

Ministère des Enseignements
Secondaire, Supérieur et de la
Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple - Un But - Une Foi

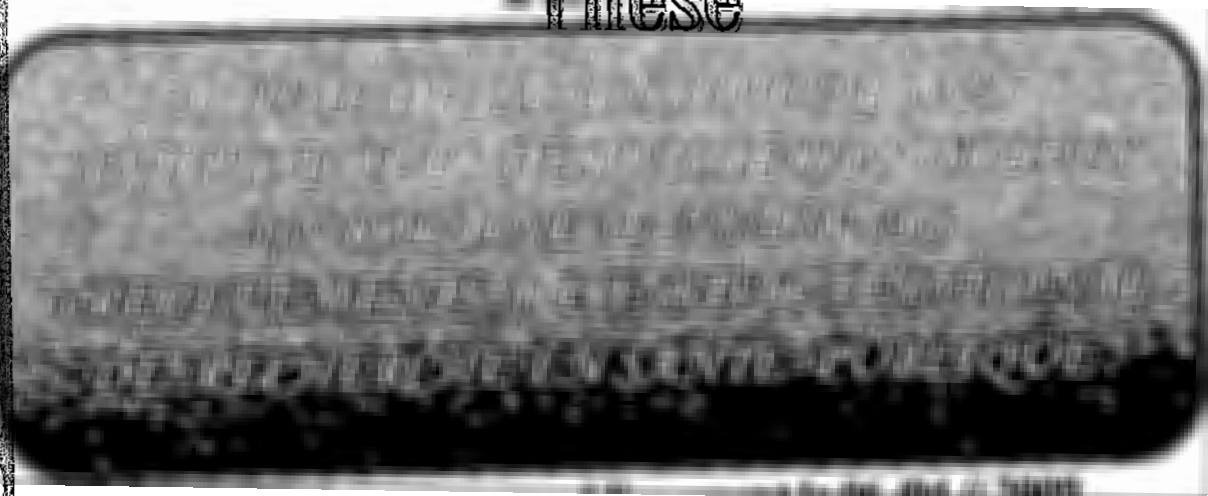


**FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET
D'ODONTO - STOMATOLOGIE**

Année universitaire 2008-2009

N° ⁵⁸ university

-Thèse



Présentée et soutenue publiquement le 00/00/00
devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie

Par : Mlle. Maimouna KANTE

**Pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie
(Diplôme D'Etat)**

Jury

Président : Pr. Moussa HARAMA
Membre : Dr. Souleymane DIALLO
Co-directeur: Dr. Seydou DIARRA
Directeur de thèse : Pr. Flabou BOUGOUDOGO

FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNÉE UNIVERSITAIRE 2008 - 2009

ADMINISTRATION

DOYEN : ANATOLE TOUNKARA - PROFESSEUR
1^{er} ASSESSEUR : DRISSA DIALLO / MAÎTRE DE CONFÉRENCES
2^{ème} ASSESSEUR : SEKOU SIDIBE - MAÎTRE DE CONFÉRENCES
SECRÉTAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE ALBERT DEMBELE - PROFESSEUR
AGENT COMPTABLE : MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL - CONTRÔLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie -- Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phthisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale, Chef de D.E.R
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

2. MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophthalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie - Réanimation
Mr Zimogo Ziè SANOGO	Chirurgie Générale

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta-KONIPO
Mme Diénéba DOUMBIA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Adama SANGARE
Mr Sancoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Lamine TRAORE
Mr Mady MACALOU
Mr Aly TEMBELY
Mr Niani MOUNKORO
Mr Tiemoko D. COULIBALY
Mr Souleymane TOGORA
Mr Mohamed KEITA
Mr Bouraïma MAIGA
Mr Youssouf SOW
Mr Djibo Mahamane DIANGO
Mr Moustapha TOURE
Mr Mamadou DIARRA
Mr Boubacary GUINDO
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA
Mr Birama TOGOLA
Mr Bréhima COULIBALY
Mr Adama Konoba KOITA
Mr Adégné TOGO
Mr Lassana KANTE
Mr Mamby KEITA
Mr Hamady TRAORE
Mme KEITA Fatoumata SYLLA
Mr Drissa KANIKOMO
Mme Kadiatou SINGARE
Mr Nouhoum DIANI
Mr Aladjï Seydou DEMBELE
Mr Ibrahim TEGUETE
Mr Youssouf TRAORE
Mr Lamine Mamadou DIAKITE

Gynéco-Obstétrique
ORL
ORL
Anesthésie/Réanimation
Urologie
Orthopédie - Traumatologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Orthopédie - Traumatologie
Ophtalmologie
Orthopédie/Traumatologie
Urologie
Gynécologie/Obstétrique
Odontologie
Odontologie
ORL
Gynéco/Obstétrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Gynécologie
Ophtalmologie
ORL
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Odonto-Stomatologie
Ophtalmologie
Neuro Chirurgie
Oto-Rhino-Laryngologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Gynécologie/Obstétrique
Gynécologie/Obstétrique
Urologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO
Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Bakary M. CISSE
Mr Abdourahmane S. MAIGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE

Chimie Générale & Minérale
Biologie
Chimie Organique
Parasitologie - Mycologie
Chimie Organique
Immunologie
Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE
Mr Flabou BOUGOUDOGO
Mr Amagana DOLO
Mr Mahamadou CISSE
Mr Sékou F.M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO
Mr Ibrahim I. MAIGA
Mr Mahamadou A. THERA
Mr Moussa Issa DIARRA

Histoembryologie
Bactériologie-Virologie
Parasitologie. **Chef de D.E.R.**
Biologie
Entomologie Médicale
Malacologie, Biologie Animale
Bactériologie - Virologie
Parasitologie - Mycologie
Biophysique

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA
Mr Mounirou BABY
Mr Kaourou DOUCOURE
Mr Bouréma KOURIBA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Cheik Bougadari TRAORE
Mr Guimogo DOLO
Mr Mouctar DIALLO
Mr Abdoulaye TOURE
Mr Boubacar TRAORE
Mr Djibril SANGARE
Mr Mahamadou DIAKITE
Mr Bakarou KAMATE
Mr Bakary MAIGA

Chimie Organique
Hématologie
Biologie
Immunologie
Bactériologie-Virologie
Anatomie-Pathologie
Entomologie Moléculaire Médicale
Biologie Parasitologie
Entomologie Moléculaire Médicale
Parasitologie Mycologie
Entomologie Moléculaire Médicale
Immunologie – Génétique
Anatomie Pathologie
Immunologie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOGO
Mr Bokary Y. SACKO
Mr Mamadou BA
Mr Moussa FANE
Mr Blaise DACKOUCO

Entomologie Moléculaire Médicale
Biochimie
Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
Parasitologie Entomologie
Chimie Analytique

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES :

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAIGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Hamar A. TRAORE
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Moussa Y. MAIGA
Mr Somita KEITA
Mr Boubakar DIALLO
Mr Toumani SIDIBE

Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie, **Chef de DER**
Neurologie
Radiologie
Médecine Interne
Hématologie
Gastro-entérologie – Hépatologie
Dermato-Léprologie
Cardiologie
Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA
Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Mamadou DEMBELE
Mr Mamady KANE
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mr Adama D. KEITA
Mr Sounkalo DAO
Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mr Daouda K. MINTA

Pneumo-Phtisiologie
Médecine Interne
Radiologie
Médecine Interne
Radiologie
Néphrologie
Psychiatrie
Psychiatrie
Gastro-entérologie
Endocrinologie
Radiologie
Maladies Infectieuses
Pédiatrie
Maladies Infectieuses

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme Habibatou DIAWARA
Mr Kassoum SANOGO
Mr Seydou DIAKITE
Mr Arouna TOGORA
Mme KAYA Assétou SOUCKO
Mr Boubacar TOGO
Mr Mahamadou TOURE
Mr Idrissa A. CISSE
Mr Mamadou B. DIARRA
Mr Anselme KONATE
Mr Moussa T. DIARRA
Mr Souleymane DIALLO
Mr Souleymane COULIBALY
Mr Cheick Oumar GUINTO
Mr Mahamadoun GUINDO
Mr Ousmane FAYE
Mr Yacouba TOLOBA
Mme Fatoumata DICKO
Mr Boubacar DIALLO
Mr Youssoufa Marnoudou MAIGA
Mr Modibo SISSOKO
Mr Ilô Bella DIALL
Mr Mahamadou DIALLO

Dermatologie
Cardiologie
Cardiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pédiatrie
Radiologie
Dermatologie
Cardiologie
Hépatogastro-Entérologie
Hépatogastro-Entérologie
Pneumologie
Psychologie
Neurologie
Radiologie
Dermatologie
Pneumo-Phthisiologie
Pédiatrie
Médecine Interne
Neurologie
Psychiatrie
Cardiologie
Radiologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Gaoussou KANOUTE
Mr Ousmane DOUMBIA
Mr Elimane MARIKO

Chimie analytique, Chef de D.E.R.
Pharmacie Chimique
Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO
Mr Alou KEITA
Mr Benoît Yaranga KOUMARE
Mr Ababacar I. MAIGA
Mme Rokia SANOGO

Matières Médicales
Galénique
Chimie Analytique
Toxicologie
Pharmacognosie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE
Mr Saïbou MAIGA
Mr Ousmane KOITA
Mr Yaya COULIBALY
Mr Abdoulaye DJIMDE
Mr Sékou BAH
Loséni BENGALY

Galénique
Législation
Parasitologie Moléculaire
Législation
Microbiologie-Immunologie
Pharmacologie
Pharmacie Hospitalière

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAIGA
Mr Jean TESTA
Mr Mamadou Souncalo TRAORE
Mr Massambou SACKO
Mr Allassane A. DICKO
Mr Seydou DOUMBIA
Mr Samba DIOP

Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Epidémiologie
Anthropologie Médicale

2. MAITRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA
Mr Hamadou SANGHO
Mr Hammadoun Aly SANGO
Mr Akory AG IKNANE
Mr Ousmane LY

Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique
Santé Publique

3. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO
Mr Seydou DIARRA

Biostatistique
Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA
Mr Bouba DIARRA
Mr Salikou SANOGO
Mr Boubacar KANTE
Mr Souleymane GUINDO
Mme DEMBELE Sira DIARRA
Mr Modibo DIARRA
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA
Mr Mahamadou TRAORE
Mr Yaya COULIBALY
Mr Lassine SIDIBE

Botanique
Bactériologie
Physique
Galénique
Gestion
Mathématiques
Nutrition
Hygiène du Milieu
Génétique
Législation
Chimie Organique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA
Pr. Babacar FAYE
Pr. Mounirou CISS
Pr. Amadou Papa DIOP
Pr. Lamine GAYE

Bromatologie
Pharmacodynamie
Hydrologie
Biochimie
Physiologie

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

ALLAH Le Tout Puissant, le Clément, le Miséricordieux, de m'avoir permis de réaliser ce travail.

Que sa bénédiction et sa protection soient sur tous.

Son Prophète **MOHAMED**, Paix et Salut sur Lui.

Mon père, Sékou Youssouf Kanté

Tu m'as appris les vertus de l'honneur, de la dignité et le sens du travail bien fait.

Je garde pour toi un amour profond.

Ma mère, Mariam Mangara

Ton soutien moral et tes conseils ne m'ont jamais fait défaut.

Mes sincères remerciements pour tout ce que tu as fait durant toute ma formation.

Mes oncles : Mamadou Kanté, Moussa Kanté et Barou Mangara

Merci pour vos bénédictions incessantes et trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

Ma sœur, Aminata Kanté

Ton soutien matériel et moral et tes conseils m'ont beaucoup encouragé durant mes études.

Que cette thèse soit pour toi l'expression d'une grande joie.

Mes frères : Mohamed et Karamoko

Mes cousins et cousines : Alou, Issiahaka, Soulaka, Mariame et Pinda.

C'est l'occasion pour moi de vous réaffirmer mon attachement.

Remerciements

A tout le personnel du laboratoire de bactériologie de l'INRSP : Madame Maïga, Tonton Tiéwary, Docteur Malick, Christiane, Madame Touré, Souleymane, Alfousseini, Djibril, Tonton Yossi, Sambou, Kadiatou Dao, Mayda, Feu Boubacar Guindo.

Merci pour toute la formation reçue auprès de vous.

A monsieur Boubacar Traoré

Votre enthousiasme dans le travail a forcé mon admiration.
Soyez rassuré de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Docteur Seydou Diarra

Recevez toute ma gratitude.

A mes collègues internes, Souleymane Ongoïba et Issiaka Traoré

En souvenir des bons moments passés ensemble.

A monsieur Boubacar Diallo, Docteur Ibrahim Guindo et Docteur Abdoul Karim Coulibaly.

Mes sincères gratitude.

A mes amies, Hatmata, Araba, Mimi, Awa, Kyria, Djénébou, Oumou.

Brillante carrière pharmaceutique à vous.

A la promotion Drissa Diallo

Je vous souhaite une brillante carrière pharmaceutique et une réussite sociale.

A feu Hassan Yacouba, feu Adolphe Omar et feu Drissa Diakité.

Je ne vous oublierai jamais.

Reposez en paix.

Homages aux membres du jury

A notre Maître et président du jury

Professeur Moussa HARAMA

Professeur de chimie organique à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali (FMPOS)

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce Jury, malgré vos multiples occupations.

Nous avons été fasciné par votre savoir faire, votre enthousiasme et votre patience.

Nous gardons de vous un souvenir indélébile : l'image d'un pédagogue modèle. Veuillez accepter nos vifs remerciements.

A notre Maître et Juge

Docteur Souleymane DIALLO.

- **Pharmacien Biologiste des services de santé des Armées.**
- **Colonel des forces armées du Mali.**
- **Maître assistant de bactériologie et de virologie à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**
- **Chef de service du laboratoire d'analyses médicales de l'Hôpital Gabriel Touré.**

Vos qualités pédagogique et humaine ont fortement contribué à l'amélioration de cette œuvre.

Cher Maître, nous avons eu la chance de bénéficier de votre riche enseignement et votre dévouement pour le travail bien fait, nous a beaucoup impressionné. Veuillez agréer cher Maître, nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

A notre Maître et Co-directeur de Thèse

Docteur Seydou DIARRA

- **Microbiologiste à l'Institut National de Recherche en Santé Publique.**
- **Chef du service de bactériologie de l'Institut National de Recherche en Santé Publique.**
- **Chargé de cours de bactériologie à l'Institut National de Formation en Sciences de la Santé.**
- **Membre de la commission thématique IST.**

Votre esprit d'organisation et votre compétence dans le travail bien fait, forcent notre admiration et notre respect.

Nous gardons de vous l'image d'un travailleur infatigable et sérieux.

Veillez accepter notre reconnaissance.

A notre Maître et Directeur de Thèse

Professeur Flabou BOUGOUDOGO

- **Professeur agrégé en bactériologie et virologie à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**
- **Responsable des cours de bactériologie et de virologie à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**
- **Directeur général de l'Institut National de Recherche en Santé publique.**

Vous nous avez fait un grand honneur en nous confiant ce travail.

Nous avons pu apprécier votre compétence et l'étendue de vos connaissances.

Votre rigueur scientifique et votre amour du travail bien fait, font de vous un grand maître.

Veillez accepter notre profonde gratitude.

Liste des abréviations

AEG : altération de l'état général
API 20E : Analytical Profil Index 20E
ATCC : American Type Culture Collection
BLSE : Bêta-Lactamase à Spectre Elargi
C.Ind : céphalosporinase inductible
C.D : céphalosporinase déréprimée
CipR : ciprofloxacine résistante
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMI : concentration minimale inhibitrice
E : *Escherichia*
G : gentamicine
GBS : Streptocoque groupe B
INRSP : Institut National de Recherche en Santé Publique
K : *Klebsiella*
KGTNT : kanamycine-gentamicine-tobramycine-netilmicine
KNm : kanamycine-néomycine
KTANT : kanamycine-tobramycine-amikacine-netilmicine
KTG : kanamycine- tobramycine-gentamicine
L : lincomycine
LS_A : lincomycine-streptogramine A
MLS : macrolides-lincosamides-streptogramines
NaIR : acide nalidixique résistant
NaIS : acide nalidixique sensible
Oxa-R : oxacilline résistante
Oxa-S : oxacilline sensible
P : *Pseudomonas*
PBN : pénicillinase de bas niveau
PefR : péfloxacine résistante
Péni-R : pénicilline résistante
Péni-S : pénicilline sensible
PHN : pénicillinase de haut niveau
PS : phénotype sensible
S : streptomycine
S_A : streptogramine A
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
TRI : TEM résistante aux inhibiteurs

Table des matières

1. Introduction	1
Objectifs	2
a) Objectif Général	
b) Objectifs spécifiques	
2. Généralités	3
2.1 Historique des antibiotiques	3
2.2 Définitions d'un antibiotique	4
2.3 Notion de spectre	5
2.4 Classification des antibiotiques	5
2.4.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane	5
2.4.2 Antibiotiques inhibant la membrane d'enveloppe de la Cellule bactérienne	13
2.4.3 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des protéines	13
2.4.4 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques	21
2.4.5 Novobiocine	28
2.5 Résistance aux antibiotiques	28
2.5.1 Définition de la résistance	28
2.5.2 Mécanismes de la résistance naturelle	29
2.5.3 Mécanismes de la résistance acquise	30
2.5.4 Support génétique de la résistance	32
2.5.5 Phénotypes de résistance des entérobactéries aux antibiotiques	34
2.5.6 Phénotypes de résistance de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aux Antibiotiques	37
2.5.7 Phénotypes de résistance chez <i>Staphylococcus aureus</i>	38
2.5.8 Phénotypes de résistance des streptocoques aux macrolides- lincosamides-streptogramines	39
2.6 Méthodes d'étude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques	39
2.6.1 Méthode de diffusion en gélose	40
2.6.2 Méthodes de dilution	40
2.6.3 Méthode E-test	41
3. Méthodologie	42
3.1 Lieu d'étude	42
3.2 Période d'étude	43
3.3 Type d'étude	43
3.4 Echantillonnage	43
3.5 Recueil des données	44
3.6 Prélèvements	44
3.7 Matériels	45
3.8 Méthodes	50

3.9 Etude statistique	59
4. Résultats	60
4.1 Caractéristiques socio-démographiques des patients	61
4.2 Résultats de la culture	67
4.3 Résultats de la culture en fonction des caractéristiques des patients	68
4.4 Sensibilité aux antibiotiques	71
4.5 Sensibilité des espèces bactériennes aux antibiotiques selon le mode d'admission des patients	76
4.6 Phénotypes de résistance aux antibiotiques	80
4.7 Répartition des phénotypes de résistance aux antibiotiques selon le mode d'admission des patients	84
5. Commentaires et discussions	87
6. Conclusion et recommandations	99
7. Références bibliographiques	101
8. Annexes	

INTRODUCTION

Les entérobactéries responsables d'infections nosocomiales ont acquis des résistances chromosomiques ou extra-chromosomiques qui sont en augmentation.

Elles sont depuis peu en milieu hospitalier résistantes à de nombreuses bêta-lactamines.

Malgré, la découverte de molécules originales ou modifiées susceptibles d'échapper aux mécanismes de résistance des bactéries polyrésistantes, on observe la progression des phénomènes de multi-résistance aux antibiotiques avec de nouveaux mécanismes de résistance [34].

JOLY et coll en 1998, ont rapporté que 70 à 80% des souches hospitalières d'*Acinetobacter* résistent aux fluoroquinolones [28].

Cette augmentation des résistances acquises compromet le traitement des infections graves chez l'Homme et entraîne des coûts considérables en raison d'une mortalité accrue, de maladies, de séjours hospitaliers prolongés et de traitement onéreux.

Il devient important de freiner l'émergence des souches multirésistantes par la surveillance de l'antibiorésistance et la consommation d'antibiotiques.

Il est nécessaire aussi d'évaluer régulièrement la sensibilité des bactéries pathogènes aux antibiotiques.

Objectifs

a-Objectif général

Etudier la sensibilité aux antibiotiques des souches bactériennes isolées en routine à l'Institut National de Recherche en Santé Publique.

b-Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence des espèces bactériennes isolées des différents prélèvements.
- Déterminer la sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques.
- Déterminer les phénotypes de résistance des bactéries aux antibiotiques.
- Etudier selon le mode d'admission des patients, la fréquence et la sensibilité des espèces bactériennes aux antibiotiques.

2. Généralités

2.1 Historique des antibiotiques [2, 17, 23, 42, 54]

C'est à la fin du XIX^e siècle qu'est mise en évidence l'existence de substances antibiotiques. Mais, les encyclopédies rapportent l'existence en Grèce, au Brésil, de recettes ancestrales de pattes moisies que l'on appliquait sur les plaies infectées.

Généralement quand on pense aux antibiotiques et à leur histoire, le premier nom qui vient à l'esprit est celui du britannique Alexander Fleming.

Roberts en 1874, puis Tyndall en 1876, Pasteur et Joubert en 1877, enfin Duchesne en 1897-1898, amorcent la découverte de Sir Alexander Fleming par leurs réflexions sur la question des produits susceptibles d'entraver la multiplication des germes comme les moisissures. Vers 1900, le bactériologiste Rudolf Von Emmerich isole une substance, la pyocyanase qui détruit in vitro les germes du cholera et de la diphtérie, mais qui se révèle toutefois inefficace dans le traitement de ces maladies. Au début du XX^e siècle, le médecin et chimiste Allemand Paul Ehrlich cherche à synthétiser des composés organiques sélectifs qui attaqueraient l'agent infectieux sans nuire à l'organisme hôte. Ses expériences aboutissent au développement en 1909 du Salvarsan, composé synthétique contenant de l'arsenic et qui fait preuve d'une action sélective contre les spirochètes responsables de la syphilis. Il est remplacé ensuite par la pénicilline, découverte en 1928 par Alexander Fleming. La pénicilline, le tout premier antibiotique, fut découverte un matin lorsque Fleming constata que sur l'une de ses cultures bactériennes, une souche de *Staphylococcus aureus* était envahie par une moisissure, *Penicillium notatum* [2].

La contamination d'une boîte de pétri, permit à Fleming d'observer que la bactérie ne poussait plus dans la zone où se développait la moisissure.

Il prouva par la suite que la pénicilline n'était pas nocive pour l'Homme et suggéra de l'utiliser comme antiseptique.

En 1935, l'Allemand Domagk montra qu'un colorant utilisé dans l'industrie des teintures, la sulfamidochrysoïdine (Prontosil® ou Rubiazol®) guérissait les souris infectées par des streptocoques.

Peu après, Trefouel, sa femme Nitti et Bonet à l'institut Pasteur de Paris, prouvent que l'agent actif est le para-aminobenzène sulfonamide. Ce dernier provient de la scission dans l'organisme par réduction et coupure de la molécule de parasulfamidochrysoïdine [23].

A partir de là, et pendant une quinzaine d'années, cette variété de médicaments sera employée contre les germes, rélégant du même coup à une seconde place les moisissures et d'autres produits susceptibles de posséder des capacités antibiotiques.

En 1939, René Dubos fit la découverte de la gramicidine et la Tyrocidine, isolées à partir de *Bacillus brevis*. La même année, Florey et Chain purifièrent la pénicilline G et, avec Abraham et Heatly, démontrent ses vertus comme médicament interne [54]. Le 12 février 1941, un policier d'Oxford atteint d'une infection bactérienne généralisée (septicémies), fut le premier miraculé de la pénicilline. Elle devint l'antibiotique le plus connu.

En 1940, Waksman découvrit l'actinomycine, puis en 1943 la streptomycine qui fut employée pour traiter les maladies contre lesquelles la pénicilline était inefficace, en particulier sur la tuberculose.

En 1945, en Sardaigne, Brotzu examinant l'eau dégoût, mit en évidence la présence d'un champignon : *Cephalosporium acremonium* dont le filtrat possédait des propriétés antibiotiques.

En 1947, le chloramphénicol fut isolé de *Streptomyces venezuelae*. Il est actuellement préparé exclusivement par synthèse [23].

Il faut dire que la généralisation de l'usage des antibiotiques dans les années cinquante a permis de diminuer fortement les taux de morbidité et mortalité dues aux bactéries. Cependant, au fil des ans les bactéries ont commencé à devenir plus ou moins résistantes à l'action des antibiotiques. Pour pallier l'émergence rapide de souches bactériennes résistantes, de nouvelles molécules comme la méticilline et l'oxacilline seront obtenues en 1960, la dicloxacilline en 1965 et la Fluocloxacilline en 1970. L'acide clavulanique sera obtenu à partir d'une souche de *Streptomyces clavuligerus* en 1976 [17].

Le sulbactam sera obtenu par hémisynthèse en 1978.

Des modifications des éléments de structure permettant l'obtention d'autres molécules intéressantes : nouveaux macrolides, nouvelles cyclines et en 1985 les fluoroquinolones.

Quelques 10.000 antibiotiques d'origine naturelle sont connus à ce jour dont environ 80% proviennent de bactéries et 20% de moisissures. Tous ne sont pas employés, les effets toxiques de certains d'entre eux empêchant leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire.

2.2. Définition d'un Antibiotique [2]

Un antibiotique est un dérivé produit par le métabolisme de microorganismes, possédant une activité antibactérienne à faible concentration et n'ayant pas de toxicité pour l'hôte.

Cette notion a été étendue aux molécules obtenues par hémisynthèse.

2.3. Notion de spectre [24]

Le spectre est la liste des bactéries sur lesquelles l'antibiotique est actif. Il est dit large lorsque l'antibiotique agit à la fois sur des bactéries à Gram positif et négatif et étroit lorsqu'il n'est actif que sur l'un de ces deux types de bactéries. Les autres bactéries sont dites résistantes.

2.4. Classification des antibiotiques [2, 23]

Les antibiotiques peuvent être classés suivant leur origine, leur structure chimique de base, leur mécanisme d'action, leur spectre d'activité et leurs propriétés pharmacologiques.

Les antibiotiques ayant une parenté structurale, un mécanisme d'action semblable et un même spectre d'activité, se classent dans une même famille au sein de laquelle peuvent exister des groupes ou sous-groupes.

Cependant, les antibiotiques d'une même famille peuvent se différencier par leur spectre d'activité. Les antibiotiques d'un même groupe ou d'un même sous-groupe diffèrent uniquement par leurs propriétés pharmacologiques.

Néanmoins, il existe des antibiotiques orphelins : Acide fusidique, Fosfomycine, Novobiocine.

2.4.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

[2, 5, 12, 17, 18, 23, 24]

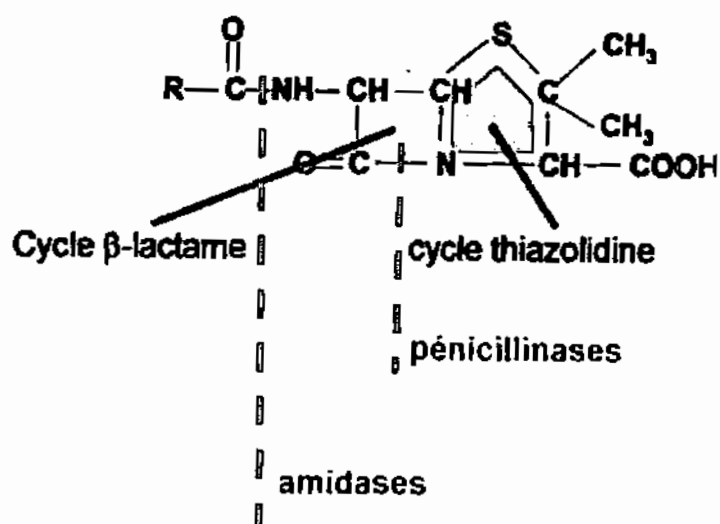
Il s'agit des β -lactamines, des Glycopeptides, de la Bacitracine et de la Fosfomycine.

2.4.1.1 Les β -lactamines

Ce sont des antibiotiques qui agissent sur la synthèse du peptidoglycane.

Leur structure est le cycle β -lactame. On distingue trois groupes d'antibiotiques dans cette famille : les Pénicillines, les Céphalosporines et les Monobactames.

- La structure des pénicillines comporte la fusion du cycle Thiazolidine et le cycle β -lactame
- Les céphalosporines ont le cycle insaturé Dihydrothiazine accolé au cycle β -lactame.
- Le cycle Azetidione seul constitue le groupe des monobactames.



Mécanisme d'action

Les β -lactamines inhibent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane.

Les cibles des β -lactamines sont des protéines présentes sur la surface externe de la membrane cytoplasmique et dénommées PLP (Protéines Liant la Pénicilline) ou PBP (Pénicilline Binding Protein).

Le nombre et la nature des PLP varient selon les espèces bactériennes.

Ces protéines sont des enzymes catalysant les liaisons entre chaînes peptidiques dans la paroi ou assurant le remaniement de ces chaînes. Les PLP essentielles sont capables de réactions de transpeptidation et de transglycosylation.

Les β -lactamines ont généralement un effet bactéricide mais celui-ci n'est pas dû à la seule fragilisation du peptidoglycane.

Deux modèles principaux ont été proposés pour expliquer l'effet bactéricide :

- Chez *Streptococcus pneumoniae*, on a montré que les β -lactamines semblent activer des enzymes autolytiques (muréine-hydrolases).

Les muréine-hydrolases sont nécessaires aux remaniements du peptidoglycane rendus obligatoires par la croissance et la diminution bactérienne.

Dans un autre modèle proposé il n'y aurait pas d'activation mais leur fonctionnement normal suffirait à expliquer la lyse bactérienne, car il se surajoute à une inhibition de la synthèse du peptidoglycane. Ces différents modes d'action expliquent que les β -lactamines ne sont actives que sur des bactéries en croissance et qui synthétisent du peptidoglycane.

2.4.1.1.1 Groupe des Pénicillines [2, 23, 24]

On distingue trois sous-groupes que sont : les Penams, les Thiopenems et les Carbapenems.

*** Pénicilline G**

Son spectre est étroit. Elle est active sur les bactéries à Gram positif et sur les cocci à Gram négatif.

Elle est inactivée par la pénicillinase élaborée par certains staphylocoques (c'est une β - lactamase).

Elle est également inactivée par l'acidité gastrique, ce qui empêche son administration par voie orale.

Par voie IM, la concentration sanguine est atteinte en 15 à 30 minutes, puis diminue rapidement, obligeant à des injections répétées toutes les 4 heures.

La Pénicilline G diffuse dans le sang, les tissus mais de façon non totale et inégale. Elle pénètre difficilement dans les tissus osseux et nerveux.

Elle passe très mal dans le liquide céphalo-rachidien. Elle est éliminée sous forme active dans les urines.

Les formes dites "retard" sont :

- Procaine-Pénicilline (Bipénicilline®)
- Benzathine-Pénicilline (Extencilline®)

Les formes orales sont :

- Pénicilline V ou phenoxyéthyl pénicilline (Oracilline®, Oспен®, Starpen®)

*** Pénicillines du groupe M [2, 5]**

Ce sont des pénicillines antistaphylococciques.

Leur spectre est celui de la pénicilline G.

Ces produits ne sont pas détruits par la pénicillinase staphylococcique, d'où leur indication dans les infections à staphylocoques producteurs de pénicillinase.

Ces Pénicillines sont absorbées par voies orale et injectable.

Elles diffusent rapidement dans la plupart des tissus de l'organisme.

Leur élimination se fait par voie urinaire.

Les différentes molécules sont :

- Mécicilline (non commercialisé)
- Oxacilline (Bristopen®, Oxacilline®)
- Cloxacilline (Orbénine®, Cloxypen®)
- Dicloxacilline
- Fluocloxacilline (Floxapen®)

*** Pénicillines du Groupe A [5, 17]**

Leur spectre est celui de la pénicilline G, mais élargi à certains bacilles à Gram négatif comme *Haemophilus* et entérobactéries (*Escherichia coli*, *Proteus* indole négatif, *Salmonella*, *Shigella*).

Elles diffusent dans la plupart des tissus et milieux biologiques.

L'Ampicilline et l'Amoxicilline sont bien absorbées après leur administration par voie orale. Leur élimination se fait sous forme active dans les urines et la

bile. La métampicilline a une élimination biliaire prédominante à condition d'être administrée par voie parentérale.

Les différentes molécules sont :

- Ampicilline (Totapen®)
- Amoxicilline (Agram®, Bristamox®, Clamoxyl®, Flémoxine®, Gramidil®, Hiconcil®)
- Bacampicilline (Bacampicine®, Penglobe®)
- Métampicilline (Suvipen®)
- Pivampicilline (Pro Amp®)

*** Carboxypénicillines et Uréidopénicillines [5, 17]**

Elles ont une action étendue aux bacilles à Gram négatif en particulier sur le *Pseudomonas aeruginosa* et sur certaines souches productrices de céphalosporinases (*Proteus*).

Elles sont inactivées par les pénicillinases, y compris celles du staphylocoque.

Elles sont administrées par voie parentérale.

Les différentes molécules sont :

- Carboxypénicillines
 - Carbénicilline (Pyopen®)
 - Ticarcilline (Ticarpen®)
- Uréidopénicillines
 - Azlocilline (securoopen®)
 - Mezlocilline (Baypen®)
 - Pipéracilline (Pipérilline®)

*** Amidino- pénicillines [18]**

Leur spectre est limité aux bacilles à Gram négatif (Entérobactéries).

L'administration se fait par voie orale.

Une seule molécule est utilisée en thérapeutique.

- Pivmécillinam (Selexid®)

*** Penams inhibiteurs des β -lactamases [23]**

Ils sont inactifs sur les bactéries, mais inhibent les β -lactamases. Par contre, ils n'inhibent qu'un faible nombre de céphalosporinases.

Les différentes molécules sont :

- Oxapenam : Acide clavulanique
 - Amoxicilline +Acide clavulanique : Augmentin®
 - Ticarcilline +Acide clavulanique : Claventin®
- Pénicilline-Sulfones : Sulbactam et Tazobactam
 - Amoxicilline +Sulbactam : Unacim®
 - Pipéracilline +Tazobactam :Tazocilline®

* Carbapenems [18]

Leur spectre est large.

Ils ont une grande stabilité vis-à-vis de diverses β -lactamases.

Imipenème est la pénicilline la plus active.

Elle est utilisée uniquement par voies IM et IV.

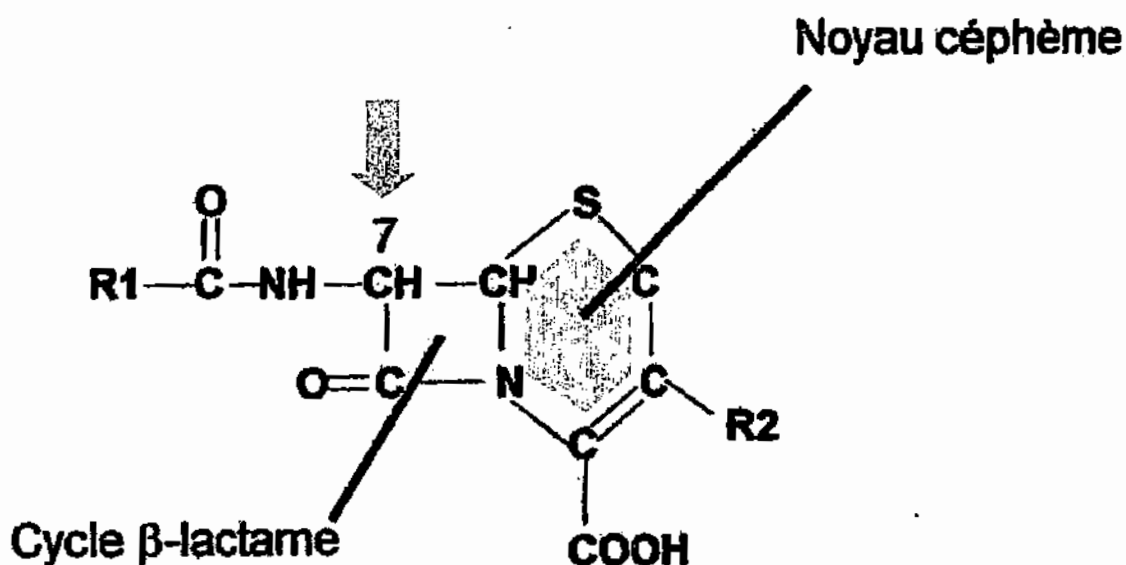
Son nom commercial est Tiénam®.

2.4.1.1.2 Céphems et Oxacéphems [2, 5, 12]

2.4.1.1.2.1 Céphems ou Céphalosporines

Ce sont les dérivés de l'acide amino-7-céphalosporanique.

Par rapport aux pénicillines, elles ont une stabilité accrue à l'égard des bêta-lactamases.



Spectre d'activité

Les céphalosporines ont un spectre large.

Il englobe le staphylocoque doré et les bacilles à Gram négatif.

Les céphalosporines sont inactives sur *Listeria monocytogenes*, les Entérocoques et les *Acinetobacter*.

Pharmacocinétique

Elles sont administrées par voies orale et injectable.

Elles ont une distribution comparable à celle de la pénicilline G.

Les céphalosporines de troisième génération ont une diffusion à concentration efficace dans la plus part des tissus, notamment le LCR et la bile.

Elles ont une demi-vie très variable. Elle est comprise entre 1-2 heures pour céfotaxime, cefménoxime, ceftazidime ; 2-3 heures pour céfopérazone, céfotetan, céfixime et elle est supérieure à 8 heures pour ceftriaxone. Leur élimination se fait par voie urinaire sous forme active.

Classification

Elles sont classées en trois catégories, selon leur spectre et surtout leur comportement vis-à-vis des céphalosporinases.

***Céphalosporines de première génération**

Elles résistent aux pénicillinases et sont détruites par les céphalosporinases. Elles sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Les différentes molécules inactives par voie orale sont :

- Céfalotine (Keflin, Céfalotine)
- Céfacetrile (Celospor®)
- Céfapyrine (Céfaloject®)
- Céfazoline (Céfacidal®,Kefzol®,Céfazoline®)

Les différentes molécules actives par voie orale sont :

- Céfradine (Escacef®,Velocef®)
- Céfalexine (Céporixine®,Kéforal®,Céfacet®)
- Céfadroxil (Oracéfal®)
- Céfaclor (Alfatil®)
- Céfatrizine (Céfaperos®)

*** Céphalosporines de deuxième génération**

Elles résistent relativement à certaines céphalosporinases. Elles sont inactives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Les molécules inactives par voie orale sont :

- Céfamandole (Kéfandol®)
- Céfuroxime (Curoxime®)
- Céfotiam (Pansporine®,Taketiam®,Texodil®)
- Céfoxitine (Mefoxin®)
- Cefotetan (Apacef®)

Les molécules actives par voie orale:

- Céfuroxime Axétil (Zinnat®,Cépazine®)

*** Céphalosporines de troisième génération**

Elles ont une résistance accrue à l'inactivation par les céphalosporinases. Certaines sont actives sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Les molécules inactives par voie orale :

- Céfotaxime (Claforan®)
- Ceftriaxone (Rocephine®, Mespurin®)
- Cefsulodine (Pyocéfal®)
- Céfopérazone (Céfobis®)

- Ceftazidime (Fortum®)
- Cefmenoxime (Cemix®)
- Céftizoxime (Cefizox®)

Les molécules actives par voie orale :

- Céfixime (Oroken®)

2.4.1.1.2.2 Oxacéphems

Leur spectre est identique à celui des céphalosporines de troisième génération. Un seul produit de synthèse est disponible. C'est le Latamoxef commercialisé sous le nom de Moxalactam. Il est inactif par voie orale. Sa demi-vie varie entre 2 à 3 heures.

2.4.1.1.3 Monobactames [5]

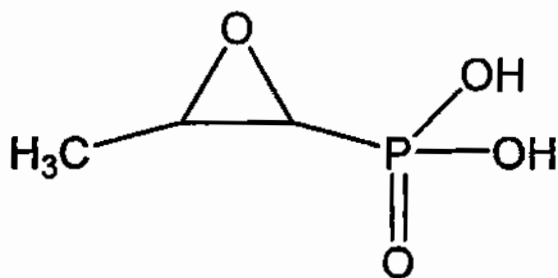
Ils sont actifs uniquement sur les bacilles à Gram négatif, y compris *Pseudomonas aeruginosa*.

Une seule molécule est utilisée en thérapeutique :

- Aztréonam (Azactam®)

2.4.1.2 Fosfomycine [2, 5, 24]

C'est un antibiotique naturel produit par *Streptomyces fradiae* (champignon). Sa structure est l'acide l-cis 1-2-époxypropyl phosphorique.



Fosfomycine

Mécanisme d'action

La Fosfomycine inhibe la conversion de l'UDP-N-acétylglucosamine en acide UDP-N-acétylmuramique, en se liant par une liaison covalente à un résidu cystéine de la pyruvyl-transférase.

Spectre

Le spectre est large et comprend :

- Les staphylocoques méti-S et méti-R et les streptocoques ;
- Les entérobactéries, *Haemophilus* et *Pseudomonas*.

Pharmacocinétique

Elle est faiblement absorbée par voie digestive.

La fosfomycine a une bonne diffusion tissulaire. Elle n'est pas métabolisée et est éliminée à plus de 85% en 12 heures sous forme inchangée dans les urines.

La fosfomycine est toujours utilisée en association à d'autres antibiotiques pour éviter l'apparition des mutants.

Elle est commercialisée sous les noms suivants :

-Fosfocine®

-Uridoz®

-Monuril®

2.4.1.3 Glycopeptides [17, 18, 24]

Ces molécules comportent une fonction glucide associée à des acides aminés.

Spectre

Leur spectre est étroit, limité aux bactéries à Gram positif et principalement les staphylocoques, les entérocoques et les streptocoques.

Mécanisme d'action

Les glycopeptides se fixent sur le dipeptide terminal D-Alanyl-D-Alanine du disaccharide pentapeptide empêchant, l'action des transglycosylases.

Pharmacocinétique

Ces produits ne sont pas absorbés par voie digestive.

La vancomycine est administrée par voie veineuse lente. Sa diffusion dans les séreuses est intéressante, sauf le LCR.

La teicoplanine a une longue demi-vie (70-100 heures) autorisant une seule administration quotidienne.

Les différentes molécules sont :

-Vancomycine (Vancocine®)

-Teicoplanine (Targocid®)

2.4.1.4 Bacitracine [5, 24]

C'est un polypeptide naturel isolé des *Bacillus*. La bacitracine forme un complexe irréversible avec l'undécaprénylpyrophosphate et inhibe sa déphosphorylation. Cette fixation sur le lipide transporteur qui est un constituant de la membrane cytoplasmique pourrait être à l'origine de lésions membranaires.

Elle est active uniquement sur les bactéries à Gram positif.

Sa toxicité interdit son utilisation par voie générale.

Elle est utilisée sous forme de pommades, de collyres et de pastilles.

2.4.2 Antibiotiques inhibant la membrane d'enveloppe de la cellule bactérienne [17, 24, 38]

Ce sont les polymyxines (polymyxines B et E) et la tyrothricine.

Ces antibiotiques appartiennent à la classe des polypeptides cycliques.

Ils sont constitués d'un polypeptide cyclique et d'un acide gras.

Les polymyxines sont extraites de *Bacillus polymyxa*.

On distingue cinq types de polymyxines (polymyxines A, B, C, D, E). Les polymyxines A, D, C sont trop toxiques, c'est pour cette raison que seules les polymyxines B, et E sont utilisées.

Mécanisme d'action

Ces antibiotiques se fixent sur les phospholipides des membranes externe et cytoplasmique. Ces dernières ne peuvent plus se remanier, se déforment et deviennent perméables. Cette perméabilité des membranes entraîne une sortie des constituants intracellulaires d'où l'effet bactéricide.

Spectre

Les polymyxines sont actives sur les bacilles à Gram négatif à l'exception des *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* et les *Bacteroides*.

La tyrothricine à un spectre étroit et concerne les bactéries à Gram positif.

Pharmacocinétique

Les polymyxines sont administrées par voie injectable.

La toxicité de la tyrothricine empêche son utilisation par voie générale.

Elle est utilisée uniquement dans les traitements locaux.

Ces antibiotiques sont éliminés sous forme active dans les urines par filtration glomérulaire. Leur demi-vie sérique est de trois heures et leur diffusion dans l'organisme est médiocre.

Les différentes molécules sont :

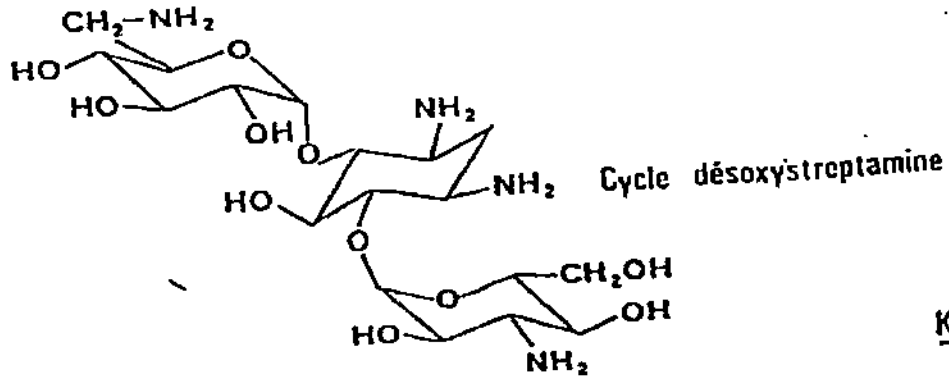
- Polymyxines : Deux molécules sont utilisées en thérapeutique.
 - Colistine (Colimycine®)
 - Polymyxine B
- Tyrothricine (association de la gramicidine et la tyrocidine)

2.4.3 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des protéines [2, 5, 17, 18, 20, 23, 24, 38]

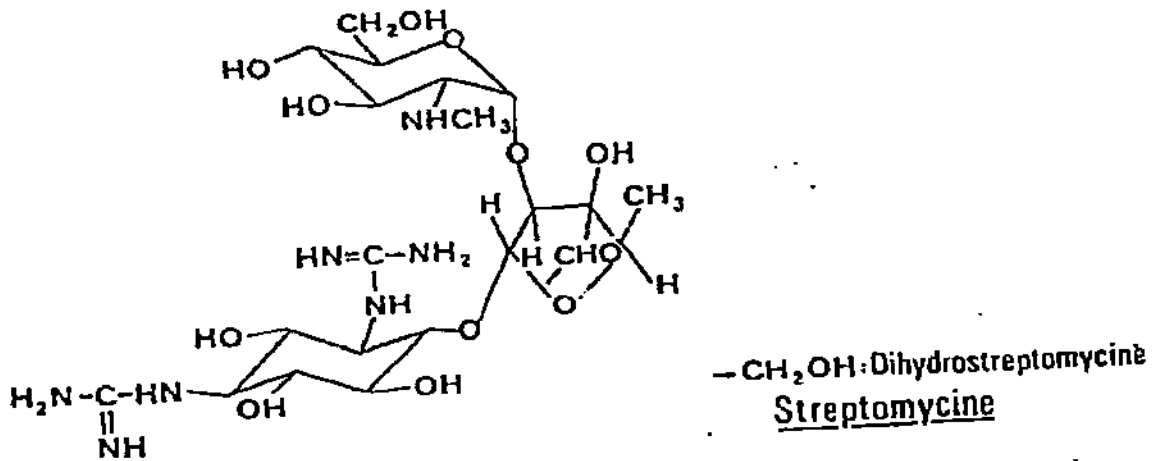
Il s'agit des aminosides, des tétracyclines, des phénicolés et des MLS (macrolides, lincosamides, streptogramines)

2.4.3.1 Aminosides [2, 24, 38]

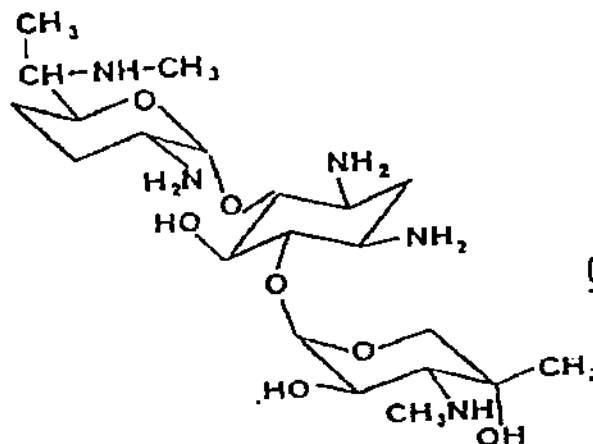
Ils sont constitués par une amine de nature cyclanique, des oses et des aminoacides.



Kanamycine (A)



Streptomycine



Gentamicine (C_1)

Spectre

Leur spectre est large. Il concerne les bacilles et les cocci à Gram positif (streptocoques fréquemment résistants), les cocci et bacilles à Gram négatif et les mycobactéries.

Toutes les bactéries anaérobies sont résistantes.

Mécanisme d'action

Ces antibiotiques agissent sur de nombreux métabolismes cellulaires, dont la synthèse des protéines au niveau des ribosomes. Ils pénètrent dans le cytoplasme par un mécanisme actif nécessitant de l'énergie (système de transporteurs d'électrons et ATP).

Cette entrée par processus actif n'existe pas chez les bactéries anaérobies.

Les aminosides sont des inhibiteurs de la traduction.

Ils provoquent des erreurs de lecture du message porté par l'ARN messager.

Ceci est dû à une fixation irréversible sur le ribosome 30S (sur la protéine S12 pour la streptomycine).

Des effets dus à l'accumulation de protéines non exportées à travers la membrane cytoplasmique, expliquent l'effet bactéricide.

Pharmacocinétique.

Leur absorption est pratiquement nulle après une administration par voie orale.

Après une injection intramusculaire, le taux sérique maximal est obtenu en une heure. La diffusion dans l'organisme est médiocre : pas d'élimination biliaire, pas de passage dans le LCR ou simplement à l'état de traces en cas de méningites. Leur demi-vie sérique est de 2 heures 30 minutes.

L'élimination se fait par voie urinaire sous forme active.

Toxicité

Leur toxicité est principalement auditive et rénale.

Les principaux produits sont :

- Les aminosides administrables par voie générale sont :
 - Streptomycine
 - Dihydrostreptomycine
 - Kanamycine (Kanamycine®)
 - Gentamicine (Gentamicine®, Gentalline®)
 - Trobramycine (Nebcine®)
 - Dibékacine (Débékacyl®, Icacine®)
 - Amikacine (Amiklin®)
 - Sisomicine (Sisolline®)
 - Nétilmicine (Netromycine®)
- Les Aminosides administrables par voie locale sont :
 - Néomycine (Néomycine®)

- Paromomycine (Humatin®)
- Framycétine (Sobramycine®)

- Aminocyclitols

Leur structure est proche des aminosides.

Ils sont limités au traitement de la blennorragie gonococcique.

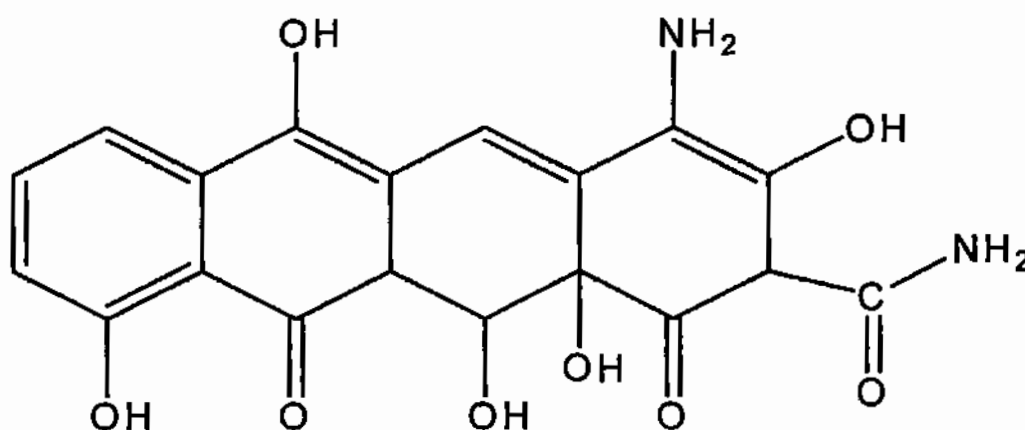
- Spectinomycine (Trobicine®)

2.4.3.2 Tétracyclines [5, 20, 24, 38]

Leur noyau est celui du naphtacène, qui comporte quatre cycles, d'où le nom de cette classe.

Toutes les tétracyclines portent un reste carboxamide et diffèrent entre elles par la nature des radicaux.

Tétracycline



Spectre

Leur spectre est large et comprend :

- Les cocci à Gram positif et négatif ;
- Les bacilles à Gram positif aérobies et anaérobies ;
- Les bacilles à Gram négatif en particulier les *Brucella*, mais le *Proteus* et le pyocyanique y sont très peu sensibles ;
- Les spirochètes, les rickettsies, les actinomycètes, les *Chlamydia* et *Mycoplasma* ;
- Certains protozoaires (*Trichomonas* et Amibe) et helminthes (*Oxyure*).

Mécanisme d'action

Les tétracyclines se fixent sur les ribosomes au niveau du site A par liaison avec les protéines de la sous-unité 30S. Cette fixation inhibe celle de l'aminoacyl-ARNt et bloque l'étape de reconnaissance de la phase d'élongation de la chaîne peptidique.

Pharmacocinétique

Toutes les tétracyclines sont convenablement absorbées par le tube digestif. Cette absorption se fait essentiellement dans l'estomac, le duodénum et l'iléon. Elle est nulle par voie rectale.

Leur diffusion est bonne dans le cerveau, la salive, le liquide synovial, la plèvre et la prostate. Le passage intrarachidien est faible.

L'excrétion des tétracyclines se fait par deux voies : digestive et urinaire.

La voie digestive est la principale voie d'élimination sous forme active des tétracyclines.

Toxicité

Les tétracyclines peuvent provoquer une toxicité neurologique, rénale et digestive.

Classification

Elles peuvent être divisées en deux groupes :

*** Tétracyclines classiques**

- Tétracycline chlorhydrate (Hexacycline®, Tétracycline®)
- Chlortétracycline (Auréomycine®)
- Lymécycline (Tetralysal®)
- Métacycline (Lysocline®)
- Déméclocycline (Ledermycine®, Mexocine®)
- Déméthylchlortétracycline
- Rolitétracycline (Transcycline®)
- Méthylène cycline (Randomycine®)

*** Tétracyclines nouvelles**

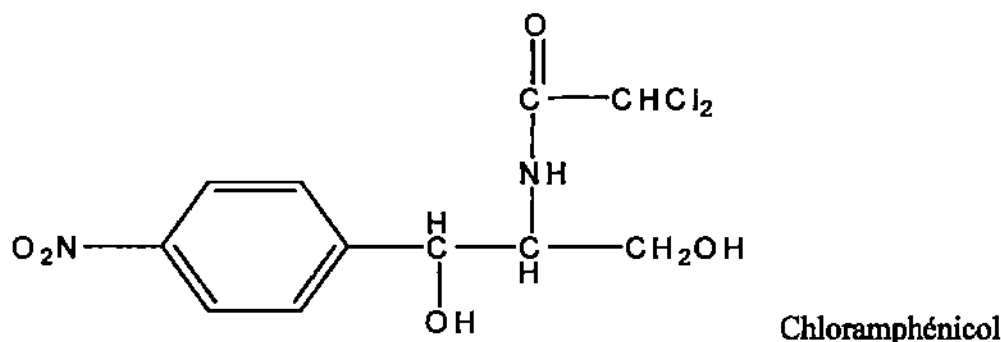
- Doxycycline (Doxy 400®, Doxy200®, vibramycine®)
- Minocycline (Minocine®, Mestacine®)

2.4.3.3 Phénicolés [5, 17, 23, 38]

Il s'agit du chloramphénicol et du thiamphénicol

Le chloramphénicol se caractérise par la présence d'un groupe $-\text{NO}_2$ sur un cycle benzénique en para d'une chaîne à trois atomes de carbones, dont la configuration stéréochimique est capitale pour l'activité antibiotique.

Le groupe $-\text{NO}_2$ est remplacé par CH_3-SO_2- dans le thiamphénicol.



Spectre

Ils sont actifs sur l'ensemble des cocci à Gram positif (staphylocoques, même pénicillino-résistants, streptocoques, entérocoques et pneumocoques), les cocci à Gram négatif (méningocoques et gonocoques), les bacilles à Gram négatif (salmonelles), le bacille du charbon, les rickettsies et les chlamydiales.

Mécanisme d'action

Les phénicolés se fixent sur le ribosome au niveau du site aminoacyl. Ils inhibent l'élongation de la chaîne peptidique et ceci arrête le mouvement des ribosomes le long de l'ARN messager.

Dans le seul cas d'*Haemophilus influenzae*, le chloramphénicol est bactéricide par un mécanisme encore inconnu.

En dehors de ce cas, les phénicolés sont bactériostatiques.

Le chloramphénicol peut interférer avec la synthèse des protéines dans les mitochondries, ce qui pourrait expliquer certains de ses effets toxiques hématologiques.

Pharmacocinétique

Le chloramphénicol et le thiamphénicol sont administrés par voies orale et parentérale. Ils diffusent très bien dans tous les tissus.

Dans la lymphe, la concentration peut être supérieure à celle du sang, ce qui en fait des antibiotiques sélectifs des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes.

L'inflammation méningée facilite le passage du chloramphénicol.

L'élimination du chloramphénicol est essentiellement urinaire, mais sous forme inactive. Quand au thiamphénicol, il est éliminé pour plus du tiers sous forme active.

Toxicité

Le chloramphénicol peut provoquer deux sortes d'accidents sanguins :

L'un est une anémie sévère.

L'autre est une aplasie rare de la moelle osseuse et leucopénie.

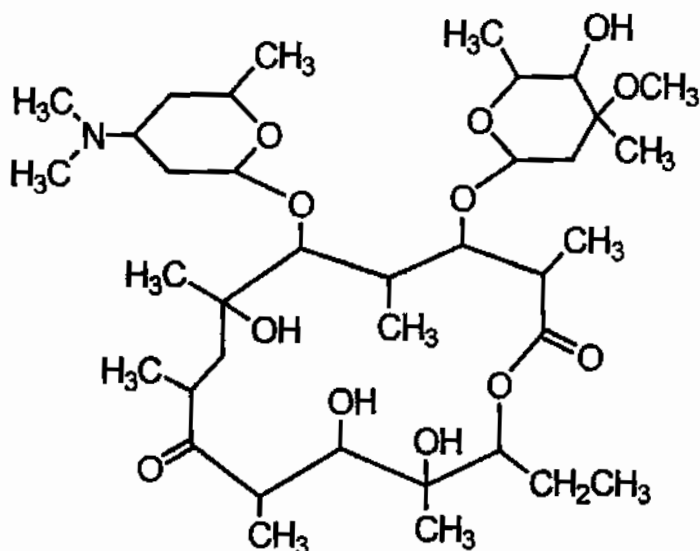
-Chloramphénicol (Tifomycine®)

-Thiamphénicol (Thiophénicol®, Fluimucil®)

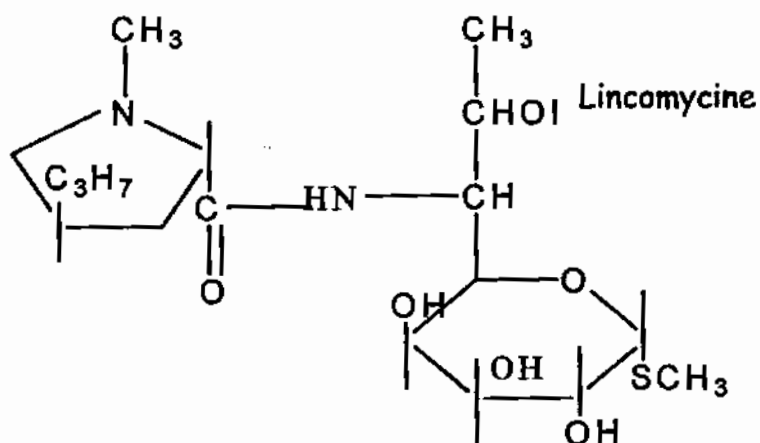
2.4.3.4 Macrolides et apparentés [5, 17, 18, 14, 38]

Ce sont des antibiotiques naturels, élaborés par les champignons du genre *Streptomyces*.

Les macrolides sont des molécules lipophiles qui possèdent un noyau lactonique central, composé de douze à seize atomes de carbones avec peu ou pas de double liaison et pas d'atome d'azote endocyclique ; un ou plusieurs sucres aminés ou neutres sont fixés sur le noyau lactonique.



Erythromycine



Lincomycine

Ils sont répartis en trois groupes.

Ce sont les macrolides vrais, les lincosamides et streptogramines.

Ils sont apparentés par leur spectre d'activité, leurs mécanismes d'action et de résistance.

Spectre

Leur spectre concerne :

- Les cocci à Gram positif (streptocoque, pneumocoque, staphylocoque doré) ;

- Les bacilles à Gram positif (corynébactéries, clostridies) ;
 - Les cocci à Gram négatif (méningocoque, gonocoque) ;
 - Les bacilles à Gram négatif (*Pasteurella*, *Campylobacter*, *Bacteroides*, *Legionella*) ;
 - Les mycobactéries, les *Chlamydia* et *Mycoplasma*.
- Par contre les *Haemophilus* et les entérobactéries sont peu sensibles.

Mécanisme d'action

Les macrolides vrais se fixent sur la sous-unité 50S, notamment au niveau de l'ARN ribosomal 23S.

Ils inhibent l'élongation du peptide en cours de synthèse par blocage des étapes de transfert peptidique ou de translocation.

Les lincosamides semblent surtout inhiber la formation des liaisons peptidiques. Leur site de fixation sur la sous-unité 50S semble identique à celui des macrolides vrais et elles sont capables de déplacer ces derniers.

Les streptogramines ou synergistines sont formées de deux composants macrocycliques A et B, agissant en synergie.

Chacun des composants, pris isolément entraîne une bactériostase par blocage réversible de la synthèse protéique.

Le mélange des deux composants inhibe la croissance à des concentrations plus faibles et entraîne une bactéricidie par blocage irréversible des synthèses protéiques.

Pharmacocinétique

Les macrolides et apparentés sont administrés généralement par voie orale.

Il existe quelques préparations injectables.

Ils ont une distribution extracellulaire et intracellulaire sauf les méninges.

Leur élimination est mixte (digestive et urinaire).

Toxicité

Leur toxicité est essentiellement digestive et hépatique

Les principaux produits sont :

* Macrolides de première génération

- Erythromycine (Ery®, Erythrocline®, Erycocci®)
- Oléandomycine
- Spiramycine (Rovamycine®)
- Midécamycine (Midécacine®)
- Josamycine (Josacine®)

* Macrolides de deuxième génération

- Roxithromycine (Claramide®, Rulid®)
- Clarithromycine (Zeclair®, Naxy®)
- Azithromycine (Zithromax®)
- Dirithromycine (Dynabac®)

* Lincosamides

- Lincomycine (Lincocine®)
- Clindamycine (Dalacine®)

* Synergistines

- Pristinamycine (Pyostacine 500®)
- Virginiamycine (Staphylocine®)

2.4.3.5 Acide fusidique [5, 24]

L'acide fusidique est un antibiotique de nature stérolique et hydrophobe.

Il est actif uniquement sur les bactéries à Gram positif, notamment les staphylocoques.

Mécanisme d'action

En se liant au site aminoacyl, l'acide fusidique bloque l'adjonction d'un nouvel acide aminé dans la chaîne peptidique en formation.

Cet antibiotique est souvent utilisé en association avec les pénicillines et les aminosides à cause de la sélection rapide de souches résistantes.

2.4.4 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

[2, 5, 20, 23, 24, 38]

Ce sont les Quinolones, les Rifamycines, les Nitrofuranes, les 5 Nitroimidazolés et les sulfamides et association.

2.4.4.1 Quinolones [2, 24, 38]

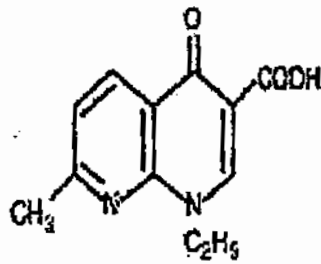
Ce sont des agents antibactériens de synthèse, dérivés de l'acide alkyl-1-oxo-4-dihydro-1-4quinoléine-3-carboxylique.

On distingue les quinolones de première génération (anciens produits) et les quinolones de deuxième génération (nouveaux produits ou fluoroquinolones).

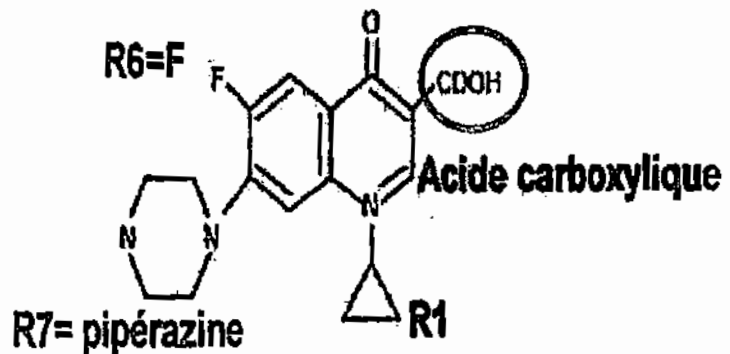
Les nouvelles quinolones sont caractérisées par l'introduction d'un atome de fluor en position 6 ; cette modification chimique entraîne un élargissement du spectre antibactérien et son renforcement. L'adjonction en position 7 d'un groupement pipérazine a permis d'élargir le spectre et renforcer l'activité des quinolones sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Une série de 6-fluoro-7-piperaziny-4-quinolones a été ainsi développée, comprenant ciprofloxacine, enoxacine, norfloxacine, ofloxacine et péfloxacine.

**« L'ancêtre », l'acide nalidixique
(sans fluore)**



**La ciprofloxacine
la fluoroquinolone la plus utilisée**



Mécanismes d'action

Les quinolones entraînent une inhibition rapide de la synthèse de l'ADN par action sur les topo-isomérases bactériennes (essentiellement topo-isomérases II ou ADN gyrases).

L'arrêt de l'activité de ces enzymes bloque tout changement de conformation de l'ADN et toute synthèse d'ADN.

Cet effet est bactéricide.

Pharmacocinétique

• **Quinolones classiques**

La résorption par voie digestive est rapide et complète, l'excrétion est urinaire, sous forme active, à concentration élevée (100 à 500µg/ml avec doses usuelles). La demi-vie est 8 heures, prolongée en cas d'insuffisance rénale. La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

• **Fluoroquinolones**

L'excellente diffusion dans l'organisme de ces molécules permet leur utilisation dans les infections graves généralisées.

Les taux bronchiques, prostatiques, cardiaques, osseux, méningés sont à fait remarquables. La biodisponibilité est en général très bonne mais varie selon les molécules de 45 à 100%.

Toxicité

Elles ont une toxicité auditive et entraînent des troubles de croissance chez l'enfant.

Classification

- **Quinolones de première génération.**

Leur spectre est limité aux bacilles à Gram négatif à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa*.

Chez l'Homme, elles sont utilisées uniquement dans le traitement des infections urinaires.

Les principaux produits sont :

- Acide nalidixique (Negram®)
- Acide piromidique (Purim®)
- Acide oxolinique (Urotrate®)
- Acide pipémidique (Pipram®)
- Fluméquine (Apurone®)

- **Quinolones de deuxième génération.**

Leur spectre est élargi au *Pseudomonas*, à l'*Acinetobacter* et aux bactéries à gram positif, notamment les staphylocoques.

Elles sont actives aussi sur les cocci à Gram négatif, les *Legionella* et *Haemophilus*.

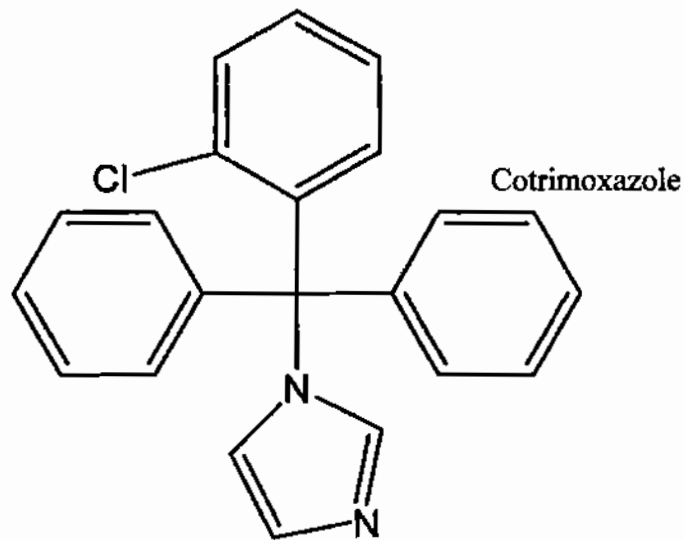
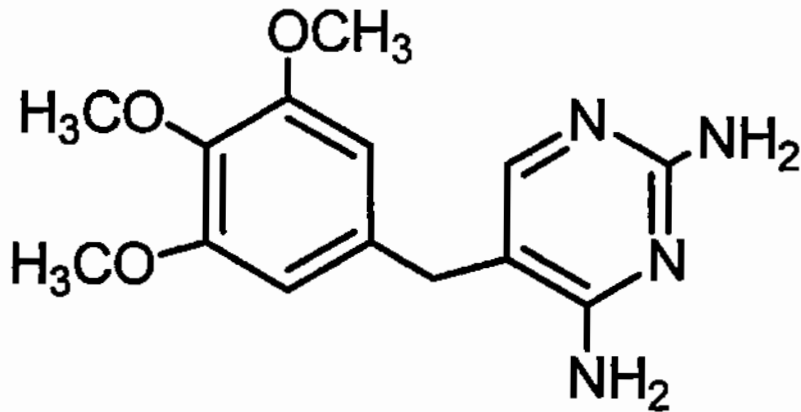
Les différents produits sont :

- Péfloxacin (Péflacine®)
- Norfloxacin (Noroxine®)
- Ofloxacin (Oflocet®)
- Ciprofloxacin (Enoxor®, Ciflox®)
- Sparfloxacin (Zagram®)
- Levofloxacin (Tavanic®)
- Moxifloxacin (Izilox®)
- Rosoxacin (Eracine®)

2.4.4.2 Sulfamides et association [2, 5, 38]

Leur structure de base est le Para-aminobenzène sulfamide dans lequel les radicaux fixés sur la fonction amine modifient les propriétés physico-chimiques et la pharmacocinétique de la molécule.

Triméthoprime



Spectre

Le spectre concerne :

- Les cocci à Gram positif (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque) ;
- Les bacilles à Gram positif (Corynébactéries) ;
- Les bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, Vibrions) et d'autres germes comme *Nocardia*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis* et *Chlamydia*.

Mécanisme d'action

Ils agissent par inhibition de la dihydroptéroate synthétase. Ce qui aboutit à l'inhibition de la synthèse de l'acide hydrofolique.

Pharmacocinétique

Leur résorption est rapide après administration per os, en particulier au niveau de l'intestin grêle, plus lente mais plus complète si les sulfamides sont pris avec les aliments.

Les sulfamides diffusent très bien dans tous les tissus.

Leur concentration dans le liquide céphalo-rachidien est la même que dans le plasma, ce qui explique leur grande efficacité dans les méningites. Leur élimination est urinaire.

Les différents produits sont :

*Sulfamides pour infections générales

- Sulfadiazine (Adiazine®)
- Sulfamoxole (Justamil®)
- Sulfaméthoxypyridazine (Sultirène®)
- Sulfanilamide

*Sulfamides des infections urinaires

- Sulfaméthizole (Rufol®)
- Sulfaméthoxazole (Gantanol®)

*Sulfamides des infections digestives

- Sulfaguanidine (Ganidan® ,Entericine®)
- Sulfadoxine (Fanasil®)
- Succinyl sulfathiazol
- Salazosulfapyridine (Salazopyrine®)

* **Diaminopyrimidines:** Triméthoprime

Le triméthoprime agit en inhibant l'action de la dihydrofolate réductase.

Leur action est généralement bactériostatique.

Certaines bactéries sont naturellement résistantes (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus faecalis*, *Treponema*, *Mycobacterium*).

L'association sulfamide-triméthoprime est souvent synergique et bactéricide, si la souche est sensible aux deux molécules.

Associations

Triméthoprime +Sulfaméthoxazole (Bactrim®,Eusaprim®,Cotrimoxazole®).

Triméthoprime +Sulfamétrole (Quam®)

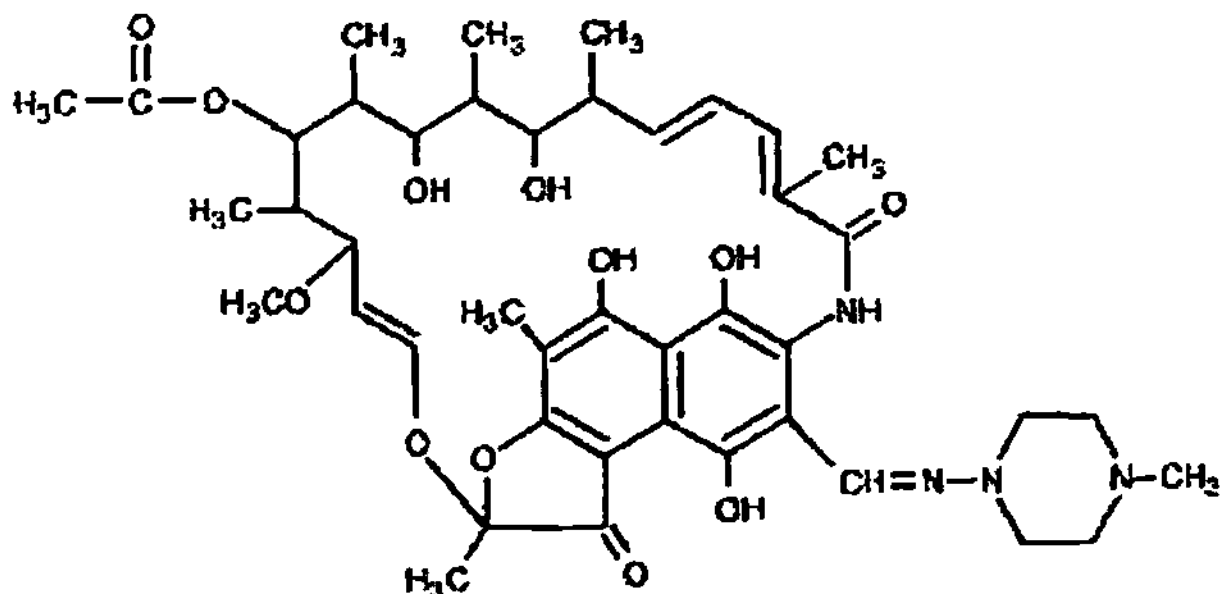
Triméthoprime + Sulfamoxole (Supristol®)

Triméthoprime + Sulfadiazine (Antrima®)

2.4.4.3 Rifamycines [20, 24, 38]

Elles dérivent de la rifamycine B par réduction .Cette dernière est élaborée par *Streptomyces mediterranei*. Elles ont un effet antistaphylococcique précieux.

Rifampicine



Spectre

Il est large et comprend les mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*), les cocci à Gram positif et négatif, les bacilles à Gram positif et divers bacilles à Gram négatif (*Brucella*).

Deux produits sont utilisés en thérapeutique :

- Rifamycine SV (Rifocine®)
- Rifampicine (Rifadine®, Rimactan®)

Pharmacocinétique

La Rifamycine SV n'est pas absorbée par voie orale.

Quand à la Rifampicine, elle est absorbée par voie orale.

Les rifamycines sont des molécules lipophiles possédant une bonne diffusion tissulaire (os, pus, LCR, foie, rein, salive et larmes) et une pénétration intracellulaire.

Les rifamycines ne s'éliminent que dans la proportion de 5% (rifamycine SV) à 20% (rifampicine) dans les urines.

L'élimination principale s'effectue par la bile (95 à 97% pour la rifamycine SV et 80% pour la rifampicine).

Leur demi-vie sérique est respectivement de 2 heures et 3 heures pour la rifamycine SV et la rifampicine.

Mécanisme d'action

Les rifamycines inhibent la synthèse des ARN messagers par fixation sur l'ARN polymérase ADN dépendante.

La synthèse protéique est stoppée et un arrêt de la synthèse de l'ADN en est une conséquence.

2.4.4.4 Nitrofuranes [24, 38]

Ce sont des antibiotiques de synthèse réservés aux traitements des infections intestinale et urinaire.

Spectre

Il comprend les cocci à Gram positif, les entérobactéries, les protozoaires (*Lambli*a, amibes) et levures.

Mécanisme d'action

Ces antibiotiques ont pour cible l'ADN. Leur activité nécessite une réduction de leur groupement – NO₂. Cette réduction est réalisée par les nitroréductases des bactéries aérobies.

Les dérivés réduits provoquent des coupures et des mutations dans l'ADN et leur effet est bactériostatique ou bactéricide selon la dose.

Les différents produits sont :

- Nitrofuranes urinaires
 - Nitrofurantoïne (Furadantine®)
 - Nifurtoïmol (Urfadyn®)
- Nitrofuranes digestives
 - Nifuroxazide (Ercefuryl®, Panfurex®)
 - Nifurzide (Ricridene®)
 - Furazolidone (Furoxane®)

2.4.4.5 Les 5 Nitro-imidazoles [2, 24]

Ils sont pourvus d'un effet bactéricide sur les bactéries anaérobies (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*). Ils sont également actifs sur *Helicobacter pylori* et *Gardnerella vaginalis*.

Mécanisme d'action

Les imidazolés sont des molécules dont l'action nécessite une réduction partielle de leur groupement –NO₂ que seules les bactéries anaérobies sont capables de réaliser. Les dérivés réduits sont les produits biologiquement actifs qui se fixent sur l'ADN, notamment au niveau des régions riches en adénine et thymine.

Ils provoquent une oxydation suivie d'une coupure des brins et d'un déroulement de l'ADN. Ces lésions de l'ADN sont suivies d'un effet bactéricide.

Pharmacocinétique

Ils sont administrés par voie orale. Ils ont une diffusion extra-cellulaire large, y compris le liquide céphalo-rachidien.

Ils sont éliminés sous forme active par les urines et la salive.

Le principal effet indésirable est une fragilité digestive.

Les différents produits sont :

- Métronidazole (Flagyl®)
- Métronidazole + Spiramycine (Rodogyl®)
- Ornidazole (Tibéral®)

2.4.4.6 Dérivés de l'Oxyquinoléine

Leur spectre est large. Ils sont utilisés dans le traitement des infections urinaires ou intestinales.

Les différents produits sont :

- Nitroxoline (Nibiol®)
- Tilboquinol

2.4.5 Novobiocine [24, 38]

Cet antibiotique est produit par plusieurs *Streptomyces*.

La partie centrale de cette substance est constituée par un dérivé coumarinique-A- portant en 3 un groupe aminé, amidifié par un acide benzoïque diversement substitué et en 7 un ensemble glucidique sur lequel on trouve une fonction uréthane.

C'est un antibiotique bactériostatique, actif principalement sur les bactéries à Gram positif. Elle inhibe la réplication de l'ADN en empêchant la fixation d'ATP sur la sous-unité B de l'ADN gyrase.

2.5. Résistance aux antibiotiques [2, 4, 5, 15, 17, 18, 20, 23, 24, 55]

2.5.1 Définition de la résistance [23]

D'un point de vue strictement bactériologique, une souche bactérienne devient résistante lorsqu'elle peut croître en présence d'une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe normalement les souches sensibles de l'espèce.

Il existe deux types de résistance : la résistance naturelle et la résistance acquise.

2.5.1.1 Résistance naturelle [20]

C'est l'insensibilité d'emblée de la souche bactérienne à l'antibiotique.

Elle touche toutes les souches d'une espèce donnée. Elle est stable, transmise à la descendance.

2.5.1.2 Résistance acquise [20, 23]

C'est un caractère d'insensibilité qui touche les souches au sein d'une espèce incluse dans le spectre d'activité de l'antibiotique.

Elle est moins stable.

2.5.2 Mécanismes de la résistance naturelle [20, 23, 55]

Pour qu'un antibiotique soit actif, il faut :

- *Qu'il pénètre dans la cellule bactérienne.
- *Qu'il ne soit ni modifié, ni détruit par des enzymes.
- *Qu'il se fixe à une cible moléculaire de son action.

Les mécanismes peuvent concerner une ou plusieurs de ces conditions.

Ces mécanismes sont nombreux :

- Imperméabilité de la membrane extérieure (pour les bactéries à Gram négatif) ou la membrane cytoplasmique (pour toutes les bactéries) à l'antibiotique. Les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa* sont naturellement résistants le plus souvent à bas niveau aux antibiotiques hydrophobes et ou de masse moléculaire élevée (pénicilline G, pénicillines M, macrolides, rifampicine, acide fusidique, novobiocine, vancomycine) car ils ne peuvent traverser la membrane externe de la paroi.
Les mycobactéries résistent à de nombreux antibiotiques qui ne peuvent traverser leur paroi très riche en lipides.
- Une faible ou mauvaise affinité des antibiotiques pour les cibles.
Les quinolones de première génération sont inactives sur *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, car elles ont une mauvaise affinité pour les gyrases de ces espèces.
- Le phénomène d'efflux.
L'efflux conduit à une diminution de la concentration intracellulaire de l'antibiotique et confère généralement des résistances à bas niveau.
- Manque de système de transport actif.
Les bactéries anaérobies sont naturellement résistantes aux aminosides, car elles n'ont pas de système de transport actif.
- Production d'enzymes inactivant les antibiotiques.
Certaines espèces bactériennes produisent naturellement des bêta-lactamases. Il s'agit de *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp*, *Morganella spp*, *Providencia spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Bacillus cereus*, *Nocardia spp*, *Mycobacterium spp*.

2.5.3 Mécanismes de la résistance acquise [15, 17, 18, 23, 55]

Il s'agit de trois principaux mécanismes :

a-Diminution de la perméabilité et efflux actif

Elle résulte souvent d'une mutation affectant la structure des porines ou diminuant la synthèse des porines.

Cette modification des porines est à l'origine d'une résistance acquise aux β -lactamines, aux quinolones, au chloramphénicol, aux sulfamides au triméthoprime et aux tétracyclines.

Dans le cas des aminosides, l'imperméabilité est due à des mutations modifiant leur système de transport actif.

L'efflux actif peut être dû à une mutation de gènes ou une acquisition de gènes. Ce phénomène peut se produire avec les β -lactamines, les aminosides, les tétracyclines, les quinolones et les macrolides.

b-Modification de la cible des antibiotiques

Dans la résistance mutationnelle, la cible est légèrement modifiée par la substitution d'un acide aminé dans la protéine ou la substitution d'un nucléotide. Il peut concerner les β -lactamines, les aminosides, les macrolides et les quinolones.

On peut rencontrer ce mécanisme dans la résistance plasmidique : dans le cas des macrolides, une méthylase modifie deux nucléotides du ribosome qui perd son affinité pour l'antibiotique. Dans le cas des sulfamides et triméthoprime, le plasmide code des iso-enzymes qui ne les fixent pas.

c-Synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques.

Ces enzymes, produites par les bactéries inactivent l'antibiotique en le modifiant ou en l'hydrolysant.

Leurs substrats sont les β -lactamines, les aminosides, le chloramphénicol et les antibiotiques de la famille des macrolides-lincosamides-streptogramines.

- **Les β -lactamases**

Leur localisation est extracellulaire pour les bactéries à Gram positif et périplasmique pour les bactéries à Gram négatif.

Ce sont les pénicillinases, les céphalosporinases et les pénicillinases à très large spectre ou β -lactamases à Spectre Elargi (BLSE).

- **Pénicillinases**

Elles inhibent surtout les pénicillines G, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines.

Elles sont inductibles et codées par des plasmides ou des transposons.

Chez *Staphylococcus aureus*, ces enzymes inactivent les pénicillines G et V, les aminopénicillines et les carboxypénicillines. Elles sont inactives sur les autres β -lactamines (pénicillines M).

Elles sont sensibles aux inhibiteurs des β -lactamases.

Ces enzymes sont nombreuses chez les bacilles à Gram négatif.

Ce sont :

TEM du nom du malade chez qui on a isolé la première souche porteuse de ce type d'enzyme.

SHV pour sulfhydryl-variable.

OXA hydrolysant l'Oxacilline.

- **β -Lactamases à Spectre Élargi (BLSE)**

Ces β -lactamases dérivent des enzymes précédentes par mutation des gènes codant pour les β -lactamases à spectre élargi.

Le profil de résistance est élargi aux céphalosporines de troisième génération et à l'aztréonam.

Ces enzymes sont principalement produites par des souches hospitalières de bacilles à Gram négatif (entérobactéries).

- **Céphalosporinases**

Leur localisation est périplasmique.

Elles sont inductibles ou constitutives et codées par le chromosome.

Elles sont actives sur de nombreuses céphalosporines, mais aussi sur les pénicillines à large spectre et sur l'aztréonam.

Certaines espèces telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* peuvent perdre par mutation le contrôle de la production de céphalosporinase qui est alors déréprimée et produite beaucoup plus abondamment.

• **Enzymes inactivant les aminosides**

Leur localisation est intracellulaire.

Elles sont constitutives, non diffusibles et codées par un plasmide.

Elles ne modifient l'antibiotique qu'après pénétration dans la cellule bactérienne.

On les classe en trois groupes en fonction de la réaction qu'elles catalysent :

- Aminocyclitol phosphotransférases APT
- Aminocyclitol adénylyltransférases ANT
- Aminocyclitol acétyltransférases AAC

• **Enzymes inactivant les MLS**

Ces enzymes ont une faible influence sur la fréquence de la résistance aux antibiotiques de la famille des MLS.

On a décrit chez les staphylocoques des enzymes inactivant l'érythromycine, les streptogramines A et B ou les lincosamides.

Les résistances qu'elles occasionnent, restent limitées aux antibiotiques cibles.

- **Enzymes inactivant les phénicolés**

Une résistance plasmidique due à la production d'une « chloramphénicol acétyl transférase » est décelable chez certaines entérobactéries et parmi différentes espèces appartenant aux genres *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus* et *Pseudomonas*.

2.5.4 Support génétique de la résistance [5, 22, 23, 24, 55]

Un mécanisme de résistance, comme tout autre caractère, n'est que l'expression du patrimoine génétique de la bactérie. Il ne peut être acquis qu'à la suite d'un évènement modifiant l'ADN : mutation, ou transfert de gènes (plasmides, transposons), d'une bactérie résistante à une bactérie sensible.

a-Résistance par mutation chromosomique [22, 23]

La résistance acquise par mutation est liée essentiellement à deux mécanismes : diminution de la perméabilité et altération des cibles moléculaires.

Les caractères de la mutation sont :

- Rare : une mutation se produit en moyenne toutes les 10^5 à 10^{10} divisions.
- Spontanéité : la mutation n'est pas induite par l'antibiotique.
- Spécificité : une mutation n'affecte qu'un caractère. Cependant, si la cible moléculaire intéresse plusieurs antibiotiques d'une même famille, la résistance est alors croisée entre les produits de cette famille.
- Indépendance : la probabilité pour que deux mutations affectent deux caractères simultanément est très faible.
- Transmissibilité : une mutation résulte de la modification d'un gène, elle a un caractère héréditaire.
- Discontinuité : la mutation obéit à la loi de tout ou rien.

Toutes les mutations ont pour conséquences : la perte ou la modification d'une protéine structurale ou enzymatique et une bactérie mutée est souvent contre-sélectionnée en l'absence d'antibiotique.

Ce type de résistance est le seul connu pour les rifamycines, la fosfomycine et les quinolones. Sa fréquence reste faible pour les autres antibiotiques.

b- Résistance plasmidique [5, 22, 23, 24, 55]

Les premiers plasmides de résistance aux antibiotiques ont été décrits au Japon à la fin des années 1950, lors d'une épidémie de dysenterie bacillaire à *Shigella flexneri*.

La résistance plasmidique concerne de très nombreux antibiotiques.

L'acquisition d'une information génétique supplémentaire qui permet la synthèse de protéines additionnelles, modifie les membranes dont l'activité enzymatique se révèle capable de modifier la cible ou d'inactiver l'antibiotique. Les bactéries porteuses de plasmides sont normales alors que celles résistantes par mutation sont souvent fragilisées.

Une bactérie transmet la résistance à une autre bactérie qui est ou non de son espèce. Cette transmission s'effectue soit par transduction à l'aide d'un bactériophage, soit par conjugaison entre deux bactéries et échange d'un facteur de transfert qui peut être une molécule d'ADN.

Comme les plasmides, les transposons sont des facteurs de dissémination des gènes de résistance.

Les caractères de la résistance plasmidique sont :

- La résistance plasmidique est contagieuse et multi-résistante : c'est-à-dire qu'elle peut concerner plusieurs antibiotiques à la fois.
- Les gènes de la résistance plasmidique ne sont pas induits par l'utilisation des antibiotiques.
- Elle est la résistance acquise la plus fréquente (environ 80% de l'ensemble).
- Elle est instable.

2.5.5 Les phénotypes de résistance des entérobactéries aux antibiotiques [22, 26, 35]

2.5.5.1 Les bêta-lactamines

2.5.5.1.1 La résistance naturelle

Les entérobactéries ont une résistance naturelle vis-à-vis de la pénicilline G et peuvent être divisées en quatre groupes en fonction de leur comportement vis-à-vis des bêta-lactamines.

TABLEAU I : Attitudes des entérobactéries vis-à-vis des bêta-lactamines [22]

Groupe de bêta-lactamines	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Amino	S	R	R	R
Carboxy	S	R	S	R
Uréido	S	I	S	I
C1G	S	S	R	R
C3G	S	S	S	S
Carbapénèmes	S	S	S	S
Mécanismes de résistance	Absence de bêta-lactamase	Pénicillinase	Céphalosporinase	Pénicillinase +Céphalosporinase

Amino : aminopénicilline

Carboxy : carboxypénicilline

Uréido : uréidopénicilline

C1G : céphalosporine de première génération

C3G : céphalosporine de troisième génération

S : sensible

I : intermédiaire

R : résistant

Groupe 1 : il regroupe *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* et *Shigella*.

Ces entérobactéries sont sensibles aux bêta-lactamines (exceptées les pénicillines G et M). Le phénotype sauvage est sensible aux aminopénicillines.

Groupe 2 : il regroupe *Klebsiella*, *Citrobacter diversus* et *Levinea amalonatica*.

Ces entérobactéries produisent à bas niveau une pénicillinase naturelle et sont résistantes aux aminopénicillines, uréidopénicillines et carboxypénicillines.

Groupe 3 : il regroupe *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Providencia* et *Proteus indole* +.

Ces entérobactéries sécrètent à bas niveau une céphalosporinase naturelle et sont résistantes aux aminopénicillines et aux céphalosporines de première génération.

Groupe 4 : il regroupe *Yersinia*.

Ces entérobactéries sont résistantes aux aminopénicillines, uréidopénicillines, carboxypénicillines et aux céphalosporines de première génération par l'action associée d'une pénicillinase et d'une céphalosporinase naturelle produite à bas niveau.

2.5.5.1.2 Résistance acquise :

Les phénotypes de résistance des entérobactéries aux bêta-lactamines sont :

- phénotype sensible (PS) :

Les souches de ce phénotype sont sensibles aux bêta-lactamines. Il s'agit des entérobactéries du groupe 1.

- Phénotype pénicillinase de bas niveau (P.B.N) :

Les souches de ce phénotype sont résistantes à l'amoxicilline, à la ticarcilline et sont sensibles à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la céfalotine et au céfotaxime.

- Phénotype pénicillinase de haut niveau (P.H.N) :

Les souches de ce phénotype sont résistantes à l'amoxicilline, à la ticarcilline, à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la céfalotine mais sont sensibles au céfotaxime.

- Phénotype pénicillinase résistante aux inhibiteurs des bêta-lactamases (T.R.I) :

Les souches de ce phénotype sont résistantes à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline + acide clavulanique mais sont sensibles à la céfalotine et au céfotaxime.

- Phénotype céphalosporinase inductible (C.Ind) :

Les souches de ce phénotype sont résistantes à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline + acide clavulanique à la céfalotine mais sont sensibles au céfotaxime et à la ticarcilline.

- Phénotype céphalosporinase déréprimée (C.D) :

Les souches sont résistantes à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la ticarcilline, à la céfalotine et au céfotaxime mais elles sont sensibles au mécillinam.

- Phénotype Bêta-lactamase à Spectre Elargi (B.L.S.E) :

Les souches sont résistantes à l'amoxicilline, à l'association amoxicilline + acide clavulanique, à la céfalotine et au céfotaxime.

2.5.5.2 Les aminosides [35]

Une souche peut produire un ou plusieurs enzymes modifiant les aminosides. On distingue dix sept phénotypes de résistance des entérobactéries vis-à-vis des aminosides dont sept correspondent à la présence très probable d'un enzyme et les dix autres à la présence d'au moins deux enzymes.

Les phénotypes de résistance décrits chez les entérobactéries sont :

- Phénotype S :

Les souches de ce phénotype résistent à la streptomycine.

- Phénotype KNm :

Les souches de ce phénotype sont résistantes à la kanamycine et à la néomycine.

- Phénotype G :

Les souches de ce phénotype sont résistantes à la gentamicine.

- Phénotype KTG :

Les souches de ce phénotype sont résistantes à la kanamycine, à la tobramycine et à la gentamicine.

- Phénotype KT :

Les souches de ce phénotype sont résistantes à la kanamycine et à la tobramycine.

- Phénotype KGTNt :

Ce phénotype confère une résistance à la kanamycine, à la gentamicine, à la tobramycine et à la netilmicine aux souches d'entérobactéries.

- Phénotype KTANt :

Les souches de ce phénotype sont résistantes à la kanamycine, à la tobramycine, à l'amikacine et à la netilmicine.

2.5.5.3 Les quinolones [22]

La résistance des entérobactéries aux quinolones est due à des modifications de l'ADN gyrase.

Cette résistance est croisée entre toutes les quinolones.

Les différents phénotypes sont :

- Phénotype NaIS

Les souches sont sensibles à l'acide nalidixique, à la péfloxacine et à la ciprofloxacine.

- Phénotype NaIR :

Les souches sont résistantes à l'acide nalidixique mais sont sensibles à la péfloxacine et à la ciprofloxacine.

- Phénotype PefR :

Les souches sont résistantes à l'acide nalidixique, à la péfloxacine mais sont sensibles à la ciprofloxacine.

- Phénotype CipR :

Les souches sont résistantes à l'acide nalidixique, à la péfloxacine et à la ciprofloxacine.

2.5.6 Les phénotypes de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques [25]

2.5.6.1 Les bêta-lactamines :

2.5.6.1.1 La résistance naturelle :

Pseudomonas aeruginosa est naturellement résistant aux aminopénicillines, à l'association amoxicilline + acide clavulanique et aux céphalosporines de première et deuxième génération. Cette résistance naturelle est due à la production à faible quantité de céphalosporinases chromosomiques.

2.5.6.1.2 La résistance acquise :

La résistance acquise aux bêta-lactamines est liée à des gènes plasmidiques ou transposables de type pénicillinase, à l'émergence de mutants déréprimés ou à une modification de la cible de l'antibiotique.

Les phénotypes décrits chez *Pseudomonas aeruginosa* sont :

- Phénotype P.B.N :

Les souches peuvent être intermédiaires ou résistantes à la ticarcilline mais sont sensibles à la ceftazidime, à l'imipénème.

- Phénotype P.H.N :

Les souches sont résistantes à la ticarcilline mais sont sensibles à la ceftazidime, et à l'imipénème.

- Phénotype CD

Les souches sont résistantes à la ticarcilline, à la ceftazidime mais sont sensibles à l'imipénème.

2.5.6.2 Les aminosides :

La résistance est liée à des phénomènes d'imperméabilité, de mutation de cible ribosomale ou d'inactivation enzymatique.

Les phénotypes de résistance vis-à-vis des aminosides sont :

- Phénotype GNtT :

Les souches sont résistantes à la gentamicine, à la tobramycine, à la netilmicine mais sont sensibles à l'amikacine.

- Phénotype G :

Les souches sont résistantes à la gentamicine mais sont sensibles à la tobramycine, à la netilmicine et à l'amikacine.

- Phénotype GNt :

Les souches sont résistantes à la gentamicine, à la netilmicine mais sont sensibles à la tobramycine et à l'amikacine.

- Phénotype GT :

Les souches sont résistantes à la gentamicine, à la tobramycine mais sont sensibles à la netilmicine et l'amikacine.

- Phénotype imperméabilité :

Les souches sont résistantes à la gentamicine, à la tobramycine, à la netilmicine et à l'amikacine.

2.5.7 Les phénotypes de résistance chez *Staphylococcus aureus* [3, 6]

2.5.7.1 Les bêta-lactamines :

On distingue trois phénotypes de résistance aux bêta-lactamines chez le *Staphylococcus aureus*, selon que les souches soient sensibles ou résistantes à la méticilline.

- Phénotype Péri S-méti S :

Ce sont des souches sensibles à la pénicilline G et à la méticilline.

- Phénotype Péri R-méti S :

Ce sont des souches productrices d'une pénicillinase plasmidique qui hydrolyse les pénicillines G, V, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et uréidopénicillines mais elles sont sensibles aux céphalosporines et aux inhibiteurs de bêta-lactamases.

- Phénotype Péri R-méti R :

Ce sont les S.A.R.M (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline).

Ce type de résistance est chromosomique inductible et est croisée à toutes les bêta-lactamines.

2.5.7.2 Les aminosides

Les phénotypes de résistance aux aminosides décrits chez *Staphylococcus aureus* sont :

- Phénotype S :

Il correspond à la résistance isolée à la streptomycine des souches de *Staphylococcus aureus*.

- Phénotype KNm :

Ce phénotype confère à la fois une résistance à la kanamycine et à la néomycine.

- Phénotype KTG :

Il confère une résistance totale à la kanamycine, à la tobramycine et à la gentamicine.

- Phénotype KT :

Il confère une résistance totale à la kanamycine, à la tobramycine et une résistance partielle à la néomycine.

- Phénotype S + KNm :

Il confère une résistance à la streptomycine, à la kanamycine, à la néomycine et une résistance partielle à l'amikacine.

- Phénotype S + kNm + KTG :

Les souches de ce phénotype sont résistantes aux aminosides, toute fois la résistance pour l'amikacine et la netilmicine n'est que partielle.

- Phénotype S + KTG :

Il confère une résistance à la streptomycine, à l'amikacine, à la tobramycine, à la gentamicine et une résistance partielle à la netilmicine.

2.5.7.3 Les macrolides-lincosamides-streptogramines :

Les phénotypes décrits chez *Staphylococcus aureus* sont :

- Phénotype sensible (P.S) :

Les souches de ce phénotype sont sensibles à tous les macrolides.

- Phénotype MLS_B

Ce phénotype peut conférer une résistance de type inductible ou constitutif.

- Constitutif :

Les souches sont résistantes à tous les macrolides, les lincosamides et les streptogramines B.

- Inductible :

Les souches sont résistantes à l'érythromycine mais elles sont sensibles aux autres macrolides, aux lincosamides et streptogramines B.

- Phénotype LS_A :

Les souches sont sensibles aux macrolides mais elles sont résistantes aux lincosamides et à la streptogramine A.

- Phénotype L:

Les souches sont résistantes uniquement à la lincomycine.

- Phénotype $MLS_B + S_A$:

Les souches sont résistantes aux macrolides, lincosamides et aux streptogramines A et B.

- Phénotype S_A

Les souches sont résistantes aux streptogramines A.

Cette résistance est due à un mécanisme d'efflux et à l'acétyltransférase.

2.5.8 Les phénotypes de résistance des streptocoques aux macrolides-lincosamides-streptogramines [6]

La seule résistance acquise aux MLS chez les streptocoques est celle du type MLS_B conférant la résistance croisée aux macrolides, lincosamides et aux streptogramines B.

2.6. Méthodes d'étude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

[9, 20, 22]

Elles consistent à classer un germe en fonction d'une CMI (concentration minimale inhibitrice) estimée et des concentrations critiques.

La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber toute culture visible de la souche étudiée.

Elle permet de savoir à quels antibiotiques la bactérie est sensible.

2.6.1 La méthode de diffusion en gélose. [20, 22]

C'est la méthode des disques d'antibiotiques.

Elle consiste à déposer à la surface de la gélose d'une boîte de pétri, des disques de papiers imprégnés d'une quantité connue d'antibiotiques.

Chaque antibiotique diffuse au sein de la gélose à partir du disque et y détermine des concentrations inversement proportionnelles à la distance du disque.

Si avant de déposer les disques, on aensemencé uniformément la surface de la gélose avec le germe à étudier, les disques apparaissent après 24 heures entourées d'une zone d'inhibition.

Le diamètre de la zone d'inhibition mesuré est comparable aux diamètres critiques : en dessous d'un diamètre critique inférieur d , la souche est classée R (résistant) ; au dessus du diamètre critique supérieur D , la bactérie est classée S (sensible).

Les diamètres critiques d et D correspondent respectivement aux concentrations critiques c et C .

2.6.2 Méthodes de dilution [20,22]

2.6.2.1 Méthode de dilution en milieu liquide

On prépare une série d'une dizaine de tubes à hémolyse dans lesquels, on répartit une même quantité de bouillon nutritif ensemencé à raison de 10^5 bactéries par millilitre.

On distribue ensuite dans chaque tube à l'exception du premier tube qui servira de témoin, des quantités croissantes de l'antibiotique étudié, réalisant ainsi une gamme de concentration en progression géométrique de raison 2.

Les tubes sont placés à l'étuve à 37°C pendant 24 heures, après quoi on les observe macroscopiquement.

Dans un certain nombre de tubes, la culture s'est développée, un trouble nettement visible en est la traduction.

A partir d'une certaine concentration, il n'y a plus de culture visible.

Le premier tube dans lequel, il n'y a plus de culture visible, indique la concentration minimale inhibitrice, encore appelée taux inhibiteur ou taux de sensibilité de la souche étudiée.

2.6.2.2 Méthode de dilution en gélose

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

La souche est ensemencée en stries à la surface de chaque gélose.

2.6.3 Méthode E-test [9]

Le E-test permet de déterminer la CMI grâce à l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient exponentiel continu de l'antibiotique à tester. Ce gradient couvre une zone qui, en fonction des molécules, va de 0,016 à 256mg/L ou de 0,002 à 32mg/L. Le E-test associe les caractéristiques des méthodes de diffusion et de dilution en milieu solide. Les bandelettes (supports inertes, hydrophobes, de 5mm de largeur et de 50mm de longueur) sont appliquées sur la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec un inoculum de la souche à étudier. Après incubation, l'inhibition de la croissance se traduit par une ellipse d'inhibition dont les points d'intersection avec la bandelette définissent la CMI. Une échelle de lecture, imprimée sur la bandelette, permet une interprétation rapide.

Méthodologie

3. Méthodologie

3.1 Lieu d'étude

Cette étude a été réalisée dans le laboratoire du service de bactériologie de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP).

L'INRSP est situé à l'Hippodrome.

Créé par la loi 81-17/AN-RM du 31 mars 1981, l'Institut est érigé en Etablissement Public à caractère Administratif (EPA) par la loi 93-014/AN-RM du 11 février 1993.

Cette structure a été constituée par la fusion de trois entités distinctes qui sont :

- L'Institut National de Biologie Humaine et le Laboratoire Central de Biologie depuis 1981.
- L'Institut National de Recherche sur la Pharmacopée et la Médecine Traditionnelle à partir de 1986.

En 2006, l'Institut est passé du statut d'Etablissement Public à Caractère Administratif (EPA) à celui d'Etablissement Public à Caractère Scientifique et Technologique (EPST) par l'ordonnance N°06-007/P-RM du 28 février 2006.

Les missions de l'INRSP :

Au terme de l'ordonnance N°06-007/P-RM du 28 février 2006, les missions de l'INRSP se résument comme suit :

- Promouvoir la recherche médicale et pharmaceutique en santé publique notamment dans les domaines des maladies infectieuses, néoplasiques et sociales de la santé familiale, de l'éducation sanitaire, de l'hygiène du milieu, de la biologie clinique appliquée à la nutrition et aux affections endemo-épidémiques, toxicologie médicale et expérimentale, de la bromatologie de la génétique, de la socio-économie, de la médecine et pharmacopée traditionnelle ;
- Participer à la formation technique, au perfectionnement et à la spécialisation dans le domaine de sa compétence ;
- Assurer la référence dans le domaine de la biologie clinique ;
- Assurer la mise au point et la formulation des médicaments traditionnels améliorés ;
- Promouvoir la coopération nationale et internationale dans le cadre des programmes et des accords d'assistance mutuelle ;
- Gérer les structures de recherche qui lui sont confiées.

L'INRSP est structuré en cinq départements et une agence comptable qui sont :

- Le Département Administratif et du personnel ;
- Le Département Santé Communautaire ;
- Le Département Diagnostic et Recherche Biomédicale ;
- Le Département Médecine Traditionnelle ;
- Le Département formation ;
- L'Agence comptable.

Les locaux du service de bactériologie se composent comme suit :

- Un bureau pour le chef de service ;
- Une salle comprenant les paillasse des prélèvements vaginaux, des pus et divers produits pathologiques ;
- Une petite salle réservée à l'examen cyto bactériologique des urines ;
- Une salle pour la coproculture, l'hémoculture et la recherche de bactéries dans les LCR ;
- Une salle pour la recherche de bacilles de Koch dans les crachats et autres produits pathologiques ;
- Une salle de préparation, de stérilisation et de conservation des milieux de culture ;
- Une laverie pour la stérilisation du matériel et la destruction du matériel usagé.

Le laboratoire de bactériologie réalise les activités suivantes :

- L'examen cyto bactériologique des urines ;
- L'examen cyto bactériologique des prélèvements génitaux ;
- L'examen cyto bactériologique des pus de diverses origines ;
- L'examen cyto bactériologique des liquides de ponction (LCR et autres liquides biologiques), des prélèvements de gorge, de nez et de la bouche, des spermes, des liquides prostatiques, des prélèvements urétraux et de crachats ;
- Recherche de BK dans les crachats et autres produits pathologiques.

Les étudiants et les élèves techniciens de laboratoire sont formés au cours de leur stage pratique.

3.2 Période d'étude

Notre étude a porté sur douze mois : de Septembre 2006 à Septembre 2007.

3.3 Type d'étude

C'est une étude prospective, descriptive qui porte sur 535 souches bactériennes.

3.4 Echantillonnage

3.4.1 Critères d'inclusion

Sont inclus dans notre étude, tous les malades ayant été consultés comme externes et tous ceux hospitalisés dans une structure sanitaire.

3.4.2 Critères de non inclusion

Ne sont pas incluses dans notre étude, les souches bactériennes isolées des prélèvements vaginaux, des coprocultures, du LCR et les recherches de mycobactéries.

3.5 Recueil des données

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête, élaborée sur la base des objectifs assignés à ce travail.

3.6 Prélèvements

Nos divers prélèvements étaient : pus, urines, liquides d'épanchement des séreuses (liquide d'ascite, liquide pleural, liquide articulaire, liquide péritonéal), spermes, liquides prostatiques, crachats, laits maternels et prélèvements de gorge, de nez et de la bouche.

Les lieux de prélèvement étaient la salle de prélèvement de l'INRSP, les centres hospitaliers universitaires de Bamako, les centres de santé de référence des six communes de Bamako, les centres de santé communautaires et les cliniques privées.

La majorité des produits pathologiques prélevés chez les patients hospitalisés a été effectuée dans les centres hospitaliers universitaires de Bamako.

Ce sont :

- CHU Gabriel Touré

Il est situé en plein centre commercial du district de Bamako en commune III. Avec 15 services médicochirurgicaux et techniques, Gabriel Touré est un hôpital de troisième référence, c'est-à-dire qu'il vient en dernier recours après celui qui aura été au dispensaire et ensuite au centre de référence de sa commune. Cet établissement hospitalier est héritier de l'ancien dispensaire central de Bamako.

- CHU Point G

C'est un ancien hôpital militaire datant de l'époque coloniale. Il jouit du statut d'établissement public hospitalier (EPH) conformément à la loi hospitalière de 1999 qui a opéré des réformes hospitalières dans notre pays.

Cet établissement hospitalier est le nec plus ultra en matière de soins de référence de dernier niveau au Mali. Il jouit d'une bonne réputation en pneumo-phtisiologie, hémato-oncologie, neurologie.

- CHU de Kati

Cet établissement était le prolongement de l'infirmerie de la garnison de Kati avant de devenir l'hôpital de la ville en août 1967, puis un hôpital national une année plus tard. L'hôpital de Kati est une structure à tendance traumatologique

3.7 Matériels

3.7.1 Matériels de prélèvement

- Ecouvillons pour les prélèvements de pus, de gorge, de nez et de la bouche.
- Tubes stériles pour le recueil des urines, des spermes, des liquides prostatiques, des liquides de ponction et du lait maternel.
- Boîtes de pétri pour le recueil des crachats.
- Eau savonneuse.
- Bec Bunsen, paires de gants et paniers.

3.7.2 Matériels d'analyse

- Lames et lamelles.
- Microscope.
- Colorants de Gram (violet de gentiane, lugol, alcool acetone et fuschine).
- Huile à immersion.
- Disques d'antibiotique.
- Eau physiologique stérile.
- Etalon Mac Farland 0,5
- Huile de paraffine.
- Tube à hémolyse stérile.
- Anses métalliques, Anses plastiques.
- Pipettes Pasteur, Pipettes de transfert.
- Bec Bunsen.
- Pincés.
- Gants.
- Règle graduée et marqueur.
- May Grunwald Giemsa.
- Etuve.
- Centrifugeuse
- Papier buvard.

3.7.3 Milieux de culture [39]

3.7.3.1 Milieux ordinaires

Ce sont des milieux de base non sélectifs permettant la culture de la plupart des bactéries.

a-Gélose nutritive

Elle convient à la culture des germes qui ne présentent pas d'exigences particulières.

b-Bouillon nutritif cœur-cerveille

Il permet la croissance des germes présents en faible quantité dans les produits pathologiques.

3.7.3.2 Milieux sélectifs

a-Gélose lactosée de Drigalski

Ce milieu permet la croissance de toutes les entérobactéries.

Le développement des bactéries à Gram positif est inhibé par le cristal violet.

Il permet de séparer les entérobactéries fermentant le lactose de celles ne le fermentant pas.

Les bactéries fermentant le lactose (*E.coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*,) cultivent en donnant des colonies jaunes.

Les bactéries ne fermentant pas cet ose, cultivent en donnant des colonies bleu-verdâtres ou bleu (*Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Levinea*, *Edwardsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Alcaligenes faecalis*).

b-Milieu de Chapman

C'est un milieu sélectif pour la culture des staphylocoques mais, exceptionnellement d'autres germes peuvent y végéter, la mise en évidence du staphylocoque devra toujours être confirmée par un examen microscopique.

Les souches de *Staphylococcus aureus* donnent des colonies jaunes dues à la fermentation du mannitol.

c-Gélose au sang frais

Elle est utilisée pour la culture des germes exigeants et pour l'étude de l'hémolyse des bactéries hémolytiques, principalement des streptocoques.

d-Gélose lactosée à l'éosine et au bleu de méthylène EMB (Milieu de Teague-Levine)

C'est un milieu utilisé pour l'isolement des entérobactéries.

Il permet de différencier les entérobactéries capables de fermenter rapidement le lactose de celles qui ne le fermentent pas.

Elle est préparée selon les recommandations de « l'American Public Health Association ».

Elle peut également servir à l'identification de *Candida albicans*.

e-Gélose Hektoen

La gélose Hektoen est un milieu utilisé pour l'isolement des entérobactéries.

Elle permet la différenciation d'entérobactéries pathogènes.

Ce milieu permet une bonne culture de *Shigella*, son pouvoir inhibiteur porte principalement sur *E.coli*, moins efficace sur *Proteus* et *Citrobacter*.

3.7.3.3 Milieux spécifiques

a-Gélose Mueller Hinton

C'est un milieu solide utilisé pour la recherche de la sensibilité des germes aux antibiotiques. Il constitue un excellent milieu de base pour la préparation de la gélose au sang.

b-Gélose Mueller Hinton hypersalé

Ce milieu est utilisé pour le test de sensibilité du disque d'oxacilline sur *Staphylococcus aureus*.

3.7.3.4 Milieux pour l'étude des caractères biochimiques

Ils sont utilisés pour l'identification des entérobactéries, de *Pseudomonas* et d'*Acinetobacter*. Ce sont la galerie minimum classique de l'Institut Pasteur et la galerie API 20E.

a-Galerie classique

Elle est constituée de quatre milieux :

- Hajna-Kligler(lactose-glucose-H₂S)

Il permet de mettre en évidence la fermentation du lactose ou du glucose (avec ou sans dégagement gazeux), la production d'hydrogène sulfuré, la recherche du test ONPG et la lysine décarboxylase (LDC).

Le glucose constitue le culot et le lactose la pente.

Le glucose et le lactose virent au jaune, s'ils sont fermentés.

La production H₂S se traduit par un noircissement du milieu dans la zone joignant le culot à la pente.

- Milieu mannitol-mobilité-nitrate

Il est utilisé pour la différenciation rapide des entérobactéries.

Il permet de rechercher simultanément la mobilité, l'utilisation du mannitol et la réduction des nitrates en nitrites.

Les bacilles mobiles diffusent à partir de la ligne d'ensemencement en créant un trouble du milieu.

Les bacilles immobiles cultivent uniquement le long de la strie d'ensemencement.

Si le mannitol est fermenté, le milieu vire au jaune.

En rajoutant à la surface du tube, du réactif de Griess (acide sulfanilique- α naphtylamine), on peut mettre en évidence le nitrite, si la bactérie en étude possède une nitratase.

- **Milieu au citrate de sodium (milieu de Simmons)**

Il permet la recherche de l'utilisation du citrate de sodium comme seule source de carbone. Une réaction positive traduit le virage du milieu au bleu.

- **Milieu urée-indole**

Ce milieu synthétique permet de rechercher simultanément l'uréase, la tryptophane désaminase (TDA) et la production d'indole.

Si le germe possède une uréase, le milieu devient alcalin par formation de carbonate d'ammonium et vire au rouge violacé en 2 ou 4 heures (*Proteus*, *Yersinia*) ou en 12 à 18 heures (*Klebsiella* et *Citrobacter*).

L'indole est recherché après 24 heures d'incubation de préférence avec le réactif de Kovacs. L'apparition d'un anneau rose à la partie supérieure du milieu traduit la présence d'indole.

b-Galerie API 20E

API 20E est une galerie d'identification des entérobactéries et autres bacilles à Gram négatif.

Elle comporte 20 microtubes contenant des substrats déshydratés. Les microtubes sont inoculés avec une suspension bactérienne qui reconstitue les tests. Les réactions produites pendant la période d'incubation se traduisent par des virages colorés spontanés ou révélés par l'addition de réactifs.

Les substrats déshydratés sont : 2-nitrophényl- β -galactopyranoside, L-arginine, L-lysine, L-ornithine, trisodium citrate, sodium thiosulfate, urée, L-tryptophane, sodium pyruvate, gélatine, D-glucose, D-mannitol, inositol, D-sorbitol, L-rhamnose, D-saccharose, D-melibiose, amygdaline, L-arabinose.

3.7.4 Réactifs pour l'étude des caractères biochimiques et sérologiques

Les réactifs utilisés sont :

- **Disque d'ONPG** : il permet la recherche de la bêta-galactosidase, enzyme nécessaire à la pénétration du lactose dans la bactérie.
Ce composé incolore est scindé par l'enzyme en libérant de l'orthonitrophénol soluble en jaune.
Le test consiste à faire une suspension épaisse de bactéries, prélevées sur la pente d'un milieu lactose-glucose-H₂S (Kligler-Hajna) dans 0,5ml d'eau physiologique et à ajouter un disque d'ONPG.
Le tube est ensuite placé à l'étuve.
Une réaction positive se traduit par une couleur jaune due à la libération d'orthonitrophénol.
Elle apparaît le plus en moins de 30 minutes.
- **Réactif d'oxydase** : il permet la détection de l'enzyme cytochrome oxydase des bactéries et la différenciation des bacilles à Gram négatif.

En présence d'oxygène atmosphérique et de cytochrome C, cette enzyme oxyde le réactif phénylènediamine pour former un composé coloré en violet, l'indophénol.

- ID color catalase : Ce réactif permet de mettre en évidence la présence d'une catalase.
- Slidex Staph Plus : c'est un test rapide d'agglutination de particules de latex pour l'identification des souches de *Staphylococcus aureus* à partir des milieux d'isolement.
Le réactif Slidex Staph Plus comprend des particules de latex bleu sensibilisées avec du fibrinogène humain et des anticorps monoclonaux. Il permet donc la détection simultanée du facteur d'affinité pour le fibrinogène (Clumping Facteur), de la protéine A par le fragment Fc des IgG de souris et d'un antigène de groupe lié aux structures périphériques spécifiques de *S.aureus*.
- Plasma de lapin : il est utilisé pour la détection de la coagulase libre produite par *Staphylococcus aureus*.
- Réactif de Kovacs : il est utilisé pour la révélation de l'indole.
- Réactif TDA : il permet la mise en évidence de la tryptophane désaminase.
- Réactifs VP1 et VP2 : pour la révélation de la production d'acétoïne.
- Réactifs NIT1 et NIT2 : ils permettent la réduction des nitrates en nitrites.
- Slidex Strepto-Kit : c'est un test d'agglutination de particules de latex pour le groupage rapide des streptocoques bêta-hémolytiques A, B,C,D,F et G de Lancefield.
- Sérum-anti-Salmonella: ce test permet la détection rapide des différents groupes de salmonelles.

3.8 Méthodes

Le prélèvement a concerné la première urine du matin.

L'urine est recueillie au milieu du jet dans un tube stérile, après une toilette locale.

Les pus d'oreilles et les plaies superficielles sont généralement prélevés à l'aide d'écouvillons stériles.

Quant aux pus profonds et liquides d'épanchement des séreuses, ils ont été prélevés à l'aide de seringues.

3.8.1 Examen macroscopique

Il a concerné les urines et les liquides d'épanchement des séreuses.

- Urines :
 - Clair
 - Trouble
 - Peu trouble
 - Hématique
 - Culot de centrifugation abondant ou minime
- Liquides d'épanchement des séreuses
 - Clair
 - Hématique
 - Jaune
 - Purulent

Après la numération, les liquides sont centrifugés pour la coloration au Gram et au May Grunwald Giemsa.

3.8.2 Examen microscopique

3.8.2.1 Cytologie

- Liquides d'épanchement des séreuses

La cytologie est faite en remplissant la cellule de Malassez avec du liquide non centrifugé. Le résultat est exprimé en leucocytes ou hématies/mm³.

- Urines :

Les urines sont centrifugées à 3000tours/minute pendant cinq minutes.

Le culot urinaire recueilli est déposé entre lame et lamelle pour examen microscopique direct et servira après pour coloration de Gram.

Les éléments recherchés dans l'examen direct étaient : cellules épithéliales, cristaux, cylindres, parasites, levures, filaments mycéliens, leucocytes et hématies.

3.8.2.2 Coloration de Gram

Cette technique permet de mettre en évidence des différences de structure de la paroi des bactéries.

Les frottis préparés à partir des produits pathologiques ont été successivement colorés pendant une minute avec du violet de gentiane et du lugol, puis décolorés avec de l'alcool et recolorés ensuite à la fuchsine (30 secondes).

Après coloration au Gram, ils ont été observés au microscope à l'objectif x 100 à l'immersion.

L'observation a permis de noter la morphologie des bactéries et la présence ou l'absence des polynucléaires altérés.

3.8.3 Culture

Elle a consisté en l'ensemencement des produits pathologiques sur des milieux de culture par la méthode de stries. Elle se fait toujours près de la flamme d'un Bec Bunsen et les boîtes à couvercles renversés, ont été incubées à l'étuve à 37°C pendant 24 heures.

3.8.4 Identification des bactéries

Elle est basée sur des caractères morphologiques cultureux, biochimiques et parfois sérologiques.

3.8.4.1 Caractères morphologiques

La morphologie des germes isolés a été étudiée sur un frottis coloré au Gram.

3.8.4.2 Caractères cultureux

L'étude des caractères cultureux a porté sur l'aspect et la couleur des colonies.

3.8.4.3 Caractères biochimiques

3.8.4.3.1 Les cocci à Gram positif

a- Identification des souches de *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus a été identifié grâce à son caractère « mannitol positif » qui lui permet de faire virer le Chapman et la mise en évidence de catalase et coagulase positives.

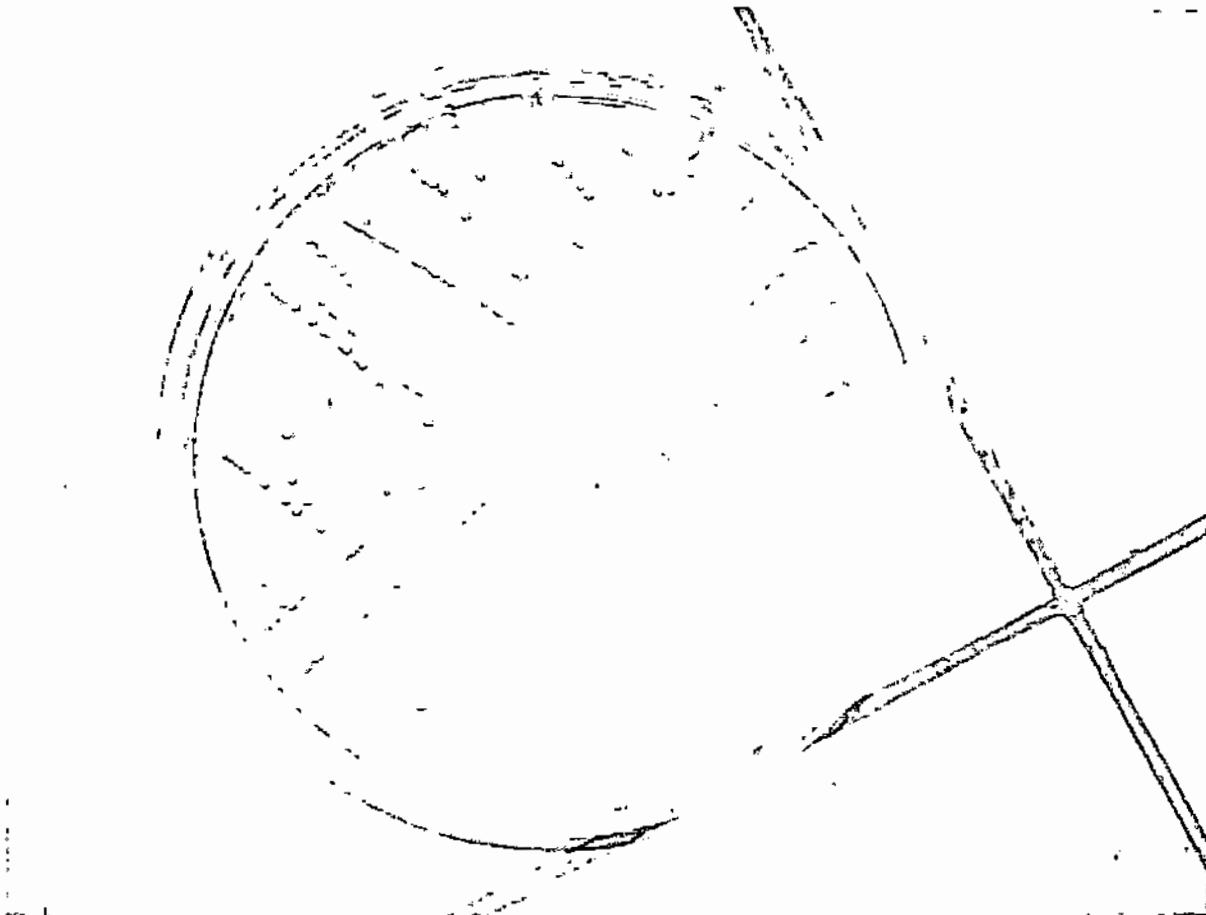


Photo n°1 : Colonies de *Staphylococcus aureus* sur le milieu Chapman.
(Prise le 17/01/2007 à l'INRSP par Maï).

Un test rapide d'agglutination avec le réactif Slidex Staph Plus a été aussi utilisé pour l'identification des souches de *Staphylococcus aureus*.

- Recherche de la catalase

La catalase est détectée après le dégagement de bulles d'oxygène du dépôt d'une goutte d'ID color catalase sur une colonie de *Staphylococcus aureus*.

- Recherche de coagulase

La production de coagulase libre par *Staphylococcus aureus* s'est traduite par la coagulation dans un tube d'un mélange de 0,5ml de plasma reconstitué et 0,5ml de culture après incubation à 37°C pendant 24 heures.

- Mode opératoire du test d'agglutination avec le réactif Slidex Staph Plus

- Laisser les réactifs à la température ambiante comprise entre 18 et 25°C.
- Bien remettre en suspension les réactifs du latex.
- Chasser les bulles retenues dans les compte-gouttes.
- Sur une carte jetable, choisir deux cercles adjacents et les identifier.
- Dans l'un des cercles, déposer une goutte de R1 (latex anti-*Staphylococcus aureus*), dans le deuxième une goutte de R2 (latex contrôle négatif).

- En utilisant les bâtonnets jetables différents, ajouter 3 à 6 colonies suspectes dans chacun des deux cercles.
- Mélanger soigneusement pendant 10 secondes à l'aide de bâtonnets jetables.
- Faire un léger mouvement de rotation pendant une minute au moins.
- Un résultat positif est indiqué par l'apparition avec le réactif R1 d'une agglutination dans les 30 secondes et par l'absence d'agglutination avec le réactif R2.

b- Identification des streptocoques

L'étude de l'hémolyse et la mise en évidence d'une catalase négative, ont permis l'identification des streptocoques. L'identification a été complétée par des tests sérologiques.

- **Sérogroupe des streptocoques**

L'enzyme d'extraction est préalablement reconstituée avec 10 ml d'eau distillée. Une suspension faite à partir de la culture sur gélose sang frais, est utilisée pour l'extraction enzymatique des polysaccharides de la paroi des streptocoques.

L'extrait sert ensuite à l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des immunoglobulines spécifiques des groupes A, B, C, D, F et G.

3.8.4.3.2 Bacilles à Gram négatif

Les germes sont identifiés après ensemencement sur la galerie API 20E ou sur les milieux de la galerie classique.

- **Mode opératoire de la galerie classique**

- Urée-indole : il est abondamment ensemencé à partir d'une colonie entière prélevée sur un milieu d'isolement. La suspension obtenue permet d'ensemencer les autres milieux.

- Mannitol : il est ensemencé par piqûre centrale jusqu'au fond du milieu à l'aide d'une anse.

- Citrate de sodium : il est ensemencé par stries sur la pente à l'aide d'une anse.

- Hajna-Kliger : ce milieu est d'abord ensemencé par stries sur la pente, puis par piqûre profonde dans le culot.

Les milieux sont incubés à 37°C dans l'étuve pour 24 heures.

Les réactions produites pendant la période d'incubation et l'addition de réactifs permettent d'identifier les germes.

La lecture de la galerie se fait avec le tableau API 20E après la réalisation du test d'oxydase et l'addition des réactifs (réactif TDA, réactif de Kovacs, réactifs VP1 et VP2).

- **Mode opératoire du test d'oxydase**

- Deposer une colonie isolée sur un papier buvard.
- Mettre une goutte du réactif sur la colonie.

L'apparition en 10 à 30 secondes d'une coloration allant de violet à pourpre indique un test positif.

Ne pas lire le test après 30 secondes à cause des faux-positifs qui peuvent se développer.

- **Mode opératoire du test TDA**

Ajouter une goutte de réactif TDA. Une couleur marron –rougeatre indique une réaction positive à noter sur la fiche de résultats.

- **Mode opératoire du test IND**

Ajouter une goutte de réactif Kovacs. Une couleur rose diffusant dans toute la cupule indique une réaction positive à noter sur la fiche de résultats.

- **Mode opératoire du test VP**

Ajouter une goutte des réactifs VP1 et VP2 et attendre au minimum 10 minutes. Une couleur rose ou rouge indique une réaction positive à noter sur la fiche de résultats.

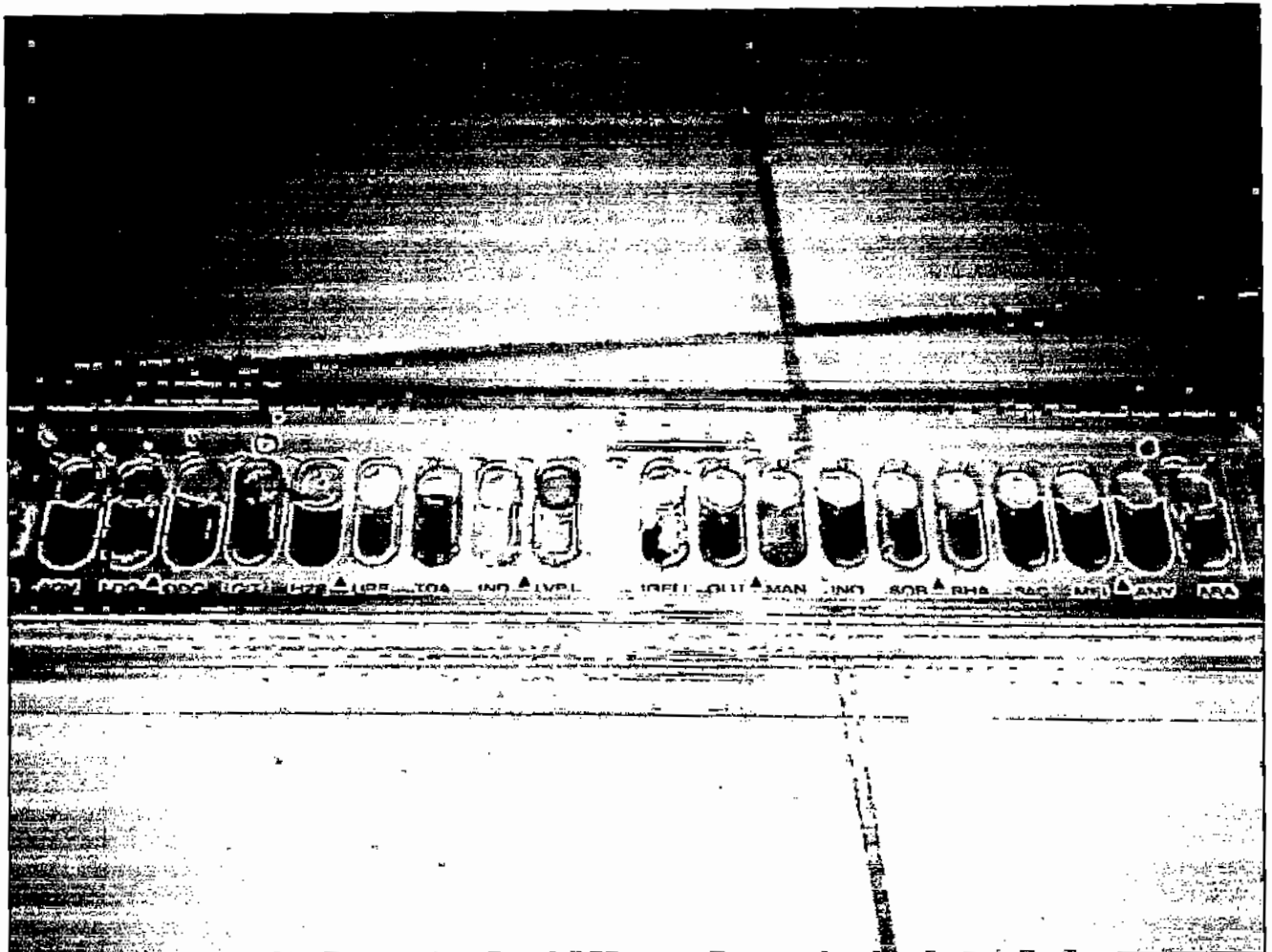


Photo n°2 : Identification d'une souche de *Salmonella spp* (Prise le 27/03/2007 à l'INRSP par Maï).

3.8.5 Antibiogramme

Pour tester la sensibilité des différentes souches bactériennes isolées aux antibiotiques, nous avons utilisé la méthode de diffusion des disques d'antibiotique in vitro selon Kirby-Bauer.

La méthode de diffusion des disques selon Kirby-Bauer est basée sur l'observation qu'il y a une corrélation entre la concentration minimale inhibitrice (CMI) et le diamètre de la zone d'inhibition de la croissance bactérienne autour d'un disque d'antibiotique. La taille de la zone d'inhibition de croissance est déterminée par la sensibilité du micro-organisme à l'antibiotique, la concentration du disque d'antibiotique, le taux de diffusion de l'antibiotique du disque et le taux de croissance du micro-organisme.

En standardisant les conditions du test (préparation d'un seul antibiotique contenu dans le disque, milieu de culture spécial, atmosphère et durée d'incubation) et concentration du micro-organisme du test, la zone d'inhibition mesurée sera corrélée avec la sensibilité du micro-organisme à l'antibiotique (plus la zone est grande, plus l'organisme est sensible).

Introduire la colonie prélevée dans le réactif Prompt suspension (30 ml).
Introduire ensuite la plaque dans l'automate.

➤ **Présentation du logiciel Lab-Pro**

Le logiciel Lab-Pro est lancé à partir du bureau de Windows.
Il permet la saisie des demandes des patients, les demandes de contrôle de qualité et d'imprimer les rapports des résultats des patients, le contrôle de qualité et épidémiologie.

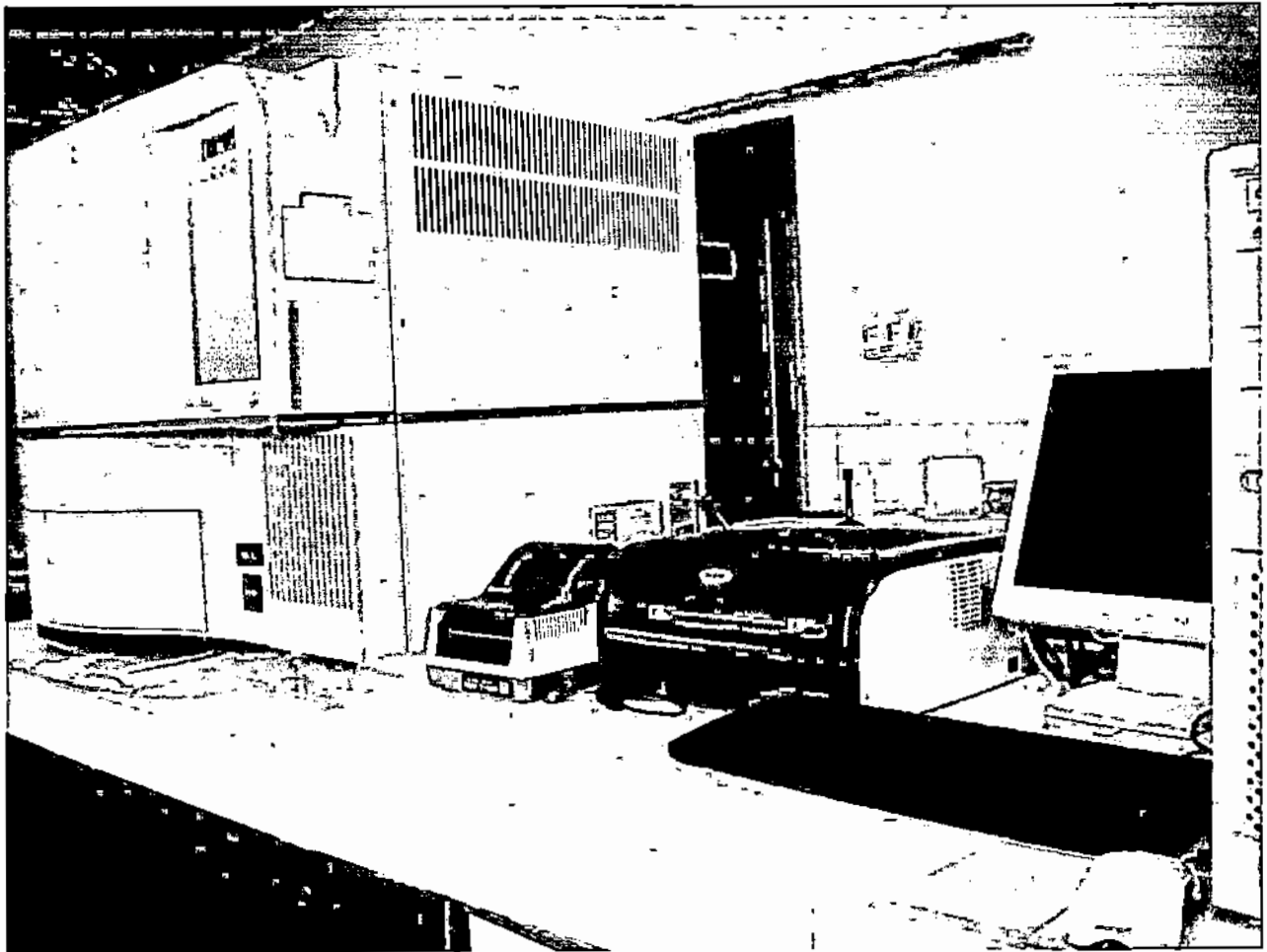


Photo n°4 : MicroScan WalkAway (Prise le 07/08/2008 à l'INRSP par Maï).

3.9. Etude statistique

Nos données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS et World pour le traitement de texte.

Pour la comparaison de nos résultats, nous avons utilisé le test khi carré.
 $P \leq 0,05$ valeur significative.

RESULTATS

4. Résultats

A la culture, les bacilles à Gram positif et les staphylocoques à coagulase négative n'ont pas été pris en compte, considérés comme des contaminants.

Les résultats obtenus au cours de notre étude se présentent comme suit :

- Caractéristiques socio-démographiques des patients.
- Résultats de la culture
- Résultats de la culture en fonction des caractéristiques des patients.
- Sensibilité aux antibiotiques.
- Sensibilité des espèces bactériennes aux antibiotiques selon le mode d'admission des patients.
- Phénotypes de résistance aux antibiotiques.
- Répartition des phénotypes de résistance aux antibiotiques selon le mode d'admission des patients.

4.1 Caractéristiques socio-démographiques des patients

Tableau II : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranches d'âges	Effectif	Pourcentage
0 - 10	87	13,8
11 - 20	116	18,3
21 - 30	158	25,0
31 - 40	66	10,4
41 - 50	91	14,3
51 - 60	60	9,5
61 - 70	43	6,8
71 et plus	12	1,9
Total	633	100

Age minimum= 10 jours, maximum= 90 ans, moyenne = 32 ans

La majorité des patients (25,0%) était âgée de 21 à 30 ans. La moyenne d'âge était de 32 ans.

Tableau III : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	342	54,1
Féminin	291	45,9
Total	633	100

Le sexe ratio était de 1,17 en faveur du sexe masculin.

Tableau IV : Répartition des patients selon le mode d'admission

Mode d'admission	Effectif	Pourcentage
Patients externes	241	38,1
Patients hospitalisés	392	61,9
Total	633	100

L'hospitalisation était le mode d'admission le plus fréquent (61,9%).

Tableau V : Répartition des patients selon le lieu de consultation

Provenance	Effectif	Pourcentage
HGT	416	65,8
HPG	30	4,8
HK	26	4,1
CLCD	29	4,6
Clinique	24	3,8
Cabinet	7	1,1
CNAM	2	0,3
CNPA	1	0,1
IOTA	1	0,1
CSCOM	21	3,3
Luxembourg	6	1
INRSP	25	4
DNS	2	0,3
INPS	3	0,4
CS Ref CI	12	1,9
CS Ref CII	8	1,3
CS Ref CIII	1	0,1
CS Ref CIV	4	0,7
CS Ref CV	3	0,4
CS Ref CVI	2	0,3
Infirmierie	10	1,6
Total	633	100

HGT : Hôpital Gabriel Touré HPG : Hôpital du Point G HK : Hôpital de Kati

CLCD : Centre de Lutte Contre le Diabète
CNAM : Centre National d'Appui à la Lutte contre la Maladie
IOTA : Institut d'Ophthalmologie d'Afrique Tropicale
CNPA : Conseil National des Personnes Agées
CSCOM : Centre de Santé Communautaire
DNS : Direction Nationale de la santé
INPS : Institut National de Prévoyance Sociale
CSRef : Centre de Santé de Référence
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

La majorité des patients a été consultée à l'Hôpital Gabriel Touré (65,8%).

Tableau VI : Répartition des patients selon les services demandeurs de l'analyse

Services	Effectif	Pourcentage
Cardiologie	2	0,3
Chirurgie générale	65	10,2
Dermatologie	1	0,1
Diabétologie	10	1,6
Gastroentérologie	17	2,7
Gynéco-obstétrique	11	1,8
Infectiologie	1	0,1
Médecine interne	37	5,9
Néphrologie	5	0,8
Neurologie	7	1,1
Oncologie	1	0,1
ORL	34	5,4
Pédiatrie	52	8,2
Pneumologie	3	0,5
Suc	24	3,8
Traumatologie	112	17,7
Urologie	85	13,5
Autres	166	26,2
Total	633	100

La fréquence des prélèvements était plus élevée dans les services de traumatologie (17,7%) et d'urologie (13,5%).

Tableau VII : Répartition des patients en fonction du diagnostic clinique

Diagnostic	Effectif	Pourcentage
Abcès	45	7,1
Adénite	3	0,5
Adénome de la prostate	7	1,1
Adénopathies suppurées	1	0,1
AEG et Toux	1	0,1
Ancien Tuberculeux	1	0,1
Anorexie et amaigrissement	1	0,1
Ascite	14	2,3
Azoospermie	1	0,1
Bilan	113	17,9
Brûlure mictionnelle	7	1,1
Brûlure Thermique	20	3,2
Cellulite	2	0,4
Colique nephretique	1	0,1
Contrôle	5	0,8
Cystite	2	0,4
Diabète	57	9
Diarrhée du nourrisson	1	0,1
Douleur abdominale	8	1,3
Dysurie	14	2,2
Ecoulement urétral	4	0,7
Fistule de la hanche	1	0,1
Fracture infectée	3	0,5
Furoncle	7	1,1
Gangrène	1	0,1
Hématurie	5	0,8
Hémospermie	2	0,4
Prostatite	25	4
Trouble mictionnel	3	0,5
Infarctus du myocarde	1	0,1
Infection	9	1,5
Insuffisance rénale	1	0,1
Liquide de ponction abdominale	1	0,1
Mauvaise qualité du lait	1	0,1
Menace de prématurité	1	0,1
Orchite infectée	2	0,4
Oedème	9	1,5
Ostéite	20	3,2
Ostéoarthrite	1	0,1
Ostéomyélite	7	1,1
Otite	42	6,7
Peau d'orange du sein	1	0,1
Péritonite	29	4,6
Plaie	115	18,1

Pleurésies	11	1,8
Pyonéphrose	2	0,4
Rétrécissement urétral	3	0,5
Stérilité	3	0,5
Trace de nitrite	3	0,5
Traumatisme crânien	3	0,5
Traumatisme de la cheville	1	0,1
Troubles digestifs	1	0,1
Tuméfaction scrotale infectée	1	0,1
Pyothorax récidivant	1	0,1
Tumeur	2	0,4
Néo du colon	1	0,1
Insuffisance Hépatique	1	0,1
Liquide d'hydrocèle	1	0,1
Epanchement du genou	4	0,7
Total	633	100

Les plaies infectées (18,1%) et le bilan (17,9%) étaient les motifs de consultation les plus fréquents.

Tableau VIII : Répartition des patients selon la nature du prélèvement

Nature de Prélèvement	Effectif	Pourcentage
Crachat	2	0,3
Liquide prostatique	26	4,1
Lait maternel	13	2,1
Liquide d'ascite	19	3,1
Liquide ponction abdominal	1	0,1
Liquide intra-articulaire	4	0,7
Liquide péritonéal	2	0,3
Prélèvement buccal	1	0,1
Pus*	410	64,8
sperme	11	1,8
Urine	129	20,3
Liquide d'hydrocèle	1	0,1
Liquide pleural	13	2,1
Liquide synovial	1	0,1
Total	633	100

*Pus (plaie opératoire, ostéo-articulaire, otite, plaie diabétique)

Les prélèvements chez les 633 patients, étaient constitués en majorité de pus (64,8%), suivis des urines (20,3%).

Tableau IX: Répartition des prélèvements en fonction du mode d'admission des patients

Nature du prélèvement	Mode d'admission des patients		Total
	Externes	Hospitalisés	
Pus	91 (37,9%)	319 (81,1%)	410 (64,8%)
Urine	93 (38,7%)	36 (9,1%)	129 (20,3%)
Liquide prostatique	26 (10,8%)	0 (0,0%)	26 (4,1%)
Liquide d'ascite	2 (0,8%)	17 (4,3%)	19 (3,1%)
Liquide pleural	2 (0,8%)	11 (2,7%)	13 (2,1%)
Sperme	11 (4,5%)	0 (0,0%)	11 (1,8%)
Liquide intra-articulaire	0 (0,0%)	4 (1%)	4 (0,7%)
Lait maternel	13 (5,4%)	0 (0,0%)	13 (2,1%)
Crachat	1 (0,4%)	1 (0,2%)	2 (0,3%)
Liquide péritonéal	0 (0,0%)	2 (0,5%)	2 (0,3%)
Prélèvement buccal	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Liquide d'hydrocèle	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)
Liquide synovial	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)
Liquide de ponction abdominale	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)
Total	240 (38%)	393 (62%)	633 (100%)

Sur les 633 prélèvements, 393 (62%) provenaient des patients hospitalisés contre 240 (38%) chez les patients externes.

4.2 Résultats de la culture

Tableau X : Fréquence des résultats de la culture

Culture	Effectif	Pourcentage
Positive	535	84,6
Négative	98	15,4
Total	633	100

Sur les 633 prélèvements analysés, 535 soit 84,6% étaient positifs à la culture.

Tableau XI : Fréquence des espèces bactériennes identifiées

Espèces bactériennes	Effectif	Pourcentage
<i>Staphylococcus aureus</i>	184	34,4
<i>Escherichia coli</i>	136	25,4
<i>Klebsiella spp</i>	70	13,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	59	11,0
<i>Proteus mirabilis</i>	26	4,9
<i>Enterobacter spp</i>	23	4,3
<i>Acinetobacter spp</i>	8	1,5
<i>Morganella morganii</i>	8	1,5
<i>Salmonella spp</i>	7	1,4
<i>Citrobacter freundii</i>	6	1,1
<i>Proteus vulgaris</i>	3	0,5
<i>Providencia stuartii</i>	3	0,5
Streptocoque du groupe B	2	0,4
Total	535	100

Les germes les plus fréquemment isolés étaient : *Staphylococcus aureus* (34,4%), *Escherichia coli* (25,4%), *Klebsiella spp* (13,1%) et *Pseudomonas aeruginosa* (11%).

4.3 Résultats de la culture en fonction des caractéristiques des patients

Tableau XII : Résultat de la culture selon le mode d'admission

Culture	Patients externes	Patients hospitalisés	Total
Positive	209 (86,7%)	326 (83,1%)	535 (84,6%)
Stérile	32 (13,3%)	66 (16,9%)	98 (15,4%)
Total	241 (38,1%)	392 (61,9%)	633 (100%)

$\text{Khi}^2 = 1,44$, ddl = 1, $p = 0,22$

A la culture, 84,6% (535/633) des prélèvements étaient positifs. Les fréquences des cultures positives étaient plus élevées chez les patients hospitalisés 83,1% (326/392) et chez les patients externes 86,7% (209/241). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p = 0,22$).

Tableau XIII : Répartition des espèces bactériennes identifiées en fonction du mode d'admission des patients

Espèces bactériennes	Mode d'admission des patients		Total
	Externes	Hospitalisés	
<i>Staphylococcus aureus</i>	69 (33%)	115 (35,2%)	8 (1,5%)
<i>Escherichia coli</i>	59 (28,2%)	77 (23,6%)	6 (1,1%)
<i>Klebsiella spp</i>	37 (17,7%)	33 (10,1%)	23 (4,3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22 (10,5%)	37 (11,3%)	136 (25,4%)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (1,4%)	23 (7%)	70 (13,1%)
<i>Enterobacter spp</i>	9 (4,3%)	14 (4,2%)	8 (1,5%)
<i>Acinetobacter spp</i>	1 (0,4%)	7 (2,1%)	26 (4,9%)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,4%)	7 (2,1%)	3 (0,5%)
<i>Salmonella spp</i>	0 (0,0%)	3 (0,9%)	3 (0,5%)
<i>Citrobacter freundii</i>	3 (1,4%)	3 (0,9%)	59 (11,0%)
<i>Providencia stuartii</i>	3 (1,4%)	0 (0,0%)	184 (34,4%)
<i>Proteus vulgaris</i>	2 (0,9%)	1 (0,3%)	7 (1,4%)
Streptocoque du groupe B	0 (0,0%)	2 (0,6%)	2 (0,4%)
Total	209 (39%)	326 (61%)	535

$\text{Khi}^2 = 14,92$; ddl =5 ; P= 0,01 pour *E.coli*, *S.aureus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella spp*, *P.mirabilis*, *Enterobacter spp*.

La différence était statistiquement significative.

Sur les 535 espèces bactériennes, 61% (326/535) étaient identifiées chez les patients hospitalisés contre 39% (209/535) chez les patients externes.

Tableau XIV : Répartition des espèces bactériennes identifiées en fonction de la nature du prélèvement

Nature du prélèvement	Espèces bactériennes												Total	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomonas</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Acinetobacter</i>	<i>M. morgani</i>	<i>Salmonella</i>	<i>C. freundii</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. stuartii</i>		GBS
Pus	141 (39,0)	63 (17,5%)	33 (9,1%)	49 (13,6%)	26 (7,2%)	19 (5,3%)	6 (1,7%)	8 (2,2%)	5 (1,4%)	4 (1,1%)	2 (0,6%)	3 (0,8%)	2 (0,6%)	361 (67,5%)
Urines	12 (9,3%)	68 (52,7%)	32 (24,8%)	9 (7,0%)	0 (0,0%)	2 (1,6%)	2 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	129 (24,1%)
Sperme	2 (22,2%)	4 (44,4)	2 (22,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (1,7%)
Liquide péritonéal	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Prélèvement buccal	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Lait maternel	7 (70,0%)	0 (0,0%)	3 (30,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (1,9%)
Liquide d'ascite	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Liquide articulaire	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,4%)
Écoulement mammaire	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Liquide pleural	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,4%)
Liquide prostatique	14 (93,3%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (2,8%)
Crachat	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,4%)
Liquide de ponction abdominale	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Total	184 (34,4%)	136 (25,4%)	70 (13,1%)	59 (11,0%)	26 (4,9%)	23 (4,3%)	8 (1,5%)	8 (1,5%)	7 (1,4%)	6 (1,1%)	3 (0,6%)	3 (0,6%)	8 (0,4%)	535

La fréquence des cultures positives était plus élevée pour les prélèvements suivants:

- Pus : 361 soit 67,5%
- Urines : 129 soit 24,1%
- Liquide prostatique : 15 soit 2,8%

Les germes les plus fréquemment isolés étaient par ordre d'importance: *S. aureus* 34,4%, *E.coli* 25,4%, *Klebsiella spp.* 13,1% et *P.aeruginosa* 11,0%.

La nature des espèces bactériennes identifiées et leur fréquence étaient variables selon le type de prélèvement:

Pus : *S. aureus* 39,0%, *E.coli* 17,5%, *P.aeruginosa* 13,6% et *Klebsiella spp* 9,1%

Urines : *E.coli* 52,7% ; *Klebsiella spp.* 24,8% et *S. aureus* 9,3%

Liquide prostatique : *S. aureus* 93,3% ; *E.coli* 6,7%

4.4 Sensibilité des espèces bactériennes isolées aux antibiotiques

Tableau XV : Sensibilité des entérobactéries aux antibiotiques

Entérobactéries	Antibiotiques												
	AM	AMC	CB	CF	CRO	CAZ	GM	NN	AN.	CL	NA	CIP	SXT
<i>E.coli</i>	16/136 (11,8%)	31/136 (22,8%)	19/136 (14,0%)	47/136 (34,5%)	99/136 (72,8%)	103/136 (75,7%)	100/136 (73,5%)	94/136 (69,1%)	135/136 (99,2%)	136/136 (100%)	75/136 (55,1%)	81/136 (59,5%)	11/52 (21,1%)
<i>Klebsiella spp</i>	*	18/70 (25,7%)	*	21/70 (30,0%)	49/70 (70,0%)	52/70 (74,3%)	50/70 (71,4%)	49/70 (70,0%)	68/70 (97,1%)	70/70 (100%)	52/70 (74,3%)	57/70 (81,4%)	21/37 (56,8%)
<i>Citrobacter freundii</i>	*	*	2/6 (33,3%)	*	5/6 (83,3%)	5/6 (83,3%)	5/6 (83,3%)	5/6 (83,3%)	6/6 (100%)	6/6 (100%)	4/6 (66,7%)	5/6 (83,3%)	1/1 (100%)
<i>Enterobacter spp</i>	*	*	8/23 (34,8%)	*	18/23 (78,3%)	19/23 (82,6%)	19/23 (82,6%)	16/23 (69,6%)	23/23 (100%)	23/23 (100%)	13/23 (56,5%)	17/23 (73,9%)	7/14 (50,0%)
<i>M.morganii</i>	*	*	2/8 (25,0%)	*	6/8 (75,0%)	8/8 (100%)	4/8 (50,0%)	4/8 (50,0%)	8/8 (100%)	*	5/8 (62,5%)	5/8 (62,5%)	3/6 (50,0%)
<i>P.mirabilis</i>	9/26 (34,6%)	14/26 (53,8%)	14/26 (53,8%)	16/26 (61,6%)	21/26 (80,8%)	25/26 (96,1%)	20/26 (76,9%)	23/26 (88,4%)	26/26 (100%)	*	17/26 (65,4%)	19/26 (73,0%)	5/16 (31,2%)
<i>P.vulgaris</i>	*	*	1/3 (33,3%)	*	3/3 (100%)	3/3 (100%)	2/3 (66,6%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	*	2/3 (66,6%)	2/3 (66,6%)	1/2 (50,0%)
<i>P.stuartii</i>	*	*	2/3 (66,6%)	*	3/3 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	0/3 (0,0%)	2/3 (66,6%)	2/3 (66,6%)	1/1 (100%)
<i>Salmonella spp</i>	4/7 (57,1%)	6/7 (85,7%)	5/7 (71,4%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)	7/7 (100%)	6/7 (85,7%)	7/7 (100%)	3/5 (60,0%)

*Résistance naturelle

AM : ampicilline AMC : amoxicilline/acide clavulanique CF : céfalotine
CB : carbénicilline CRO : ceftriaxone CAZ : ceftazidime
GM : gentamicine NN : tobramycine AN : amikacine
CL : colistine NA : acide nalidixique CIP : ciprofloxacine
SXT : triméthoprime/sulfamides

Les souches d'*Escherichia coli* étaient :

- moins sensibles aux pénicillines (ampicilline 11,8% ; amoxicilline + acide clavulanique 22,8% ; carbénicilline 14,0%), aux céphalosporines de 1^{ère} génération (céfalotine 34,5%) et à l'association triméthoprime/sulfamides (21,1%)
- peu sensibles aux quinolones (Ac. Nalidixique 55,1% ; Ciprofloxacine 59,5%)
- plus sensibles aux céphalosporines de 3^{ème} génération (Ceftriaxone 72,8%, Ceftazidime 75,7%) et aux aminosides (gentamicine 73,5%, tobramycine 69,1% et amikacine 99,2%).

Les souches de *Klebsiella spp* étaient :

- Moins sensibles aux céphalosporines de 1^{ère} génération (céfalotine 30%)
- Plus sensibles aux quinolones (Ac. Nalidixique 74,2% ; Ciprofloxacine 81,4%)

Les souches de *Proteus mirabilis* étaient :

- plus sensibles aux céphalosporines de 3^{ème} génération (Ceftriaxone 80,7%, Ceftazidime 96,1%) et aux aminosides (gentamicine 76,2%, tobramycine 88,4% et amikacine 100%).

Tableau XVI : Sensibilité des bacilles à Gram négatif non fermentaires aux antibiotiques

Antibiotiques	Bacilles à Gram négatif non fermentaires	
	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter sp</i>
Carbénicilline	35/59 (59,3%)	NT
Ceftriaxone	9/59 (15,2%)	1/8 (12,5%)
Ceftazidime	47/59 (79,6%)	3/8 (37,5%)
Gentamicine	43/59 (72,8%)	4/8 (50,0%)
Tobramycine	47/59 (79,6%)	5/8 (62,5%)
Amikacine	58/59 (98,3%)	8/8 (100%)
Colistine	59/59 (100,0%)	8/8 100,0%)
Ciprofloxacine	42/59 (71,2%)	5/8 (62,5%)

NT = non testé

Les souches de *P.aeruginosa* étaient sensibles à 79,6% à la Ceftazidime, 72,8% à 98,3% aux aminosides (gentamicine, tobramycine et amikacine) et à 71,2% à la ciprofloxacine.

Tableau XVII : Sensibilité des cocci à Gram positif aux antibiotiques.

Antibiotiques	Cocci à Gram positif	
	<i>S.aureus</i>	S. groupe B
Pénicilline G	7/184 (3,8%)	2/2 (100,0%)
Oxacilline	130/184 (70,6%)	2/2 (100,0%)
Gentamicine	160/184 (86,9%)	1/2 (50,0%)
Tobramycine	154/184 (83,7%)	1/2 (50,0%)
Amikacine	181/184 (98,3%)	0/2 (0,0%)
Chloramphénicol	141/184 (76,6%)	2/2 (100,0%)
Doxycycline	67/178 (37,6%)	0/2 (0,0%)
Minocycline	125/135 (92,6%)	0/2 (0,0%)
Pristinamycine	182/184 (99,0%)	2/2 (100%)
Erythromycine	131/184 (71,2%)	2/2 (100,0%)
Triméthoprim + sulfamides	75/101 (74,2%)	2/2 (100,0%)
Ciprofloxacine	140/184 (76,0%)	NT

NT = non testé

Les souches de *S.aureus* testées étaient sensibles à 70,6% à l'oxacilline, 83,7% à 98,3% aux aminosides (Tobramycine, gentamicine et amikacine), à 76,6% au chloramphénicol, 71,2% à 99,0% aux macrolides et apparentés (Erythromycine, pristinamycine). Vis-à-vis des cyclines, 92,6% des souches étaient plus sensibles à la minocycline contre 37,6% à la doxycycline.

4.5 Sensibilité des espèces bactériennes isolées aux antibiotiques selon le mode d'admission des patients

Tableau XVIII : Sensibilité comparée des souches d'*E.coli* aux antibiotiques selon le mode d'admission des patients.

Antibiotiques	Mode d'admission	
	Externes	Hospitalisés
Ampicilline	10 /59 (17,0%)	6/77 (7,7%)
Amoxicilline+Ac. clavulanique	16/59 (27,1%)	15/77 (19,4%)
Carbénicilline	11/59 (18,6%)	8/77 (10,3%)
Céfalotine	24/59 (40,6%)	23/77 (29,8%)
Ceftriaxone	48/59 (81,3%)	51/77 (66,2%)
Ceftazidime	50/59 (84,7%)	53/77 (68,8%)
Gentamicine	52/59 (84,1%)	48/77 (62,3%)
Tobramycine	51/59 (86,4%)	43/77 (55,8%)
Amikacine	59/59 (100%)	76/77 (97,7%)
Colistine	59/59 (100%)	77/77 (100%)
Ac.Nalidixique	41/59 (69,0%)	34/77 (44,1%)
Ciprofloxacine	45/59 (76,2%)	36/77 (46,70%)
Triméthoprim + sulfamides	7/19 (36,8%)	4/33 (12,1%)

Ac : acide

Les souches d'*E.coli*, isolées chez les patients hospitalisés étaient moins sensibles aux antibiotiques testés que celles isolées chez les patients externes.

Tableau XIX: Sensibilité comparée des souches de *Klebsiella spp* aux antibiotiques selon le mode d'admission des patients.

Antibiotiques	Mode d'admission	
	Externes	Hospitalisés
Amoxi+Ac.clavulanique	12/37 (32,4%)	6/33 (18,1%)
Céfalotine	13/37 (35,1%)	8/33 (24,2%)
Ceftriaxone	29/37 (78,3%)	20/33 (60,6%)
Ceftazidime	31/37 (83,7%)	21/33 (63,6%)
Gentamicine	28/37 (75,6%)	22/33 (66,6%)
Tobramycine	28/37 (75,6%)	21/33 (63,6%)
Amikacine	36/37 (97,2%)	32/33 (96,9%)
Colistine	37/37 (100,0%)	33/33 (100,0%)
Ac.Nalidixique	29/37 (78,3%)	23/33 (69,6%)
Ciprofloxacine	32/37 (86,4%)	25/33 (75,7%)
Triméthoprime+sulfamides	8/11 (72,7%)	13/26 (50,0%)

Ac : acide

Les souches de *Klebsiella* isolées chez les patients hospitalisés étaient moins sensibles aux antibiotiques testés que celles isolées chez les patients externes.

Tableau XX : Sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* selon le mode d'admission des patients.

Antibiotiques	Mode d'admission	
	Externes	Hospitalisés
Carbénicilline	18/22 (81,8%)	17/37 (45,9%),
Ceftriaxone	7/22 (31,8%)	2/37 (5,40%)
Ceftazidime	22/22 (100,0%)	25/37 (67,6%)
Gentamicine	18/22 (81,8%)	25/37 (67,6%)
Tobramycine	20/22 (90,9%)	27/37 (73,0%)
Amikacine	22/22 (100,0%)	36/37 (97,3%)
Colistine	22/22 (100,0%)	37/37 (100,0%)
Ciprofloxacine	17/22 (77,3%)	25/37 (67,6%)

Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées chez les patients hospitalisés étaient moins sensibles aux antibiotiques testés que celles isolées chez les patients externes.

Tableau XXI : Sensibilité comparée des souches de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques selon le mode d'admission des patients

Antibiotiques	Mode d'admission	
	Externes	Hospitalisés
Pénicilline G	3/69 (4,3%)	4/115 (3,5%)
oxacilline	50/69 (72,5%)	80/115 (69,6%)
Gentamicine	66/69 (96,0%)	94/115 (81,7%)
Tobramycine	66/69 (96,0%)	88/115 (76,5%)
Amikacine	69/69 (100%)	112/115 (97,4%)
Chloramphénicol	48/69 (69,6%)	93/115 (80,9%)
Doxycycline	17/69 (24,6%)	50/109 (45,9%)
Minocycline	40/47 (85,2%)	85/88 (96,6%)
Pristinamycine	69/69 (100%)	113/115 (98,2%)
Erythromycine	54/69 (78,3%)	77/115 (66,9%)
Triméthoprim + Sulfamides	24/33 (72,7%)	51/68 (75,0%)
Ciprofloxacine	56/69 (81,1%)	84/115 (73,0%)

Les souches isolées chez les patients hospitalisés étaient moins sensibles aux aminosides que celles isolées chez les patients externes.

Elles avaient une faible activité à la pénicilline G et aux tétracyclines chez les patients externes et hospitalisés.

Vis-à-vis de la pristinamycine, les différentes souches avaient une sensibilité proche. Il y a eu plus de souches sensibles à l'érythromycine en milieu extra-hospitalier qu'en milieu hospitalier.

L'association triméthoprim et sulfamides conserve la même sensibilité en milieux hospitalier et extra-hospitalier.

4.6 Les phénotypes de résistance aux antibiotiques :

Tableau XXII : Les phénotypes de résistance des entérobactéries du groupe 1 aux antibiotiques

Groupe 1	Phénotypes						
	Sensibles	PBN	PHN	B.L.S.E	NalS	Nal R	Cip R
<i>E.coli</i>	16/136 (11,7%)	15/136 (11,0%)	52/136 (38,2%)	30/136 (22,0%)	75/136 (55,1%)	6/136 (4,4%)	55/136 (40,4%)
<i>P.mirabilis</i>	9/26 (34,6%)	5/26 (19,2%)	7/26 (26,9%)	1/26 (3,8%)	17/26 (65,4%)	2/26 (7,7%)	7/26 (26,9%)
<i>Salmonella</i> <i>spp</i>	4/7 (57,1%)	1/7 (14,3%)	-	-	6/7 (85,7%)	1/7 (14,2%)	-

Les phénotypes CipR (40,4%), PHN (38,2%) et B.L.S.E (22,0%) étaient prédominants parmi les souches *d'E.coli*.

Tableau XXIII: CMI des souches *d'E.coli* BLSE positive (n= 9)

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/l)	Sensible		Intermédiaire		Résistant	
		CMI (mg/l)	nombre	CMI (mg/l)	nombre	CMI (mg/l)	nombre
Acide nalidixique	≤ 8					> 16	9
Amikacine	≤ 8	4 à 8	8			> 16	1
Aztréonam	≤ 4		0		0	> 32	9
Céfépime	≤ 4		0		0	> 32	9
Céfotaxime	≤ 4		0		0	> 32	9
Ceftazidime	≤ 4		0		0	32	9
Ciprofloxacine	≤ 0,5					> 2	9
Colistine	≤ 2	≤ 2	9				
Fosfomycine	≤ 32	≤ 32	9				
Gentamicine	≤ 2	≤ 2	2			> 8	7
Imipénème	≤ 4	< 4	9		0		0
Ofloxacine	≤ 0,5					> 4	9
Pipéracilline+ tazobactam	≤ 8	≤ 8	9				
Pipéracilline	≤ 8						
Ticarcilline + Ac clavulanique	≤ 16	≤ 16	8			64	1
Ticarcilline	≤ 16					> 64	9
Tobramycine	≤ 2					> 8	9
Triméthoprime +sulfaméthoxazole	≤ 2 /38					> 8/152	9

Les CMI des céphalosponies de 3^{ème} génération (Céfépime, Céfotaxime, Ceftazidime) et l'aztréonam étaient 8 fois plus élevées (≥ 32 mg/l).

Les neuf souches étaient toutes résistantes :

Aux quinolones avec des CMI 2 fois plus élevées pour l'Acide nalidixique (CMI > 16 mg/l), 4 fois plus élevées pour la ciprofloxacine (CMI > 2mg/l) et 8 fois plus élevées pour l'ofloxacine (CMI > 4mg/l)

A la tobramicine (CMI > 8 mg/l)

A la Ticarcilline (CMI > 64 mg/l)

A l'association Triméthoprime sulfaméthoxazole (> 8/152 mg/l)

Les souches étaient toutes sensibles à la Fosfomicine, à l'Imipénème, à Pipéracilline+tazobactam et Ticarcilline + Ac clavulanique avec respectivement des CMI: ≤ 32 ; < 4 ; ≤ 8 et ≤ 16 mg/l.

Tableau XXIV : Les phénotypes de résistance pour *Klebsiella spp* (n =70)

Phénotypes	Fréquence	Pourcentage
P.B.N	11	15,7
P.H.N	24	34,3
B.L.S.E	19	27
NalS	52	74,3
NalR	5	7,1
CipR	13	18,6

Les phénotypes PHN (34,3%) BLSE (27%) et CipR (18,6%) étaient les plus fréquents.

Tableau XXV : Les phénotypes de résistance des entérobactéries du groupe 3

Groupe 3	Phénotypes					
	C.Ind	C.H	B.L.S.E	NalS	NalR	CipR
<i>C.freundii</i>	2/6 (53,3%)	1/6 (16,6%)	1/6 (16,6%)	4/6 (66,6%)	1/6 (16,6%)	1/6 (16,6%)
<i>Enterobacter spp</i>	8/23 (34,8%)	5/23 (21,7%)	3/23 (13,0%)	13/23 (56,5%)	4/23 (17,4%)	5/23 (21,7%)
<i>M.morganii</i>	2/8 (25,0%)	—	—	5/8 (62,5%)	—	3/8 (37,5%)
<i>P. vulgaris</i>	1/3 (33,3%)	—	—	2/3 (66,6%)	—	1/3 (33,3%)
<i>P.stuartii</i>	2/3 (66,6%)	—	—	2/3 (66,6%)	—	1/3 (33,3%)

Le phénotype BLSE était de 13,0% pour *Enterobacter spp*

Tableau XXVI: Les phénotypes de résistance de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques (n=184)

Phénotypes	Fréquence	Pourcentage
S.A.S.M	130	70,7
Péni-S /OXa-S	7	3,8
S.A.R.M	54	29,3
Péni-R /OXa-S	123	66,8
Péni- R / OXa-R	47	25,5

Les phénotypes Péni-R /OXa-S (66,8%) et S.A.RM (29,3%) étaient prédominants

4.7 Répartition des phénotypes de résistance d'*E.coli*, de *Klebsiella* et du *S.aureus* aux antibiotiques selon le mode d'admission des patients

Tableau XXVII : Les phénotypes de résistance d'*Escherichia coli* selon le mode d'admission des patients.

Phénotypes	Patients	
	Externes (n=59)	Hospitalisés (n=77)
PS	10 (17,0%)	6 (7,8%)
PBN	6 (10,1%)	9 (11,7%)
PHN	22 (37,3%)	30 (39,0%)
BLSE	5 (8,5%)	25 (32,5%)
Nal.S	41 (69,5%)	34 (44,2%)
Nal.R	4 (6,8%)	2 (2,6%)
Cip.R	14 (23,7%)	41 (53,2%)

Khi deux = 20,53 ; ddl = 5 ; P = 0,001.

Les phénotypes BLSE (32,5%) et CipR (53,2%) étaient plus fréquents parmi les souches isolées chez les patients hospitalisés que celles isolées chez les patients externes : 32,5% contre 8,5% et 53,2% contre 23,7%. La différence était statistiquement significative (p = 0,001).

Tableau XXVIII : Les phénotypes de résistance pour *Klebsiella spp* selon le mode d'admission des patients.

Phénotypes	Patients	
	Externes (n=37)	Hospitalisés (n=33)
PBN	5/37 (13,5%)	6/33 (18,2%)
PHN	15/37 (40,5%)	9/33 (27,3%)
BLSE	5/37 (13,5%)	14/33 (42,4%)
Nal.S	29/37 (78,4%)	23/33 (69,7%)
Nal.R	3/37 (8,1%)	2/33 (6,0%)
Cip.R	5/37 (13,5%)	8/33 (24,2%)

Khi deux = 7,41 ; ddl = 5 ; p = 0,19.

Les phénotypes BLSE et CipR étaient prédominants parmi les souches isolées chez les patients hospitalisés que celles isolées chez les patients externes.

Le phénotype NalR était moins prédominant parmi les souches isolées chez les patients hospitalisés que celles isolées chez les patients externes.

La différence n'était pas statistiquement significative (p = 0,19).

Tableau XXIX : Les phénotypes de résistance des souches de *Staphylococcus aureus* selon le mode d'admission.

Phénotypes	Patients Externes (n=69)	Patients Hospitalisés (n=115)
S.A.S.M	50 (72,5%)	80 (69,6%)
S.A.R.M	19 (27,5%)	35 (30,4%)
Péni-S / Oxa-S	3 (4,34%)	4 (3,5%)
Péni-R / Oxa-S	47 (68,1%)	76 (66,0%)
Péni-R / Oxa-R	16 (23,2%)	31 (27,0%)

Khi deux = 0,11 ; ddl = 4 ; P = 0,99.

Les fréquences des phénotypes S.A.R.M, Péni-R/Oxa-R, SASM et Péni-R/Oxa-S identifiés en milieu hospitalier, étaient proches de celles obtenues en milieu extra-hospitalier. La différence n'était pas statistiquement significative (P=0,99).

***COMMENTAIRES ET
DISCUSSIONS***

5. Commentaires et discussions

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive menée de Septembre 2006 à Septembre 2007. Elle a concerné 633 patients soit externes ou hospitalisés. Les patients externes ont été prélevés à l'INRSP et ceux hospitalisés ont été prélevés à l'hôpital. Tous les prélèvements ont été analysés dans le service de bactériologie de l'INRSP. Le questionnaire utilisé pour la collecte des données ne nous a pas permis de déterminer la durée de l'hospitalisation. La notion de traitement antibiotique avant le prélèvement n'a pu être clairement établie car la plupart des patients ou ceux qui acheminaient les prélèvements, ne connaissaient pas à travers un traitement si un antibiotique a été reçu.

5.1 Caractéristiques socio-démographiques des patients

Les patients étaient âgés de 10 jours à 90 ans. L'âge moyen était de 32 ans. La majorité des patients (25%) était âgée de 21 à 30 ans. Le sexe ratio était de 1,17 en faveur du sexe masculin. La prédominance masculine dans notre étude pourrait s'expliquer par le fait que les hommes constituent la couche sociale la plus mobile.

Nos résultats sont conformes à ceux de :

- DIABATE [10] qui a trouvé 52% pour les hommes et 48% pour les femmes ;
- BALKISSA [1] qui a rapporté 53.7% pour les hommes et 46.3% pour les femmes.

Par contre d'autres auteurs tels que DUVAL.J et coll [18], TEMBELY [49] et DIALL [14] ont trouvé une prédominance du sexe féminin.

Dans notre étude, la tranche d'âge de 21 à 30 ans était le plus grand effectif soit 25%.

Cette fréquence élevée s'explique par le fait que la population malienne est majoritairement jeune.

Pour CARENE [7] en 2004 à Cotonou, la tranche d'âge la plus nombreuse était celle de 25 à 39ans

ROLAND [45] en 2004 à Abidjan, a rapporté que la tranche d'âge la plus importante était celle de 20 à 39 ans (59.1%).

Les patients hospitalisés étaient les plus nombreux (61.9%).

Cette fréquence élevée est généralement due à des complications infectieuses.

Le diagnostic clinique a révélé une fréquence plus élevée des plaies (18,1%) dues à des infections bactériennes.

La majorité des patients (65,8%) a été consultée à l'Hôpital Gabriel Touré situé au centre de la ville et facilement accessible.

DEMBELE [11] en 2001 à Bamako, avait fait le même constat.

Les services de traumatologie avec 17,7% et d'urologie 13,5% étaient les plus fréquentés par les patients.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les accidents de circulation et les troubles mictionnels sont fréquents.

Notre étude a révélé un nombre élevé de prélèvements effectués chez les patients hospitalisés. Ce constat est dû à une demande fréquente d'analyses chez les patients hospitalisés.

5.2 Résultats de la culture

Il a été analysé 633 prélèvements parmi lesquels les pus étaient prédominants avec une fréquence de 64,8% suivi des urines 20,3%.

La majorité des pus (81,1%) provenait des patients hospitalisés et celle des urines (38,7%) provenait des patients externes.

A la culture, 84,6% des prélèvements étaient positifs. Quatre espèces bactériennes étaient fréquemment isolées : *S. aureus* 34,4% ; *Escherichia coli* 25,4% ; *Klebsiella spp* 13,1% et *P.aeruginosa* 11%.

Cette répartition est conforme à celle de KOUMARE et coll [13], DEMBELE [11] et SOMBORO [49].

YENA et coll [53] avaient trouvé aussi une prédominance des souches de *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*.

5.3 Résultats de la culture en fonction des caractéristiques des patients

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ($p = 0,22$) de cultures positives observées chez les patients hospitalisé et externe.

La majorité des germes a été identifiée chez les patients hospitalisés.

5.4 Sensibilité des espèces bactériennes isolées aux antibiotiques :

5.4.1. Les bacilles à Gram négatif fermentaires

5.4.1.1 *Escherichia coli*

Nos souches d'*Escherichia coli* ont été moins sensibles à l'ampicilline (11,7%), à la carbénicilline (14%), à l'association amoxicilline + acide clavulanique (22,8%), à la céfalotine (34,5%) et à l'association Triméthoprime + sulfamides (21,1%).

Ces résultats sont pratiquement conformes à ceux de certains auteurs :

- CARENE [7] en 2004 à Cotonou, a rapporté 7,5% de souches sensibles à l'ampicilline,
- DIABATE [10] en 2007, a obtenu 27% de souches sensibles à l'association amoxicilline + acide clavulanique,
- SISSOKO [48] en 2006 à Bamako, a rapporté 29,8% de souches sensibles à la céfalotine et 17,7% de souches sensibles à l'association Triméthoprime + sulfamides.

Les céphalosporines de troisième génération restent actives sur nos souches d'*Escherichia coli*, même si leur sensibilité a beaucoup diminué.

Dans notre étude 72,8% des souches d'*Escherichia coli* sont sensibles à la ceftriaxone et 75,7% de souches sensibles à la ceftazidime.

SISSOKO [48] en 2006, a trouvé les mêmes pourcentages que nous.

Certains auteurs ont rapporté des fréquences plus élevées :

- CARENE [7] en 2004 à Cotonou, a rapporté 87.2% de souches sensibles à la ceftriaxone ;
- GABASTOU et coll [19] en 1995 n'ont trouvé aucune souche résistante aux céphalosporines de troisième génération.

Concernant les aminosides, l'amikacine garde la meilleure activité sur nos souches (99,2%).

Cette molécule est rarement utilisée en raison de son coût élevé.

NIANDOU [40] en 2005 a rapporté 92% de souches sensibles à l'amikacine.

Pour les autres aminosides testés, la gentamicine et la tobramycine ont été actives respectivement sur 73.5% et 69,1% des souches d'*Escherichia coli*.

Nos résultats sont inférieurs à ceux de KOUNTA [32] et DEMBELE [11] qui ont rapporté tous les deux 89,5% de souches sensibles à la gentamicine.

Nos souches d'*Escherichia coli* ont été toutes sensibles à la colistine (100%).

Plusieurs auteurs ont rapporté la même fréquence.

L'activité des quinolones a beaucoup baissé sur les souches d'*Escherichia coli*.

Parmi les quinolones testées, 55,1% des souches sont sensibles à l'acide nalidixique et 59,5% de souches sensibles à la ciprofloxacine.

Ces résultats sont inférieurs à ceux de :

- KOUNTA [32] qui en 1999, a rapporté 90,8% de souches sensibles à l'acide nalidixique,
- CARENE [7] qui en 2004, a obtenu 78,2% de souches sensibles à la ciprofloxacine..

Nos résultats ont été conformes à ceux de :

SISSOKO [48] qui a constaté 54% de souches sensibles à l'acide nalidixique et 57,9% de souches sensibles à la ciprofloxacine.

5.4.1.2. *Klebsiella spp*

Les souches de *Klebsiella spp* produisent des pénicillinases chromosomiques, ce qui en font des bactéries naturellement résistantes aux aminopénicillines.

En plus de cette résistance naturelle aux aminopénicillines, nos souches de *Klebsiella spp* ont été faiblement sensibles à l'association amoxicilline/acide clavulanique (25,7%) et à la céfalotine (30%).

Ces pourcentages sont inférieurs à ceux de KEITA [29] qui a rapporté en 1999 à Bamako, 50% de souches sensibles à l'association amoxicilline/acide clavulanique et 41,7% de souches sensibles à la céfalotine.

Quant aux céphalosporines de troisième génération testées, 70% de nos souches sont sensibles à la ceftriaxone et 74,3% à la ceftazidime.

Ces pourcentages sont proches de ceux de CARENE [7] qui a obtenu 75% de souches sensibles à la ceftriaxone.

Par contre, KEITA [29] en 1999 a obtenu 88,9% de souches sensibles à la ceftriaxone.

Concernant les aminosides, notre étude révèle respectivement 71,4% de souches sensibles à la gentamicine, 70% de souches sensibles à la tobramycine et 97,1% de souches sensibles à l'amikacine.

Ces résultats sont inférieurs à ceux trouvés par KEITA [29] en 1999 à Bamako (86,7% de souches sensibles à la gentamicine), mais supérieurs à ceux de CARENE [7] en 2004 à Cotonou (63,9% de souches sensibles à la gentamicine).

Concernant les quinolones testées, notre étude révèle 74,3% de souches sensibles à l'acide nalidixique et 81,4% de souches sensibles à la Ciprofloxacin.

Ces pourcentages sont inférieurs à ceux trouvés par CARENE [7] en 2004 à Cotonou (88,9% de souches sensibles à l'acide nalidixique et 94,4% de souches sensibles à la Ciprofloxacin).

Parmi les sulfamides et associations, seul le cotrimoxazole a été testé et nous avons obtenu 56,8% de souches sensibles.

Cette fréquence est comparable à celle obtenue par CARENE [7] en 2004 à Cotonou (51,4% de souches sensibles).

Par contre KEITA [29] en 1999 à Bamako, a obtenu une fréquence plus élevée de souches sensibles.

5.4.1.3 *Enterobacter spp*

Ces souches bactériennes qui produisent une céphalosporinase sont naturellement résistantes aux aminopénicillines, aux céphalosporines de première et deuxième générations ainsi qu'à l'association amoxicilline/acide clavulanique.

Nos souches ont été faiblement sensibles à la carbénicilline (34,8%)

SISSOKO [48] en 2006 à Bamako, a rapporté 15,4% de souches sensibles à la carbénicilline.

Les céphalosporines de troisième génération ont été très efficaces sur nos souches d'*Enterobacter spp*. Notre étude révèle 78,3% de souches sensibles à la ceftriaxone et 82,6% souches sensibles à la ceftazidime.

Nos souches ont été plus sensibles à la ceftazidime que celles de NIANDOU [40] qui a obtenu 52,5% de souches sensibles.

Concernant les aminosides, notre étude révèle respectivement 82,6% et 69,6% de souches sensibles à la gentamicine et la tobramycine.

En 1986, DOSSO et coll [15] avaient rapporté 90% de souches d'*Enterobacter spp* sensibles à la gentamicine.

Toutes nos souches ont été sensibles à l'amikacine et à la colistine.

NIANDOU [40] et KOUNTA [32] ont rapporté une sensibilité de 100% à la colistine.

Quant aux quinolones testées, la sensibilité de l'acide nalidixique a été moyenne sur nos souches (56,5%).

5.4.1.4 *Proteus*

- *Proteus mirabilis*

Les souches de *Proteus mirabilis* résistent naturellement à la colistine et aux tétracyclines.

Nos souches ont été moins sensibles à l'ampicilline (34,6%) et à l'association triméthoprime/sulfamides (31,2%).

KOUMARE et coll [31] en 1996 avaient rapporté une fréquence semblable (37,5% de sensibilité).

Par contre, nos souches ont manifesté une bonne sensibilité aux céphalosporines de troisième génération (80,8% pour la ceftriaxone et 96,1% pour la ceftazidime) et aux aminosides (76,9% pour la gentamicine, 88,4% pour la tobramycine et 100% pour l'amikacine).

Cette constatation a été faite par plusieurs auteurs :

- NIANDOU [40] a rapporté 96% de souches de *Proteus mirabilis* sensibles à l'amikacine.

- KOUNTA [32] a obtenu 98% de souches sensibles à la ceftazidime et l'amikacine.

Nous avons obtenu une activité limitée de l'acide nalidixique sur nos souches (65,3%) par rapport à la ciprofloxacine (73%).

- *Proteus vulgaris*

Les souches de *Proteus vulgaris* résistent naturellement aux aminopénicillines, aux céphalosporines de première génération, à l'association amoxicilline/acide clavulanique et à la colistine.

Les trois souches de *Proteus vulgaris* isolées ont toutes été sensibles aux céphalosporines de troisième génération testées, à l'amikacine et à la tobramycine.

Deux souches sur trois ont été sensibles à la gentamicine et à l'acide nalidixique.

5.4.1.5 *Salmonella spp*

La sensibilité des souches de *Salmonella spp* à l'ampicilline a beaucoup baissé. LAFAIX et coll [33] en 1986, ont trouvé seulement 5% de souches résistantes à l'ampicilline.

Les céphalosporines, les aminosides et les quinolones se sont révélés d'une bonne efficacité vis-à-vis de la plus part des souches testées.

LAFAIX et coll [33] en 1986, notent que le cefotaxime, la gentamicine et l'amikacine sont actifs sur plus de 90% des souches de *Salmonella*.

Nos souches de *Salmonella spp* sont restées sensibles à la ciprofloxacine

5.4.1.6 Les autres entérobactéries isolées

Il s'agit de *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii* et *Providencia stuartii*

Ces souches bactériennes sécrètent à bas niveau une céphalosporinase naturelle.

Ceci explique leur résistance naturelle aux aminopénicillines et aux céphalosporines de première génération.

En plus de cette résistance naturelle, nos souches de *Citrobacter freundii* et *Morganella morganii* ont manifesté des résistances par rapport à la carbénicilline (33,3% de sensibilité).

Sur trois souches de *Providencia stuartii* isolées, deux souches ont été sensibles aux quinolones testées et à la carbénicilline.

Les céphalosporines de troisième génération, les aminosides et les quinolones ont été les antibiotiques les plus actifs sur nos souches de *Citrobacter freundii* et *Morganella morganii*.

Quant aux souches de *Providencia stuartii*, elles ont été toutes sensibles aux céphalosporines de troisième génération.

5.4.2. Sensibilité des cocci à Gram positif

5.4.2.1 *Staphylococcus aureus*

Nous avons trouvé une forte résistance de nos souches de *Staphylococcus aureus* à la pénicilline G (3,8%).

Cette constatation a été faite par DIABATE [10] en 2006, qui a obtenu 2,5% de souches sensibles à la pénicilline G.

La fréquence de sensibilité de nos souches de *Staphylococcus aureus* à l'oxacilline était de 70,6%.

Cette fréquence est supérieure à celle de LOUMA [36] qui a rapporté 58% de souches sensibles à l'oxacilline.

Certains auteurs ont rapporté les résultats suivants :

- LAFAIX et coll [33] en 1986 ont rapporté 2% de souches résistantes à la méticilline en 1986.
- SISSOKO [48] en 2006 à Bamako, a trouvé 82% de souches sensibles à l'oxacilline.

Concernant les aminosides, notre étude révèle une forte sensibilité à la gentamicine (86,9%), à la tobramycine (83,7%) et à l'amikacine(98,3%).

Ces fréquences sont conformes à celles de :

- DIABATE [10] qui a obtenu 93% de souches sensibles à la gentamicine, 89% de souches sensibles à la tobramycine et 96% de souches sensibles à l'amikacine,
- SISSOKO [48] qui a trouvé 87,5% de souches sensibles à l'amikacine.

Parmi les tétracyclines testées, 92,6% des souches sont sensibles à la minocycline et 37,6% à la doxycycline.

Cette baisse de sensibilité à la doxycycline est due à la prescription fréquente de cette molécule.

SISSOKO [48] en 2006 a constaté que la doxycycline était moins efficace sur ses souches de *Staphylococcus aureus*.

Concernant les macrolides, les lincosamides et les streptogramines testés, notre étude révèle 71,2% de souches sensibles à l'erythromycine et 99% de souches sensibles à la pristinamycine.

Ces résultats confirment ceux de DIABATE [10] et SISSOKO [48] qui ont trouvé respectivement 76% de souches sensibles à l'erythromycine et 99% de souches sensibles à la pristinamycine.

Parmi les souches de *Staphylococcus aureus* isolées, nous avons trouvé 76,6% de souches sensibles au chloramphénicol, 76% de souches sensibles à la ciprofloxacine et 74,2% de souches sensibles à l'association triméthoprim /sulfamides.

Ces pourcentages rejoignent ceux de :

JALIER et coll [3] ont trouvé 89,7% de souches sensibles à la ciprofloxacine.

SISSOKO [48] a obtenu 72% de souches sensibles à la ciprofloxacine.

LOUMA [36] a rapporté 70% de souches sensibles au chloramphénicol.

5.4.2.2 Streptocoque du groupe B

Les deux souches de streptocoque du groupe B isolées ont été toutes sensibles à la pénicilline G, à l'oxacilline, au chloramphénicol, à la pristinamycine et à l'association triméthoprim/sulfamides.

Une souche sur deux a été sensible à la gentamicine et à la tobramycine.

Nos souches ont été résistantes aux tétracyclines testées.

5.4.3. Bacilles à Gram négatif non fermentaires

5.4.3.1 *Pseudomonas aeruginosa*

La carbénicilline a été active sur 59,3% de nos souches.

Cette fréquence est supérieure à celle de SISSOKO [48] qui a obtenu 33,3% de souches sensibles.

Parmi les céphalosporines de troisième génération testées, la ceftazidime présente la meilleure activité avec 79,6% de souches sensibles.

Quant à la ceftriaxone, seules 15,2% des souches sont sensibles à cet antibiotique.

En Tunisie JERBOUI et coll [25] ont trouvé presque 100% de souches sensibles à la ceftazidime.

Parmi les aminosides, l'amikacine présente la meilleure activité avec 98,3% de souches sensibles.

La tobramycine est active sur 79,6% de nos souches.

Quant à la gentamicine, 72,8% des souches en sont sensibles.

En Espagne SEVILLANO et coll [47] ont trouvé que l'amikacine était très efficace pour traiter des infections dues à *Pseudomonas aeruginosa*.

Toutes nos souches de *Pseudomonas aeruginosa* ont été sensibles à la colistine.

Cette fréquence est comparable à celle de JERBOUI et coll [25] qui ont trouvé 92,6% de souches sensibles.

Parmi les quinolones, seule la ciprofloxacine a été testée et 71,2% des souches étaient sensibles à cet antibiotique.

Cette fréquence est supérieure à celle de SISSOKO [48] qui a rapporté 44% de souches sensibles à cet antibiotique.

5.4.3.2 *Acinetobacter spp*

Nos souches d'*Acinetobacter spp* ont été toutes sensibles à la colistine et à l'amikacine.

Quatre souches sur huit ont été sensibles à la gentamicine et cinq souches sur huit à la tobramycine et à la ciprofloxacine.

Une seule souche a été sensible à la ceftriaxone (12,5% de sensibilité).

JOLY [28] et coll trouvent que 70% des isolats cliniques d'*Acinetobacter spp* sont résistantes aux céphalosporines de troisième génération.

5.5 Sensibilité des espèces bactériennes isolées aux antibiotiques selon le mode d'admission

5.5.1. *Escherichia coli*

Nos souches extra-hospitalières ont été plus sensibles à tous les antibiotiques testés que nos souches hospitalières sauf la colistine, dont la sensibilité n'a pas varié selon l'origine.

NLANDOU [40] a fait la même remarque que nous.

5.5.2. *Klebsiella spp*

Les souches communautaires ont été plus sensibles à l'association amoxicilline et l'acide clavulanique que nos souches hospitalières.

Pour la colistine, la sensibilité n'a pas varié selon l'origine.

Les souches communautaires ont été plus sensibles à tous les autres antibiotiques testés que les souches hospitalières.

KOUNTA [32] a fait la même constatation que nous.

5.5.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Nous avons remarqué une diminution de la sensibilité des souches hospitalières aux antibiotiques par rapport à nos souches communautaires.

La sensibilité de nos souches de *Pseudomonas aeruginosa* n'a pas varié selon l'origine des prélèvements pour l'amikacine et la colistine.

5.5.4. *Staphylococcus aureus*

Les activités de la pénicilline G et de l'oxacilline sur nos souches de *Staphylococcus aureus* n'ont pas varié selon l'origine des prélèvements

En France, la sensibilité de *Staphylococcus aureus* à la pénicilline G était la même en milieux extra-hospitalier et hospitalier.

En 2003, SANGARE [46] a rapporté que ses souches communautaires n'étaient pas plus sensibles à l'oxacilline et aux aminosides que ses souches hospitalières.

5.6 Les phénotypes de résistance aux antibiotiques

5.6.1. Entérobactéries du groupe 1

5.6.1.1 *Escherichia coli*

a- Bêta-lactamines

Dans notre étude, les mécanismes de résistance prédominants sont la présence d'une pénicillinase de haut niveau (38.2%) et d'une bêta-lactamase à spectre élargi (22%).

Nos résultats font ressortir une augmentation de la fréquence des BLSE.

En 1995 en France, GABASTOU et coll [19] n'avaient pas isolé de souches productrices de BLSE.

CARENE [7] à Cotonou n'avait obtenu que 6.9% de souches productrices de BLSE.

Seulement 11% de nos souches présentaient le phénotype PBN.

La même fréquence a été obtenue par NIANDOU [40] en 2004.

Le résultat des CMI déterminées à l'automate MicroScan WalkAway, montre que les neuf souches d'*E.coli* productrices de BLSE sont sensibles à la fosfomicine, à l'imipénème et aux associations pipéracilline+tazobactam et ticarcilline+acide clavulanique.

Par contre, elles sont toutes résistantes aux quinolones.

L'association étroite entre la résistance acquise aux fluoroquinolones et la résistance acquise à d'autres familles d'antibiotiques, plus particulièrement chez les entérobactéries responsables d'infections nosocomiales a déjà été rapportée et doit être prise en compte pour expliquer les variations temporelles de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques [51].

b-Quinolones

Nous avons obtenu au cours de notre étude 55,1% de phénotype NalS, 4,4% de phénotype NalR et 40,4% de phénotype CipR.

CARENE [7] a rapporté en 2004 :

- 66,7% de phénotype NalS
- 8% de phénotype NalR
- 21,8 de phénotype CipR

5.6.1.2 *Proteus mirabilis*

Les phénotypes identifiés chez cette espèce pour les bêta-lactamines ont été les PBN (19,2%), les PHN (26,9%), les BLSE (3,8%) et le phénotype sensible à toutes les bêta-lactamines (34,6%).

NIANDOU [40] a rapporté la même fréquence pour le phénotype BLSE (3%).

Concernant les quinolones, le phénotype acide nalidixique prédomine avec 65,4%, puis suivent le phénotype CipR (26,9%) et le phénotype NalR (7,7%).

5.6.1.3 *Salmonella spp*

Les mécanismes de résistance PHN et BLSE n'ont pas été identifiés pour nos souches de *Salmonella*.

Le phénotype pénicillinase sensible à toutes les bêta-lactamines était le plus fréquent (57,1%).

Seul le phénotype CipR n'a pas été obtenu pour les quinolones.

5.6.2 *Klebsiella spp*

a-Bêta-lactamines

Le phénotype pénicillinase de haut niveau a été le plus important pour nos souches de *Klebsiella spp* avec 34,2%.

Cette fréquence est proche de celle de NIANDOU [40] qui a obtenu 32,5%.

Le phénotype BLSE a été de 27% pour nos souches de *Klebsiella spp*.

Par rapport aux résultats de certains auteurs, notre étude révèle une fréquence importante des souches productrices de BLSE.

JOUANNELLE et coll [26] ont rapporté une fréquence de 10,2% de souches productrices de BLSE.

Pour GABASTOU et coll [19], seule 2% des souches de *Klebsiella spp* expriment une BLSE.

b-Quinolones

Le phénotype NaIS a été le plus important avec 74,2%.

Le phénotype NaIR a été faible pour nos souches de *Klebsiella spp*.

5.6.3. Entérobactéries du groupe 3

Le phénotype BLSE n'a pas été obtenu pour nos souches de *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* et de *Providencia stuartii*.

Le phénotype céphalosporinase inductible a été le plus important pour les souches d'entérobactéries du groupe 3.

KOUNTA [32] et NIANDOU [40] ont fait les mêmes constats que nous.

Le phénotype NaIR n'a pas été obtenu pour nos souches de *Morganella morganii*, de *Proteus vulgaris* et *Providencia stuartii*.

Le phénotype NaIS prédomine pour nos souches d'entérobactéries du groupe 3.

5.6.4 Staphylococcus aureus

Notre étude révèle une prédominance des souches SASM (70,7%).

La fréquence des souches de *Staphylococcus aureus* Péni-S /Oxa-S a été très faible (3,8%).

Cette fréquence est inférieure à celle de LOUMA [36] qui avait obtenu 14%.

Le pourcentage de souches SARM a été de 29,3%.

JARLIER et coll [3] ont rapporté seulement 5,8% de souches SARM.

Quant à VAN DER et coll [52], ils ont obtenu 35% de souches SARM en 2003.

Les souches Péni-R/Oxa-S ont été isolées à la fréquence de 66,8%.

JARLIER et coll [3] avaient constaté aussi une fréquence élevée des souches Péni-S/Oxa-S.

5.7 Répartition des phénotypes de résistance d'Escherichia coli, de Klebsiella spp et de Staphylococcus aureus aux antibiotiques selon le mode d'admission des patients

5.7.1. Escherichia coli

Nos souches hospitalières d'*Escherichia coli* exprimaient un taux significativement plus élevé de mécanismes de résistance aux bêta-lactamines et aux quinolones que nos souches communautaires (P =0,001).

Cette différence peut s'expliquer par une sélection plus importante des espèces plus résistantes en milieu hospitalier.

5.7.2. Klebsiella spp

Les souches de *Klebsiella spp* isolées chez les patients hospitalisés ne présentaient pas un taux significativement plus élevé de mécanismes de résistance aux antibiotiques que les souches communautaires (P = 0,19).

Notre étude révèle 42,4% de souches productrices de BLSE en milieu hospitalier.

JARLIER et coll [3] ont rapporté une proportion plus élevée de souches productrices de BLSE dans les services de chirurgie et de réanimation.

5.7.3. *Staphylococcus aureus*

Notre étude n'a pas révélé une différence statistiquement significative ($p=0,99$) de mécanismes de résistance identifiés pour les souches isolées en milieux hospitalier et extra-hospitalier.

***CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS***

6. Conclusion et recommandations

6.1 Conclusion

L'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques traduit la nécessité d'évaluer régulièrement la sensibilité des bactéries pathogènes aux antibiotiques. De Septembre 2006 à Septembre 2007, la sensibilité de 535 souches bactériennes a été étudiée au laboratoire du service de bactériologie de l'Institut National de Recherche en Santé Publique.

Cette étude nous a permis de constater un nombre élevé de bactéries pathogènes et une fréquence notable de la résistance aux antibiotiques.

Les bactéries les plus fréquemment isolées à l'INRSP étaient : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella spp*.

La sensibilité de nos souches d'*Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Salmonella spp*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa* reste constante à la colistine.

Nous avons constaté une forte sensibilité de nos souches de *Salmonella spp* aux antibiotiques.

Cette étude a fait ressortir une diminution de l'activité des céphalosporines de troisième génération, les quinolones et l'association triméthoprim et sulfamides sur les souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella spp*.

Les principaux mécanismes d'antibiorésistance identifiés pour nos souches d'entérobactéries ont été le support chromosomique (pénicillinase de *Klebsiella spp*, céphalosporinase inductible d'*Enterobacter spp*) mais aussi plasmidique (bêta-lactamase à spectre élargi d'*Escherichia coli*, d'*Enterobacter sp*, *Proteus mirabilis* et de *Klebsiella spp*).

La pénicilline G et la doxycycline ont été les antibiotiques les moins actifs sur nos souches de *Staphylococcus aureus*.

La ceftazidime, la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine, la colistine et la ciprofloxacine restent les antibiotiques les plus actifs sur les isolats de *Pseudomonas aeruginosa*.

La majorité des souches extra-hospitalières a été plus sensible aux antibiotiques que les souches hospitalières.

La sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* à la pénicilline G et à l'oxacilline a été indépendante de leur origine.

L'automate MicroScan WalkAway nous a permis de déterminer les CMI de quelques souches productrices de BLSE d'*E.coli*.

6.2 Recommandations

Au terme de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

- ✓ Aux autorités sanitaires du Mali
 - Mettre en œuvre des moyens suffisants permettant des enquêtes épidémiologiques régulières sur l'état de la résistance aux antibiotiques des souches bactériennes isolées dans les laboratoires ;
 - Promouvoir les stratégies visant à développer les bonnes pratiques de prescription et à renforcer les mesures d'asepsies dans les hôpitaux et les centres de santé en vue d'une réduction de la survenue d'infections nosocomiales.

- ✓ Aux prescripteurs
 - Demander dans la mesure du possible un antibiogramme avant d'envisager une antibiothérapie.

- ✓ A l'INRSP
 - Eviter les ruptures de stock

- ✓ Aux techniciens de laboratoire ;
 - Respecter toujours les bonnes pratiques de laboratoire

- ✓ Aux malades
 - Respecter la durée de l'antibiothérapie ;
 - Eviter l'automédication.

REFERENCES

7. Références bibliographiques

- 1- BALKISSA.M. Prévalence des infections nosocomiales au Centre Hospitalier Universitaire du Point G. Thèse, Pharm, Bamako, 2007.
- 2- BERGOGNE BÉRÉZINE.E ,P.DELLAMONICA. Abrégés d'Antibiothérapie en pratique clinique. 2éd. Paris : Masson, 1999, 496p.
- 3- BERNARD. P, JARLIER.v, SANTERRE.A , HENRIKSEN. Sensibilité aux antibiotiques des souches d'infections cutanées communautaires, disponible sur <http://www.masson.fr> (consulté le 11/05/2008).
- 4- BRIAN.LE. General mechanism of resistance to antibiotics , J. Antimicrob chemoter, 1989, 23, 817-823.
- 5- BRYSKIER. A. Antibiotiques agents antibactériens et antifongiques. Paris : Ellipses, 1999, 1216p.
- 6- 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-Videom, 1985, 41-8.
- 7- CARENE Z. Evaluation de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées des infections urinaires au laboratoire de bactériologie du centre national hospitalier universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-H.K.M). Thèse, Pharm, Bamako, 2005.
- 8- CARLET J. Résistance aux antibiotiques dans les pays européens. Path, Biol, 1998 ,46, n°4, 213-216.
- 9- CLAVIER. B, PERRIER.J.D, GROS. CLAUDE et al. Comparaison des résultats du E-test® et de la méthode de détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) en milieu solide pour la pénicilline G, l'amoxicilline et le céfotaxime chez *Streptococcus pneumoniae*. Path Biol, 1998, 46, n°6, 369-374.
- 10- DIABATE A. Etude cyto-bactériologique des pus et liquides d'épanchement. Thèse, Pharm, Bamako, 2007.
- 11- DEMBELE M. Etude cyto-bactériologique des infections urinaires à l'Institut National de Recherche en Santé Publique. Thèse, Pharm, Bamako, 2001.

12- DENIS.F, DOSSO.M, SOW.A, MOUNIER.M. Les nouvelles céphalosporines: structure, pharmacocinétique, activité. *Med Mal Infect*, 1985, 16, n°4 bis, 236-239.

13- DIALLO G, ONGOÏBA N, LOSSENY B, TRAORE DIOP A.K, DIALLO A, KOUMARÉ B, KOUMARÉ A.K. Infections post-opératoires (IPO) en chirurgie viscérale, *Mali Médical*, 1996, 11(3 & 4), 42-43.

14- DIALL M. Phénotypes de résistance aux bêta-lactamines , aminosides, macrolides et quinolones. Thèse, Pharm , Bamako, 1989.

15- DOSSO M, AISSI.H, FAY.H, SARACINO.J et AKADIO. Evaluation de la sensibilité des bactéries hospitalières en zone tropicale. A propos de 2543 souches de bacilles à Gram négatif isolées au CHU de Cocody. *Med Mal Infect*, 1986,16, n°4 , 241-243.

16- DUVAL.J.Classification et mécanisme d'action des agents antibactériens. In : LE MINOR et VERON .M.eds. *Bactériologie médicale*. Paris : Flammarion, 1989, 273-96.

17- DUVAL. J, SOUSSY. C-J. *Abrégés d'Antibiothérapie*. Paris : Masson, 1990,188p.

18- DUVAL.J, SOUSSY.C.J. *Abrégés d'Antibiothérapie*. Paris : Masson, 1985, 180p.

19- GABASTOU J.M, CHOUAKI.T, JOËLLE MANGEOT et al. Phénotypes de résistance aux antibiotiques des germes les plus fréquemment isolés dans cinq centres hospitaliers spécialisés. *Path Biol*, 1995, 43, n°4, 320-323.

20- FASQUELLE R. *Eléments de bactériologie médicale*. 8éd. Paris : Flammarion, 1969, 326p.

21- FAUCHÈRE J-L. *Bactéριο-Fiches*. Paris : Ellipses, 1990, 167p.

22- FAUCHÈRE.J-L. *Bactéριο-Fiches : Technique en bactériologie clinique*.Paris : Ellipses, 1997, 174p.

23- FERON.A. *Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine*. La Madeleine : C et R, 1989, 375p.

- 24- FLANDROIS J-P. Bactériologie médicale. Lyon : Azay, 1997,309p.
- 25- JERBOUI. Z, BOUDABOUS. A, ZOUHDI, BENREJEB. S. Sensibilité aux antibiotiques des souches de *Pseudomonas aeruginosa* isolées en milieu hospitalier à Tunis (1994).
Biol Infect, 1998, 4, n°1, 49-51.
- 26- JOUANNELLE.J , GARDIEN. J, OLIVE.C, CHOUT.R, GARCERA.Y .
Les entérobactéries hospitalières en Martinique en 1995 : distribution des phénotypes de résistance aux bêta-lactamines de 4511 souches urinaires.
Med Mal Infect, 1997, 27, n°11, 888-890.
- 27- JOHN. E , CONTE, JR.STEVEN, L. BARRIERE. Antibiotics and Infectious Diseases. Seventh Edition. California: Lea & Fibiger, 1992, 419p.
- 28- JOLY , GUILLOU M.L. Les *Acinetobacter*.
Path Biol, 1998, 46, n°4, 245-252.
- 29- KEITA A. Résistance aux antibiotiques des bactéries isolées chez les malades en consultation externe au service de bactériologie à l'Institut National de Recherche en Santé publique. Thèse, Pharm, Bamako, 1999.
- 30- KODIO A. Etude des infections urinaires au laboratoire de l'hôpital du Point G (à propos de 2000examens bactériologiques). Thèse, Pharm, Bamako, 1988.
- 31- KOUMARÉ. B et BOUGOUDOGO. F. Résistance aux antibiotiques de 2187 souches bactériennes isolées au Mali de 1980 à 1991.
Publications Médicales Africaines, 1993, 26(125), 26-29.
- 32- KOUNTA LA. Sensibilité et évaluation de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques à Bamako. Thèse, Pharm, Bamako, 1999.
- 33- LAFAIX .CH, THABAUT.A, DABERNAT.H, DUBLANCHET.A et M. DOSSO. Intérêt de la surveillance de la sensibilité des bactéries pathogènes en zone intertropicale dans le cadre d'une rationalisation du médicament essentiel*.
Med Mal Infect, 1986, 16, n°4 bis, 245-247.
- 34- LAURENCE M, JARLIER.V. Surveillance des bactéries multirésistantes, justification, rôle du laboratoire, indicateurs, données françaises récentes.
Path Biol, 1998, 46, n°4, 217-226.

- 35- LEMOZLI.J, BISMUTH.R et COURVALIN.P. Entérobactéries et aminosides. In : COURVALIN.P, GOLDSTEIN.F, PHILIPPON.A et SIROT.J.eds. L'antibiogramme. Paris : MPC-Videom, 1985, 111-25.
- 36- LOUMA T. Prévalence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline au C.H.U du Point G. Thèse , Pharm, Bamako, 2007.
- 37- MARGAIRAZ. A. Abrégé de pathologie infectieuse. Paris : Masson, 1975, 406p.
- 38- MICHEL.B, MICHEL.L, HERVE.A. Cours de pharmacologie. 3éd. Paris : Ellipses, 1993, 351p.
- 39- Milieux et réactifs de laboratoire Pasteur. Institut Pasteur Production. Paris : Edition Avril 1981, 589P.
- 40- NIANDOU M. Sensibilité et évolution de la résistance des entérobactéries aux antibiotiques. Thèse, Pharm, Bamako, 2005.
- 41- PHILIPPON.A. *Pseudomonas aeruginosa* : phénotypes de résistance aux antibiotiques. Med Mal Infect, 1998, 28(spécial), 134-149.
- 42- PILLY. E. Maladies infectieuses à l'usage des étudiants en médecine et des praticiens, Paris : Crouan et Roques, 1984, 571p.
- 43- REYNOLDS. PE. Resistance of the antibiotic target sit. Br Med Bull 1984, 40, 3-10.
- 44- RIO.Y, PINA.P, JURIN.F et al. Sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques isolés chez les malades de soins intensifs français en 1998. Path Biol, 2002, 50,n°1, 12-17.
- 45- ROLAND A. Profil antibiologique des bactéries responsables d'infections urinaires communautaires. Thèse, Pharm, Bamako, 2006.
- 46- SANGARE A. Sensibilité aux antibiotiques des cocci à Gram positif responsables des infections uro-génitales à l'hôpital du Point G. Thèse, Pharm, Bamako, 2003.
- 47- SEVILLANO. E, VALDERREY.C , CANDUELA.M.J et al. Résistance aux antibiotiques dans les souches cliniques de *Pseudomonas aeruginosa*, disponible sur [http : //www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) (consulté le 13/07/2008).

48- SISSOKO M. Infections urinaires à Bamako : aspects épidémiologiques, bactériologiques et cliniques. Thèse, Pharm, Bamako, 2006.

49- SOMBORO J.M. Nature et sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées au laboratoire de biologie médicale du Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie en 2002. Thèse, Pharm, Bamako, 2004.

50- TEMBELY B. Etude de la sensibilité aux antibiotiques des germes responsables des infections ostéo-articulaires au service de traumatologie et d'orthopédie de l'hôpital Gabriel Touré de janvier 2000 à décembre 2003. Thèse, Pharm, Bamako, 2004.

51- TRYSTRAM.D, GRENET.K , CAMBAU.E et al. Evolution de la sensibilité aux quinolones et aux fluoroquinolones des bacilles à Gram négatif aérobies isolés dans un hôpital universitaire (1992-2000). Path Biol, 2002, 50, n°1, 30-37.

52- VAN DER.N , MEE- MARQUET, M. BLANCHAR, A.-S DOMELIER, R.QUENTIN. Virulence et sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* isolées en région Centre. Disponible sur <http://www.sciencedirect.com> (consulté le 11/05/2008).

53- YENA.S, SISSOKO.F, CISSÉ M.A, DIALLO. G, TRAORE. A, DELAYE. A, SOUMARE. S. Les infections en chirurgie abdominale à propos de 58 cas (intérêt de la bactériologie). Mali Médical, 1996, 11 (3 & 4), 75-76.

54- Les antibiotiques : l'envers du miracle. Disponible sur <http://agora.qc.ca/liens/antibiotiques.html> (consulté le 17/06/2007).

55- Résistance aux antibiotiques. Disponible sur <http://anne.decoستر.free.fr/atb/resab.htm> (consulté le 04/11/2006).

8. Annexes

Annexe I : Resultats du contrôle de qualité interne

Souche de référence : *Escherichia coli* ATCC 25922

Nombre de contrôles de qualité : N= 26

Méthode de diffusion en milieu gélosé

Norme utilisée : SFM

Antibiotiques	Charge du disque (µg)	Limite acceptable des diamètres d'inhibition (mm)	Moyenne des diamètres d'inhibition obtenus (mm)	Intervalle des diamètres d'inhibition obtenus (mm)
Amoxicilline	25µg	22,0-26,5	23,1	22-24
Amoxicilline +Ac.clavulanique	20/10µg	22,0-27,0	22,5	22-24
Céfalotine	30µg	18-23	18	18
Céfotaxime	30µg	32,5-37,5	33,5	33-34
Gentamicine	15µg (10UI)	22,0-26,5	22,4	22-24
Amikacine	30µg	21,5-26,0	22,2	22-23
Ac.Nalidixique	30µg	25,5-30,5	26,7	26-28
Péfloxacine	5µg	29,0-35,5	30,8	29-31
Ciprofloxacine	5µg	31,0-38,0	32,7	32-34
Triméthoprim / sulfaméthoxazole	1,25/23,75 µg	25,5-30,5	26,6	26-27

Annexe II : Fiche d'enquête.

Institut National de Recherche
En Santé Publique

Fiche de collecte des données

Numéro d'identification []

Nom et Prénom du malade.....Age.....Sexe

Hôpital.....Service.....

Nature de prélèvement.....Renseignements cliniques.....

Patient externe [1]

Patient hospitalisé [2]

Résultat du Gram.....

Culture.....

Résultat de l'antibiogramme

Sensible 1

Intermédiaire 2

Résultat 3

Annexe III : Antibiotiques testés par groupe bactérien.

Bacilles à Gram négatif fermentaires

Ampicilline 10µg
Carbénicilline 100µg
Amoxicilline/Acide clavulanique 20/10µg
Céfalotine 30µg
Ceftriaxone 30µg
Ceftazidime 30µg
Gentamicine 15µg
Tobramycine 10µg
Amikacine 30µg
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole 1,25/23,75µg
Colistine 50µg
Acide nalidixique 30µg
Ciprofloxacine 5µg

Cocci à Gram positif

Pénicilline G 6µg
Oxacilline 1µg
Gentamicine 15µg
Tobramycine 10µg
Amikacine 30µg
Chloramphénicol 30µg
Doxycycline 30UI
Erythromycine 15UI
Pristinamycine 15µg
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole 1,25/23,75µg
Ciprofloxacine 5µg

Bacilles à Gram négatif non fermentaires

Carbénicilline 100µg
Ceftriaxone 30µg
Ceftazidime 30µg
Gentamicine 15µg
Tobramycine 10µg
Amikacine 30µg
Ciprofloxacine 5µg

Annexe IV : Composition des milieux de culture

Gélose Nutritive

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Peptone	5
Extrait de viande	1
Extrait de levure	2
Chlorure de sodium	5
Agar	15

pH : 7,4 (environ)

Gélose au Sang frais

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Pastone	10
Extrait de viande	3
Extrait de levure	6
Chlorure de sodium	5
Agar	15

pH : 7.6

Gélose Hektoen

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Protéose peptone	12
Extrait de levure	3
Chlorure de sodium	5
Thiosulfate de sodium	5
Sels biliaires	9
Citrate de fer ammoniacal	1,5
Salicine	2
Lactose	12
Saccharose	12
Fuschine acide	0,1
Bleu de bromothymol	0,065
Agar	14

pH : 7,5 (environ)

Gélose Lactosée à l'Éosine et au bleu de Méthylène (EMB)

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Peptone bactériologique	10
Phosphate dipotassique	2
Lactose	10
Éosine	0,4
Bleu de méthylène	0,065
Agar	15

pH : 6.8 (environ)

Gélose Lactosée de Drigalski

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Peptone	15
Extrait de viande	3
Extrait de levure	3
Desoxycholate de sodium	1
Thiosulfate de sodium	1
Lactose	15
Cristal violet	0,005
Bleu de bromothymol	0,080
Agar	11

pH : 7,4 (environ)

Milieu de Chapman

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Peptone bactériologique	10
Extrait de viande de bœuf	1
Chlorure de sodium	75
Mannitol	10
Rouge de phénol	0,025
Agar	15

pH : 7,5 (environ)

Bouillon Cœur-Cervelle

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Protéose peptone	10
Infusion de cervelle de veau	12,5
Infusion de cœur de bœuf	5
Chlorure de sodium	5
Phosphate disodique	2,5
Glucose	2

pH : 7,4 (environ)

Milieu de Mueller-Hinton

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Macération de viande de bœuf	300 ml
Hydrolysate de caséine	17,5 g
Amidon	1,5 g
Agar	10 g

PH : 7,4 (environ)

Milieu Mueller Hinton Hypersalé

C'est un milieu Hinton avec 75% de chlorure de sodium.

L'excès de sel inhibe tous les autres germes sauf le *Staphylococcus aureus*.

Milieu URÉE-INDOLE

L-tryptophane	0,3g
KH ₂ PO ₄	0,1g
K ₂ HPO ₄	0,1g
NaCL	0,5g
Urée	2g
Alcool à 95°	1ml
Rouge de phénol à 1%	0,25ml
Eau distillée	100ml

Milieu Mannitol-Mobilitéé-Nitrate

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Hydrolysate tryptique de caséine	10
Nitrate de potassium	1
Mannitol	7,5
Rouge de phénol	0,04
Agar	3,5

pH final : 7,6

Milieu de Kligler-Hajna

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Extrait de viande de bœuf	3
Extrait de levure	3
Peptone	20
Chlorure de sodium	5
Citrate ferrique	0,3
Thiosulfate de sodium	0,3
Lactose	10
Glucose	1
Rouge de phénol	0,05
Agar	12

pH : 7,4 (environ)

Milieu au citrate de sodium (milieu de Simmons)

Formule (en grammes par litre d'eau distillée)

Sulfate de magnésium	0,2
Citrate de sodium	2
Chlorure de sodium	5
Phosphate d'ammonium	0,2
Phosphate d'ammonium monosodique	0,8
Bleu de bromothymol	0,08
Agar	15

pH : 7,0 (environ)

FICHE SIGNALÉTIQUE

TITRE DE LA THESE

Etude de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées en routine dans divers prélèvements à l'Institut National de Recherche en Santé Publique.

Nom : KANTE

Prénom : MAIMOUNA

Année : 2008-2009

Pays d'origine : Mali

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

Secteur d'intérêt : Bactériologie, Infectiologie, Epidémiologie.

Résumé

L'étude de la sensibilité de 535 souches bactériennes isolées dans le laboratoire de bactériologie de l'Institut National de Recherche en Santé Publique montre que 39% sont isolées chez les patients externes et 61% chez les hospitalisés. L'hôpital Gabriel Touré était la structure sanitaire la plus fréquentée par les patients.

Sur les 633 prélèvements analysés, 64,8% étaient des pus et 20,3% des urines. Les plaies infectées et les bilans ont été les motifs de consultation les plus fréquents.

Les souches de *Staphylococcus aureus* (34,4%), *Escherichia coli* (25,4%), *Klebsiella spp* (13,1%) et *Pseudomonas aeruginosa* (11%) étaient les plus fréquemment isolées.

Les souches de *Proteus mirabilis* et *Salmonella spp* ont été les espèces d'entérobactéries les plus sensibles aux antibiotiques testés.

La sensibilité à la colistine reste constante pour nos souches d'*Escherichia coli*, *Klebsiella spp* et *Enterobacter spp*.

Quant aux céphalosporines de troisième génération testées, leur activité s'était affaiblie à cause de la production de bêta-lactamases (céphalosporinase hyperproduite chez *Enterobacter spp*, pénicillinase de haut niveau et bêta-lactamase à spectre élargi chez *Escherichia coli* et *Klebsiella spp*).

Les activités de la colistine et de l'amikacine sur nos souches d'entérobactéries n'ont pas varié selon leur origine.

La ceftazidime, la colistine, la tobramycine et l'amikacine présentaient la meilleure activité sur nos souches de *Pseudomonas aeruginosa*.

La pénicilline G a beaucoup perdu de son activité (3,8% de sensibilité) sur les souches de *Staphylococcus aureus*.

La pristinamycine (99%), la minocycline (92,6%) et l'amikacine (98,3%) ont été les antibiotiques les plus actifs sur nos souches de *Staphylococcus aureus*.

Les souches productrices de bêta-lactamases ont été identifiées à la fréquence de 22% pour *Escherichia coli*, 27% pour *Klebsiella spp* et 3,8% pour *Proteus mirabilis*.

Elles ont été majoritairement isolées en milieu hospitalier.

La fréquence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline était de 29,3%.

La fréquence des souches SARM isolées en milieu hospitalier, était semblable à celle obtenue en milieu extra-hospitalier.

Mots clés : Sensibilité, Bactéries, Antibiotiques

FICHE SIGNALITIQUES

TITLE OF THE THESIS

Study of antibiotic sensitivity of bacteria isolated in a variety of routine samples at the Institute National of Research in Public Health.

Name: First Name KANTE: MAIMOUNA

Year: 2008-2009

Country: Mali

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmacy of Mali.

Sector Interests: Bacteriology, Infection, Epidemiology.

Abstract

The study of the sensitivity of 535 bacterial strains isolated in the bacteriology laboratory of the National Institute of Public Health Research shows that 39% were isolated from outpatients and 61% among hospitalized.

Hospital Gabriel Toure hospital was the most frequented by patients.

Of the 633 samples analyzed, 64.8% were pus and 20.3% of urine.

Infected wounds and balance sheets were the causes of the most frequent.

Strains of *Staphylococcus aureus* (34.4%), *Escherichia coli* (25.4%), *Klebsiella spp* (13.1%) and *Pseudomonas aeruginosa* (11%) were the most frequently isolated.

Strains of *Proteus mirabilis* and *Salmonella spp* were *Enterobacteriaceae* species most sensitive to antibiotics tested.

Sensitivity to colistin remains our constant strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* and *Enterobacter spp*.

As for the third generation cephalosporins tested, their activity had weakened due to the production of beta-lactamases (cephalosporinases hyperproduite among *Enterobacter spp*, high-level penicillinase and beta-lactamase spectrum expanded in *Escherichia coli* and *Klebsiella spp*).

The activities of colistin and amikacin in our strains of *Enterobacteriaceae* did not vary according to their origin.

Ceftazidime, colistin, tobramycin and amikacin showed the highest activity in our strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

Penicillin G has lost much of its activity (3.8% sensitivity) on strains of *Staphylococcus aureus*.

Pristinamycin (99%), minocycline (92.6%) and amikacin (98.3%) were the most

active antibiotics in our strains of *Staphylococcus aureus*.

Strains producing beta-lactamases have been identified at a frequency of 22% for *Escherichia coli*, 27% for *Klebsiella spp* and 3.8% for *Proteus mirabilis*.

They were mostly isolated in hospitals.

The frequency of strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin was 29.3%.

The frequency of MRSA strains isolated in hospital, was similar to that in non-hospital environment.

Keywords: Sensitivity, Bacteria, Antibiotics

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'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !