



**ACTIVITE BACTERICIDE IN VITRO DE
DIFFERENTES MOLECULES D'ANTIBIOTIQUES
SUR DES SOUCHES BACTERIENNES
D'ORIGINE HOSPITALIERE**

THESE

Pour obtenir le grade de *Docteur* en PHARMACIE
(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement le 21 Juillet 1998 à 15 heures
au Grand Amphithéâtre

par

Djamal Abdoul Akhad NDAW

né le 14 Janvier 1971 à DAKAR (Sénégal)

418675

JURY

PRESIDENT	:	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 THESE	:	M. Cheikh Saad-Bouh	BOYE	Maître de Conférences Agrégé

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

PERSONNEL DE LA FACULTE

DOYEN	M. René	NDOYE
PREMIER ASSESSEUR	M. Mamadou	BADIANE
DEUXIEME ASSESSEUR	Mme Thérèse Moreira	DIOP
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS	M. Assane	CISSE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE POUR L'ANNEE
 1997/1998

PROFESSEURS TITULAIRES

M.	José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M.	Mamadou	BA	Pédiatrie
M.	Salif	BADIANE	Maladies Infectieuses
M.	Fallou	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.
Mme	Thérèse MOREIRA	DIOP	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M.	Sémou	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	NDOYE	Chirurgie Infantile
M.	René	NDOYE	Biophysique
M.	Abibou	SAMB	Bactériologie-Virologie
§M.	Abdou	SANOKHO	Pédiatrie
M.	Mamadou	SARR	Pédiatrie
§Mme	Awa Marie	COLL/ SECK	Maladies Infectieuses

+ Associé
 & Disponibilité
 § Détachement

.../...

M.	Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
+M.	Dédéou	SIMAGA	Chirurgie Générale
M.	Abdourahmane	SOW	Maladies Infectieuses
M.	Ahmédou Moustapha	SOW	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
M.	Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie
M.	Moussa Lamine	SOW	Anatomie
+M.	Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
M.	Pape	TOURE	Cancérologie
M.	Alassane	WADE	Ophtalmologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.	Mamadou	BA	Urologie
M.	Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M.	Moussa	BADIANE	Radiologie
M.	Seydou Boubakar	BADIANE	Neuro-Chirurgie
M.	Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique
§M.	Mamadou Diakhite	BALL	Dermatologie
M.	Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M.	Abdarahmane	DIA	Anatomie
M.	Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M.	Babacar	DIOP	Psychiatrie
M.	El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M.	Saïd Nourou	DIOP	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
M.	Raymond	DIOUF	O.R.L.
M.	Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M.	Babacar	FALL	Chirurgie Générale
Mme	Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
Mme	Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
M.	Oumar	GAYE	Parasitologie
+M.	Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M.	Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie

+ Associé

.../...

Mme Bineta SALL	KA	Anesthésie-Réanimation
M. Salvy Léandre	MARTIN	Pédiatrie
M. Victorino	MENDES	Anatomie-Pathologique
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
Mme Mbayang NDIAYE	NIANG	Physiologie
&M. Mohamed Fadel	NDIAYE	(Médecine Interne Clinique Médicale I)
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. Pape Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
+M. Youssoupha	SAKHO	Neuro-chirurgie
M. Niama Diop	SALL	Biochimie Médicale
M. Mouhamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
M. Birama	SECK	Pédopsychiatrie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
+M. Pape Salif	SOW	Maladies Infectieuses
Mme Haby	SIGNATE SY	Pédiatrie
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Doudou	THIAM	Hématologie
M. Meissa	TOURE	Biochimie Médicale

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

+M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
------------	---------	-----------

MAITRES - ASSISTANTS

M. El Hadj Amadou	BA	Ophtalmologie
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. El Hadj Souleymane	CAMARA	OrthopédieTraumatologie
M. Jean-Marie	DANGOU	Anatomie-Pathologie
M. Michel	DEVELOUX	Dermatologie
+M. Massar	DIAGNE	Neurologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie

+ Associé
& Personnel en Détachement

.../...

MAITRES - ASSISTANTS

M.	Alassane	DIOUF	Gynécologie
M.	Boucar	DIOUF	(Médecine Interne Clinique Médicale I)
M.	Saliou	DIOUF	Pédiatrie
M.	Oumar	FAYE	Parasitologie
M.	Ibrahima	FALL	Chirurgie Générale
Mme	Gisèle Woto	GAYE	Anatomie Pathologique
M.	Abdoul	KANE	Cardiologie
M.	Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie-Chirurgie
&M.	Adama Bandiougou	NDIAYE	Immunologie (Hématologie)
Mme	Coura SEYE	NDIAYE	Ophtalmologie
*M.	Issa	NDIAYE	O.R.L.
M.	El Hadj	NIANG	Radiologie
M.	Doudou	SARR	Psychiatrie
M.	Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M.	Gora	SECK	Physiologie
M.	Ahmed Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie
Mme	Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
M.	Cheikhna	SYLLA	Urologie
M.	Alé	THIAM	Neurologie

**ASSISTANT 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
Mme	Mame Coumba GAYE	FALL	Médecine Légale
Mme	Khadissatou SECK	FALL	Hématologie
M.	Oumar	FAYE	Histologie-Embryologie
M.	Lamine	GUEYE	Physiologie
M.	El Hadj Alioune	LO	Anatomie

-
- + Maître -Assistant Associé
 & Personnel mis en Disponibilité
 * Stage

.../...

M. Ismaïla	MBAYE	Médecine Légale
M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Abdoulaye	SAMB	Physiologie
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
Mme Anta	TALL/DIA	Médecine Préventive
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

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

Mme Marième Guèye	BA	Gynéco-obstétrique
M. Momar Codé	BA	Neuro-Chirurgie
M. Moussa	BA	Psychiatrie
M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Mariama Safiétou KA	CISSE	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
M. André Vauvert	DANSOKHO	Orthopédie-Traumatologie
Mme Elisabeth FELLER	DANSOKHO	Maladies Infectieuses
+M. Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
sM. Saïdou	DIALLO	(Médecine Interne Clinique Médicale I)
Mme Sokhna BA	DIOP	Radiologie
M. Ahmadou	DEM	Cancérologie
+M. Mame Thierno	DIENG	Dermatologie
M. Jean François	DIENNE	Anesthésie-Réanimation
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
Mme Elisabeth	DIOUF	Anesthésie-Réanimation
M. Edouard Marcel Ignéty	GUEYE	Neuro-Chirurgie
M. Limamoulaye	HANE	Cardiologie

S En Stage
+ Associé

.../...

+M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M. Assane	KANE	Dermatologie
xM. Abdoul Aziz	KASSE	Cancérologie
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
+M. Mouhamadou	MBENGUE	(Médecine Interne Clinique Médicale I)
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
M. Cheikh Tidiane	NDOUR	Maladies Infectieuses
M. Alain Khassim	NDOYE	Urologie
M. Ndaraw	NDOYE	Neuro-chirurgie
Melle Paule Aïda	NDOYE	Ophthalmologie
+M. Abdou	NIANG	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M. Abdoulaye	POUYE	Médecine Interne (Clinique Médicale I)
M. Mamadou	SANGARE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Anne Aurore	SANKALE	Chirurgie Générale
Mme Anna	SARR	Médecine Interne (Clinique Médicale II)
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
Mme Fatou	SENE	Neurologie
M. El Hassane	SIDIBE	Médecine Interne (Clinique Médicale 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. Gilbert	TENDING	O.R.L.
M. Silly	TOURE	Stomatologie

+ Associé.

.../...

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

M. Oumar	BA	Pneumophtisiologie
Mme Bineta DIOP	BADIANE	Anesthésie-Réanimation
M. Saïba	CISSOKHO	Pneumophtisiologie
M. Arona Kane	DIALLO	Neurologie
Mme Pauline	DIOUSSE	Dermatologie
M. Mor	NDIAYE	Pneumophtisiologie

ATTACHES - ASSISTANT

M. Néloum	DJIMADOUN	Histologie-Embryologie
Melle Oumou Kalsoume	SY	Biochimie-Médicale

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Doudou	BA	Chimie Analytique et Toxicologie
M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie
+M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et 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
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamie)
M. Alioune	DIEYE	Immunologie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique

MAITRES - ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
Mme Aïssatou GAYE	DIALLO	Bactériologie-Virologie
M. Alioune	DIEYE	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
Mme Rita Berehoundougou	NONGONIERMA	Pharmacognosie

+ Associé

.../...

ASSISTANTS

Melle Issa Bella	BAH	Parasitologie
xM. Aynina	CISSE	Physique Pharmaceutique
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
Melle Thérèse	DIENG	Parasitologie
xM. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Yérim Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
Mme Aminata	GUEYE SANOKHO	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Modou	LO	Botanique
M. Tharcisse NKULIKIYE	MFURA	Chimie Analytique
xM. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Maïmouna NIANG	NDIAYE	Physiologie Pharmaceutique
M. Boubacar	NIANE	Chimie Analytique
Mme Maguette Dème SYLLA	NIANG	Biochimie Pharmaceutique
Mme Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
xM. Elimane Amadou	SY	Chimie Générale et Minérale
SM. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique
M. Alassane	WELE	Chimie Physique

ATTACHES

M. William	DIATTA	Botanique
Melle Edwige	GOMIS	Pharmacognosie
M. Aly Coto	NDIAYE	Physiologie Pharmaceutique (Pharmacologie et Pharmacodynamie)
Mme Françoise NDOUR	NGOM	Hématologie
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique

x Assistant Associé
S En Stage

.../...

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

III-CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Ibrahima	BA	Pédodontie-Prévention
Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Boubacar	DIALLO	Odontologie Chirurgicale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Mme Charlotte FATY	NDIAYE	Pathologie et Thérapeutique Spéciales
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

MAITRES - ASSISTANTS

Melle Fatou	GAYE	Dentisterie Opérateur
M. Abdoul Wahab	KANE	Dentisterie Opérateur
M. Abdoul Aziz	YAM	Pathologie et Thérapeutique Spéciales

ASSISTANTS DE FACULTE

&M. Christiane JOHNSON	AGBOTON	Prothèse Dentaire
Mme Aïssatou TAMBA	BA	Pédodontie-Prévention
Mme Khady DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
&Mme Maimouna	BADIANE	Dentisterie Opérateur
M. Daouda	CISSE	Odontologie Préventive et Sociale

& Personnel mis en Disponibilité

.../...

xM. Fallou	DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
Mme Adam Marie AWA SECK DIALLO		Parodontologie
+M Lambane	DIENG	Prothèse dentaire
Mme Affissatou NDOYE	DIOP	Dentisterie Opératoire
Mme Fatou	DIOP	Pédodontie-Prévention
&M. Libasse	DIOP	Prothèse Dentaire
M. Mamadou Moustapha	GUEYE	Odontologie Préventive et Sociale
xM. Malick	MBAYE	Dentisterie-Opératoire
Mme Paulette M. AGBOTON MIGAN		Matières Fondamentales
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
Mme Maye Ndave NDOYE	NGOM	Parodontologie
M. Paul Débé Amadou	NIANG	Chirurgie Buccale
xM. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukeye DIA	TINE	Pathologie et Thérapeutiques Spéciales
M. Saïd Nour	TOURE	Prothèse Dentaire
M. Younes	YOUNES	Prothèse Dentaire

ATTACHES

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
M. Henri Michel	BENOIST	Parodontologie
M. Malick	FAYE	Pédodontie-Orthodontie
M. Babacar	FAYE	Odontologie Conservatrice Endodontie
M. Daouda	FAYE	Pédodontie-Orthopédie
M. Cheikh Mouhamadou M. LO		Odontologie Préventive et Sociale
M. El Hadj Babacar	MBODJI	Prothèse Dentaire
M. Mohamed	SARR	Odontologie Conservatrice Endodontie
Mme Fatoumata DIOP	THIAW	Odontologie Conservatrice Endodontie
M. Babacar	TOURE	Odontologie Conservatrice Endodontie

x Assistant Associé

& Personnel mis en Disponibilité.

AU NOM DE DIEU CLEMENT MISERICODIEUX

Paix et bénédictions de DIEU le TRES HAUT, sur notre seigneur MOUHAMED (PSL) , Il n'y a ni moyen ni pouvoir si ce n'est en DIEU le TRES HAUT, le MAJESTUEUX. Je me satisfait de lui comme seigneur, de l'ISLAM comme religion et de MOUHAMED comme prophète et envoyé (sur lui la paix et la bénédiction d'ALLAH, ainsi que sur sa famille et sur ses compagnons.

Que Dieu, seigneur de la puissance, nous réveille de notre sommeil, de l'insouciance, que graduellement en nous pourrissent les voiles de l'ignorance et que les portes du savoir soient ouvertes par la GRACE DU TRES HAUT.

Que Dieu dompte pour nous nos âmes charnelles et le maudit satan afin que nous soyons délivrés des pêchés.

Grâce à Dieu puissions nous être Pieux en toute situation par le rappel et par le CORAN lumière qui vivifie les coeurs.

Grâce à Dieu puissions nous accéder à la pleine soumission requise avant la mort.

Paix et bénédictions de Dieu sur le plus pur, le meilleur des créatures, l'intercesseur agréé.

Lui qui nous a rapporté fidèlement les paroles divines, notre lumière sur la terre, notre bouée de sauvetage demain jour de la résurrection, qui arrivera fatalement.

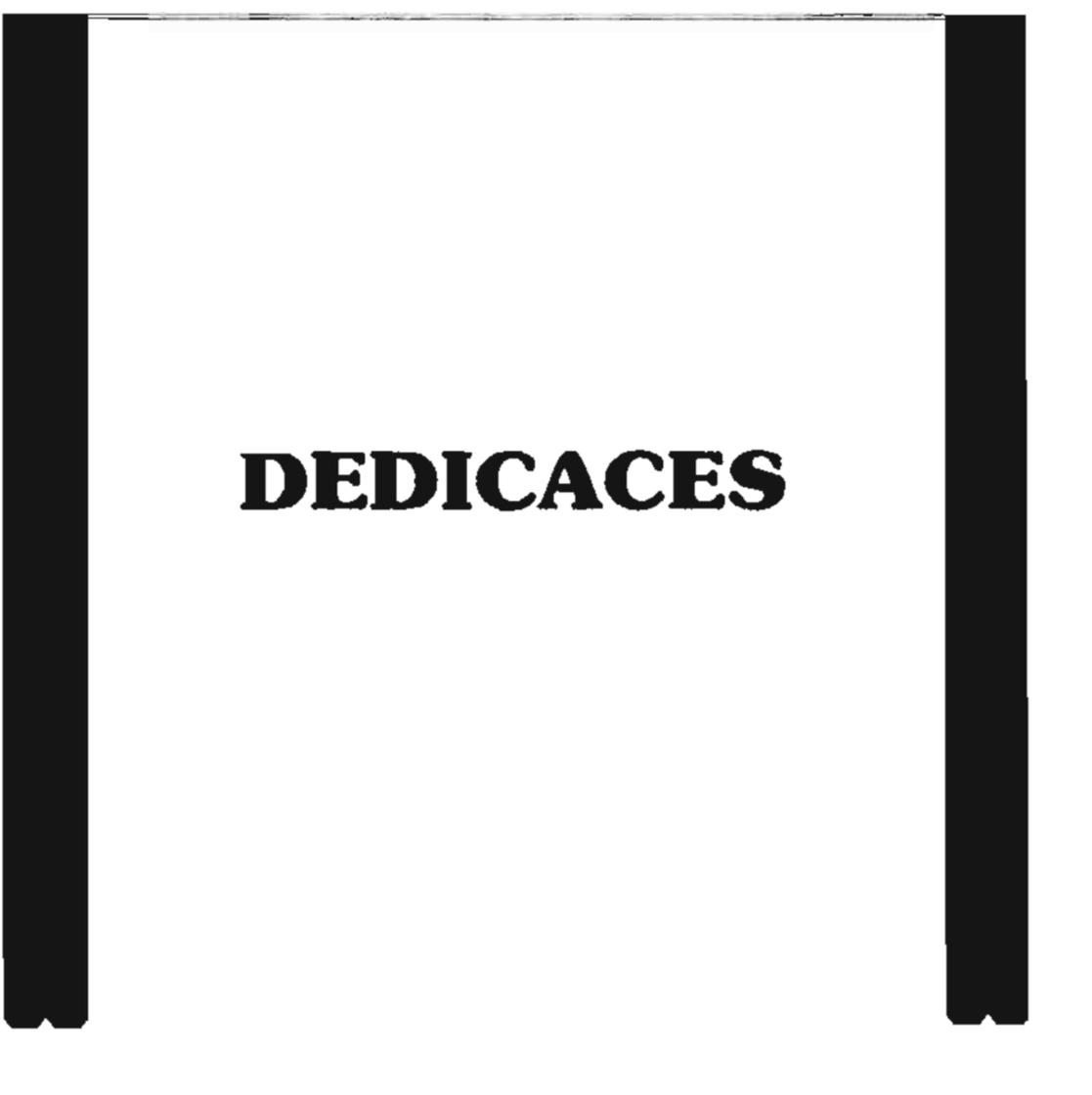
Lui dont les pratiques préservent de tout péril.

Je me tourne maintenant vers le serviteur du prophète MOUHAMED (PSL), le détenteur du prix d'excellence en l'occurrence KHADIMOU RASSOUL. (Que la miséricorde divine tombe en abondance sur lui).

Lui pour la face de Dieu, notre amour secret.

Lui qui est parvenu à la proximité de Dieu grâce au CORAN et aux pratiques du plus pur et nous a indiqué une voie vers Dieu sans obstacles.

Me voici à présent pris de générosités emphatiques pour l'illustre serviteur du prophète : je préfère la parole à l'écriture pour exprimer mon attachement à lui.



DEDICACES

A MES PARENTS

◆ Une pensée pieuse pour celui qui fut mon père et qui l'est toujours. L'ayant côtoyé et ayant vécu comme disciple à sa proximité, j'ai senti son amour pour la vérité (LE CORAN) ; son attachement pour Mouhamed (Paix et bénédictions de DIEU sur lui, ainsi que sur sa famille et sur ses nobles compagnons) ; mais également son attachement pour Serigne Touba qui a transcendé profondément sa vie.

◆ Ma mère, elle continue à jouer les mères poules et j'avoue que cela ne me déplaît pas.

Nous sommes très liés.

Je sens qu'il m'est difficile de vivre sans elle évidemment , je l'ai incluse dans mon essence.

A mon oncle Bassirou NDIAYE et à toute sa famille sans oublier ma tante Madjiguène DIOP.

Pour leur générosité et disponibilité.

A ma tante Astou NGOM et à mes cousins sans oublier Ndiaga CISSE.

Pour leur générosité et disponibilité.

A toute la famille de mon père en particulier M'Baye NDAO, sans oublier ses autres épouses : Adja Sokhna NIANE et Feue Adja Ndèye SOW.

A TOUS MES FRERES ET SOEURS.

Ismaïla NDAO
Sokhna Bali NDAO
Mouhamadou Lamine Bara NDAO
Ndèye Yacine NDAO ma seconde mère
Le Colonel Abdoulaye Aziz NDAO
Mouhammadou Falilou NDAO
Mouhamed Moctar NDAO
Alioune Abitalib NDAO
Abdou Khadre NDAO
Ibrahima NDAO
Marème NDAO
Aminata Bintou Wahab NDAO
Seynabou NDAO
Seynabou Aïdara
Mame Diarra Bousso NDAO etc...

A MES NEVEUX ET NIECES

Ils sont très nombreux, comment les énumérer tous ?

Retenons :

Astou DIAKHATE
Aminata BA et ses soeurs
Aziz NDAO junior et sa bande
Ismaïla NDAO CHITA
Khady SALL
Fatou SOW
Rama SECK et ses soeurs
Mame Faty Alé et ses soeurs
Bassirou NDIAYE et NDickou NDAO
Galass et Bousso
Amicolé et Khadim
NDèye Yacine Karima

A MES BEAUX FRERES

Talla DIOP, Ismaïla DIAKHATE, Pape SARR et Pape SECK

A MES BELLIES SOEURS

Atta SOW, Emilie CARVA, Astou SOKHNA, Ndickou PAYE, Amie DIAWARA, NDèye Sally DIAGNE, Collé SYLLA , Karima NDAO, Amy NDAO....

A TOUS LES HABITANTS DE FASS

A MES CAMARADES DE PROMOTION

A MES CAMARADES CO-THESARDS : particulièrement Lô Papa Abdoulaye, Mara, Henriette, Bouso, Diakhité, Sarr, Najat, Tidyani.

**AU PERSONNEL DU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE -
VIROLOGIE DE L'HÔPITAL ARISTIQUE LE DANTEC**

Toute notre reconnaissance et notre profonde gratitude.

REMERCIEMENTS

Je remercie beaucoup :

Dieu le TRES HAUT, MOUHAMED (PSL), Khadimou Rassoul

Mes parents pour leur grand soutien.

Mes americans brothers pour leur amour et soutien qu'ils expriment le plus souvent en Dollars

Oumar SAGNA , Djiby SAMBOU, Oumar KAIRE, Babacar GNING, Sira, Fatima, Rosine, Major Codou MBOW, Leyfou DABO,

Ngoné GUEYE qui a réussi à saisir in extremis ce travail.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

«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'attend leur donner aucune approbation, ni improbation»

LISTE DES ABREVIATIONS

- ATB** : Antibiotique
- ATCC** : American Type Culture Collection
- B.C.C** : Bouillon Coeur Cervelle
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CMB** : Concentration Minimale Bactericide
- CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice
- CRO** : Ceftriaxone
- H.A.L.D:** Hopital Aristide Le Dantec
- K.E.S** : Klebsiella Enterobacter Serratia
- Methi R:** Methicilline Resistante
- Methi S:** Methicilline Sensible
- Ps** : Pseudomonas
- S.A.M.S:** Staphylococcus aureus Methi S
- S.A.R.M:** Staphylococcus aureus Methi R
- Spp** : Espèces

Plan

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

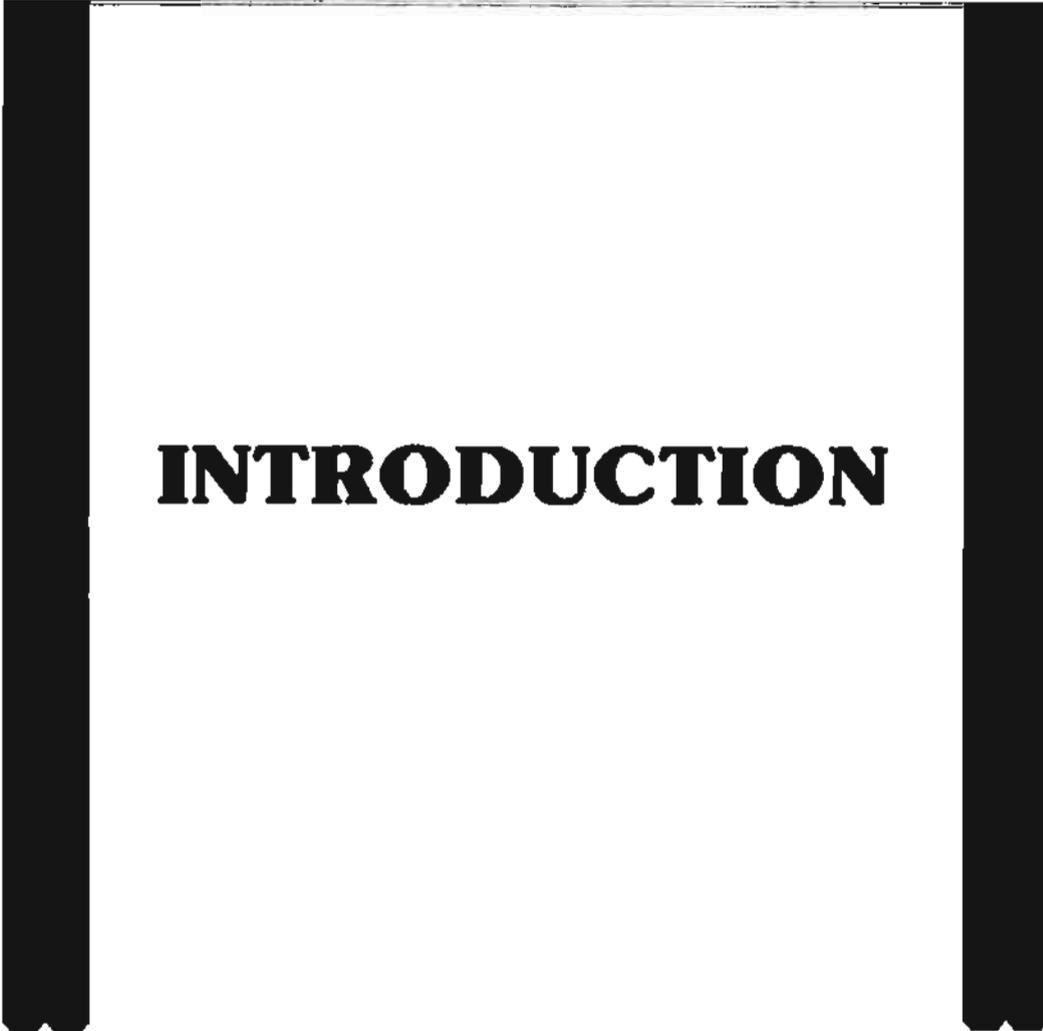
1^{ERE} PARTIE : GENERALITES

I- METHODE DE DETERMINATION DE LA BACTERICIDIE : EFFETS BACTERIOSTATIQUE ET BACTERICIDE D'UN ANTIBIOTIQUE	2
I.1- CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE	2
1.1.1 Méthode de dilution.....	3
1.1.1 Méthode par diffusion : (Disques)	3
II CONCENTRATION MINIMALE BACTERICIDE	4
III FACTEURS ASSOCIES AUX EPREUVES DE BACTERICIDIE	4
3 -1 FACTEURS BIOLOGIQUES.....	5
3.1.1- Présence de bactéries persistantes	5
3.1.2 Effet paradoxal ou phénomène de EAGLE.....	5
3.1.3 Phénomène de tolérance.....	6
3.1.4 Résistance phénotypique	6
3.2. FACTEURS TECHNIQUES	7
3.2.1 La Phase de Croissance de l'Inoculum	7
3.2.2 La densité de l'inoculum.....	7
3.2.3 Le contact de la bactérie avec l'antibiotique.....	8
3.2.4 La Composition du Milieu	8
3.2.5 Le Transfert d'Antibiotique.....	8
IV LA RESISTANCE BACTERIENNE	9
4.1 RÉSISTANCE NATURELLE ET RÉSISTANCE ACQUISE.....	9
4.2- MÉCANISME DE RÉSISTANCE	11
4.2.1 Modification de la cible des antibiotiques.....	11
4.2.2 Synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques	11
4.2.3 Baisse de la perméabilité de la paroi bactérienne.....	11
4.3 GÉNÉTIQUE DE LA RÉSISTANCE	12
4.3.1 Support chromosomique.....	12
4.3.1.1 Mutation ponctuelle.....	12
4.3.1.2 Remaniement du génome.....	12
4.3.1.2 Support extrachromosomique.....	12

2EME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

MATERIEL ET METHODES	13
I. SOUCHES BACTERIENNES ET ANTIBIOTIQUES	13
1.1 – SOUCHES BACTÉRIENNES	13
1.1.1 <i>Souches à tester</i>	13
1.1.2 <i>Souches de référence</i>	14
1.2. LES ANTIBIOTIQUES	15
II. MATERIEL ET REACTIFS	15
2.1 RÉIDENTIFICATION DES SOUCHES BACTÉRIENNES.....	15
2.2 DÉTERMINATION DES CMI/CMB	16
2.2-1 <i>Matériel</i>	16
2.2-2 <i>Réactifs</i>	16
2.3 PRÉPARATION DES SOLUTIONS MÈRES D'ANTIBIOTIQUES.....	17
2.3-1 <i>Matériel</i>	17
2.3-2 <i>Réactifs</i>	17
2.4 MATÉRIEL POUR LA CONSERVATION	17
2.5 MATÉRIEL POUR L'ANALYSE DES RÉSULTATS.....	17
III. METHODES.....	18
3.1 PRÉPARATION DES SOLUTIONS MÈRES D'ANTIBIOTIQUES.....	18
3.2 PRÉPARATION DE L'INOCULUM	19
3.3 ENSEMENCEMENT DES MICROPLAQUES	19
3.4 LECTURE DES CMI ET DÉTERMINATION DES CMB	20
IV. CONTROLE DE QUALITE	20
 RÉSULTATS ET COMMENTAIRES	 23
 DISCUSSION.....	 43
I - ACTIVITE BACTERICIDE IN VITRO DES ANTIBIOTIQUES TESTES	43
1.1 ACTIVITÉ BACTÉRICIDE IN VITRO DES BÊTA LACTAMINES	43
1-1-1 <i>Les cocci Gram positif</i>	43
1.1.2 <i>Les Bacilles Gram négatif</i>	45

1.2 ACTIVITÉ BACTÉRICIDE IN VITRO DES QUINOLOONES.....	47
1.2.1 <i>Les cocci Gram positif</i>	48
1 - 2 - 2 <i>Les Bacilles Gram négatif</i>	49
CONCLUSION	51
BIBLIOGRAPHIE	54



INTRODUCTION

INTRODUCTION

En zone d'endémie, les maladies infectieuses sont couramment traitées après un simple diagnostic clinique sans l'aide d'un laboratoire pour un diagnostic de certitude et un antibiogramme qui sélectionne l'antibiotique le plus efficace sur la bactérie isolée.

Souvent l'effet bactériostatique d'un antibiotique est suffisant pour traiter une infection, en corrélation avec le système de défense de l'hôte (systèmes cellulaires et humoraux).

Par contre, lors des infections graves comme les endocardites, les ostéomyélites, les méningites ou encore au cours des immunodépressions, il y a nécessité d'une antibiothérapie rigoureusement bactéricide.

Tenir compte de ces considérations, sans perdre de vue un contexte d'antibiorésistance, rend difficile le choix d'un antibiotique.

C'est pourquoi il est intéressant de suivre le niveau de bactéricidie de molécules très souvent actives sur des souches multirésistantes.

C'est l'objectif de notre recherche, avec la détermination de la cinétique bactéricide de cinq bêtalactamines et de deux quinolones sur 90 souches (cocci à Gram positif et bacilles à Gram négatif) par la méthode de dilution en milieu liquide sur microplaque.

IERE PARTIE :
GENERALITES

I- METHODE DE DETERMINATION DE LA BACTERICIDIE : EFFETS BACTERIOSTATIQUE ET BACTERICIDE D'UN ANTIBIOTIQUE (9-35-44)

L'action d'un antibiotique sur une souche bactérienne peut être caractérisée par deux paramètres : sa concentration minimale inhibitrice (CMI) et sa concentration minimale bactéricide (CMB).

1.1- Concentration minimale inhibitrice

La CMI est définie comme la plus faible concentration d'un antibiotique inhibant en 18 à 24 heures la multiplication des bactéries (bactériostase). Cette valeur permet de classer une souche bactérienne dans les catégories : "sensible" ; "résistante" ; "intermédiaire".

- Une souche est dite sensible à un antibiotique lorsque sa CMI est inférieure à la concentration sanguine obtenue après administration d'une dose utilisable en thérapeutique.

- Une souche est dite résistante lorsque la CMI de l'antibiotique est trop élevée pour être atteinte in vivo sans utiliser des doses toxiques.

- une souche a une sensibilité intermédiaire lorsque la CMI se situe entre ces deux valeurs extrêmes.

Pour la détermination de la CMI, on a recours à une méthode de dilution (micro ou macrodilution) ou à une méthode de diffusion ; ceci dans des conditions bien standardisées.

1.1.1 Méthode de dilution

a) Dilution en milieu liquide

C'est la méthode de référence, on distribue dans un premier temps, pour la macrodilution, dans une série de tube à hémolyses stériles ou pour la microdilution dans les cupules d'une plaque, sous un même volume, des concentrations décroissantes d'antibiotique puis on ajoute dans chacun des tubes ou cupules sous un même volume, une culture de bactéries en phase exponentielle de croissance. La CMI de l'antibiotique sur la souche étudiée est définie comme la plus faible concentration inhibant, après 18 à 24 heures de contact à 37°C, toute croissance visible à l'oeil nu.

b) dilution en milieux solide

Le principe de la technique est le même qu'en milieu liquide, l'antibiotique est incorporé dans un milieu de culture solide (gélose).

1.1.1 Méthode par diffusion : (Disques)

Une boîte de milieu gélosé adéquat estensemencée avec une culture pure de l'organisme pathogène ; avant de mettre à incuber, on dépose sur le milieuensemencé, en différents endroits de la boîte, plusieurs petits disques de papier adsorbant, imprégnés chacun d'un antibiotique différent. Pendant l'incubation, l'antibiotique diffuse à partir des disques et une zone d'inhibition de la croissance apparaît autour de chaque disque contenant un antibiotique auquel l'organisme est sensible.

NB : Les conditions standards :

- milieu de culture Mueller-HINTON
- inoculum bactérien = à 10^6 bactériens/ml.

II CONCENTRATION MINIMALE BACTERICIDE

La CMB est définie comme la plus faible concentration d'antibiotique détruisant après 18 heures de contact à 34°C 99,9 % d'une population bactérienne.

La CMB est déterminée à partir de la CMI ; la méthode employée consiste à ensemercer, sur un milieu gélosé dépourvu d'antibiotique, une quantité définie de tous les tubes ou cupules ne présentant pas de trouble visible (Méthode de dilution) et à dénombrer les suivantes.

Le nombre de survivants est comparé au nombre des bactéries initialement présentes.

- Si le rapport $CMB/CMI = 1$ ou 2 l'antibiotique est dit bactéricide.
- Si le rapport $CMB/CMI = 4$ à 16 l'antibiotique est dit bactériostatique.
- La CMB d'un antibiotique est parfois éloignée de la CMI ; le rapport CMB/CMI supérieur ou égal 32 : on parle alors de tolérance des bactéries à l'antibiotique ; la tolérance exprime des isolats bactériens inhibés mais non détruits par des concentrations d'antibiotiques bactéricides ; il n'y a pas de modification de la CMI mais les bactéries échappent à l'action létale de l'antibiotique ; on observe un ralentissement du pouvoir bactéricide.

III FACTEURS ASSOCIES AUX EPREUVES DE BACTERICIDIE (44)

Les facteurs sont multiples et influencent la détermination in vitro de la bactéricidie ce qui rend difficile l'interprétation des résultats : il y a des facteurs biologiques et des facteurs techniques.

3 -1 Facteurs biologiques

Pour certains antibiotiques, comme ceux agissant sur la paroi bactérienne (bêtalactamines et VANCOMYCINE), on observe une absence de destruction complète des bactéries et leur survie même à des concentrations supérieures aux concentrations bactéricides. Pour qualifier ce phénomène on utilise les expressions suivantes :

- Présence de bactéries persistantes.
- Effet paradoxal ou phénomène de EAGLE
- Phénomène de Tolérance
- Résistance phénotypique.

3.1.1- Présence de bactéries persistantes

C'est la survie des bactéries à des concentrations bactéricides ou à des concentrations supérieures aux concentrations bactéricides ; on les trouve en petit nombre (inférieur à 0,1 % de l'inoculum) après repicage et ont la même sensibilité que la souche originale. L'explication repose sur l'hypothèse suivante : les survivants se trouvaient dans une phase métabolique inactive au moment de l'antibiogramme ; et qu'ils n'ont pu être détruits par des antibiotiques qui, comme les bêta lactamines agissent uniquement sur des cellules en phase de multiplication active.

3. 1.2 Effet paradoxal ou phénomène de EAGLE

Ce phénomène se caractérise par une baisse du taux de bactéricidie avec l'augmentation des concentrations d'antibiotiques, le phénomène est surtout observé avec les bêta lactamines : l'explication repose sur l'hypothèse suivante :

Une forte concentration d'antibiotiques serait inhibitrice pour la synthèse des protéines dans les bactéries, ce qui empêcherait la multiplication bactérienne nécessaire à l'activité de l'antibiotique.

3. 1.3 Phénomène de tolérance (7,14,37,44)

Le terme tolérance exprime des isolats bactériens inhibés mais non détruits par des concentrations d'antibiotiques bactéricides.

On détermine la tolérance d'une souche *in vitro* en comparant la CMI et la CMB obtenue avec l'antibiotique étudié.

Alors qu'une souche exposée à un agent bactéricide à une CMB et une CMI similaires, une souche tolérante a une CMB plus élevée que la CMI (5 dilutions ou plus) et le rapport CMB/CMI est supérieur ou égal à 32.

Pour l'explication du mécanisme de la tolérance : il s'agit parfois d'un phénomène de tolérance phénotypique, caractérisé par une baisse de la sensibilité aux antibiotiques dans certaines conditions de croissance. La tolérance phénotypique est instable ou réversible selon le milieu de culture, le pH, la phase de croissance de la bactérie.

Il peut s'agir d'une tolérance génétique, comme la suppression du système d'enzymes autolytiques ; la tolérance génétique apparaît à la suite d'une mutation ou de l'acquisition de plasmide ou de transposons.

3. 1.4 Résistance phénotypique

La résistance phénotypique peut se développer au cours de la détermination de la CMB, c'est une caractéristique de la bactérie, on la différencie du phénomène de persistance parce que les survivants sont plus résistants que la souche originale.

La résistance phénotypique a été observée avec les bacilles Gram négatif et les aminosides. Elle semble être le résultat d'un ralentissement dans le transport de l'antibiotique à l'intérieur de la bactérie, elle a également été remarquée chez certains bacilles Gram négatif dont *Pseudomonas aeruginosa*, en présence de bêta lactamines : Ainsi quand ces bactéries sont en présence de bêta lactamines, ils augmentent leur production périplasmique de bêtalactamases et limitent la pénétration de l'antibiotique par les porines.

3. 2. Facteurs techniques

Pour réunir les conditions optimales au cours des épreuves de bactéricidie, il faut tenir compte des variables suivantes :

- la phase de croissance de l'inoculum
- la densité de l'inoculum
- Le contact de la bactérie avec l'antibiotique
- La composition du milieu
- Le transfert d'antibiotique

3. 2.1 La Phase de Croissance de l'Inoculum

La préparation de l'inoculum doit se faire à partir de bactéries en phase exponentielle de croissance, en effet, en fin de phase de décélération ou en phase stationnaire, les bactéries sont détruites moins rapidement qu'en phase exponentielle : on observe alors une augmentation du nombre de survivants.

3.2.2 La densité de l'inoculum

C'est le facteur le plus important dans l'étude de la sensibilité aux antibiotiques. Dans les épreuves de bactéricidie, on a observé que la tolérance semblait augmenter avec

un inoculum très dense et baisser avec un inoculum léger. Le NCCLS recommande un inoculum final de $5 \cdot 10^5$ UFC/ml pour les bactéries aérobies et un inoculum de $5 \cdot 10^6$ UFC/ml pour les bactéries anaérobies.

3.2.3 Le contact de la bactérie avec l'antibiotique

Il est parfois incomplet. En effet, les bactéries ont tendance à adhérer à la paroi des tubes, au dessus du ménisque, ce qui entraîne une augmentation du nombre de survivants. Cette adhérence se produit surtout avec les tubes de polypropylène.

On recommande donc d'effectuer la technique dans des tubes de borosilicate et de déposer l'inoculum bactérien au dessus du ménisque.

Pour remettre en suspension et en contact avec l'antibiotique, les bactéries qui adhèrent au dessus du ménisque, on conseille d'agiter manuellement les tubes ou avec un agitateur électrique type VORTEX.

3.2.4 La Composition du Milieu

Pour une appréciation correcte des résultats, il faut tenir compte de certains facteurs de variation dans la composition du milieu. Il est donc nécessaire de choisir pH, osmolarité, concentration en cations divalents, en fonction des antibiotiques et en fonction des bactéries.

3.2.5 Le Transfert d'Antibiotique

Le problème associé au transfert d'antibiotique dépend du volume prélevé pour faire la numération des survivants et de la CMI, il est particulièrement important lorsque qu'il s'agit de faire la numération des survivants et que la CMI est élevée.

IV LA RESISTANCE BACTERIENNE (9,30,35,44,45)

De nos jours, il ne fait aucun doute que les antibiotiques constituent l'un des groupes de médicaments les plus employés en Médecine.

Depuis les découvertes de la pénicilline en 1929 par Sir Alexander FLEMING, des sulfamides en 1932 par Gerhard DOMAGK et de la streptomycine en 1944 par Selman WAKSMAN, le pronostic des maladies infectieuses d'origine bactérienne a été radicalement modifié, parallèlement on a assisté à l'émergence d'un arsenal thérapeutique riche de près d'une centaine d'antibiotiques

En dépit de la multiplicité et de la diversité des antibiotiques, une recherche permanente de nouvelles molécules antibactériennes s'avère nécessaire car des résistances aux antibiotiques sont apparues, au fur et à mesure de leur utilisation.

La résistance Bactérienne aux antibiotiques se caractérise par son caractère naturel ou acquis, son mécanisme et son support génétique.

4.1 Résistance naturelle et résistance acquise

La résistance naturelle est une caractéristique commune à l'ensemble des souches d'une même espèce bactérienne, il s'agit d'un caractère chromosomique pouvant être retenu comme critère d'identification (phénotype de résistance).

Le Tableau I donne les principales résistances naturelles aux antibiotiques.

Tableau I. Principales Résistances Naturelles aux Antibiotiques

Antibiotique	Espèces bactériennes	Mécanismes
Ampicilline Amoxicilline	<i>Klebsiella spp. Levinea</i>	bêta lactamases
Céfalotinc	<i>Enterobacter spp. ; Citrobacter spp.</i> <i>Serratia spp. Proteus morganii spp.</i> <i>Proteus vulgaris, Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas spp. Bactéroides spp</i>	bêta lactamases
Imipénème	<i>Stenotrophomonas maltophila</i>	bêta-lactamases
Triméthopri-me	<i>Pseudomonas spp. ; Bactéroides spp.</i> <i>Neisseria spp. Campylobacter spp</i>	Cible de faible affinité
Aminosides	<i>Streptocoques, entérocoques</i>	- Perméabilité
Gentamicine	<i>Providencia spp</i>	Enzyme Inactivatrice (acétyl-transférase)
Colistine	Toutes les bactéries à Gram positif <i>Proteus spp. Serratia spp</i>	
Glycopeptides(vanco mycine, teicoplanine)	Toutes les bactéries à Gram(-) <i>Pediococcus, Leuconostoc, lactobacilles.</i> <i>Enterococcus gallinarum, Enterococcus</i> <i>casseliflavus, et Enterococcus flavescens,</i> <i>Nocardia, Erysipelothrix</i>	Perméabilité - Cible différent de celle des autres Gram +

La résistance acquise, à l'opposé ne s'applique qu'à certains souches au sein de la même espèce bactérienne.

4.2- Mécanisme de Résistance

3 principaux mécanismes sont responsables de la résistance aux antibiotiques

4.2.1 Modification de la cible des antibiotiques

Pour être actif, l'antibiotique doit se fixer d'abord sur une cible. Dans le cas des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) situées dans la membrane cytoplasmique bactériennes, il peut s'agir soit d'une substitution de ces PLP et ou soit d'une diminution de l'affinité de ces PLP.

4.2.2 Synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques

Ex : Les bêta lactamases pour les bêtalactamines.

C'est le cycle bêtalactame qui est hydrolysé et inactivé par les bêtalactamases, entraînant ainsi la perte de l'activité antibactérienne.

4.2.3 Baisse de la perméabilité de la paroi bactérienne

La synthèse d'une porine ou du lipopolysaccharide peut être affectée, ce qui réduit la perméabilité externe : l'antibiotique ne peut plus atteindre sa cible.

Il peut aussi s'agir d'un efflux actif de l'antibiotique de l'intérieur vers l'extérieur de la bactérie

4.3 Génétique de la résistance

Il existe 2 supports essentiels : chromosomique et extrachromosomique.

4.3.1 Support chromosomique

4.3.1.1 Mutation ponctuelle

- Soit dans un gène de régulation entraînant par exemple une hyperproduction d'enzymes inactivant les antibiotiques
- Soit dans le gène de structure modifiant le spectre d'une enzyme.

4.3.1.2 Remaniement du génome

Ex : insertion de séquence apportant un promoteur permettant d'exprimer des gènes silencieux ou encore de l'acquisition du fragment de chromosome étranger par transformation

4.3.1.2 Support extrachromosomique

L'information génétique est portée par des plasmides, transférables à d'autres bactéries par conjugaison, transduction ou transformation.

L'ensemble de ces gènes peuvent être sur des fragments d'acide desoxyribonucléique (ADN) appelés transposons qui peuvent s'intégrer soit dans des plasmides, soit dans le chromosome en allant de l'un à l'autre.

2EME PARTIE :
TRAVAIL PERSONNEL

MATERIEL ET METHODES

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Bactériologie – Virologie de l’Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar.

I. SOUCHES BACTERIENNES ET ANTIBIOTIQUES

1.1 – Souches bactériennes

1.1.1 Souches à tester

Notre étude a porté sur 90 souches bactériennes isolées et identifiées selon les méthodes classiques d'isolement et d'identification au laboratoire de bactériologie-virologie de l'hôpital Aristide Le Dantec, à l'Institut Pasteur (IP), au Laboratoire de bactériologie de l'hôpital FANN.

Ces souches sont réparties en nombre de manière suivante :

- Bactériologie-Virologie HALD 76 souches
- Bactériologie FANN 9 souches
- Institut Pasteur de Dakar 5 souches

Les espèces bactériennes sur lesquelles nous avons travaillé sont (Tableau 1)

- *Escherichia Coli*
- *Klebsiella Pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Proteus vulgaris* et *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Salmonella Spp.*
- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* (Méthi-R, Méthi-S)
- *Streptococcus pyogenes.*

Les souches proviennent de produits pathologiques divers (Tableau III)

- LCR (liquide Cephalo Rachidien)
- Sang (Hemoculture)
- Pus
- Selles

Ces souches ont été isolées entre 1996 - 1998.

Toutes les souches testées ont été conservées à -70°C dans des cryotubes (Nunc^R) contenant du bouillon coeur-cerveille (Bcc) additionné de 15% de glycérol en trois exemplaires sur trois portoirs différents.

I. 1-2 Souches de référence

L'utilisation de souches de référence permet de vérifier la conformité des résultats du test. Les souches de références utilisées sont les suivantes :

- *Escherichia Coli* ATCC 25.922

Ciprofloxacine (Valeurs critiques : 0,004 - 0,015 mg/l)

Aztreonam (Valeurs critiques : 0,06 - 0,25 mg/l)

- *Staphylococcus aureus* ATCC 29.213

Ciprofloxacine (Valeurs critiques : 0,125 - 0,5 mg/l)

Aztreonam (Valeurs critiques : 4 – 32 mg/l)

- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27.853

Ciprofloxacine (Valeurs critiques : 0,25 - 1) mg/l

Aztreonam (Valeurs critiques : 2 – 8 mg/l)

1. 2. Les antibiotiques

Les antibiotiques utilisés appartiennent aux familles suivantes

- Bêta-lactamines

- * Pénicilline G
- * Cefazoline
- * Ceftriaxone
- * Cefepime
- * Aztreonam

- Quinolones

- * Ciprofloxacine
- * fléroxacine

II. MATERIEL ET REACTIFS

2.1 Réidentification des souches bactériennes

Nous avons utilisé le schéma habituel pour l'identification des souches bactériennes, les souches ont été réisolées sur des géloses ordinaires ou enrichies, puis nous avons identifié par des galeries classiques complétées par des mini galeries d'identification et au besoin par des méthodes d'identification sur microplaque mises au point au niveau du laboratoire de Bactériologie - Virologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec.

2. 2 Détermination des CMI/CMB

2.2-1 Matériel

- Plaques de Microtitration
- Pipette, micropipettes, aide pipetteur
- Embouts stériles
- Tubes à essai stériles
- Tubes à hémolyse stériles
- Tubes Nunc^R
- Four à micro ondes
- Etuve
- Flacons
- Boîtes de Pétri stériles
- Autoclaves
- Mac Farland 0,5.

2.2-2 Réactifs

Les milieux utilisés sont les suivants.

- Müeller - Hinton (Gélose et Bouillon)
- GSO (Gélose au Sang ordinaire)
- GSC simple (gélose au Sang cuit)
- GSC Polyvitex
- Bouillon TODD - HEWITT
- Eau physiologique

2.3 Préparation des solutions mères d'antibiotiques

2.3-1 Matériel

- Pipettes et Micropipettes
- Embouts stériles
- Tubes à hémolyse et à essai
- Cryotubes (Nunc[®])
- Filtres
- Balance de précision

2.3-2 Réactifs

- Tampon phosphate PH_6
- Soude Normal
- Méthanol
- Eau distillée stérile
- Bicarbonate de sodium à 5% dans l'eau.

2.4 Matériel pour la conservation

- Cryotubes Nunc[®]
- BCC additionné à 15% de glycérol.

2.5 Matériel pour l'analyse des résultats

L'analyse des résultats a été effectuée par le logiciel StatView, avec des programmes informatiques qui facilitent la gestion des résultats.

III. METHODES

Nous avons utilisé la méthode de microdilution en milieu liquide. C'est une méthode de référence consistant à distribuer dans une série de microcupules contenant un volume déterminé de bouillon de Müller - Hinton, des concentrations décroissantes d'antibiotiques et à ensemercer chaque tube avec une suspension standardisée de la bactérie à étudier ; après incubation (de 18 à 24 h), la plus faible dilution d'antibiotique dans laquelle la croissance bactérienne est complètement inhibée représente la CMI. Pour la détermination de la CMB, des repicages sur milieu gélosé sont effectués en fonction du temps (après 1h, 2h, 4h, 6h puis 24h de contact).

La CMB est définie comme la plus faible concentration d'antibiotique capable de réduire 99,9% de l'inoculum bactérien c'est à dire laisser 0,1% de vivants.

3.1 Préparation des solutions mères d'antibiotiques

Pour les épreuves de dilution, nous avons préparé puis congelé les antibiotiques sous forme de solutions mères concentrées à 10.240 mg/ml.

L'activité spécifique de l'antibiotiques est souvent différente de la masse de poudre, ainsi par exemple : 1mg de produit déshydraté peut ne contenir que 0,914mg de substance biologiquement active. C'est ainsi que nous avons utilisé les formules suivantes pour déterminer la masse de poudre et le volume de diluant pour préparer la solution mère.

$$\text{Masse (mg)} = \frac{\text{Volume (ml)} \times \text{concentration désirée } \mu\text{g}}{\text{activité spécifique}}$$

$$\text{Volume du diluant} = \frac{\text{Masse (mg)} \times \text{Activité spécifique } \mu\text{g/g}}{\text{Concentration désirée (mg/l)}}$$

Les solvants et diluants nécessaires pour la confection de chaque solution mère d'antibiotique figurent dans le (Tableau IV)

3.2 Préparation de l'inoculum

Pour cela grâce à une anse de platine, nous avons touché 4 à 5 colonies bien isolées de la bactérie à étudier, puis nous avons ensemencé les bactéries ainsi prélevées dans 4 à 5 ml de bouillon choisi en fonction de l'exigence du germe.

Puis nous avons incubé l'inoculum à 35°C pendant 4 à 5 heures puis on a ajusté avec de l'eau physiologique pour obtenir une turbidité comparable à celle de l'étalon 0,5 de l'échelle Mc Farland.

Pour préparer l'inoculum de certaines bactéries à croissance faible et difficile en bouillon ; 4 à 5 colonies ont été directement émulsifiées dans une petite quantité d'eau physiologique puis ajusté à l'étalon 0,5 de Mc Farland.

(Cas de *staphylococcus aureus* Méthi-R, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).

A partir de l'inoculum ajusté 10^8 UFC/ml, nous avons fait une dilution au 1/100è, ce qui produit une suspension de 10^6 UFC/ml. Ainsi 100 μ l de cet inoculum ont été mélangé avec 100 μ l de bouillon contenant l'antibiotique, ce qui donne une concentration finale de 5.10^5 UFC / ml dans la microcupule.

3.3 Ensemencement des microplaques

La distribution de l'inoculum dans les microcupules a été faite 15 minutes après sa préparation.

3.4 Lecture des CMI et détermination des CMB

Pour lire les plaques, on observe le fond des cupules dans un miroir. la CMI est représentée par la plus faible concentration qui ne montre aucune croissance visible.

Pour mesurer la CMB, on détermine d'abord la CMI, ensuite on procède à la numération de l'inoculum à partir de la cupule témoin, on a prélevé pour cela 10 μ l qu'on a déposé sur gélose sans l'étaler, après incubation les spots qui n'ont pas donné de pousse ont été recherché, pour déterminer la CMB.

Cette détermination se fait en fonction du temps 1h, 2h, 4h, 6h puis 24h d'incubation, la plus faible dilution dont le spot ne montre pas de pousse représente la CMB.

Si la CMB d'un antibiotique sur une souche bactérienne est proche de la CMI, $CMB/CMI = 1$ ou 2 : l'antibiotique est dit bactéricide.

Par contre, si la CMB est relativement éloignée de la CMI ($CMB/CMI = 4$ à 16) l'antibiotique est dit bactériostatique.

IV. CONTROLE DE QUALITE

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

- Les souches de référence

Leur utilisation permet de juger de la reproductibilité des tests. Un certain nombre de règles doit être respecté.

- * Utiliser les souches de référence sûres types ATCC
- * Entretien correctement les souches de contrôle de qualité (conservation selon 2 méthodes à -70°C dans des cryotubes pour l'utilisation de longue durée ; ou en stock de culture pour l'utilisation en routine)

- Les milieux et réactifs.

Il faut s'assurer de leur stabilité pour espérer obtenir des résultats de qualité ; Pour cela il faut :

- * Vérifier les dates de péremption des milieux et réactifs
- * Un stockage correct des milieux de culture, des antibiotiques en poudre ou en solution selon les directives du fabricant ; des relevés quotidiens de la température du freezer et du réfrigérateur.
- * Une manipulation correcte, avec respect de la démarche du protocole établi.

TABLEAU II. Effectif des souches Bactériennes

ESPECES BACTERIENNES	NOMBRE	POURCENTAGE
<i>Escherichia coli</i>	9	10 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	11,110 %
<i>Proteus mirabilis et P. vulgaris.</i>	10	11,110 %
<i>Enterobacter</i>	10	11,110 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	8,88 %
<i>Staphylococcus aureus</i> (Méthi-R, Méthi-S)	18	20 % *
<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	5,55 %
<i>Enterococcus faecalis</i>	10	11,110 %
<i>Salmonella Spp.</i>	10	11,110 %
TOTAL	90	100 %

TABLEAU III. REPARTITION DES SOUCHES EN FONCTION DES PRODUITS PATHOLOGIQUES

	SANG	PUS	URINES	SELLES	AUTRES
<i>Escherichia Coli</i>	1	8	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	2	2	-	
<i>Proteus mirabilis</i> et <i>P. vulgaris</i> .	-	10	-	-	-
<i>Enterobacter cloacè</i>	3	6	1	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	6	-	-	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	17	-	-	-
<i>Streptococcus Pyogenes</i>	1	4			
<i>Enterococcus</i>	1	3	-	1	5
<i>Salmonella Spp.</i>	-	-	-	10	-
TOTAL	14	56	3	11	6
Pourcentage	15,55%	62,22%	3,33%	12,22%	6,66%

TABLEAU IV. SOLVANTS ET DILUANTS DES ANTIBIOTIQUES

ANTIBIOTIQUES	SOLVANTS	DILUANTS
Céfépime	Tampon Phosphate PH_6	Tampon Phosphate PH_6
Ceftriaxone	Eau distillé	Eau distillée
Céfazoline	"	"
Aztréonam	Solution saturée de bicarbonate de sodium	Eau distillée
Ciprofloxacine	Eau distillée	Eau distillée
Fleroxacine	Méthanol + Soude	Eau distillée
Pénicilline G	Eau distillé	Eau distillée



**RESULTATS ET
COMMENTAIRES**

RESULTATS ET COMMENTAIRES

① *Staphylococcus aureus* Methi R (Tableau V, VI, VII et figure 1)

Sur la totalité des souches, la ciprofloxacine a présenté une excellente activité bactéricide à une concentration égale à la CMI (1 mg/l), après un temps de contact de 4h. Les autres antibiotiques ont été plus tolérantes que bactéricides.

Tableau V: Effectifs cumulés d'inhibition des souches de *Staphylococcus aureus* MéthiR par différentes concentrations d'antibiotiques (en mg/l)

CMI(mg/l)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Antibiotiques															
Penicilline G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6	10	10	10
Aztreonam	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6	10	10
Ciprofloxacine	0	0	0	6	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Fleroxacine	0	0	0	0	0	4	8	10	10	10	10	10	10	10	10
Ceftriaxone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7	10	10	10
Cefazoline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	8	10	10	10
Céfépime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	10

Tableau VI : CMB/CMI des antibiotiques testés sur les souches de *Staphylococcus aureus* MéthiR

	1	2	4	8
Penicilline G	4	3	1	
Aztreonam	6	2	1	1
Cefazoline	3	6	1	
Ceftriaxone	5	3	2	
Céfépime	4	6		
Ciprofloxacine	2	3	5	
Fleroxacine	1	2	3	4

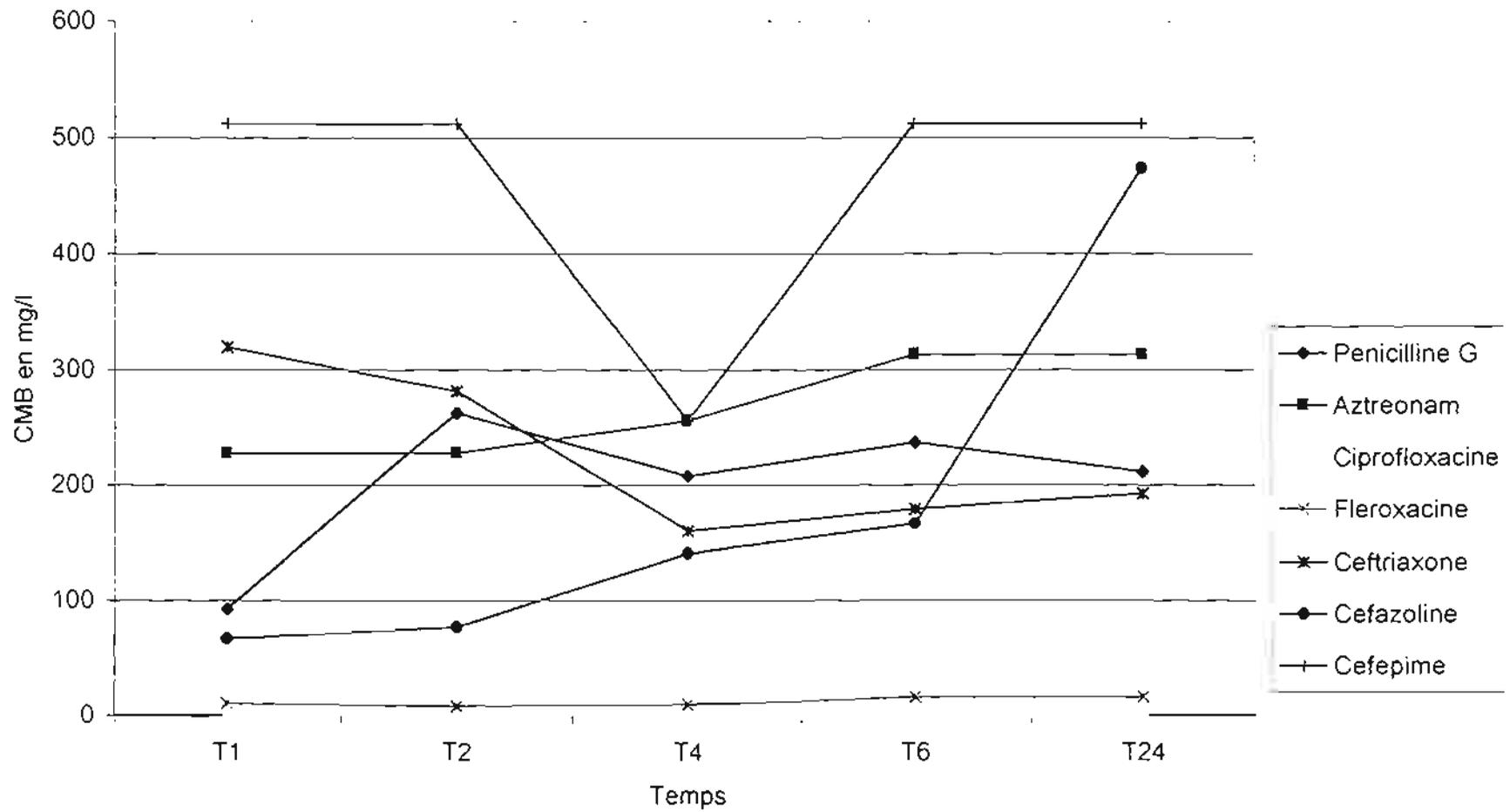


Figure 1. Courbes de Bactéricidie pour *Staphylococcus aureus* Methi R

② *Staphylococcus aureus* Methi S (Tableau VIII, IX, X et Figure 2)

Toutes les souches ont été détruites à la concentration de 1mg/l supérieure ou égale à 2 x la CMI à la CMI après 4h de contact par la ciprofloxacine.

Les autres antibiotiques ont eu des activités bactéricides médiocres sur les souches avec prédominance du phénomène de tolérance.

Tableau VIII : CMB/CMI des antibiotiques testés sur les souches de *Staphylococcus aureus* MéthiS

	1	2	4	8
Penicilline G	2	4	1	
Aztreonam	4	4		
Cefazoline	2	6		
Ceftriaxone	3	3		
Céfépime	1	4	3	
Ciprofloxacine		1	6	1
Fleroxacine	4	2	1	1

Tableau IX : Effectifs d'inhibition des souches de *Staphylococcus aureus* MéthiS par différentes concentrations d'antibiotiques (en mg/l)

CMI(mg/l)	0,03	0,06	0,12	0,25	0,50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Antibiotiques															
Penicilline G	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5	7	8	8	8	8
Aztreonam	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6	7	8	8
Ciprofloxacine	0	0	5	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Fleroxacine	0	0	0	0	0	1	3	5	7	8	8	8	8	8	8
Ceftriaxone	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	7	8	8	8
Cefazoline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6	7	8	8	8
Céfépime	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	6	8	8	8	8

Tableau X : CMB 99% et Cinétique de Bactéricidie des différents antibiotiques testés sur les souches de *Staphylococcus aureus* MéthiS (Effectifs cumulés de bactéricidie)

CMB(mg/l)	Temps heures	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
PenicillineG	1	0	0	0	0	0	0	1	1	3	6	7	8			
	2	0	0	0	0	0	0	1	1	3	6	7	8			
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	6	6	8		
	6	0	0	0	0	0	0	1	1	3	7	7	7	8		
	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	7	8		
Aztreonam	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6	7	8
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	6	7	8
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6	7	7	8
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6	7	8	8
	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6	6	8	
Ciprofloxacine	1	0	0	0	1	3	6	6	8							
	2	0	0	1	3	4	6	6	8							
	4	0	0	2	5	5	8									
	6	0	0	0	6	6	8									
	24	0	0	0	0	4	8									
Fleroxacin	1	0	0	0	0	0	1	1	4	4	6	8				
	2	0	0	0	0	0	1	2	4	5	6	8				
	4	0	0	0	0	0	0	3	4	6	8					
	6	0	0	0	0	1	1	4	6	7	8					
	24	0	0	0	0	0	0	0	3	6	8					
Ceftriaxone	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	7	8	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	5	7	8	
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	6	6	6	8
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	8		
	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	7	8	
Cefazoline	1	0	0	0	0	0	0	1	1	4	6	7	7	8		
	2	0	0	0	0	0	0	1	1	3	5	7	7	8		
	4	0	0	0	0	0	0	1	1	2	6	6	8			
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	4	8					
	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6	7	8		
Céfépime	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	6	8		
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	6	8		
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	3	8			
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	4	7	8		
	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	5	7	8	

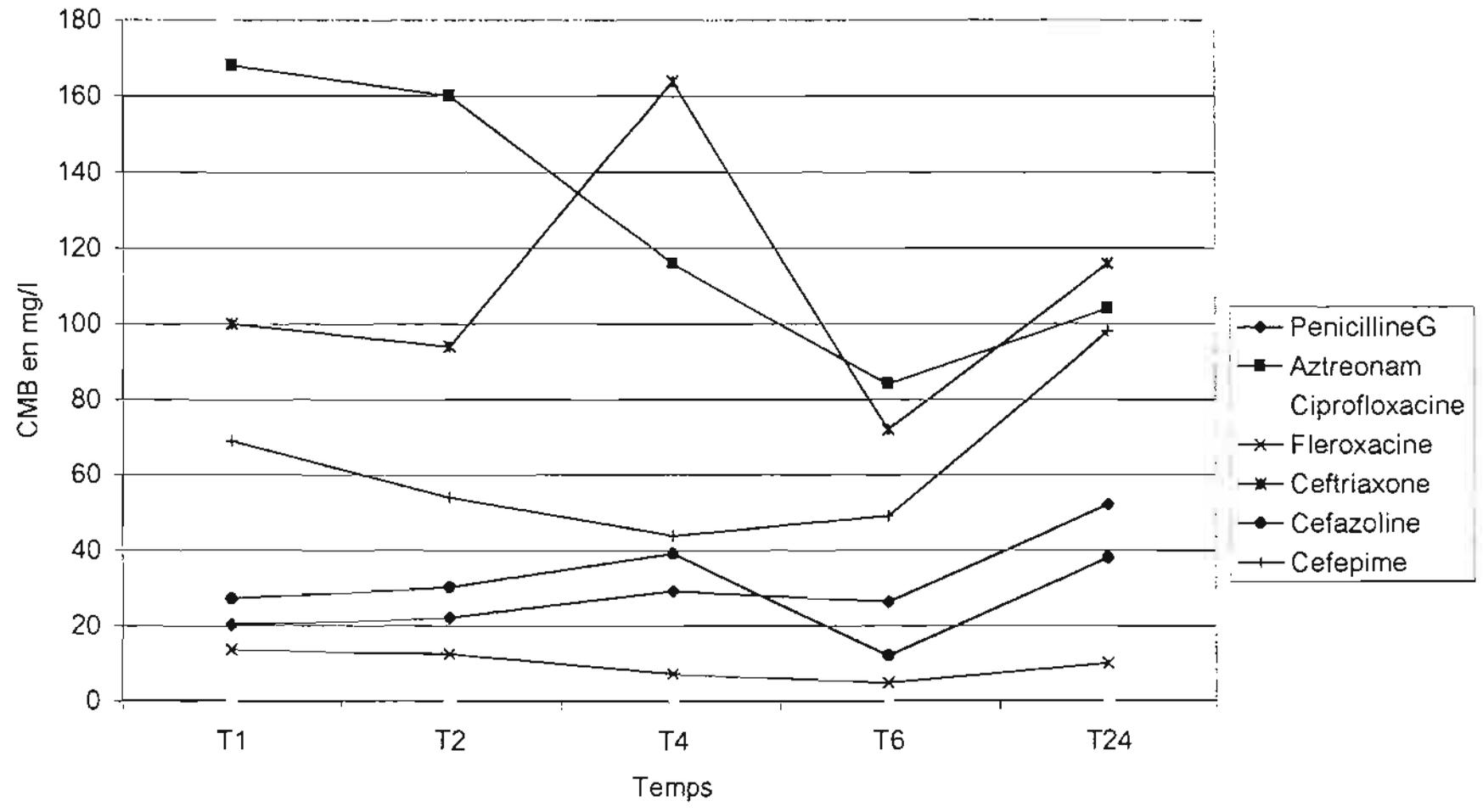


Figure2. Courbes de Bactéricidie pour *Staphylococcus aureus* Methi S

③ *Enterococcus faecalis* (Tableau XI, XII, XIII et figure 3)

Sur la majorité des souches, la ciprofloxacine a présenté une bonne activité bactéricide à une concentration inférieure à 2 x la CMI (0,5 mg/l) après 4h de contact.

Les autres antibiotiques ont révélé des niveaux de résistances élevés chez *E. faecalis* avec des CMB toxiques in vivo quel que soit le temps, cependant les activités bactéricides intrinsèques ont été bonnes avec des rapports CMB/CMI = 1 ou 2 pour la quasi totalité des souches.

Tableau XI : Effectifs cumulés d'inhibition des souches d'*Enterococcus faecalis* par différentes concentrations d'antibiotiques (en mg/l)

CMI(mg/l)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Antibiotiques															
Penicilline G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	8	9	10
Aztreonam	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
Ciprofloxacine	0	0	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Fleroxacine	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	10	10	10	10	10
Ceftriaxone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
Cefazoline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	10
Céfépime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10

Tableau XII : CMB/CMI des antibiotiques testés sur les souches d'*Enterococcus faecalis*

	1	2	4	8
Penicilline G	1	2	5	2
Aztreonam	10			
Cefazoline	1		9	
Ceftriaxone	10			
Céfépime	10			
Ciprofloxacine	2	2	6	
Fleroxacine	6	3		

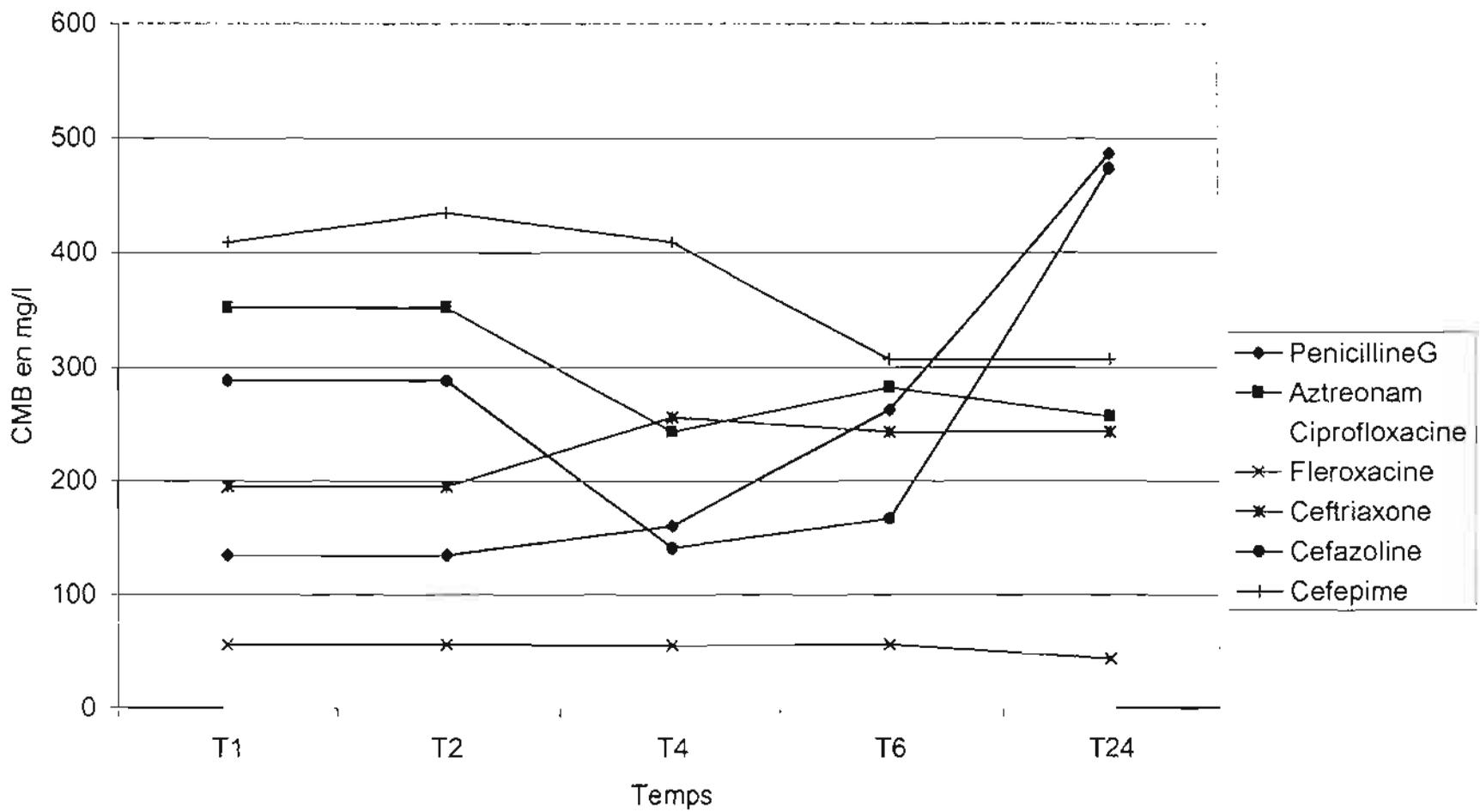


Figure 3. Courbes de Bactéricidie pour *Enterococcus faecalis*

④ *Streptococcus pyogenes* (Tableaux XIV, XV, XVI et Figure 4)

La majorité des souches ont été détruites par la ciprofloxacine à une concentration basse (0,25 mg/l) supérieure ou égale à 2 x la CMI après un temps de contact de 4h.

Les céphalosporines (ceftriaxone, céfépime, céfazoline) se sont montrées assez efficaces : avec une bactéricidie totale sur les souches après 4h de contact à une concentration (8 mg/l) supérieure ou égale à 2 x la CMI.

La pénicilline G pour sa part est efficace sur la majorité des souches à 8 mg/l après 4h.

Tableau XIV: Effectifs cumulés d'inhibition des souches de *Streptococcus pyogenes* par différentes concentrations d'antibiotiques (en mg/l)

CMI(mg/l)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Antibiotiques															
Penicilline G	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	5	5	5	5	5
Aztreonam	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	5	5	5	5	5
Ciprofloxacine	0	0	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Fleroxacine	0	0	0	0	1	1	3	4	5	5	5	5	5	5	5
Ceftriaxone	0	0	0	0	0	0	0	1	3	5	5	5	5	5	5
Cefazoline	0	0	0	0	0	0	1	1	4	4	5	5	5	5	5
Céfépime	0	0	0	0	0	0	2	5	5	5	5	5	5	5	5

Tableau XV : CMB/CMI des antibiotiques testés sur les souches de *Streptococcus pyogenes*

	1	2	4	8
Penicilline G	3	2		
Aztreonam	2	3		
Cefazoline	5			
Ceftriaxone	4	1		
Céfépime	4			
Ciprofloxacine	4	1		
Fleroxacine	4	1		

Tableau XVI : CMB 99% et Cinétique de Bactéricidie des différents antibiotiques testés sur les souches de *Streptococcus pyogenes* (Effectifs cumulés de bactéricidie)

CMB(mg/l)	Temps heures	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
PenicillineG	1	0	0	0	1	1	1	1	1	3	3	5				
	2	0	0	0	1	1	1	1	1	3	3	5				
	4	0	0	0	0	0	0	1	1	4	4	4	5			
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	4	5			
	24	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	5				
Aztreonam	1	0	0	0	0	0	0	2	2	3	3	4	5			
	2	0	0	0	0	0	0	2	2	3	3	4	5			
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	5						
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5					
	24	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	4	5			
Ciprofloxacine	1	0	0	1	1	1	5									
	2	0	0	1	1	1	5									
	4	1	1	1	4	4	5									
	6	0	3	3	5											
	24	0	0	3	5											
Fleroxacine	1	0	0	0	1	2	2	3	4	5						
	2	0	0	0	1	2	2	3	4	5						
	4	0	0	0	1	3	3	5								
	6	0	0	0	1	4	4	5								
	24	0	0	0	0	0	1	3	4	5						
Ceftriaxone	1	0	0	0	0	1	1	1	2	3	4	5				
	2	0	0	0	0	1	1	1	2	3	4	5				
	4	0	0	0	1	1	1	2	2	5						
	6	0	0	0	0	0	0	1	2	5						
	24	0	0	0	0	0	0	0	1	4	4	5				
Cefazoline	1	0	0	0	0	1	2	3	4	5						
	2	0	0	0	0	1	2	3	4	5						
	4	0	0	0	0	0	1	2	3	5						
	6	0	0	0	0	0	0	1	1	5						
	24	0	0	0	0	0	0	1	1	4	4	5				
Céfépime	1	0	0	0	0	1	1	1	2	4	4	5				
	2	0	0	0	0	1	1	1	2	4	4	5				
	4	0	0	0	0	1	1	3	3	5						
	6	0	0	0	0	0	1	3	3	5						
	24	0	0	0	0	0	0	2	4	4	5					

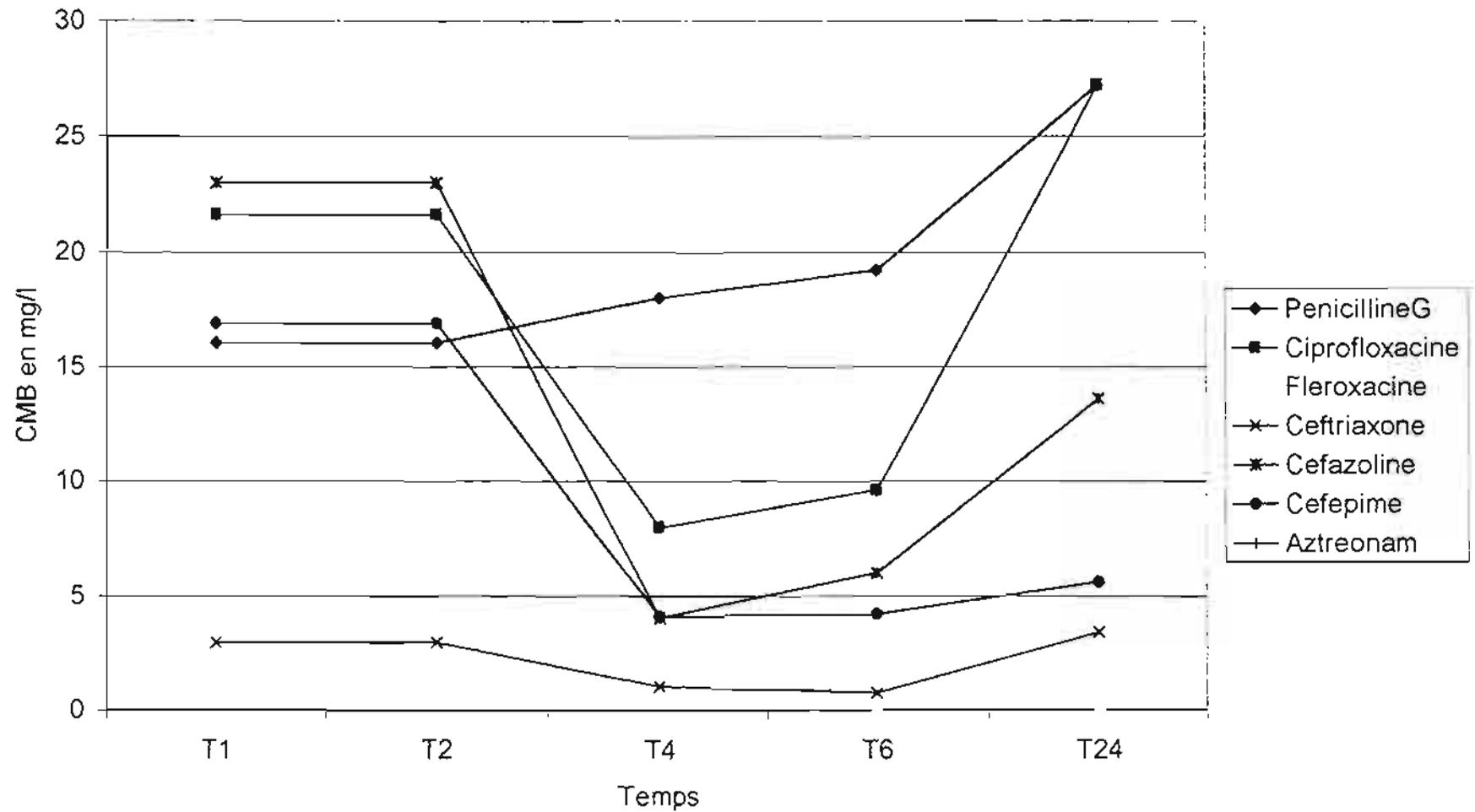


Figure4. Courbes de Bactéricidie pour *Streptococcus pyogenes*

⑤ Escherichia coli (Tableau XVII, XVIII, XIX et figure 5)

Presque toutes les souches ont été détruites par la ciprofloxacine à des concentrations supérieures ou égales à 2 x la CMI après 4h.

Les céphalosporines ont été actives mais à des concentrations plus élevées, avec une destruction de la majorité des souches à une concentration = à la CMI (8mg/l) après 4h de contact ;

l'aztréonam a accusé beaucoup plus de tolérances que de bactéricidies.

Tableau XVII : Effectifs cumulés d'inhibition des souches *d'Escherichia coli* par différentes concentrations d'antibiotiques (en mg/l)

CMI(mg/l)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Antibiotiques															
Aztreonam	0	0	0	1	1	1	2	3	3	6	7	7	7	7	9
Ciprofloxacine	2	5	8	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Fleroxacine	0	0	0	0	0	1	4	7	8	9	9	9	9	9	9
Ceftriaxone	0	0	0	2	3	4	6	6	1	8	8	9	9	9	9
Céfépime	0	0	0	2	3	4	6	6	6	7	8	9	9	9	9

Tableau XVIII : CMB/CMI des antibiotiques testés sur les souches *d'Escherichia coli*

	1	2	4	8
Aztreonam	6	2	1	
Ceftriaxone	5	4		
Céfépime	5	4		
Ciprofloxacine	4	4		1
Fleroxacine	6	3		

Tableau XIX : CMB 99% et Cinétique de Bactéricidie des différents antibiotiques testés sur les souches d'*Escherichia coli* (Effectifs cumulés de bactéricidie)

CMB(mg/l)	Temps heures	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Aztreconam	1	0	0	0	0	1	2	3	4	4	4	6	7	7	7	9
	2	0	0	0	0	1	2	3	4	4	4	6	7	7	7	9
	4	0	0	0	1	1	1	2	3	3	5	5	7	7	7	9
	6	0	0	0	0	1	1	2	2	5	5	7	7	7	7	9
	24	0	0	0	0	1	1	2	2	3	6	6	7	7	7	9
Ciprofloxacine	1	3	5	8	9											
	2	3	5	9												
	4	5	7	8	8	8	9									
	6	4	6	7	7	8	9									
	24	3	4	7	8	8	9									
Fleuroxacine	1	0	0	1	1	1	1	1	2	4	9					
	2	0	0	0	0	0	0	0	1	2	9					
	4	0	0	0	1	1	1	2	3	7	8	9				
	6	0	0	1	1	1	2	2	3	8	8	9				
	24	0	0	0	0	0	0	3	5	6	8	9				
Ceftriaxone	1	0	0	0	1	3	5	6	7	8	8	8	8	9		
	2	0	0	0	1	3	4	6	7	8	8	8	8	9		
	4	0	0	0	1	1	2	6	6	7	8	8	8	8	9	
	6	0	0	0	0	0	1	3	5	7	8	8	8	8	9	
	24	0	0	0	1	2	3	6	7	8	8	9				
Céfépime	1	0	0	0	0	1	4	6	6	6	7	8	8	9		
	2	0	0	0	0	1	4	6	6	6	7	8	8	9		
	4	0	0	0	1	1	2	6	7	7	7	8	8	8	9	
	6	0	0	0	0	1	2	5	6	7	8	8	8	8	9	
	24	0	0	0	2	2	3	6	6	6	8	8	8	9		

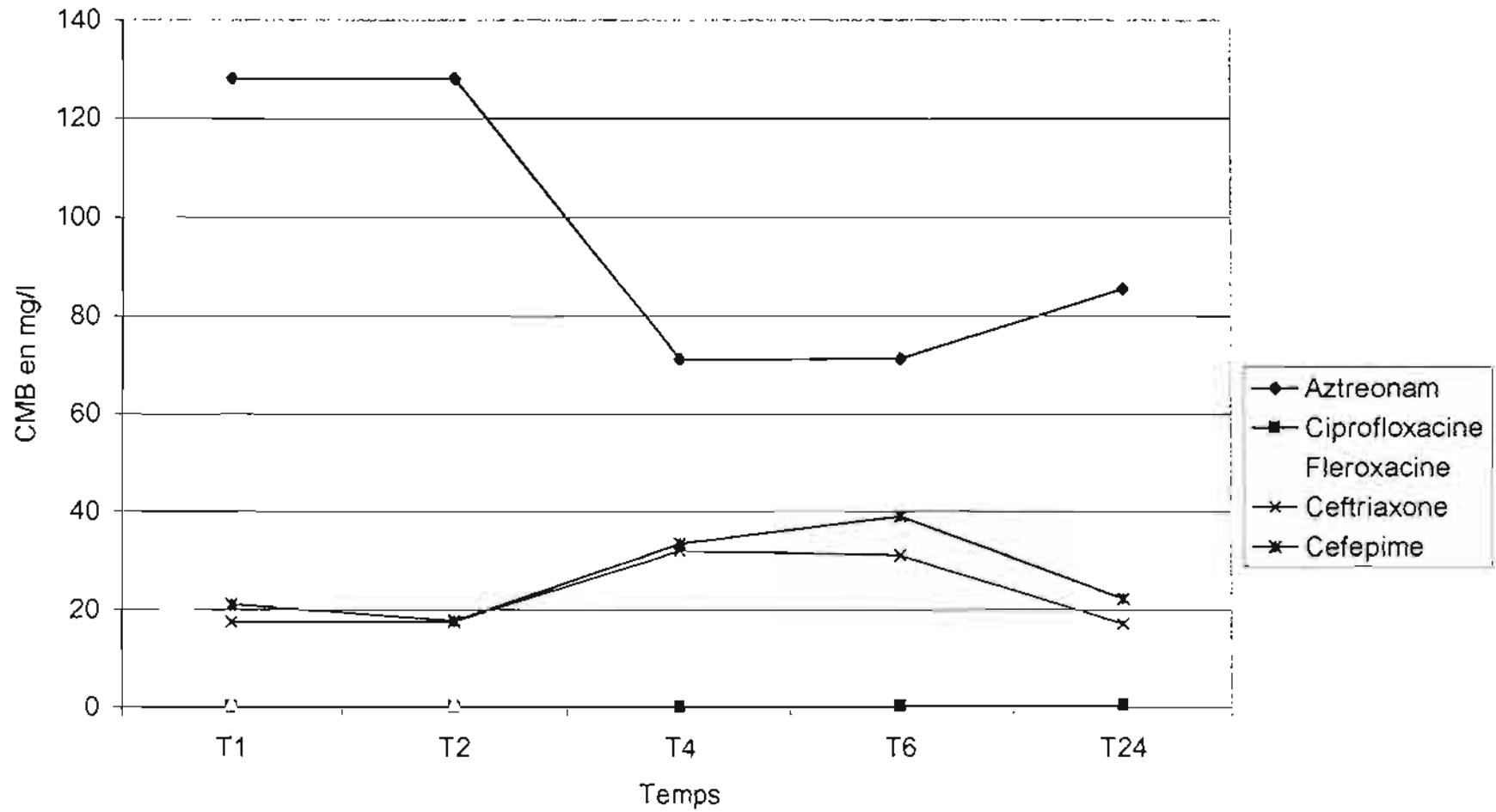


Figure 5. Courbe de bactéricidie pour *Escherichia coli*

© *Klebsiella pneumoniae* (Tableau XX, XXI, XXII et figure 6)

La quasi totalité des souches ont été détruites par la ciprofloxacine à des concentrations supérieures ou égales à 2 x la CMI après 4h de contact.

6 souches sur 10 ont été détruites par la ceftriaxone à une concentration atoxique in vivo (8mg/l) et égale à la CMI après 4h.

Avec l'aztréonam et la céfépime : c'est le phénomène de tolérance qui domine.

Tableau XX : Effectifs cumulés d'inhibition des souches de *Klebsiella pneumoniae* par différentes concentrations d'antibiotiques (en mg/l)

CMI(mg/l)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Antibiotiques															
Aztreonam	0	0	0	1	2	2	6	6	7	8	8	8	8	8	10
Ciprofloxacine	3	5	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Fleroxacine	0	0	0	0	0	0	9	10	10	10	10	10	10	10	10
Ceftriaxone	0	0	0	0	1	2	4	4	6	7	8	9	9	10	10
Céfépime	0	0	0	0	0	2	3	4	4	6	7	7	9	10	10

Tableau XXI : CMB/CMI des antibiotiques testés sur les souches de *Klebsiella pneumoniae*

	1	2	4	8
Aztreonam	8	2		
Ceftriaxone	6	4		
Céfépime	9	1		
Ciprofloxacine	9	1		
Fleroxacine	10			

Tableau XXII : CMB 99% et Cinétique de Bactéricidie des différents antibiotiques testés sur les souches de *Klebsiella pneumoniae* (Effectifs cumulés de bactéricidie)

CMB(mg/l)	Temps heures	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Aztreonam	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	4	5	6	8	8	10
	2	0	0	0	1	2	2	2	2	5	5	5	8	8	8	10
	4	0	0	0	1	2	4	4	5	5	7	8	8	8	8	10
	6	0	0	1	1	4	5	5	6	7	8	8	8	8	8	10
	24	0	0	0	1	2	2	5	6	6	8	8	8	8	8	10
Ciprofloxacine	1	1	2	7	7	7	9	9	10							
	2	0	4	7	9	9	9	10								
	4	1	6	8	8	9	10									
	6	0	6	8	10											
	24	2	5	7	10											
Fleroxacine	1	0	0	0	0	0	1	9	9	10						
	2	0	0	0	0	0	1	9	9	10						
	4	0	0	0	0	0	8	9	10							
	6	0	0	0	0	0	8	9	10							
	24	0	0	0	0	0	0	9	10							
Ceftriaxone	1	0	0	0	0	0	0	2	2	3	7	7	8	9	10	
	2	0	0	0	0	0	0	2	3	5	7	7	8	9	10	
	4	0	0	0	0	0	1	3	4	6	7	8	8	9	10	
	6	0	0	0	0	0	1	3	3	4	6	8	8	10		
	24	0	0	0	0	0	1	2	4	4	4	7	8	9	9	10
Céfépime	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	4	6	9	10	
	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	6	7	10		
	4	0	0	0	0	0	0	0	1	3	5	7	8			
	6	0	0	0	0	0	1	2	3	4	6	7	8	10		
	24	0	0	0	0	0	0	1	3	3	4	6	7	9	10	

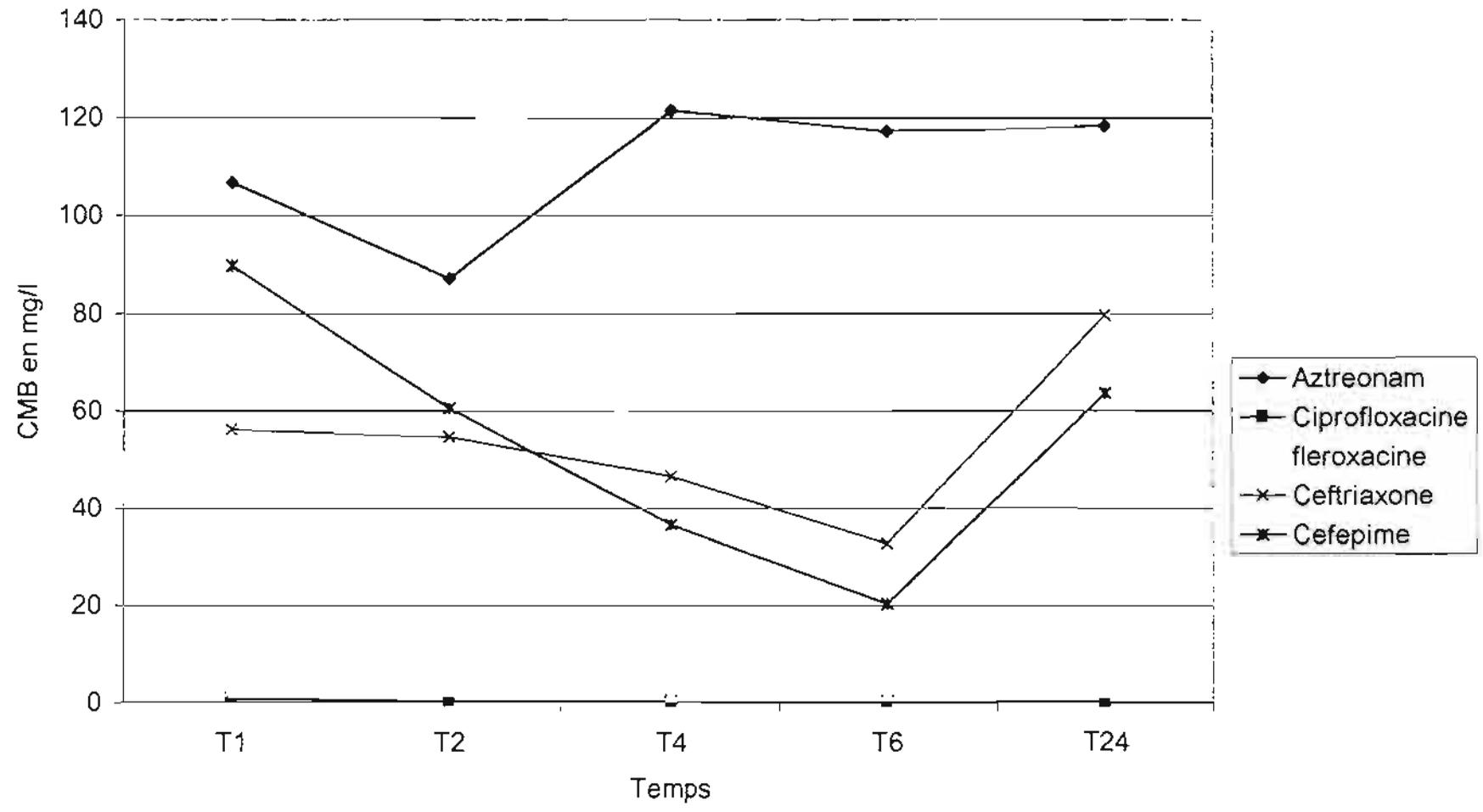


Figure 6. Courbes de Bactéricidie pour *Klebsiella pneumoniae*

⑦ *Pseudomonas aeruginosa* (Tableau XXIII, XXIV, XXV et figure 7)

La ciprofloxacine présente une activité bactéricide efficace sur 3 souches avec des CMB et CMI proches après un temps de contact court (2h). Les autres antibiotiques ont été plus tolérantes que Bactéricides.

Tableau XXIII : Effectifs cumulés d'inhibition des souches de *Pseudomonas aeruginosa* par différentes concentrations d'antibiotiques (en mg/l)

CMI(mg/l)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Antibiotiques															
Aztreonam	0	0	0	0	1	1	2	2	3	5	6	7	8	8	8
Ciprofloxacine	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	8	8	8	8
Fleroxacine	0	0	0	0	0	1	1	1	4	5	8	8	8	8	8
Ceftriaxone	0	0	0	1	1	2	2	2	4	5	6	8	8	8	8
Céfépime	0	0	0	0	0	1	2	2	6	7	8	8	8	8	8

Tableau XXIV: CMB/CMI des antibiotiques testés sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa*

	1	2	4	8	16
Aztreonam	2	3			1
Ceftriaxone	1	7			
Céfépime	1	4	1	1	
Ciprofloxacine	4	3			
Fleroxacine	7	1			

Tableau XXV : CMB 99% et Cinétique de Bactéricidie des différents antibiotiques testés sur les souches de *Pseudomonas aeruginosa* (Effectifs cumulés de bactéricidie)

CMB(mg/l)	Temps heures	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Aztreonam	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	8
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6	8
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	4	5	8
	6	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	2	3	4	5	8
	24	0	0	0	0	1	2	2	2	2	2	3	3	4	5	8
Ciprofloxacine	1	0	0	0	0	0	1	3	4	5	5	8				
	2	0	0	0	0	0	3	3	3	5	5	8				
	4	0	0	0	0	0	3	3	3	4	4	7	8			
	6	0	1	2	2	3	3	3	4	4	5	8				
	24	0	1	1	2	2	3	3	3	4	4	7	8			
Fleroxacine	1	0	0	0	0	0	1	1	2	2	4	8				
	2	0	0	0	0	0	1	1	1	2	3	8				
	4	0	0	0	0	0	1	1	1	2	5	8				
	6	0	0	0	0	0	1	1	1	3	4	7	8			
	24	0	0	0	0	0	1	1	1	3	5	8				
Ceftriaxone	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	3	4	8
	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	3	3	5	5	8
	4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	3	4	5	6	8
	6	0	0	0	0	0	0	0	1	2	4	5	6	6	7	8
	24	0	0	0	0	0	0	0	1	2	4	5	5	6	8	
Céfépime	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	8
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	6	8
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	7	7	8
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	4	7	7	8
	24	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	6	7	7	7	8

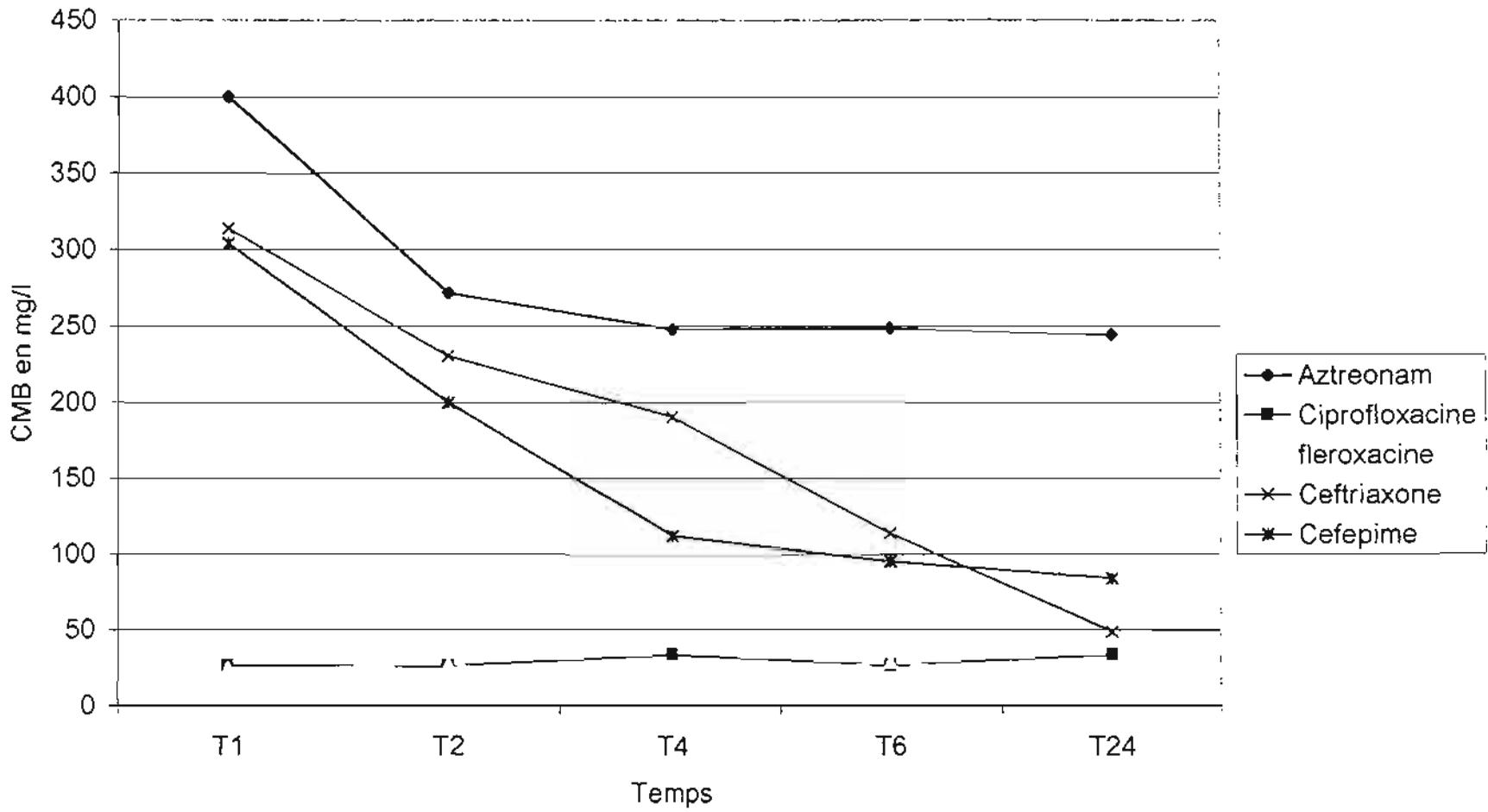


Figure 7. Courbes de Bactéricidie pour *Pseudomonas aeruginosa*

⑧ *Proteus mirabilis* et *P. vulgaris* (Tableaux XXVI, XXVII, XXVIII et figure8)

Tous les antibiotiques ont été efficaces sur la totalité des souches avec des CMB et CMI très rapprochées et basses, après seulement 1h de contact.

Tableau XXVI: Effectifs cumulés d'inhibition des souches de *Proteus mirabilis* par différentes concentrations d'antibiotiques (en mg/l)

CMI(mg/l)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Antibiotiques															
Aztreonam	0	0	0	3	7	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Ciprofloxacine	6	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Fleroxacine	1	4	4	5	7	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Ceftriaxone	0	0	1	7	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Céfépime	0	0	0	3	5	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Tableau XXVII : CMB/CMI des antibiotiques testés sur les souches de *Proteus mirabilis*

	1	2	4	8
Aztreonam	7	3		
Ceftriaxone	7	3		
Céfépime	2	8		
Ciprofloxacine	9	1		
Fleroxacine	4	6		

Tableau XXVIII : CMB 99% et Cinétique de Bactéricidie des différents antibiotiques testés sur les souches de *Proteus mirabilis* (Effectifs cumulés de bactéricidie)

CMB(mg/l)	Temps heures	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Aztreonam	1	0	0	0	2	7	8	10								
	2	0	0	0	2	9	10									
	4	0	0	0	7	9	10									
	6	0	0	1	9	10										
	24	0	0	0	3	5	9	9	10							
Ciprofloxacine	1	1	2	7	10											
	2	1	1	7	10											
	4	1	1	9	10											
	6	4	5	9	10											
	24	5	8	8	8	9	9	9	10							
Fleroxacine	1	0	0	0	2	3	3	3	9	9	10					
	2	0	0	0	2	3	3	5	9	9	10					
	4	0	0	2	3	4	5	9	9	9	10					
	6	3	3	4	5	6	7	9	10							
	24		3	4	5	5	6	8	9	10						
Ceftriaxone	1	0	0	0	2	7	9	9	9	9	10					
	2	0	0	0	6	8	9	9	9	9	10					
	4	0	0	0	7	8	9	9	9	9	10					
	6	0	0	1	9	9	9	9	9	10						
	24	0	0	0	6	8	8	8	8	10						
Céfépime	1	0	0	0	1	5	10									
	2	0	0	0	1	4	10									
	4	0	0	0	2	4	9	10								
	6	0	0	0	4	6	10									
	24	0	0	0	1	4	7	8	10							

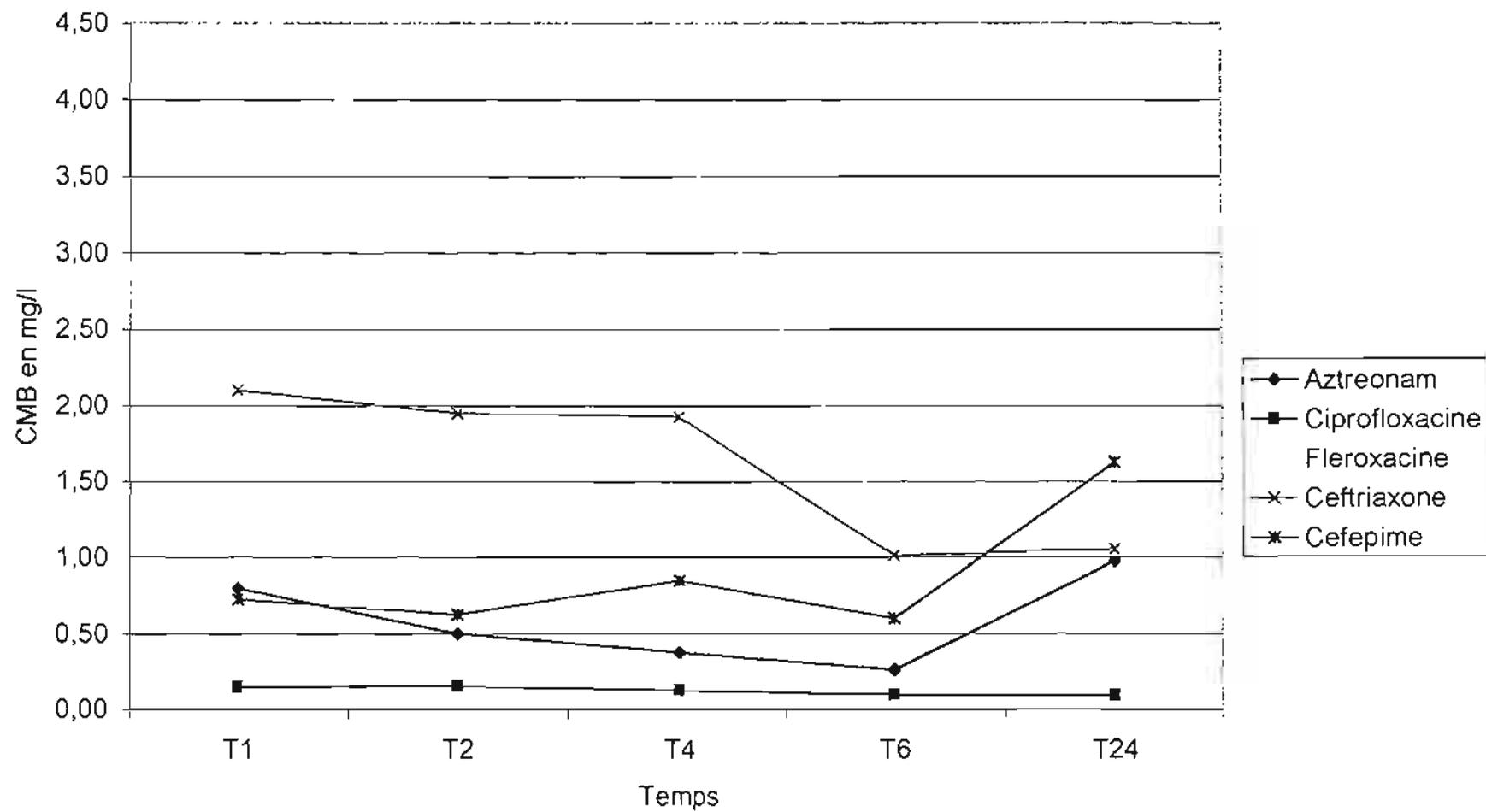


Figure. Courbes de Bactéricidie pour *Proteus mirabilis* et *Proteus vulgaris*

⑨ *Enterobacter cloacae* (Tableaux XXX, XXXI, XXXII et figure 9)

Sur la quasi totalité des souches, la ciprofloxacine a présenté une activité bactéricide à des concentrations supérieures ou égales à 2 x la CMI après seulement 2h de contact.

Les autres antibiotiques ont été plus tolérantes que bactéricides.

Tableau XXX : Effectifs cumulés d'inhibition des souches d'*Enterobacter cloacae* par différentes concentrations d'antibiotiques (en mg/l)

CMI(mg/l)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Antibiotiques															
Aztreonam	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10
Ciprofloxacine	1	2	6	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Fleroxacine	0	0	0	1	3	5	6	6	6	8	10	10	10	10	10
Ceftriaxone	0	0	0	0	0	0	1	2	6	10	10	10	10	10	10
Céfépime	0	0	0	0	0	1	2	2	3	9	10	10	10	10	10

Tableau XXXI : CMB/CMI des antibiotiques testés sur les souches d'*Enterobacter cloacae*

	1	2	4	8
Aztreonam	10			
Ceftriaxone	1	9		
Céfépime	4	6		
Ciprofloxacine	4	5		1
Fleroxacine	4	6		

Tableau XXXII : CMB 99% et Cinétique de Bactéricidie des différents antibiotiques testés sur les souches d'*Enterobacter cloacae* (Effectifs cumulés de bactéricidie)

CMB(mg/l)	Temps heures	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Aztreonam	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	9	10
	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	10
	4	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
	6	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	10
	24	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Ciprofloxacine	1	0	4	6	8	8	8	10								
	2	0	3	5	6	8	8	10								
	4	0	1	7	7	7	9	10								
	6	4	4	7	7	7	10									
	24	0	1	6	7	7	9	10								
Fleroxacine	1	0	0	0	1	1	1	5	6	6	8	9	10			
	2	0	0	0	0	0	2	6	6	6	8	10				
	4	0	0	1	1	2	3	6	6	6	8	8	10			
	6	0	0	0	2	5	6	6	6	6	9	9	10			
	24	0	0	0	0	1	4	6	6	6	7	9	10			
Ceftriaxone	1	0	0	0	0	0	1	2	2	4	6	9	9	9	9	10
	2	0	0	0	0	0	2	2	3	4	6	7	8	10		
	4	0	0	0	0	0	0	2	3	4	7	9	10			
	6	0	0	0	0	1	2	4	4	8	8	8	10			
	24	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	6	10			
Céfépime	1	0	0	0	0	0	1	2	3	5	7	9	9	9	9	10
	2	0	0	0	0	1	1	2	3	5	5	8	9	10		
	4	0	0	0	0	0	1	3	4	6	9	10				
	6	0	0	0	0	0	2	3	6	6	9	10				
	24	0	0	0	0	0	1	2	2	2	5	9	10			

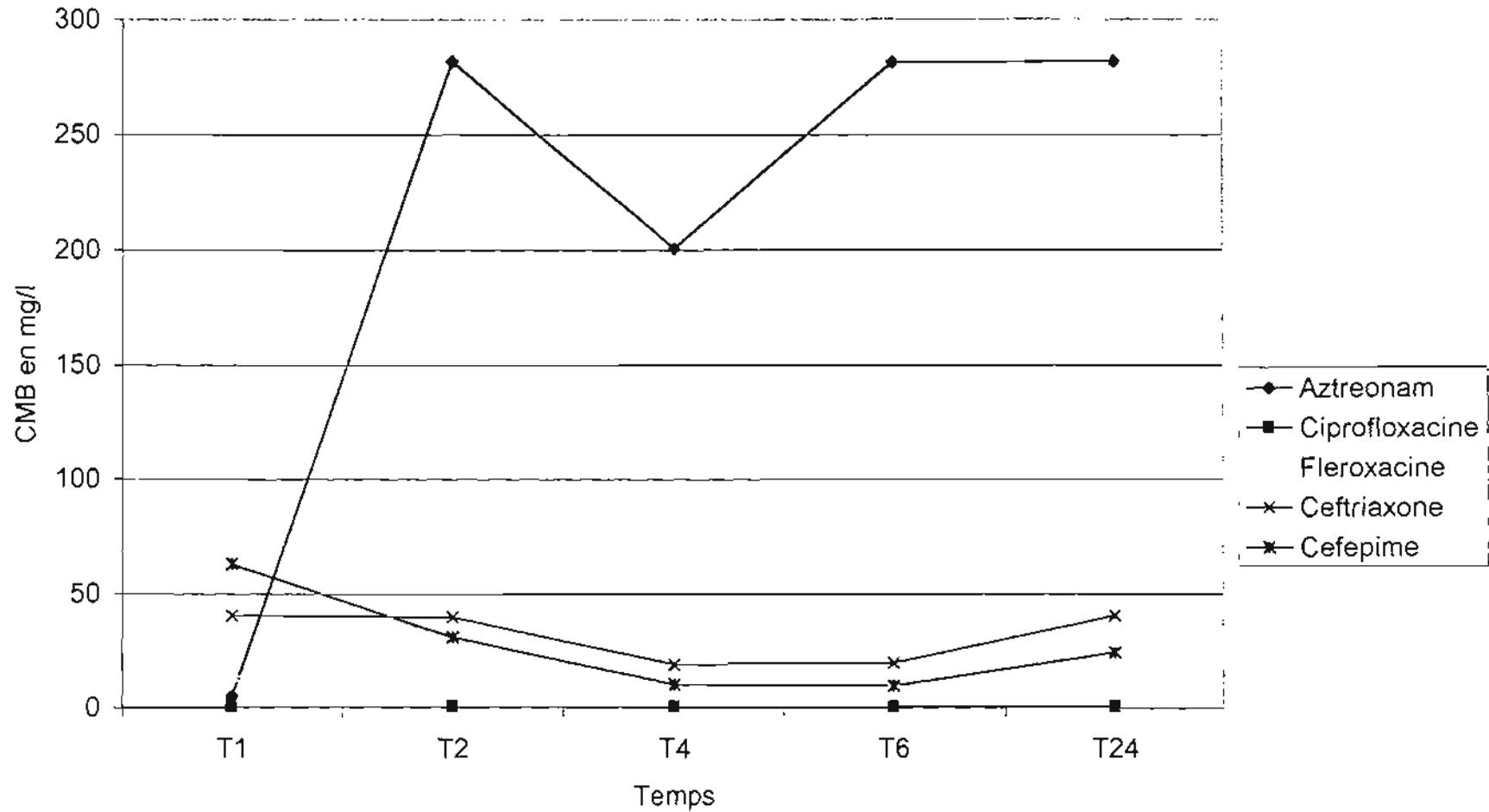


Figure 9. Courbes de Bactéricidie pour *Enterobacter cloacae*

ⓐ ***Salmonella spp*** (Tableaux XXXIII, XXXIV, XXXV et figure 10)

La ciprofloxacine a été très efficace avec des CMB et CMI similaires et très basses (0,25mg/l) et avec un temps de lyse très court sur toutes les souches. Les autres antibiotiques ont été plus tolérantes que bactéricides avec des CMB éloignées des CMI.

Tableau XXXIII : Effectifs cumulés d'inhibition des souches de *Salmonella spp* par différentes concentrations d'antibiotiques (en mg/l)

CMI(mg/l)	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Antibiotiques															
Aztreonam	0	0	0	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	10
Ciprofloxacine	4	6	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Fleroxacine	4	4	4	4	4	4	4	7	10	10	10	10	10	10	10
Ceftriaxone	0	0	0	4	4	4	5	5	5	5	5	7	10	10	10
Céfépime	0	0	0	4	4	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10

Tableau XXXIV : CMB/CMI des antibiotiques testés sur les souches de *Salmonella spp*

	1	2	4	8
Aztreonam	9	1		
Ceftriaxone	5	5		
Céfépime	5	4	1	
Ciprofloxacine	9	1		
Fleroxacine	7	3		

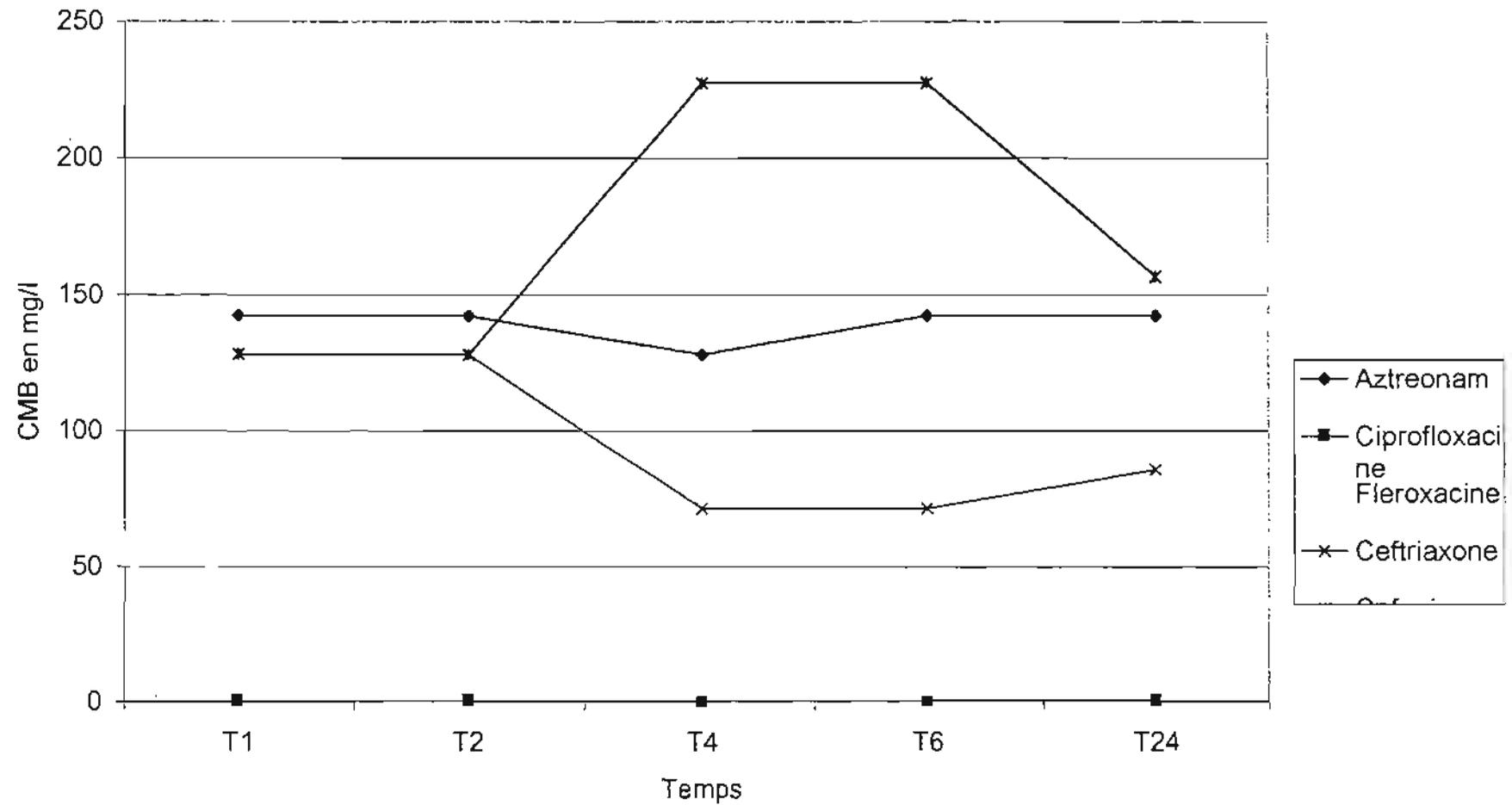


Figure 10. Courbes de Bactéricidie pour *Salmonella spp*

DISCUSSION

DISCUSSION

I - ACTIVITE BACTERICIDE IN VITRO DES ANTIBIOTIQUES

TESTES

1.1 Activité bactéricide in vitro des Bêtalactamines

I - 1 - 1 Les cocci Gram positif

L'activité des Bêta lactamines a été laborieuse sur les souches de staphylocoques (Methi R et Methi S), mais aussi sur les souches d'entérocoques.

Dans notre étude toutes les souches d'entérocoques ont été détruites à des concentrations supérieures ou égales à 32 mg/l par les Bêta lactamines.

En ce qui concerne la ceftriaxone un résultat presque analogue au nôtre a été obtenu dans une étude réalisée au laboratoire de bactériologie de l'HALD par Kassé (26), en effet 88% des souches ont été résistantes.

Dans la littérature, également beaucoup d'auteurs se sont plaints de cette résistance, ainsi DEFORGES (15) fait état d'une inefficacité de 8 céphalosporines de 3^e génération avec des CMI supérieures ou égales à 32 mg/l la résistance systématique des entérocoques à toutes les céphalosporines a déjà été constaté (10).

L'idée d'une résistance naturelle des entérocoques pour les céphalosporines a été émise (35).

On peut expliquer la résistance des entérocoques par :

- L'existence d'une plasmide transférable qui code la Bêta lactamase de résistance (38, 58).
- Elle peut être due à une modification de la protéine de liaison à la pénicilline 5 et 5' (PLP 5 et 5') (27).
- Elle peut aussi être d'origine chromosomique

Comparées aux souches de *E. faecalis*, celles de SARM ont montré le même niveau de résistance pour les bêta lactamines, avec une destruction des souches par toutes les bêta lactamines du test, à des concentrations supérieures ou égales à 32 mg/l.

En ce qui concerne la ceftriaxone, des résultats similaires ont été obtenus avec d'autres travaux (8,29)

Ndoye I. (35) avait aussi trouvé 60% de résistance à la ceftriaxone chez les SARM lors de son étude au laboratoire de bactériologie à l'IIAID, dans ce même Laboratoire, SEYE K. (45) avait révélé que 40% de souches sensibles à des CMI < 4 mg/l.

De tels résultats étaient prévisibles pour les Bêta lactamines. En effet la méthicillino-résistance est croisée avec toutes les autres Bêta lactamines, en outre la majorité des cas les S.A.R..M sont producteurs de penicillinases (21), et sieglide (47) a émis l'hypothèse d'une résistance d'origine plasmidique.

Sur les S.A.M.S., les Bêta lactamines ont été passablement efficaces dans le temps avec des résultats décevants pour la ceftriaxone, avec lequel on s'attendait à des valeurs de CMI comprises entre 2 et 8 mg/l comme l'avait précisé SOUSSY (49)

S'agissant de *Streptococcus pyogenes*, l'efficacité de la pénicilline G sur ses souches, relatée dans la littérature (17, 18, 53) a été obtenue dans notre étude, avec des CMB et CMI plus élevées (8 mg/l) mais proches, sur la majorité des souches mais seulement après un temps de contact de 4h .

Cependant des résistances existent, mais faibles, en effet Bâ S. (5) a trouvé 7,7% de résistance en 1995 lors de son étude à l'HALD en 1995.

1.1.2 Les Bacilles Gram négatif.

Les Bêta lactamines se sont révélées assez efficaces sur la Bacilles Gram négatif in vitro, cependant les germes de l'hospitalisme infectieux (K.E.S) et *Pseudomonas aeruginosa* ont été en marge de cette efficacité.

La ceftriaxone pour sa part a eu une bonne activité bactéricide dans notre étude, avec une excellente répartition des rapports CMB/CMI compris entre 1 et 2 dans la majorité des cas. Plusieurs études font état de son spectre d'activité (12, 15, 16, 24, 30, 35, 44, 45)

Par opposition aux céphalosporines de 1^{ère} et 2^{ème} génération, la ceftriaxone (céphasloporine de 3^{ième} génération) est plus active sur les bacilles Gram négatif et résistent mieux aux céphalosporinases. Dans notre étude, son activité varie en fonction des entérobactéries ce qui est conforme à la littérature (32, 34, 45).

Les résistances observées chez *Pseudomonas aeruginosa* et chez les entérobactéries du groupe K.E.S (Klebsiella, Enterobacter, Salmonella) ont été décrites par les autres auteurs (2, 46, 52, 55).

La littérature fait état d'une activité bactéricide moindre par opposition aux autres céphalosporines de 3^{ème} génération comme la cefsulodine, la ceftazidime ou la cefoperazone (4, 18, 45, 48, 50). La résistance de *Ps. aeruginosa* est naturelle.

Klebsiella pneumoniae quant à elle était au départ sensible (54), sa résistance pour les Bêta lactamines est :

◆ Soit de nature chromosomique, la mécanisme dans ce cas est lié

*à une hydrolyse enzymatique de l'ATB

* à une baisse de la perméabilité de la paroi

* à une modification de la structure de la paroi

ces mécanismes aboutissant à des mutants hyper résistants

◆ Soit de nature extrachromosomique impliquant des plasmides R, dont le port est fréquent chez les klebsielles de l'hospitalisme infectieux, ces plasmides R sont transférables et déterminent la résistance à plusieurs antibiotiques y compris la gentamycine.

◆ Soit une résistance mixte impliquant 2 mécanismes :

• résistance par mutation

• résistance plasmidique

La cefépime présente une activité comparable à celle de la ceftriaxone, en effet les valeurs de CMB obtenues dans notre étude sont superposables, avec une bonne répartition du rapport CMB/CMI et dans la majorité des cas ce rapport est compris entre 1 et 2.

Chez *Pseudomonas aeruginosa*, le même niveau de résistance avec la ceftriaxone a été révélé.

L'activité bactéricide de l'aztréonam sur les bacilles Gram négatif a été moindre par rapport aux céphalosporines. D'après la littérature le spectre d'activité de l'aztréonam se limite aux bacilles Gram négatif y compris *Pseudomonas aeruginosa* (44),

Seuls les Proteus ont été pour la majorité des cas détruites à des concentrations atoxiques in vivo et proches des CMI sur une courte période.

Nos résultats pour les autres bacilles Gram négatif testées sont contraires à ceux de SY K. (51) dont l'étude à l'HALD a révélé une bonne activité de l'aztreonam sur *Escherichia coli*, Proteus, *Klebsiella pneumoniae*, Salmonelles, *Pseudomonas aeruginosa*, seules les souches d'Enterobacter ont été résistantes.

1.2 Activité Bactéricide in vitro des Quinolones.

De tous les antibiotiques testés, la ciprofloxacine a été de loin le plus efficace in vitro, cette activité supérieure a été constatée aussi bien chez les cocci Gram positif que chez les bacilles Gram négatif à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* Il y a eu peu de différences entre CMB et CMI, ce qui confirme l'étude de WOLF (56) avec des rapports CMB/CMI le plus souvent égal à 1.

1.2.1 Les cocci Gram positif

Toutes les souches de cocci Gram positif ont été neutralisées par la ciprofloxacine à des concentrations inférieures ou égales à 1mg/l. Aucune résistance n'a été enregistrée avec la ciprofloxacine. Son efficacité sur les S.A.R.M et sur les SAMS dans notre étude est en accord avec ceux de différents auteurs (35, 45, 51).

Une étude récente montre 100% de résistance chez 40 isolats de S.A.R.M (42), une autre montre une modification de certains caractères comme un test de l'ADN-ase négatif ou faible, une coagulase négatif sur lame chez certaines souches de S.A.R.M. résistants à la ciprofloxacine et à d'autres antibiotiques (40).

Toutes les souches d'*Enterococcus faecalis* ont été détruites à 0,5 mg/l, les souches de *Streptococcus pyogenes* ont été les plus sensibles avec une bactéricidie totale à 0,25 mg/l après 24h.

La fléroxacine a été moins efficace, on a noté des résistances chez *Enterococcus faecalis*, les S.A.M.S et les S.A.R.M ont révélé des intermédiaires, seules les streptocoques du groupe A ont été totalement sensibles.

Des résistances aux quinolones ont été relatées dans la littérature (1, 3,6) et ces résistances chez les cocci Gram positif concernant surtout : *Enterococcus faecalis* et les staphylocoques

I - 2 - 2 Les Bacilles Gram négatif

Aucune résistance n'a été décelé avec la ciprofloxacine chez les entérobactéries avec le plus souvent une destruction totale des souches à moins de 1 mg/l, cependant chez *Pseudomonas aeruginosa* 5 souches ont été résistantes.

La rapidité de l'effet bactéricide a été observée chez toutes les souches de Bacilles Gram négatif, même chez *Pseudomonas aeruginosa*, avec une destruction quasi totale après 4 heures.

Pour ce qui est de l'activité Bactéricide intrinsèque, le profil est le même pour tous les antibiotiques testés, beaucoup de publications témoignent de cette efficacité sur les enterobactéries (19, 20, 28, 31, 39, 41).

L'émergence de mutants résistants (5 cas de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa* dans notre étude) pose des problèmes.

Les résistances s'expliquent par deux mécanismes :

- Un premier mécanisme de résistance dû à des mutations ponctuelles au niveau des sous-unités A et B (plus rarement) de l'ADN gyrase qui est la cible des fluoroquinolones (agissent par inhibition de cette dernière) (33,57). Ce mécanisme est d'origine chromosomique.
- Un second mécanisme avec une baisse quantitative des porines entraînant une baisse de la pénétration des fluoroquinolones à l'intérieur

des bactéries. Ce mécanisme est probablement associé à un efflux actif des fluoroquinolones, chez les Bacilles Gram négatif. (13, 22).

Il ressort de notre étude une excellente activité in vitro de la ciprofloxacine ; cependant le risque de sélection de mutants résistants très élevé avec les quinolones et difficile à maîtriser, en outre la complexité du terrain in vivo en particulier le cas d'infections sévères comme les endocardites, les ostéomyélites ; le terrain d'immunodépression ou d'infection mixtes font que la recherche d'associations à synergie bactéricide soit nécessaire.

CONCLUSION

CONCLUSION

Au cours de certaines infections sévères comme les endocardites ou les ostéomyélites ou encore chez les immunodéprimés, un traitement rigoureusement bactéricide s'impose.

Les molécules bactéricides disponibles en thérapeutique sont nombreuses, cependant leur efficacité se trouve ébranlée au fur et à mesure de leur utilisation par l'apparition de résistances bactériennes.

Pour démontrer progressivement leur efficacité et constituer une documentation utile pour la prescription empirique, des investigations fréquentes s'avèrent nécessaires.

Ainsi, notre étude apporte une contribution à ce problème, en testant *in vitro* l'activité bactériostatique et bactéricide de sept antibiotiques : cinq bêta lactamines (Pénicilline G, céfazoline, ceftriaxone, céfépime, aztreonam) et deux quinolones (ciprofloxacine et fléroxacine).

La méthode utilisée est celle de la microdilution sur microplaque.

Au total 90 souches ont été testées, des cocci Gram positif (33) aux bacilles Gram négatif (57). Ces souches bactériennes multirésistantes ont été isolées dans divers hôpitaux de Dakar et se répartissent comme suit :

- 9 *Escherichia coli*
- 10 *Klebsiella pneumoniae*
- 8 *Pseudomonas aeruginosa*
- 10 *Proteus mirabilis* et *P. vulgaris*

- 10 *Enterobacter cloacae*
- 10 *Salmonella spp*
- 10 *Staphylococcus aureus Methi R*
- 8 *Staphylococcus aureus Methi S*
- 10 *Enterococcus faecalis*
- 5 *Streptococcus pyogenes*

La détermination de la bactéricidie des antibiotiques a été suivie en fonction du temps. La pénicilline G et la céfazoline n'ont été testées que sur les cocci Gram positif.

S'agissant des Bêta lactamines

Il ressort de notre étude une mauvaise activité des Bêta lactamines sur les cocci Gram positif testés ; à l'exception des souches de *Streptococcus pyogenes* qui se sont montrées assez sensibles à presque tous les Bêta lactamines du test avec des CMB assez proches des CMI et avec des délais de lyse courts.

Chez les Bacilles Gram négatif les souches de *Pseudomonas aeruginosa* et celles d'*Enterobacter cloacae* ont été les moins sensibles aux Bêta lactamines. Chez la plupart des entérobactéries, les Bêta lactamines accusent beaucoup plus des phénomènes de tolérances que de bactéricidies. Seules les souches de *Proteus* ont été détruites à des CMB très basses et voisines des CMI après seulement 1h de contact.

S'agissant des quinolones :

La ciprofloxacine a été indiscutablement le plus efficace in vitro. Cette efficacité a été observée aussi bien chez les cocci Gram positif que chez les

bacilles Gram négatif avec des CMB très basses atoxiques in vivo, comprises entre 0,25 et 1 mg/l supérieures ou égales à 2 x à la CMI.

Seuls 5 cas de résistance ont été enregistrés avec *Pseudomonas aeruginosa*. Si la ciprofloxacine a été très efficace, le score de la fléroxacine a été passable chez certaines souches, avec des taux de bactéricidie importants à des concentrations toxiques in vivo.

A l'issue de notre étude, des problèmes se posent :

- la monothérapie et le risque de sélection de mutants résistants.
- l'augmentation de la résistance chez des espèces au départ sensibles
- la relation coût-efficacité et pouvoir d'achat.

C'est pourquoi :

- Les associations à synergie bactéricide seront préférées à la monothérapie pour minimiser l'apparition de résistance.
- Les politiques du médicament doivent tenir compte que chez les sujets à risque l'administration de l'antibiotique le plus performant est une priorité et doivent ainsi rendre accessible ces produits à tous.



BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE**1- ACAR J. F., Buu - HOI A. Y.**

Résistance patterns of important Gram positive pathogens

J. Antimicrob. Chemother. : 1988 ; 22, suppl c

2- AUJAR Y.

Traitement des infections néonatales : place des céphalosporines

Press. Méd 1987 ; 43 (16) : 2176 - 2179

3- ALLOUCH P., GHNASSIA J. C., LERROY C., BENOIT M., SIRE O.

Résistance de *Pseudomonas aeruginosa* à la ciprofloxacine et à l'amikacine et sensibilité aux associations

Sem. Hop. PARIS ; 65, N° 35 : 2205 - 2210

4- BA M.

Etude des marqueurs épidémiologiques des souches de *Pseudomonas* isolées à Dakar.

Thèse, Pharmacie, DAKAR, 1993, N° 79

5- BA S.

Phenotypage des souches de streptocoques sensibles aux aminosides

Thèse Pharmacie, DAKAR, 1995, N° 44

6- BALL P.

Emergent resistance to ciprofloxacine among *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* : clinical significance and therapeutic approaches.

J. antimicrob. Chemother. 1987 ; 19 : 271 - 280

7- BARBHAIYA R. H. and al

Pharmacokinetics of cefepime after single and multiple intravenous administration in healthy subjects.

Antimicrob. Agents chemother. 1992 ; 36 : 552 - 557.

Pres. Med 1985 ; 14 : 2081-3

8- BENSCART Le ROY O., SEUNEVILLE E., SIVERY B. CHIDIAC C., BILLIAN V., BEUCAIRE G. et MOUTONY

Utilisation de la ceftriaxone dans les infections broncho-pulmonaires de réanimation.

Méd. Mal. Infect., 1989 , hors série : 67 - 71

9- BERCHIE P, GAILLARD J. L, SIMONET M.

Les Bactéries des infections humaines

Bactériologie, PARIS, 1988 , 564 p

**10- BINGEN E., LAMBERT - ZCHOVSKY N., MERCIER J. C ,
BEAUFILS F.**

L'antibiothérapie des infections nosocomiales de l'enfant.

Rev. Prat. (PARIS) , 1990 ; 40 (9) : 817 - 821

11- CHIN N. X

Comparative in vitro activity of the new fluoroquinolone BMY - 40062

Env. J. Clin. Micro. Infect. Dis. 1990 ; 9 (8) : 620 - 4

12- CLUZEL , CHANAL M. , SIROT D., SIROT J.

Activité de la ceftriaxone in vitro sur les bactéries hospitalières ; droite de régression et valeurs critiques.

Pathol. Biol. 1985 ; 33 (5 bis) : 473 - 476

13- COHEN sp. , HOOPER DC , WOLLSON J.S , SOUKA KS.

Mc Murray. LM. LEVY S.

Endogenous active efflux of norfloxacin in susceptible *Escherichia coli*.

Antimicrob. Agents chemother. 1988 ; 32 : 1187 - 1191

14- DARVEAU R. and al

Influence of subinhibitory concentrations of cephalosporins on the serum sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa*.

J. infect. Dis. 1990 ; 162 : 914 – 921

15- DEFORGES L. , THOI LE VAN J. , SOUSSY C. J., DUVAL J.

Activité antibactérienne in vitro de huit céphalosporines de troisième génération.

Path. Biol. 1982 , 30 (6) : 363 - 369

16- DENIS F. , CADOZ M. , MBOUP S. , POUSSET M., PRINCE-DAVID M.

Avec la collaboration technique de GAYE A. et SENE S.

Etude préliminaire de l'activité antibac In vitro d'une nouvelle cephalosporine : La ROCEPHINE (RO 13 - 9904)

LYON MED. : 1981 ; 245 , 12 : 765 - 768

17 DIA B.

Etude de la résistance des staphylocoques et des streptocoques aux antibiotiques.

Thèse, Pharmacie, DAKAR, 1993 , N° 67

18 DUVAL J.

Evolution des résistances In le minor L. ; VERON M. -

Bactériologie médicale , PARIS , Flammarion, 1989 : 356 - 96

19- FAYE I.

Surveillance de la sensibilité aux Antibiotiques de souches bactériennes isolées à DAKAR : intérêt de l'utilisation de la technique E. test et du programme WHONET. 3

Thèse, Pharmacie, Dakar, 1997, n°07

20- GABASTOU JM, CHOUAKI 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

21- GILBERT C., DOMART Y. , CHASTRE J.

Pathologies hospitalières dues aux staphylocoques résistants à la methicilline.

Press. Méd. 1985 ; 14 : 2081 - 3

22- **HOOPER DC , WOLLSON JS, SOUKA KS, MC MUGH GI, SWARZ M**

Mechanisms of quinolones résistance in *Escherichia coli* characterization of *nf x B* and *cf x b*, two mutants résistance loci decreasing norfloxacin accumulation.

Antimicrob. Chemother. 1989 ; 33 : 283 - 290

23- **H ALLER I**

Comprehensive évaluation of ciprofloxacin in combination with Bêta - lactam antibiotique against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*.

Arzh. Fons. 1986 ; 36 (2) : 226 - 9

24- **HUMBERT G.**

Ceftriaxone et infections urinaires

Méd. Mal. Infect., 1989 ; hors série : 78, 84

25- **JARLIER V., BISMUTH R. , CROSSET J.**

Cefotaxine , Moxalactam et ceftriaxone : comparaison de l'activité in vitro sur les souches hospitalières entérobactéries appartenant aux quatre principaux phénotypes de sensibilités aux Bêta lactamases.

Path. Biol. 1983 ; 31 (5) : 336 - 342

26 - **KASSE C.**

Sensibilité aux antibiotiques des souches de streptocoques isolées au CHU de DAKAR.

Thèse, Pharmacie, DAKAR, 1992 , N° 94

- 27 **KECHRID A. , BEN REDDED S., GERGOURI J. , BENHASSEN E. BOUJNAN A.**
Les streptocoques du groupe D et les enterocoques : identification, sensibilité aux antibiotiques et étude de la résistance haut niveau aux aminosides.
Méd. Trop., 1991 ; 51, (2) : 177 – 180
- 29 **MACHKA K., HETZ R.**
Comparative synergistic Activity of Ceftriaxone , Piperacillin, versus ceftriaxone, Netilmicin.
J. Clin. Microbiol. 1983 : 496 - 500
- 30 **MAINARDI JL, GOLDSTEIN FW et GUTMANN L.**
Mécanisme de résistance bactérienne aux antibiotiques
ENCLYCL. MED. CHIR. (Elsevier, PARIS)
Maladies infectieuses, ; 8 - 005 - N - 10, 1996, 8P.
- 31- **MAURIN M., MUSSO D., CHARREL et coll**
Résistance aux antibiotiques des bactéries hospitalières (Bacilles à Gram négatif aérobies) situation 1992 à Marseille.
Méd. Infect. 1995 ; 25 : 508 - 14
- 32- **MODAI J.**
Cephalosporines orales : . Nouveauté et place en thérapeutique.
Rev. Prat. (PARIS) 1993 ; 43 (2) : 195 - 9

33- **NAKAMURA S., NAKAMURA M., KOJIMA T. , YOSHIDA N.**

Gyr A and Gyr B mutations in quinolone - resistant strains of *Escherichia coli*.

Antimicrob. Agents chemother. 1989 ; 33 : 254 - 255

34 **NDIAYE Y. K.**

Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques et de la résistance par sécrétion de Bêta lactamases à spectre élargi de souches de Bacilles Gram négatif au CHU de DAKAR.

Thèse , Pharmacie, DAKAR, 1992, n° 95

35 **NDOYE I.**

Evaluation de l'activité bactéricide des différents antibiotiques isolés et en association sur des souches bactériennes isolées au CHU de DAKAR.

Thèse, Pharmacie, DAKAR, 1993, N° 84

36- **NEU G. H., MEROPOL N. J., FU K.P.**

Antibacterial Activity of ceftriaxone (RO. 13 - 9904) a Bêta lactamase

Antimicrob. Agents chemother. 1981 : 414 - 423.

37 - **NIKAIDO H and AL**

Outer membrane permeability and Bêta lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxyimino substituents

Antimicrob. Agents chemother. 1990 ; 34 : 337 - 342.

38- PATTERSON JE. , MASECAR B.L., ZERVOS M. J..

Characterisation and comparaison of two penicillinases producing strains of *Enterococcus faecalis*.

Antimicrob. Chemother. 1988 ; 32 ; 122 - 124

39- PIDDOCK L. J. , WISE R.

Induction of the S.O.S. response in *Escherichia coli* by 4 quinolones.

J. antimicrob. Chemother ; 1987 ; 20 : 631 - 8

40- PIERONI P. , BUERT J. , GARCIA M. et coll

Staphylococcus aureus (MRSA) isolates involved in an outbreak at a large chemotherapy. Présenté à la Intescience conférence.

Antimicrob. Agents chemother ; 1997, Toronto, On Résumé J - 72

41- 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. 1987 ; 3 : 124 - 7

42- PRESTON M. , LO H. , BOREZYK A.

More on the récent emergence of a new strain of MRSA in Ontario.

Lab. Prof. Test. Prog. Newsl. 1997 ; 195 : 3.

43 -PRESTON M. , BOREZYK A. , LO H et coll

Emergence of methicillin - Resistant *Staphylococcus aureus* strains of phage type 95 in Ontario Canada.

Antimicrob. Agents chemother. 1997, toronto, on Resumé Y. 113

44- ROBERT - DERNUET

Antibiotiques et antibiogrammes

MONTREAL - PARIS - DECARIE - VIGOT, 1995, 322p.

45- SEYE K. G.

Etude «in vitro» de l'activité d'association d'Antibiotiques sur des souches bactériennes multiresistantes, isolées dans le CHU de DAKAR.

Thèse, Pharmacie, DAKAR, 1993, n° 82.

46- SICARD D., SENNHAUSER C., LAFFONT C., POCHET I.

Etude de l'activité Bactériostatique et Bactéricide de la ceftriaxone sur 200 bactéries isolées en milieu hospitalier.

Laboratoire de Microbiologie Hôpital de cimez - Nice - France et Paris.

Laboratoire Roche service Médical 1983.

47- SIEGLIDE W. S. ; MONZON C. M., AUBERT S., NEVINE

An epidemiological assesement of coagulase negative staphylococci from an intensive car unit.

Med. Microb. 1992 , 36 : 321 - 331.

48- SIROT D., SIROT J. LABIA R. and AL

Tranferable resistance to third génération cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* : identification of CRX - 1, a novel Beta lactamase.

J. Antimicrob. Chemother : 1987 ; 20 : 323 - 34

49- SOUSSY C. J., L VAN THOI J. , DUVAL J.

Activité antibactérienne de Norfloxacin, ofloxacin et ciprofloxacin en fonction des phénotypes de résistance à l'acide nalidixique et à la Pefloxacin.

Pathol. Biol. Paris, 1990 ; 38 (5) : 376 - 84

50- SUC CH.

Connaître les bactéries cibles qui justifient la prévention et la thérapeutique probabiliste pour les antibiotiques.

Med. Mal. Infec. 1987, NS : 31 - 35

51- SY K. R.

Souches bactériennes et résistance aux antibiotiques.

Thèse. Pharmacie, DAKAR , 1996, n° 55

52- THABAUT A., MEYRAN M.

Nouvelles Bêta lactamines : Essai de classification.

Relation structure - Activité.

Path. Biol. 1985 ; 33 (5 bis) : 469 - 472.

53- TRAORE H.

Serogroupage et étude de la sensibilité aux antibiotiques des streptocoques hémolytiques isolés au CHU de DAKAR (étude portant sur 117 souches).

Thèse, Pharmacie, DAKAR, 1983 ; n° 47.

54 TOURE N. C. K.

Etude des marqueurs épidémiologiques des souches de Klebsielles à l'origine des septicémies et de méningites dans deux services de Néonatalogie du CHU de DAKAR.

Thèse, Pharmacie, DAKAR, 1989, n° 16

55- WASHINGTON J. A., JONES R. ALLEN S. D., GERLACHE H.

KOONTZ F., MURRAY P. R , PFALLER M. A., ERWIN M. E.

In vitro comparaison of GR 69153, a novel catechol - substituted cephalosporin, with ceftazidime and CRO against 5203 recents clinicales isolates.

Antimicrob. Agents ; chemother 1991 ; 25 (7) : 1508 -11.

56- WOLF M.

Apport thérapeutique de nouvelles quinolones.

Rev. Prat. (PARIS) 1987 ; 37 (21) : 1209 - 1214.

57- YOSHIDA H., BOGAKI M. NAKAMURA M., NAKAMURA S.

Quinolone resistance - determining region in the DNA gyrase gyr A gene of *Escherichia coli*.

Antimicrob. Chemother 1990 ; 34 : 755 - 758.

58- ZSCHERK K. K. , HULL R., MURRAY B. E.

Restriction mapping and hybridation studies of Beta lactamase encoding fragment from streptococcus (*Enterococcus faecalis*).

Antimicrob. Agents chemother. 1988 ; 32 : 768 - 769.