante lorsque, ayant conservé la même sensibilité (même CMI) vis-à-vis d'un antibiotique bactéricide, il existe une augmentation considérable de la CMB avec un rapport CMB/CMI supérieur à 32. L'effet bactériostatique persiste alors que l'effet bactéricide de l'antibiotique a disparu. L'absence d'activation du système lytique normalement activé par l'antibiotique explique ce phénomène.

Ce phénomène est surtout marqué pour les β -lactamines vis-à-vis des Streptocoques.

- Persistence bactérienne

On observe une persistance du germe *in vivo* en présence de l'antibiotique. Ceci s'explique par une perte ou une diminution structurelle ou fonctionnelle d'un gène avec comme conséquence une modification du métabolisme bactérien. Ce phénomène a été observé avec les β -lactamines mais également avec les autres antibiotiques

2-5- Résistance aux aminosides (7, 22, 30)

2-5-1- Résistance naturelle

Les bactéries anaérobies strictes et les bactéries aéro-tolérantes sont naturellement résistantes aux aminosides.

Parmi les espèces aérobies à Gram négatif, certaines sont résistantes à divers aminosides, par exemple *Pseudomonas aeruginosa*.

2-5-2- Résistance acquise

○ Altération de la cible :

Le changement d'un seul acide aminé dans une protéine ribosomale entraîne une diminution de l'affinité du ribosome pour un antibiotique. Ces mutants résistants ne constituent pas un problème en thérapeutique : ils sont rares en clinique et impliquent pour la plupart des aminosides, des mutations multiples pour atteindre un haut niveau de résistance. Et enfin, du fait de l'absence de

chevauchement des sites de fixation de divers aminosides sur les ribosomes, ils ne présentent pas une résistance croisée envers les autres membres de la famille.

○ Interférence avec le transport de l'antibiotique :

La pénétration des aminosides, dans les bactéries est un phénomène :

- de diffusion passive au travers des porines de la membrane externe
- de transport actif requérant de l'énergie au niveau de la membrane interne.

Les CMI sont faiblement augmentées et ce type de résistance est de détection délicate. Les mutations qui affectent le système actif de transport entraînent une diminution de l'accumulation d'antibiotique dans la cellule.

○ Détoxification enzymatique des antibiotiques :

La modification enzymatique des aminosides médiée par les plasmides constitue le mécanisme de résistance à ces antibiotiques le plus fréquemment rencontré en clinique de loin. Les enzymes sont divisées en trois classes, aminoside-phosphotransférase (APH), aminoside-nucléotidyltransférase (ANT) et aminoside-acétyltransférase (AAC), en fonction de la réaction qu'elles catalysent (phosphorylation ou adénylation d'un groupement hydroxyle, acétylation d'un groupement aminé) (figure 11) et en sous-classes, en fonction du site de la molécule d'antibiotiques qu'elles modifient.

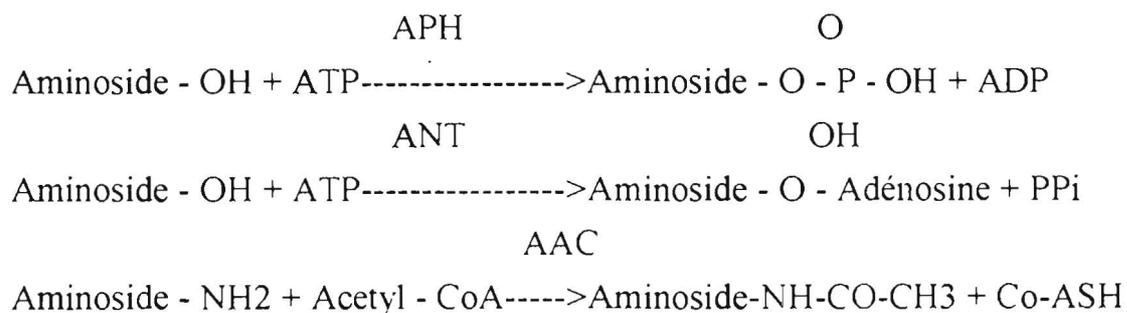


Figure 11 : Modification enzymatique des aminosides : phosphorylation ou adénylation d'un groupement hydroxyle, acétylation d'un groupement aminé.

Les enzymes diffèrent dans leurs éventails de substrats et quelques-unes existent sous diverses formes isozymiques.

Le problème de la sélection in-vivo et de la dissémination ultérieure des mécanismes de résistance sont encore compliqués. En effet, la majorité des souches résistantes aux aminosides hébergent un ou plusieurs plasmides codant chacun fréquemment pour plusieurs enzymes modificatrices ou associent divers mécanismes de résistance.

Seules les phosphotransférases confèrent de très hauts niveaux de résistance. L'enzyme confère à l'hôte la capacité de croître en présence de plus fortes concentrations d'antibiotique non modifié. La résistance est due à l'équilibre entre un transport peu efficace des aminosides à l'intérieur de la bactérie et de l'inactivation enzymatique de ces molécules. Le phénotype résistant conféré par une enzyme donnée dépend à la fois quantitativement et qualitativement de l'hôte. Un mécanisme de résistance n'a pas de "niveau" en soi. Il agit en "amplifiant" le niveau de sensibilité de la bactérie-hôte.

2-5-3- Haut niveau de résistance aux aminosides (HNR)

Les streptococcus sont résistants aux aminosides car ceux-ci y pénètrent difficilement. Leur pénétration nécessite l'énergie d'un gradient de protons que ces bactéries ne produisent pas. Afin de détecter si la résistance est due à la non-pénétration (bas niveau de résistance), à une modification de la cible ou à une enzyme inactivatrice (haut niveau de résistance), les aminosides doivent être, dans ce cas, testés à la fois avec les disques habituels et avec des disques très chargés.

Des souches d'entérocoques présentent un haut niveau de résistance aux aminosides (CMI supérieure à 1000mg/ml). Ce HNR a été défini chez les souches cliniques d'*Enterococcus faecalis* et d'*Enterococcus faecium*.

Il s'explique essentiellement par l'acquisition de la bactérie, de gènes plasmidiques ou transposables codant pour la synthèse d'enzymes modificateurs.

2-6- Résistance aux macrolides, lincosamides, streptogramines (22)

2-6-1- Résistance acquise

☞ Modification de la cible

○ Mécanisme biochimique et déterminisme génétique du phénotype MLS_B

Le mécanisme de cette résistance consiste en une altération spécifique et unique du ribosome bactérien. Les souches résistantes produisent une méthylase, responsable de la diméthylation d'une adénine dans l'ARN 23S de la sous-unité ribosomale 50S. Cette altération ribosomale entraîne probablement des changements de conformation de l'ARNr 23S qui ont pour conséquence la réduction de l'affinité entre les MLS et leur cible. La résistance ainsi conférée est croisée entre les macrolides, les lincosamides et les streptogramines B, dont les sites de fixations sont communs ou se chevauchent, d'où le nom de phénotype MLS_B.

○ Expression de la résistance MLS_B et sa régulation :

Si la résistance est inductible, il y a dissociation entre l'activité des macrolides en C 14 et celle des autres macrolides, des lincosamides et des streptogramines. Si la résistance est constitutive, la souche est résistante à l'ensemble des macrolides, des lincosamides et au seul facteur B des streptogramines. La régulation de la résistance est post-transcriptionnelle.

☞ Inactivation des antibiotiques

Les antibiotiques du groupe MLS sont susceptibles d'être inactivés par différentes enzymes. Cependant, la résistance par inactivation n'est pas croisée entre les antibiotiques non apparentés chimiquement et elle est de faible fréquence.

Les enzymes concernées sont les estérases, acétylases, hydrolases, et nucléotidases.

☞ Imperméabilité

Les souches résistantes n'inactivent pas les antibiotiques; il y a juste une diminution de l'accumulation intracellulaire des macrolides. Cette résistance serait due à une modification du transport des macrolides en C14.

2-7- Résistance aux quinolones (22).

Les bactéries acquièrent une résistance exclusivement par mutation chromosomique. Ces mutations entraînent soit une modification de la cible, soit une interférence avec le transport de l'antibiotique.

Pour être en situation plasmidique, un caractère doit être dominant sur sa contrepartie chromosomique sauvage. Récemment la résistance plasmidique chez des souches de *Shigella* a été rapportée mais le mécanisme biochimique n'a pas été élucidé.

Trois types de mutation au niveau de l'ADN ont été décrites, la mutation NAL A est la plus fréquente et confère une résistance à haut niveau à l'acide nalidixique. La résistance est croisée entre les différentes quinolones.

2-8- Résistance aux cyclines (22).

Le principal mécanisme de résistance repose sur l'insuffisance de concentration intracellulaire en antibiotique. Le système actif de transport est en balance avec un système excréteur responsable de la résistance.

Celle-ci est surtout liée à une excrétion excessive d'antibiotique à travers la membrane cytoplasmique, faisant intervenir la synthèse inductible ou constitutive du système excréteur. Ce système de pompe, régulé négativement, comporte deux gènes : celui de contrôle ou répresseur, et celui de structure ou protéine TET.

Parmi les autres mécanismes de résistance évoqués, l'un est en relation avec la protection des ribosomes (TET M). L'incidence de la résistance par imperméabilité observée chez les souches porine déficiente qui sont exclusivement des espèces à Gram négatif, est encore faible, mais la résistance est croisée avec d'autres antibiotiques comme les bêtalactamines, le chloramphénicol et l'acide nalidixique.

2-9- Résistance aux phénicolés (22).

Le mécanisme de la résistance plasmidique est surtout enzymatique et se fait par l'intermédiaire de chloramphénicol-acétyltransférases (CAT), qui inactivent ces antibiotiques en C3 et C1, avec comme cofacteur l'acétyl-coenzyme A, selon les 3 étapes suivantes :

CAT

- 1/ chloramphénicol+acétyl-S-CoA ----->3-0-acétyl-chloramphénicol + HSCoA
- 2/ 3-0-acétyl chloramphénicol -----> 1-0-acétyl chloramphénicol
- 3/ 1-0-acétyl chloramphénicol 1,3 diacétyl chloramphénicol
 + -----> +
 acétyl-S-CoA HS-CoA

Outre la résistance plasmidique par inactivation, un autre mécanisme est en relation avec la diminution de perméabilité de la paroi, entraînant une résistance croisée avec d'autres antibiotiques (bétalactamines, aminosides, quinolones et triméthoprime).

2-10- Résistance vis à vis des sulfamides et du triméthoprime (22, 26)

2-10-1- Résistance naturelle :

La résistance naturelle aux sulfamides est définie par une CMI supérieure à 100 mg/l.

Parmi les souches résistantes, 90% ont une CMI supérieure à 2000 mg/l cette résistance concerne toutes les espèces, en particulier, les entérobactéries.

Un mécanisme possible de la résistance au triméthoprime, pourrait être l'utilisation des folates exogènes, comme chez les entérocoques. Les souches ayant une CMI supérieure ou égale à 2 mg/l sont résistantes et celles dont les CMI sont supérieures à 1000 mg/l, sont dites souches résistantes de haut niveau.

2-10-2- Résistance acquise :

Il s'agit :

- soit de mutations chromosomiques
- soit d'une résistance codée par des plasmides.

TABLEAU VI : Mécanismes de résistance en fonction du déterminisme génétique (26).

	RESISTANCE CHROMOSOMIQUE	RESISTANCE PLASMIDIQUE
SULFAMIDES	Diminution de perméabilité Hyperproduction de PAB Hyperproduction de DHPS DHPS mutée résistant	DHPS additionnelle Diminution de perméabilité
TRIMETHOPRIME	Diminution de la perméabilité Auxotrophie en thymine Hyperproduction de DHFR DHFR mutée résistante	DHFR additionnelle (au moins 3 types différents)

III- METHODES DE DETERMINATION *IN-VITRO* DES CMI

3.1- Définition de la CMI

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est définie comme la plus faible concentration d'antibiotique inhibant en 18 à 24 heures, la multiplication des bactéries.

Cette valeur permet de classer une souche bactérienne dans les catégories:

- sensible (S) ; lorsque la CMI déterminée *in vitro* est inférieure à la concentration sanguine obtenue après administration d'une dose utilisable en thérapeutique.

- résistante (R) ; lorsque la CMI de l'antibiotique est trop élevée pour être atteinte *in vitro* sans utiliser des doses toxiques.

- intermédiaire (I) ; lorsque, à cause de la valeur élevée de la CMI, les micro-organismes ne pourront être atteints avec une antibiothérapie standard, mais pourront l'être par un traitement administré par voie générale à forte dose (possible seulement avec les produits pas ou peu toxiques) ou par voie locale, ou encore si l'antibiotique se concentre là où siège l'infection.

La détermination de la CMI d'un antibiotique sur une souche bactérienne peut être réalisée en recourant à une méthode par dilution ou par diffusion de l'antibiotique.

3.2.- Méthode par dilution

C'est la méthode de référence. Elle peut être pratiquée en milieu liquide ou solide.

3.2.1.- Méthode par dilution en milieu liquide

On prépare une série d'une dizaine de tubes à hémolyse stériles (ou dans les cupules d'une plaque) dans lesquels on répartit une même quantité de bouillon nutritif ensemencé avec une culture de bactéries en phase exponentielle de croissance, diluée de façon à obtenir une concentration finale d'environ 10^6 bactéries/ml (inoculum microbien optiquement invisible). On distribue ensuite dans chaque tube à l'exception du premier qui servira de témoin, sous un même

volume, des concentrations croissantes de l'antibiotique étudié, réalisant une gamme de concentration en progression géométrique de raison 2.

Après incubation à 37°C pendant 24 heures, on observe macroscopiquement pour déterminer la CMI. Dans un certain nombre de tubes, la culture s'est développée, un trouble nettement visible en est la traduction. A partir d'une certaine concentration, il n'y a plus de culture visible. Le premier tube dans lequel il n'y a plus de culture indique la CMI encore appelée taux inhibiteur ou taux de sensibilité de la souche étudiée

3.2.2.- Méthode par dilution en milieu solide

Consiste à incorporer l'antibiotique dans la gélose coulée en boîte de pétri, réalisant comme précédemment une gamme de concentrations croissantes.

La souche est ensemencée en une strie ou en spot à la surface de la gélose.

Ces deux techniques de dilution sont très laborieuses et ne sont pas habituellement appliquées à la détermination, en routine, de l'activité d'un grand nombre d'antibiotiques sur une souche bactérienne. La méthode par diffusion permet de pallier à cet inconvénient.

3.3. Méthode par diffusion (antibiogramme: méthode des disques)

Des disques de papier buvard imprégnés d'une quantité définie d'antibiotique sont déposés à la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec une suspension de bactéries (inoculum 10^6 bactéries /ml) en phase de croissance exponentielle. A partir du disque, l'antibiotique diffuse dans la gélose sa concentration étant d'autant plus faible qu'on s'éloigne de la source (gradient de concentration).

Après incubation du milieu de culture (18 heures à 37°C), on constate que chaque disque est entourée d'une zone d'inhibition de la croissance bactérienne : la multiplication des micro-organismes s'arrête là où existe dans la gélose une concentration d'antibiotique supérieure ou égale à la CMI. Pour chaque antibiotique on mesure le diamètre d'inhibition de la croissance bactérienne et on

En déduire la valeur (approchée de la CMI de l'agent antimicrobien vis-à-vis de la souche étudiée.

En effet, pour un antibiotique donné, une relation existe entre la valeur du diamètre d'inhibition de croissance et celle de la CMI, celle-ci étant établie par des études comparatives préalables portant sur un grand nombre de souches appartenant à des bactériennes différentes.

3.4. Micro méthodes d'étude " *in vitro* " de la sensibilité des germes aux antibiotiques

La détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques a été la première des séquences de l'analyse micro biologique qui a pleinement bénéficié de l'automatisation.

Les appareils utilisés fonctionnent schématiquement selon deux principes :

- ils miment les tests conventionnels d'étude de la sensibilité (antibiogramme par diffusion ou détermination de la CMI en milieu liquide)
- ils comparent la croissance d'un témoin à celle observée en présence d'une ou plusieurs concentrations d'antibiotiques à l'aide d'indices propres à chaque machine. La détection de la croissance peut se faire de manière :
 - directe par turbidimétrie ou par néphélométrie. La plupart des instruments utilisés ne détectent un trouble que si la densité bactérienne atteint 10^7 bactéries / ml
 - indirecte : ces méthodes permettent d'estimer la biomasse en mesurant certaines activités enzymatiques bactériennes à l'aide de substrats chromogènes ou fluorigènes incorporés au milieu.

3.5. Le E-test® (Epsillométer-test)

C'est une technique de détermination de la CMI fondée sur l'utilisation de bandelettes imprégnée d'un gradient exponentiel prédéfini de l'antibiotique à tester couvrant une zone de 15 dilutions allant de 0,016 à 256 mg/l ou 0,002 à 32 mg/l en fonction des molécules. Il a été standardisé conformément aux normes du comité national des laboratoires cliniques (NCCLS).

Le E-test[®] associe les caractéristiques des méthodes de diffusion et de dilution en milieu solide.

Les bandelettes sont des supports inertes, hydrophobes, de 5mm de large et de 50mm de long. Elles sont appliquées sur la surface d'une gélose préalablement ensemencée avec la souche à étudier.

Après incubation, l'inhibition de la croissance bactérienne se traduit par la présence d'une ellipse dont les points d'intersection avec la bandelette définissent la CMI. Une échelle de lecture imprimée à la face supérieure de la bandelette, permet une interprétation rapide (lecture directe de la valeur de la CMI).

IV : LECTURE INTERPRÉTATIVE DE L'ANTIBIOGRAMME

En matière d'antibiogramme, il ne suffit plus aujourd'hui de travailler correctement et de transcrire fidèlement les résultats bruts. Pour que l'antibiogramme soit directement utilisable par le biologiste il faut procéder à une lecture interprétative des résultats bruts.

La lecture interprétative de l'antibiogramme consiste à déduire le génotype d'une bactérie (soit le mécanisme de résistance) à partir de l'expression visible sur l'antibiogramme (soit le phénotype) et à corriger la réponse brute de l'antibiogramme (tableau VI). Ceci est possible en étudiant un ensemble judicieusement sélectionné d'antibiotiques.

Ces antibiotiques peuvent ne pas être utilisés en thérapeutique mais testés, dans le but de détecter un certain nombre de mécanismes biochimiques de résistance.

L'antibiogramme sera donc conçu pour permettre une réponse valable pour chaque classe de molécule.

Tableau VI : Phénotypes sauvages et phénotypes de résistance acquise aux β -lactamines

PHENOTYPE SAUVAGE			
	<i>E.coli</i> , <i>P. mirabilis</i>	<i>Klebsiella</i> <i>C. diversus</i>	<i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Morganella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i>
Ampicilline, Amoxicilline,	S	R	R
Amoxicilline + Ac. Clavulanique	S	S	R
Ticarcilline,	S	R	S
Pipéracilline, Mezlocilline	S	I	S
Mécillinam	S	I	
<i>Céphalosporines</i> :			
■ Cefalotine, Cefamandole,	S	S	R
Cefopérazone	S	S	S
■ Ceftriaxone, Céfotaxime, ceftazidim	S	S	S/R
<i>Cephamycines</i> : Céfoxitine, Cefotetan			
Moxalactam, Aztreonam	S	S	S
Imipenem	S	S	S
		Pase bas niveau	Cse bas niveau
PHENOTYPES DE RESISTANCE ACQUISE			
	Pase haut niveau	BSE	Case haut niveau
Ampicilline, Amoxicilline,	R	R	R
Amoxicilline + Ac. Clavulanique	R	R	R
Ticarcilline,	R	R	S
Pipéracilline, Mezlocilline	R	R	S
Mécillinam	R	R	S/R
<i>Céphalosporines</i> :			
■ Cefalotine, Cefamandole,	R	R	R
Cefopérazone	S	R	S
■ Ceftriaxone, Céfotaxime, ceftazidim	S	S	S/R
<i>Cephamycines</i> : Céfoxitine, Cefotetan			
Moxalactam,	S	S	S
Aztreonam	S	R	S
Imipenem	S	S	S



2ème Partie :
TRAVAIL PERSONNEL

*Ce travail a été réalisé au laboratoire de
BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE de l'hôpital A.
Le DANTEC (H.A.L.D.) de DAKAR (SENEGAL)*

II MATERIEL ET METHODES

2.1. Souches bactériennes

2.1.1. Souches à tester

Notre étude a porté sur 213 souches bactériennes isolées et identifiées selon les méthodes classiques d'isolement et d'identification au laboratoire de bactériologie – virologie de l'hôpital A. Le DANTEC (H.A.L.D.), au laboratoire de bactériologie de l'hôpital de FANN.

Ces souches proviennent des laboratoires de :

- ◆ Bactériologie – virologie H.A.L.D.
- ◆ Bactériologie FANN

Les espèces bactériennes sur lesquelles nous avons travaillé sont (tableau VII) :

- ◆ *Escherichia coli*
- ◆ *Klebsiella pneumoniae*
- ◆ *Pseudomonas aeruginosa*
- ◆ *Proteus spp*
- ◆ *Enterobacter spp*

Ces souches proviennent de produits pathologiques divers (tableau VIII)

- ◆ *Urines*
- ◆ *L.C.R.,*
- ◆ *Hémoculture*
- ◆ *Pus chirurgicaux.*
- ◆ *Liquides articulaires,*
- ◆ *Liquides pleuraux..*

Ces souches ont été isolées entre 1996 et 1998

Toutes les souches testées ont été conservées à -70°C dans des cryotubes (NUNC) contenant du Bouillon Cœur Cerveille (BCC) additionné de 15% de glycérol en trois exemplaires sur trois portoirs différents.

2.1.2 Souches de référence

L'utilisation des souches de référence permet de vérifier la conformité des résultats du test.

Les souches de référence recommandées par le fabricant (AB Biodisk, Sölna, Sweden) sont les suivantes :

- ◆ *Escherichia coli* ATCC 35218
- ◆ *Escherichia coli* ATCC 25922
- ◆ *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25922

2.2. Matériel et réactifs

2.2.1. Réidentification des souches bactériennes

L'isolement des germes bactériens a été effectuée sur gélose ordinaire ou enrichie selon le germe.

Pour la réidentification des germes nous avons utilisé les méthodes d'identification en micro plaque mises au point au laboratoire de bactériologie – virologie de l'H.A.L.D.

2.2.2. Matériel pour le E-test

★ Matériel

- Bandes de E-test®,
- Applicateur de E-test®,
- Paquet d'insertion des bandes,
- Boîtes de pétri de 150 mm et 90 mm de diamètre,
- Paire de ciseaux,
- Ecouillons stériles,
- Tubes à essai stériles,
- Spectrophotomètre,
- Guide technique pour E-test®,
- Normes NCCLS et indications M 100 – S,

Tableau VII : Effectif des souches bactériennes

Espèces bactériennes	Nombre	Pourcentage
<i>Enterobacter spp</i>	20	9.41%
<i>Klebsiella. pneumoniae</i>	62	29.10 %
<i>Escherichia. coli</i>	70	32.86%
<i>Proteus mirabilis</i>	12	5.63%
<i>Pseudomonas. aeruginosa</i>	49	23.00%
TOTAL	213	100%

***Réactifs**

Eau physiologique,
Milieu : Müller Hinton
Echelle Mc Farland (0,5)

2.2.3. Détection des β -lactamases

a)- Méthode à la "céfinase" (Biomérieux)

***Matériel**

Lames porte objet,
Pipettes Pasteur.

***Réactifs**

Disque de nitrocéfine,
Eau physiologique.

2.2.4. Matériel pour la conservation

Cryotubes type NUNC® pour la conservation.
BCC additionné de 15% de glycérol
Lait écrémé à 10%
Sérum de veau foetal
Gélose au sang cuit en boîte ou en tube avec une pente

2.2.5. Matériel pour l'analyse des résultats

L'analyse des résultats a été effectuée par le logiciel WHONET IV.

Le WHONET est une série de programmes informatiques qui facilite la gestion des résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques de germes bactériens. Des programmes d'analyse utilisant ces données aident à la meilleure compréhension de l'épidémiologie des résistances aux antibiotiques et le développement de pratiques de prescription rationnelles et procédures de contrôle des infections. Ces données pourront être employées à un niveau local et pourront aider les laboratoires dans la sélection des antibiotiques en reconnaissant et en soulevant des problèmes de résistance au plan local et en identifiant des problèmes de contrôle de qualité.

Le but du programme WHONET est l'établissement de réseaux nationaux et internationaux de surveillance continue de la résistance sur une échelle assez large.

2.3. Matériel et réactifs

2.3.1. Méthodes de détermination de la sensibilité par E-test®

- Sortir les paquets de bandes et les tubes de rangement du freezer (-20°C) et laisser les bandes à la température ambiante,
- Lire la notice intérieure.

2.3.1.1 Préparation de l'inoculum

- Utiliser des colonies viables pour préparer l'inoculum,
- Disposer de colonies viables ; obtenues en faisant une suspension d'une colonie dans un bouillon nutritif, incubé à 37°C pendant 4 heures.
- Ajuster la turbidité de la suspension à 0,5 Mc Farland en déterminant la D.O. au spectrophotomètre comparativement à celle du témoin.

2.3.1.2. Inoculation

La méthode d'ensemencement du milieu préconisée par le NCCLS est la méthode par écouvillonnage ou méthode KIRBY - BAUER.

Ensemencer sur des boîtes de pétri contenant de la gélose d'une épaisseur de 4 ± 0.5 mm.

S'assurer que la surface gélose est bien sèche avant de procéder à l'écouvillonnage.

Plonger un écouvillon dans l'inoculum, bien essorer l'écouvillon sur les bords du tube, écouvillonner entièrement la surface de la gélose dans trois directions différentes .

Laisser sécher à la température ambiante environ une quinzaine de minutes.

2.3.1.3. Application des bandes

Il faut s'assurer que la surface de la gélose ensemencer est entièrement sèche. Avec l'applicateur, déposer la bande de E-test sur la gélose.

Il faut toujours appliquer la bande en mettant l'échelle de la CMI face à l'ouverture de la boîte. Il ne faut pas la mettre à l'envers.

Assurer un bon contact entre la bande et la gélose en appuyant sur la bande en partant de la base.

Il ne faut jamais déplacer la bande après application, car l'antibiotique diffuse immédiatement après contact dans la gélose.

2.3.1.4. Incubation

L'incubation se fait à 37° pendant 18-24 h .

2.3.1.5. Lecture

les boîtes sont lues après la période d'incubation recommandée, à condition d'avoir une croissance significative à la surface de la gélose et que l'ellipse d'inhibition soit clairement visible.

La C.M.I. est lue au point d'intersection de l'ellipse et de la bande. La lecture ne présente pas de difficulté lorsque la zone d'inhibition est parfaitement définie et symétrique. Dans les autres cas, une interprétation est nécessaire :

- L'observation d'un décrochage ou "dip" dans la zone de lecture impose de lire la CMI en extrapolant la courbe de l'ellipse.
- La présence de colonies "squatter" doit être analysée ; il peut s'agir d'une résistance hétérogène , de l'émergence de mutants résistants ou de mélanges bactériens.
- L'existence d'une hémolyse sur gélose au sang peut rendre délicat l'estimation de la CMI et ne doit pas interférer avec la lecture .
- La présence d'une croissance bactérienne en ligne le long de la bandelette n'a pas de signification bactériologique et est certainement due à la gélose insuffisamment séchée avant le dépôt de la bandelette.
- Les points d'intersection sur bandelette peuvent être asymétriques ; la CMI correspond à la concentration la plus haute lue sur la règle.

Dans tous les cas les souches de référence doivent être étudiées en parallèle comme contrôle de qualité afin de valider le test et aussi d'éviter les erreurs. Ils faut lire en premier les résultats des souches de référence.

2.3.1.6 Contrôle de qualité

Outre l'utilisation des souches de référence pour valider le test, les contrôles de qualité doivent s'effectuer à tous les niveaux :

➤ *Les souches de référence*

Un certain nombre de règles doivent être respectées ;

- ★ utiliser des souches de référence sûres type ATCC
- ★ entretenir correctement les souches de contrôle de qualité ; pour cela les conserver selon deux méthodes, soit en stock de culture pour l'utilisation fréquente des souches, soit à 70°C dans des cryotubes pour une conservation longue durée. Quarante exemplaires sont établis pour chaque souche de contrôle répartis sur deux portoirs différents, conserver à 70°C (freezer).

➤ *Milieux et réactifs*

Pour assurer une bonne qualité des résultats il faut :

- ★ vérifier les dates de péremption des milieux et réactifs.
- ★ un stock correcte des milieux de culture, des bandes de E-test avec un relevé quotidien de la température du freezer et du frigo.

* une manipulation correcte avec respect de la démarche du protocole établi.

* une sélection correcte de la terminaison en pointe de la CMI.

* un contrôle de la gélose, c' est à dire ;

** de la profondeur.

** de la capacité de croissance supportée.

** de la présence d'antagonistes tels la thymidine, la thymine et des ions.

2.3.2. Méthodes de détection des β -lactamases :

2.3.2.1. Méthode à la céfinase

Principe:

C'est une méthode chromogénique. Le principe repose sur le changement de couleur de certaines céphalosporines (Nitrocéfine et Padac) en solution aqueuse lorsque les liaisons β -lactames sont rompues par l'action des β -lactamases.

b) Technique

On utilise des disques imprégnés à la nitrocéfine + BCP (disque de céfinase). ces disques sont imbibés d'eau physiologique, puis on y dépose une anse de colonie grâce à une pipette Pasteur.

Si la souche produit une β -lactamase, le disque se colore en rouge.

C'est une méthode très sensible pouvant même détecter d'autres enzymes n'intervenant pas dans la résistance bactérienne.

III- RESULTATS.

Notre étude a porté au total sur 213 isolats bactériens (provenant de divers prélèvements) dont

- 70 *Escherichia coli* ,
- 49 *Pseudomonase aeruginosa* ,
- 62 *Klebsiella pneumoniae*
- 20 *Enterobacter spp*
- 12 Proteus.

Un ensemble d'antibiotiques a été testé sur ces différentes espèces.

La recherche de bêtalactamases a été effectuée sur toutes les souches.

3-1- RESULTATS GLOBAUX

3-1-1- Résultats de la sensibilité aux bêtalactamines

Pour chaque espèce, les résultats des CMI sont répertoriés dans les tableaux. La distribution des souches testées en fonction des CMI est représentée sous forme d'histogramme.

Escherichia coli (Tableau X, figures 12 à 17).

Escherichia coli présente une forte résistance à l'amoxicilline (68%), cette résistance s'accompagne d'une résistance à la Pipéracilline (54%) et à la Céfaloline (62%).

La restauration de la sensibilité par l'association Amoxicilline – Acide clavulanique n'est obtenue que dans la moitié des cas (54%) et avec des CMI élevées CMI₅₀ = 8 µg/ml CMI₉₀=24g/ml supérieures au seuil de sensibilité (8 µg/ml). La Céfotaxime a une meilleure activité avec 96% de souches sensibles avec des CMI basses CMI₅₀ = 0,064 µg/ml CMI₉₀ = 0,038 µg/ml. La Céfoxitine a inhibé 94% des souches avec une CMI₅₀ faible (2µg/ml).

❖ *Klebsiella – pneumoniae* (Tableau XI, figures 18 à 23).

Forte résistance de cet espèce à l'Amoxicilline, à la Pipéracilline, à la Céfaloline ainsi qu'au Mécillinam.

La Céfoxitine et la Céfotaxime présentent une bonne activité avec des sensibilités respectives de 84% et 70%.

❖ *Proteus mirabilis* (Tableau XII, figures 24 à 29).

58% des souches testées sont sensibles à l'Amoxicilline. L'Association à l'acide clavulanique augmente la sensibilité (80%) avec des CMI relativement basses.

La Pipéracilline conserve une bonne activité (83%) mais les CMI restent élevées.

Les céphalosporines présentent une bonne activité. La Céfoxitine présente la meilleure avec 100% de sensibilité ceci avec des CMI très bas CMI50 = 3µg/ml CMI90 = 4µg/ml.

CMI inférieures au seuil de sensibilité (8 µg/ml).

❖ *Pseudomonas. aeruginosa* (Tableau XIII, figures 30 à 36).

La Ticarcilline a inhibé 47% des souches testées. L'Association avec l'acide clavulanique a améliorée la sensibilité (59%) mais avec des CMI élevées.

La Pipéracilline, l'Aztreonam, Imipénème, ont donné respectivement des taux de sensibilité de 59% - 58% - 77%.

La Céfotaxime et la Céfépime ont donné des taux de sensibilité de 92%, 83%. Avec des CMI basses inférieures au seuil de sensibilité (8µg/ml).

❖ *Enterobacter spp.* (Tableau XIV, figures 37 à 42).

95% des souches testées résistent à l'Amoxicilline. L'Association avec l'acide clavulanique améliore peu la sensibilité (25%).

Cette résistance s'accompagne d'une résistance à la Céfalotine et au Mécillinam.

La Pipéracilline présente 55% d'activité avec des CMI élevées.

La céfoxitine présente une mauvaise activité ;seulement 40% des souches testées sont sensibles.

Seule la Céfotaxime conserve une bonne activité avec cependant une CMI90 élevée.

3-1-2- Résultats de la sensibilité aux autres antibiotiques testés.

Escherichia Coli (Tableau X, figures 43 à 47).

Les Aminosides : présentent une très bonne activité.

L'Amikacine et la Gentamicine ont donné des taux respectifs de 100% et 91% avec des CMI très basses

CMI50 = 1,5 µg/ml CMI90 = 2 µg/ml (AMK)= 2µg/ml au seuil de sensibilité (16 *g/ml)

CMI50 = 0,75 µg/ml CMI 90 = 3 µg/ml (GEN)

Elles sont par ailleurs inférieures au seuil de sensibilité (16µg/ml) (4*g/ml).

Les Quinolones : l'Acide nalidixique et la Ciprofloxacine.

Toutes deux ont une très bonne activité. Le Cotrimoxazole donne une résistance de 55%.

Klebsiella pneumoniae (Tableau XI, figures 48 à 52) .

Les Quinolones présentent une très bonne activité. La Ciprofloxacine a inhibé 95% des souches. Cependant une résistance de 33% apparaît avec l'acide Nalidixique.

Aminosides : La résistance à l' Amikacine est nulle. Elle présente des CMI faibles
CMI50 = 2µg/ml

CMI90= 8 µg/ml inférieure au seuil de sensibilité (16 µg/ml).

La Gentamicine conserve une assez bonne activité avec une sensibilité de 61% mais avec une CMI90 (48 µg/ml) élevée

63% des souches testées résistent à l'association Triméthoprime – sulfaméthoxazole.

Tableau X : Profil de Sensibilité des souches d'*Escherichia coli*

Code	Nom	Val. critiques		Nombre						CSM	
				Isolats	18	31	43	MIC50	MIC90	MEAN	RANGE
AMX	AMOXICILLIN			71	68	3	30	256	256	70.29	.5-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	71	7	39	54	8	24	8.80	1-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	71	62	27	11	48	256	54.27	.75-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	71	3	1	96	.064	.38	0.17	.016-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	71	4	1	94	2	8	2.96	1-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	69	9	0	91	.75	3	1.00	.047-256
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	71	0	0	100	1.5	2	1.70	.75-6
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	69	54	9	38	256	256	35.04	.38-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	71	4	1	94	.023	.125	0.03	.004-32
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	22	9	5	86	12	24	10.71	2-256
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	69	55	0	45	32	32	2.88	.031-32

Tableau XI : Profil de Sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae*

Code	Nom	Val. critiques		Nombre						CSM	
				Isolats	18	31	43	MIC50	MIC90	MEAN	RANGE
AMX	AMOXICILLIN			62	97	2	2	256	256	206.44	.5-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	60	20	27	53	8	128	10.54	2-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	62	56	8	35	48	256	42.80	.75-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	60	8	22	70	.25	32	0.99	.047-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	62	16	0	84	3	256	6.39	1-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	62	35	3	61	1.5	48	2.97	.094-256
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	62	0	5	95	2	8	2.50	.75-32
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	62	56	15	29	256	256	63.97	.33-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	62	5	0	95	.047	.19	0.06	.012-32
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	18	33	0	67	12	256	17.86	3-256
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	62	63	0	37	32	32	5.18	.023-32

Proteus mirabilis (Tableau XII, figures 53 à 57).

Les Aminosides : La Gentamicine et l'Amikacine ont inhibé respectivement 75% et 100% des souches testées avec des CMI basses pour l'Amikacine CMI₉₀ = 2 µg/ml inférieures au seuil de sensibilité (16 µg/ml).

Les Quinolones : Toutes les souches ont été inhibé par la Ciprofloxacine alors que toutes résistent à l'acide Nalidixique.

Proteus mirabilis présente une très forte résistance à l'association Triméthoprim - sulfaméthoxazole.

Pseudomonas aeruginosa (Tableau XIII, figures 58 à 60).

La gentamicine et l'Amikacine ont inhibé respectivement 86% et 96% avec CMI₉₀ relativement élevées.

Enterobacter spp. (Tableau XIV, figures 61 à 65).

Les Aminosides : La Gentamicine et l'Amikacine inhibent respectivement 75%, 95% des souches. Mais seule l'Amikacine présente des CMI faibles CMI₉₀ = 6 µg/ml.

Les Quinolones : ont une totale activité sur les souches d'Entérobacter, avec des CMI basses.

L'Association Triméthoprim- sulfaméthoxazole présentent une activité moindre (60%) avec une CMI₉₀ très élevée (32µg/ml).

Tableau XII : Profil de Sensibilité des souches de *Proteus mirabilis*

Code ATB	Nom ATB	Valeurs		Nombre					Sens		RANGE
		S<=8	R>=32	Isolats	%	%	%	MIC50	MIC90	MEAN	
AMX	AMOXICILLIN			12	42	0	58	1.5	256	11.05	1-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	10	10	10	80	1.5	12	3.71	1-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	12	42	0	58	8	256	20.07	4-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	10	10	0	90	.023	.38	0.08	.016-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	12	0	0	100	3	4	3.46	2-8
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	12	17	8	75	1	16	2.11	.38-256
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	12	0	0	100	2	2	1.97	1.5-4
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	12	17	0	83	1.5	256	2.57	.25-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	12	0	0	100	.032	.047	0.04	.023-.5
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	2	100	0	0	64	256	128.00	64-256
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	12	75	0	25	32	32	9.63	.19-32

Tableau :XIII Profil de Sensibilité des souches de *Pseudomonas aeruginosa*

Code ATB	Nom ATB	Valeurs		Nombre					Sens		RANGE
		S<=8	R>=32	Isolats	%	%	%	MIC50	MIC90	MEAN	
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	49	0	4	96	3	12	3.36	.19-48
ATM	AZTREONAM	S<=8	R>=32	48	15	27	58	6	128	5.29	.016-256
FEP	CEFEPIME	S<=8	R>=32	48	0	17	83	3	12	2.64	.064-16
CAZ	CEFTAZIDIME	S<=8	R>=32	49	4	4	92	3	8	2.80	.25-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	42	5	2	93	.25	1	0.28	.031-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	49	6	8	86	3	8	2.67	.19-256
IMP	IMIPENEM	S<=4	R>=16	48	17	6	77	3	32	3.76	.38-256
PIP	PIPERACILLIN	S<=64	R>=128	49	41	0	59	24	256	42.43	1.5-256
TIC	TICARCILLIN	S<=64	R>=128	49	47	4	49	96	256	62.75	1-256
TIM	TICARCILLIN/CLA	S<=64	R>=128	49	33	8	59	64	256	40.57	1.5-256

Tableau XIV Profil de Sensibilité des souches d'*Enterobacter spp*

Code ATC	Nom ATC	Val. critiques		Nombre Isolats	Sens.						
					12	21	32	MIC50	MIC90	GMN	R _{95%}
AMX	AMOXICILLIN			20	95	0	5	256	256	175.89	3-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	20	65	10	25	64	256	33.97	2-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	20	85	0	15	256	256	120.13	2-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	20	25	5	70	.38	256	1.47	.047-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	20	55	5	40	256	256	36.14	2-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	20	20	5	75	.38	128	1.18	.064-256
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	20	0	5	95	1.5	6	1.89	.5-24
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	20	40	5	55	12	256	25.55	1-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	20	0	0	100	.064	.25	0.07	.016-1
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	1	0	0	100	8	8	8.00	8-8
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	20	40	0	60	.25	32	1.18	.094-32

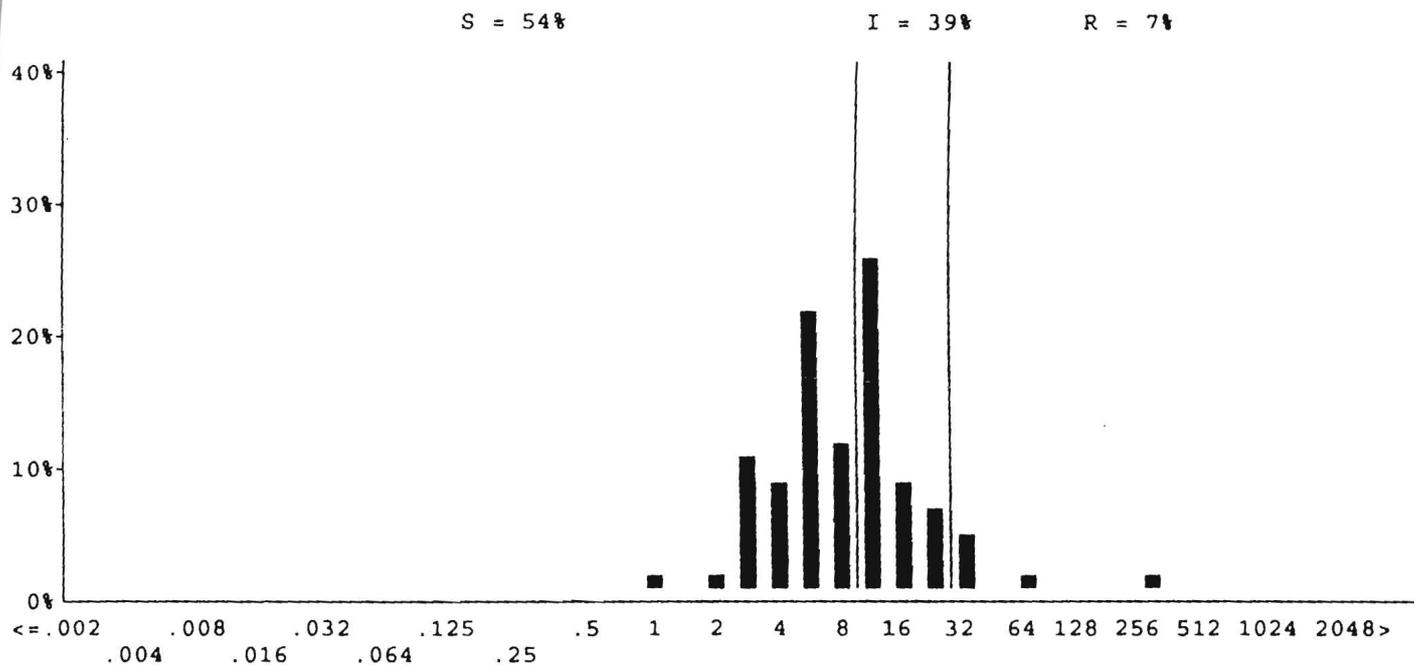


Figure 12 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à l'association amoxicilline-acide clavulanique.

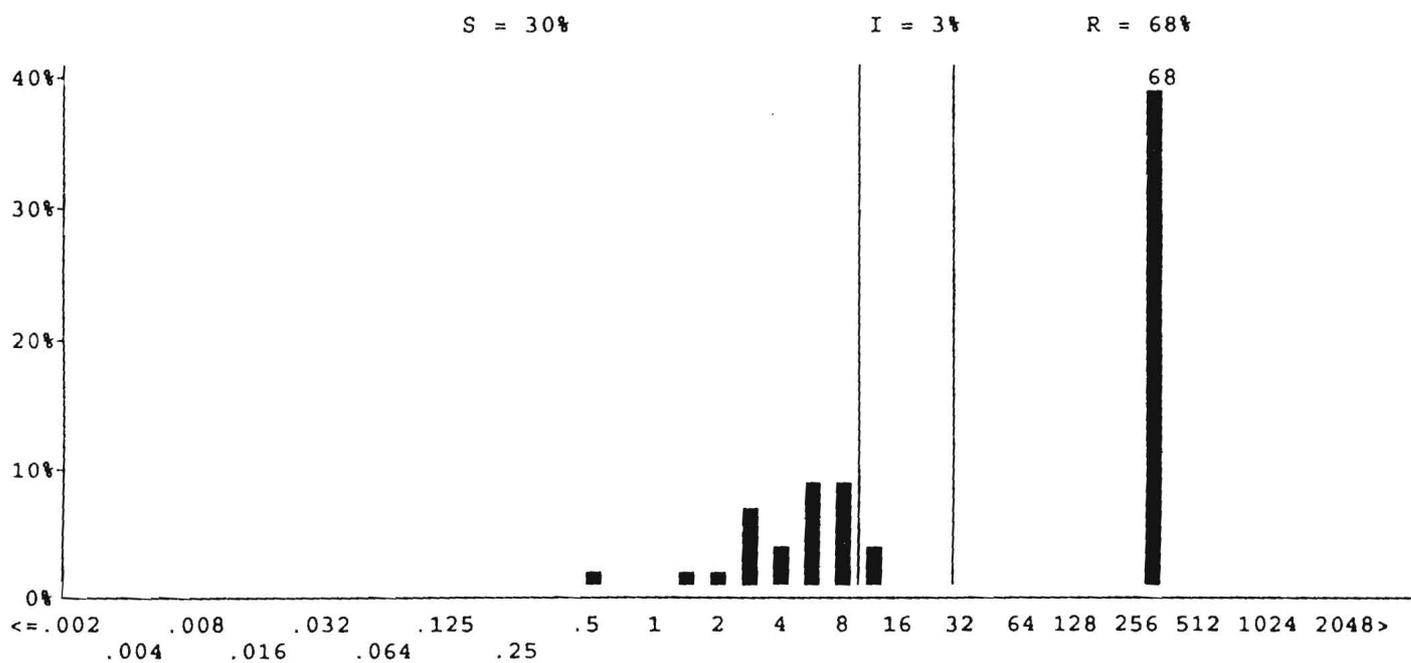


Figure 13 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à l'amoxicilline

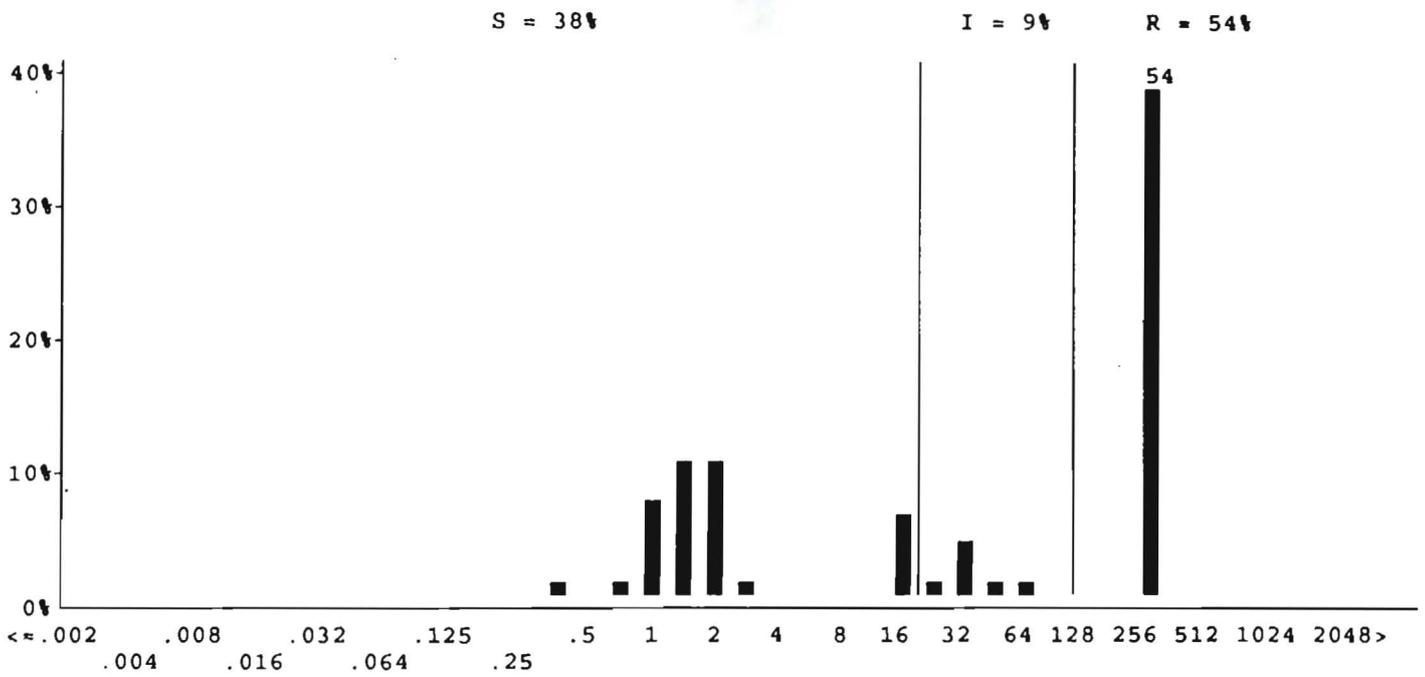


Figure 14 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à la piperacilline

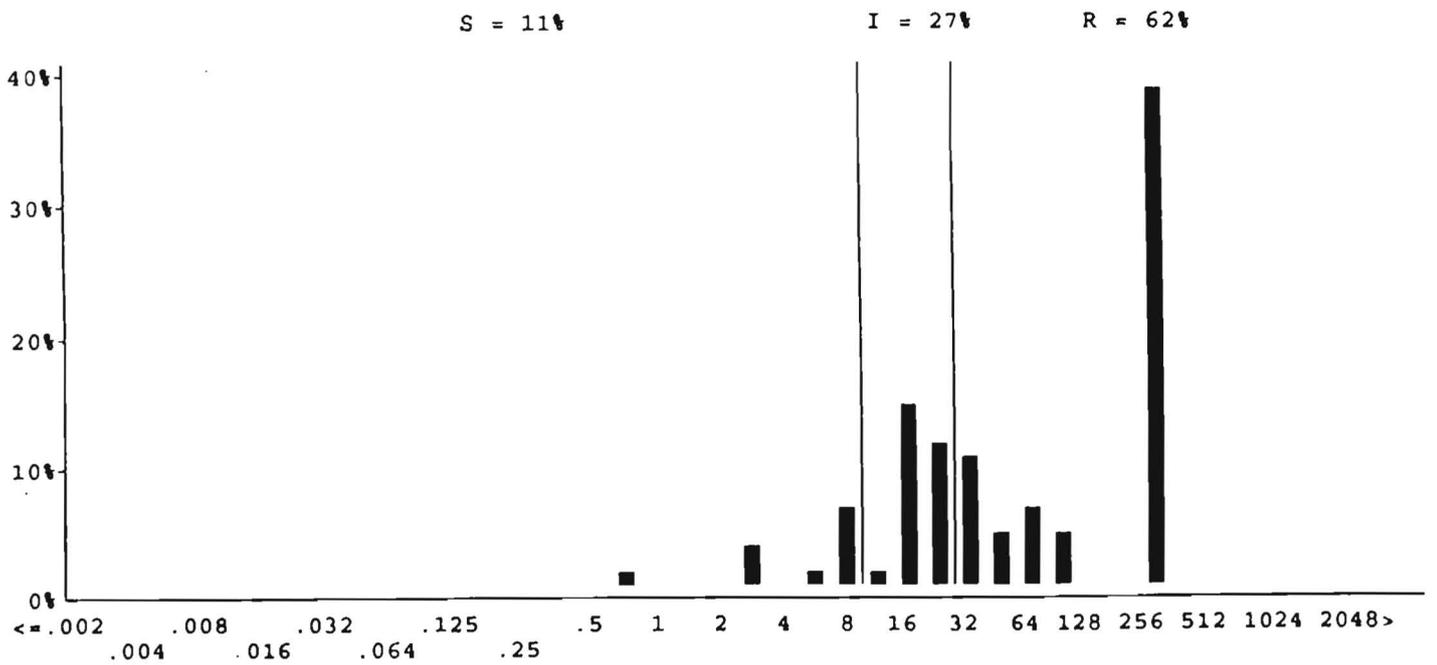
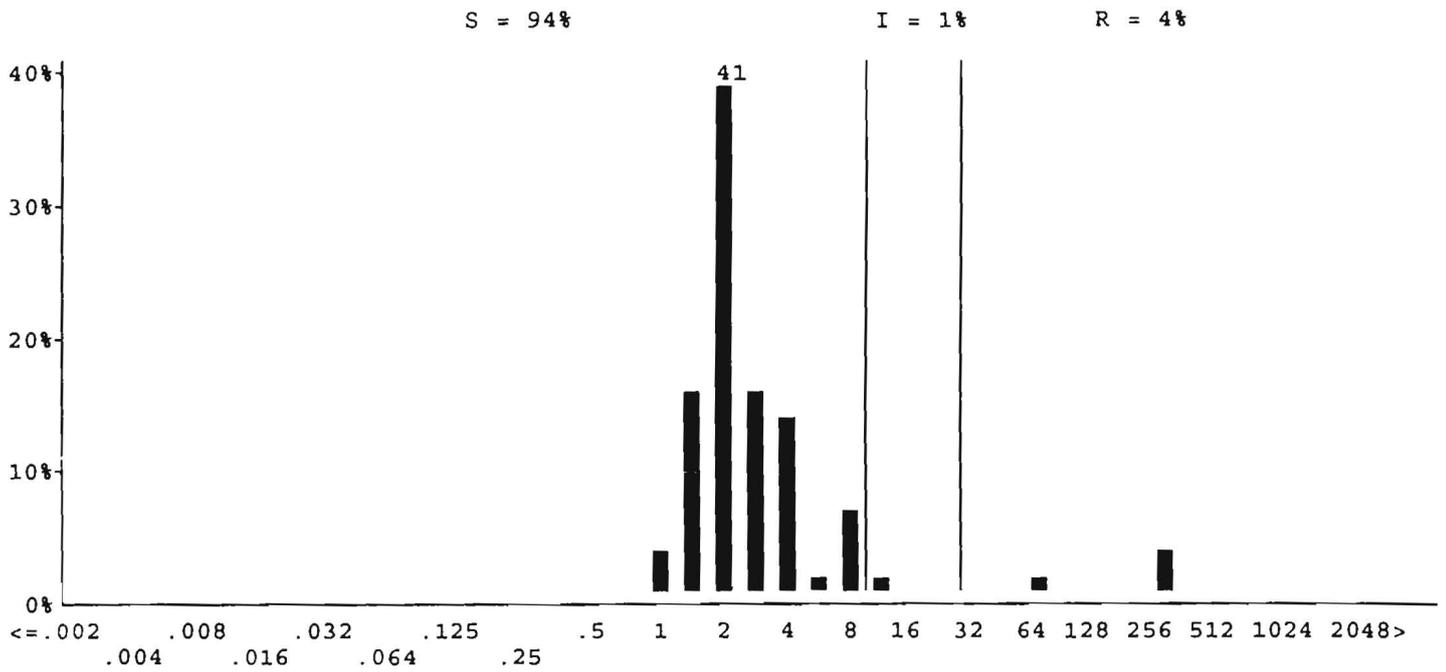
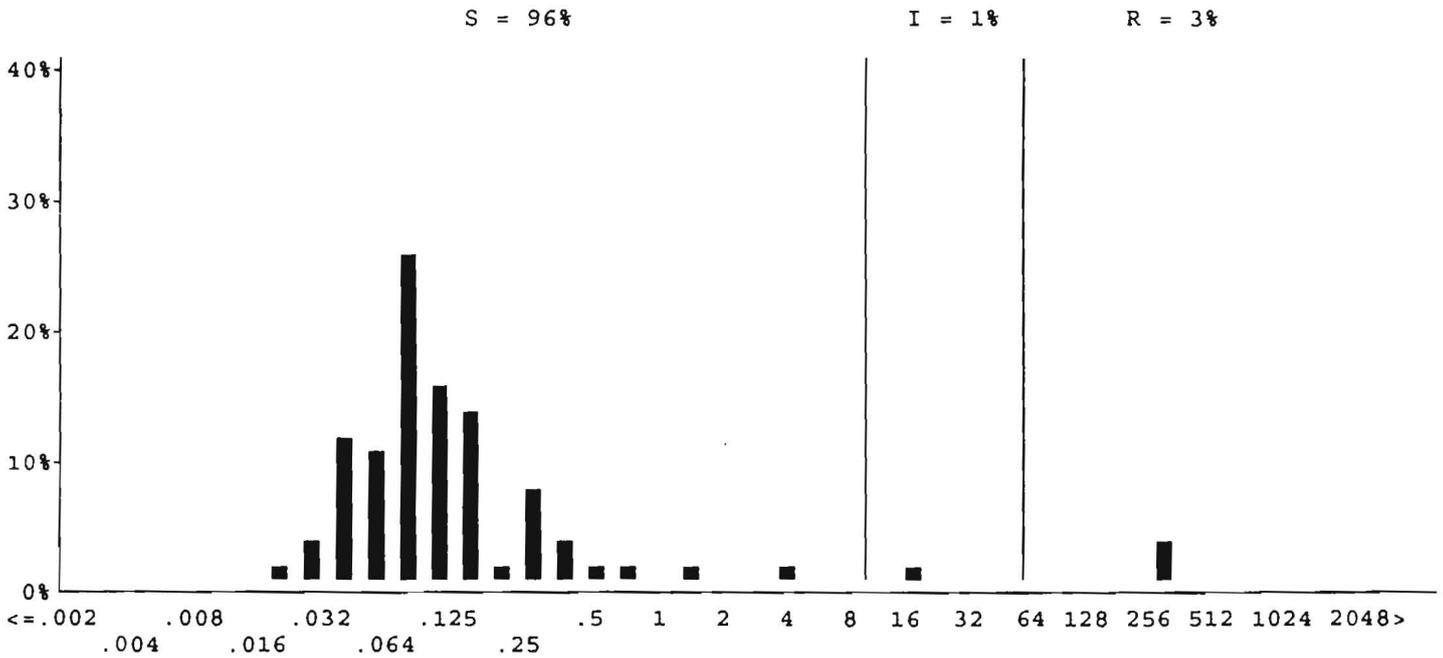


Figure 15 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à la cefalotine



. Figure 16 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à la cefoxitine



. Figure 17 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à la cefotaxime.

HISTOGRAM = AMOXICILLIN

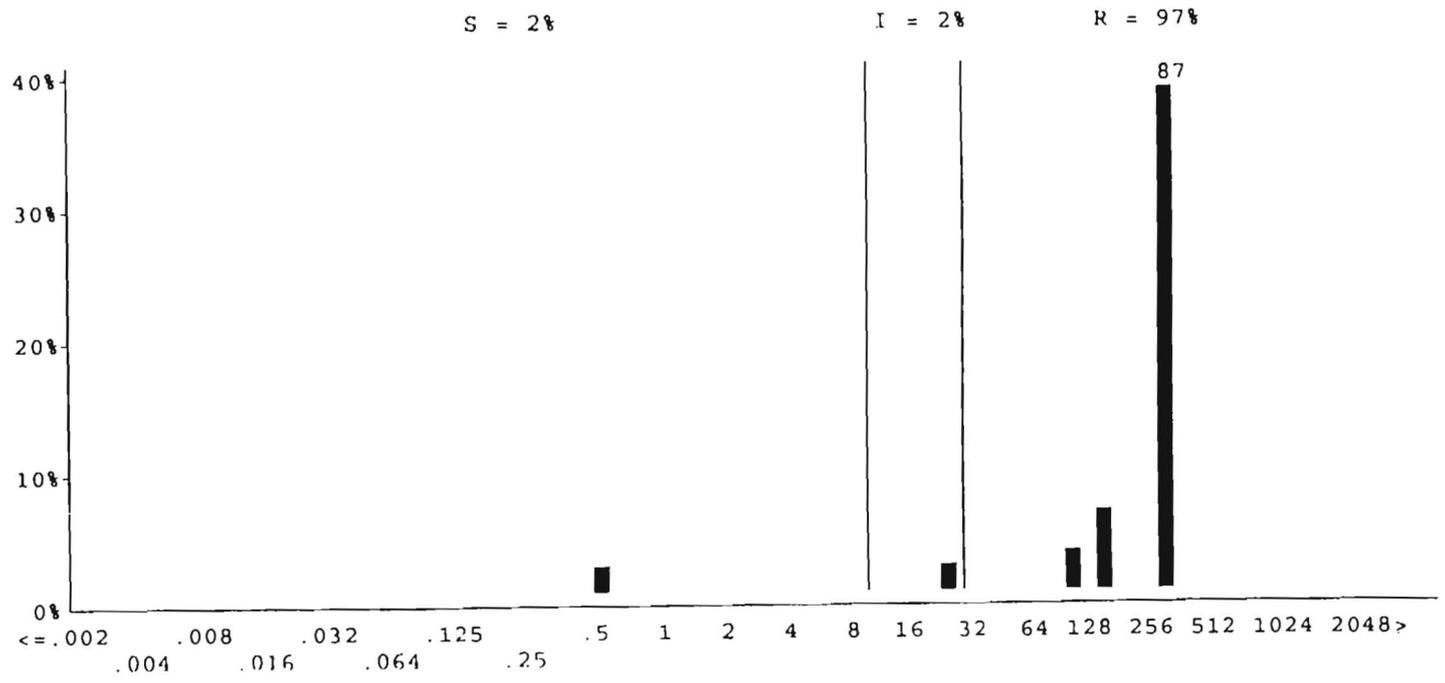


Figure 18 : profil de sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* à l'amoxicilline

HISTOGRAM = AMOXICILLIN/CLAVULANIC ACID

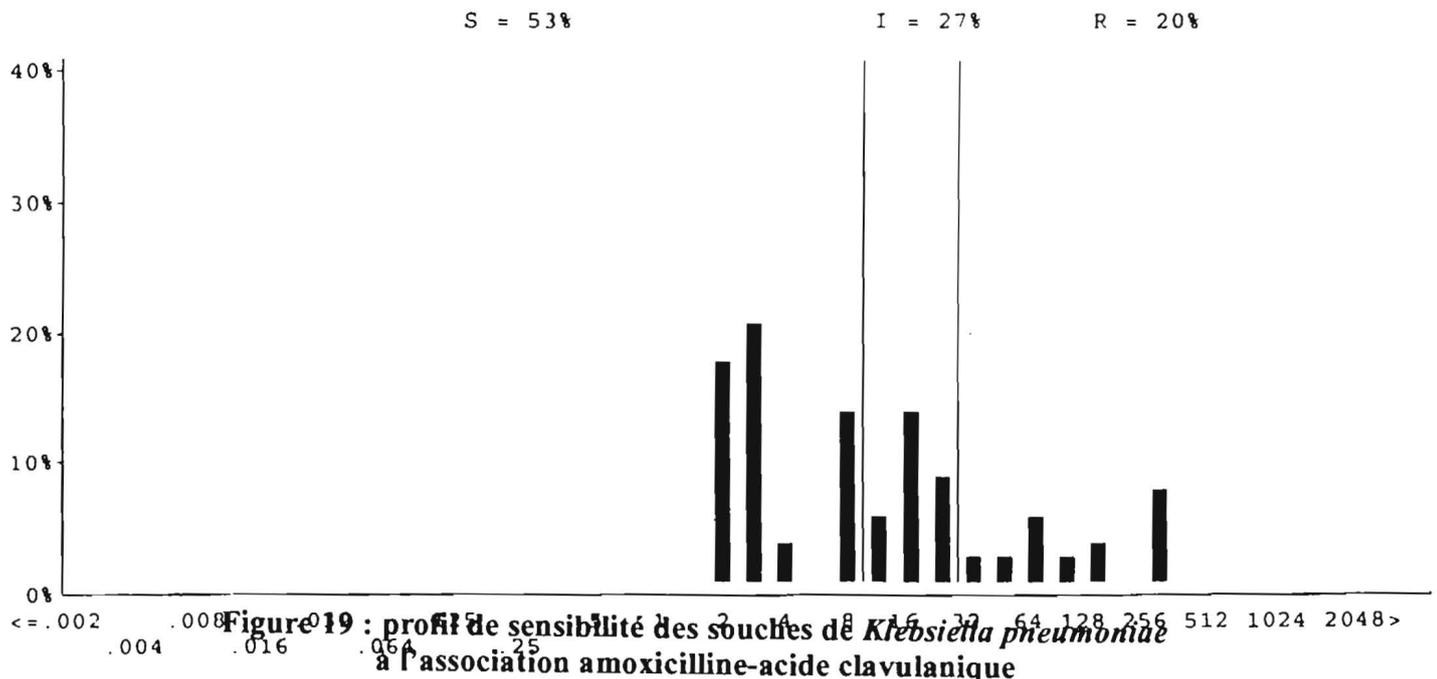
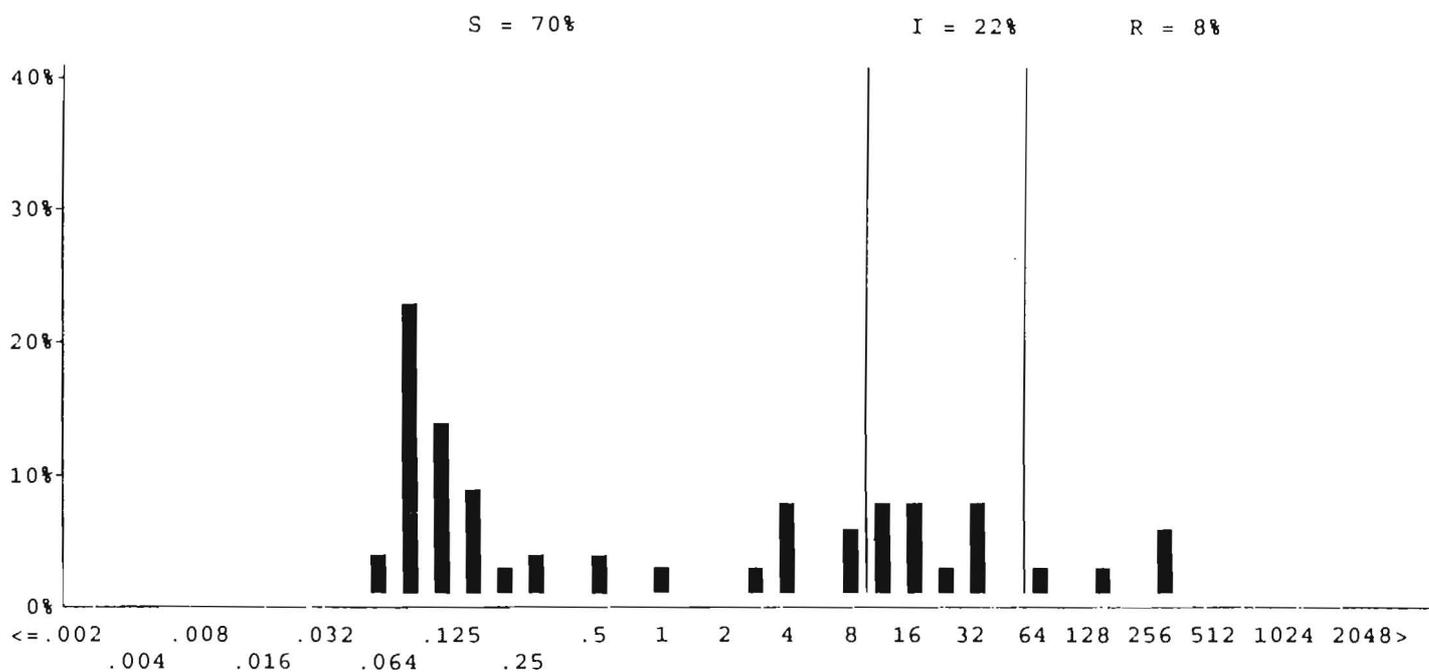
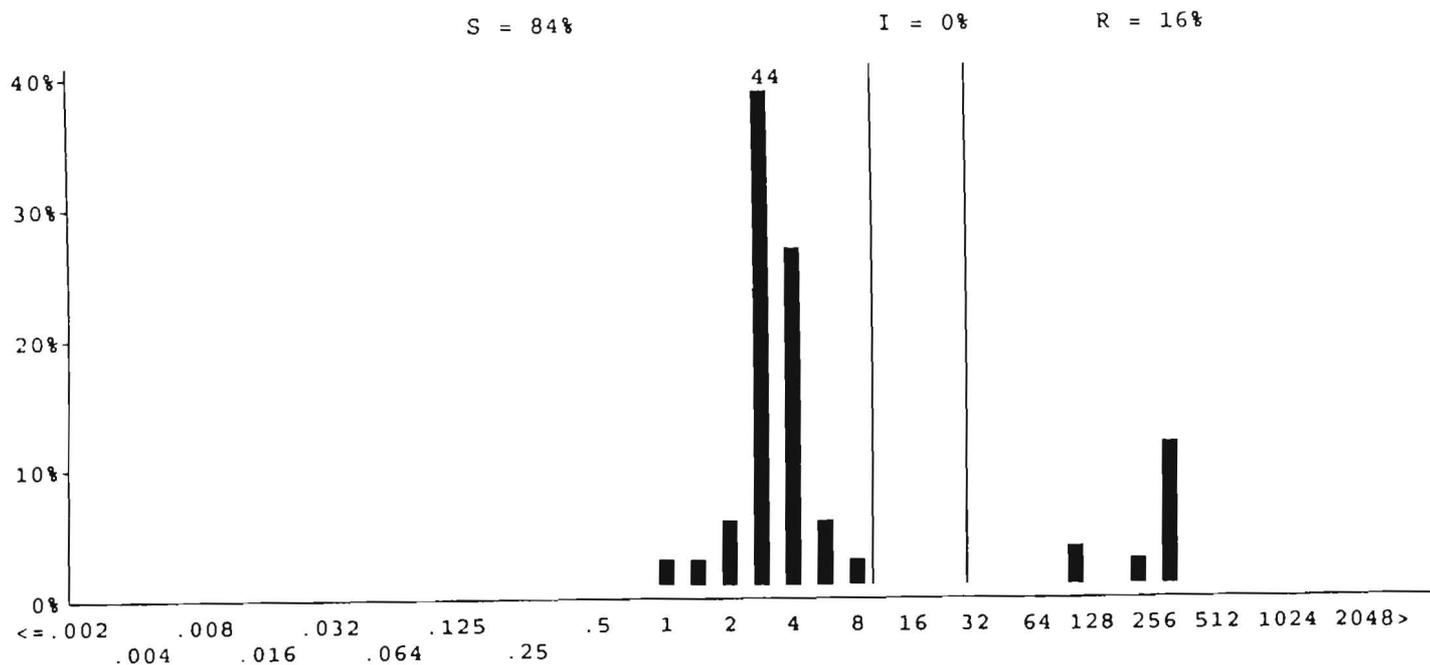


Figure 19 : profil de sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* à l'association amoxicilline-acide clavulanique



. Figure 22 : profil de sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* à la cefotaxime



. Figure 23 : profil de sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* à la ceftaxime

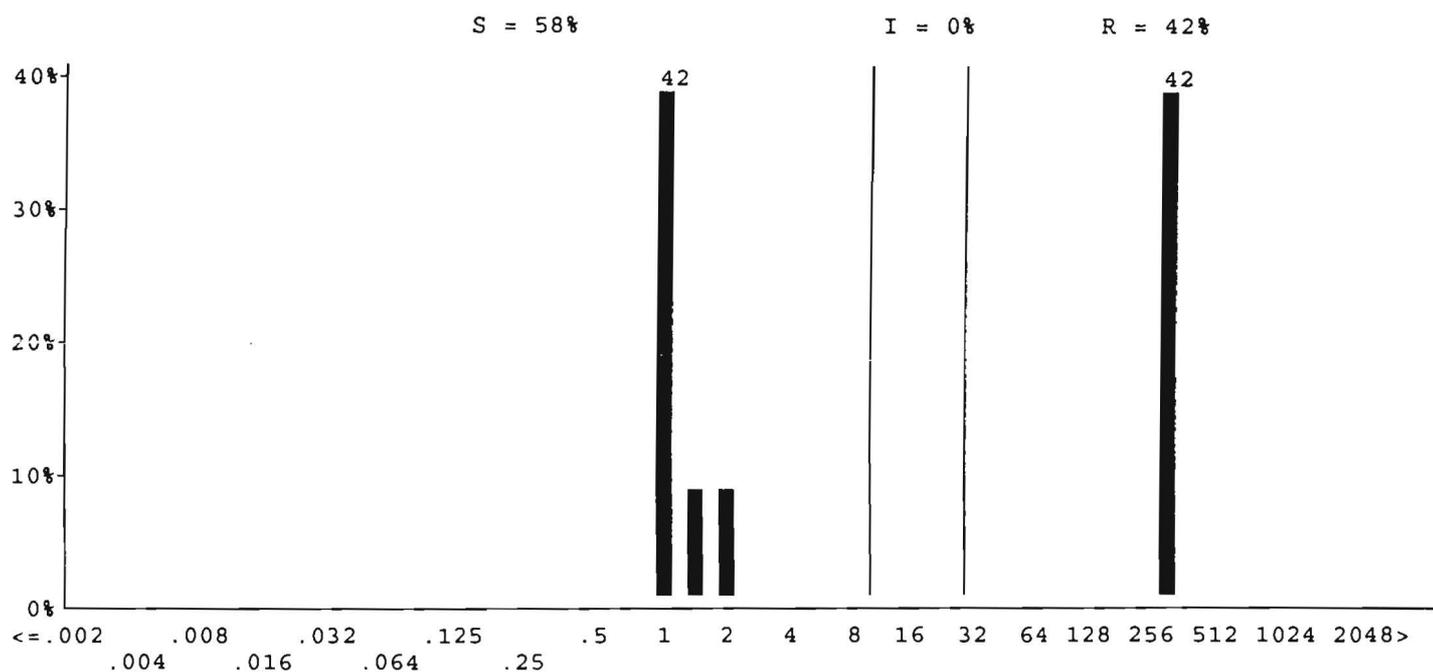


Figure 24 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à l'amoxicilline

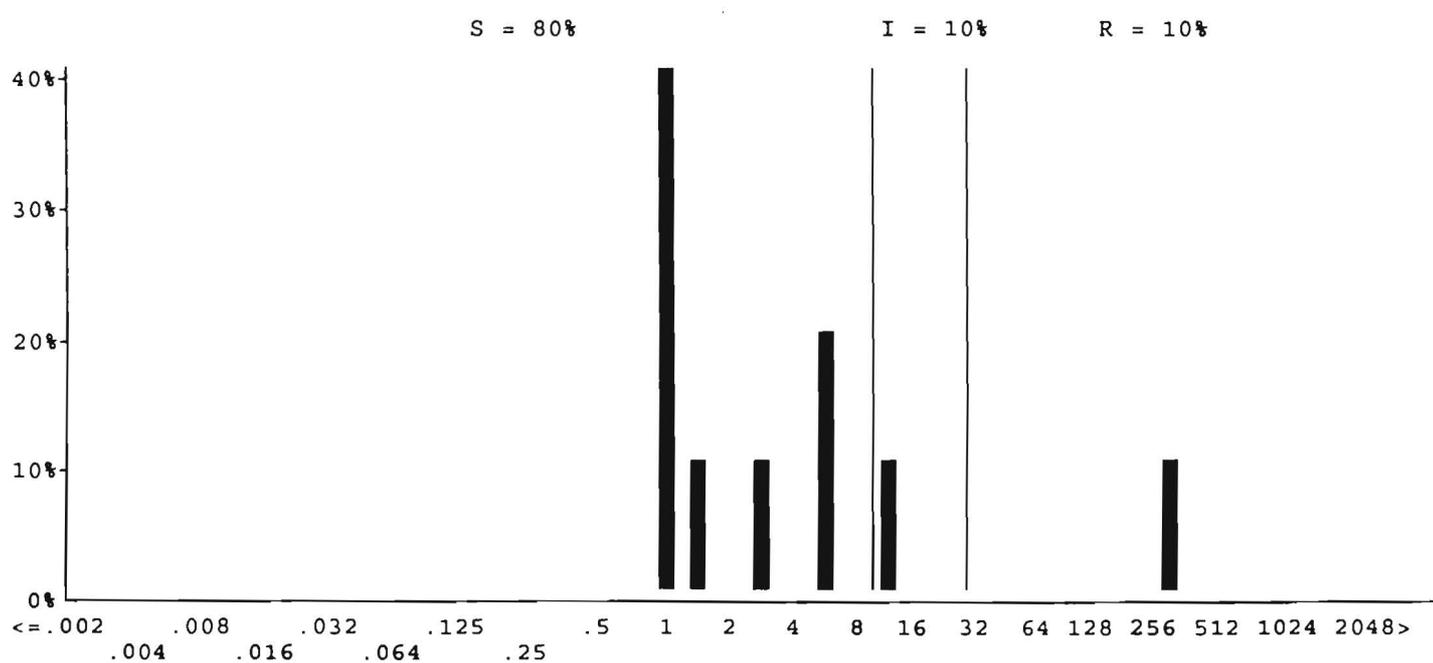


Figure 25 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à l'association amoxicilline-acide clavulanique

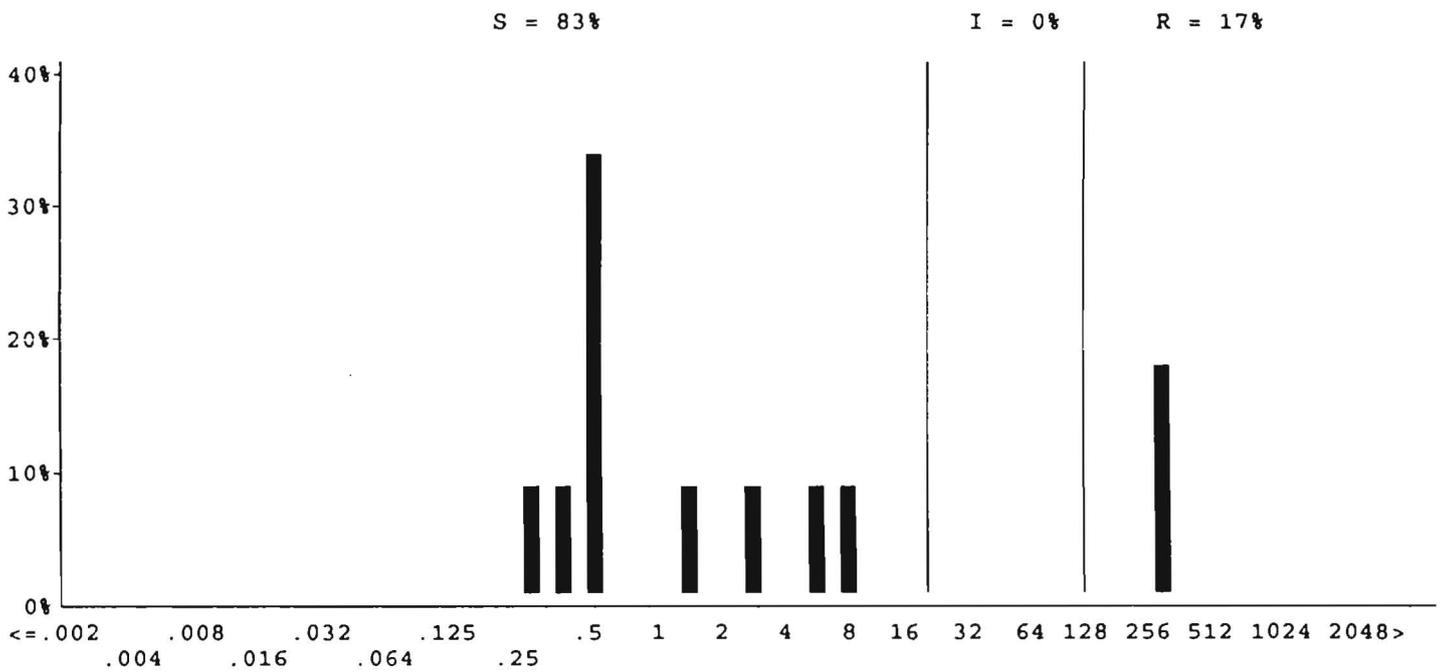


Figure 26 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à la piperacilline

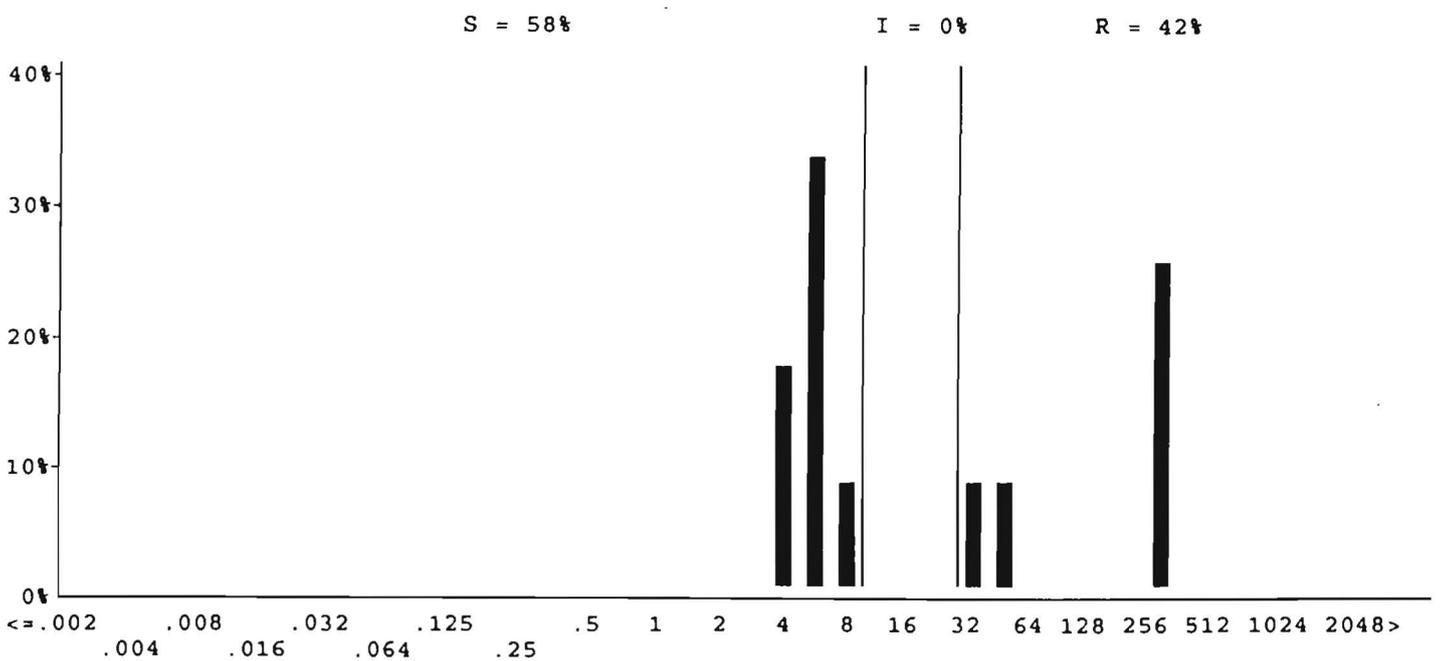


Figure 27 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à la cefalotine

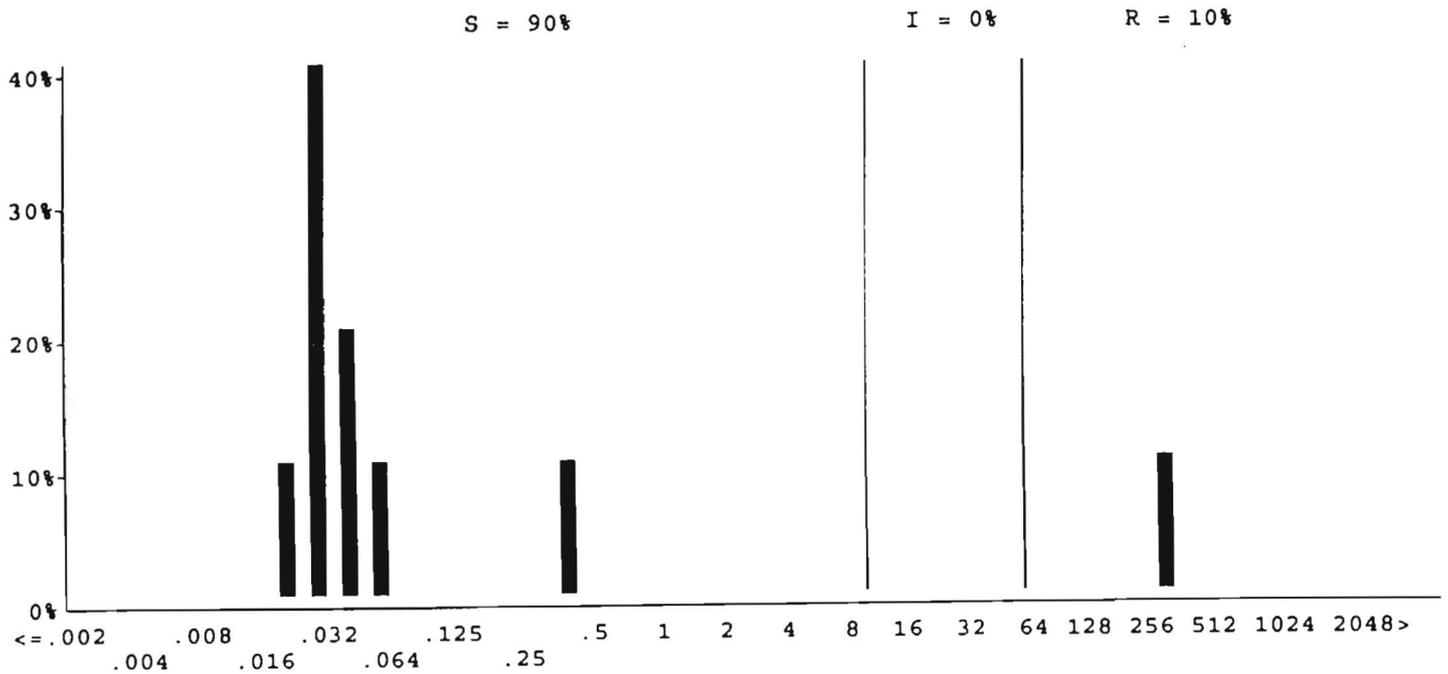


Figure 28 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à la cefotaxime

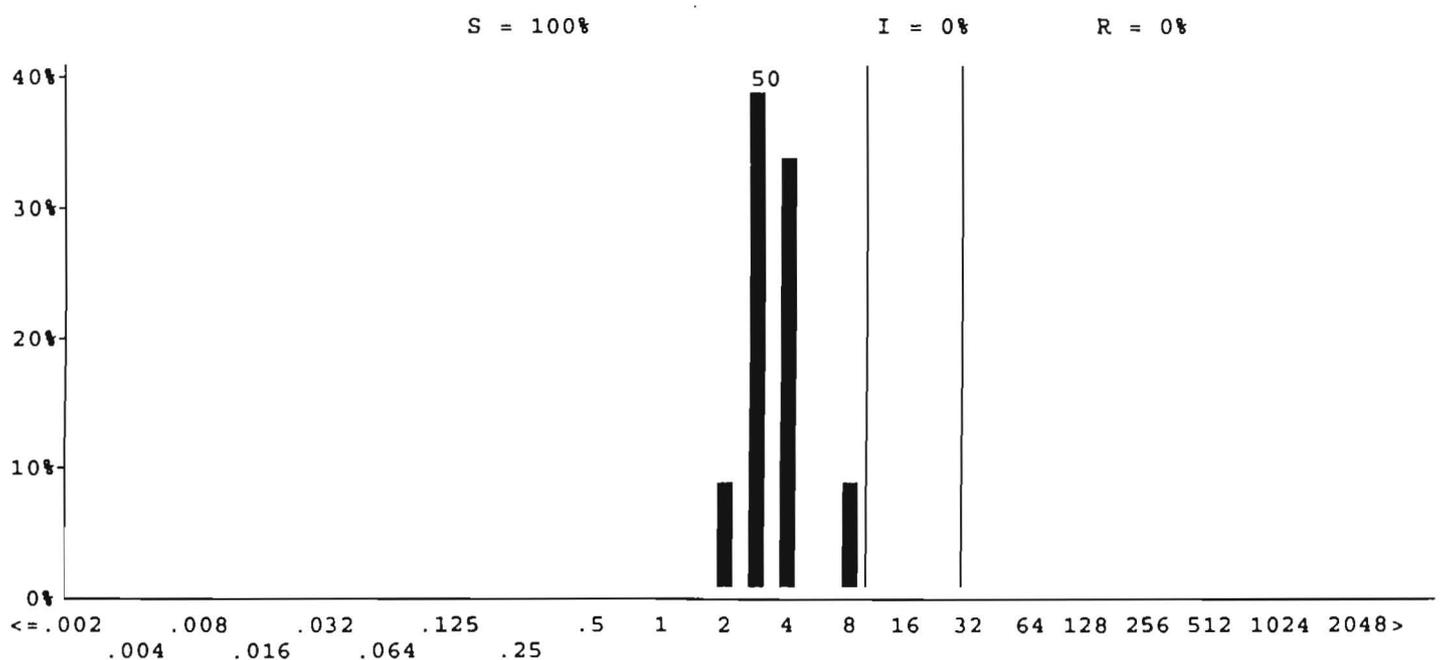


Figure 29 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à la cefoxitine

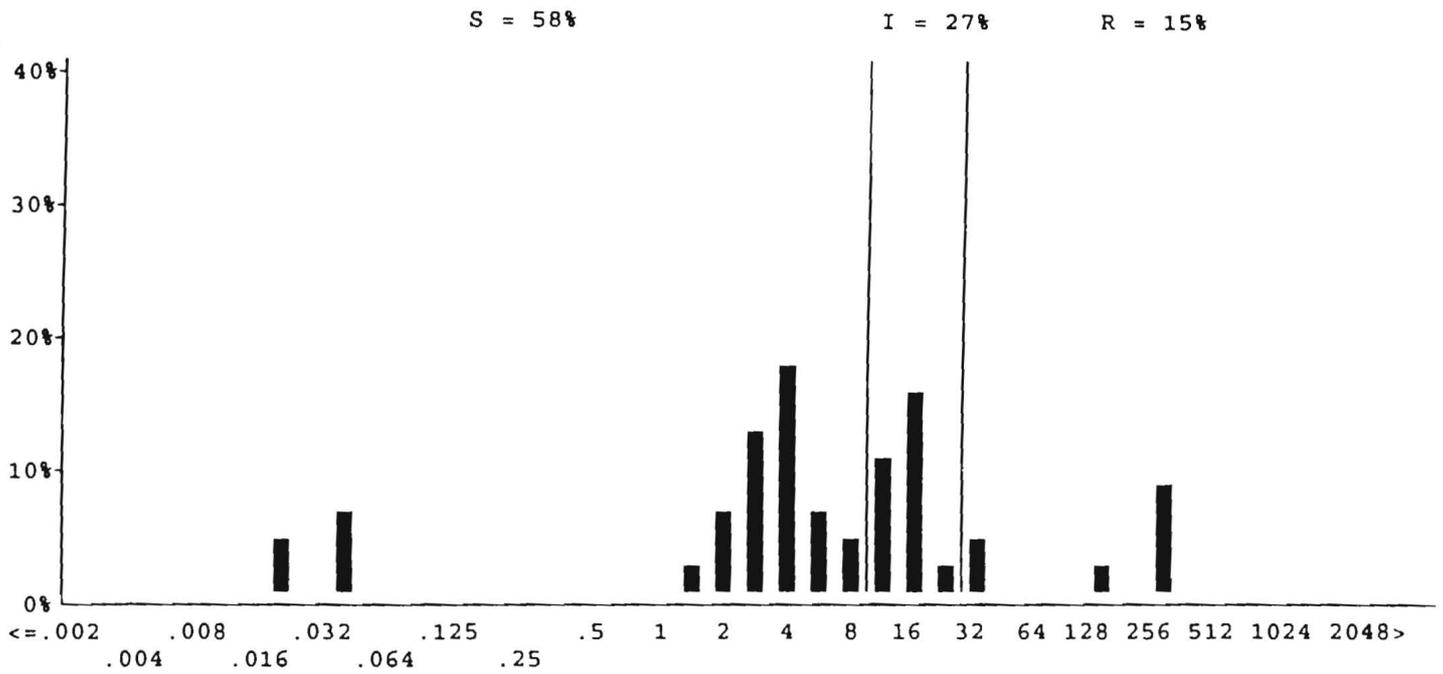


Figure 32 : profil de sensibilité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* à l'aztréonam

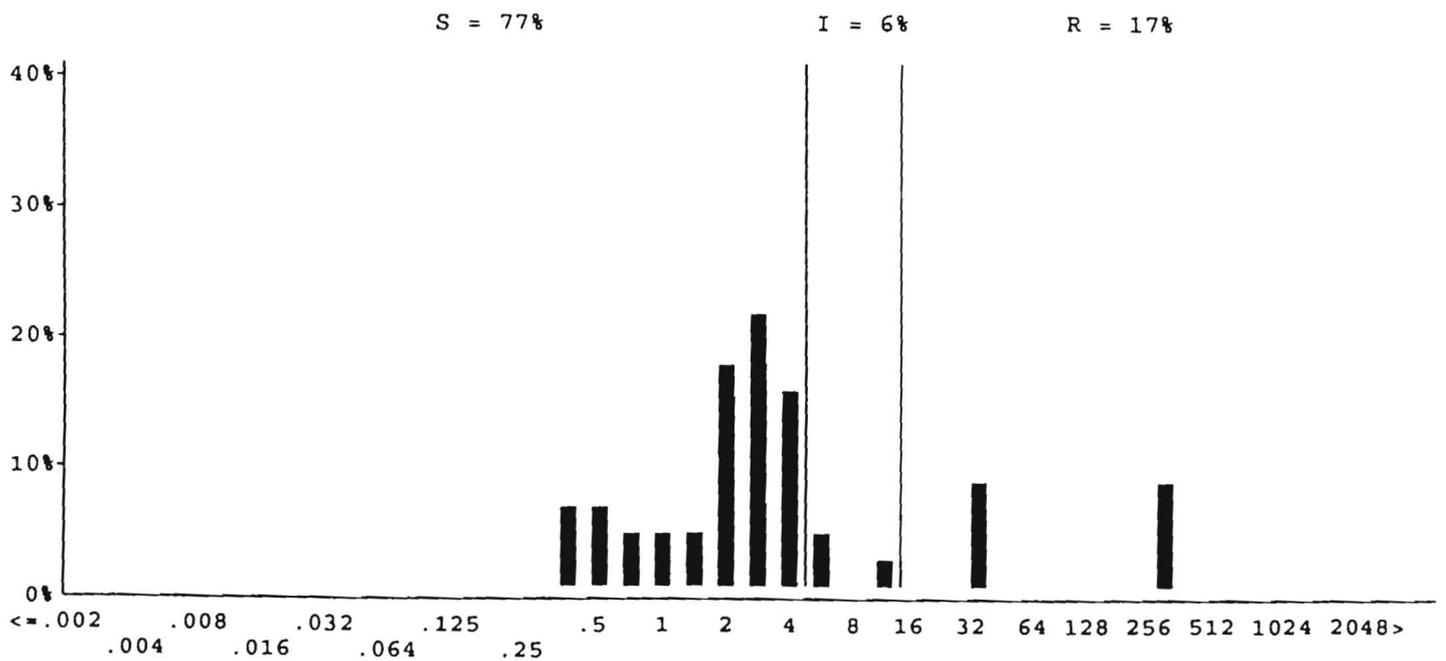


Figure 33 : profil de sensibilité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipenem

HISTOGRAM = CEPHALOTHIN

S = 15%

I = 0%

R = 85%

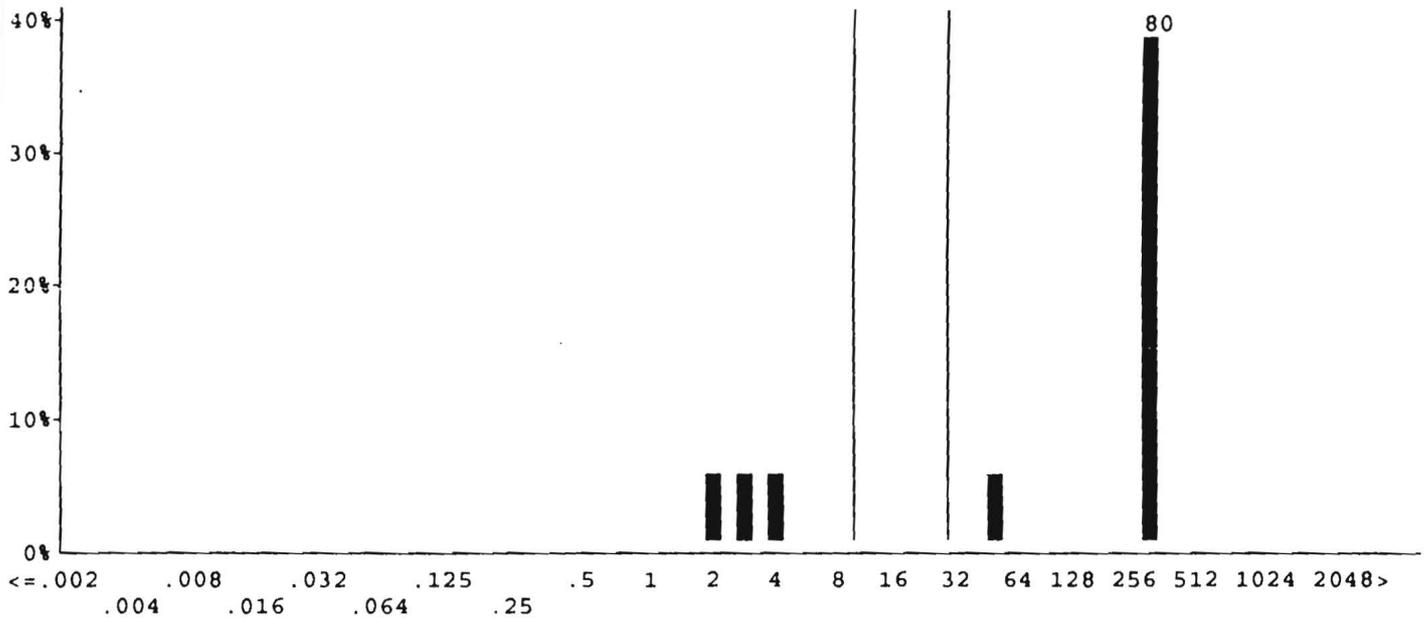


Figure 39 : profil de sensibilité des souches de *Enterrobacter spp* à la cefalotine

HISTOGRAM = PIPERACILLIN

S = 55%

I = 5%

R = 40%

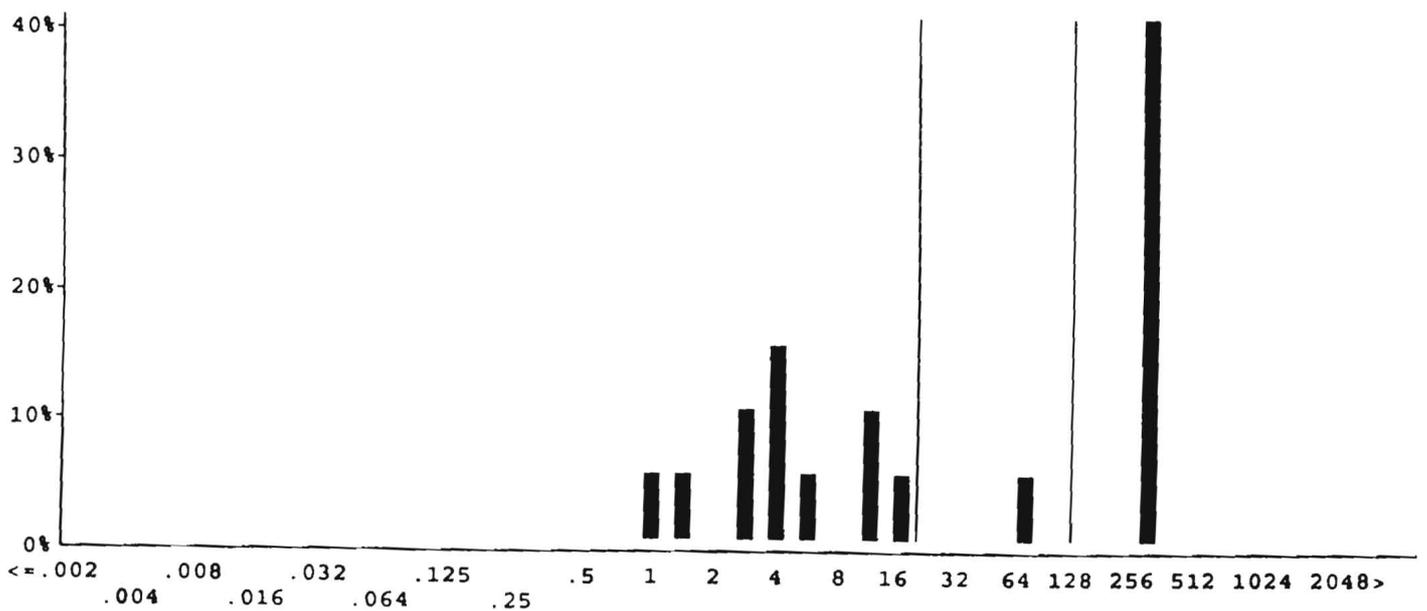


Figure 40 : profil de sensibilité des souches de *Enterrobacter spp* à la piperacilline

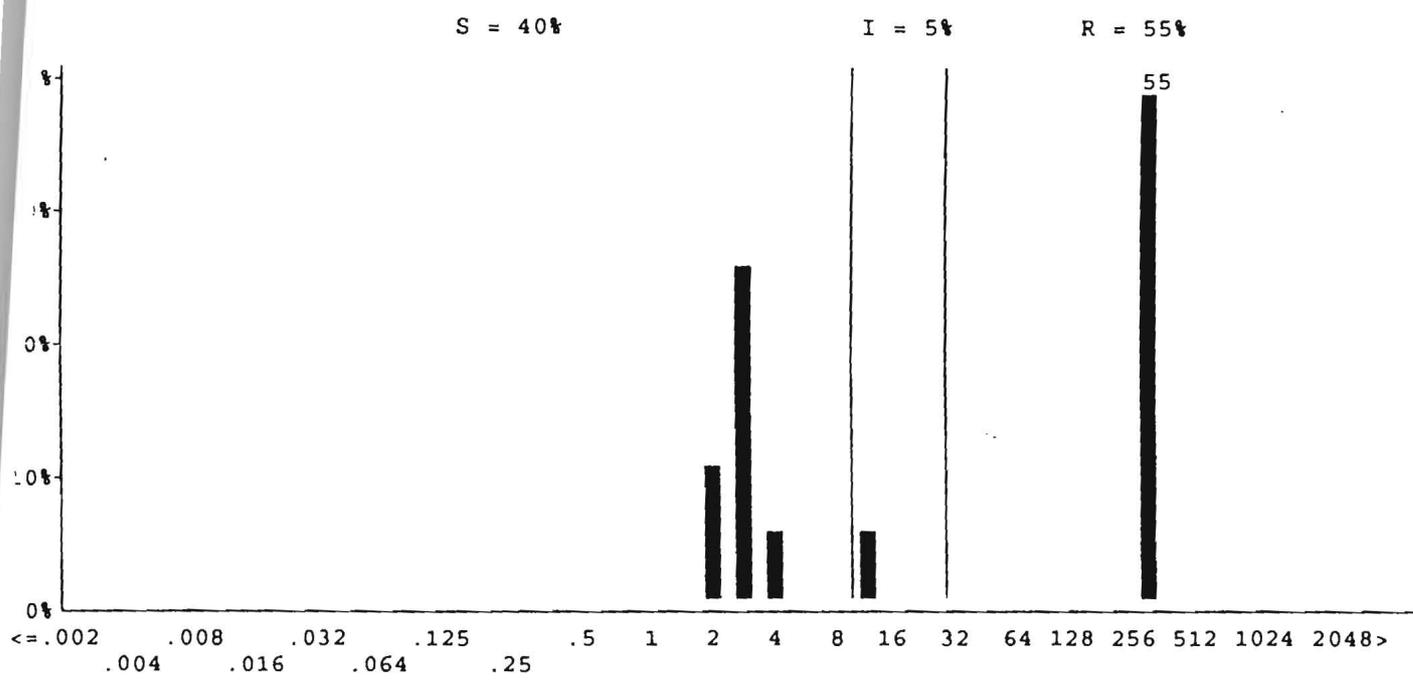


Figure 41 : profil de sensibilité des souches de *Enterrobacter spp* à la cefoxitine

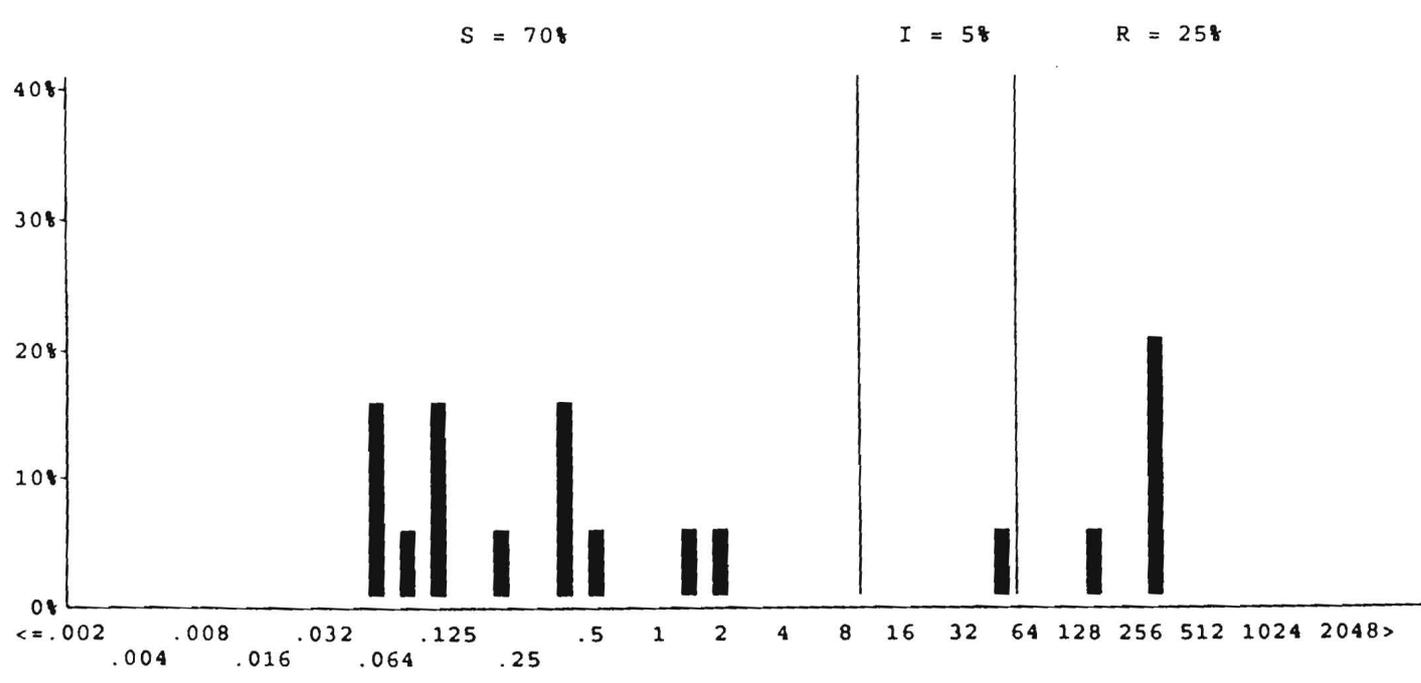


Figure 42 : profil de sensibilité des souches de *Enterrobacter spp* à la cefotaxime

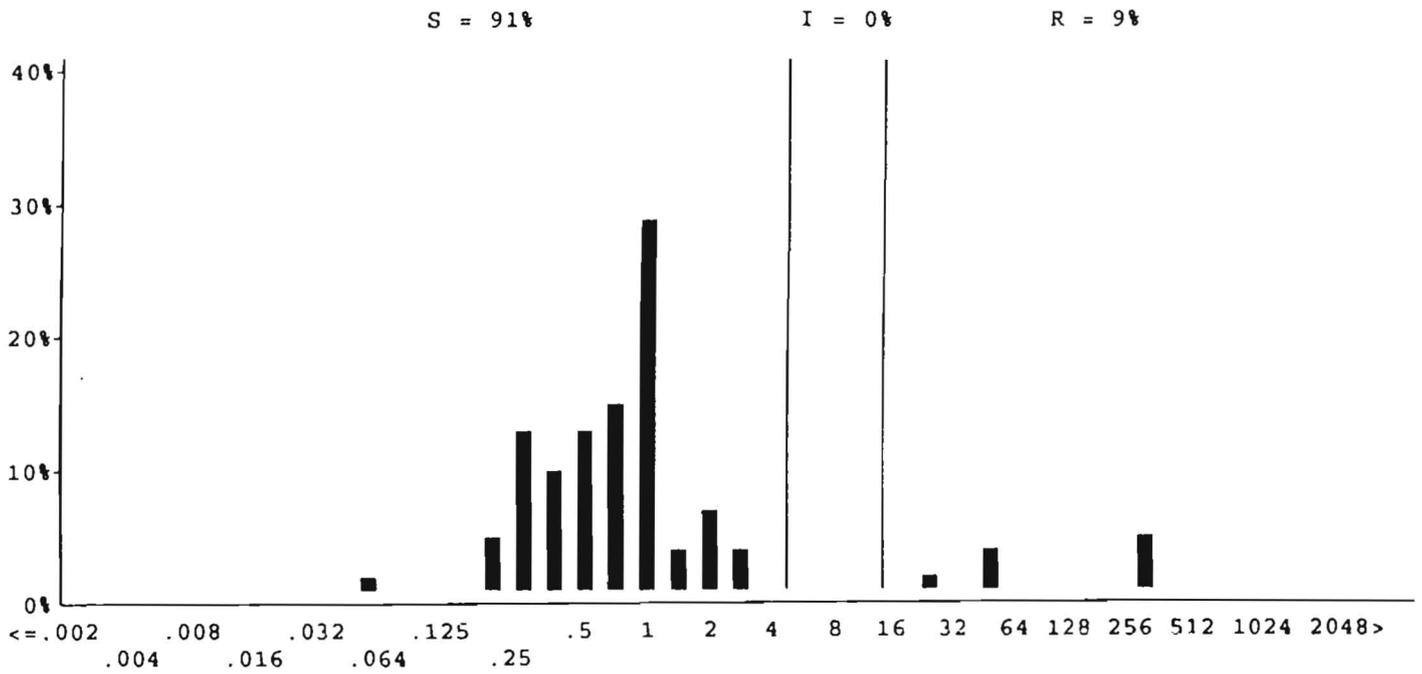


Figure 43 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à la gentamicine

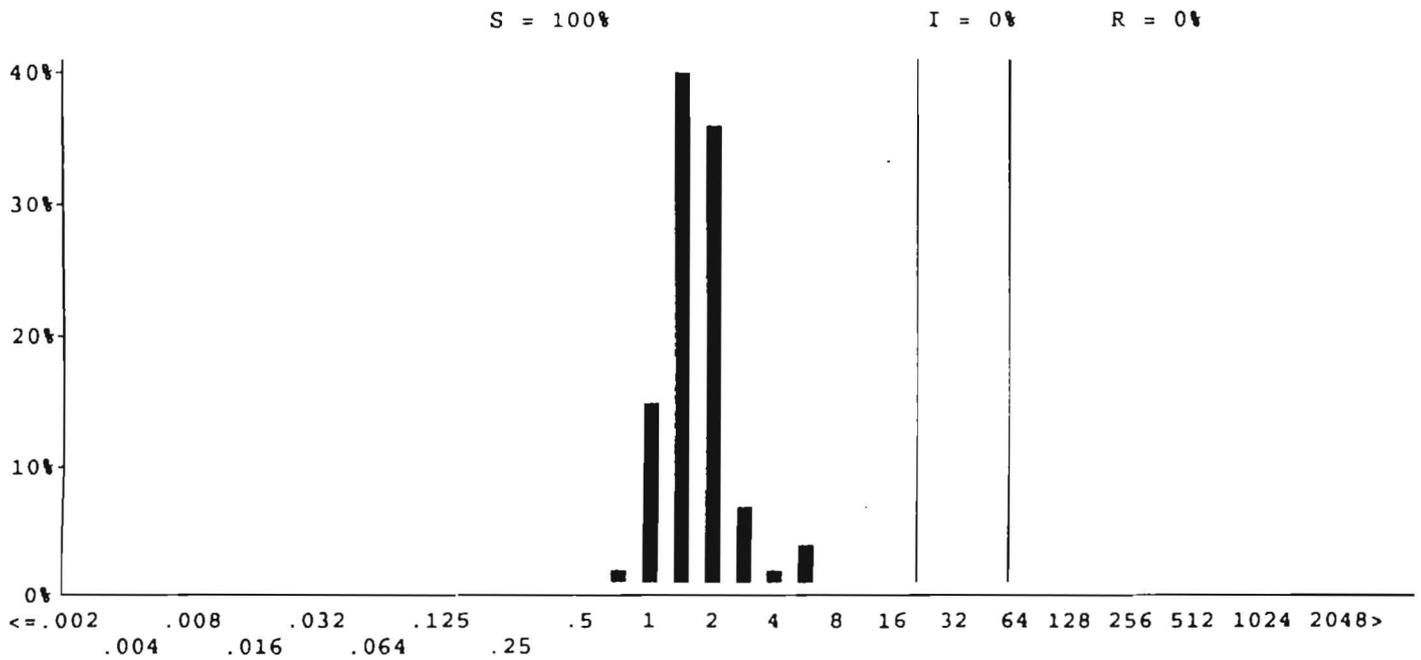


Figure 44 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à l'amakicine

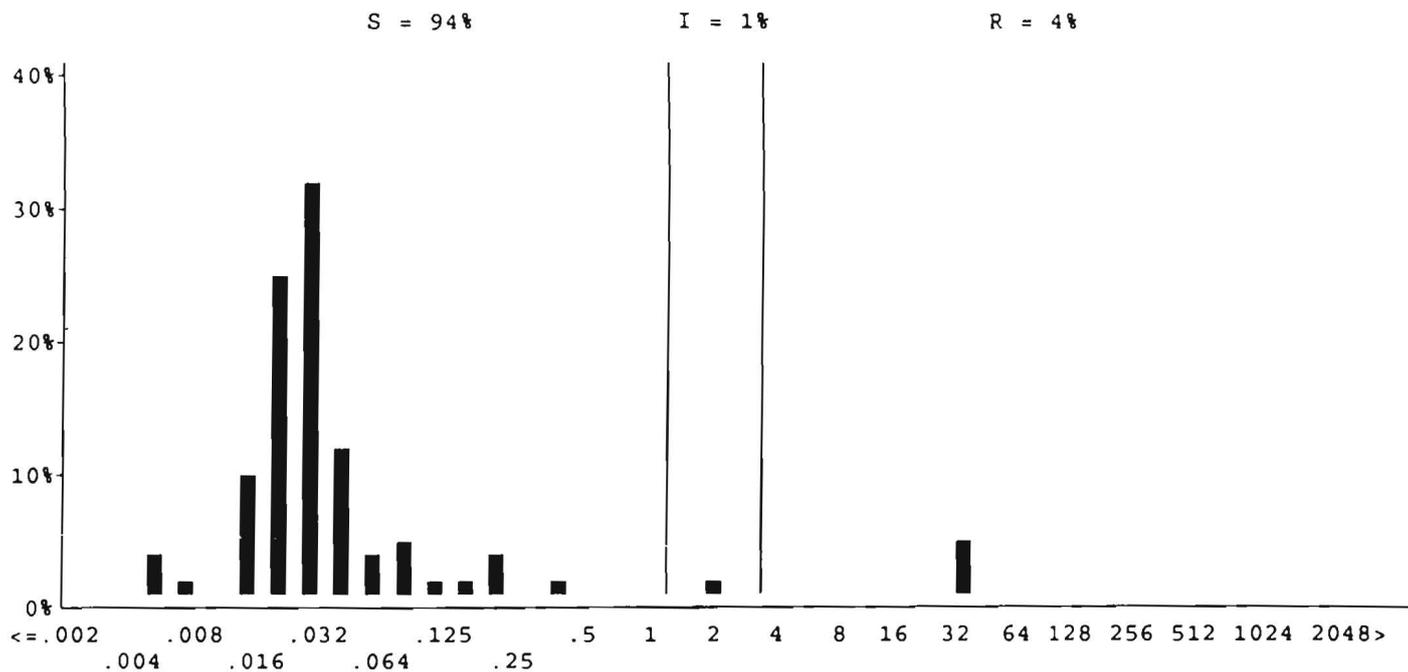


Figure 45 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à la ciprofloxacine

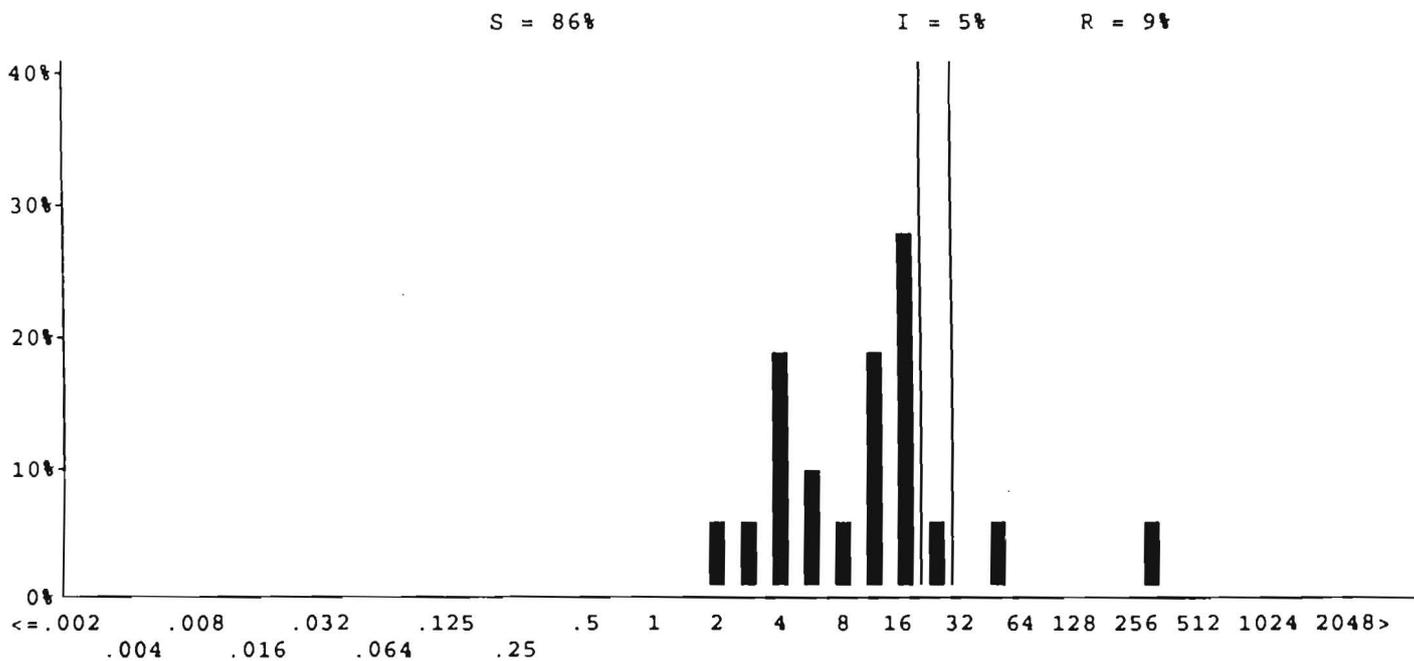


Figure 46 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à l'acide nalidixique

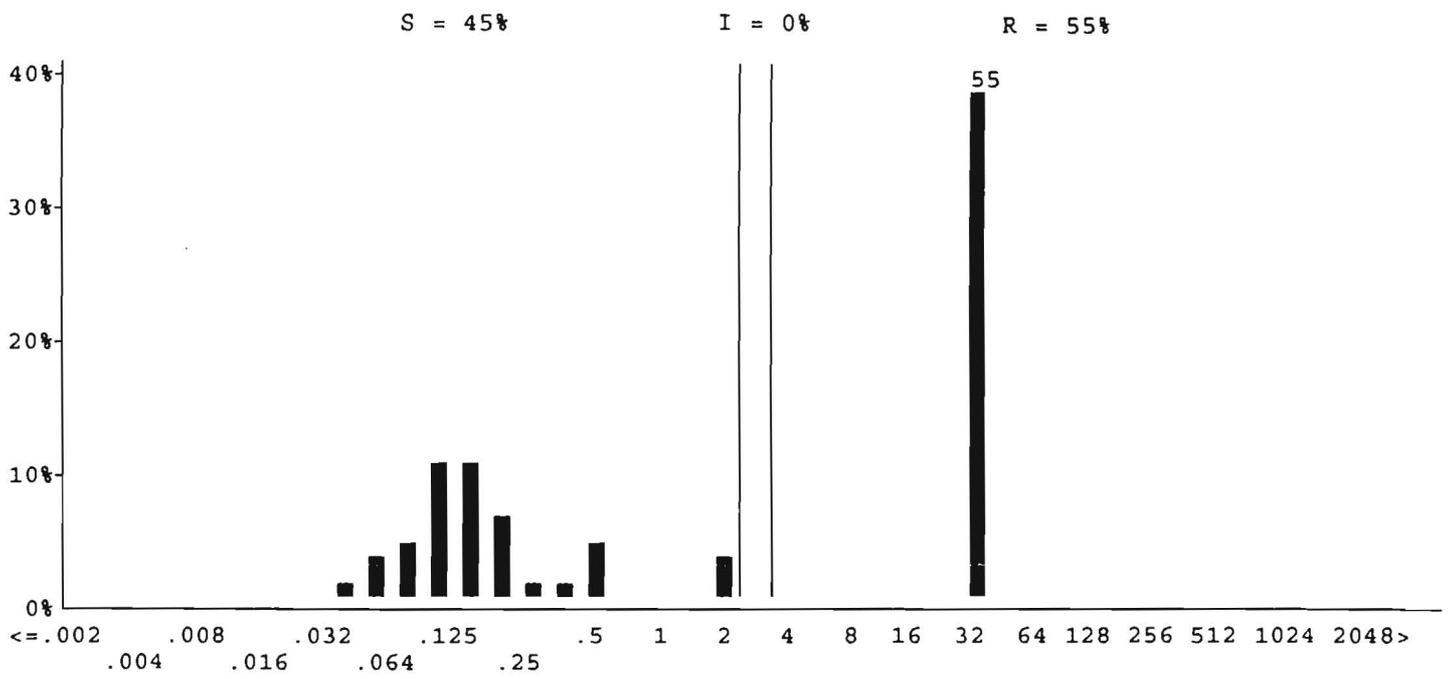
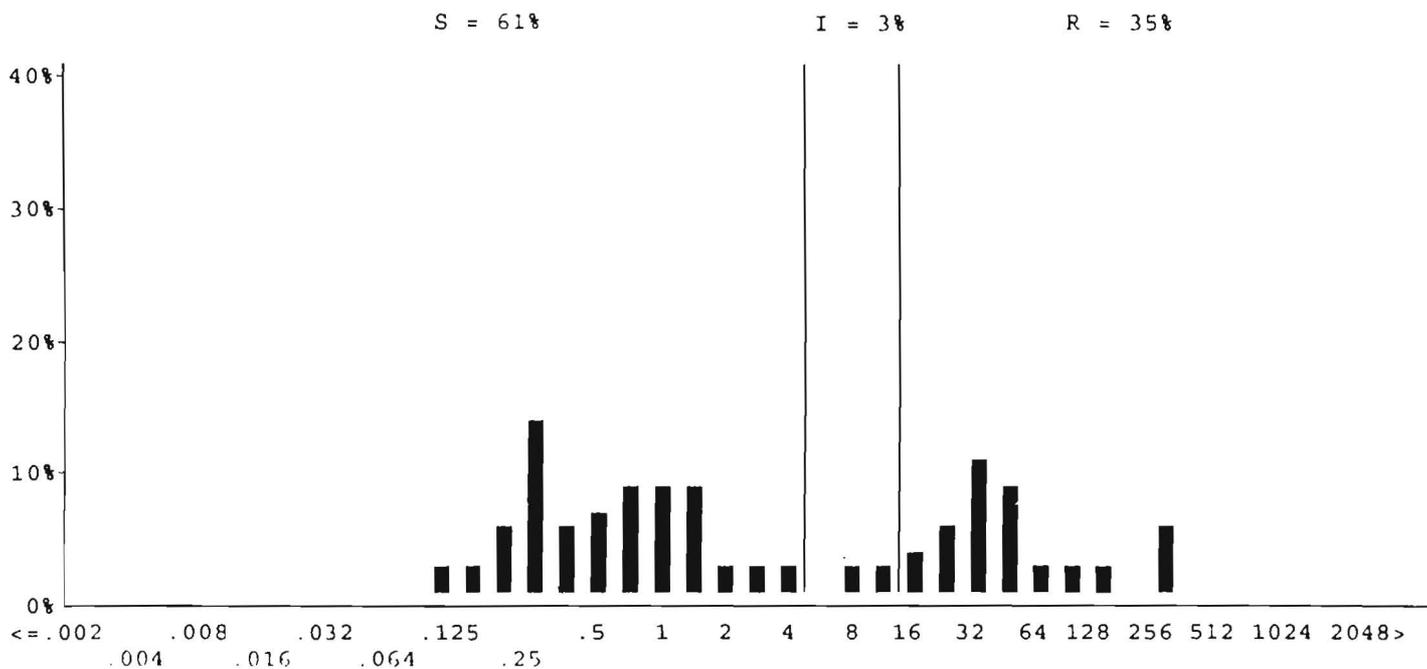
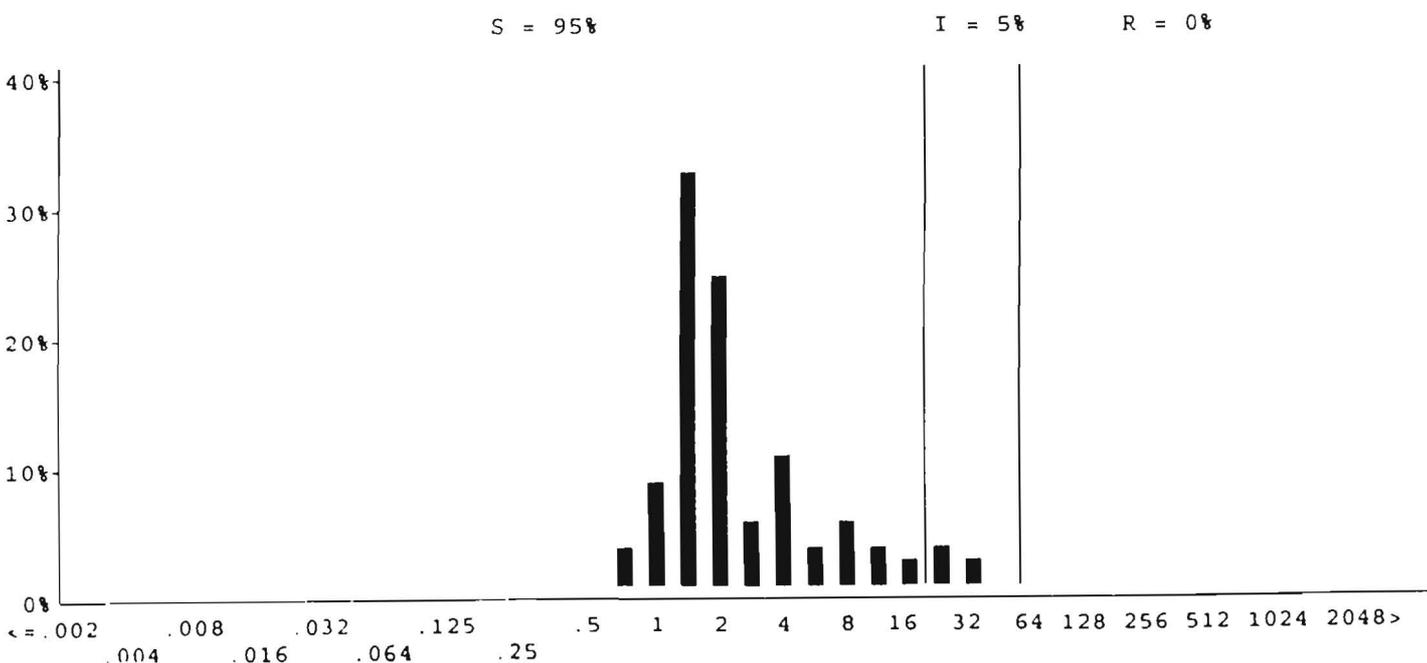


Figure 47 : profil de sensibilité des souches de *Escherichia coli* à la triméthoprim-sulfaméthoxazole



. Figure 48 : profil de sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* à la gentamicine



. Figure 49 : profil de sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* à l'amikacine

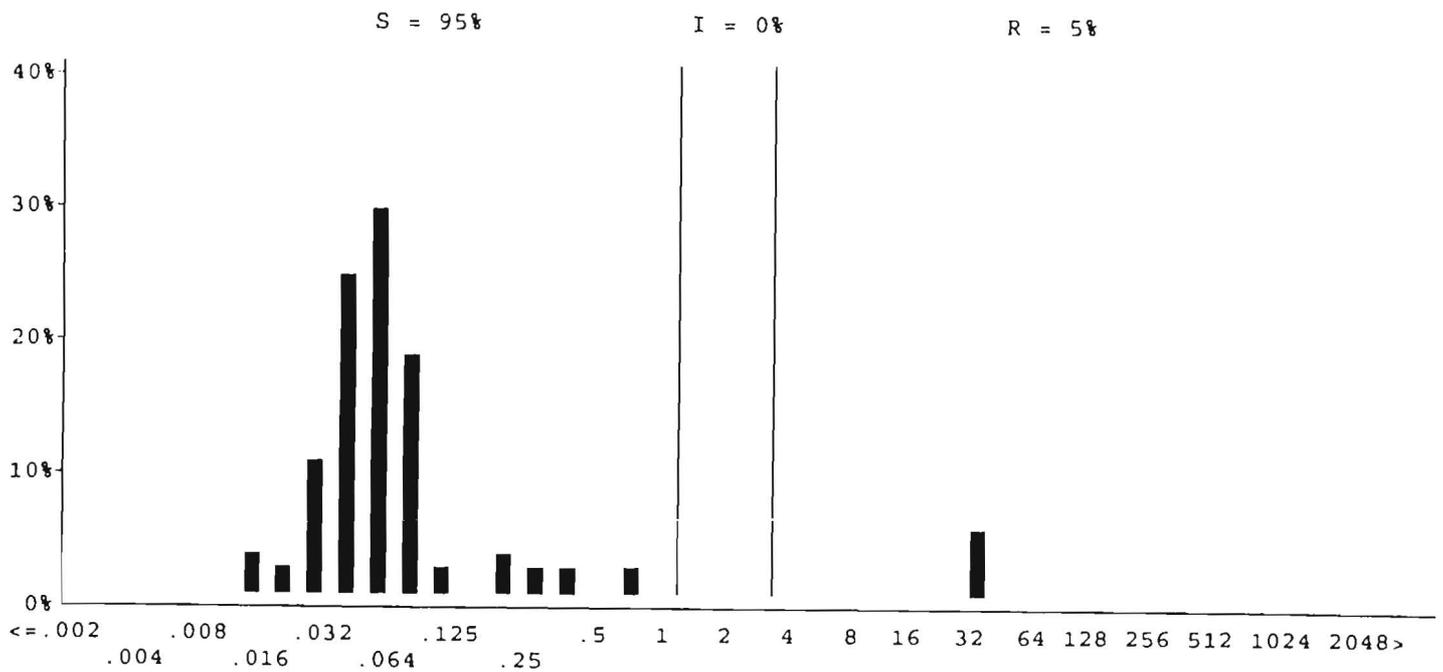


Figure 50 : profil de sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* à la ciprofloxacine

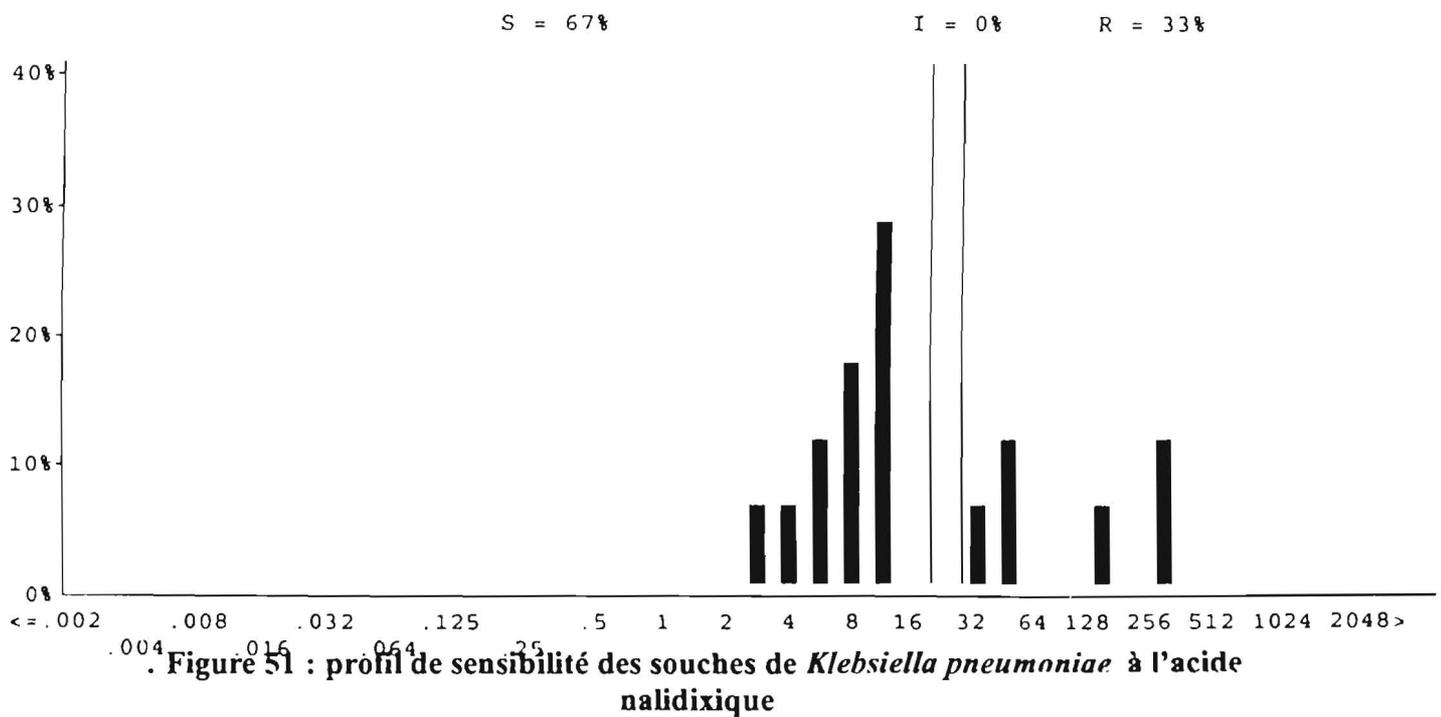


Figure 51 : profil de sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* à l'acide nalidixique

HISTOGRAM = TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE

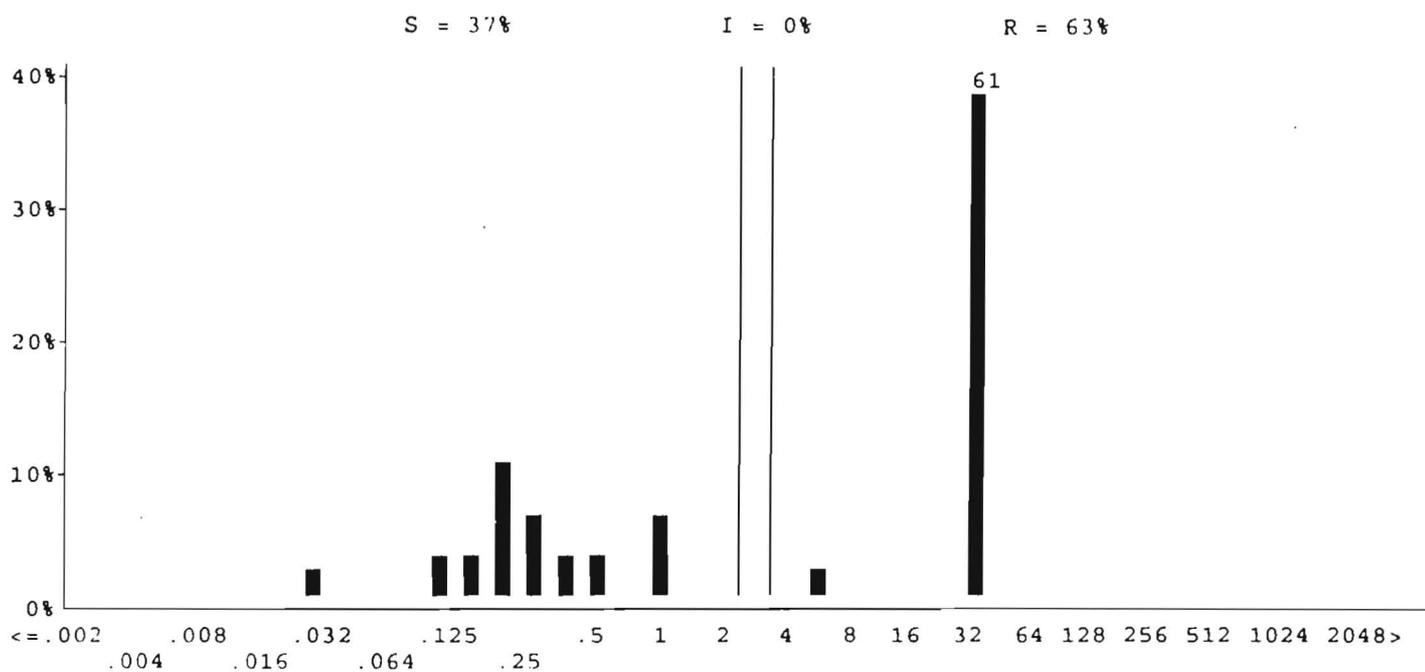


Figure 52 : profil de sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* à la triméthoprime-sulfaméthoxazole

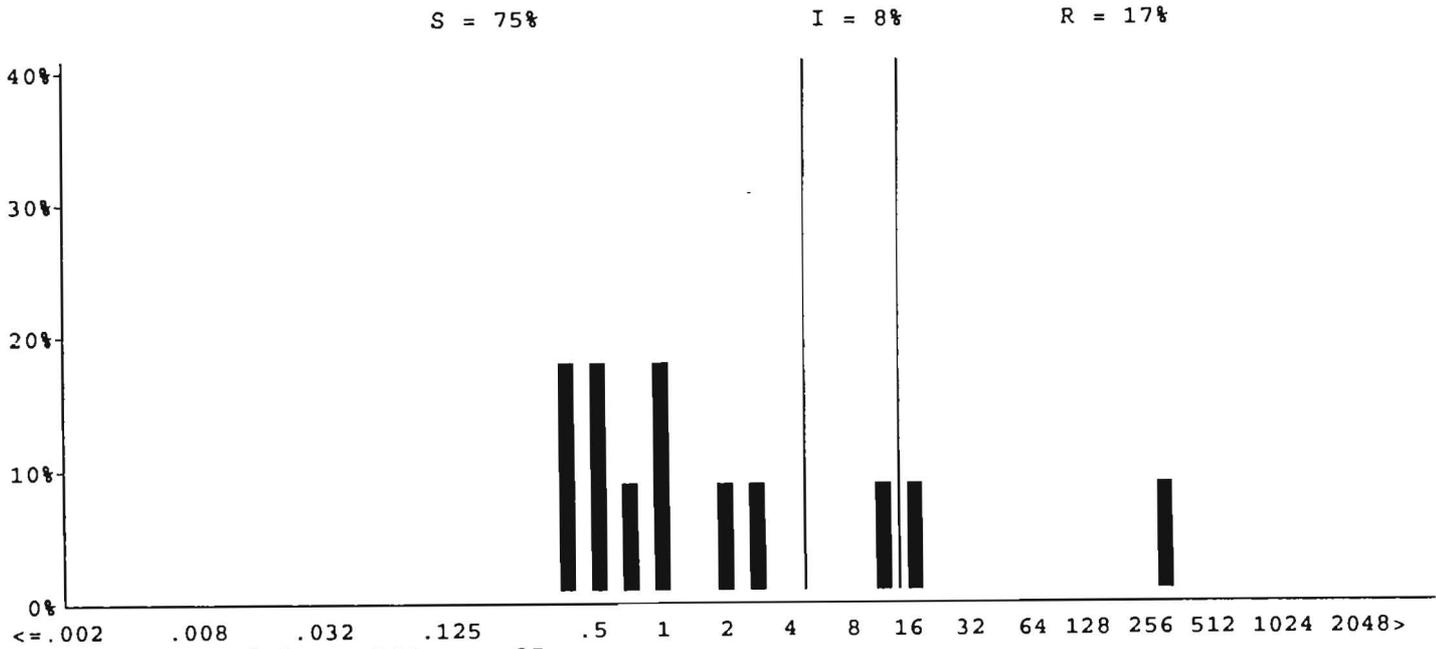


Figure 53 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à la gentamicine

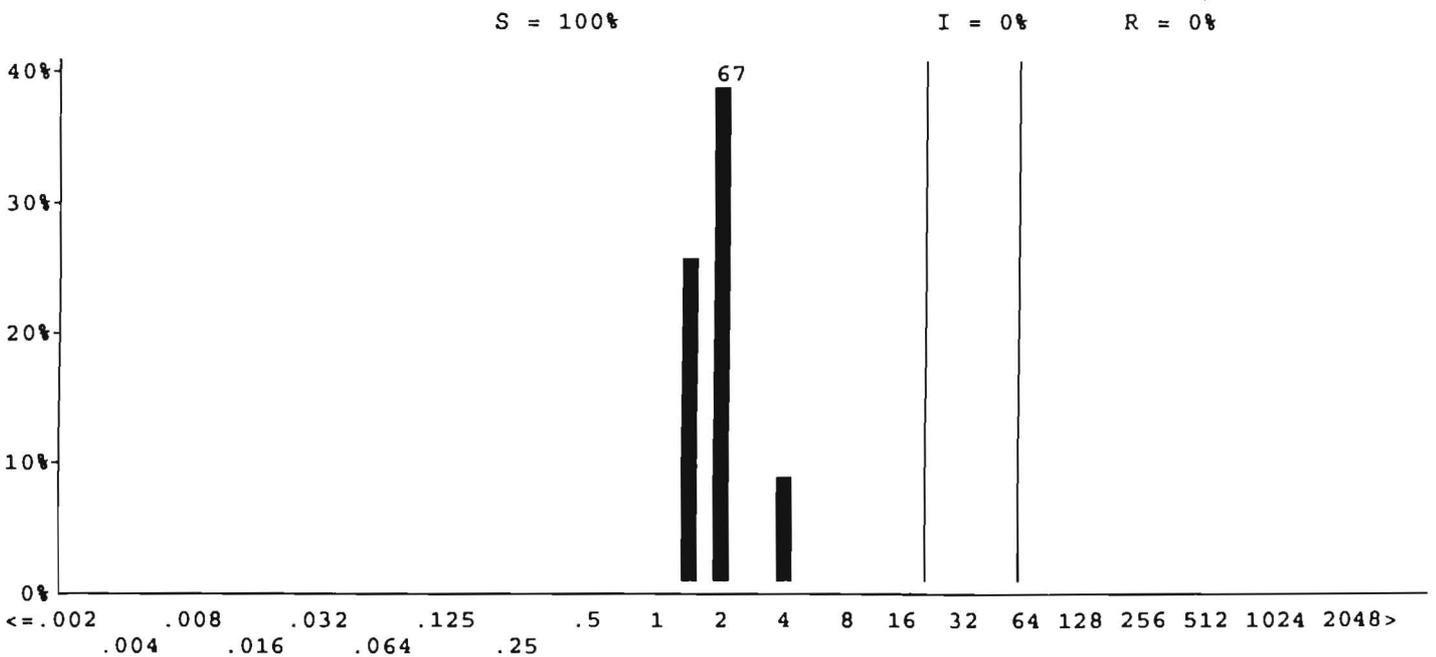


Figure 54 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à l'amikacine

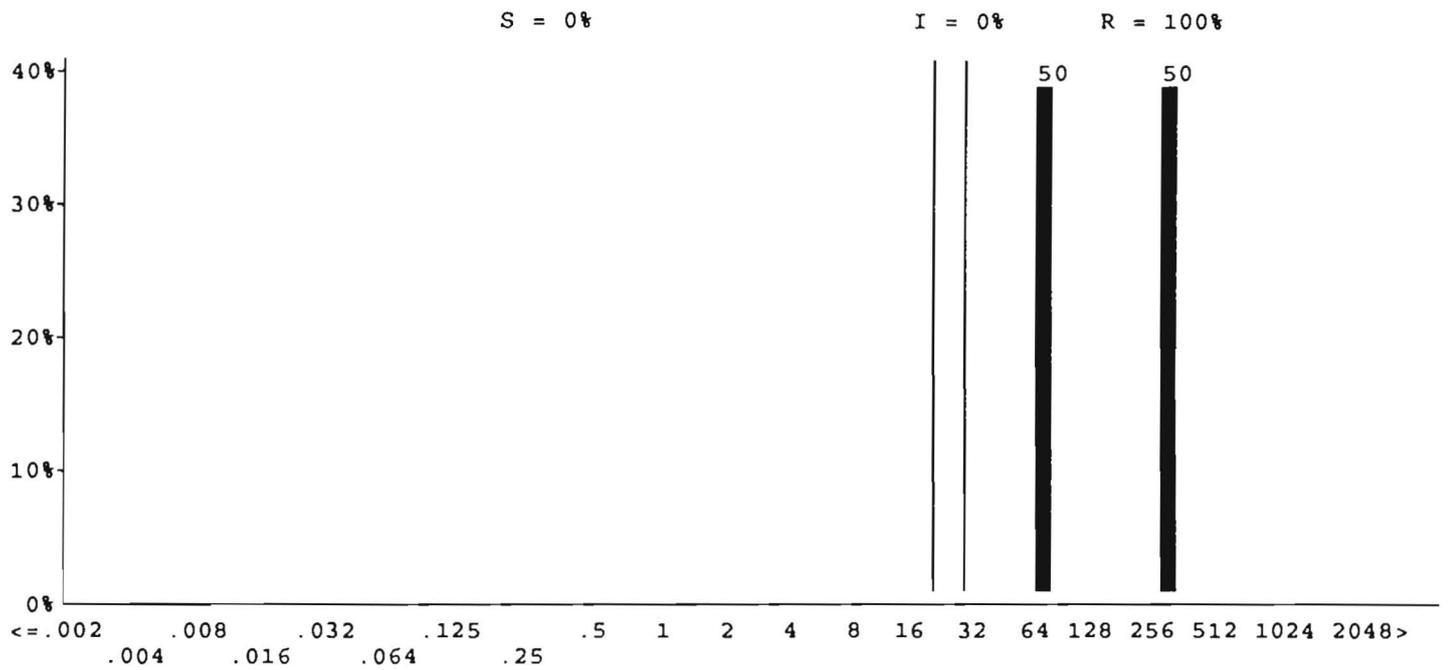


Figure 55 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à l'acide nalidixique

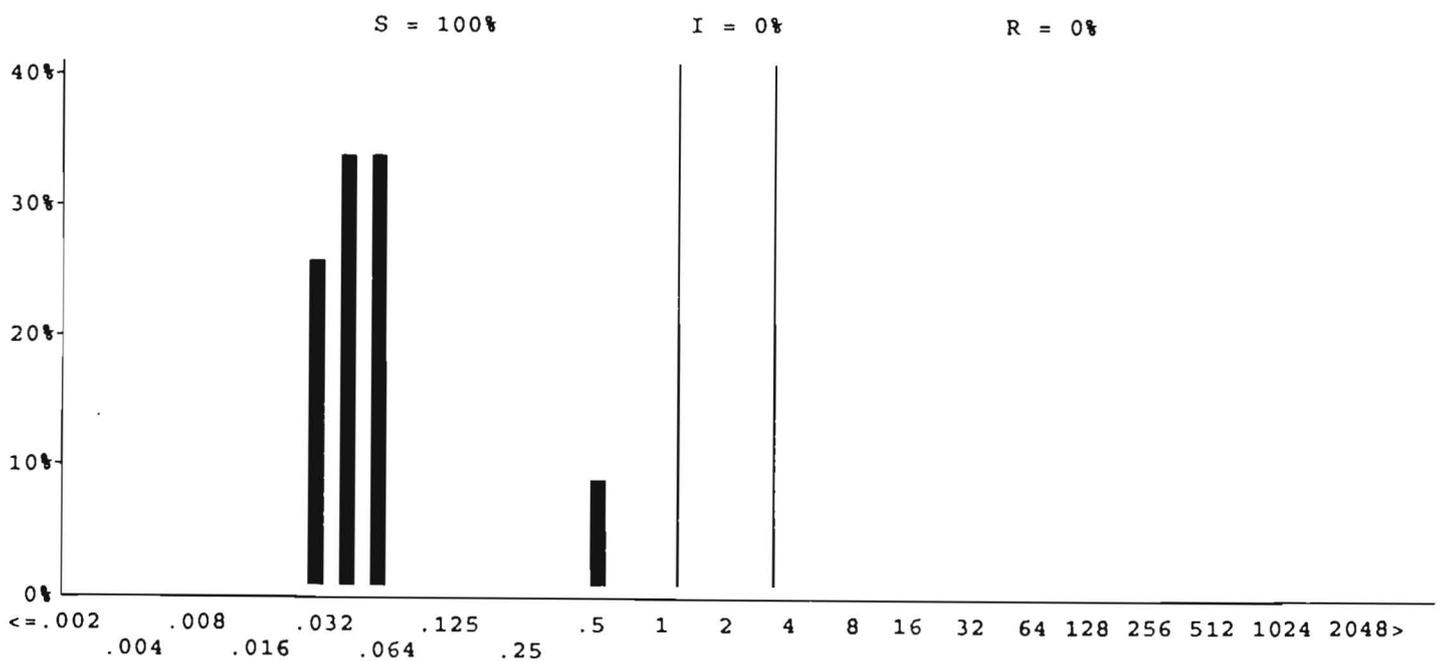


Figure 56 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à la ciproflaxacine

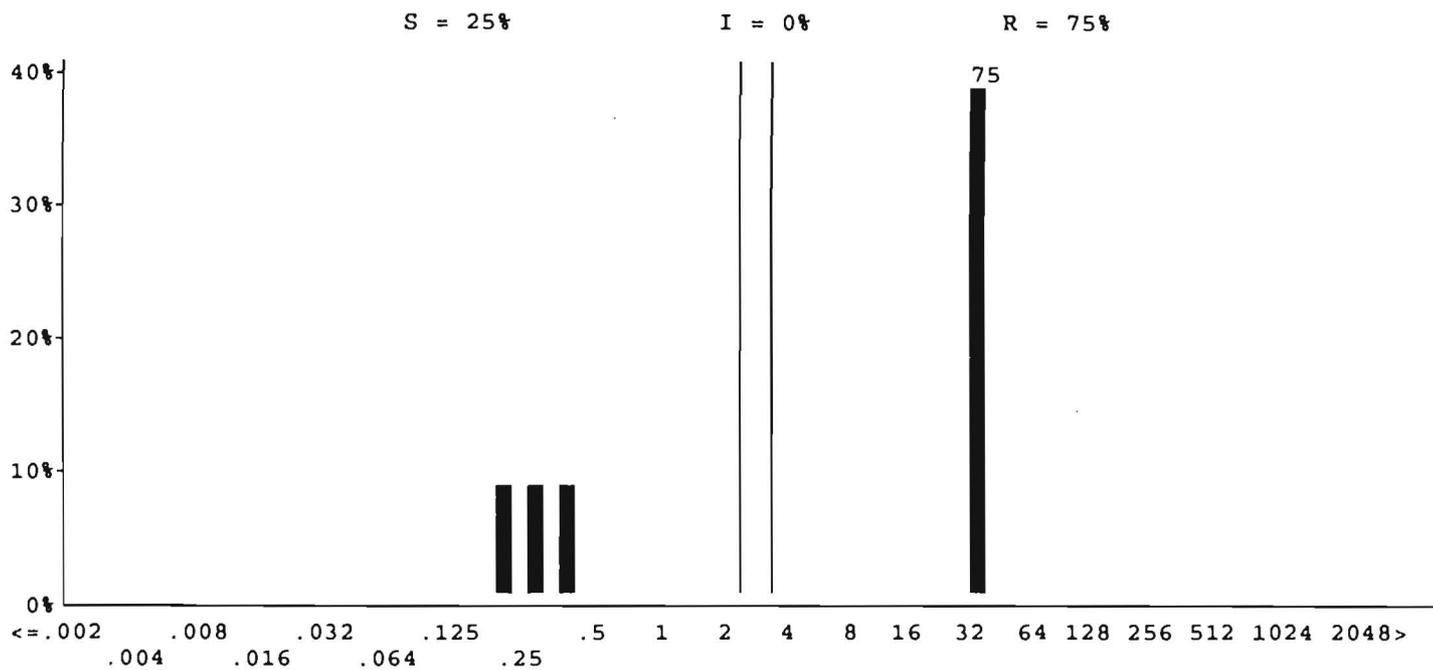
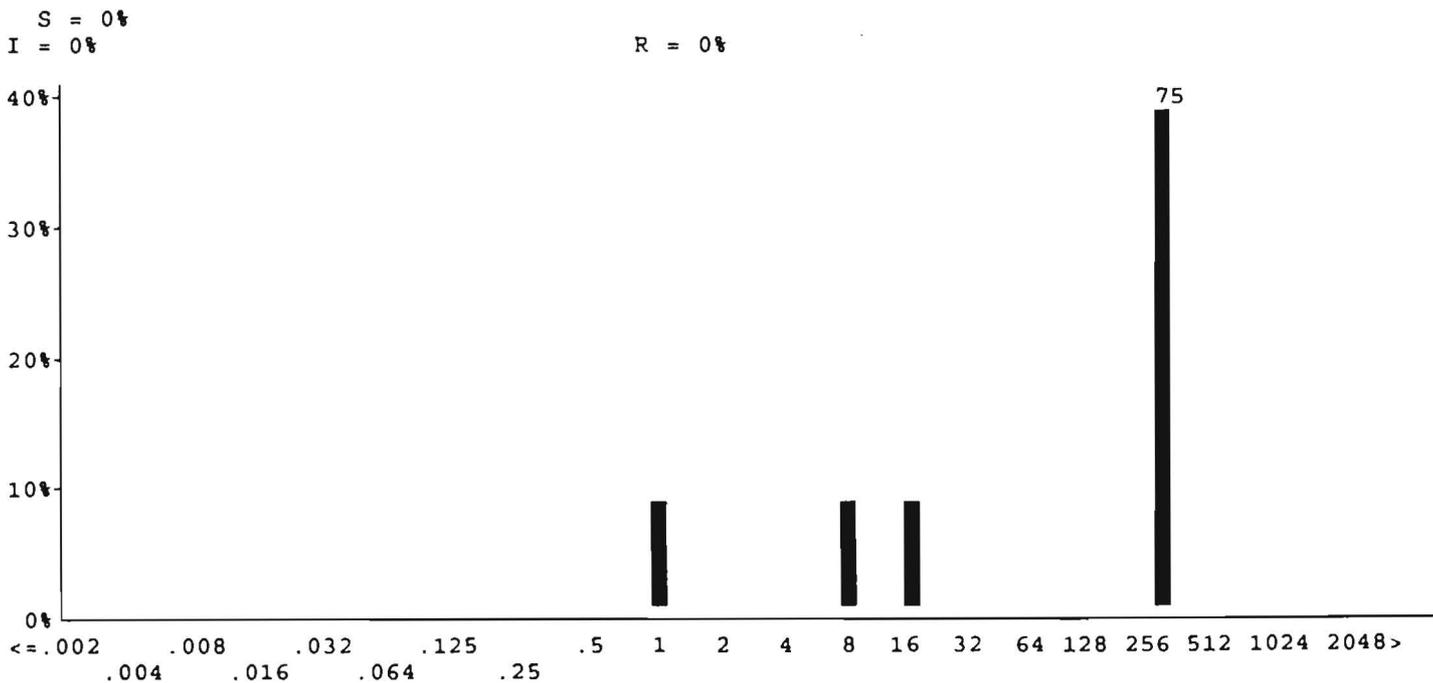


Figure 57 : profil de sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* à la triméthoprim-sulfaméthoxazole

HISTOGRAM = MECILLINAM

Total No. Tested = 12



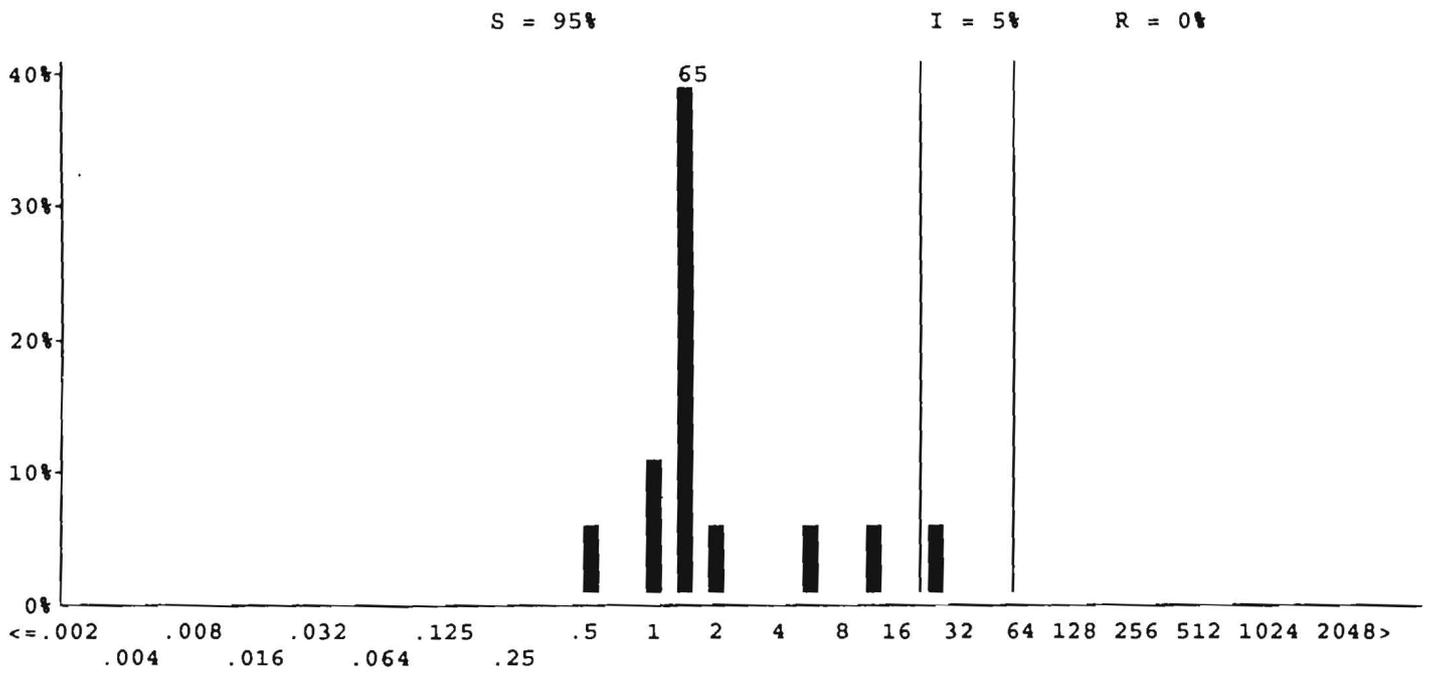


Figure 61 : profil de sensibilité des souches de *Enterrobacter spp* à l'amikacine

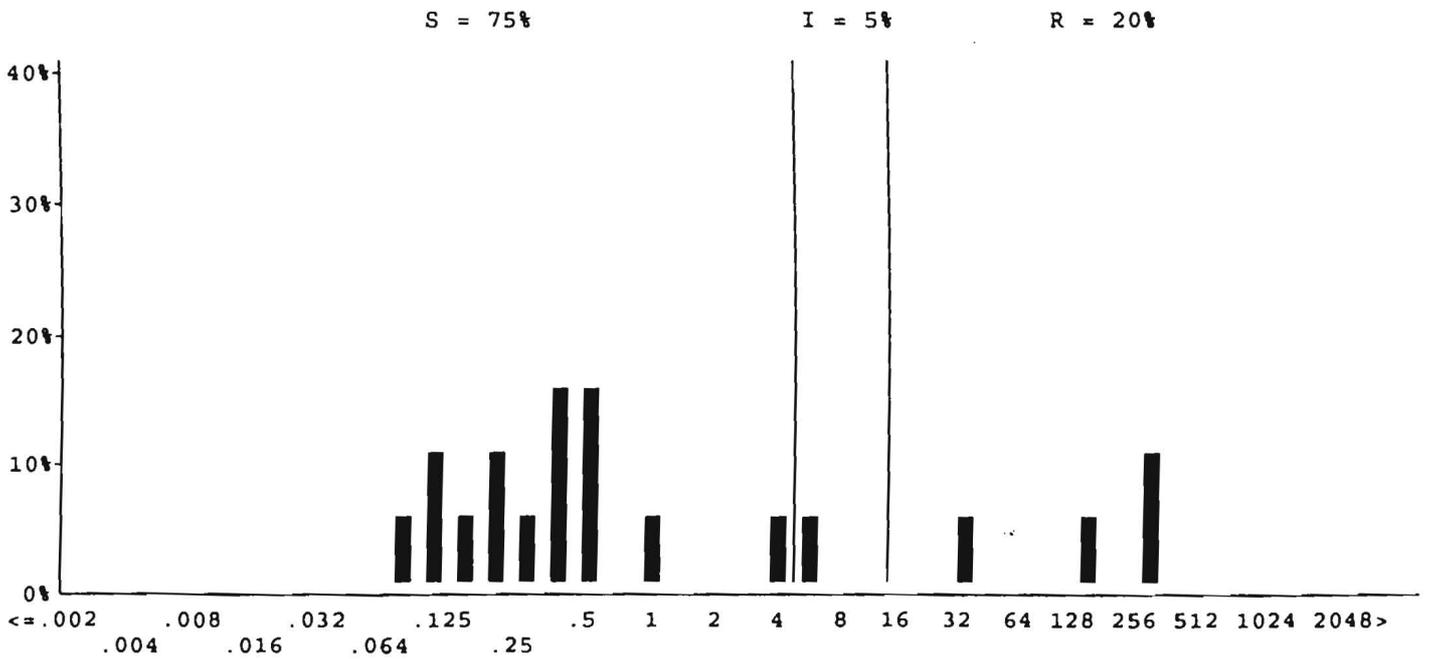


Figure 62 : profil de sensibilité des souches de *Enterrobacter spp* à la gentamicine

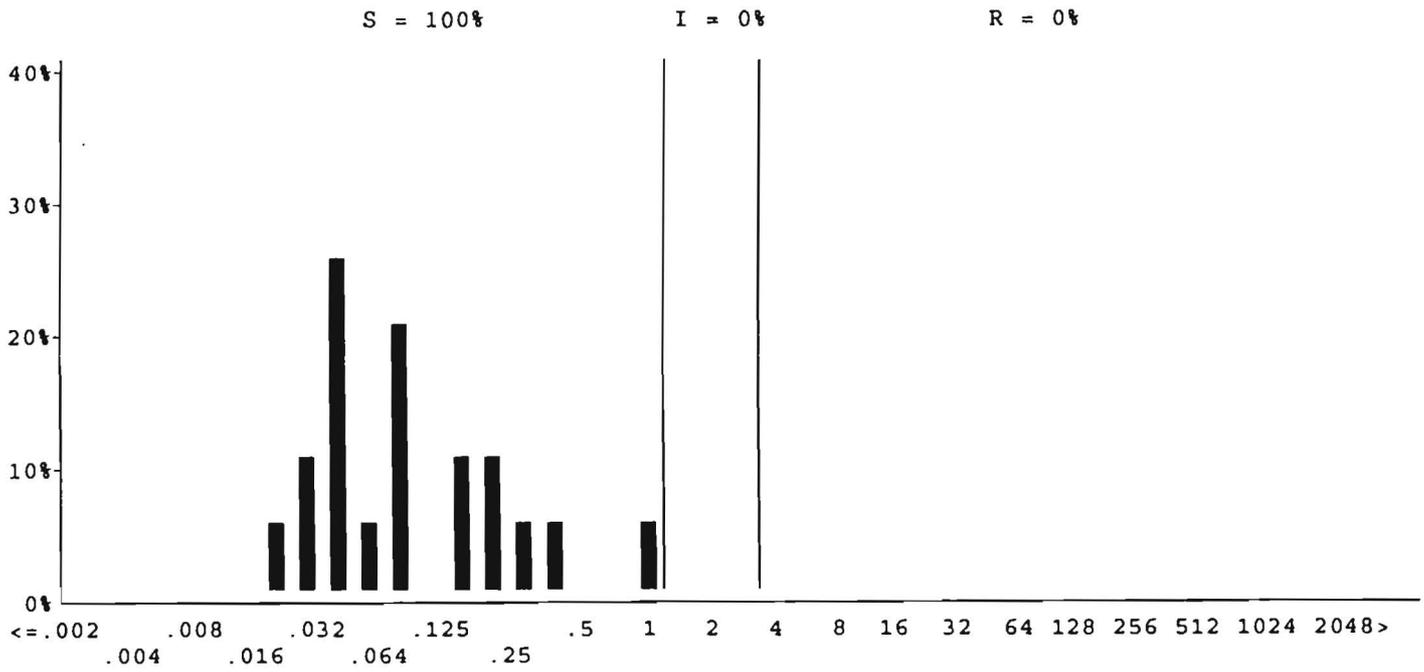


Figure 63 : profil de sensibilité des souches de *Enterrobacter spp* à ciprofloxacine

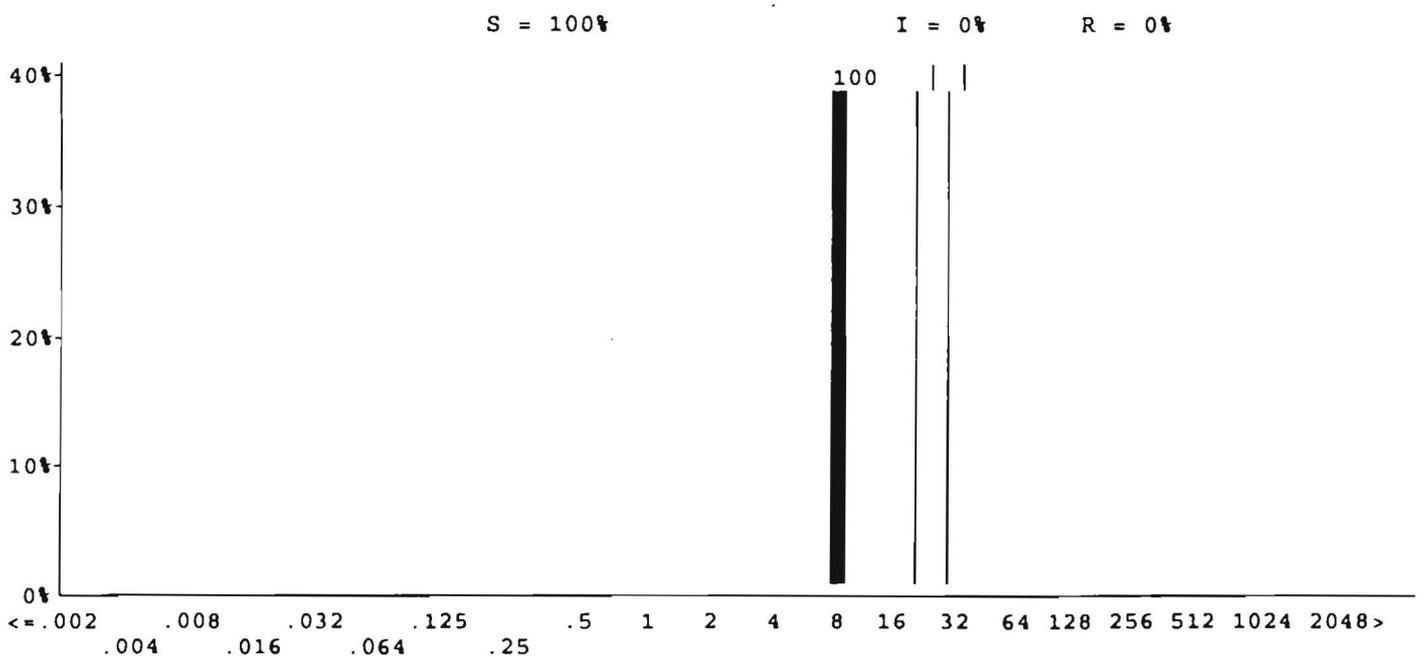


Figure 64 : profil de sensibilité des souches de *Enterrobacter spp* à l'acide nalidixique

3-1-3- Résultats de la détection des bêta-lactamases : Tableau VIII

Espèces	Nombre de souches testées	Souches bêta-lactamases positives	
		Nombre	Pourcentage
<i>Escherichia - Coli</i>	70	70	100
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	62	60	96,8
<i>Proteus spp</i>	12	10	83,3
<i>Enterobacter</i>	20	20	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	41	41	100

Nous notons une très forte production des bêta-lactamase pour toutes les espèces.

3-1-4- Résultats du phénotypage.

Les entérobactéries ont été phénotypées suivant les critères du tableau VII.

Nous avons retrouvé les phénotypes suivants :

Résultats des phénotypes de résistance des souches testées Tableau IX

Phénotype	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Sauvage	11(15,71%)	22 (35,48%)	4 (33,35%)	3 (15%)	17- (35,42%)
Pénicilimase haut niveau	29(41,43%)	12 (19,35%)	3 (25%)	3 (15%)	20(41,67%)
Bêta lactamase TEM	20(28,57%)	2 (3,23%)			
E S BLA		20(32,26%)	4 (33,33%)	1 5%	
Perméabilité		6 (9,68%)			
Pénicillinase bas niveau	10(14,29%)		1(8,33%)	1 5%	
Cephalosporinas e				12 60%	11(22,91%)

3-2- Résultats de la sensibilité en fonction des produits pathologiques.

Sensibilité des souches isolées d'urines des malades hospitalisées.

3-2-1-1- Sensibilité de *Proteus mirabilis*. Tableau XV

L'Amoxicilline donne une mauvaise activité sur les souches testées. Activité totalement restaurée par l'association à l'acide clavulanique.

Ces souches sont totalement sensibles à la Céfotaxime, à la Céfoxitine à l'Amikacine et à la Ciprofloxacine.

Par contre elles sont résistantes à l'acide Nalidixique et au Triméthoprime / sulfamethoxazole.

Tableau XV : Sensibilité des souches urinaires de *Proteus mirabilis* isolées de malades hospitalisés.

Code ATB	Nom ATB	Valeurs		Nombre				MIC50			
		S<=8	R>=32	% isolats	% ST	% ST	MIC50	MIC50	MEAN	RANGE	
AMX	AMOXICILLIN			3	0	0	0	1	256	6.35	1-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	3	0	0	100	1	6	1.82	1-6
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	3	33	0	67	6	48	12.00	6-48
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	3	0	0	100	.023	.023	0.02	.023-.023
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	3	0	0	100	3	3	3.00	3-3
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	3	33	0	67	.38	16	1.32	.38-16
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	3	0	0	100	2	2	2.00	2-2
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	3	33	0	67	.5	256	4.00	.5-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	3	0	0	100	.023	.032	0.03	.023-.031
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	2	100	0	0	64	256	128.00	64-256
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	3	100	0	0	32	32	32.00	32-32

3-2-1-2- Sensibilité de *Klebsiella pneumoniae* Tableau XVI

Aucune souche testée n'a été sensible à l'Amoxicilline, l'association acide clavulanique – amoxicilline restaure l'activité de l'Amox (67%).

Nous avons en même temps une résistance au Pipéracilline et à la Céfalotine.

La Céfotaxime et la Céfoxitine donnent de bons taux d'inhibition mais seules les CMI de la Céfotaxime sont faibles.

3-2-1-3- Sensibilité de *Escherichia coli* Tableau XVII

Aucune souche testée n'a été sensible à l'amoxicilline, dont l'activité a été partiellement restaurée par l'association Amoxicilline - clavulanique (54%).

Nous observons une résistance à la Céfalotine 54% et une moindre résistance au Pipéracilline (23%). La Céfotaxime et la Cefoxitine ont donné de bons taux d'inhibition avec des CMI basses.

3-2-1-4- Sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* Tableau XVIII

Les souches urinaires de *Pseudomonas aeruginosa* montrent une bonne sensibilité vis à vis de la Ticarcilline ainsi que vis à vis de la Piperacine.

Par contre, l'association de la Ticarcilline à l'Acide clavulanique n'a pas donné de bons résultats.

La Cifepime et la Ceftazidime donnent les meilleurs résultats avec respectivement 86 et 88% de sensibilité.

L'Imipeneme et Aztreoname donnent des sensibilités moindres.

L'Amikacine reste très actif (88% de sensibilité) alors que la gentamicine donne une sensibilité moyenne : 50%.

La Ciprofloxacine est la plus active de tous les antibiotiques testés sur les souches urinaires de *Pseudomonas aeruginosa* avec 100% de sensibilité.

Tableau XVI : Sensibilité des souches urinaires de *Klebsiella pneumoniae* isolées de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats			MIC50 MIC90		GMN RANGS		
		S<=8	R>=32	%	%	%	MIC50	MIC90	GMN	RANGS	
AMX	AMOXICILLIN			15	0	0	256	256	239.80	96-256	
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	15	7	27	67	3	24	5.81	2-64
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	15	33	13	53	8	256	19.03	4-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	15	0	7	93	.094	1	0.16	.047-32
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	15	20	0	80	3	96	6.48	1.5-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	15	0	7	93	1	1.5	0.71	.094-12
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	15	0	0	100	2	2	1.70	.75-2
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	15	40	13	47	24	256	41.28	4-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	15	7	0	93	.047	.75	0.07	.012-32
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	14	36	0	64	8	256	18.12	3-256
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	15	53	0	47	32	32	3.55	.19-32

Tableau XVII : Sensibilité des souches urinaires d'*Escherichia coli* isolées de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats			MIC50 MIC90		GMN RANGS		
		S<=8	R>=32	%	%	%	MIC50	MIC90	GMN	RANGS	
AMX	AMOXICILLIN			13	0	0	256	256	37.40	1.5-256	
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	13	0	46	54	8	16	7.01	1-16
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	13	54	31	15	32	256	45.87	3-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	13	0	0	100	.064	.125	0.07	.023-.25
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	13	0	0	100	3	4	2.77	1-8
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	13	8	0	92	.5	1	0.58	.19-48
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	13	0	0	100	1.5	2	1.46	1-3
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	13	23	15	62	16	256	9.99	.75-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	13	8	0	92	.016	.032	0.03	.004-32
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	13	8	0	92	12	16	10.64	2-256
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	13	54	0	46	32	32	2.16	.047-32

Tableau :XVIII Profil de Sensibilité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées d'urines de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs		Profil						PKM	
		S<=8	R>=32	Isolés	%	%	MIC50	MIC90	MEAN	RANGE	
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	8	0	13	88	6	24	7.18	4-24
ATM	AZTREONAM	S<=8	R>=32	7	0	43	57	4	16	6.67	4-16
FEP	CEFEPIME	S<=8	R>=32	7	0	14	86	3	12	4.57	2-12
CAZ	CEFTAZIDIME	S<=8	R>=32	8	13	0	88	3	32	3.34	.75-32
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	8	0	0	100	.38	1	0.37	.094-1
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	8	13	38	50	4	256	7.95	3-256
IMP	IMIPENEM	S<=4	R>=16	7	43	0	57	3	32	8.27	3-32
PIP	PIPERACILLIN	S<=64	R>=128	8	25	0	75	12	256	25.41	6-256
TIC	TICARCILLIN	S<=64	R>=128	8	25	0	75	32	256	42.74	8-256
TIM	TICARCILLIN/CLA	S<=64	R>=128	8	50	13	38	96	256	100.17	16-256

3-2-2- Sensibilité de souches isolées d'Hémoculture.

3-2-2-1- Sensibilité des souches de *E. coli* isolées d'Hémoculture de malades hospitalisés Tableau XIX

Les résultats sont semblables à ceux des souches isolées d'urines et de Pus.

3-2-2-2- Sensibilité de *Klebsiella pneumoniae* Tableau XX

Les souches de *Klebsiella pneumoniae* se sont montrées globalement résistantes aux antibiotiques testées sauf à la Céfoxitine, à l'Amikacine et à la Ciproflaxacine qui est la seule à avoir des CMI basses.

3-2-2-3- Sensibilité des souches d'*Enterobacter* spp Tableau XXI

Aucune souche testée n'a été sensible à l'Amoxicilline.

Nous observons également une mauvaise activité de l'Association Amoxicilline-acide clavulanique ainsi que de la Pipéracilline.

La Céfotaxime et la cefoxitine ont montré une bonne sensibilité , mais avec des CMI90 élevées.

La Ciprofloxacine donne les meilleurs résultats (100%).

Tableau XIX : Profil de Sensibilité des souches d'*Escherichia coli* isolées d'Hémocultures

Code ATB	Désign. ATB	Valeurs Critiques		Nombre Isolats				GEM			
		S<=8	R>=32	18	21	23	MIC50	MIC90	MEAN	RANGE	
AMX	AMOXICILLIN			12	0	0	256	256	256.00	256-256	
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	12	8	42	50	12	16	10.48	3-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	12	83	8	3	256	256	99.19	8-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	12	8	0	92	.064	.38	0.14	.023-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	12	8	0	92	2	8	3.43	1.5-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	11	9	0	91	1	2	1.06	.19-48
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	12	0	0	100	1.5	2	1.71	1.5-3
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	11	73	9	18	256	256	132.81	16-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	12	8	0	92	.023	.19	0.04	.012-32
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	11	91	0	9	32	32	18.19	.064-32

Tableau XX : Profil de Sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées d'Hémocultures

Code ATB	Désign. ATB	Valeurs Critiques		Nombre Isolats				GEM			
		S<=8	R>=32	18	21	23	MIC50	MIC90	MEAN	RANGE	
AMX	AMOXICILLIN			27	0	0	0	256	256	220.41	24-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	26	31	27	42	16	256	17.57	2-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	27	81	0	19	256	256	125.30	3-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	26	15	42	42	12	128	6.93	.064-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	27	19	0	81	4	256	7.64	3-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	27	70	4	26	32	128	13.53	.125-256
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	27	0	7	93	4	16	3.61	.75-32
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	27	74	11	15	256	256	106.74	1.5-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	27	0	0	100	.032	.094	0.04	.023-.25
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	27	74	0	26	32	32	8.68	.094-32

Tableau XXI : Profil de Sensibilité des souches d'Enterobacter isolées d'Hémocultures

Code ATE	Nom ATB	Valeurs		Nombre souches	%			MIC50		MIC90		RANGE
		S<=8	R>=32		%	%	%	MEAN	MEAN			
AMX	AMOXICILLIN			10	0	0	0	256	256	133.30		3-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	10	50	20	30	16	96	23.44		3-192
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	10	90	0	10	256	256	142.80		4-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	10	30	10	60	.5	256	3.02	.047	256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	10	30	10	60	3	256	12.93		2-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	10	20	10	70	.5	32	1.92	.19	128
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	10	0	10	90	1.5	12	2.88		1.5-24
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	10	50	10	40	64	256	37.19		1-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	10	0	0	100	.064	.19	0.07	.016	.38
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	10	50	0	50	.25	32	2.40	.125	32

3-2-3- Résultats de la sensibilité des souches isolées de Pus de malades Hospitalisés.

3-2-3-1- Sensibilité de *Escherichia coli* (Tableau XXII).

Aucune souche n'a été sensible à l'Amoxicilline dont l'activité est améliorée par l'association avec l'acide clavulanique.

Nous remarquons une résistance à la Céfalotine , à la Pipéracilline et au Triméthoprime / Sulfaméthoxazole.

Les Céphalosporines telles que la Céfotaxime et la Céfoxitine donnent de bons taux d'inhibition avec des CMI basses.

Les Aminosides sont également très actifs avec 91% et 100% de sensibilité respectivement pour la Gentamicine et l'Amikacine.

La Ciprofloxacine a donné les CMI les plus basses (0,023µg/ml = CMI50 0,125 µg/l # CMI90).

3-2-3-2- Sensibilité de *Klebsiella pneumoniae* (Tableau XXIII)

Les souches testées présentent une certaine résistance aux différents antibiotiques utilisés.

Résistance à la Céfalotine, à la Pipéracilline, au Cotimoxazole et même à la Ciprofloxacine (14%).

3-2-3-3- Sensibilité d'*Enterobacter spp* (Tableau XXIV)..

Les souches testées ont été totalement résistantes à l'Amoxicilline, à l'association Acide – clavulanique- amoxicilline, à la Céfoxitine.

Cette résistance s'accompagne d'une résistance à la Pipéracilline et au Cotrimoxazole.

Tableau XXII : Profil de Sensibilité des souches d'*Escherichia coli* isolées de Pus de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats		S		R		GEOM. MEAN	RANGE
AMX	AMOXICILLIN			35	0	0	0	256	256	64.12	.5-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	35	9	31	60	8	24	8.74	3-64
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	35	54	31	14	32	256	41.07	.75-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	35	3	3	94	.094	.5	0.13	.016-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	35	6	3	91	2	8	3.14	1-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	34	9	0	91	1	3	1.27	.047-256
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	35	0	0	100	2	2	1.75	.75-6
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	34	59	6	35	256	256	36.87	.38-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	35	3	0	97	.023	.125	0.03	.006-32
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	34	44	0	56	.5	32	1.64	.031-32

Tableau XXIII : Profil de Sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de Pus de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats		S		R		GEOM. MEAN	RANGE
AMX	AMOXICILLIN			14	0	0	0	256	256	148.50	.5-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	13	15	31	54	4	96	8.86	2-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	14	50	14	36	32	256	23.21	.75-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	13	8	8	85	.094	16	0.42	.047-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	14	7	0	93	3	8	4.44	1-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	14	21	0	79	.75	32	1.48	.25-256
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	14	0	7	93	1.5	3	2.13	1-24
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	14	50	29	21	256	256	53.44	.38-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	14	14	0	86	.047	32	0.13	.031-32
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	14	57	0	43	32	32	3.88	.023-32

Tableau XXIV : Profil de Sensibilité des souches d'Enterobacter isolées de Pus de malades hospitalisés

Code	Nom	Sensibilité		Nombres				MCS		MCS	Efficacité
		S<=8	R>=32	S<=8	8-32	32-64	64-128	MCS	MCS		
AMX	AMOXICILLIN			8	0	0	0	256	256	256.00	256-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	8	100	0	0	64	256	109.23	48-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	8	100	0	0	256	256	256.00	256-256
ETX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	8	25	0	75	.19	256	0.92	.064-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	8	100	0	0	256	256	256.00	256-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	8	25	0	75	.25	256	1.17	.094-256
ANK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	8	0	0	100	1.5	1.5	1.43	1-1.5
P1F	P1PERACILLIN	S<=16	R>=128	8	38	0	63	4	256	18.63	1.5-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	8	0	0	100	.032	1	0.08	.023-1
EXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	8	38	0	63	.19	32	0.89	.125-32

Sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* (Tableau XXV)..

La Ticarcilline présente une activité moyenne sur les souches testées ; activité peu améliorée par l'association d'avec l'acide clavulanique.

La Céfotaxime et l'Imipenem ont donné de faibles taux d'inhibition.

Contrairement à la Cefepime qui s'est montré active (84%)

L'aztréonam présente une activité moyenne (54%).

Les aminosides donnent également de bons résultats.

3-2-4- Comparaison des profils de sensibilité entre les souches provenant d'hospitalisés et de malades externes.

3-2-4-1- Sensibilité de *Escherichia coli* .Tableaux XXVI-XXVII

E. coli présente un profil de sensibilité aux antibiotiques identiques pour les malades hospitalisés que pour les externes.

Nous notons seulement qu'aucune souche n'a été sensible à la Céfotaxime chez les malades externes.

3-2-4-2- Sensibilité de *Klebsiella pneumoniae* Tableaux XXVIII , XXIX

Nous notons une résistance plus importante à la Céfotaxime chez les hospitalisés (69%), elle est de 17% chez les patients externes.

Résistance à la Céfotaxime, même si elle est moindre (9%) chez les hospitalisés alors qu'elle est de 0% chez les patients externes.

L'activité de la Pipéracilline est plus importante chez les souches provenant des patients externes (67%) alors qu'elle est de 25% chez les hospitalisés.

3-2-4-3- Sensibilité de *Proteus mirabilis* Tableaux XXX - XXXI

Les souches de *Proteus* provenant d'hospitalisés présentent 14 % de résistance à la Céfotaxime, résistance qui est nulle chez les externes.

La Gentamicine présente une résistance de 25% chez les hospitalisés qui est nulle chez les externes.

La Pipéracilline est plus active sur les souches des patients externes.

La Cotrimoxazole présente une activité moyenne sur les souches des patients externes 50%, une activité qui demeure faible chez les souches des patients hospitalisés.

3-2-4-4- Sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* (Tableaux XXXII – XXXIII)

La Ticarcilline est plus actives sur les souches des patients hospitalisés.

La résistance à la Pipéracilline est plus importante chez les souches des patients externes.

La Gentamicine montre une résistance faible 7%, on observe une resistance à la Ciprofloxacine :6% chez les hospitalisés qui n'existe pas chez les patients externes.

Tableau :XXV Profil de Sensibilité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de pus de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats		SP	SI	AS	MIC50	MIC90	CCM ₅₀	RANGE
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	32	0	3	97	3	12	3.11	.19-48	
ATM	AZTREONAM	S<=8	R>=32	32	19	25	56	6	128	6.50	.016-256	
FEP	CEFEPIME	S<=8	R>=32	32	0	16	84	3	12	2.46	.064-16	
CAZ	CEFTAZIDIME	S<=8	R>=32	32	0	6	94	3	8	2.82	.38-24	
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	25	8	4	88	.25	2	0.38	.064-256	
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	32	6	3	91	3	4	2.24	.19-256	
IMP	IMIPENEM	S<=4	R>=16	32	9	6	84	3	12	3.30	.38-256	
PIP	PIPERACILLIN	S<=64	R>=128	32	38	0	63	24	256	39.61	1.5-256	
TIC	TICARCILLIN	S<=64	R>=128	32	47	3	50	64	256	57.03	1-256	
TIM	TICARCILLIN/CLA	S<=64	R>=128	32	31	6	63	64	256	44.30	1.5-256	

Tableau :XXV' Profil de Sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* isolées de Pus de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats		SP	SI	AS	MIC50	MIC90	CCM ₅₀	RANGE
AMX	AMOXICILLIN			4	0	0	0	1	256	16.00	1-256	
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	3	0	33	67	6	12	4.16	1-12	
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	4	50	0	50	4	256	19.03	4-256	
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	3	33	0	67	.032	256	0.57	.023-256	
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	4	0	0	100	3	4	3.13	2-4	
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	4	25	25	50	1	256	7.44	1-256	
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	4	0	0	100	2	4	2.21	1.5-4	
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	4	25	0	75	.5	256	4.13	.38-256	
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	4	0	0	100	.032	.047	0.04	.023-.047	
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	4	75	0	25	32	32	10.56	.38-32	

Tableau XXVI : Profil de Sensibilité des souches *d'Escherichia coli* isolées de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs		Nombre isolats	MIC50					GEM	
		S<=8	R>=32		32	31	33	MIC50	MIC90	MEAN	RANGE
AMX	AMOXICILLIN			61	0	0	0	256	256	76.78	.5-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	61	7	38	56	8	24	8.68	1-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	61	61	26	13	49	256	51.54	.75-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	61	3	2	95	.094	.32	0.12	.016-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	61	5	2	93	2	2	3.09	1-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	59	8	0	92	.75	3	1.03	.047-256
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	61	0	0	100	1.5	2	1.71	.75-6
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	59	54	8	37	256	256	36.29	.38-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	61	5	2	93	.023	.19	0.04	.004-32
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	13	8	0	92	12	16	10.64	1-256
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	59	56	0	44	32	32	2.87	.031-32

Tableau XXVII: Profil de Sensibilité des souches *d'Escherichia coli* isolées de malades externes

Code ATB	Nom ATB	Valeurs		Nombre isolats	MIC50					GEM	
		S<=8	R>=32		32	31	33	MIC50	MIC90	MEAN	RANGE
AMX	AMOXICILLIN			10	0	0	0	8	256	41.03	4-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	10	10	50	40	12	16	9.52	3-32
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	10	70	30	0	64	256	74.39	16-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	10	0	0	100	.064	.25	0.10	.031-1.5
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	10	0	0	100	2	4	2.26	1.5-4
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	10	10	0	90	.75	3	0.84	.19-24
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	10	0	0	100	1.5	2	1.64	1-4
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	10	50	10	40	24	256	28.52	1.5-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	10	0	0	100	.023	.064	0.03	.016-.094
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	9	11	11	78	12	48	10.82	4-48
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	10	50	0	50	2	32	2.99	.094-32

Tableau :XXVIII Profil de Sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats					SOMME		
		S<=8	R>=32	32	33	35	MIC50	MIC90	MEAN	RANGE	
AMX	AMOXICILLIN			56	0	0	0	256	256	204.25	.5-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	54	20	28	52	8	96	10.96	2-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	56	61	7	32	256	256	49.62	.75-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	54	9	24	67	1	32	1.24	.047-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	56	16	0	84	3	256	6.38	1-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	56	39	4	57	1.5	64	3.54	.094-256
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	56	0	5	95	2	12	2.59	.75-32
PIP	PIPEPACILLIN	S<=16	R>=128	56	50	16	25	256	256	60.61	.38-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	56	5	0	95	.047	.25	0.06	.012-32
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	14	36	0	64	8	256	18.12	3-256
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	56	64	0	36	32	32	5.58	.023-32

Tableau :XXIX Profil de Sensibilité des souches de *Klebsiella pneumoniae* isolées de malades externes

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats					SOMME		
		S<=8	R>=32	32	33	35	MIC50	MIC90	MEAN	RANGE	
AMX	AMOXICILLIN			6	0	0	0	256	256	228.07	120-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	6	17	17	67	3	128	7.41	3-128
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	6	17	17	67	4	256	10.78	4-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	6	0	0	100	.094	.5	0.13	.064-.5
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	6	17	0	83	4	256	6.48	2-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	6	0	0	100	.75	2	0.59	.19-2
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	6	0	0	100	1.5	3	1.85	1.5-3
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	6	33	0	67	16	256	29.07	6-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	6	0	0	100	.047	.064	0.06	.047-.064
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	4	25	0	75	12	48	16.97	12-48
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	6	50	0	50	6	32	2.58	.19-32

Tableau XXX : Profil de Sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* isolées de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats				GSCM			
		S<=	R>=	18	31	43	MIC50	MIC90	MR50	MR90	RANGE
AMX	AMOXICILLIN			8	0	0	1	256	16.00		1-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	7	0	14	86	3	12	2.78	1-12
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	8	38	0	63	6	256	14.36	4-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	7	14	0	86	.023	256	0.09	.023-256
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	8	0	0	100	3	4	3.06	2-4
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	8	25	13	63	1	256	3.30	.38-256
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	8	0	0	100	2	4	2.10	1.5-4
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	8	25	0	75	.5	256	3.92	.38-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	8	0	0	100	.032	.047	0.03	.023-.047
NAL	NALIDIXIC ACID	S<=16	R>=32	2	100	0	0	64	256	128.00	64-256
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	8	88	0	13	32	32	18.39	.38-32

Tableau :XXXI Profil de Sensibilité des souches de *Proteus mirabilis* isolées de malades externes

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats				GSCM			
		S<=	R>=	18	31	43	MIC50	MIC90	MR50	MR90	RANGE
AMX	AMOXICILLIN			4	0	0	0	1.5	256	5.26	1-256
AUG	AMOXICILLIN/CLA	S<=8	R>=32	3	33	0	67	1.5	256	7.27	1-256
KEF	CEPHALOTHIN	S<=8	R>=32	4	50	0	50	6	256	39.19	6-256
FTX	CEFOTAXIME	S<=8	R>=64	3	0	0	100	.047	.38	0.07	.016-.38
FOX	CEFOXITIN	S<=8	R>=32	4	0	0	100	4	8	4.43	3-8
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	4	0	0	100	.5	3	0.37	.5-3
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	4	0	0	100	1.5	2	1.73	1.5-2
PIP	PIPERACILLIN	S<=16	R>=128	4	0	0	100	.5	8	1.11	.25-8
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	4	0	0	100	.032	.5	0.07	.031-.5
SXT	TRIMETHOPRIM/SU	S<=2	R>=4	4	50	0	50	.25	32	2.64	.19-32

Tableau :XXXII Profil de Sensibilité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de malades hospitalisés

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats						S.C.M.		RANGS
		S<=	R>=	AR	AI	AS	MIC50	MIC90	MIC99			
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	41	0	5	95	4	12	3.66		.19-48
ATM	AZTREONAM	S<=8	R>=32	40	15	28	58	6	32	6.41		.016-256
FEP	CEFEPIME	S<=8	R>=32	40	0	15	85	3	12	2.73		.064-16
CAZ	CEFTAZIDIME	S<=8	R>=32	41	2	5	93	3	8	2.89		.38-32
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	34	6	3	91	.25	1	0.37		.064-256
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	41	7	10	83	3	8	2.86		.19-256
IMP	IMIPENEM	S<=4	R>=16	40	15	5	80	3	32	3.76		.38-256
PIP	PIPERACILLIN	S<=64	R>=128	41	34	0	66	24	256	35.88		1.5-256
TIC	TICARCILLIN	S<=64	R>=128	41	41	2	56	64	256	53.16		1-256
TIM	TICARCILLIN/CLA	S<=64	R>=128	41	34	7	59	64	256	51.54		1.5-256

Tableau :XXXIII Profil de Sensibilité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées de malades externes

Code ATB	Nom ATB	Valeurs critiques		Nombre isolats						S.C.M.		RANGS
		S<=	R>=	AR	AI	AS	MIC50	MIC90	MIC99			
AMK	AMIKACIN	S<=16	R>=64	8	0	0	100	1.5	8	2.17		1-8
ATM	AZTREONAM	S<=8	R>=32	8	13	25	63	2	256	2.03		.016-256
FEP	CEFEPIME	S<=8	R>=32	8	0	25	75	3	12	2.25		.064-12
CAZ	CEFTAZIDIME	S<=8	R>=32	8	13	0	88	1.5	256	2.37		.25-256
CIP	CIPROFLOXACIN	S<=1	R>=4	8	0	0	100	1.25	.25	0.09		.031-.25
GEN	GENTAMICIN	S<=4	R>=16	8	0	0	100	3	4	1.82		.25-4
IMP	IMIPENEM	S<=4	R>=16	8	25	13	63	1.5	256	3.73		.38-256
PIP	PIPERACILLIN	S<=64	R>=128	8	75	0	25	256	256	190.17		1.5-256
TIC	TICARCILLIN	S<=64	R>=128	8	75	13	13	256	256	146.84		8-256
TIM	TICARCILLIN/CLA	S<=64	R>=128	8	25	13	63	24	256	27.71		2-256



DISCUSSION

IV- DISCUSSION

Les différents résultats que nous avons trouvés feront l'objet d'une comparaison avec d'autres résultats, afin d'évaluer l'évolution du comportement des différentes espèces bactériennes vis à vis des différents antibiotiques.

4 –1 Etude de la sensibilité en fonction des germes.

4.1.1. *Escherichia coli*

4.1.1.1. Les Bêta-lactamines.

Dans notre étude, la résistance à l'Amoxicilline a concerné 68% des souches de *Escherichia coli*, conformément aux travaux de FAYE réalisés à l'HALD en 1997 (27) et à ceux de SY K R. réalisés en 1996 à l'Hald (76) qui sont respectivement de 65,6% et 67%.

Ces pourcentages sont bien au delà de ceux rapportés par certains auteurs 33,9%,34,4%, et 51,5% (62,63,80,).

L'Association Amoxicilline - acide clavulanique a inhibé 54% des souches.

A l'hôpital FANN (50), en 1996, l'association acide clavulanique s'est montrée peu active sur les souches de *Escherichia coli* testées (71,44% de résistance). En 1992, N DIAYE Kh. Y. (56) dans une étude faite dans un C.H.U. à Dakar, a retrouvé un taux de résistance de 70%.

Des études réalisées par la méthode du E-Test[®] ont montré :

A LAGOS, au NIGERIA (60) 50% de résistance à l'amoxicilline seule , et 45,7% de sensibilité à l'association amoxicilline –acide clavulanique et environ 94,6% des souches sont sécrétrices de bêtalactamases.

Au MAROC (40) 55% étaient sensibles à l'amoxicilline seule et 66,6% à l'association amoxicilline acide clavulanique.

La résistance à l'amoxicilline est certainement due à la production de bêta-lactamase. Cette production d'enzymes est confirmée par les résultats de la recherche des bêtalactamases avec 100% des souches sécrétrices d'enzymes. Les résultats du phénotypage ont d'ailleurs montré que 41,43 %, sont du phénotype haut niveau et bêtalactamase TEM 20%.

Dans notre étude, la résistance à l'amoxicilline s'est accompagnée d'une résistance au mécillinam, à la pipéracilline et à la céfalotine.

Les résistances à la pipéracilline et à la céfalotine sont retrouvées dans l'étude menée à FANN (50) en 1996 avec respectivement 30% et 35% et à l'hôpital HALD (76) en 1997 elle est de 56%, 52%.

En Algérie la résistance était de 60% et 40% respectivement pour la pipéracilline et pour le mecillinam (68).

Les céphalosporines sont très actives avec respectivement 94% et 96% pour la céfoxitine et la céfotaxime. Résultats identiques à ceux de FAYE I. (27)

A ABIDJAN et à LAGOS (60) des sensibilités de 100% pour la céfotaxime ont été observé.

Ces résultats démontrent que le mécanisme le plus courant de résistance de E.-coli est la sécrétion d'enzymes ; la céfoxitine est un marqueur de la résistance par imperméabilité.

4.1.1.2. sensibilité aux aminosides.

Une bonne activité des aminosides a été mise en évidence : 91% et 100% de sensibilité respectivement pour la gentamicine et l'amikacine. Cette bonne activité est confirmée par de nombreuses études (27, 40, 9, 24, 60, 68, 76). Toutefois signalons l'apparition d'une résistance à la gentamicine qui est de 9% dans notre étude. Elle était de 8,8% dans l'étude de SY K. (76) en 1996.

A COTONOU, 15,6 % des souches d'*Escherichia coli* étaient résistantes en 1992 (4).

Cette résistance peut s'expliquer par la présence d'enzymes de modification de la gentamicine. Ce phénomène s'observe notamment en Italie, en Espagne, en Argentine, au Mexique.

4.1.1.3. Sensibilité aux quinolones.

La ciprofloxacine présente une très bonne activité (94% de souches avec des CMI très basses). Des études réalisées à l'hôpital Le DANTEC (76) et à FANN (M BOUP) en 1996 ont donné une sensibilité de toutes les souches à la ciprofloxacine. Nos résultats sont proches de ceux signalés par les travaux de FAYE I. (27) avec 90% de sensibilité.

L'acide Nalidixique montre une bonne activité ; 86% des souches sont inhibées, chiffre proche de ceux obtenus par FAYE I. (27) (87%), Ben REJEB, (93,1%) (9) ; RAHAL (60%) (68) et au CHU de Cotonou (83,9% en 1992) (3).

Une résistance de 4% à la Ciprofloxacine et de 9% à l'acide nalidixique est apparue dans notre étude.

Plusieurs mécanismes ont été décrites :

La mutation des souches et la consommation importante d'antibiotiques (25, 59).

4-1-1-4- Sensibilité au Cotrimoxazole

Le Cotrimoxazole montre une sensibilité de 45%.

Des résultats comparables ont été retrouvés au Cameroun (42,10%), au Kenya (50%).

Le Cotrimoxazole, antibiotique largement répandu aussi en milieu hospitalier qu'en pratique de ville a été ici faiblement actif.

Toutefois de meilleurs résultats ont été obtenus à Tunis (9) et à Alger (68).

L'utilisation très fréquente de cet antibiotique en automédication à Dakar serait sans doute la principale raison de cette baisse d'activité (3).

4.1.2. Sensibilité de *Klebsiella pneumoniae*

4.1.2.1. Les Bétalactamines

Les Klebsielles présentent une résistance naturelle aux aminopénicillines et carboxypénicillines par production d'une pénicillinase de bas niveau correspondant au phénotype sauvage.

Toutes les souches testées sont résistantes à l'amoxicilline. Avec une restauration de l'activité par association à l'acide clavulanique dans seulement 53% des cas ; les CMI demeurant élevées. La recherche de bétalactamases a montré 96,8% de souches sécrétrices de bétalactamases.

Les phénotypes de résistance rencontrés sont :

Sauvage :	35,48%
Pénicillinase haut niveau	19,35%
Bétalactamases à spectre étendu	32,26%
Perméabilité	09,68%

Ces résultats montrent que la résistance est liée à la production de bêta-lactamases. Cette résistance aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines est due à la production naturelle constitutive d'une pénicillinase chromosomique (59) ou à l'acquisition de bêta-lactamases d'origine plasmidique (77).

Les souches sécrétrices de pénicillinases sont résistantes à l'amoxicilline mais l'adjonction d'acide clavulanique restaure tout ou partie de l'activité de la pénicilline A (1).

C'est également chez *Klebsiella pneumoniae* que les bêta-lactamases les ont été décrites pour la première fois (49, 57). La pipéracilline, le mércilliname et la céfalotine ont présenté une mauvaise activité. La céfoxitime et la céfotaxime ont montré les meilleurs résultats avec des sensibilités respectives de 84% et 70%. Les CMI sont cependant élevées. Cette bonne activité corrobore les résultats d'une étude menée en France de 1989 à 1993 avec des taux de 96% (1989), 98% (1990), 95,5% (1991), 96, 5% (1992), 57%(1993) pour la céfotaxime (78).

4.1.2.2. Les Aminosides.

Les aminosides montrent une bonne activité, l'Amikacine inhibe 95% des souches, taux proches de ceux de FAYE (27), de M BOUP (50) et SY K.R. (76) RAHAL (95%) (68), BEN BACHIR (66,66%).

L'amikacine et la gentamicine (61%) constituent une bonne alternative pour le traitement d'infection à *Klebsiella pneumoniae*.

4.1.2.3. Les Quinolones.

Les quinolones se sont révélées très efficaces sur *Klebsiella pneumoniae*, ainsi que le laissait prévoir la littérature africaine et française (29, 42,49, 67).

4.1.2.4. L'association Triméthoprim –Sulfaméthoxazole.

Le Cotrimoxazole présente une faible activité sur les souches de *Klebsiella pneumoniae* avec 63% de résistance. Cette faible activité est imputable à l'automédication et à la pression de sélection exercée par cet antibiotique.

4.1.3. *Proteus mirabilis*

4.1.3.1 Les bêtalactamines

Nous avons trouvé une sensibilité moyenne à l'amoxicilline (58%) qui s'améliore avec l'association avec l'acide clavulanique (80%) avec une diminution des CMI. La résistance à l'amoxicilline serait donc liée à la production des bêtalactamases. Notre étude montre 83,3% de souches sécrétrices.

Le phénotype sauvage concerne 33,33%, tandis que 8,33% sont de phénotype <<Pénicillinase bas niveau >>, le phénotype <<Pénicilline haut niveau >> a concerné 25% des souches.

Les travaux de FAYE I en 1997 (27) ainsi qu'une étude menée à l'Hôpital FANN en 1996 ont rapporté des taux respectifs de 55% et 50% de sensibilité, taux proches du nôtre.

Au MAROC en 1995 (40) un taux d'inhibition de 44,4% a été rapporté pour l'amoxicilline et de 82,3% pour l'association amoxicilline acide clavulanique avec une CMI 90 significativement diminuée (24µg/ml contre > 256µg) ml pour l'amoxicilline seule.

Nous notons ici une bonne activité de la pipéracilline (83%) mais avec une CMI90 élevée (>256 µg/ml). Les céphalosporines présentent une activité variable :

La céfalotine présente une activité moyenne 58% contre 90% pour la céfotaxime avec des CMI faibles.

La céfoxitine présente la meilleure activité : 100% avec des CMI basses inférieures au seuil de sensibilité.

L'étude de l'Hôpital FANN (50) a donné un taux d'inhibition proche du nôtre (94,04%) pour la céfotaxime, celle de DOSSO 100% (24) et celle d'ODUGBEMI 66,66% (60).

4.1.3.2. Les aminosides

L'amikacine s'est montrée plus active que la gentamicine : respectivement 100% et 75% de sensibilité contrairement à l'étude de FAYE I. (27) 89% et 100% conformément à l'étude de MBOUP (50) qui a montré un taux de sensibilité supérieure pour l'amikacine 88,8 % de même que celle de LAGOS (100%), pour l'amikacine et 70% pour la gentamicine.

4.1.3.3. Les quinolones

Toutes les souches testées ont été sensible à la ciprofloxacine. Ces résultats corroborent ceux de FAYE I. et de MBOUP (50) SCHEFTEL. en France a montré une bonne sensibilité des *Proteus* à la ciprofloxacine.

4.1.3.4.L'association Triméthoprime –Sulfaméthoxazole.

Le Cotrimoxazole présente une mauvaise activité sur les souches de *Proteus* (25%), cette valeur est inférieure à celles trouvées par FAYE I. (27) 67% et à LAGOS 100% (60). Mais elle est compatible à celles trouvées par MBOUP (27,77%) (50) et DOSSO (40%) (24).

La sensibilité de cet antibiotique est véritablement en baisse, et doit être surveillée car elle est très utilisée dans nos structures hospitalières.

4.1.4. *Enterobacter spp*

4.1.4.1. Les Bêtalactamines.

Ces espèces présentent naturellement une résistance aux aminopénillines, à la céfalotine et aux céphalosporines de deuxième génération (57). Elles synthétisent une céphalosporinase chromosomique inductible : la recherche de bêtalactamase montre 100% de souches. Le phénotype sauvage << céphalosporinase bas niveau (inductible)>> concerne 15% des souches. Le phénotype résistant <<céphalosporinase haut niveau >> concerne 60% des souches.

Cette production spontanée d'enzymes explique la résistance observée dans notre étude à l'encontre de l'amoxicilline 95%, de l'association amoxicilline- acide clavulanique 65% et à la céfalotine 85%.

La pipéracilline conserve une activité moyenne sur les espèces 55%.

Les céphalosporines présentent une activité variable. La céfoxitine montre une faible activité sur *Enterobacter* 40%, tandis que la céfotaxime donne 70% d'inhibition avec une CMI90 élevée. Ces résultats corroborent ceux d'une étude réalisée au CAMEROUN (40) avec résistante totale à l'amoxicilline. à l'association amoxicilline - acide clavulanique. à la céfalotine et à la céfoxitine .

4.1.4.2. Les aminosides.

L'efficacité des aminosides sur Enterobacter reste satisfaisante avec par ordre d'efficacité décroissante : Amikacine avec 95% de sensibilité et la gentamicine 75%.

L'étude du CAMEROUN a montré 100% de sensibilité pour l'Amikacine et 75% pour la Gentamicine.

4.1.4.3 Les quinolones.

Toutes les souches testées sont sensibles à la ciprofloxacine ainsi qu'à l'Acide nalidixique.

4.1.4.4. L'association Triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Le cotrimoxazole conserve une bonne activité avec 60% de sensibilité.

Nous notons également l'apparition d'un taux important de résistance 40% qui peut s'expliquer par la production de céphalosporinases inductibles, ou par l'existence de mutants déréprimés (17).

4.1.5. *Pseudomonas aeruginosa*

4.1.5.1. Les Bétalactamines.

Le bacille pyocyanique est la bactérie la plus importante du groupe de bacilles à Gram négatif non fermentaires par sa fréquence, son pouvoir pathogène potentiel et sa multirésistance aux antibiotiques. Ce qui pose de réels problèmes en thérapeutique.

Dans notre étude les souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont moyennement sensibles à la ticarcilline (49%). l'association avec l'Acide clavulanique améliore peu la sensibilité (59%).

Les résultats de la recherche aux bétalactamases et du phénotypage montrent :

100% des souches sécrétrices de bétalactamases.

41.67% sont de pénicillinases haut niveau.

22.91% sont de céphalosporinases haut niveau.

La résistance de *Pseudomonas aeruginosa* est liée à la production de bêtalactamases, à des modifications de perméabilité ou de protéines membranaires (49).

Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont légèrement sensibles à la piperacilline.

L'Aztreonam conserve une bonne activité avec 58% de souches sensibles et 27% de souches intermédiaires.

La ceftazidime, la cefepime et l'imipenem donnent les meilleurs résultats avec des taux d'inhibition respectifs de 92%, 83%, 77%.

Nous notons également une absence de résistance à la cefepime. Ceci s'explique par le fait que c'est une nouvelle molécule, ayant une faible induction et affinité pour les enzymes (39).

4.1.5.2. Les aminosides.

Ce germe s'est montré sensible à la gentamicine (86%), très sensible à l'Amikacine (96%).

D'après Fujita et Vurman –Rapp. cités par BA M. (6) l'Amikacine serait le meilleur antipycyanique. La même sensibilité a été rapportée par ODUGBEMI (60) et DOSSO (24). Des taux de sensibilité inférieurs ont été trouvés par RAHAL (87%) (68) BEN REJEB (84.6%) (9) et au CHNU de COTONOU (57.8%) (40).

4.1.5.3. Les quinolones.

La Ciprofloxacine présente une très bonne activité 93% avec des CMI très basses inférieures au seuil de sensibilité. Cette activité est confirmée par les résultats obtenus à l'hôpital A. Le DANTEC en 1996 (70) (6) et à l'hôpital FANN en 1996 100% (50). Ceci montre que la ciprofloxacine reste une molécule de choix contre le bacille pyocyanique.

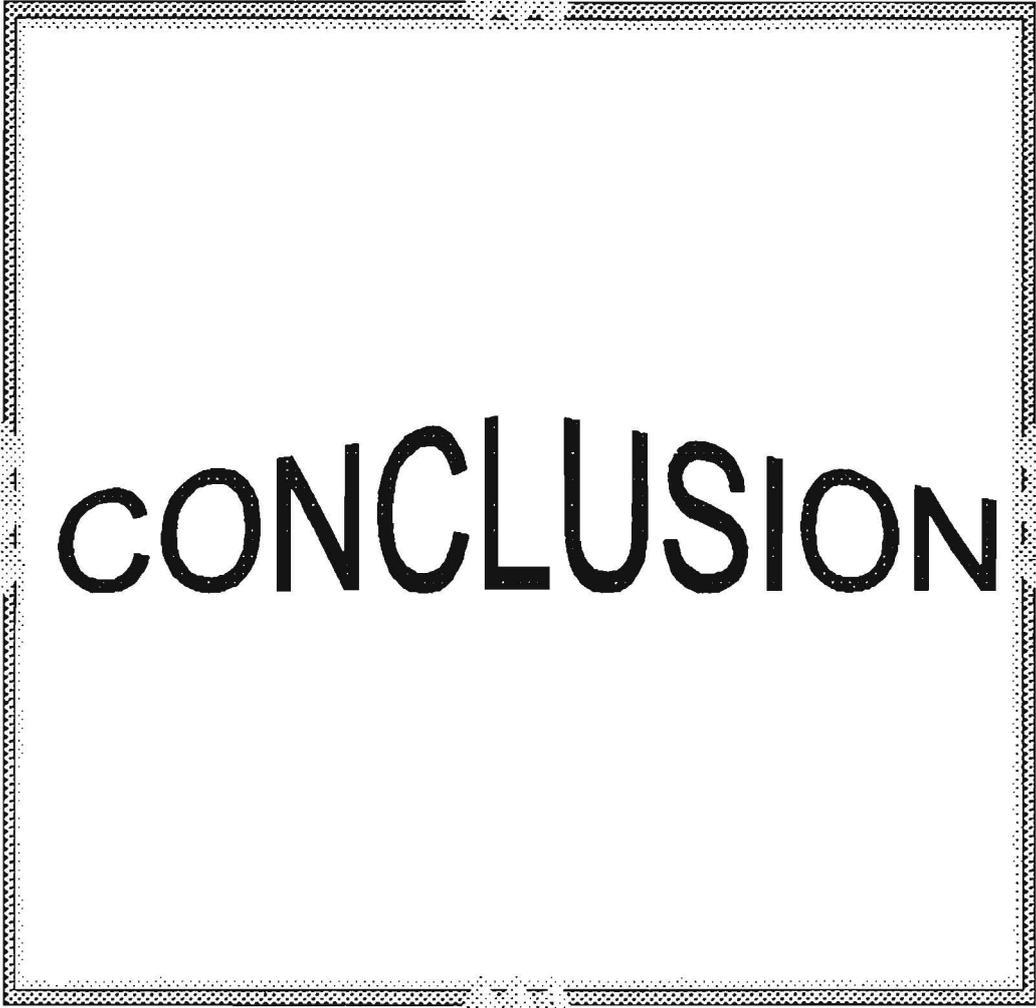
4-2- Comparaison de la Sensibilité des souches d'hospitalisés avec celles de malades externes.

Globalement, sur l'ensemble des souches testées, les résistances observées sont plus importantes chez les hospitalisés que chez les externes. Ce sont des souches hospitalières et sur lesquelles s'exercent la pression de sélection des antibiotiques, elles sont à germes multirésistants.

Pour exemple :

La Piperacilline a inhibée 67% des souches de *K. Pneumoniae* isolées de malades externes alors qu'elle n'inhibe que 25% des souches isolées de patients hospitalisés.

L'association amoxicilline Acide clavulanique présente une activité de 67% sur les souches de malades externes de *Klebsiellae* alors qu'elle est de 52% pour les souches de malades hospitalisés.



CONCLUSION

CONCLUSION

Depuis l'introduction des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire, la flore bactérienne a su chaque fois s'adapter aux dernières molécules commercialisées en développant notamment divers mécanismes de résistance. Cette évolution se traduit par :

- Le rôle pathogène plus important d'espèces naturellement résistantes aux nouvelles molécules.
- La dissémination de gènes de résistance connus chez certaines espèces à d'autres espèces auparavant sensibles ;
- L'émergence de nouveaux déterminants de résistance.

Les infections à bacilles à Gram négatif connaissent aujourd'hui une recrudescence préoccupante par leur gravité et la fréquence de la résistance de ces germes aux antibiotiques.

La surveillance de la sensibilité aux antibiotiques est une activité de routine pour le laboratoire de bactériologie. Il incombe au microbiologiste de fournir des informations sur l'état de la résistance bactérienne aux antibiotiques au niveau de chaque établissement.

Ceci a conduit à la mise sur pieds au niveau du laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'hôpital A. Le DANTEC d'un programme de surveillance de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

Nous avons déterminé la sensibilité de 213 souches bactériennes à 18 antibiotiques par la technique du E-Test[®] dont l'efficacité, la facilité et la reproductibilité ne sont plus à prouver.

Les résultats de cette étude ont montré :

▢ Pour les Enterobactéries

Parmi les bêtalactamines testées les plus efficaces sont la céfotaxime, la céfoxitine l'activité de l'amoxicilline est faible et la restauration de l'activité par l'association à l'acide clavulanique n'est pas obtenue dans la majorité des cas. La Pipéracilline, le mécillinam et la céfalotine ont montré une faible activité. L'efficacité des aminosides reste satisfaisante, les quinolones telle la

ciprofloxacine ont donné de bons taux d'inhibition. L'acide Nalidixique reste actif sur *Enterobacter*, *E. coli* et sur les Klebsielles.

□ **Pour *Pseudomonas aeruginosa*.**

La Ticarcilline seule ou en association avec l'acide clavulanique est peu active sur le bacille pyocyanique.

Parmi les bêtalactamines testées, la Ceftazidime, la Cefepime, l'Imipenem ont donné par ordre décroissant les meilleurs résultats.

L'Aztreonam a montré une activité relative sur les souches testées.

Des aminosides, l'Amikacine est la plus active et offre donc une alternative en antibiothérapie.

La Ciprofloxacine a donné de bons résultats et reste un antibiotique de choix pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

Le but de notre travail était de surveiller la sensibilité de souches (de *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*) de bacilles à Gram négatif isolées à Dakar.

Cette étude permet d'évaluer l'état actuel de la sensibilité des bacilles à Gram négatif aux antibiotiques. Elle est indispensable pour informer les thérapeutes des risques d'échecs potentiels qu'entraîne l'utilisation de certains antibiotiques.

L'extrême plasticité de la résistance aux antibiotiques oblige le microbiologiste à détecter l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques, à suivre l'évolution de la sensibilité aux agents antibactériens et à faire appel à une utilisation plus raisonnée, plus justifiée, c'est à dire en définitive plus restreinte des antibiotiques.

Une politique de restriction dans l'utilisation des antibiotiques serait manifestement efficace pour diminuer leur pression de sélection.

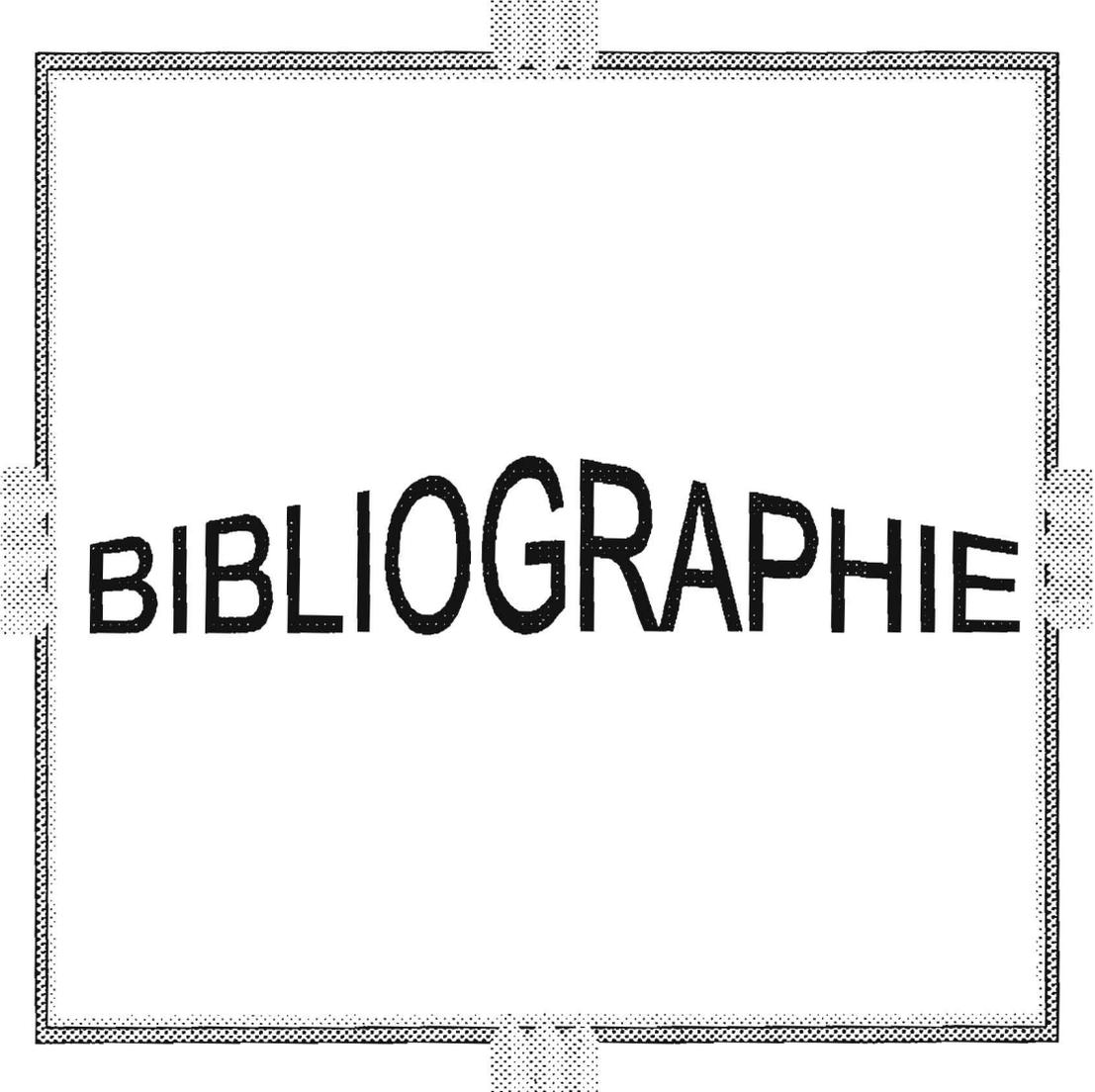
Ceci demande de la part des pouvoirs politiques d'en afficher la volonté, mais aussi d'en donner les moyens financiers et humains pour éviter les infections nosocomiales.

La recherche de β -lactamase doit devenir systématique dans les services de Bactériologie. Ces bactéries sécrétrices peuvent être rendues sensibles alors qu'en réalité elles ne le sont pas.

Seule la pression de sélection, liée pour partie aux abus de prescription et aux règles d'hygiène inappliquées, permet leur émergence, leur expression et leur diffusion au sein d'un même service.

En raison des phénomènes de résistance acquise, le choix d'un traitement antibiotique doit nécessiter l'aide du laboratoire pour guider et rectifier la prescription médicale.

La collaboration entre bactériologistes et infectiologues nous apparaît alors comme une nécessité vitale dans le choix des meilleures options thérapeutiques.



BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1 – Allouch Py, Labia R, Pina P., Morin E et le groupe multicentrique.

Observatoires hospitaliers de la sensibilité de E- coli et de Klebsiella à l'association amoxicilline-acide clavulanique en 1994.

Méd. Mal. Infect. 1995 ; 25 : 934 –9

2 – AMYES SGB

The success of plasmid – encoded resistance genes in clinical bacteria. An examination of plasmid mediated ampicillin an trimethoprim resistance genes and their resistance mechanisms.

J. Med. Microbio. . 1989 , 28 : 73 – 83.

3 – ANAGONOU S-Y. , ESLAHIPAZIRE J. , MAKOUTOBE , JOSSE R. ? MASSOUG BODJI .A., CADELER B. C.

Sensibilité aux antibiotiques de bacilles à Gram négatif isolés d'infections urinaires au CHNU de Cotonou (BENIN) de Mars à Décembre 1992.

Bull. Soc Path. Ex., 87, 1994, 223-225.

4 – Anagonou SY, Eslahpazire J, Makoulodé M, JOSSE R, MASSOUGBODJI A, SODELER BC.

Sensibilité de 534 bacilles à Gram négatif isolées d'infections urinaires en médecine ambulatoire à Cotonou (BENIN)

Méd. Mal Infect 1995 ; 25 : 766 – 9

5 – ARTHUR M. et al.

Technique d'étude du support génétique de la résistance aux antibiotiques.

L'antibiogramme mpe-videom. 1^{ère} édition, Paris, 1985 : 251-305

6 – B A M.

Etude des Marqueurs épidémiologiques de souches de Pseudomonas aeruginosa isolés à Dakar.

Thèse Pharm. Dakar, 1993 : 77

7 – Ba S.

Phénotypage des souches de streptocoques sensibles aux aminosides
Thèse Pharm, Dakar. 1995. N° 44.

8 – BAUERNFEIND A.

Classification of Bêta-Lactamases.
Rev. Infect. Dis., 1986, 8 : suppl. 5,470-478.

9 – BEN REJEB S., KAMOUN A.

Surveillance de la sensibilité in vitro de différents pathogènes isolés de prélèvements trachéobronchiques, pus chirurgicaux, hémocultures, urines et d'isolats de *N. gonorrhoeae*.
Médecine Digest, 1995, suppl. 4,24-31.

10 – BERCHE P., GAILLART J-L, SIMONET M. :

Structure, mode d'action des antibiotiques et mécanismes de la résistance bactérienne. In Bactériologie, Bactéries des infections humaines.
Med. Science Flammarion, Paris, 5^{ème} édition, 1989 ; 575-592

11 – BERGER – BACHI B.

Genetics of methicillin resistance in staphylococcus aureus.
J. antimicrob. Chemother. : 1989.23 : 671-680

12 – BINGEN E.

Mécanismes d'action des bêta-lactamines. In "Mécanismes d'action des bêta-lactamines : de la structure bactérienne à la structure de la molécule."
Roussel, Nice, 1986. 31-46

13 – BINGEN E.

Différentes classification des céphalosporines. In "Mécanismes d'action des bêtalactamines : de la structure bactérienne à la structure de la molécule."
Roussel, Nice, 1986. 31-46.

14 – BINGEN E.

Classification structurale des bêta- lactamines : de la structure bactérienne à la structure de la molécule.>>

Roussel . Nice . 1986 . 47 – 62.

15 – BRYAN L.E.

General mechanism of resistance to antibiotics Antimicrob.chemother. , 1989 ,23 : 817 – 823.

16 – BUSH K.

Characterization of bêtalactamases.

Antimicrob .Agents chemother, 1989, 33 : 259 – 263.

17 – Carbonne A. , Jarlier V.,

Entérobactéries et bêta lactamines.

Lecture interprétative de l'antibiogramme

Edition Roussel et Diamant, Paris, 1995, 1 – 16.

18 – CHABBERT Y.A.

L'antibiogramme sensibilité et résistance des bactéries aux antibiotiques.

Collections techniques de base .Edition de la Tourelle 1972, p 32

19 - CHABBERT Y.A.

Actualités pharmacologiques . 26ème série. Edition de la Tourelle 1972, p 32.

20 – CHOPRA I.

Mechanisms of resistance to antibiotics and other chemotherapeutic agents.

J.Appl. Bactériol.. 1988 . symposium suppl. : 149 – 166

21 – COLLATZ E ., GUTMANN L.,WILLIAMSON R., ACAR J.F.

Developpement of resistance to third generation cephalosporins.

J.Antimicrob. Chemother.. 1984,14b, 13 – 21.

22 Courvalin P., Philippon A.

Mécanismes biochimiques de la résistance bactérienne aux agents antibactériens.

In Le Minor L., Veron M. éditions Bactériologie médicales 2^{ème} édition. Paris Flammarion, 1989 : 332 – 55.

23 – Cullmann W.

L'introduction non spécifique : définition et conséquences.

Med. Mal. Infect., 1988 , H. serie , 24.

24 - DOSSO M.

Etude de la sensibilité in vitro aux antibiotiques de différents isolats bactériens à Abidjan : résultats à propos de 90 souches.

Medecine Digest , 1995 , suppl. 4 , 32 – 38.

25 - Dublanche A. , Burnat C.

Escherichia coli dans un hôpital général de 1982 à 1993

Med. Mal. Infect 1994 : 24 , spécial : 530 – 4

26 - Duval J.

Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens.

In Le Minor L . Veron M. eds. Bactériologie médicale 2^{ème} éd., Paris : Flammarion, 1989 : 273 – 96.

27 - FAYE I.

Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques de souches bactériennes isolées à Dakar. Intérêt de l'utilisation de la technique du E. Test et du Programme

Whonet III

Thèse Pharm.. Dakar. 1997 , N° 07.

28 - FONTANA R.

Penicillin binding proteins and the intrinsic resistance to betalactam in Gram positive cocci.

J.Antimicrob.Chemother., 1996, suppl.A.1-57

29 - Gabaston J. M., Charaki T., Mangeot J., et coll

Phénotypes de résistance aux antibiotiques des germes les plus fréquemment isolés dans cinq centres hospitaliers spécialisés. Etude multicentrique.

Path. Biol. 1995 ; 43. N° 4 : 320 – 3.

30 - GODFREY A.J. , HATLELID L.H., BRYAN L.E.

Correlation between lipopolysaccharide structure and permeability resistance in betalactam resistant *Pseudomonas aeruginosa* .

Antimicrob. Agents chemother, 1984 , 26 , 181 – 186.

31 - Goldstein F.W., GUTMANN L., William SouR. Et al

In vitro emergence of simultaneous resistance to both betalactam and aminoglycoside antibiotics in a strain of *Serratia marcescens*.

Ann.Microbiol. 1983,134,329-337

32 - GOULET V.

Etude du relevé des bactéries isolées dans les hémocultures et les liquides céphalorachidiens par les laboratoires d'hôpitaux publics français en 1983.

Med. Mal. Inf. 1985; 15 :342 – 50

33 - CUTMANN L., Williamson R.,Moreau N. et al.

Cross resistance to nalidixique acide, triméthoprimé. and chloramphenicol associated with alterations in outer membrane proteins of *Klebsiella*. *Enterobacter*, and *Serratia*.

J. Infect. Dis.. 1985 . 151, 501 – 507

34 - HARTMANN B.J. , TOMAZA.

Expression of methicillin resistance in heterogeneous strains of *Staphylococcus aureus*.

Antimicrob. Agents chemother , 1986. 29. 85 – 92

35 - Hayes M.V. , Ward J.B.

The role of penicillin binding proteins in antibacterial activity of betalactam antibiotics.

In << antibiotics in laboratory medicine >>. Ed. V. Lorian . 1985. 722 –756.

36 - JA COBY G.A. et al.

Properties of plasmid responsible for extended spectrum betalactamase production
Antimicrob. Agents chemother , 1991 , 35, 164 – 169

37 - JAFFE A. , CHABBERT Y. A. , SEMONIN O.

Role of porine proteins OmpF and OmpC in the permeation of betalactam
Antimicrob. Agents Chemother , 1982, 22, 942 – 948

38 -Joffin J.N. , Leyral G.

Antibiogramme : methodes des disques.

In. Microbiologie technique tome I. Dictionnaire des techniques. Bordeaux : centre régional de documentatation pédagogique, 1991 : 14 – 25

39 -JONES R.N.

Betalactamase – mediated resistance in hospital pathogen University of Iowa, Ia. USA () In 8th European congress of clinical microbiology and infection diseases
Lausanne, 1997 : 77

40 - KOULLA – SHIRO S. , ABONG – BWEND T.

Surveillance de la sensibilité in vitro aux antibiotiques de différents pathogènes isolés de prélèvements trachéo-bronchiques, pus chirurgicaux, hémocultures et urines.

Medecine Digest. 1995 . suppl. 4. 55 – 65

41 -LABIA R.

Bétalactamases inductibles et constitutives
Med. Mal. Infect. 1988, hors série 11-34.

42 -AURENT A, Berger J.P.

Evolution des espèces bactériennes et de leur sensibilité aux antibiotiques dans le laboratoire d'un petit hôpital.

Revue médicale de la Suisse Romande 1996; 116 : 125 – 30.

43 -LEROY O. , BEUCAIRE G.

Lutte contre la diffusion des infections à entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases << à spectre étendu >>.

Méd. Mal. Infect. 1996; 26 : 690 –7.

44 -LINDBREG F., NORMARKS S.

Contribution of chromosomal betalactamase to betalactam resistance in Enterobacteria.

Rev.- Infect. Dis., 1986, 8 suppl.3, 292 –304.

45 - LIVERMORE D.M.

Pouvoir inducteur des bêtalactamines : description et conséquences, mécanisme de résistance de *Pseudomonas aeruginosa*.

Méd. Mal. Infect. 1988, H. série , 46-32

46 - Lyou DJ , Scheel O , Fung K. sc, Henrichse I. Cheng AFB.

Increasing prevalence of multiresistant *Streptococcus* at Hong – Kong teaching hospital (abstract 68 007). In 7th international congress for infections diseases, Hong Kong, 1996 : 172

47 - MALOUIN F. , Bryan L.E.

Modification of penicillin binding proteins as mecanism of betalactam resistance.

Antimicrob. Agents Chemother : 1986.30.1-5

48 - Maugein J., Perrier F., Cony makhoul P., Fourche J.;Darmaillac V.

Activité in vitro de six bêtalactamines vis à vis de 295 souches d'entérobactéries et *P.aeruginosa* isolées chez des patients neutropéniques.

Path. Biol. Paris 1995 : 43 (4) : 253 – 7

49 - Maurin M, Musso D., Charrel R et al.

Résistance aux antibiotiques des bactéries hospitalières. (bacilles à Gram négatif aérobies) situation 1992 à Marseille.

Méd. Mal. Infect. 1995; 25 : 508 –14

50 - MBOUP E.M.

Sensibilité de bacilles à Gram négatif au CHU de FANN

Thèse Pharm. , 1996 , Dakar n° 75

51 - Miller G.

Prevalence of local aminoglycoside resistance mechanism and their impact on the management of infections diseases.

In clinical Microbiology and Infection CMI 8th European Congress of Clinical Microbiology and infections diseases May 25 –28 – 1997 : S41

51 -National Committee for Clinical Laboratory Standards.

Developpment of in vitro susceptibility testing criteria and Quality Control Parameters. Tentative standard M23 – T. 1989

53 - National Committee for Clinical Laboratory Standards

Performance standards for Antimicrobial Disk Susceptibility tests. Third Edition Approved Standards M2 – A3 , vol. 4-1990

54 - National Committee for Clinical Laboratory Standards

Reference Agar Dilution procedure for antimicrobial susceptibility Testing of Anaerobie Bacteria.

Approved Standard M11 –A. Vol. 5 . N° 2-1990

55 - National Committee for Clinical Laboratory Standards

Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility tests for Bacteria Hat Grow Aerobically.

Approved standard M7 – A2 , Vol.5 , N° 22 – 1990.

56 - NDIAYE Kh. Y.

Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques et de la résistance par sécrétion de B-lactamases à spectre élargi de souches de bacilles à Gram négatif isolées au CHU de Dakar

Thèse Pharm. Dakar, 1992, N° 95

57 - NDOYE B. , Hugard I. Saccharin C.

Bêta-Lactamases à spectre élargi : bilan sur un an à l'hôpital Principal de Dakar (1^{er} février 1992 – 1^{er} février 1993)

Dakar Médical 1993 ; 38,2.

58 - NIKAIDO H. , VAARA M.

Molecular basis of bacterial outer membrane permeability.

Microbiol. Rev., 1985, 49, 1-3

59 - NOUHOFF C., DELMEE M., STRUELEUS M.J.S.

Multicenter survey of Escherichia coli resistant to ciprofloxacin : analysis of clonal diversity and Gyrase Mutation.

In C.M.I. 8th European Congress of clinical microbiology and infectious diseases.

May 25.28 – 1997. P 732

60 - ODUGBEMI T., ANIMASHAUN T., KESAH K.

Une étude de la sensibilité antimicrobienne in vitro d'isolats bactériens cliniques à Lagos, Nigéria

Medecine Digest, 1995, suppl. 4, 39-54

61 - PECHERE J.C.

Les spécificités de l'action antibactérienne des 7 méthoxyimino-céphèmes zivittérioniques , (« céphalosporines de 4e génération »)

Path .Biol. 1996 ; 4 N°2 : 99-105

62 - PHILIPON A. , Arlet G., Lagrange Ph.

Fréquence de résistance et évolution à divers antibiotiques urinaires dont la Fosfomycine en milieu hospitalier (11816 souches, 1991-1995)
Méd. Mal. Infect. 1996 ; 26 : 539-41

63 - PHILLIPON A., Paul G., NEVOT P.

Bêta-lactamases incidences et intérêt clinique
Rean. Soins. Intens. Med. Urg., 1987, 3 : 229 – 237

64 - HILLIPON A. , Paul G., NEVOT P.

Résistance plasmidique aux céphalosporines de 3^{ème} génération.
Press.Med.1988,17 :1883-1889

65 - IHELLIPON A., Paul G., NEVOT P.

Classification of Bêta-lactamases.
Med. Mal. Infect. 1989, hors série, 6-18

66 - DOCK L. J. V., WISE R.

Never mechanisms of resistance to betalactam antibiotics in Gram negative bacteria.
J. Antimicrob. Chemother., 1985, 16, 279-284.

67 - PINCHON T. M., EMERIQUE P. et DEMANGE C.

Consommation d'antibiotiques et profils de sensibilité de quelques micro-organismes dans un centre hospitalier général.
Méd. Mal. Infect 1993 ; 23 : 360-6

68 -RAHAL K.

Sensibilité aux antibiotiques des souches bactériennes isolées de prélèvements divers : résultats à propos de 111 isolats
Médecine Digest, 1995, suppl. 4 , 8-17

69 - REINER R.

Antibiotics : an introduction , édition « Roche », sc service, Basle, 1982.

70 - RICHMOND M.H et SYKES R.B.

in ROSE A.H. et TEMPEST D.W.(éd.) :

Advances in microbial physiology ;

Academic press,1973 , 9 : 31 – 88

71 - ROLINSON G.N.

Betalactamase induction and resistance to betalactam antibiotics.

J. Antimicrob. Chemother. ,1989 , 23 : 1-5

72 - SANDERS C.C., SANDER Jr W.E., GOERING R.V., WERNER V.

Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones, betalactams, and aminoglycosides with special reference to cross resistance between unrelated drug classes.

Antimicrobiol. Agents Chemother. ,1984, 26, 797-801.

73 - SIROT J.

«Resistance enzymatique des bacilles à Gram négatif aux céphalosporines de 3^{ème} génération ».

Méd. Mal. Infect., 1989, hors série Octobre : 24-30

74 - SPRATT B. G.

Penicillin binding proteins and the future of betalactam antibiotics.

J. Gen. Microbiol ; 1983, 129,1247-1260

75 - SOUGAKOFF W. et al.

The TEM-3 beta-lactamase, which hydrolized broad –spectrum cephalosporins, is derived from the TEM-2 penicillinase by two aminoacid substitutions.

FEMS Microbial. Lett., 1988 ,56, 343-348

76 - SY K. R.

Souches bactériennes et résistance aux antibiotiques.

Données actuelles au CHU A. le Dantec de DAKAR.

Thèse Pharm., Dakar , 1996, N°55

77- THABAUT A.

Résistance naturelle et résistance acquise des principales espèces bactériennes aux antibiotiques.

Revue française des laboratoires. 1989, 194 : 55-6

78 - THABAUT A., AVRIL J. L. , BEBEAR C, BERGOGNE E et coll

Evolution de la sensibilité des bacilles à Gram négatif à la ceftazidime et à trois autres beta-lacatamines en milieu hospitalier de 1989 à 1993.

Méd. Mal. Infect., 1995, 25, spécial : 6-19.

79 - THEN R.L.

Ways to overcome cephalosporinase mediated betalactam resistance in *Enterbacter cloacae*

Chemotherapia , 1985 , 1v ,83-89

80 - Weber Ph , Scoho M , Plaisance J-J et al.

Activités in vitro de l'Amoxicilline et de l'association amoxicilline – acide clavulanique vis à vis d' *Escherichia coli* en médecine de ville.

Méd. Mal. Infect. 1995 ; 25 : 593 – 8

81 - Williamson R.

Resistance of *Clostridium perfringens* to betalactam antibiotic mediated by a decreased affinity of a single essential penicillin binding protein.

J. Gen. Microbiol , 1983 , 129 , 2339 – 2342



SERMENT DE GALIEN



**JE JURE EN PRESENCE DES MAITRES DE LA FACULTE, DES
CONSEILLERS DE L'ORDRE DES PHARMACIENS ET DE MES CONDISEIPLES :**

**- D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRECEPTES DE MON
ART ET DE LEUR TEMOIGNER MA RECONNAISSANCE EN RESTANT FIDELE A
LEUR ENSEIGNEMENT**

**- D'EXERCER, DANS L'INTERET DE LA SANTE, MA PROFESSION AVEC
CONSCIENCE ET DE RESPECTER, NON SEULEMENT LA LEGISLATION EN
VIGUEUR MAIS AUSSI LES REGLES DE L'HONNEUR, DE LA PROBITE ET DU
DESINTERRESSEMENT;**

**- DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITE ET MES DEVOIRS ENVERS
LE MALADE ET SA DIGNITE HUMAINE ;**

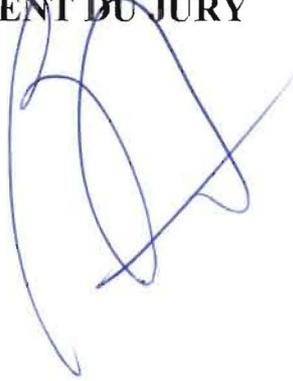
**- EN AUCUN CAS, JE NE CONSENTIRAI A UTILISER MES CONNAISSANCES ET
MON ETAT POUR CORROMPRE LES MOEURS ET FAVORISER DES ACTES
CRIMINELS.**

**QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDELE A MES
PROMESSES.**

**QUE JE SOIS COUVERTE D'OPPOBRES ET MEPRISEE DE MES CONFRERES
SI J'Y MANQUE.**

VU

LE PRESIDENT DU JURY

A large, stylized handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

VU

LE DOYEN

A small, stylized handwritten signature in blue ink, resembling a cursive letter 'd' or 'a' with a vertical stroke.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP

DE DAKAR