

MINISTERE DE L'EDUCATION

REPUBLIQUE DU MALI
UN PEUPLE UN BUT UNE FOI

UNIVERSITE DU MALI

FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 1999-2000

Thèse n° 26

**SENSIBILITE DE NEISSERIA MENINGITIDIS, DE
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, DE
HAEMOPHILUS INFLUENZAE AUX
ANTIBIOTIQUES A L'HOPITAL DU POINT "G".**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le Samedi 1^{er} Avril 2000 devant la faculté
de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie*
par

Mademoiselle BODIO FIGUEI Pauline

**Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'état)**

Jury

Président:

Professeur BOUBACAR SIDIKI CISSE

Membres:

Professeur TOUMANI SIDIBE

Docteur AMAGANA DOLO

Directeur de thèse:

Docteur IBRAHIM I. MAÏGA

<<Ce qui se conçoit bien s'énonce clairement et les
mots pour le dire arrivent aisément. >>

BOILEAU

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 1999 - 2000

ADMINISTRATION

DOYEN : **MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR

1^{ER} ASSESSEUR : **AROUNA KEITA** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

2^{EME} ASSESSEUR : **ALHOUSSEYNI AG MOHAMED** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL **YENIMEGUE ALBERT DEMBELE** - MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

AGENT COMPTABLE : **YEHIHA HIMINE MAIGA** - CONTROLEUR DE TRESOR

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA

Mr Bocar SALL

Mr Souleymane SANGARE

Mr Yaya FOFANA

Mr Mamadou L. TRAORE

Mr Balla COULIBALY

Mr Mamadou DEMBELE

Mr Mamadou KOUMARE

Mr Mohamed TOURE

Mr Ali Nouhoum DIALLO

Mr Aly GUINDO

Ophthalmologie

Orthopédie Traumatologie - Secourisme

Pneumo-phthisiologie

Hématologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pharmacognosie

Pédiatrie

Médecine interne

Gastro-Entérologie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE

Mr Sambou SOUMARE

Mr Abdou Alassane TOURE

Mr Kalilou OUATTARA

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Orthopédie.- Traumatologie, **Chef de D.E.R.**

Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou DOLO

Mr Djibril SANGARE

Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP

Mr Alhousseini Ag MOHAMED

Mr Abdoulaye K. DIALLO

Mr Gangaly DIALLO

Gynéco-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

O.R.L.

Anesthésie - Réanimation

Chirurgie Viscérale

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aïssata SOW

Mr Salif DIAKITE

Gynéco-Obstétrique

Gynéco-Obstétrique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE

Mr Mamadou TRAORE

Gynéco-Obstétrique

Gynéco-Obstétrique

5. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Mamadou L. DIOMBANA
Mr Sékou SIDIBE
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Filifing SISSOKO
Mr Tiéman COULIBALY
Mme TRAORE J. THOMAS
Mr Nouhoum ONGOIBA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Zimogo Zié SANOGO
Mr Adama SANGARÉ
Mr Youssouf COULIBALY
Mr Samba Karim TIMBO
Mme Konipo Fanta TOGOLA
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Issa DIARRA
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Sadio YENA

Ophtalmologie
Stomatologie
Orthopédie. Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
Chirurgie Générale
Orthopédie Traumatologie
Ophtalmologie
Anatomie & Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Orthopédie - Traumatologie
Anesthésie - Réanimation
ORL
ORL
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Gynéco-Obstétrique
Orthopédie - Traumatologie
Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Bréhima KOUMARE
Mr Siné BAYO
Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Yéya T. TOURE
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO

Chimie Générale & Minérale
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Chimie analytique
Biologie
Biologie **Chef de D.E.R.**
Chimie Organique
Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Flabou BOUGOUDOGO

Chimie Organique
Immunologie
Bactériologie - Virologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Massa SANOGO
Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdrahamane S. MAIGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE

Chimie Analytique
Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F.M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr N'yenigue Simon KOITA
Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Amadou TOURE
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Benoît KOUMARE
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Amagana DOLO
Mr Kaourou DOUCOURE

Biologie
Entomologie médicale
Malacologie, Biologie Animale
Chimie organique
Biochimie
Histoembryologie
Bactériologie - Virologie
Chimie Analytique
Biophysique
Parasitologie
Biologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A. THERA

Hématologie
Parasitologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr abdoulaye Ag RHALY
Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAIGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou M. KEITA

Médecine Interne
Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie, **Chef de DER**
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE
Mr Bah KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Somita KEITA
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Moussa Y. MAIGA

Pédiatrie
Pneumo-Phtisiologie
Cardiologie
Hématologie
Dermato-Leprologie
Médecine Interne
Gastro-entérologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mme Tatiana KEITA
Mr Kassoum SANOGO
Mr Seydou DIAKITE
Mme Habibatou DIAWARA
Mr Diankiné KAYENTAO
Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mr Mamadou B. CISSE
Mr Arouna TOGORA
Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Adama D. KEITA

Psychiatrie
Gastro-entérologie
Néphrologie
Psychiatrie
Pédiatrie
Cardiologie
Cardiologie
Dermatologie
Pneumo-Phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Psychiatrie
Endocrinologie
Radiologie
Radiologie

5. ASSISTANT

Mr Cheick Oumar GUINTO

Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA Matière Médicale
Mr Ousmane DOUMBIA Pharmacie Chimique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Boulkassoum HAIDARA Législation
Mr Elimane MARIKO Pharmacologie, **Chef de D.E.R.**

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa DIALLO Matières Médicales
Mr Alou KEITA Galénique
Mr Ababacar I. MAIGA Toxicologie
Mr Yaya KANE Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA Santé Publique, **Chef de D.E.R.**

2. MAITRE DE CONFERENCES AGREGE

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE Anthropologie
Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique
Mr Adama DIAWARA Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique
Mr Massambou SACKO Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA
Mr Bouba DIARRA
Mr Salikou SANOGO
Mr Bakary Y. SACKO
Mr Sidiki DIABATE
Mr Boubacar KANTE
Mr Souleymane GUINDO
Mme DEMBELE Sira DIARRA
Mr Modibo DIARRA
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA
Mr Arouna COULIBALY
Mr Mamadou Bocary DIARRA
Mr Mahamadou TRAORE
Mr Souleymane COULIBALY

Botanique
Bactériologie
Physique
Biochimie
Bibliographie
Galénique
Gestion
Mathématiques
Nutrition
Hygiène du Milieu
Mathématiques
Cardiologie
Génétique
Psychologie Médicale

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. A.E. YAPO
Pr. M.L. SOW
Pr. Doudou BA
Pr. M. BADIANE
Pr. Babacar FAYE
Pr. Eric PICHARD
Pr. Mounirou CISSE
Dr. G. FARNARIER

BIOCHIMIE
MED. LEGALE
BROMATOLOGIE
PHARMACIE CHIMIQUE
PHARMACODYNAMIE
PATHOLOGIE INFECTIEUSE
HYDROLOGIE
PHYSIOLOGIE

DEDICACES

Au Dieu tout puissant

Ce travail est le fruit de ta miséricorde et de tes nombreuses bénédictions. Sois en glorifié. Je te remercie de m'avoir donné le courage, la force et les moyens de réaliser ce travail.

A ma feu Grand- mère **Marthe ZINTCHEM à WANCOUM**

A ma grand-mère **MEKONG à BEP Mina** pour tous tes conseils et des encouragements.

A mon père

Papa **BODIO à NGOMO Pierre**, voici l'aboutissement de ton humble éducation. Au cours de celle-ci tu n'as jamais failli à ta tâche et tu as mis tout en œuvre pour que se concrétise l'espoir de cette noble profession. Si ce travail a un mérite il te revient aussi. En ce jour ma joie est inexprimable. Trouve ici mon amour et ma reconnaissance.

A ma mère

~~Maman **FIGUEI à ARAKA Pauline**~~, ton homonyme ne t'a vraiment pas déçue, toi qui la première a essuyé nos larmes et nous a guidé, reçois ici le fruit de tes multiples efforts et de mon profond attachement . Ce modeste travail est aussi et surtout le tien.

A mon fils

Yann Charles Cédric AYANGMA né pendant mes études, très tôt tu as connu l'exil de tes parents. Ce travail marque la fin de notre séparation . Qu'il soit également pour toi un exemple concret d'une éducation humble que tu recevras de tes parents pour que tu deviennes un homme demain.

Amour maternel inestimable.

A mes frères **Esaie, Séraphin, Alexandre, Blaise BODIO à BODIO** merci
pour tous vos encouragements.

A mes sœurs **Joëlle, Germaine, Antoinette, Minette** merci pour tous vos
conseils et vos encouragements.

A maître **Marthe ZINTCHEM à BODIO** pour tous tes efforts lors de mon
séjour, ton soutien moral et ton apport financier à Bamako.

A mes neveux et nièces: **Dilane, Carlin, Laetitia, Neil, Sunita, Ulrich,**
Merlin, Marthe, Minette, Vincent, Théo, Lorelle, Pierre, Pauline, Cindy,
Lindsey, Bindzi, Ferdinand, la maman de Yann a pensé à vous, même à
ceux dont les noms ne figurent pas.

A **KEDI à BITCHONG Suzanne** pour son apport au courant de mes
études.

A mon oncle **KPOLOM Denis** et toute sa famille voici le chef d'œuvre de
ta fille. Merci pour tous tes conseils

A mes tantes **MBAMBA à BODIO, BEP Sara** et toute leur famille avec
tout l'estime que j'ai pour vous, je vous remercie pour tous vos conseils.

A mes cousins et cousines merci pour tous vos conseils.

A mes belles sœurs et beaux frères merci pour tous vos encouragements.

A toute la famille AYANGMA plus précisément AYANGMA Marie
"Yaya" , toi qui a eue le courage de tenir mon petit bijou pour que je puisse
finaliser ce travail, soit en remerciée.

A mon chéri

Célestin AYANGMA, nous avons pu nous supporter l'un de l'autre; de
nous est né un jeune homme pour qui nous avons une mission, l'éduquer.

Que le tout puissant nous guide, et nous aide à réaliser
nos vœux. Amour profond.

A tous ceux qui souffrent de ce fléau : la méningite surtout les enfants, je
ne pourrai finir ces dédicaces sans penser à vous.

REMERCIEMENTS

A mon très cher pays le Cameroun
A tout le peuple Malien qui m'a accueilli et instruit.
A toute la Communauté Camerounaise au Mali.
A toutes les communautés étrangères de la FMPOS.
A tout le personnel du Laboratoire de l'HNPG.
A tout le personnel de la Pharmacie de l'HNPG.

Au Docteur **BOMBAH** de la Pharmacie de la brique à Yaoundé qui a initié
en moi l'idée et la présence d'une Faculté de Pharmacie au Mali.

Au Docteur **Jules TAGNE** pour tous tes conseils et ton accueil dès mon
arrivé à Bamako.

Aux familles **Youssouf, Fofana, Keita** pour toute leur hospitalité.

A monsieur **Amadou DIAKITE** pour tous ces encouragements.

A monsieur **Oumar KONATE** pour son accueil chaleureux dès mon
arrivée à Bamako et pour toute son aide .

A monsieur **DIA ALLASSANE** pour sa spontanéité et sa gentillesse pour
finaliser ce travail.

Au Docteur **Alain NZEFACK** et **Salamatou** pour toute votre amitié.

Au Dr. **Jean Paul Joanelle** pour toute ta sympathie et ton amitié.

Aux docteurs **Jeanine Epok, Laliah Kounta, Mayrama Sidibé, Mohamed
Dembélé, Sidi Coulibaly, Douyon** pour tous les moments passés ensemble.

A tout le personnel de la Pharmacie de l'hôtel l'Amitié et de la Pharmacie
du point "G" pour toute votre cordialité.

A tous mes promotionnaires Patrice TAGNY, Justine NTOLO, Ismael OUETE, Gisèle CHEWA, Micheline OUETHY, Rose TCHAMENI, Elizabeth ATTHA, Romain NOUTACDIE, Boniface FOMO, Samuel KENFACK, Joëlle MOUAHA, Katy TSOBNY, Célestin Roger AYANGMA. La promotion a toujours été solidaire malgré certaines erreurs nécessaire pour l'édification de celle ci . Je vous souhaite pour ceux qui ont fini bonne carrière et ceux qui n'ont pas terminé bon courage.

A Serge Noubissi, Delphine, Fierté, Marie-Pauline, Sylvie, Nadège Ouetty, Serge Lowe, Christelle Kamdem, Flore, Moussa Kouyaté, Jean Christ, Marie-Ange, Bibiane, Tatiana, Thierry Botoro, Monique, Karine Stella, Théodore, Guy Roger, Yossa, Yolande, Mireille, Sylvain Sebe pour toute votre sympathie . Du courage pour vos études.

A tous les autres internes Kama, Assa, Abdou, Youssouf, Valéry Nanci tous mes encouragements.

A mes camarades de classe de la FMPOS Nana Kattrra, Sali Konaté, Guéda, Souleymane Diakité pour toute votre amitié.

A Sadio et son fils Balla ainsi que Mando pour avoir fait votre connaissance.

A mes amis du Lycée : Pr. Babouyate, Beyeme, Tchientchieu, et le Dr. Tiomela Pascal.

A madame DIALLO Anne ROCHEREAU, pour tout votre encadrement indéfectible, de votre souci à la perfection, trouvez ici l'expression de ma reconnaissance.

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de cette thèse .

Je n'oublierai jamais le moindre soutien tant matériel que moral .

Je vous remercie infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Que chacun trouve ici l'expression d'une gratitude profonde même ceux
dont les noms ne figurent pas!

**REMERCIEMENTS AUX MEMBRES
DU JURY**

A notre maître et président du jury

Professeur BOUBACAR SIDIKI CISSE

Professeur agrégé de Toxicologie et de Phytopharmacie à la FMPOS

Recteur de l'université du Mali

Honorable maître vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A notre maître et juge **Professeur TOUMANI SIDIBE**

Maître de conférence agrégé en Pédiatrie, chargé de cours à la FMPOS

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Nous ne pourrions exprimer combien nous

sommes ravis de vous compter parmi ce jury de thèse. Soyez rassuré que vos critiques nous permettront d'améliorer ce travail.

A notre maître et juge **Docteur AMAGANA DOLO**

Maître assistant en parasitologie au département d'épidémiologie des affections parasitaires à la FMPOS

Votre sens de l'humilité et votre spontanéité à juger ce travail nous ont flatté. Soyez en remercié sincèrement.

A notre maître et Directeur de thèse **Docteur IBRAHIM I MAÏGA**

Maître Assistant de Bactériologie-virologie à la FMPOS

Chef de service du Laboratoire de Biologie Médicale de l'HNP"G"

Vous nous avez accueilli et nous avons bénéficié de votre enseignement et de vos connaissances tout au long de notre séjour dans votre service. C'est un privilège que vous nous avez fait en nous confiant ce travail que vous avez dirigé avec rigueur scientifique. Vous avez cultivé en nous le sens de l'honnêteté, du bien fait et de la rigueur scientifique. Permettez nous cher maître de vous exprimer notre gratitude et un respect sans limite.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LCR: Liquide Céphalo-rachidien

NAD: Nicotinamide Adénine Dinucléotide

HGT: Hôpital Gabriel Touré

HNPG: Hôpital National du Point "G"

PEV: Programme élargi de vaccination

PLP: Protéine de Liaison aux Pénicillines

ARN: Acide ribonucléique

MLS: Macrolides Lincosamides streptogramines

Min. Minutes

g: gramme

l: litre

°C: degrés celsius

H₂O₂: eau oxygénée

INRSP: Institut National de Recherche en Santé Publique

PH: Potentiel d'hydrogène

kg: kilogramme

CO₂: dioxyde de carbone

FMPOS: Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie.

OMS : Organisation Mondiale de la santé

SOMMAIRE

Pages

I.	Introduction.....	1
II.	Rappel.....	3
II.1	<i>Neisseria meningitidis</i>	3
II.2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8
II.3	<i>Haemophilus influenzae</i>	13
II.4	Les antibiotiques.....	17
III.	Méthodologie.....	29
IV.	Résultats.....	41
V.	Discussion.....	58
VI.	Conclusion et recommandations.....	65
	Références.....	67
	Résumé et localisation.....	74
	Serment de Galien	

I. INTRODUCTION

I- INTRODUCTION

La méningite bactérienne est une infection présente partout dans le monde avec une implantation préférentielle dans certaines zones d'Afrique et d'Amérique latine [33].

Sur un fond endémique permanent se greffent des flambées épidémiques d'une périodicité de 5 à 10 ans bien décrites en Afrique au sud du Sahara, dans la classique ceinture de Lapeyssonie. Cette zone s'étend de la façade Atlantique à la corne de l'Afrique entre les isohyètes 300 et 1100 [27].

Des formes épidémiques à *Neisseria meningitidis* et des formes endémiques (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*), ont touché 300000 personnes en 1996, dans la ceinture de la méningite avec une mortalité de 10 % d'après l'OMS [38].

Des flambées épidémiques locales imputables au méningocoque du groupe C ont été signalées en 1993 aux États-Unis d'Amérique et en 1997 en Espagne. Une flambée due au séro-groupe B s'est déroulée en Nouvelle-Zélande [38].

Au Cameroun et au Tchad les flambées épidémiques en 1998 ont représenté environ 30 % de cas [38].

Au Mali l'épidémie la plus récente a été signalée en 1996 [26, 38].

Pendant les périodes épidémiques, *Neisseria meningitidis* ne semble pas être le seul agent en cause, d'après les études effectuées au Mali car *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* ont également été en cause [15, 26, 53].

Cette infection constitue donc une urgence médicale par les séquelles qu'elle laisse, et le taux de résistance aux antibiotiques dans nos pays.

Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de l'instauration d'une antibiothérapie efficace [4].

II. RAPPEL

II- RAPPEL

II-1 NEISSERIA MENINGITIDIS [4,28, 52]

II-1-1 Historique

Neisseria meningitidis fut découvert pour la première fois en 1887 par WEICHSELBAUM dans le L.C.R. des sujets atteints de méningite aiguë. Il l'appela *Diplococcus intracellularis meningitidis*.

Ainsi les épidémies de méningite cérébro-spinale en Afrique sont presque toutes dues au méningocoque du groupe A.

Depuis l'avènement des antibiotiques pour lutter contre ce germe et les campagnes de vaccination, le taux a progressivement diminué dans les foyers endémiques.

II-1-2 Habitat

Neisseria meningitidis est un parasite strict de l'homme. On le rencontre aussi bien chez les malades que chez les porteurs asymptomatiques; la contamination est aéroportée.

II-1 3 Caractères bactériologiques

II-1-3-1 Morphologie

Neisseria meningitidis se présente sous la forme de diplocoques à Gram négatif en "grain de café". Il mesure 0,8 à 1 micron de diamètre.

II-1-3-2 Caractères cultureux

Neisseria meningitidis est un germe aérobic strict qui pousse sur la gélose chocolat et dans une atmosphère enrichie à 10% de CO₂. La température optimum de croissance est de 35° C et le pH optimum est égal à 7.

En 24 heures à 35°C les colonies sur gélose nutritive sont rondes, bombées, lisses et translucides.

II-1-3-3 Caractères biochimiques

Il possède une oxydase, une catalase. Il réduit les nitrates en nitrites. Il utilise le glucose et le maltose par voie oxydative.

II-1-3-4 Caractères antigéniques [18]

Neisseria meningitidis possède la structure classique des bactéries à Gram négatifs à savoir: une membrane externe, une couche de peptidoglycane une membrane cytoplasmique, un cytoplasme, des acides nucléiques.

Certains méningocoques portent en plus, une capsule polysaccharidique et des pili.

La membrane externe est constituée de lipopolysaccharides et de protéines.

L'étude des caractères antigéniques a un double intérêt: diagnostique et prophylactique.

Les antigènes peuvent être classés en deux groupes: les antigènes de surface (capsule et pili) et les antigènes non capsulaires (protéine de la membrane externe, les lipopolysaccharides et les lipooligosaccharides).

Les antigènes polysaccharidiques capsulaires déterminent plusieurs sérogroupes dont 12 sont actuellement reconnus : A, B, C, X, Y, Z, 29 E W135, H, I, K, L. Ces antigènes sont solubles et peuvent être mis en évidence par simple agglutination.

Les spécificités des deux types sont portées :

- d'une part par les protéines de la membrane externe (20 sérotypes)
- d'autre part par les lipopolysaccharides de la membrane (8 sérotypes).

La protéine des pili offre une autre voie de recherche pour un nouveau type de sérotypage et cette recherche est plus complexe que la détermination des sérotypes (électrophorèse, utilisation des anticorps monoclonaux).

II-1-3-5 Pouvoir pathogène

II-1-3-5-1 Physiopathologie

L'affinité du méningocoque pour la muqueuse rhinopharyngée reste toujours mal expliquée. Après pénétration des voies respiratoires des germes vont coloniser le rhino-pharynx où ils peuvent persister dans une relation symbiotique avec l'hôte, soit disséminer par voie hématogène.

Cette affinité se manifesterait plus volontiers dans un certain nombre de circonstances favorisantes : condition climatique, surmenage, sujets "neufs" arrivant dans la collectivité fermée ; irritation des muqueuses respiratoires, déficit immunitaire acquis.

II-1-3-5-2 Pouvoir pathogène naturel:

Neisseria meningitidis est l'agent de la méningite cérébro-spinale.

L'une des complications de la méningite est la septicémie méningococcique encore appelée *purpura fulminans*.

D'autres manifestations pathologiques peuvent apparaître

*Manifestations articulaires : arthralgies simples, arthrites aiguës, arthrites post-méningococciques.

*Manifestations cardiaques : atteintes péricardiques, endocardites à méningocoque.

*Manifestations cutanées : éruption, pétechies ou macules au dos, mains, jambes.

*Atteintes pulmonaires (rares) : pneumonies méningococciques aiguës, œdèmes pulmonaires.

II-1-3-6 Diagnostic biologique de la méningite cérébro-spinale

II-1-3-6-1 Diagnostic direct

- Prélèvement

Il est constitué du liquide céphalo-rachidien.

- Examen direct

Il a une importance majeure étant donnée la morphologie souvent très caractéristique du méningocoque: diplocoques à Gram négatif.

- Culture

Elle se fait sur gélose au sang ou sur gélose chocolat et est incubée 24 à 48 heures sous CO₂.

II-1-3-6-2 Diagnostic indirect

Agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps dirigés contre les antigènes capsulaires de *Neisseria meningitidis*.

II-1-4-7 Traitement

Le traitement est basé sur l'emploi d'antibiotiques ayant une bonne diffusion dans le LCR. Le pronostic vital et la survenue des séquelles neurologiques consécutives à la méningite dépendent de la rapidité du traitement antibiotique

Actuellement les familles d'antibiotiques utilisées dans le traitement des méningites à méningocoque sont : les bêta-lactamines, les aminosides, les macrolides et streptogramines, les quinolones, les phénicolés.

II-1-4-8 Prophylaxie [25]

La prophylaxie vise à prévenir l'apparition d'affections transmissibles graves chez les sujets soumis à la contagion. Les vaccins actuellement utilisés pour prévenir les infections à méningocoque sont polysaccharidiques. Ils sont spécifiques de groupe. La protection commence 5 à 7 jours après l'injection et dure environ 3 ans. La réponse immunitaire variant en fonction de l'âge, ce vaccin ne protège pas bien les enfants de moins de 2 ans.

L'antibioprophylaxie fait appel à plusieurs antibiotiques actifs (macrolides et cyclines) sur le méningocoque.

La spiramycine se révèle le meilleur du fait de son spectre, de ses fortes concentrations amygdaliennes et salivaires, et du faible nombre de souches résistantes, et l'absence d'effets secondaires.

Elle est prescrite à la dose de 50 mg /kg/ jour chez l'enfant et de 2 grammes par jour chez l'adulte.

La chimioprophylaxie par les sulfamides a été abandonnée compte tenu de la sulfamido-résistance.

II-2 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE [20,24]

Le pneumocoque, *Streptococcus pneumoniae* appartient au genre *Streptococcus*, formé de coques à Gram positif aéro-anaérobies.

II-2-1 Habitat

Le pneumocoque est une bactérie commensale du rhino-pharynx, mais en petit nombre chez l'homme.

II-2-2 Caractères bactériologiques

II-2-2-1 Morphologie

Streptococcus pneumoniae se présente dans les produits pathologiques sous forme de diplocoques à Gram positif, lancéolés, capsulés.

II-2-2-2 Caractères cultureux

La culture est délicate, en raison de sa tendance à la lyse spontanée et exige des milieux nutritifs enrichis.

Sur gélose au sang, les colonies sont entourées d'une petite hémolyse verdâtre. Les colonies de bactéries virulentes, capsulées sont lisses "Smooth".

En culture le pneumocoque perd facilement sa capsule donnant des colonies rugueuses "Rough" correspondant à des bactéries ayant perdues leur virulence.

II-2-2-3 Caractères biochimiques

Streptococcus pneumoniae n'a ni oxydase ni catalase.

II-2-2-4 Caractères antigéniques

Antigènes pariétaux

Comme pour les Streptocoques on retrouve des antigènes protéiques R (communs avec d'autres streptocoques), des antigènes M (antigène somatique de type, sans rapport avec la spécificité capsulaire et n'entraînant pas l'apparition d'anticorps protecteurs) et un polyside C commun à tous les pneumocoques.

Antigènes capsulaires

La plupart des souches de pneumocoques possèdent une capsule composée de polysides portant une spécificité antigénique qui permet de distinguer 90 sérotypes. Le typage sérologique peut être réalisé *in vitro* à l'aide d'immunsérums spécifiques (gonflement de la capsule). Il possède un intérêt épidémiologique.

Les antigènes capsulaires provoquent par immunisation active, l'apparition d'anticorps protecteurs spécifiques. Ceci a permis la réalisation de vaccins polyvalents associant des extraits capsulaires des sérotypes, les plus fréquemment rencontrés.

Les pneumocoques capsulés virulents (forme "Smooth") peuvent perdre par mutation leur capacité de synthétiser une capsule (forme "Rough") et donner des bactéries avirulentes.

II-2-2-5 Pouvoir pathogène

a) Physiopathologie

Le pneumocoque, bactérie pathogène spécifique, est une bactérie virulente. Sa virulence est liée à la présence de la capsule qui met à l'abri de la phagocytose, celle-ci devenant possible en présence d'anticorps spécifiques.

Commensal du rhino-pharynx, il peut coloniser d'autres zones du tractus respiratoire ou après pénétration de la muqueuse rhinopharyngée, s'étendre par voie lymphatique et hématogène.

L'extension aux méninges peut dans les méningites primitives, se faire par voie hématogène (hémoculture positive). La réaction fibrineuse intense explique la gravité de certaines infections (pleurésies) mais tout particulièrement des méningites, les cloisonnements bloquant la circulation du LCR et la diffusion des antibiotiques.

b) Pouvoir pathogène naturel

Streptococcus pneumoniae est cause d'infections diverses:

- Infections bronchopulmonaires: il est responsable de près de 50% des pneumonies bactériennes.
- Infections ORL : il est responsable de 50 % des otites moyennes aiguës du nourrisson et du jeune enfant, de sinusite et plus rarement de pharyngites et amygdalites.
- Méningite primitive en apparence ou secondaire à un foyer otitique ou post- traumatique, leur pronostic est sévère.
- Arthrites, conjonctivite, endocardite, péritonite.

c) Pouvoir pathogène expérimental

Les souris et les lapins sont hautement sensibles à l'infection par les pneumocoques. Les infections se manifestent sous forme de bactériémies mortelles, de péritonites aiguës et de suppurations localisées.

II-2-3 Diagnostic biologique

II-2-3-1 Diagnostic direct

II-2-3-1-1 Prélèvement

Le prélèvement à effectuer varie en fonction de la localisation de l'infection : expectorations, LCR, sang.

II-2-3-1-2 Examen direct

Il a une importance majeure étant donnée la morphologie souvent très caractéristique du pneumocoque : diplocoques à Gram positif encapsulé.

II-2-3-1-3 Culture

Elle se fait sur gélose enrichie au sang. Il s'agit d'une bactérie fragile survivant peu de temps en dehors de l'organisme.

Le sérotypage peut être réalisé seulement dans un but épidémiologique.

II-2-3-2 Diagnostic indirect

Il consiste à l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps dirigés contre les antigènes de *Streptococcus pneumoniae*.

II-2-4 Prophylaxie

La recrudescence des infections à pneumocoques, la gravité de ces infections malgré l'antibiothérapie ont justifié la mise au point d'un vaccin antipneumococcique. Initialement composé de polysaccharides capsulaires des 14 sérotypes les plus fréquemment rencontrés dans les pays occidentaux, les nouveaux vaccins comprennent les extraits capsulaires de 23 sérotypes.

II-2-5 Éléments thérapeutiques

La majorité des souches de pneumocoque isolées en France sont sensibles à la pénicilline G et à l'ampicilline qui restent les antibiotiques de choix. Cependant 10% de souches sont résistantes à la pénicilline G. Cette évolution vers la résistance signalée aux États-Unis, est particulièrement nette en Europe de l'Est et en Espagne où le taux de résistance avoisine les 30%.

La résistance aux macrolides (érythromycine ...) en progression est observée dans 30% de cas et celles des cyclines en baisse dans 35% environ.

II-3 HAEMOPHILUS INFLUENZAE [20]

II-3-1 Habitat

Haemophilus influenzae est un commensal des voies respiratoires supérieures. Ce portage est fréquent chez l'enfant et intéresse surtout les souches non capsulées.

II-3-2 Caractères bactériologiques

II-3-2-1 Morphologie

Haemophilus influenzae se présente sous forme de petits bacilles à Gram négatif immobiles avec une capsule présente chez les souches invasives qui n'est pas constante.

II-3-2-2 Caractères cultureux

La gélose au sang cuit (à 80 °C) qui apporte l'hémine (facteur X) : lettre X et du NAD (facteur V) répond aux besoins d'*Haemophilus influenzae* et assure sa croissance.

II-3-2-3 Structure antigénique

Il existe deux catégories d'antigènes liées à diverses structures:

- des antigènes somatiques.
- des antigènes capsulaires de nature polysaccharidique, spécifique de type.

Six types capsulaires sont individualisés : a, b, c, d, e, et f. Le type b est le plus répandu; c'est celui qui est responsable des méningites et des autres manifestations invasives (arthrites, épiglottite...). Cet antigène purifié, combiné à l'anatoxine diphtérique est utilisé comme vaccin.

II-3-3 Physiopathologie

Haemophilus influenzae détermine de nombreuses infections :

- infections de la sphère ORL: rhino-pharyngite, sinusite, otite, conjonctivite, et épiglottite (infection rare mais souvent très grave chez l'enfant; urgence médicale).
- méningite purulente touchant les nourrissons et le jeune enfant de 3 mois à 3 ans souvent associée à une otite moyenne.

Chez l'adulte si on compare le rôle joué par *Streptococcus pneumoniae* et par *Neisseria meningitidis* dans les méningites purulentes, celui d'*Haemophilus influenzae* est négligeable.

Plus rarement on rencontre les septicémies, péricardites ostéomyélites, endocardites, arthrites.

Les surinfections secondaires compliquent une maladie virale déjà installée, grippe (virus *influenzae* d'où sa dénomination), rougeole.

Chez l'homme adulte *Haemophilus influenzae* est le principal agent des poussées purulentes des bronchites aiguës et chroniques (rôle comparé à celui de *Streptococcus pneumoniae*)

II-3 - 4 Immunité

Après la disparition des anticorps maternels, vers l'âge de 3 mois la réceptivité de l'enfant est maximale jusqu'à l'âge de 3 ans, âge vers lequel une bonne immunité naturelle est acquise dans la population. Ceci explique la fréquence des méningites à *Haemophilus influenzae* (type b surtout) chez les nourrissons et l'enfant.

L'immunité est de type humoral : les anticorps actifs dans la protection sont anti-capsulaires qui, aidés d'autres facteurs (tel que le complément) favorisent la phagocytose de la bactérie.

II-3- 5 Diagnostic biologique

II-3- 5-1 Diagnostic direct

Produit pathologique : pus, sang et surtout LCR.

Le diagnostic est relativement facile s'il est orienté par la présence de petits bacilles à Gram négatifs dès l'examen direct. La recherche d'antigènes solubles capsulaires type b effectuée directement dans le prélèvement (LCR surtout) peut constituer un apport indiscutable lors d'infections graves.

II-3- 5 -2 Culture

L'isolement de la bactérie est facilité par l'emploi des milieux sélectifs (gélose au sang cuit) qui inhibent le développement de la flore commensale associée.

La culture sur ces milieux spéciaux et la mise en évidence de l'exigence en facteurs X et V constituent les éléments de base de toute identification d'*Haemophilus influenzae*. Cette étude peut être complétée par la caractérisation du biovar et le typage sérologique confirmant le caractère capsulé de la souche isolée (type b plus fréquent).

II 3- 5 -3 Diagnostic indirect

Il repose sur l'agglutination du surnageant du LCR après centrifugation par les particules de latex sensibilisées par les anticorps dirigés contre les antigènes capsulaires de *Haemophilus influenzae*.

II-3-6 Éléments thérapeutiques

Haemophilus influenzae est sensible naturellement aux principales familles d'antibiotiques : Pénicillines (ampicilline) , céphalosporines surtout celles de 3^{ème} génération, aminoglycosides, chloramphénicol, tétracyclines,

rifampicine et quinolones. Par contre il a une résistance naturelle aux macrolides.

Des souches productrices d'une bêta-lactamase plasmidique 15 à 20 % de souches avec une incidence de 25 à 30% dans les méningites sont isolées. Ce fait remet en question le traitement de première intention par l'ampicilline des méningites purulentes du nourrisson et de l'enfant ou de toute autre infection grave. Une céphalosporine de 3^{ième} génération (plus rarement le choramphénicol) est alors conseillée.

Le faible pourcentage des souches résistantes aux tétracyclines et au triméthoprimine n'a que peu de conséquence en pratique . Toutefois si cette résistance se développait, elle devrait être prise en considération dans le traitement des infections respiratoires.

II- 4 LES ANTIBIOTIQUES [43]

II- 4 -1 Définition

Un antibiotique est une substance d'origine biologique ou synthétique, agissant spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries (agents antibactériens) ou des champignons (agents antifongiques).

II- 4 -2 Classification

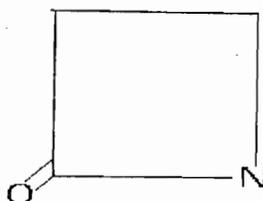
Plusieurs produits antibactériens ont entre eux des communautés de structure chimique, d'où découlent un mécanisme d'action et en conséquence un spectre comparable. Il est donc possible d'établir une classification des antibiotiques basée sur ces critères. Plus de 11 familles d'antibiotiques sont connues:

- 1- Les Bêta-lactamines
- 2- Les Oligosaccharides ou aminosides
- 3- Les Phénicolés
- 4- Les Tétracyclines
- 5- Les Macrolides et apparentés
- 6- Les Rifamycines
- 7- Les Polypeptides
- 8- Les Sulfamides et les 2- 4-diamino-pyrimidines
- 9- Les Quinolones
- 10- Les dérivés de l'oxyquinolone
- 11- Les dérivés du nitrofurane
- 12- Divers

II-4-3 LES BETA-LACTAMINES [16]

II-4-3-1 Définition

Elles constituent une grande famille thérapeutique regroupant des antibiotiques bactéricides ayant un cycle bêta-lactame, qui est responsable de l'activité antibactérienne.



Cycle bêta-lactame

II-4-3-2 Mode d'action

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques bactéricides qui inhibent la synthèse du peptidoglycane.

Les transpeptidases et les carboxypeptidases, enzymes associées à la membrane cytoplasmique, fixent de façon covalente les bêta-lactamines. Cette liaison est due à une analogie structurale entre le substrat naturel de ces enzymes, l'acyl-alanyl-D-alanine et le cycle bêta-lactame.

Les enzymes qui lient les pénicillines et les céphalosporines, sont également dénommées protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

La nature de ces PLP est relativement spécifique d'espèce et leur nombre varie d'une espèce bactérienne à l'autre. Chacune a une fonction bien définie, mais une ou plusieurs d'entre elles jouent un rôle prédominant dans la synthèse du peptidoglycane.

Chez les bactéries à Gram positif, les bêta-lactamines atteignent facilement leurs cibles car la diffusion à travers le peptidoglycane se fait passivement.

En revanche chez les bactéries à Gram négatif, ces antibiotiques doivent avant de diffuser dans le peptidoglycane, franchir la membrane externe hydrophobe.

Le passage à travers cette barrière des bêta-lactamines, composés généralement hydrophiles se fait par l'intermédiaire de véritables canaux protéiques, les porines.

II- 4 -3-3 Mécanisme de résistance

La résistance acquise des bactéries aux bêta-lactamines peut être la conséquence de 4 mécanismes distincts:

- inactivation de la molécule par une enzyme ouvrant le cycle bêta-lactame (bêta-lactamase)
- imperméabilité de la paroi à l'antibiotique
- modification de l'affinité des PLP pour l'antibiotique
- systèmes d'efflux

Chez les bactéries à Gram négatif, les bêta-lactamases sont localisées dans l'espace périplasmique. Schématiquement les bêta-lactamases peuvent être individualisées en pénicillinases et céphalosporinases.

Les pénicillinases hydrolysent, préférentiellement les pénicillines, tandis que les céphalosporinases inactivent non seulement les céphalosporines mais aussi les pénicillines.

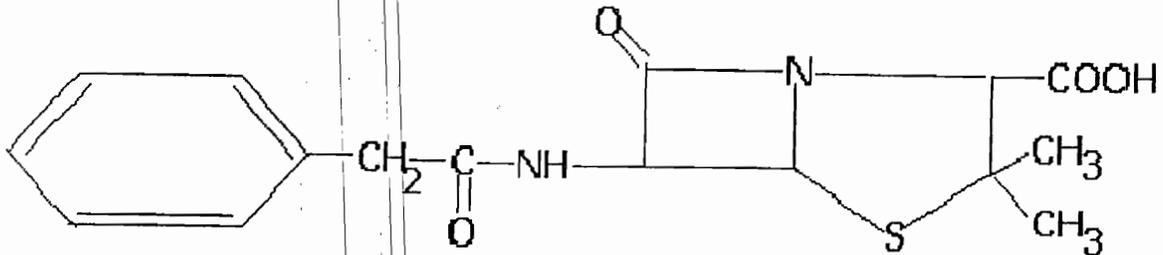
Les gènes codant pour les pénicillinases sont portés par le chromosome bactérien, ou bien par les plasmides ou les transposons.

Les gènes de résistance d'information plasmidique ou liés à un transposon peuvent diffuser entre souches de même espèce, voire d'espèces différentes par transfert génétique.

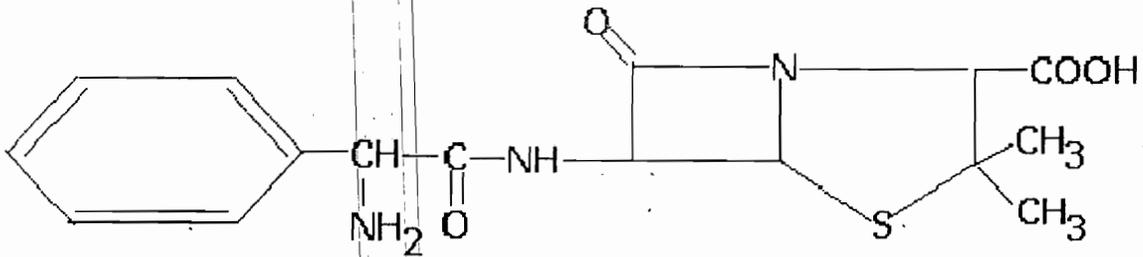
Les céphalosporinases sont retrouvées uniquement chez les bactéries à Gram négatif et leur synthèse est gouvernée par les gènes chromosomiques.

II- 4 -3- 4 Structure de quelques molécules utilisées [14, 31]

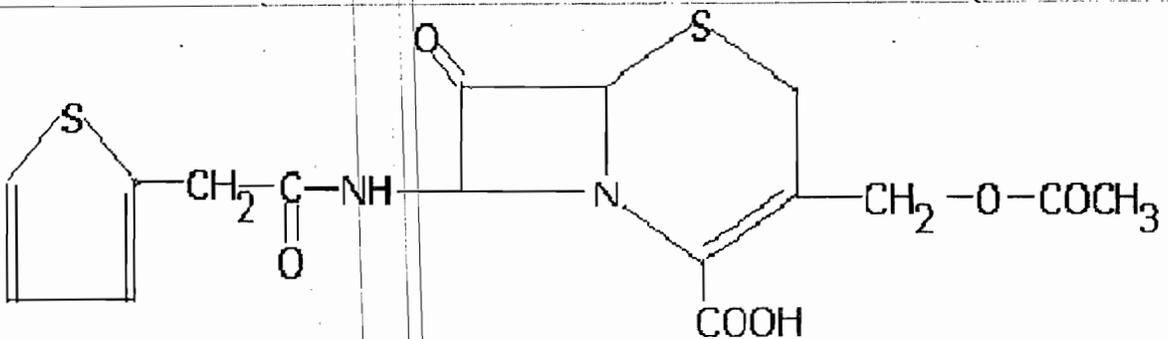
Pénicilline G



Ampicilline



Céfalotine



II- 4 - 3- 5 Spectre d'activité de la pénicilline G, de l'ampicilline et de la céfalotine

Ces bêta-lactamines ont un spectre d'activité large sur les bactéries à Gram positifs (*Streptococcus pneumoniae*), et les coques à Gram négatif (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*).

II- 4 - 4 LES AMINOSIDES [2,9]

II- 4 - 4 -1 Mécanisme d'action

Les aminosides inhibent l'initiation de la synthèse protéique au niveau des ribosomes (sous-unité 30S) et chaque aminoside semble agir au niveau d'une protéine ribosomale particulière.

II- 4 - 4 -2 Mécanisme de résistance des bactéries

La modification de l'antibiotique par les enzymes est de loin le mécanisme de résistance bactérienne acquise le plus fréquent. A la différence des bêta-lactamines qui ont un site unique d'action c'est à dire le noyau bêta-lactame, les enzymes qui modifient les aminosides ont plusieurs cibles possibles. Les différents groupements hydroxyles, qui peuvent subir une réaction de phosphorylation ou d'adénylation sous l'action des aminosides O-adénylation ou des aminosides O-phosphorylation ; les groupements aminés peuvent être acétylés par les aminosides N-acétyltransférases.

L'enzyme ne détruit pas son substrat mais le modifie de telle façon que son transport à travers la membrane cytoplasmique est inhibée. L'aminoside modifié ne peut plus alors atteindre la cible le ribosome.

La synthèse de ces enzymes est constitutive, c'est à dire non induit par la présence de l'antibiotique et plusieurs enzymes peuvent coexister dans une même souche bactérienne. Elles sont largement répandues dans le monde bactérien et leur nature varie en fonction des espèces bactériennes; leur synthèse est codée par les gènes plasmidiques ou transposables.

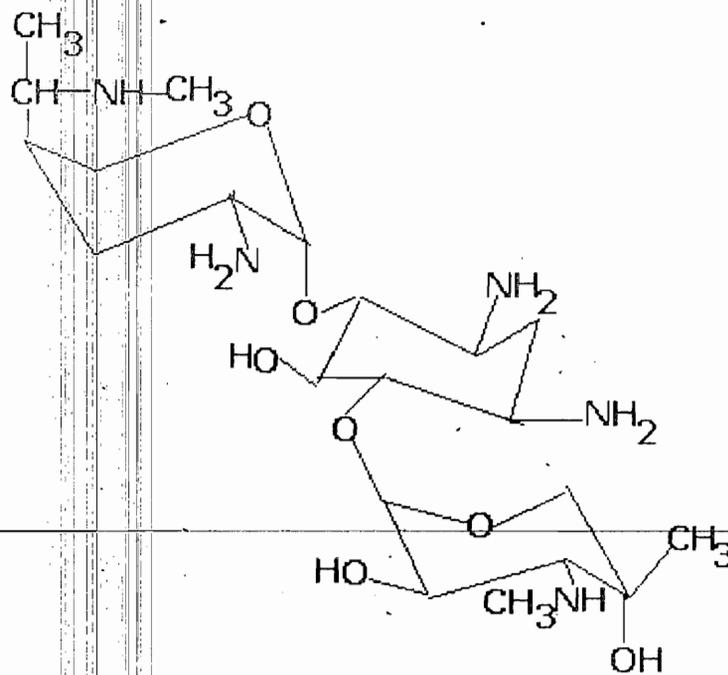
Par ailleurs, les bactéries peuvent résister à l'action des aminosides par suite d'une modification de la cible (protéine ou ARN ribosomaux) ou d'une diminution de l'incorporation de l'antibiotique.

Ce type de résistance, qui est beaucoup plus rare en clinique que le premier évoqué résulte de mutation chromosomiques.

II- 4 - 4 -3 La Gentamicine

La molécule utilisée est la gentamicine, elle appartient au groupe des 4,6 diglycosides. Elle a été isolée en 1963 de culture d'Actinomycète du genre *Microspora*.

Structure [16]



II- 4 - 4 - 4 Spectre d'activité

La gentamicine est active sur *Neisseria meningitidis*, sur les Entérobactéries à l'exception des *Providencia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus*.

II- 4 -5 MACROLIDES ET STREPTOGRAMINES [9]

II- 4 -5-1 Mécanisme d'action

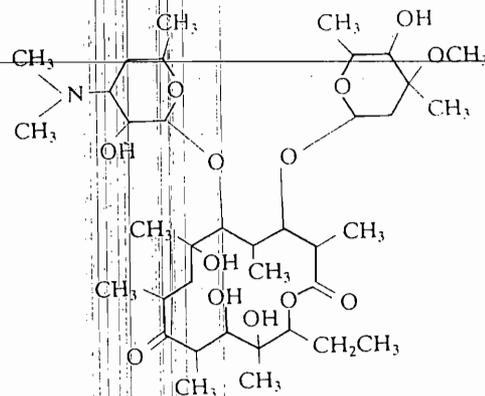
Les MLS (Macrolides Lincosamides et Streptogramines) inhibent les synthèses protéiques au niveau du ribosome en se fixant sur la sous-unité 50S . Ce sont les molécules bactériostatiques.

II- 4 -5-2 Mécanisme de résistance

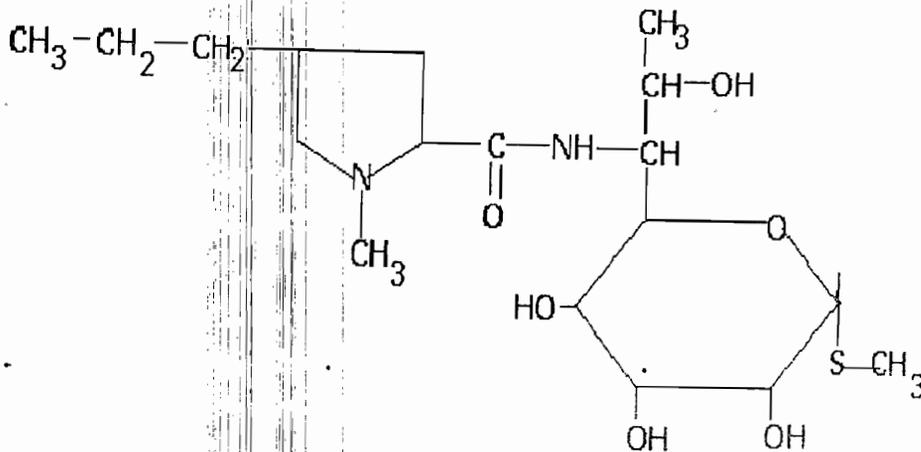
La résistance plasmidique est la plus fréquente . Le mécanisme habituel est une modification de la cible par une méthylase (méthylation de l'ARNr 23 S) diminuant ainsi l'affinité de ces antibiotiques pour le ribosome.

II- 4 -5-3 Structure des molécules testées

Erythromycine [16]



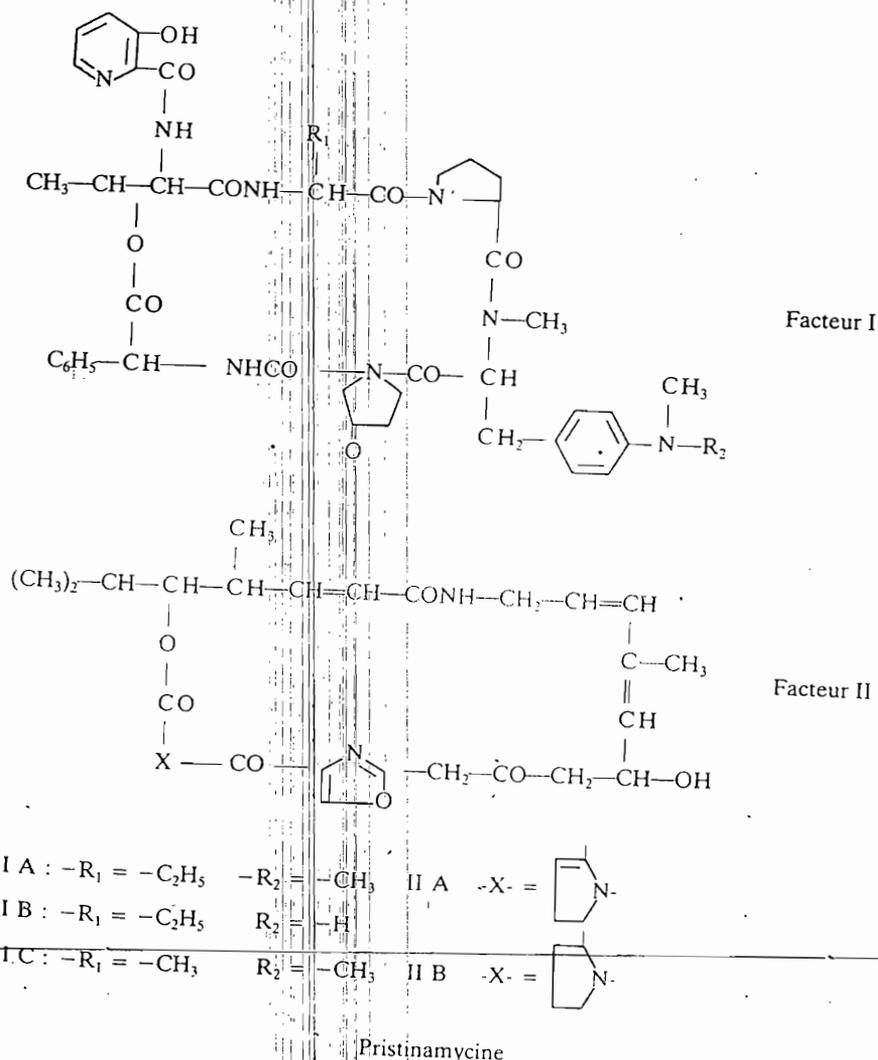
STRUCTURE [35]

LincomycineII- 4 -6 LES SYNERGISTINES [34]

Les synergistines comprennent deux antibiotiques commercialisés: la pristinamycine (P) et la Virginamycine (V) isolées respectivement en 1955 à partir de *Streptomyces pristinaespiralis* et en 1954 à partir de *Streptomyces virginiae*. Un dérivé semi-synthétique de la P dénommée RP 59500, utilisable par voie parentérale, est actuellement en cours d'évaluation clinique.

La synergistine utilisée

Structure [16]

II-4 -6-1 Spectre d'activité des MLS

Les MLS ont un spectre limité comprenant les bactéries à Gram positif, les coques à Gram négatif (les lincosamides sont cependant inactives sur les *Neisseria*), les *Legionella*, les *Campylobacter*, les *Chlamydia*, les Mycoplasmes, les bacilles à Gram négatif anaérobies stricts notamment les *Bacteroides*.

II-4-7 QUINOLONES [46]

II-4-7-1 Mécanisme d'action

Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides qui agissent en inhibant spécifiquement l'ADN-gyrase, enzyme bactérienne nécessaire à la réplication de l'ADN entraînant la mort de sous-unité A de l'enzyme .

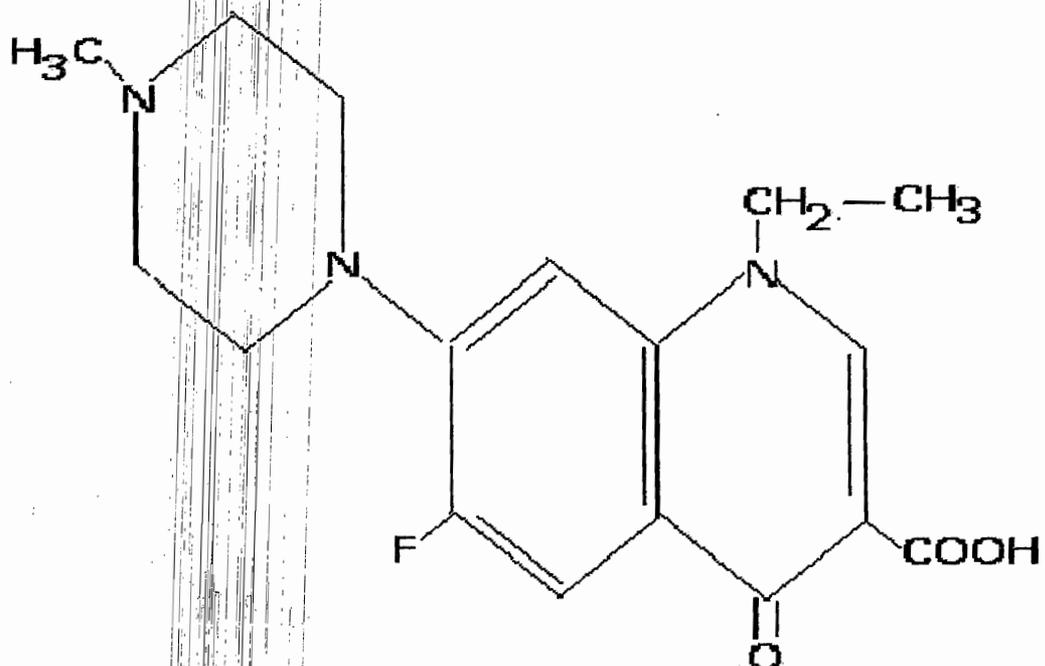
II-4-7-2 Mécanisme de résistance

La résistance aux quinolones se caractérise exclusivement par mutation chromosomique entraînant soit une altération de la sous-unité A de la gyrase qui perd ainsi son affinité pour les quinolones, soit une perte de la perméabilité de la membrane bactérienne.

II-4-7-3 Spectre d'activité

Les quinolones récentes se caractérisent par un spectre étendu au staphylocoque, à *Pseudomonas aeruginosa* (de nombreuses résistances apparaissent) sur les *Neisseria* et ont une excellente diffusion tissulaire.

Structure: la péfloxacin [31]



II-4-8 LES PHENICOLES [39]

II-4-8-1 Mécanisme d'action

Il bloque la synthèse des protéines, en se fixant sur la sous-unité 50 S du ribosome inhibant ainsi la formation de la liaison peptidique.

II-4-8-2 Mécanisme de résistance

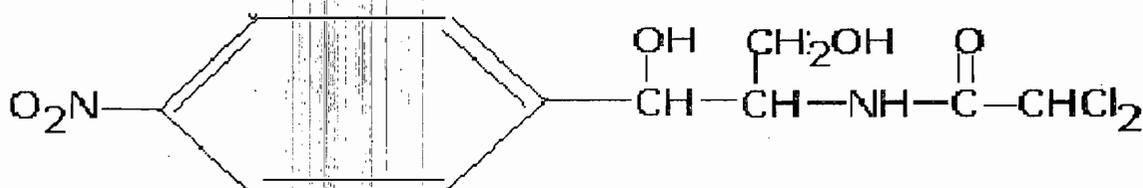
La résistance est de nature plasmidique par surproduction d'une acétyl transférase. Cette transférase transforme le chloramphénicol et le thiamphénicol en dérivés diacétylés inactifs. Mais l'enzyme est inductible. Sa surproduction par bactérie est dépendante de l'exposition de l'antibiotique.

II-4-8-3 Spectre d'activité

Le spectre antimicrobien du chloramphénicol est très large; son action essentiellement bactéricide peut être bactériostatique vis à vis de certaines espèces. De faibles concentrations *in vitro* sont efficaces sur les Entérobactéries, les Staphylocoques, les Streptocoques, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, et sur certaines souches de *Neisseria*, *Brucella*, et *Vibrio*.

Structure de la molécule étudiée

Le chloramphénicol [31]



II-4-9 LES TETRACYCLINES [30]

II-4-9-1 Mécanisme d'action

Les Tétracyclines inhibent la synthèse des protéines au niveau des ribosomes par liaison avec les protéines de la sous unité 30S mais peut être aussi en moindre proportion avec la sous unité 50S.

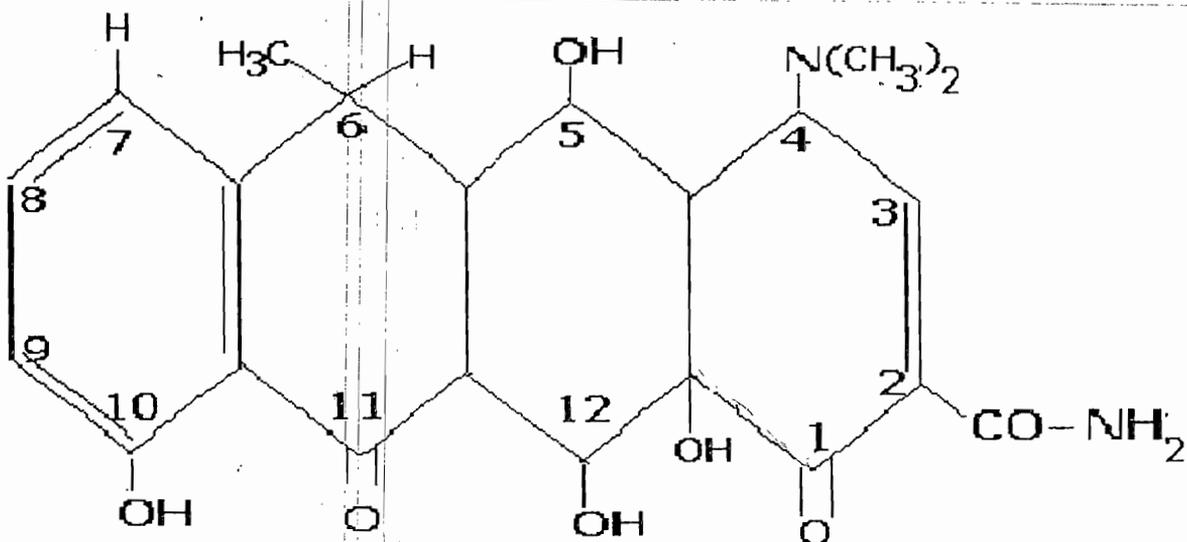
II-4-9-2 Mécanisme de résistance

La résistance plasmidique se manifeste par l'expulsion des tétracyclines de la cellule donc la concentration intrabactérienne est insuffisante. La résistance à la minocycline est d'origine chromosomique et est associée à la tétracycline.

II-4-9-3 Spectre d'activité

Obtenu par hémisynthèse la doxycycline a une activité particulière sur les streptocoques, les staphylocoques et les Entérobactéries sauf les *Proteus* et les *Providencia*

Structure de la molécule étudiée



La doxycycline

III. METHODOLOGIE

III METHODOLOGIE

III-1 Lieu de l'étude

Notre étude a été faite au laboratoire de Biologie médicale de l'Hôpital du Point "G".

III-2 Période d'étude

Notre étude a été réalisée de Mai 1994 à Décembre 1999.

III-3 Type d'étude

Il s'agit d'une étude analytique des résultats de l'antibiogramme des souches de *Neisseria meningitidis* A, d'*Haemophilus influenzae* b et de *Streptococcus pneumoniae* isolées du LCR au laboratoire de Biologie médicale de l'Hôpital du Point "G" de 1994 à 1999: rétrospective de Mai 1994 à décembre 1998 et prospective de Janvier 1999 à Décembre 1999.

III-4 Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude l'ensemble des résultats de l'antibiogramme des souches de *Neisseria meningitidis* A, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* b qui ont été isolées et identifiées.

III-5 Critères de non inclusion

Ont été exclus de notre étude l'ensemble des résultats de l'antibiogramme autre que les souches de *Neisseria meningitidis* A, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* b.

III-6 Souches étudiées

III-6-1 Diagnostic indirect

Le diagnostic précoce des méningites a reposé sur la détection des antigènes libérés dans le LCR par *Neisseria meningitidis* A, *Neisseria meningitidis* C,

Neisseria meningitidis Y/ W135, *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus agalactiae* (Streptocoque du groupe B).

III-6-1-1 Principe

Les méningites bactériennes sont des infections dont l'évolution dépend de la rapidité de la mise en œuvre d'un traitement antibiotique approprié. La technique traditionnelle d'identification par la culture est lente et peut être mise en défaut par une antibiothérapie instaurée avant le prélèvement.

Au cours de l'infection, certaines bactéries libèrent dans les liquides biologiques des antigènes de nature polysaccharidique qui peuvent être reconnus par des techniques immunologiques.

Les réactifs Slidex méningite, constitués de particules de latex sensibilisées par des antisérums spécifiques, permettent, par une technique d'agglutination rapide sur carte, de détecter l'antigène correspondant dans le L.C.R.

III-6-1-2 Identification

Pour l'identification de nos souches nous avons effectué l'agglutination au Latex.

Nous avons utilisé le Slidex méningite-kit (bioMérieux) . Il est constitué de particules de Latex sensibilisées par des antisérums spécifiques permettant un diagnostic précoce des principaux germes responsables de la majorité des méningites à savoir: *Neisseria meningitidis* A, *Neisseria meningitidis* C, *Neisseria meningitidis* Y/ W135 , *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus agalactiae* (Streptocoque du groupe B).

La réaction positive se traduit par l'apparition d'une agglutination nette et rapide en moins de 2 min. La polyagglutination est rare et non interprétable.

III-6-1-3 Examen biologique

III-6-1-3-1 Matériel

Pour la réalisation de l'examen biologique, nous avons eu recours à

- Un registre de prélèvement
- Une fiche comportant tous les antibiotiques testés
- Un équipement du Laboratoire comportant: un réfrigérateur, une étuve, un bec Bunsen, une centrifugeuse, un microscope optique, des lames et lamelles, des pipettes Pasteur stériles, une anse de platine, des tubes à hémolyse, des boîtes de Pétri, une bougie, une cellule de Malassez, un papier buvard, de l'huile d'immersion.

III-6-1-3-2 Réalisation pratique

III-6-1-3-2-1 Aspect macroscopique

Cet examen a permis d'apprécier l'aspect et la couleur du LCR. Le LCR normal est incolore limpide comme l'eau de roche.

Le LCR pathologique peut être, clair au début de la maladie, trouble, xanthochromique, purulent et hémorragique.

L'aspect xanthochromique s'observe à la suite d'une hémorragie méningée évoluant depuis quelques temps.

L'aspect hémorragique est dû à une hémorragie méningée ou à une ponction traumatique.

Dans tous les cas, une culture systématique s'impose.

III-6-1-3-2-2 Cytologie

- **Cytologie quantitative:** La numération des éléments cellulaires a été faite à l'aide de la cellule de Malassez.

- **Cytologie qualitative:** La formule leucocytaire a été établie après coloration au May-Grunwald Giemsa du frottis du culot de centrifugation du LCR.

III-6-1-3-2-3 Microscopie

Il a consisté à réaliser des frottis du culot de centrifugation du LCR sur lame . Ces frottis ont été colorés au Gram séchés et observés à l'immersion au microscope à l'objectif 100.

Coloration de Gram

Réactifs:

Violet oxalaté de HUCKER :

Lugol

Alcool à 90°C

Safranine

Technique de coloration

Elle s'est déroulée en plusieurs étapes

- 1- Réalisation du frottis sur lame
- 2- Fixation à la chaleur et à l'alcool
- 3- Coloration par le violet oxalaté de HUCKER pendant 40 secondes
- 4- Rinçage à l'eau
- 5- Mordançage: la lame a été recouverte de Lugol pendant 60 secondes
- 6- Décoloration par l'alcool à 90°C ou le mélange alcool/ acétone
- 7-Rinçage à l'eau
- 8- Contre coloration par la safranine pendant 2 min
- 9- Rinçage à l'eau puis séchage

La coloration de Gram bien faite doit montrer les bactéries à Gram positif colorés en violet et les bactéries à Gram négatif colorés en rose au microscope à l'objectif 100 à l'immersion.

Conclusion

Neisseria meningitidis est un diplocoque à Gram négatif en forme de grain de café

Haemophilus influenzae est une bactérie à Gram négatif et souvent coccobacillaire

Streptococcus pneumoniae est une bactérie à Gram positif en forme de diplocoque et souvent encapsulée.

III- 6-1-3- 2- 4 Chimie du LCR

La méningite provoque une modification des propriétés biologiques du LCR. On observe principalement: une hyperprotéinorachie, une glycorachie normale ou diminuée (hypoglycorachie), un pH diminué.

Tableau I: Aspect et composition du LCR [5]

LCR	NORMAL	PATHOLOGIQUE
Aspect	limpide	louche, trouble
Protéines (g/l)	0,5 ± 0,05	augmentées
Glucose (mmol/l)	2,7 ± 0,28	très diminués
Chlorure (mmol/l)	205,93 (NaCl)	normal ou abaissé
Cytologie	1-2 éléments/mm ³	polynucléaires ± altérés
Bactériologie	stérile	germes

III-6-1-3-2-5 Isolement des germes

a) Les milieux de culture

La gélose chocolat est un milieu non sélectif qui permet systématiquement la pousse de toutes les bactéries peu exigeantes à 37° C en aérobose

Elle a été utilisée pour *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* sous CO₂ (10 %).

La gélose Columbia additionnée de sang de mouton (5%) d'acide nalidixique et de colistine favorise la croissance des cocci à Gram positif. La culture a lieu à 37°C en anaérobiose ou sous une atmosphère enrichie en gaz carbonique (10%). Elle a été utilisée pour l'isolement *Streptococcus pneumoniae*.

b) Ensemencement

Il a pour but de dénombrer et d'isoler les bactéries en cause en obtenant des colonies bien distinctes. Il se fait par plusieurs méthodes dont la plus utilisée est celle de l'anse de platine calibrée. Elle a consisté à prendre quelques microlitres de LCR et les déposer sur un rayon ou à l'extrémité de la gélose. A partir de ce dépôt des stries serrées sur toute la gélose ont été réalisées.

c) Incubation

Elle a consisté à mettre les boîtes ensemencées dans l'étuve à 37°C pendant 18 à 24 heures.

d) Identification du germe

Pour l'identification du germe, d'une manière générale nous avons procédé comme suit:

- observation des colonies apparues, recherche de la catalase, réaction d'oxydase
- examen microscopique après coloration de Gram
- réagglutination au latex.

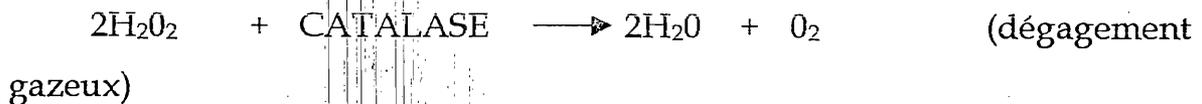
e) Recherche de la catalase

Nous avons utilisé le réactif ID Color catalase de Biomérieux : c'est un flacon compte-goutte contenant une solution d'eau oxygénée à 10 volumes, un agent épaississant et du bleu d'Evans.

Principe

La catalase est une enzyme contenant du fer qui catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau oxygénée et synthétisée par la plupart des bactéries aérobies.

Le test de la catalase sert à détecter la présence de cette enzyme dans une souche bactérienne donnée.



La mise en évidence de la catalase est réalisée en présence d'eau oxygénée, par l'obtention d'un dégagement important d'oxygène naissant.

Mode opératoire

A l'aide d'une pipette Pasteur on a prélevé une colonie isolée que l'on a déposée dans une goutte d'eau oxygénée précédemment déposée sur une lame porte objet.

Lecture

La présence de catalase s'est traduite par le dégagement en moins de 5 secondes de bulles d'oxygène qui ont formé une mousse persistante.

f) Conclusion

Neisseria meningitidis est catalase +

Haemophilus influenzae est catalase +

Recherche de L'oxydase

Elle se fait à l'aide d'un test qui permet de détecter un type particulier de chaîne respiratoire, qui comporte en fin de chaîne un cytochrome, et l'oxydase associée. Nous avons utilisé le réactif Bactident Oxydase des Laboratoires MERCK-CLEVENOT (France).

Mode opératoire

Pour effectuer le test, nous avons humidifié une petite surface de papier filtre de quelques gouttes du réactif de l'oxydase de KOVACS et on a étalé une colonie bactérienne au moyen d'une pipette Pasteur. La présence de cytochrome oxydase s'est manifestée par la coloration violette dans les 10 secondes qui suivaient.

Conclusion

Neisseria meningitidis est oxydase +

Haemophilus influenzae est oxydase +

Identification des cocci à Gram positif

Deux tests permettent d'identifier les streptocoques

a) Le test à la catalase

Ce test est négatif, donc *Streptococcus pneumoniae* est catalase négative.

b) Le Slidex strepto kit

Il est constitué de particules de Latex sensibilisées, et permet le groupage rapide des streptocoques bêta-hémolytiques A , B , C ,D , F et G à partir du polyside C.

Ce test d'agglutination consiste à prélever 2 à 3 colonies bactériennes et à les émulsionner dans 0,4 ml d'enzyme d'extraction. On incube ensuite 10 à 15 mn à 37°C l'extrait antigénique de la souche de streptocoque ainsi préparée. A l'aide d'une pipette Pasteur l'extrait est prélevé et déposé à côté de chaque suspension de latex. Avec un agitateur, on mélange le contenu de chaque cercle en utilisant toute la surface, et on imprime un mouvement de rotation. La réaction est positive s'il y a apparition d'une agglutination. Ceci permet d'identifier le groupe de streptocoque isolé.

Conclusion: *Streptococcus pneumoniae* n'est pas groupable.

III-7 Étude de la sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques

Pour étudier la sensibilité de *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, aux antibiotiques, nous avons eu recours à la méthode de diffusion en gélose de MUELLER- HINTON enrichie au sang de mouton pour *Streptococcus pneumoniae*; et la gélose -chocolat pour *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae* selon les recommandations du comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

Nous avons utilisé des disques imprégnés d'une charge connue d'antibiotiques fabriqués par les laboratoires SANOFI DIAGNOSTICS PASTEUR.

Les antibiotiques testés et les charges correspondantes ont été:

- **trois bêta-lactamines:** la pénicilline G (6µg-10UI), l'ampicilline (10 µg) et la céfalotine (30 µg)
- **un aminoside:** la gentamicine (15µg -10 UI)
- **un macrolide:** l'érythromycine (15 UI),**un lincosamide:** la lincomycine (15 µg) et **une streptogramine:** la pristinamicine (15 µg)
- **une quinolone:** la péfloxacine (5 µg)

- un phénicolé: le chloramphénicol (30 μ g)
- une tétracycline: la doxycycline (30 UI)

III-7-1 Technique de l'antibiogramme

III-7-1-1 Milieu de culture

Nous avons utilisé la gélose de MUELLER-HINTON enrichie de sang de mouton coulé dans une boîte de Pétri de façon uniforme et jusqu'à une épaisseur de 4 mm.

III-7-1-2 Réalisation de l'inoculum bactérien

A l'aide d'une pipette Pasteur stérile on prélève une colonie bien isolée d'une culture de 24 heures. Puis celle ci est mise en suspension dans 5 ml de solution saline isotonique stérile. Ensuite on fait une seconde dilution en mettant 5 gouttes de la précédente suspension dans 10 ml d'eau distillée stérile.

III-7-1-3 Ensemencement par inondation

L'inoculum est versé de façon à recouvrir entièrement la surface de la gélose. En inclinant la boîte de Pétri, on jette une première fois l'excès d'inoculum . Les boîtes ainsiensemencées sont mises à sécher 15 min à 37°C .

III-7-1- 4 Dépôt des disques

Au bout de 15 min de séchage, les disques choisis sont posés soit à la pince fine flambée, soit à l'aide d'un distributeur de disques.

Deux précautions importantes sont à respecter:

- les disques doivent être parfaitement appliqués à plat sans glissement, en appuyant légèrement sur la surface de la gélose
- une distance de 15 mm doit séparer un disque périphérique du bord de la boîte et deux disques doivent être éloignés au moins 30 mm centre à centre de sorte que les zones d'inhibition ne se chevauchent pas.

III-7-1-5 Pré-diffusion et incubation

Il est important d'observer une pré-diffusion des antibiotiques de 30 min à la température ambiante avant de porter des boîtes à l'étuve à 37°C pendant 18 à 24 heures couvercle en bas.

III-7-2 Lecture et interprétation

La lecture a été effectuée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition de chaque disque d'antibiotique à l'aide du pied à coulisse.

L'interprétation des résultats a été faite conformément aux recommandations du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [1].

La réponse a été exprimée par 3 catégories cliniques: Sensible (S), Intermédiaire (I) et Résistant (R).

Une souche est dite sensible à un antibiotique lorsqu'elle peut être atteinte par un traitement avec ce dernier à des doses habituelles par voie générale.

Une souche est dite intermédiaire, si elle peut être atteinte par un traitement local avec le produit concerné, ou par une concentration particulière.

Une souche est dite résistante quand elle ne peut être atteinte par le produit quel que soit le type de traitement.

III-7-3 Technique de collecte

Elle a consisté à la lecture des fiches d'antibiogramme dont le questionnaire comportait: la date de l'analyse, le numéro d'identification. Il précisait aussi les souches isolées, la nature des prélèvements ainsi que les antibiotiques testés.

III-7-8 Analyse statistique des données

L'exploitation informatique des données a été faite à l'aide du logiciel Epi Info version 6.0 du laboratoire de Biologie de l'HNP"G".

Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer nos proportions.

IV. RÉSULTATS

IV RESULTATS

IV.1 Résultats globaux

IV.1.1 Distribution des bactéries selon le genre et l'espèce.

Toutes nos souches ont été isolées du liquide céphalo-rachidien.

Neisseria meningitidis groupe A a été la bactérie la plus fréquemment isolée (tableau II).

Tableau II: Répartition de 47 germes en fonction du genre et de l'espèce

ESPÈCE	EFFECTIF	FRÉQUENCE
<i>Haemophilus influenzae</i> b	9	19,2 %
<i>Neisseria meningitidis</i> A	34	72,3 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	8,5 %
Total	47	100 %

IV.1.2 Distribution des bactéries en fonction de l'origine des malades

Nos souches ont été isolées pour la plupart de malades des services de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel TOURÉ et de Médecine interne de l'Hôpital du Point "G"(tableau III).

Tableau III: Répartition des germes en fonction de l'origine des malades.

Services	<i>Haemophilus influenzae</i> b	<i>Neisseria meningitidis</i> A	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Total
Maladies infectieuses	1	3(8,8%)	0	4 (8,51%)
Gastro-entérologie	0	1 (2,9%)	0	1 (2,13%)
Médecine interne	1	8 (23,5%)	2	11(23,40%)
Neurologie	0	3 (8,8%)	1	4 (8,51%)
Pédiatrie (HGT)	7	19 (55,9%)	1	27(57,45%)
TOTAL	9	34 (100%)	4	47 (100%)

IV.1.3 Distribution annuelle des bactéries

Sur 34 souches de *Neisseria meningitidis* A 16 (47,06%) ont été isolées en 1998 (tableau IV).

Tableau IV: Répartition des germes en fonction de l'année

Année	1994	1995	1996	1997	1998	1999	Total
<i>Hi</i>	2	0	1	2	0	4	9
<i>Nm</i>	3	5	6	4	16	0	34
<i>Sp</i>	3	0	0	0	0	1	4
Total	8	5	7	6	16	5	47

Nm = *Neisseria meningitidis* A *Hi* = *Haemophilus influenzae* b

Sp = *Streptococcus pneumoniae*

IV.2 Résultats analytiques

IV.2.1 *Neisseria meningitidis* A et antibiotiques (tableau V)

Les antibiotiques les plus actifs sur *Neisseria meningitidis* A ont été la pristinamycine, la péfloxacine, la céfalotine, la gentamicine, l'érythromycine, le chloramphénicol et l'ampicilline.

Tableau V: Sensibilité de *Neisseria meningitidis* A aux antibiotiques

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Pénicilline G	15(46,87%)	3(9,38%)	14(43,75%)	32(100%)
Ampicilline	18(62,08%)	3(10,35%)	8(27,57%)	29(100%)
Céfalotine	23(71,88%)	0	9(28,12%)	32(100%)
Gentamicine	23(71,88%)	2(6,25%)	7(21,87%)	32(100%)
Erythromycine	23(69,70%)	4 (12,12%)	6 (18,18%)	33(100%)
Lincomycine	0	0	33 (100%)	33(100%)
Pristinamycine	27(81,82%)	0	6(18,18%)	33(100%)
Péfloxacine	24(77,42%)	6(19,35%)	1(3,23%)	31(100%)
Chloramphénicol	18(64,29%)	2(7,14%)	8(28,57%)	28(100%)

IV.2.2 *Streptococcus pneumoniae* et antibiotiques (tableau VI)

La résistance de *Streptococcus pneumoniae* à la pénicilline G semble importante au Mali.

Tableau VI: Sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques.

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Pénicilline G	1	0	3	4
Ampicilline	4	0	0	4
Erythromycine	4	0	0	4
Lincomycine	3	1	0	4
Pristinamycine	4	0	0	4
Péfloxacine	1	0	0	1
Chloramphénicol	1	0	0	1
Doxycycline	1	1	0	2

IV.2.3 *Haemophilus influenzae* b et antibiotiques (tableau VII)

Sur 9 souches d'*Haemophilus influenzae* b 5 sont productrices de pénicillinase (résistance à l'ampicilline). Parmi ces souches productrices de pénicillinase 3 ont été résistantes à la céfalotine.

Tableau VII: Sensibilité de *Haemophilus influenzae* b aux antibiotiques

Antibiotiques	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Total
Ampicilline	4	0	5	9
Céfalotine	3	0	3	6
Gentamicine	4	1	2	7
Lincomycine	0	1	7	8
Pristinamycine	4	0	3	7
Péfloxacine	4	0	1	5
Chloramphénicol	3	0	2	5

IV.2.4 Sensibilité de *Neisseria meningitidis* A aux antibiotiques selon l'origine des malades

La sensibilité de *Neisseria meningitidis* A aux molécules testées a été indépendante de l'origine des souches, exception faite pour la céfalotine (tableau X): les souches pédiatriques ont été plus résistantes à cette molécule que celles des autres services.

Tableau VIII: Sensibilité de 29 souches de *Neisseria meningitidis* A à l'ampicilline en fonction de l'origine .

Origine	S	I+R	Total
Maladies infectieuses	3	0	3
Gastro-entérologie	1	0	1
Médecine Interne	3	1	4
Neurologie	1	1	2
Pédiatrie (HGT)	10 (52,63%)	9 (47,37%)	19 (100%)
TOTAL	18 (62,06%)	11 (37,94%)	29 (100%)

S = Sensible , I = Intermédiaire, R = Résistant

Test exact de Fisher; $p = 0,1$

Tableau IX: Sensibilité de 32 souches de *Neisseria meningitidis* A à la pénicilline G en fonction de l'origine.

Origine	S	I + R	Total
Maladies infectieuses	2	0	2
Gastro-entérologie	1	0	1
Médecine Interne	4	4	8
Neurologie	1	1	2
Pédiatrie (HGT)	7 (36,84%)	12 (63,16%)	19 (100%)
Total	15 (46,87%)	17 (53,13%)	32 (100%)

S = Sensible, I = Intermédiaire R = Résistant

Tableau X: Sensibilité de 32 souches de *Neisseria meningitidis* A à la céfalotine en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Maladies infectieuses	3	0	3
Gastro-entérologie	1	0	1
Médecine Interne	7	1	9
Neurologie	3	0	3
pédiatrie (HGT)	9 (52,94%)	8 (47,06%)	17 (100%)
Total	23 (71,87%)	9 (28,13%)	32 (100%)

S= Sensible I= Intermédiaire R = Résistant

Test exact de Fisher $p=0,01$

Tableau XI: Sensibilité de 32 souches de *Neisseria meningitidis* A à la gentamicine en fonction de l'origine

Origine	S	I+R	Total
Maladies infectieuses	3	0	3
Gastro-entérologie	1	0	1
Médecine Interne	7	1	8
Neurologie	2	1	3
Pédiatrie (HGT)	10 (66,67%)	7 (33,33%)	17 (100%)
Total	23 (71,87%)	9 (28,13%)	32 (100%)

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant

Test exact de Fisher; $p=0,10$

Tableau XII: Sensibilité de 33 souches de *Neisseria meningitidis* A à l'érythromycine en fonction de l'origine

Origine	S	I+R	Total
Maladies infectieuses	2	0	2
Gastro-entérologie	1	0	1
Médecine interne	5	3	8
Neurologie	3	0	3
Pédiatrie (H G T)	12 (63,16%)	7 (36,84%)	19 (100%)
TOTAL	23 (69,70%)	10 (31,30%)	33 (100%)

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant

Test exact de Fisher; $p=0,3$

Tableau XIII: Sensibilité de 33 souches de *Neisseria meningitidis* A à la pristinamycine en fonction de l'origine

Origine	S	I+R	Total
Maladies infectieuses	2	0	2
Gastro-entérologie	1	0	1
Médecine interne	5	3	8
Neurologie	3	0	3
Pédiatrie (H G T)	16 (84,21%)	3 (15,79%)	19 (100%)
Total	27 (81,82%)	6 (18,18%)	33 (100%)

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant

Test exact de Fisher; $p= 0,5$

Tableau XIV: Sensibilité de 31 souches de *Neisseria meningitidis* A à la péfloxacine en fonction de l'origine

Origine	S	I+R	Total
Maladies infectieuses	3	0	3
Gastro-entérologie	1	0	1
Médecine Interne	5	2	7
Neurologie	2	0	2
Pédiatrie (H G T)	13 (72,22%)	5 (27,78%)	18 (100%)
Total	24 (77,42%)	7 (22,58%)	31 (100%)

S =Sensible, I = Intermédiaire , R= Résistant .

Test exact de Fisher; $p=0,4$

Tableau XV: Sensibilité de 28 souches de *Neisseria meningitidis* A au chloramphénicol en fonction de l'origine

Origine	S	I+R	Total
Maladies infectieuses	2	0	2
Gastro-entérologie	1	0	1
Médecine interne	3	1	4
Neurologie	1	1	2
Pédiatrie (H G T)	11 (57,9%)	8 (42,1%)	19 (100%)
Total	16 (57,14%)	10 (42,86%)	28 (100%)

S =Sensible, I =Intermédiaire, R =Résistant.

Test exact de Fisher; $p= 0,5$.

IV.2.5 Sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques selon l'origine des malades

La sensibilité des souches de *Streptococcus pneumoniae* n'a pas été liée à l'origine des malades (tableaux XVI à XXII). Il faut souligner que le nombre de nos souches de *Streptococcus pneumoniae* est très petit.

Tableau XVI: Sensibilité de 4 souches de *Streptococcus pneumoniae* à l'ampicilline en fonction de l'origine

Origine	S	I+R	Total
Médecine interne	2	0	2
Neurologie	1	0	1
Pédiatrie (H G T)	1	0	1
Total	4	0	4

S=Sensible, I=Intermédiaire R=Résistant. Test exact de Fisher, $p=1$

Tableau XVII: Sensibilité de 4 souches de *Streptococcus pneumoniae* à la pénicilline G en fonction de l'origine

Origine	S	I+R	Total
Médecine interne	0	2	2
Neurologie	0	1	1
Pédiatrie (HGT)	1	0	1
Total	1	3	4

S=Sensible, I=Intermédiaire, R=Résistant.

Tableau XVIII: Sensibilité de 4 souches de *Streptococcus pneumoniae* à l'érythromycine en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Médecine interne	2	0	2
Neurologie	1	0	1
Pédiatrie (H G T)	1	0	1
Total	4	0	4

S=Sensible, I=Intermédiaire, R=Résistant.

Tableaux XIX: Sensibilité de 4 souches de *Streptococcus pneumoniae* à la lincomycine en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Médecine interne	1	1	2
Neurologie	1	0	1
Pédiatrie (H G T)	1	0	1
Total	3	1	4

S= sensible, I=Intermédiaire, R=Résistant.

Tableau XX: Sensibilité de 4 souches de *Streptococcus pneumoniae* à la pristinamycine en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Médecine interne	2	0	2
Neurologie	1	0	1
Pédiatrie (H G T)	1	0	1
Total	4	0	4

S=Sensible, I= intermédiaire, R=résistant.

Tableau XXI: Sensibilité d'une souche de *Streptococcus pneumoniae* chloramphénicol en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Pédiatrie (H G T)	1	0	1
Total	1	0	1

S = sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant

Tableau XXII: Sensibilité de 2 souches *Streptococcus pneumoniae* à la doxycycline en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Médecine interne	1	0	1
Pédiatrie (H G T)	0	1	1
Total	1	1	2

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant.

IV.2.6 Sensibilité d'*Haemophilus influenzae* b aux antibiotiques selon l'origine des malades

La résistance d'*Haemophilus influenzae* b aux antibiotiques a été indépendante de l'origine (tableaux XXIII à XXIX).

Le nombre de nos souches est faible.

Tableau XXIII: Sensibilité de 9 souches de *Haemophilus influenzae* b à l'ampicilline en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Maladies infectieuses	0	1	1
Médecine interne	1	0	1
Pédiatrie (H G T)	3	4	7
Total	4	5	9

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant

Tableau XXIV: Sensibilité de 6 souches de *Haemophilus influenzae* b à la céfalotine en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Pédiatrie (H G T)	3	3	6
Total	3	3	6

S = sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant.

Tableau XXV: Sensibilité de 7 souches de *Haemophilus influenzae* b à la gentamicine en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Médecine interne	1	0	1
Pédiatrie (H G T)	3	3	6
Total	4	3	7

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant.

Tableau XXVI: Sensibilité de 8 souches de *Haemophilus influenzae* b à la lincomycine en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Maladies infectieuses	0	1	1
Médecine interne	1	0	1
Pédiatrie (H G T)	0	6	6
Total	1	7	8

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = Résistant.

Tableau XXVII: Sensibilité de 7 souches de *Haemophilus influenzae* b à la pristinamycine en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Médecine interne	1	0	1
Pédiatrie (H G T)	3	3	6
Total	4	3	7

S = Sensible, I = Intermédiaire, R = résistant.

Tableau XXVIII: Sensibilité de 5 souches de *Haemophilus influenzae* b à la péfloxacine en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Gastro- entérologie	3	0	3
Pédiatrie (H G T)	1	1	2
Total	4	1	5

Tableau XXIX: Sensibilité de 5 souches de *Haemophilus influenzae* b au chloramphénicol en fonction de l'origine.

Origine	S	I+R	Total
Médecine interne	1	0	1
Pédiatrie(H G T)	2	2	4
Total	3	2	5

S =Sensible, I= Intermédiaire R= Résistant

IV.2.7 Évolution de la résistance de *Neisseria meningitidis* A aux antibiotiques (tableaux XXX, XXXI, XXXII et XXXIII)

La résistance de *Neisseria meningitidis* A aux antibiotiques a été plus importante en 1998 que précédemment, mais pas pour la pristinamycine (tableaux XXX, XXXI, XXXII et XXXIII). Toutefois ces différences n'ont pas été significatives.

Le nombre insuffisant des souches d'*Haemophilus influenzae* et de *Streptococcus pneumoniae* n'a pas permis de suivre l'évolution de leur résistance aux antibiotiques.

Tableau XXX: Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Neisseria meningitidis* A isolées de 1994 à 1997

Antibiotiques	S	I+R	Total
Pénicilline G	9 (56,25%)	7 (43,75%)	16 (100%)
Ampicilline	11 (61,11%)	7 (38,89%)	18 (100%)
Céfalotine	13 (86,67%)	2 (13,33%)	15 (100%)
Gentamicine	16 (88,89%)	2 (11,11%)	18 (100%)
Erythromycine	13 (86,67%)	2 (13,33%)	15 (100%)
Pristinamycine	13 (76,47%)	4 (23,53%)	17 (100%)
Péfloxacine	14 (77,78%)	4 (22,22%)	18 (100%)
Chloramphénicol	11 (84,62%)	2 (15,38%)	13 (100%)

Tableau XXXI: Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Neisseria meningitidis* A isolées de 1994 à 1995.

Antibiotiques	S	I+R	Total
Pénicilline G	2	4	6
Ampicilline	3	5	8
Céfalotine	4	1	5
Gentamicine	7	1	8
Erythromycine	5	0	5
Pristinamycine	5	2	7
Péfloxacine	4	3	7
Chloramphénicol	4	0	4

Tableau XXXII: Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Neisseria meningitidis* A isolées de 1996 à 1997.

Antibiotiques	S	I+R	Total
Pénicilline G	7	3	10
Ampicilline	8	2	10
Céfalotine	9	1	10
Gentamicine	9	1	10
Erythromycine	8	2	10
Pristinamycine	8	2	10
Péfloxacine	10	1	11
Chloramphénicol	7	2	9

Tableau XXXIII: Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Neisseria meningitidis* A isolées en 1998.

Antibiotiques	S	I+R	Total
Pénicilline G	2	2	4
Ampicilline	9 (56,25%)	7 (43,75%)	16 (100%)
Céfalotine	8 (57,14%)	6 (42,86%)	14 (100%)
Gentamicine	7 (50%)	7 (50%)	14 (100%)
Erythromycine	9 (56,25%)	7 (43,75%)	16 (100%)
Pristinamycine	13 (81,25%)	3 (18,75%)	16 (100%)
Péfloxacine	10 (66,67%)	5 (33,33%)	15 (100%)
Chloramphénicol	9 (56,25%)	7 (43,75%)	16 (100%)

V. DISCUSSION

V DISCUSSION

V-1 Méthodologie

Au terme de notre étude, nous avons isolé 47 souches non répétitives de *Neisseria meningitidis*, d'*Haemophilus influenzae* et de *Streptococcus pneumoniae*.

L'étude de la sensibilité a été faite par la méthode des disques sur la gélose de MUELLER-HINTON enrichie à 5% de sang de mouton pour *Streptococcus pneumoniae*, et la gélose chocolat pour *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae*.

L'interprétation en sensible, intermédiaire et résistant a été faite conformément aux recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie [1]

V-2 Fréquence d'isolement

Dans notre étude la souche de *Neisseria meningitidis* séro groupe A a été dominante (72,3 %) suivie par *Haemophilus influenzae* type b (19,2%) et *Streptococcus pneumoniae* (8,5%).

Nos résultats ont été proches de ceux de KONE [26] qui dans une étude à l'HGT a trouvé 67,6% pour le méningocoque, 17,8% pour *Haemophilus influenzae* b et 14,5% pour *Streptococcus pneumoniae*.

Nos résultats concordent aussi avec ceux de TRAORE [51] et de YOROTE [53] qui ont classé *Neisseria meningitidis* en première position parmi les germes rencontrés.

Le profil bactériologique de notre étude est superposable à celui observé à Dakar où le méningocoque est responsable de 63% des cas de méningites purulentes [8].

En France, ce taux a été de 81% pour SIROT [44].

Ces différences semblent être liées à l'existence d'épidémies pendant les périodes d'études.

Par contre SOKONA [45] à Bamako sur 214 LCR positifs a trouvé que *Haemophilus influenzae* b occupe la première position parmi les germes isolés avec 45,3% des cas suivi par *Streptococcus pneumoniae*.

SY [47] à l'HGT sur 96 prélèvements effectués, a classé le méningocoque en troisième position. La faible fréquence du méningocoque dans les séries de SOKONA [45] et de SY [47] s'explique par l'absence d'épidémies pendant leur période d'étude.

Par ailleurs nos résultats sont différents de ceux de SANOU [41] à Dakar, de TALL [48] et d'ELOLA [17] au Burkina-Faso qui ont classé le pneumocoque en première position avec respectivement 55,14%, 46,70%, 63,8%.

La plupart des études françaises et américaines classent *Haemophilus influenzae* b en première position [22].

La répartition annuelle révèle une augmentation du nombre de nos souches en 1998. Nous n'avons isolé aucune souche de *Neisseria meningitidis* en 1999.

KONE [27] dans son étude a signalé une nette augmentation des souches en 1996.

Ces résultats ont été différents des nôtres.

Les services de Pédiatrie de l'HGT et de Médecine interne de l'HNPG ont eu le plus grand nombre de souches. EVERAERE [19] à l'hôpital Gustave de Tourcoing en France a fait la même observation que nous.

Par contre YOROTE [53] à l'HNPG classe la Médecine interne en première position. Cette différence s'explique de deux manières:

- il n'y a pas de service de Pédiatrie à l'HNPG
- durant l'étude de YOROTE [53] les services de Pédiatrie de l'HGT n'ont pas envoyé de prélèvement au laboratoire de l'HNPG.

V-3 Sensibilité des bactéries aux antibiotiques

V-3-1 Sensibilité de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques

Le chloramphénicol, la pénicilline G et l'ampicilline sont actifs sur *Neisseria meningitidis* selon RIOU et COURTIEU [40].

Nos souches ont été sensibles à la pristinamycine (87,8%) à la péfloxacin (77,42%) à la céfalotine (71,88%), à l'érythromycine (69,70%) au chloramphénicol (64,29%), à l'ampicilline (62,08%).

En France, les chercheurs de l'Institut Pasteur ont constaté en 1998 une sensibilité de *Neisseria meningitidis* à une gamme d'antibiotiques tels que: les pénicillines, les céphalosporines, les tétracyclines et les quinolones [21].

V-3-2 Sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques

La pénicilline G est l'antibiotique de choix pour les infections à *Streptococcus pneumoniae* selon HORAUD et LE BOUQUENEC[24].

Streptococcus pneumoniae a une très bonne sensibilité à la pénicilline G, aux aminopénicillines, aux uréidopénicillines, aux céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération et aux carbapénems. Il est également sensible au chloramphénicol, aux tétracyclines, à la rifampicine, à la vancomycine, aux macrolides et apparentés et aux sulfamides [29].

Streptococcus pneumoniae a une résistance naturelle aux aminosides, et ce à des basses concentrations (4 à 16 mg/l). Il inactive ces molécules par phosphorylation. L'association des aminosides avec les bêta-lactamines entraîne une synergie bactéricide vis-à-vis des souches de *Streptococcus pneumoniae* qui ont une résistance de bas niveau aux aminosides. Lorsqu'une souche a une résistance de haut niveau (> 1000 mg/l), l'association avec une bêta-lactamine n'est plus synergique [3].

Sur 4 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées au laboratoire de l'HNPG, une a été sensible à la pénicilline G, 3 à la lincomycine et 4 à l'ampicilline, à

l'érythromycine et à la pristinamycine. Le chloramphénicol, la péfloxacine et la doxycycline n'ont pas été testés pour toutes nos souches.

Une sensibilité diminuée de *Streptococcus pneumoniae* à l'ampicilline a été rapportée en France en 1998 [21].

En France MAY et coll.[32] ont noté que 29% de souches ont été sensibles à la pénicilline G, 39% à l'érythromycine, 23% au chloramphénicol, et 22% aux tétracyclines. Ces résultats diffèrent des nôtres par la sensibilité diminuée aux antibiotiques et aussi par l'apparition de nombreuses souches résistantes.

V-3-3 Sensibilité de *Haemophilus influenzae* aux antibiotiques

Haemophilus influenzae est habituellement sensible à l'ampicilline, aux céphalosporines de deuxième et troisième génération, aux aminosides, au chloramphénicol, aux tétracyclines, aux sulfamides, au triméthoprime, à la rifampicine et aux quinolones [42]. Cette bactérie est résistante aux lincosamides et peu sensible aux macrolides selon DABERNAT et SANSON-LE PORS [12].

Sur 9 souches d'*Haemophilus influenzae*, 4 ont été sensibles à la péfloxacine, 3 au chloramphénicol, 4 à la gentamicine, 4 à la pristinamycine et 3 à la céfalotine.

DABERNAT et coll [10] en 1996 sur 134 souches de *Haemophilus influenzae* ont observé que 57 étaient sensibles à l'ampicilline.

En 1997, DABERNAT et DELMAS [11] ont rapporté que sur 100 souches de *Haemophilus influenzae* isolées (LCR et hémocultures) 96 ont été sensibles à la pristinamycine.

GUERIN et VERSCHOORE-BEAUCHEMIN [23] ont signalé que les quinolones avaient une excellente activité sur les souches d'*Haemophilus influenzae* de même que les synergistines plus précisément la pristinamycine (95%).

En 1985 des souches d'*Haemophilus influenzae* résistantes à l'ampicilline (5 à 10%), au chloramphénicol (5%), à la tétracycline (20 à 25%), à la kanamycine

(5%) et au cotrimoxazole (3,1%) ont été rapportées en France par SANSON-LE PORS et CASIN [42].

V-4 Fréquence des souches résistantes aux antibiotiques

Pour évaluer la fréquence de la résistance des souches aux antibiotiques nous avons associé les souches intermédiaires aux souches résistantes.

V-4-1 Résistance de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques

En 1988 SOKONA [45] a trouvé que 11,11% des souches ont été résistantes à la pénicilline G et 18,18% au chloramphénicol. Ces résultats diffèrent des nôtres. Nous avons constaté une augmentation de la résistance de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques (tableaux XXX, XXXI, XXXII et XXXIII).

En 1985 et en France, la résistance de *Neisseria meningitidis* aux bêta-lactamines était une curiosité selon MEYRAN et THABAUT [36].

GALIMAND et coll [21] ont mis en évidence une très forte résistance au chloramphénicol sur 11 souches de *Neisseria meningitidis* isolées de liquide céphalorachidien de patients entre 1987 et 1996 à l'Institut Pasteur de Ho Chi Minh ville au Vietnam et sur une souche provenant d'un enfant hospitalisé en 1993 en France. Ces souches ont été résistantes à la streptomycine.

V-4-2 Résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques

Nos souches ont été résistantes à la pénicilline G (3 souches sur 4). La résistance à la doxycycline semble intermédiaire. Nos souches ont exprimé une résistance à la pénicilline G.

En 1985, 0,8% des souches françaises des hôpitaux Broussais et Saint Joseph ont été résistantes aux pénicillines. En 1989 et en France 4% des souches ont été résistantes au chloramphénicol [24].

La résistance à la pénicilline G est croisée vis-à-vis de toutes les bêta-lactamines. Cependant le céfotaxime, la ceftriaxone et l'imipénème conservent une certaine activité, mais à des niveaux qui font douter leur réelle efficacité sur les souches résistantes [29].

En 1998 en Tunisie, BOUTIBA-BEN BOUBAKER et coll. , au laboratoire de bactériologie de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis, ont obtenu des résultats proches des nôtres avec 78% de souches résistantes à la pénicilline G (99 sur 127 souches isolées). C'est également en 1998 qu'ils ont observé des résistances associées aux macrolides 74%, aux cyclines 59% et chloramphénicol 48% [5]. Ces résultats sont contraires aux nôtres à cause du taux élevé des souches isolées.

BOUZOUALA et coll. [6] dans une étude sur 75 cas de pneumococcies à Tunis ,ont montré que *Streptococcus pneumoniae* avait une résistance limite à la pénicilline G dans 11,7% des cas, 6% à la céfalotine, 82% à la gentamicine, 27,7% à l'érythromycine, 23% à la lincomycine, 23% à la pristnamycine, 25,7% au chloramphénicol. Ces résultats sont également contraires aux nôtres.

En 1983-1984 , 18% des souches de *Streptococcus pneumoniae* ont été résistantes aux macrolides, lincosamides et streptogramines à l'hôpital Saint Joseph en France [7].

V-4-3 Résistance de *Haemophilus influenzae* aux antibiotiques

Parmi nos souches d'*Haemophilus influenzae* 5 ont été résistantes à l'ampicilline .

En France, la résistance à l'ampicilline est passée de 8% en 1980, 17,2% en 1990 et à 32% en 1995 [22].

DELLAVEZ [13] à l'hôpital Calmette de Lille a rapporté des résistances à l'amoxicilline.

La résistance à l'ampicilline est liée à la production d'une bêta-lactamase à médiation plasmidique ou à une modification des protéines de liaison aux

pénicillines. En 1989, la résistance à l'ampicilline a concerné 10 à 12% des souches d'*Haemophilus influenzae* isolées lors de méningites en France. La résistance au chloramphénicol a concerné 3% des souches. La résistance simultanée à l'ampicilline et au chloramphénicol n'a pas été rare (2%). Des souches multirésistantes ont existé [12].

Nous avons constaté que la céfalotine n'a pas une bonne activité sur *Haemophilus influenzae*, ce qui n'est pas surprenant puisque ce sont les céphalosporines de deuxième et troisième génération qui ont une efficacité excellente selon DABERNAT et SANSON-LE PORS [12].

A Abidjan, OBIO OURAGA [37] a rapporté 10% de résistance aux pénicillines et 7% aux phénicolés.

VI. CONCLUSION
&
RECOMMENDATIONS

VI CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'analyse des résultats des souches d'antibiogramme de *Neisseria meningitidis* A, de *Streptococcus pneumoniae*, et d'*Haemophilus influenzae* b provenant pour la plupart des services de Pédiatrie de l'HGT et de Médecine interne de l'HNPG a permis de constater que:

- la grande majorité des souches a été constituée par *Neisseria meningitidis* A, mais aucune souche de cette bactérie n'a été isolée en 1999.
- les souches de *Neisseria meningitidis* A ont été surtout sensibles à la pristinamycine, à la péfloxacin, à la céfalotine, à la gentamicine, à l'érythromycine, au chloramphénicol et à l'ampicilline. La dissémination de la résistance de *Neisseria meningitidis* A au chloramphénicol peut soulever des problèmes de santé publique en Afrique: le chloramphénicol huileux est l'antibiotique couramment utilisé dans le traitement des méningites à méningocoques, tant pour des raisons économiques et de conservation que de pratique sur le terrain, puisque l'efficacité peut être obtenue par une injection unique.
- les souches d'*Haemophilus influenzae* ont été sensibles à la péfloxacin, au chloramphénicol, à la gentamicine et à la pristinamycine.
- les souches de *Streptococcus pneumoniae* ont été sensibles à l'ampicilline, aux macrolides-lincosamides-streptogramines; le chloramphénicol, les tétracyclines et les nouvelles quinolones semblent actifs.
- *Neisseria meningitidis* a été plus résistant à la céfalotine en milieu pédiatrique à l'hôpital Gabriel Touré que dans les services de Médecine de l'hôpital du Point "G";
- nous avons observé une augmentation de fréquence de la résistance de *Neisseria meningitidis* aux antibiotiques.
- le nombre des souches de *Streptococcus pneumoniae* et d'*Haemophilus influenzae* a été insuffisant, ce qui n'a pas permis de suivre l'évolution de leur résistance aux antibiotiques.

Face à cette situation certaines recommandations nous paraissent importantes et s'adressent aux autorités sanitaires, au personnel de santé, au grand public et aux prescripteurs.

Au directeur de l'Hôpital National du Point "G":

- approvisionner régulièrement le laboratoire de Biologie médicale de l'Hôpital National du Point "G" en réactifs (disques d'antibiotiques, sang de mouton, milieux gélosés, Slidex méningites kit, etc...) afin qu'à côté des examens de routine il effectue des examens spécifiques, ce qui lui permettra de répondre ainsi à la vocation de laboratoire de référence.
- recruter des techniciens de laboratoire, compte tenu de l'insuffisance numérique des techniciens de ce laboratoire.

Au Ministère de la Santé:

- introduire le vaccin anti-méningococcique dans le PEV afin que cette vaccination devienne systématique pour les populations cibles payant un lourd tribut à l'affection.
- introduire les vaccins anti-*Haemophilus influenzae* dans le PEV à l'instar des pays développés..
- promouvoir la formation des biologistes, des techniciens de laboratoire et des agents techniques de laboratoire.

Au personnel de la santé et au grand public:

- sensibiliser le personnel de santé, pour le renforcement des séances d'éducation pour la santé auprès du grand public sur la gravité des méningites purulentes et sur l'existence des moyens de prévention et de traitement curatif efficaces.
- faire vacciner les enfants chaque fois que l'occasion se présente.

Aux prescripteurs:

- demander toujours un antibiogramme ce qui permet un traitement juste et efficace et évite au malade le coût élevé d'un traitement inadapté.

VII. REFERENCES

REFERENCES

- [1] ACAR J, CARRET G, CAVALLO J D , CHARDON H, CHOUTET P, COURVALIN P et al. Communiqué 1999 du comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. 1999; 31p.
- [2] BERGERON M. G. Aminosides et polypeptides . In: SCHORDERET M, eds. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Paris: Frisson Roche, 1989; 691-8.
- [3] BISMUTH R. Cocci à Gram positif et aminosides. In: COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris: MPC-Vidéom, 1985; 29-39.
- [4] BOUKENEM Y. Activité antibactérienne comparée de quatre antibiotiques de la famille des bêta-lactamines sur 100 souches de *Neisseria meningitidis* sérogroupes A isolées au Mali. Thèse Pharm, Bamako, 1997.
- [5] BOUTIBA-BEN BOUBAKER I, BEN-HASSEN A, KAMMOUN A et BEN- REDJEB S. Epidémiologie et sensibilité aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* . Données d'un hôpital tunisien (1986-1996). Tunisie Med, 1998; 76(11): 380-3.
- [6] BOUZOUALA N, KILANI B, GASTLI M, BOURASSINE A, BEN CHAABANE T, TIOURI H et al. Les pneumococcies en Tunisie: à propos de 75 cas. Sem Hôp Paris, 1994; 70: 205-10.
- [7] BUU-HOI A. Cocci à Gram positif et macrolides-lincosamides-streptogramines. In: COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris: MPC-Vidéom, 1985;41-8.

[8] CISSE MF et SHOW HD. Méningites bactériennes dans un hôpital pédiatrique en zone tropicale. *Med Trop*, 1989; **49**(3): 265-9.

[9] COURVALIN P and DAVIES J. Plasmid-mediated aminoglycoside phosphotransferase of broad substrate range that phosphorylate amikacin. *Antibiotmicrob Agents Chemother*, 1977; **11**: 619-24.

[10] DABERNAT H , SEGUY M et DELMAS C. Activité in vitro du cefpodoxime et de sept autres bêta-lactamines vis-à-vis de 134 souches de *Haemophilus influenzae* de phénotypes de résistances variées isolées d'otites et d'autres infections en 1996. *Med Mal Infect*, 1998; **28**: 3-4.

[11] DABERNAT H et DELMAS C. Activité in vitro des macrolides et de la pristinamycine sur *Haemophilus influenzae* . Journées de l'hôpital CLAUDE BERNARD. *Presse Med*, 1997;**26**(33):15-83.

[12] DABERNAT H et SANSON-LE PORS MJ. *Haemophilus*. In: LE MINOR L et VERNON M, eds. *Bactériologie médicale*. Paris: Flammarion, 1989; 521-44.

[13] DELLAVEZ JC. Sensibilité comparée de *Streptococcus pneumoniae* (70 souches) et *Haemophilus influenzae* (94 souches) vis-à-vis de deux antibiotiques (amoxicilline et du céfaclor). Thèse Méd, Lille, 1990.

[14] DEM D. Activité comparée de deux céphalosporines de troisième génération. Thèse Pharm, Bamako, 1988.

[15] DJIMBE A. Étude bactériologique des méningites purulentes en milieu pédiatrique avec comparaison de l'efficacité de deux schémas thérapeutiques (ampicilline- chloramphénicol) . Thèse Pharm, Bamako, 1989.

- [16] DUVAL J. Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens
In: LE MINOR et VERNON M, eds. Bactériologie médicale. Paris:
Flammarion 1989;274-96.
- [17] ELOLA A. Méningites à *Haemophilus influenzae* b en milieu pédiatrique
de Bobo Dioulasso. Thèse Med, Ouagadougou, 1991, n° 20.
- [18] ETIENNE J et PICQ JJ. Structure antigénique, marqueurs
épidémiologiques et facteurs de virulence du méningocoque. Med Mal
Infect,1984;14: 16-26.
- [19] EVERAERE J F. Étude épidémiologique de la résistance à la pénicilline
chez *Streptococcus pneumoniae* à l'hôpital de Tourcoing. Thèse Pharm, Lille,
1994.
- [20] FERON A. Bactériologie médicale à l'usage de l'étudiant en médecine. La
Madeleine: C et R, 1992; 472p.
- [21] GALIMAND M, GERBAUD G, GUIBOURDENCHE M, RIOU JY et
COURVALIN P. High level chloramphénicol resistance in *Neisseria*
meningitidis. N E J Med,1998.
- [22] GESLIN P, SPICQ C, GEORGES S, SISSIA G et FREMARAUX A.
Rapport du centre national de surveillance. Service de Microbiologie 1997.
CHU Créteil. Med Mal Infect, 1997; 27: 833-7.
- [23] GUERIN J M et VERSCHOORE-BEAUCHEMIN R. Infections à
Haemophilus influenzae et apparentés chez l'adulte. Sem Hôp Paris, 1997;
73(34): 101-3.

- [24] HORAUD T et LE BOUQUENEC C. *Streptococcaceae*. In: LE MINOR L et VERNON M, eds. Bactériologie Médicale. Paris: Flammarion, 1989; 795-834.
- [25] KOUMARE B, ACHTMAN M et CISSE M. Épidémiologie moléculaire de la méningite à méningocoque au Mali. Contribution aux efforts de recherche d'un vaccin de type nouveau . Journées scientifiques du 10^{ème} anniversaire de l'INRSP: 6, 7, et 8 Janvier 1992.
- [26] KONE O. Approche épidémiologique des méningites purulentes observées en Pédiatrie de l'HGT de 1994 à 1998. Thèse Med, Bamako, 1999.
- [27] LAPEYSSONIE L. Les infections méningococciques. Med Afr Noire, 1979; 26:545-59.
- [28] LE CAMUS JL, TOUZE JE, PICQ JJ et AUBRY . Les infections à méningocoques. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 1989.
- [29] LECLERCQ R. Streptocoques et antibiotiques. In: COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris: MPC-Videom; 1985; 73-9.
- [30] LUCHT F. Tétracyclines. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 1993.
- [31] MARCEL M. Répertoire international des substances médicamenteuses et spécialités pharmaceutiques 1990/ 1991; 14^{ème} édition . Index Nomimun 1990.
- [32] MAY C, BELLON O, LAGIER E, LEFRAND H, BRISOU P, NGUYEN M, BRIETRIX M et al. Observatoire régional du pneumocoque . Bilan 1995 la région provenciale. Med Mal Infect, 1997;27: 24-30.

- [33] MOORE S. Détection of meningitidis epidemics in Africa; a population based analysis. *Int J Epidemiol* ,1992; 21(1): 275-9.
- [34] MEYNARD JL et FROTTIER J. Synergistines *Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses*, 1996.
- [35] MEYNARD JL et FROTTIER J. Lincomycines. *Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses*, 1996.
- [36] MEYRAN . et THABAUT A. *Neisseria* et antibiotiques. In: COUVARLIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. *L'antibiogramme*. Paris: MPC- videom, 1985; 73-9.
- [37] OBIO OURAGA M. Profil des méningites à *Haemophilus influenzae* à Abidjan. Thèse Med, Abidjan, 1993.
- [38] Organisation Mondiale de la Santé. La méningite méningococcique. Tous les communiqués de presse . Aide mémoire n° 105 révisé de décembre 1998.
- [39] RAULT P. Chloramphénicol et dérivés. *Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses*, 1976.
- [40] RIOU J Y et COURTIEU A L. *Neisseriaceae*. In: LE MINOR L et VERON M, eds. *Bactériologie médicale*. Paris: Flammarion, 1989; 625-50.
- [41] SANOU IJM. Les formes comateuses des méningites purulentes sur 10 années (1961-1970). Thèse Med, Dakar, 1974 ; n°41.
- [42] SANSON-LE PORS MJ et CASIN I. *Haemophilus* et antibiotiques. In: COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. *L'antibiogramme*. Paris: MPC-Vidéom, 1985; 81-6.

[43] SIMONET M. Structure, mode d'action des antibiotiques et mécanismes de la résistance antibactérienne. In: BERCHE P, GAILLARD JL et SIMONET M, eds. Bactériologie: les bactéries des infections humaines. Paris:Flammarion, 1988;575-92.

[44] SIROT J, LAROCHE R et DELPRAT J. Place des méningites à méningocoques dans les infections méningées. Med Trop, 1997; 37(2): 133-5.

[45] SOKONA A. Étude épidémiologique et bactériologique des méningites purulentes dans le district de Bamako (à propos de 36 prélèvements). Thèse Pharm, Bamako, 1988, n°14.

[46] SOUSSY CJ. Quinolones . In: COURVALIN P, GOLDSTEIN F, PHILIPPON A et SIROT J, eds. L'antibiogramme. Paris: MPC -Vidéom 1985; 57-63.

[47] SY D. Étude clinique et épidémiologique des méningites purulentes (service de pédiatrie HGT). Thèse Med, Bamako, 1989, n°42.

[48] TALL R F et Coll

Méningites à *Haemophilus influenzae* à Bobo Dioulasso (Burkina-Faso). Med Mal Infect,1992; 22: 1173-7.

[49] THERA D. Étude épidémiologique et bactériologique des méningites à méningocoque dans le district de Bamako. Thèse Pharm, Bamako,1990.

[50] TRAORE A D. Epidémiologie moléculaire de la méningite à méningocoque au Mali partie I. Thèse Pharm, Bamako, 1991.

- [51] TRAORE I. Approche épidémiologique de la méningite cérébro-spinale (bilan de 5 années d'observation 1985-1989) au Lazaret des roches de Bamako. Thèse Pharm, Bamako, 1989, n°15.
- [52] VEYSSIER P. Affections à méningocoque. Encycl Med Chir, Maladies Infectieuses, 1989.
- [53] YOROTE S I. Les méningites purulentes à l'Hôpital National du Point "G". Thèse Med, Bamako, 1996, n° 23.

VIII. LOCALISATION
&
RESUME

Nom: BODIO FIGUFI

Prénom: Pauline

Titre de la thèse: Sensibilité de *Neisseria meningitidis*, d'*Haemophilus influenzae* et de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques à l'Hôpital du Point "G".

Année: 1999-2000

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Secteur d'intérêt: Bactériologie

Résumé:

Pendant 5 ans, la sensibilité de 47 souches non répétitives de *Neisseria meningitidis* A (n=34), d'*Haemophilus influenzae* b (n=9) et de *Streptococcus pneumoniae* (n=4) a été étudiée au laboratoire de Biologie Médicale de l'Hôpital du Point "G".

Les antibiotiques les plus actifs sur les souches de *Neisseria meningitidis* A ont été la pristnamycine (87,8%), la péfloxacine (77,42%), la céfalotine (71,88%), l'érythromycine (69,70%), le chloramphénicol (64,29%) et l'ampicilline (62,08%).

Streptococcus pneumoniae a été sensible à la pristnamycine (4 souches sur 4), à l'érythromycine (4 souches sur 4), à l'ampicilline (4 souches sur 4), à la lincomycine (3 souches sur 4).

Haemophilus influenzae a été sensible à la péfloxacine (4 souches sur 5), au chloramphénicol (3 souches sur 5), à la gentamicine (4 souches sur 7), à la pristnamycine (4 souches sur 7) et à la céfalotine (3 souches sur 6).

Les souches de *Neisseria meningitidis* A ont été résistantes à la lincomycine (100%), à la pénicilline G (43,75%). Elles ont été plus résistantes à la céfalotine en milieu pédiatrique de l'hôpital Gabriel Touré que dans les services du Point "G".

Les souches de *Streptococcus pneumoniae* ont été résistantes à la pénicilline G (3 souches sur 4).

Les souches d'*Haemophilus influenzae* b ont été résistantes à la lincomycine (7 souches sur 8), à la pénicilline G (3 souches sur 5) et à l'ampicilline (5 souches sur 9).

Une augmentation de la résistance de *Neisseria meningitidis* A aux antibiotiques a été observée.

Notre étude a confirmé certaines données de la littérature en ce qui concerne la sensibilité de *Neisseria meningitidis* A, d'*Haemophilus influenzae* b et de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques.

Mots clés: Antibiotiques, sensibilité, *Neisseria meningitidis* A, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* b, Mali.

Contact: E- mail: pbodio@yahoo.fr

SUMMARY

TITLE: Sensibility of *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* for antibiotic at Hospital of Point "G".

ABSTRACT

During 5 years, the Sensibility of 47 strains not repeated of *Neisseria meningitidis* A, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* b, have been studied at the Medical Biology laboratory of the HPG.

The most active antibiotics on the *Neisseria meningitidis* A strains have been the pristinamycin (87,8%), the pefloxacin (77,42%), the cefalotin (71,88%), the erythromycin (87,8%), the chloramphenicol (64,29%), and the ampicillin (68,08%).

Streptococcus pneumoniae has been sensible to the pristinamycin (4 strains out of 4) to the erythromycin (4 strains out of 4), at ampicillin (4 strains out of 4), at chloramphenicol, and to lincomycin (3 strains out of 4).

Haemophilus influenzae has been sensible to the pefloxacin (4 strains out of 5), to chloramphenicol (3 strains out of 5), to gentamicin (4 strains out of 7), to pristinamycin (4 strains out of 7) and to cefalotin (3 strains out of 6).

Neisseria meningitidis strains have been resistant to the lincomycin (100%), to penicillin G (43,75 %). They have been more resistant to ampicillin to the penicillin G), to the gentamicin to the erythromycin to the pefloxacin and to the chloramphenicol in the pediatric hospital Gabriel Touré than in the services of Point "G" hospital.

Streptococcus pneumoniae strains have been resistant to the penicillin G (3 strains out of 4).

Haemophilus influenzae b strains have been resistant to lincomycin (7 strains out of 8), to the penicillin G (3 strains out of 5), to the ampicillin (5 strains out of 9).

An increase of the *Neisseria meningitidis* resistance to antibiotic has been observed. The strains isolated in the pediatric service hospital Gabriel Touré have been more resistant to lincomycin than those isolated in Point "G" hospital.

Our study has confirmed some data of the literature concerning the *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* for antibiotic.

Key words: Antibiotic, sensibility, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* b, Mali.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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