

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

Année 1989-1990

No 19

**Activité Antibactérienne Comparée de Trois
Quinolones (Acide nalidixique, Péfloxacine,
Ciprofloxacine) sur 423 Souches Bactériennes
Isolées au Mali**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ devant l'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie du Mali

Par :

Mahmoudou Gouro DIALL

pour l'obtention du grade de Docteur en pharmacie

(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président *Professeur Mamadou L. TRAORE*

Docteur Flabou BOUGOUDOGO

Professeur Eric PICHARD

Directeur de Thèse : Bréhima KOUMARE

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1989-1990

Professeur Sambou SOUMARE	Directeur Général
Professeur Moussa TRAORE	Directeur Général Adjoint
Docteur Hubert BALIQUE	Conseiller Technique
Bakary M. CISSE	Secrétaire Général
Hama TRAORE	Econome

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

1. Professeur Mamadou Lamine TRAORE	Chef de D.E.R. Chirurgie
2. Professeur Aliou BA	Ophtalmologie
3. Professeur Bocar SALL	Orthop.Traumat.Sécourisme
4. Professeur Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
5. Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
6. Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
7. Professeur Abdoul Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie.

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE :

1. Docteur Bénitiéni FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
2. Docteur Mme. SY Aïda SOW	Gynécologie-Obstétrique
3. Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie-Obstétrique
4. Docteur Kalilou OUATTARA	Urologie
5. Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
6. Docteur Djibril SANGARE	Chir.Générale Soins Infirms
7. Docteur Salif DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
8. Docteur Massaoulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
9. Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
10. Docteur Alhousséini Ag MOHAMED	O.R.L.
11. Docteur Mme. Fanta Sambou DIABATE	Gynécologie-Obstétrique
12. Docteur Abdoulaye DIALLO	Anesthésie Réanimation
13. Docteur Sidi Yaya TOURE	Anesthésie Réanimation

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE	Chef de D.E.R. Microbiologie
Professeur Sinè BAYO	Anatomie Pathologie Histologie-Embryologie
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Anatomie
Professeur Gaoussou KANOUE	Chimie Analytique

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur Amadou DIALLO	Biologie-Génétique

3. DOCTEURS 3ème CYLE

Professeur Moussa HARAMA	Chimie Organique Minérale
Professeur Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur Mme. THIAM Aissata SOW	Biophysique
Professeur Yénimégué Alber DEMBELE	Chimie Organique
Professeur Bakary M. CISSE	Biochimie
Professeur Mamadou KONE	Anatomie Phys. Humaines

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara DOUMBOA	Parasitologie
Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA	Parasitologie

5. MAITRES-ASSISTANTS

Docteur Hama CISSE	Chimie Générale
Docteur Amadou TOURE	Histo-Embryologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Souleymane SANGARE	Chef D.E.R. Pneumo- Phtisiologie.
Professeur Abdoulaye Ag-RHALY	Médecine Interne
Professeur Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Professeur Bawba KOUMARE	Psychiatrie
Professeur Moussa TRAORE	Neurologie
Professeur Issa TRAORE	Radiologie
Professeur Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Professeur Eric PICHARD	Médecine Interne

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE :

Docteur Balla COULIBALY	Pédiatrie
Docteur Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Docteur Boubacar DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Ali DIALLO	Hématologie-Médecine Int
Docteur Somita M. KEITA	Dermato.Léprologie

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE	Chef de D.E.R. Toxicologie
---------------------------	-------------------------------

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boulkassoum HAIDARA	Législ.Gest. Pharm. et
Docteur Elimane MARIKO	Pharmacodynamie
Docteur Arouna KEITA	Matière Médicale
Docteur Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique

3. DOCTEUR 3ème CYCLE

Docteur Mme. CISSE Aminata GAKOU	Pharmacie Galénique
----------------------------------	---------------------

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Sidi Yaya SIMAGA	Chef de D.E.R. Santé Publique
Docteur Hubert BALIQUE	Maître de Conférence en Santé Publique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahima KABA	Epidémiologie
Docteur Sanoussi KONATE	Santé Publique
Docteur Moussa MAIGA	Santé Publique
Docteur SOULA	Santé Publique
Docteur Bocar Garba TOURE	Santé Publique

DOCTEURS 3ème CYCLE

Professeur Bouba DIARRA	Microbiologie
Professeur Niamanto DFIARRA	Mathématiques
Professeur N'Golo DIARRA	Botanique
Professeur Souleymane TRAORE	Physiologie Générale
Professeur Salikou SANOGO	Physique
Professeur Daouda DIALLO	Chimie Minérale
Professeur Bakary SACKO	Biochimie

CHARGES DE COURS :

Monsieur Modiho DIARRA	Diététique-Nutrition
Docteur Boubacar KANTE	Pharmacie Galénique
Docteur Alou KEITA	Pharmacie Galénique
Docteur Souleymane GUINDO	Gestion
Docteur Mme CISSE Aminata GAKOU	Pharmacie Galénique
Monsieur Cheick Tidiani TANDIA	Hygiène du Milieu
Ingénieur Sanitaire	
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Ingénieur Sanitaire)	

ASSISTANTS ET C E S

Docteur Bah KEITA	Pneumo-phtisiologie
Docteur Hamar Alassane TRAORE	Médecine Interne
Docteur Kader TRAORE	Médecine Interne
Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale
Docteur Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Moussa I. MAIGA	Gastro-Entérologie
Docteur Flabou BOUGOUDOGO	Microbiologie
Docteur Mamadou A. CISSE	Urologie
Mme COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. Soins Infirmiers
Docteur Daba SOGODOGO	Chirurgie Générale
Docteur Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Docteur Mme. KONARE Habibatou DIAWARA	Dermatologie-Léprologie
Docteur Drissa DIALLO	Matière Médicale

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Oumar SYLLA	Pharmacie Chimique
Professeur Alain GERAULT	Biochimie
Docteur Alain LAURENS	Chimie
Monsieur Sidiki DIABATE	Bibliographie
Professeur GENIAUX	C.E.S. Dermatologie
Professeur LAGOUTTE	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur Philippe VERIN	C.E.S. Ophtalmologie
Professeur E.A. YAPPO	Biochimie
Professeur Théophile SODOGANDJI	Pharmacodynamie
Professeur Tchqke LEOPOLD	Pharmacie Chimique
Professeur Ahabacar FAYE	Pharmacodynamie

Je dédie ce travail

- A mon père Gouro K. DIALL,
- A ma mère Founé M. CISSE,

Ce travail est d'abord le vôtre, trouvez ici toute mon affection et ma profonde gratitude pour tant d'années de sacrifices pour moi.

- A mes frères et soeurs,

Pour exprimer toute mon affection fraternelle et mon fidèle attachement.

- A Kisso G. DIALL,

C'est l'occasion pour moi de t'adresser mes vifs remerciements et ma profonde gratitude pour ton soutien moral et matériel.

- A mon oncle Boubacar TOURE,

Pour les nombreux services rendus. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon fidèle attachement.

- A mes amis et amies,

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

- A mes promotionnaires de classe,
- A mes compagnons de travail à l'I.N.R.S.P.,

Ce travail est le vôtre.

- A Monsieur Adama SOGOBA,

Pour avoir accepté, malgré vos multiples occupations la dactylographie de cette Thèse. Trouvez ici mes sincères remerciements.

- A tout le personnel de l'E.N.M.P.
- A tout le personnel de l'I.N.R.S.P.

Pour les nombreux services rendus au cours du présent travail. Je vous remercie.

- A Sambou SIDIBE,

Pour votre dévouement, votre discipline et surtout votre constante disponibilité. Je ne cesse de vous remercier. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

AUX MEMBRES DU JURY

- A Notre Maître et Président de Jury.

Professeur Mamadou Lamine TRAORE Chef de D.E.R. de chirurgie générale, Spécialiste de Médecine légale. Medecin Chef du service de chirurgie "C" de l'hôpital Point- "G".

Vos qualités professionnelles, votre simplicité ont suscité en nous admiration et confiance. Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites, en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Veillez accepter, Monsieur le Président, notre sincère considération.

- Au Professeur Eric PICHARD: médecine interne à l'Hôpital Point G.

Professeur à l'E.N.M.P.

Votre enthousiasme, votre compétence dans le travail, et pour tout ce que vous faites pour notre pays forcent notre admiration et notre respect.

Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

- Au Docteur Flabou BOUGOUDOGO assistant à l'E.N.M.P.

Nous vous adressons nos sincères remerciements et notre profonde reconnaissance pour votre entière disponibilité et votre bonne compréhension lors de notre passage dans le laboratoire de Bactériologie de l'I.N.R.S.P. Votre présence dans notre jury nous sera très utile.

- A notre Maître de Thèse.

Professeur Bréhima KOUMARE Chef de D.E.R. des sciences fondamentales de l'E.N.M.P., Chef de la division biologie clinique à l'I.N.R.S.P.

Professeur de Microbiologie à l'E.N.M.P.

Nous avons pu apprécier au cours de ce travail vos immenses qualités de Professeur méthodique et d'Homme de sciences connu pour sa rigueur scientifique, son engouement pour la recherche et son amour du travail bien fait. Nous avons toujours eu auprès de vous compréhension et conseils.

Trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre fidèle attachement.

SOMMAIRE :

	<u>PAGES</u>
<u>INTRODUCTION</u> :	1
<u>PREMIERE PARTIE</u> : Généralités sur les Quinolones	
I. <u>Définition</u> :	3
II. <u>Historique</u> :	3
III. <u>Classification</u>	3
1. Classification chimique	3
2. Classification biologique	7
3. Relation structure - activité	8
IV. <u>Caractéristiques pharmacocinétiques</u> :	9
1. Les quinolones de première génération	9
2. Les fluoroquinolones	10
V. <u>Métabolisme</u> :	12
1. Les quinolones de première génération	12
2. Les fluoroquinolones	13
VI. <u>Mécanisme d'action</u> :	14
VII. <u>Spectre antibactérien</u> :	15
VIII. <u>Mécanisme de résistance</u> :	15
1. Définition	15
2. Mécanisme	15
<u>DEUXIEME PARTIE</u> : Matériel et Méthodes	
I. <u>Matériel</u> :	17
1. Souches bactériennes étudiées	17
2. Antibiotiques	18
3. Autres matériels	18
II. <u>Méthodes</u> :	18
1. Répertoire des différentes souches	18
2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI)	25

	<u>PAGES</u>
2.1. Préparation des souches	26
2.2. Dilution de l'antibiotique	26
2.3. Préparation des boîtes de gélose contenant l'antibiotique	27
2.4. Ensemencement	28
2.5. Lecture	28
 <u>TROISIEME PARTIE</u> : Résultats et Discussions	
I. <u>Résultats</u> :	29
II. <u>Discussions</u> :	88
 <u>QUATRIEME PARTIE</u> : Conclusion	96
 <u>CINQUIEME PARTIE</u> : Bibliographie :	97

LISTE DES ABREVIATIONS :

CMI	=	Concentration minimale inhibitrice.
CI50	=	Concentration inhibant 50% des souches étudiées.
CI90	=	Concentration inhibant 90% des souches étudiées.
Log.	=	Logarithme.
mcg/ml	=	μ /ml = microgramme par millilitre.
mg/l	=	Milligramme par litre.
ATB	=	Antibiotique.
C.d.	=	Citrobacter diversus.
C.f.	=	Citrobacter freundii.
Sl.t	=	Salmonella typhi.
En.cl.	=	Enterobacter cloacae.
En.ag	=	Enterobacter agglomerans.
En.ae	=	Enterobacter aerogenes.
Pr.m	=	Proteus mirabilis.
Pr.r	=	Proteus rettgeri.
Pr.v	=	Proteus vulgaris.
Pr.morg	=	Proteus morganii
S.B	=	Streptocoque B.
S.D	=	Streptocoque D.
K.p	=	Klebsiella pneumoniae.
K.ox	=	Klebsiella oxytoca.
K.oz	=	Klebsiella ozaenae.
A.ca	=	Acinetobacter calcoaceticus.

INTRODUCTION :

E R R A T A

- PAGE 96 :

Lire : "90% de bacilles Gram négatifs sont inhibés" au lieu de "inhibées".

- PAGE 100 - N° 30 :

Lire : "Etude de l'activité" au lieu de "l'acitivité".

- SERMENT DE GALIEN :

Lire : "si j'y manque" au lieu de "si s'y manque".

I N T R O D U C T I O N :

Les antibiotiques sont, dans le sens le plus commun de ce terme, les médicaments des maladies infectieuses bactériennes ou mycosiques, c'est-à-dire des agents antimicrobiens non ou relativement peu toxiques pour l'organisme, de sorte que l'on peut, au moins pour la plupart d'entre eux, les administrer par voie générale, condition nécessaire au traitement de la majorité des infections (16).

En effet depuis l'introduction successive en thérapeutique des différents antibiotiques avec leur utilisation incontrôlée et inadéquate, la sensibilité des bactéries a beaucoup évolué de sorte que la proportion de souches résistantes dans de nombreuses espèces est actuellement importante.

L'infection hospitalière a beaucoup évolué (4) et demeure un problème majeur de santé (20). Dès que l'utilisation de la pénicilline s'est généralisée, on a vu se multiplier les souches résistantes. Les chiffres suivants recueillis dans un hôpital londonien illustrent bien ce phénomène : en 1946, 14% des Staphylocoques isolés étaient résistants ; en 1947, 38% ; en 1948, 59% (16). Dans les années 1950 Staphylococcus aureus est devenu le principal agent de l'infection notamment hospitalière (4, 16). Les infections hospitalières à Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline et aux aminosides prennent l'allure de véritables épidémies hospitalières graves et parfois incontrôlables du fait de leur extension rapide (3).

L'hospitalisme infectieux est dominé de nos jours par les bacilles Gram négatifs (20). Ce sont les entérobactéries, le bacille pyocyanique et les Acinetobacter (4, 16).

Les septicémies à bacilles Gram négatifs dits hospitaliers constituent un sujet de préoccupation croissante. Dans le cadre de ces septicémies, les espèces, Enterobacter, Serratia, Acinetobacter et Pseudomonas prennent une place de plus en plus importante. Ces quatre groupes de bacilles Gram négatifs, avant l'ère des antibiotiques n'étaient qu'exceptionnellement responsables d'infections. De nos jours, ils représentent l'un des deux groupes de bactéries les plus redoutés par les réanimateurs et les infectiologues (5).

Une étude faite au Mali à l'Institut National de Recherche en Santé Publique (I.N.R.S.P.), sur l'évolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques, de la période de Janvier 1980 à Juin 1988, a montré que beaucoup de souches telles que *Klebsiella*, *Entérobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia*, *Providencia* ont développé une résistance, qui a évolué pendant tout le temps. Les antibiotiques les plus touchés par ce phénomène de résistance sont les bêta-lactamines, les tétracyclines, les sulfamides et le chloramphénicol (33).

Il est incontestable que depuis quelques années, l'accroissement des infections dues à ces bactéries, dont la plupart ne sont que des hôtes normaux du tube digestif ou même des saprophytes présents dans l'air, l'eau, le sol, s'est fait d'une façon remarquablement régulière et continue (16). Cette évolution des bacilles Gram négatif vers la résistance s'affirme d'année en année (16). La situation est d'autant plus grave qu'il existe un nombre non négligeable de souches résistantes à tous les antibiotiques.

Devant cette évolution des bactéries, toutes espèces confondues, vers la résistance, l'industrie pharmaceutique essaie de mettre au point de nouvelles molécules. Parmi ces molécules, il y a entre autres les céphalosporines de 3^e génération et les quinolones de 2^e génération.

Les quinolones possèdent en commun une structure de base comportant 2 cycles, pyridine et aromatique (35). L'apport fondamental est l'introduction sur le cycle aromatique d'un atome de fluor en position 6 (on parle alors de fluoroquinolones) et d'un groupe pipérazynique en 7 (2, 8, 34, 35). Depuis la découverte de l'acide nalidixique (quinolone de première génération) de nombreuses fluoroquinolones sont apparues sur le marché. Leur spectre d'activité est élargi et leur efficacité est supérieure à celle des quinolones de première génération (29). Plus intéressante est la très bonne pénétration intra-tissulaire des fluoroquinolones (2, 10, 35). De plus le rapport coût / bénéfice est compétitif par rapport à certains antibiotiques habituellement prescrits dans les infections sévères (10).

Le rôle du laboratoire de bactériologie est fondé sur la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques afin d'explicitier leur place dans l'arsenal thérapeutique.

Avant l'introduction de 2 fluoroquinolones (la ciprofloxacine et la péfloxacine) dans la thérapeutique Malienne, ce travail fait ressortir leur activité antibactérienne comparée à celle de la première née des quinolones (acide nalidixique) à prop de 423 souches bactériennes isolées à l'Institut National de Recherche en Santé Publique (I.N.R.S.P.).

PREMIERE PARTIE :

GENERALITE SUR LES QUINOLONES.

I. DEFINITION :

Les quinolones sont des antibiotiques de synthèse qui forment un groupe relativement homogène par leur structure chimique et par leur mode d'action (2).

II. HISTORIQUE :

L'acide nalidixique, premier dérivé de la famille des quinolones, (8, 27, 28, 35) a été décrit par Leshner et coll, en 1962 (11). Plus tard, de nombreuses études chimiques ont abouti à la synthèse de plusieurs autres produits (des centaines), dont moins de vingt molécules sont disponibles (34, 35). Des modifications de structure ont permis un gain d'activité plus ou moins important. C'est ainsi qu'ont été tout d'abord proposés, les acides oxolinique et piromidique en 1968, la cinoxacine (non commercialisée) en 1973, l'acide pipémidique et la fluméquine en 1974 (27).

Ce premier groupe de composés constitue les quinolones de première génération, qui sont généralement utilisées contre les seules infections urinaires à entérobactéries sensibles.

La famille des quinolones connaît actuellement d'importants développements (27, 30). Ainsi, les recherches sur les relations structure-activité ont déjà abouti à la synthèse de nouveaux dérivés : rosoxacine en 1979, énoxacine, norfloxacinine et péfloxacinine en 1980, ofloxacinine en 1981 et ciprofloxacine en 1983 (27), l'amifloxacine, CI 934, AM 833, qui seront prochainement rejoints par d'autres.

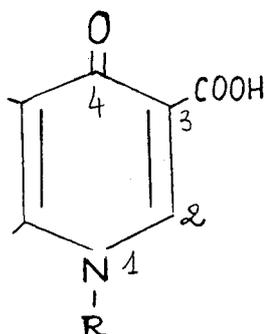
Ce deuxième groupe forme les quinolones de deuxième génération ; à part la rosoxacine, tous ces composés sont des fluoroquinolones par substitution en position 6 d'un atome de fluor. Les fluoroquinolones ont un spectre d'activité antibactérienne large englobant pratiquement toutes les espèces ou genres bactériens à l'origine d'infections humaines.

III. CLASSIFICATION :

Selon A. Bryskier et coll (8), la classification des quinolones peut se faire de deux manières : la classification chimique et la classification biologique.

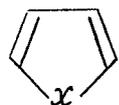
1. Classification chimique :

Les quinolones dérivent des acides alkyl - 1 -oxo-4 deshydro - 1-4- quinoléine -3- carboxylique (30). Elles sont caractérisées par la présence d'un cycle pyridone béta-carboxylique avec une fonction cétone en 4 et un radical carboxyle en 3 (27).

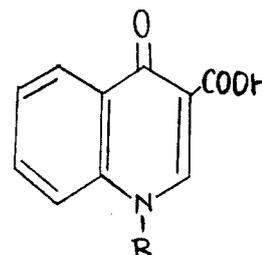
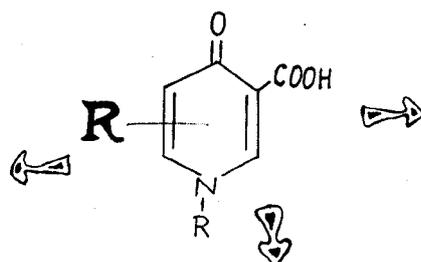


Cycle pyridone béta-carboxylique.

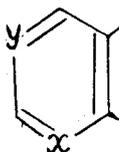
Les quinolones diffèrent entre elles par la nature du radical fixé sur l'azote en 1 et par celle du cycle associé au précédent en position 5 et 6. Ainsi, on aura un cycle hexagonal (groupe I), et un cycle pentagonal (groupe II) ; le groupe III se compose de composés tricycliques et le groupe IV contient le dérivé de l'orthodiazine telle que la cinoxacine (8).



Groupe II



Groupe III

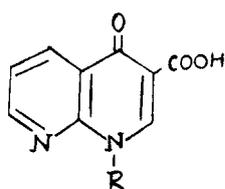


Groupe I

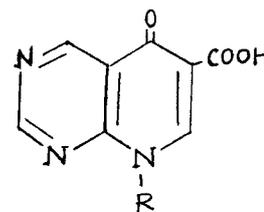
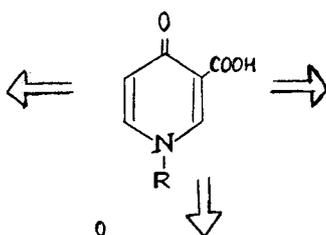
1.1. Groupe I :

Trois types de molécules ont été décrites. Quand le cycle hexagonal est :

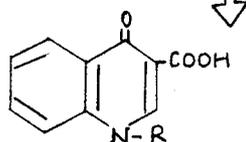
- benzénique, on a les dérivés quinoléines,
- pyridine, on a les dérivés naphtyridines,
- pyrimidine, on a les dérivés pyrimidino-pyridines.



Dérivé naphthyridine



Dérivé pyrimidino-pyridine



Dérivé quinoléine (fluoroquinolone).

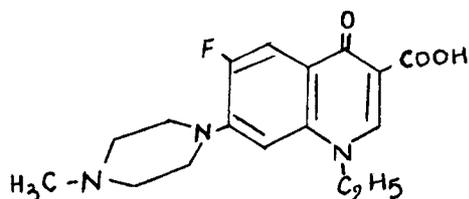
Les dérivés présentant un noyau quinoléine peuvent être divisés en 3 sous-groupes : les pyridinoquinoléines (Rosoxacine), les dioxoquinoléines (acide oxolinique), les fluoroquinolones (fluméquine, dérivés pipéraziniques) (34).

Les fluoroquinolones pipéraziniques se différencient entre elles par le substituant en 1. En effet il peut s'agir entre autres d'un radical éthyl (péfloxacine) ou d'un radical cyclopropyl (ciprofloxacine).

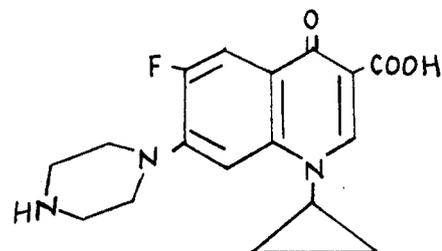
Tableau : Structure de quelques fluoroquinolones (34).

	CODE INTERNATIONAL	R1	R2	NOM DE LA CHAÎNE	X
Ofloxacine	DL 8280 RU 43.280	CH ₃		oxazine	CH
Péfloxacine	FB 1589	CH ₃	-C ₂ H ₅	éthyl	CH
Norfloxacine	AM 715 MK 0366	H	-C ₂ H ₅	éthyl	CH
Ciprofloxacine	Bay 09867	H		cyclopropyl	CH
Amifloxacine	WIN 49375	CH ₃	-NH·CH ₃	méthylamino	CH
-	AM 833	CH ₃	C ₂ H ₄ F	fluoroéthyl	CH
Enoxacine	AT 2266 CI 919 FB 1620	CH ₃	-C ₂ H ₅	éthyl	N

La péfloxacine est un acide éthyl - 1 - fluoro-6 (méthyl-4- pipérazinyl-1) -7- oxo-4- déshydro -1,4 - quinoléine-3-carboxylique. La ciprofloxacine est un acide cyclopropyl -1- fluoro-6 (pipérazinyl-1) - 7 -oxo 4 déshydro-1,4-quinoléine-3- carboxylique.



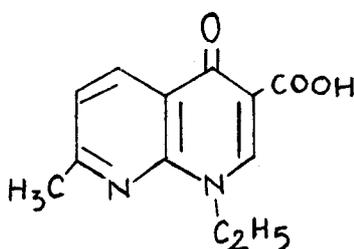
Péfloxacine



Ciprofloxacine

Le groupe comportant un noyau 1,8 naphtyridine est composé actuellement de 2 molécules principales : l'acide nalidixique et l'énoxacine (34). L'acide nalidixique est un acide 1-éthyl 1-4 déshydro-7-méthyl -4-oxo-1-8-naphtyridine-3-carboxylique.

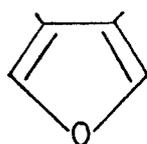
Acide nalidixique



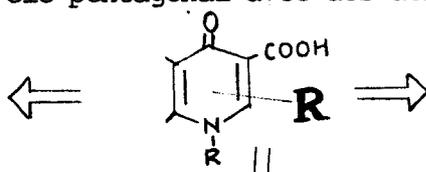
Les pyrimidinopyridines se différencient entre elles par l'hétérocycle substituant le cycle pyrimidine ; il s'agit soit d'un cycle pipérazinique (acide pipémidique) ou pyrrolidine (acide piromidique) (34).

1.2. Groupe II :

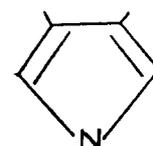
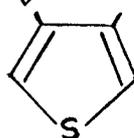
Ils comportent un cycle pentagonal avec des dérivés thiényl, pyrazolyl et furyl



Furyl



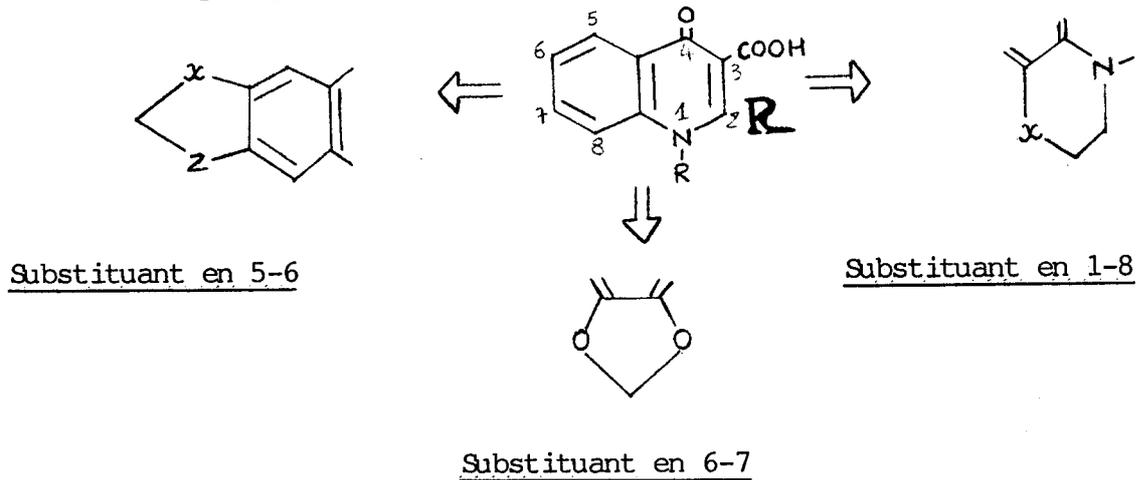
Thiényl



Pyrazolyl

1.3. Groupe III :

Le dérivé tricyclique a un noyau quinoléine et peut être substitué aux positions : 5-6, 6-7, 7-8, 1-8. Les composés les plus stables, appartiennent à ce groupe. Des dérivés cyaniques ont été récemment décrits dans cette classe.



2. Classification biologique :

Les molécules sont classées en 4 groupes suivant leur spectre antibactérien et leur degré de métabolisation.

2.1. Groupes I et II :

Ces 2 groupes correspondent aux molécules actives seulement sur les entérobactéries.

- Groupe I : Ce sont des dérivés métabolisables : acide nalidixique, acide oxolinique, cinoxacine, fluméquine, acide piromidique, acide pipémidique, miloxacine.

- Groupe II : C'est le groupe des composés non métabolisables. Ce groupe n'est pas représenté.

Les molécules appartenant aux groupes III et IV ont un large spectre antibactérien et sont classées en fonction de leurs métabolites.

2.2. Groupe III :

Il est subdivisé en 3 sous-groupes : A, B, C.

- A. comprend la rosoxacine,

- B. se compose de dérivés pipéraziniques tels que péfloxacine, énoxacine, norfloxacine, ciprofloxacine, amifloxacine, AM 833, A 5619 et A 5620.

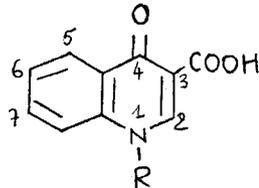
- C. comprend un composé : CI 934.

2.3. Groupe IV :

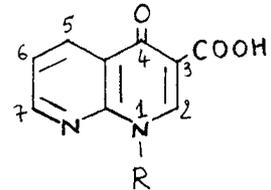
Comprend un seul dérivé non métabolisé : l'ofloxacine.

3. Relation structure-activité :

- Les recherches sur les relations structure-activité ont abouti non seulement à la synthèse de nouveaux dérivés, mais aussi à l'augmentation de l'activité de ceux-ci.



Noyau quinoléine



Noyau naphtyridine

Ainsi l'activité antibactérienne est optimale quand (8) :

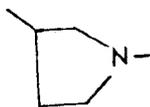
- . l'atome d'azote en 1 est substitué,
- . la double liaison en position 2-3 est non réduite,
- . le groupe carboxylique est en position 3 et la fonction cétone en 4.

Avec le noyau quinoléine ou naphtyridine, la substitution classique a lieu en position 7, ce qui permet en grande partie de différencier de nombreux composés.

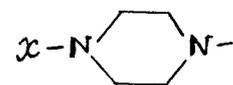
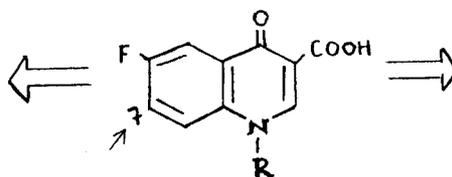
- Les quinolones de 1ère génération sont actives seulement sur les entérobactéries, et surtout sur celles de l'urine.

Les développements récents des recherches sur les relations structure-activité ont engendré une nouvelle classe d'agents antibactériens plus puissants (fluoroquinolones) et cela par la combinaison du noyau pipérazine en position 7 et de l'atome de fluor en 6 (2, 7, 8).

Il peut y avoir une substitution en 7 d'un noyau pyrrole (8).



Noyau pyrrole



Noyau pipérazine

Les fluoroquinolones diffèrent par la substitution au niveau de l'azote en 1 :

- éthyl (péfloxacin et norfloxacin), fluoroéthyl (AM 833), méthylamino (amifloxacin), cyclopropyl (ciprofloxacine), fluoro-phenyl (A 5619 et A 5620) (8).

L'ofloxacine est une molécule quelque peu différente ; elle est caractérisée par une méthylloxazine interne entre l'atome d'azote en 1 et le carbone en 8 (8).

L'énoxacine a un noyau naphtyridine.

Ces composés ont un large spectre et une puissante activité antibactérienne. Le critère pharmacocinétique est également un atout considérable des fluoroquinolones (10).

IV. CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES :

L'utilisation d'un médicament par quelque voie que ce soit, passe avant tout par la connaissance de sa pharmacocinétique. Chaque groupe de quinolones (1ère génération ou 2è génération : fluoroquinolones) présente à quelques exceptions près les mêmes propriétés pharmacocinétiques.

1. Les quinolones de 1ère génération :

Ces molécules présentent une bonne absorption digestive, certaines peuvent être administrées par voie veineuse (Acide nalidixique). Leur fixation aux protéines plasmatiques est très forte et cela d'une façon générale.

Ces molécules sont en grande partie, voire en totalité, éliminées au niveau des urines.

QUINOLONES DE 1ère GENERATION	VOIE	DOSE	C. MAX EN mg/l	T. MAX EN HEURE(h)	TEMPS DE DEMI-VIE EN HEURE (h)	FIXATION PROTEIQUE EN %	ELIMINATION URINAIRE EN %
Acide nalidixique (NEGRAM *)	orale	1 g	14-34	1,9-2,1	-	70-75	90
	veineuse	15mg/Kg en 2 heures	30	-	1h 15	90	90
Acide oxolinique (UFOTRATE *)	orale	750 mg	3-4	3 h	5 h	75-80	-
Cinoxacine	orale	250 mg	4-14	2 h	1 h	16-80	50-60
		500 mg	4-28	1-18 h	2 h	-	86
Acide pipémidique (PIPRAM *)	orale	400 mg	2-4,5	1h 34	2 h 15	10	65-85
	veineuse	1 g/ 1h	10 -20	1 h	-	-	-
Fluméquine (APURONE *)	orale	400 mg	8	4 h	7 h	70	10
Acide piromidique (PURIM *)	orale	1 g	4-12	2 h	-	9	45

Tableau : Données pharmacologiques concernant quelques quinolones (34).

Légende : C.MAX = concentration du pic sérique.

T.MAX = temps nécessaire à l'obtention du pic sérique.

2. Les fluoroquinolones :

La cinétique des fluoroquinolones est globalement linéaire, sauf pour la ciprofloxacin (il a été noté qu'il n'y a pas d'augmentation de l'absorption par rapport à l'augmentation de la dose, une déviation apparaissant au delà de 500 mg) (10).

Ces molécules ont un grand point fort : elles sont absorbées par le tube digestif avec des pics sériques atteints en moyenne en 2 heures (7, 24, 34, 35) ; mais cette absorption n'est pas la même pour toutes.

La péfloxacin et l'ofloxacin sont absorbées en quasi-totalité (2, 7, 9, 35) ; la ciprofloxacin subit en revanche un effet de premier passage hépatique, sa biodisponibilité orale aussi bien que celle de la norfloxacin sont partielles (7, 10, 35).

Les fluoroquinolones se lient faiblement aux protéines (9, 10, 31, 35). Plus intéressante est la très bonne pénétration intra-tissulaire des nouvelles quinolones (2, 10, 24, 31, 35). Des concentrations supérieures à celles retrouvées dans le plasma ont été mesurées dans le tissu pulmonaire, prostatique, rénal, les tissus mous et dans l'os (2, 10). Selon M. Wolff (35) des concentrations supérieures aux C.M.I./C.M.B. ont été retrouvées chez l'homme, dans l'os, les poumons, la prostate, les tissus pelviens. La diffusion dans les autres liquides biologiques de l'organisme est également bonne (10) ; selon Archambaud M. (2), la concentration retrouvée dans le L.C.R. est environ égale aux 2/3 des concentrations plasmatiques pour la péfloxacin, et Wolff M. (35) de confirmer que la péfloxacin paraît avoir la meilleure pénétration méningée : 50% des concentrations sériques maxima.

La ciprofloxacine, à l'image des autres composés, présente une bonne pénétration intra-camérulaire, avec une concentration moyenne de 0,73 mg/l, ce qui correspond à 33% du taux sérique (6).

Cette bonne diffusion tissulaire constitue une propriété originale des nouvelles quinolones par rapport aux aminosides et même aux bêta-lactamines (35).

Les fluoroquinolones se concentrent dans les macrophages, ce qui joint à leur activité antibactérienne, explique les succès obtenus dans des modèles d'infections à bactéries intracellulaires telle que Legionella pneumophila (Dournon E. et coll. cités par Wolff M (35).

Récemment, il a été démontré in vitro un effet des fluoroquinolones sur l'immunité : à fortes concentrations l'immunité cellulaire spécifique augmente, améliorant le niveau d'activité anti-bactérien dans l'organisme (J.J. Pocard et coll. cités par E. Cambau et coll. (10).

Le mode d'élimination varie selon les fluoroquinolones, essentiellement rénal pour les unes (ofloxacine, norfloxacine) et rénal et biliaire pour les autres (péfloxacin, ciprofloxacine) (10).

Une forme injectable existe ou est en préparation pour tous les produits sauf la norfloxacine (35).

FLUOROQUINOLONES	VOIE	DOSE	C.MAX EN mg/ml	T.MAX EN HEURE (h)	TEMPS DE DEMI-VIE HEURE(h)	FIXATION PROTEIQUE EN %	ELIMINATION U- RINAIRE EN %	
							Inchan- gée	Métabo- lites
Péfloxacine (PEFLACINE *)	orale	400	4	1,3	10-12h	20-30	9-15	15-20
	I.V.	400	5	-	-	-	-	-
Ofloxacine (OFLOCET *)	orale	400	5	0,5-1	7 h	5-10	80	-
Ciprofloxacine (CIPROBAY *)	orale	250	1	1,3	4-8 h	20 - 40	30	-
	I.V.	100	2	-	-	-	60-80	-
Norfloxacine (NOROXINE *)	orale	400	1,6	1-2	4-7 h	5-15	35-45	-
Enoxacine	orale	600	3,7	1,9	5-6 h	5	30-60	5-10

Tableau : données pharmacologiques (24 , 35) concernant quelques fluoroquinolones

Légende : C.MAX = concentration du pic sérique.

T.MAX = temps nécessaire à l'obtention du pic sérique.

V. METABOLISME :

La comparaison de plusieurs agents antibactériens, même étroitement apparentés, ne saurait se limiter aux rapports de leurs activités antibactériennes in-vitro. Les transformations métaboliques qu'ils subissent in vivo conditionnent également leur activité thérapeutique (28).

1. Les quinolones de 1ère génération :

Dans ce groupe la cinoxacine et l'acide pipémidique semblent ne subir que de faibles transformations in vivo ; et sont excrétés dans l'urine en majorité sous forme non modifiée.

- 50 à 60% de la dose de cinoxacine administrée sont éliminés dans les urines dont la moitié est représentée par 4 métabolites inactifs (34).

- Les métabolites de l'acide pipémidique sont : acides acétylpipémidique, formylpipémidique et oxopipémidique. Ces métabolites ont une efficacité moindre que celle de l'acide pipémidique (Kurobe N. et coll. cités par Veyssier P. et coll) (34). Ces métabolites ne dépassent pas chacun 2% de l'acide pipémidique éliminé au niveau des urines (34).

- L'acide nalidixique est rapidement métabolisé dans le sang par hydroxylations successives, de sorte qu'il s'y trouve sous 3 formes (28) : acide nalidixique, acide hydroxynalidixique (30-40%) et acide 3-7-décarboxylique (1%) ; ces 3 formes étant actives. Au niveau du foie ces dérivés sont glycuconjugués et inactivés, pour être éliminés au niveau des urines, où ils sont 3 fois plus abondants que les formes actives (26).

- L'acide oxolinique semble être métabolisé de façon importante, avec présence en forte proportion dans l'urine de dérivés glycuconjugués, soit de l'acide oxolinique lui-même, soit de composés mal identifiés. Ces derniers, du moins la plupart d'entre eux n'ont aucune activité antibactérienne (Di carlo F.C. et coll. cités par Soussy C.J. et coll) (26).

- L'acide piromidique a aussi plusieurs métabolites dont le principal est l'acide bêta-hydroxypiromidique ; son activité antibactérienne est d'ailleurs supérieure à celle de l'acide piromidique lui-même. Dans les urines, ce dérivé est présent en proportion notable mais associé à d'autres dont certains sont glycuconjugués (Dainippon Pharmaceutical, Piromidic acid ; cité par C.J. Soussy et coll) (28).

- L'élimination urinaire de la flumequine ne dépasse pas 10% de la dose absorbée, et elle est principalement éliminée sous une forme glycuconjuguée inactive.

2. Fluoroquinolones :

Toutes ces molécules à l'exception de l'ofloxacin sont métabolisées à plus de 5% : la norfloxacin 20% ; la péfloxacin 50% ; la ciprofloxacin 60% (2) ; et chacune d'elle a en moyenne 3 à 5 métabolites dont 1 ou 2 majeurs (7, 31).

La principale métabolisation se situe au niveau du cycle pipérazinique. Quand le noyau pipérazinique est méthylé, il peut être oxydé ou déméthylé ; il peut être réduit ou substitué par un acetyl ou une fonction formamide. (8). Le noyau pipérazinique peut être aussi brisé, il en résulte un amino 7 quinoléine qui peut être substitué par un amino-éthyl ou par un N - acetyl amino-éthyl (8).

- Les principaux métabolites de la péfloxacin sont la déméthyl-péfloxacin (bactériologiquement active au même titre que la norfloxacin) (7) ; et la N-oxypé-

floxacin. Leur concentration sanguine est négligeable (environ 10% de celle de la péfloxacin) (24). Ils sont retrouvés dans les urines respectivement dans les proportions de 12,5 - 18,7% et 15,1 - 19,8% du produit administré. La péfloxacin est principalement éliminée par le foie (35) ; son élimination urinaire sous forme inchangée est de 9 - 15% (17, 24, 34, 35).

- La norfloxacin est métabolisée en 6 dérivés de type N - oxyde, éthylènediamine, acétyl, formyl, amino, acétyl-éthyl-diamine. Les deux premiers sont les plus importants, ils ne sont retrouvés que dans les urines (10%) et dans les fèces (1). 35 - 45% de la norfloxacin sont éliminés sous forme inchangée au niveau des urines (35).

- La ciprofloxacin est métabolisée en 4 dérivés dont le principal est la N-oxydciprofloxacin (34). Moins de 30% de produit actif sont éliminés dans les urines, quand il s'agit d'une administration orale ; pour une administration intra-veineuse on a 60 - 80% (24).

- Quatre métabolites de l'énoxacin ont été isolés : oxo, amino, formyl et acétyl. Le dérivé N-oxyde est présent dans le serum à des concentrations 10 fois plus faibles que celle de l'énoxacin, et dans les urines où il représente 15% du produit éliminé.

L'énoxacin est éliminée au niveau des urines sous forme inchangée à la proportion de 30 - 60% (24).

- L'ofloxacin est presque entièrement éliminée au niveau des urines sous forme intacte (80%) (10, 24). Moins de 1% de l'ofloxacin peut être glycuconjugué, oxydé ou déméthylé (8).

VI. MECANISME D'ACTION :

Le mode d'action devrait être sensiblement le même pour toutes les quinolones (2).

Les quinolones agissent essentiellement en inhibant l'A.D.N. gyrase (sous unité A), enzyme nécessaire à l'enroulement et à la stabilité du filament d'A.D.N. dans la bactérie (2, 10, 21, 34, 35). Ce processus intervient essentiellement lors de la phase de replication de l'A.D.N. bactérien (24). Cette action se traduit par une bactéricidie et cela à des concentrations modérées de l'antibiotique (22).

A des concentrations élevées (100 à 750 µg/ml) les quinolones peuvent inhiber aussi la synthèse de l'ARN et des protéines, et l'on constate paradoxalement que l'effet bactéricide diminue et devient bactériostatique. Cependant au delà de 750 µg/ml l'effet redevient bactéricide (12).

Les fluoroquinolones sont actives sur les bactéries en phase de croissance aussi bien que les bactéries quiescentes (10, 21).

VII. SPECTRE ANTIBACTERIEN :

- Les quinolones de 1ère génération, en raison de leur activité vis à vis des Entérobactéries à l'exception du bacille pyocyanique, et de leur élimination urinaire forte ; sont uniquement une thérapeutique par voie orale des infections urinaires à entérobactéries sensibles (2, 27). L'existence d'une forme injectable par voie veineuse pour l'acide nalidixique a autorisé quelques fois son usage dans les infections générales en milieu hospitalier (27).

- Les fluoroquinolones se caractérisent par un spectre d'activité large englobant toutes les espèces ou genres bactériens à l'origine des infections humaines (7). Ce spectre englobe les Entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa, les staphylocoques doré et coagulase négative sensibles ou résistants à la méthicilline, les streptocoques, le Pneumocoque ; mais avec une activité médiocre sur ces 2 derniers (9, 35). Le spectre des fluoroquinolones s'étend à d'autres genres tels que (10) Haemophilus, Neisseria (meningitidis et gonorrhoeae), Légionella, Listeria, Clostridium (2), Mycoplasma, Chlamydia, Gardnerella vaginalis (19) ; Mycobactéries (13, 25) etc...

VIII. MECANISME DE RESISTANCE :

1. Définition :

Une souche bactérienne résiste à un antibiotique quand elle peut croître en présence d'une concentration plus élevée de cet antibiotique que la concentration tolérée par les autres bactéries de la même espèce (4).

2. Mécanisme :

Il existe 2 mécanismes génétiques pour la résistance aux antibiotiques (20) :

- la mutation chromosomique,
- l'acquisition par la bactérie, par un mécanisme de transfert, certains éléments extrachromosomiques étrangers (plasmides ou transposons).

En d'autres lieux la résistance peut être due à :

- une modification de la molécule bactérienne qui constitue la cible de l'antibiotique : l'antibiotique ne se fixe plus sur la structure qui constitue son site d'action ;

- une production d'enzyme capable d'inactiver la molécule de l'antibiotique (aminosides) ou de l'hydrolyse (Béta-lactamines) ;

- une modification de la perméabilité de la membrane bactérienne à l'antibiotique.

En ce qui concerne les quinolones aucune résistance plasmidique n'a été jusqu'à décrite ; cela ne fait que reconforter la place des quinolones dans la thérapeutique :

si l'on sait que 80 à 90% des souches résistantes isolées en clinique relèvent de la résistance plasmidique (4).

Chez les quinolones, seule est connue la résistance par mutation chromosomique (2, 28) ; en effet 2 gènes distincts, conférant 2 niveaux de résistance différents ont été décrits :

- le gène Gyr A confère à la bactérie une résistance de haut niveau, par une modification du site d'action de l'antibiotique ;
- le gène Gyr B confère une résistance de faible niveau, par une modification de la perméabilité de la membrane bactérienne.

Lorsqu'une souche possède les 2 gènes à la fois, le gène Gyr A est alors dominant. L'apparition de souches résistantes se fait après contact répété avec des concentrations subinhibitrices. Contrairement à l'acide nalidixique, la sélection de mutants par les fluoroquinolones est plus lente à s'établir (24, 35).

Beaucoup d'auteurs sont partagés sur la résistance croisée entre les quinolones en revanche, bon nombre de l'est pas entre les fluoroquinolones.

DEUXIEME PARTIE

MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL :

1. Souches bactériennes étudiées :

Ce travail a été réalisé sur 423 souches bactériennes isolées dans le service de bactériologie de l'Institut National de Recherche en Santé Publique. Ces différentes souches proviennent en majorité des prélèvements vaginaux (35, 45% des prélèvements) et d'urines (31, 78% des prélèvements). Parmi ces souches, il y a des souches de référence et des souches de contrôle de qualité.

Ces souches bactériennes se répartissent comme suit :

E S P E C E S	NOMBRE
1. Staphylococcus aureus	35
2. Streptocoques	60
3. Escherichia coli	100
4. Klebsiella pneumoniae	53
5. Klebsiella oxytoca	3
6. Klebsiella ozaenae	1
7. Proteus mirabilis	22
8. Proteus vulgaris	10
9. Proteus rettgeri	3
10. Proteus morgani	4
11. Enterobacter	20
12. Citrobacter	15
13. Salmonella	14
14. Shigella	8
15. Serratia	5
16. Providencia	4
17. Vibrio	27
18. Acinetobacter	8
19. Pseudomonas aeruginosa	17
20. Staphylocoque 7625 (souche de référence)	1
21. Escherichia coli 7624 (souche de référence)	1
22. Providencia C 22 S (souche de référence)	1
23. Enterobacter hafniae (souche de contrôle de qualité)	1
24. Salmonella sp ("- "-)	1
25. Shigella flexneri (souche de contrôle de qualité)	1
26. Shigella boydii ("- "-)	2

27. Vibrio cholerae Inaba (souche de contrôle de qualité)	1
28. Serratia marcesens ("- "-)	1
29. Acinetobacter calcoaceticus ("- "-)	2
30. Providencia stuartii ("- "-)	1
31. Proteus mirabilis (mutant pléiotrope).....	1
TOTAL :	423

2. Antibiotiques :

Les 3 antibiotiques testés sont :

- Acide nalidixique poudre à 100,5% pur, offert gracieusement par les laboratoires WINTHROP.
- Ciprofloxacine solution dosée à 2 mg/ml (Laboratoires Bayer).
- Péfloxacine solution dosée à 80 mg/ml (Laboratoires Roger-Bellon).

3. Autres matériels :

- Milieu de culture = Mueller - Hinton, Ph = 7, 4.
- Ensemenceur à têtes multiples, type steers.

II. METHODES :

1. Répertoire des différentes souches :

Pour faciliter ce répertoire, les souches seront désignées par un code portant les éléments suivants :

- Premier élément = abréviation du nom du genre
- Deuxième élément = abréviation du nom de l'espèce.
- Troisième élément = numéro d'ordre de la souche.
- Quatrième élément = nature du prélèvement.
- Cinquième élément = année d'isolement de la souche.

Ainsi on notera :

U pour Urine	PS pour Prélèvement de sein
P pour Pus	PG pour Prélèvement de gorge
H pour Hémoculture	LP pour Liquide pleural
FV pour Frottis vaginal	PL pour Ponction lombaire
Co pour Coproculture	LPr pour Liquide prostatique
PU pour Prélèvement urétral	L pour lait.

Exemple : Un Escherichia coli isolé à partir des urines en 1988 et occupant la 5è place de la liste s'écrira : E. C5. U - 88.

1.1. Les cocci Gram positifs :

a)- Staphylococcus aureus (S.a).

Sa.1.	P - 84	Sa19.	FV - 89
Sa2.	P - 84	Sa20.	H - 89
Sa3.	P - 84	Sa21.	P - 89
Sa4.	P - 84	Sa22.	P - 89
Sa5.	P - 84	Sa23.	FV - 89
Sa6.	H - 84	Sa24.	PS - 89
Sa7.	FV - 85	Sa25.	P - 89
Sa8.	FV - 86	Sa26.	FV - 89
Sa9.	CO - 86	Sa27.	P - 89
Sa10.	P - 86	Sa28.	U - 89
Sa11.	CO - 86	Sa29.	U - 89
Sa12.	P - 86	Sa30.	P - 89
Sa13.	P - 86	Sa31.	P - 89
Sa14.	P - 88	Sa32.	H - 89
Sa15.	CO - 89	Sa33.	P - 89
Sa16.	FV - 89	Sa34.	P - 89
Sa17.	P - 89	Sa35.	LP - 89
Sa18.	PG - 89	Sa36.	7625 (souche de référence).

b)-Streptocoques (S).

S1.	P - 84	SD16.	FV - 89
S2.	FV - 86	SD17.	FV - 89
S3.	FV - 86	SD18.	FV - 89
S4.	FV - 88	S19.	FV - 89
SB5.	FV - 88	S20.	FV - 89
S6.	FV - 88	SB21.	FV - 89
SD7.	FV - 88	SD22.	PL - 89
SD8.	FV - 88	SD23.	FV - 89
S9.	FV - 88	SB24.	FV - 89
SD10.	FV - 88	S25.	FV - 89
SD11.	FV - 89	S26.	FV - 89
S12.	FV - 89	SB27.	FV - 89
S13.	PG - 89	S28.	FV - 89
SD14.	U - 89	S29.	FV - 89
S15.	FV - 89	SB30.	FV - 89

S31.	FV	- 89	S46.	FV	- 89
SD32.	FV	- 89	S47.	FV	- 89
SB33.	FV	- 89	S48.	FV	- 89
SD34.	FV	- 89	S49.	U	- 89
SD35.	FV	- 89	SB50.	FV	- 89
S36.	FV	- 89	SB51.	FV	- 89
S37.	FV	- 89	SD52.	U	- 89
SB38.	U	- 89	SB53.	FV	- 89
SD39.	FV	- 89	SB54.	FV	- 89
SB40.	U	- 89	SD55.	FV	- 89
SD41.	FV	- 89	SB56.	FV	- 89
SB42.	FV	- 89	SB57.	FV	- 89
SB43.	FV	- 89	SB58.	LPr	- 89
SB44.	FV	- 89	SD59.	FV	- 89
SD45.	U	- 89	SB60.	FV	- 89

1.2. Les Enterobactéries :

a)- Escherichia coli (E.C.) :

EC1.	FV	- 84	EC21.	U	- 85
EC2.	U	- 85	EC22.	CO	- 85
EC3.	U	- 85	EC23.	CO	- 85
EC4.	U	- 85	EC24.	U	- 85
EC5.	U	- 85	EC25.	CO	- 85
EC6.	U	- 85	EC26.	U	- 85
EC7.	U	- 85	EC27.	FV	- 85
EC8.	U	- 85	EC28.	U	- 85
EC9.	U	- 85	EC29.	FV	- 86
EC10.	U	- 85	EC30.	P	- 86
EC11.	CO	- 85	EC31.	U	- 86
EC12.	CO	- 85	EC32.	FV	- 86
EC13.	CO	- 85	EC33.	FV	- 86
EC14.	U	- 85	EC34.	U	- 86
EC15.	U	- 85	EC35.	FV	- 86
EC16.	U	- 85	EC36.	FV	- 86
EC17.	U	- 85	EC37.	U	- 86
EC18.	U	- 85	EC38.	U	- 86
EC19.	U	- 85	EC39.	U	- 86
EC20.	FV	- 85	EC40.	FV	- 86

EC41.	L	- 86	EC72.	U	- 89
EC42.	FV	- 86	EC73.	FV	- 89
EC43.	U	- 86	EC74.	U	- 89
EC44.	U	- 87	EC75.	U	- 89
EC45.	H	- 87	EC76.	FV	- 89
EC46.	CO	- 87	EC77.	U	- 89
EC47.	U	- 87	EC78.	FV	- 89
EC48.	FV	- 87	EC79.	FV	- 89
EC49.	U	- 87	EC80.	FV	- 89
EC50.	U	- 87	EC81.	FV	- 89
EC51.	FV	- 87	EC82.	FV	- 89
EC52.	U	- 88	EC83.	U	- 89
EC53.	CO	- 88	EC84.	U	- 89
EC54.	FV	- 88	EC85.	FV	- 89
EC55.	U	- 88	EC86.	FV	- 89
EC56.	U	- 88	EC87.	U	- 89
EC57.	U	- 88	EC88.	FV	- 89
EC58.	PU	- 88	EC89.	CO	- 89
EC59.	FV	- 88	EC90.	U	- 89
EC60.	U	- 89	EC91.	U	- 89
EC61.	FV	- 89	EC92.	U	- 89
EC62.	U	- 89	EC93.	FV	- 89
EC63.	U	- 89	EC94.	U	- 89
EC64.	FV	- 89	EC95.	FV	- 89
EC65.	U	- 89	EC96.	U	- 89
EC66.	U	- 89	EC97.	U	- 89
EC67.	CO	- 89	EC98.	U	- 89
EC68.	U	- 89	EC99.	U	- 89
EC69.	U	- 89	EC100.	FV	- 89
EC70.	U	- 89	EC101.	7624 (Souche de référence)	
EC71.	FV	- 89			

b) Klebsiella (K) :

KP1.	FV	- 85	KP5.	FV	- 86
KP2.	Puits	- 85	KP6.	U	- 86
KP3.	eau	- 85	KP7.	FV	- 86
KP4.	U	- 85	KP8.	U	- 86

KP9.	FV	- 86	KP34.	U	- 89
KP10.	FV	- 86	KP35.	U	- 89
KP11.	LP	- 86	K.α36.	FV	- 89
KP12.	FV	- 86	KP37.	P	- 89
KP13.	U	- 86	KP38.	U	- 89
KP14.	FV	- 87	KP39.	U	- 89
KP15.	FV	- 87	KP40.	FV	- 89
KP16.	FV	- 87	KP41.	FV	- 89
KP17.	FV	- 87	KP42.	FV	- 89
KP18.	FV	- 87	KP43.	U	- 89
KP19.	U	- 88	KP44.	FV	- 89
KP20.	FV	- 88	KP45.	U	- 89
K α21-Crachat		88	KP46.	U	- 89
KP22.	U	- 88	KP47.	U	- 89
KP23.	FV	- 88	KP48.	FV	- 89
K α24.	FV	- 88	KP49.	FV	- 89
KP25.	U	- 88	KP50.	U	- 89
KP26.	FV	- 88	KP51.	U	- 89
KP27.	FV	- 89	KP52.	U	- 89
KP28.	U	- 89	KP53.	U	- 89
K α29.	FV	- 89	KP54.	U	- 89
KP30.	FV	- 89	KP55.	U	- 89
KP31.	FV	- 89	KP56.	P	- 89
KP32.	FV	- 89	KP57.	U	- 89
KP33.	FV	- 89			

c) Proteus (Pr) :

Prr1.	U	- 85	Prr11.	P	- 89
Prr2	FV	- 85	Prr12.	FV	- 89
Pr.morg3.	P-	85	Prr13.	U	- 89
Prr4.	FV	- 86	Prr14.	FV	- 89
Prr5.	U	- 86	Prr15.	U	- 89
Prr6.	P	- 86	Prr16.	U	- 89
Prr7.	P	- 86	Prr17.	P	- 89
Prr8.	FV	- 87	Prr18.	P	- 89
Prr9.	FV	- 87	Prr19.	U	- 89
Prr10.	FV	- 87	Prr20	U	- 89

Prm21. P	- 89	Prr31. PU	- 89
Prm22. P	- 89	Prm32. FV	- 89
Prm23. P	- 89	Pmorg33. eau	- 89
Prm24. U	- 89	Prv34. P	- 89
Prv25. U	- 89	Prv35. U	- 89
Pmorg26.U	- 89	Prv.36. P	- 89
Prv27. U	- 89	Prm37. U	- 89
Prv28. FV	- 89	Prm38. U	- 89
Pmorg29.U	- 89	Prr.39. PU	- 89
Prm30. P	- 89	Prm40(Mutant pléiotrope).	

d) Enterobacter (En) :

Enae1. FV	- 85	Encl13. U	- 89
Enae2. FV	- 85	Encl14. U	- 89
Encl3. U	- 85	En15. FV	- 89
Enae4. FV	- 85	En16. FV	- 89
Enae5. FV	- 85	Encl17. U	- 89
Encl6. U	- 85	Encl18. U	- 89
Enae7. FV	- 85	En19. FV	- 89
Enae8. U	- 88	Enag20. FV	- 89
Encl9. U	- 89	Enhafiniae 21 (souche de contrôle de qualité).	
En10. U	- 89		
Enag11. U	- 89		
En12. FV	- 89		

e) Citrobacter(C) :

Cd1. U		Cd9. FV	- 89
Cd2. U	- 85	Cd10. U	- 89
Cd3. FV	- 86	Cd11.eau	- 89
Cd4. FV	- 86	Cd12. FV	- 89
Cd5. FV	- 86	Cd13. FV	- 89
Cd6. U	- 86	Cd14. U	- 89
Cd7. U	- 87	Cf15. U	- 89
Cd8. U	- 88		

f) Salmonella (Sl) :

Slsp1. H	- 84	Slt4. CO	- 87
Slsp2. CO	- 84	Slsp5. CO	- 89
Slsp3. H	- 86	Slt.6. CO	- 89

Slsp7. U - 89
Slsp8. CO - 89
Slst.9. CO - 89
Slst10. CO - 89
Slsp11. CO - 89

Slst.12 H - 89
Slsp13. CO - 89
Slst.14. H - 89
Slsp15. H - 89 (souche contrôle de qualité).

g) Shigella (Sh) :

Sh.sp1. CO
Sh.sonnei-2-CO - 88
Sh3. CO - 89
Sh.sp4. CO - 89
Sh.sp5. CO - 89
Sh.sp6. CO - 89

Sh7. CO - 89
Sh.8 CO - 89
Sh.boydii-9-CO (souche contrôle de qualité).
Sh.flexneri 10. (souches contrôle
Sh.boydii 11. (de qualité.

h) Serratia (Se) :

Se1. FV
Se rubidaae 2. eau
Se3. U - 87

Se4. FV - 88
Se.odorifera.5.U-89
Se.marcesens.6.(souche contrôle de qualité).

i) Providencia (Pro) :

Pro.stuartii - 1 - H
Pro.2. CO - 88
Pro.stuartii 3. P - 88
Pro.Stuartii.4 CO -88
Pro.stuartii.5. (souche contrôle de qualité).
Pro C22S 6. (souche de référence).

1.3. Autres bacilles Gram négatifs :

a) Vibrio cholerae (Vch) :

Vch1. CO - 84
Vch2. CO - 84
Vch3. CO - 85
Vch4. CO - 85
Vch5. CO - 85
Vch6. CO - 85
Vch7. CO - 85
Vch8.eau - 85

Vch9. CO - 85
Vch10. CO - 85
Vch11. CO - 85
Vch12. CO - 85
Vch13. CO - 85
Vch14.Puits- 85
Vch15. CO - 85
Vch16. CO - 85

Vch17. CO - 85
Vch18. CO - 85
Vch19. CO - 85
Vch20. CO - 86
Vch21. eau - 86
Vch22. CO - 86
Vch23. CO - 86

Vch24. eau - 87
Vch25. eau - 87
Vch26. CO - 87
Vch27. CO - 88
Vch28. (souche de contrôle
de qualité).

b) Acinetobacter (A) :

A1. P - 84
A2. FV - 85
A3. U - 85
A4. FV - 85
A5. FV - 85
A6. U - 85
A7. FV - 86
A8. H - 89
Aca9. - H -(souche de contrôle de qualité).
Aca10 (souche de contrôle de qualité).

c) Pseudomonas aeruginosa (Psa) :

Psa1. P - 84	Psa10. P - 89
Psa2. LPr- 86	Psa11. U - 89
Psa3. U - 86	Psa12. P - 89
Psa4. LPr- 86	Psa13. U - 89
Psa5. P - 86	Psa14. P - 89
Psa6. P - 88	Psa15. P - 89
Psa7. U - 88	Psa16. U - 89
Psa8. P - 89	Psa17. P - 89.
Psa9. U - 89	

2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (C.M.I.) :

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber dans un milieu toute culture visible de la souche étudiée.

Les CMI ont été déterminées par la méthode de dilution en milieu gélosé de Mueller - Hinton.

2.1. Préparation des souches :

Les souches testées sont au préalable purifiées.

Les bacilles Gram négatifs et le Staphylocoque sont ensemencés en bouillon ordinaire, le Streptocoque en bouillon VF (viande, foie) ou biostreptosel, et les vibrions en eau péptonée alcaline. Ces bouillons sont mis à incuber à 37°C, pendant 18 à 24 heures. Les cultures ainsi obtenues sont réisolées sur gélose ordinaire.

L'identification des souches est faite à l'aide de la galerie Pasteur ou de la gamme API, à partir d'une seule colonie ; ainsi grâce aux caractères morphologiques, biochimiques et antigéniques si nécessaire, on arrive à l'identification des souches.

2.2. Dilution de l'antibiotique :

Une solution à 2000 U ou mcg/ml de l'antibiotique étudié est préparée. A partir de cette solution, on prépare la gamme de dilutions comme il est indiqué dans le tableau ci-joint.

La concentration finale est obtenue en ajoutant 2 ml de chaque dilution d'antibiotique à 18 ml de gélose fondue.

L'obtention de la solution à 2000 mcg/ml se fait de la façon suivante :

- pour la ciprofloxacine dosée à 2 mg/ml, cela correspond à 2000 mcg/ml ;
- pour la péfloxacinine dosée à 80 mg/ml, on ajoute à 0,5 ml de péfloxacinine, 19,5 ml de solvant stérile pour obtenir une solution à 2000 mcg/ml ;

- pour l'acide nalidixique poudre à 100,5% pur, on part de 20 mg que l'on dissout dans 10 ml de solvant stérile, pour obtenir une solution à 2000 mcg/ml.

Tableau : Technique de préparation des solutions d'antibiotiques :

	DILUTION OBTENUE U OU mcg/ml	CONCENTRATION FINALE U OU mcg/ml	LOG 2
6,4 ml de 2000 U/mcg/ml + 3,6 ml de solvant stérile .	1280	128	7
2 ml de 1280 U/mcg/ml + 2 ml de solvant stérile	640	64	6
1 ml "- "- + 3 ml "- "-	320	32	5
0,5 ml "- "- + 3,5 ml "- "-	160	16	4
0,5 ml "- "- + 7,5 ml "- "-	80	8	3
2 ml de 80 U/mcg/ml + 2 ml de solvant stérile	40	4	2
1 ml "- "- + 3 ml "- "-	20	2	1
0,5 ml "- "- + 3,5 ml "- "-	10	1	0
0,5 ml "- "- + 7,5 ml "- "-	5	0,5	-1
2 ml de 5 U/mcg/ml + 2 ml de solvant stérile	2,5	0,25	-2
1 ml "- "- + 3 ml "- "-	1,25	0,125	-3
0,5 ml "- "- + 3,5 ml "- "-	0,63	0,063	-4
0,5 ml "- "- + 7,5 ml "- "-	0,32	0,032	-5
4 ml de 0,32 U/mcg/ml + 4 ml de solvant stérile	0,16	0,016	-6
4 ml de 0,16 "- + 4 ml "- "-	0,08	0,008	-7
4 ml de 0,08 "- + 4 ml "- "-	0,04	0,004	-8
4 ml de 0,04 "- + 4 ml "- "-	0,02	0,002	-9

2.3. Préparation des boîtes de gélose contenant l'antibiotique :

- Faire fondre autant de culots de 18 ml de gélose Mueller - Hinton, qu'il existe de dilutions d'antibiotique, sans oublier le témoin.

- Porter alors respectivement dans les culots fondus 2 ml des différentes dilutions de l'antibiotique (en commençant par la plus grande dilution).

- La boîte témoin sera préparée avec 2 ml de solvant stérile sans antibiotique.

- Bien agiter (au vortex par exemple), puis couler en boîtes de pétri.

- Faire sécher ces géloses à l'étuve avant l'ensemencement.

2.4. Ensemencement :

On part de culture en bouillon de 18 à 24 heures d'une souche test (CMI connue et des souches à étudier. Ces différentes cultures sont diluées au $\frac{1}{1000}$ en eau distillée ou eau physiologique, en opérant de façon précise à la pipette graduée, ou grossièrement en portant le contenu d'une anse bactériologique de 2 mm de diamètre dans 10 ml d'eau distillée ou physiologique.

A l'aide d'un ensementeur multiple type Steers, on enseme les différentes souches à partir de ces dilutions au $\frac{1}{1000}$ sur chaque boîte de la gamme et sur la boîte témoin (bien sèches).

Cet ensementeur multiple permet d'ensemencer 21 souches à la fois et sur la même boîte. Les boîtes ensemençées sont mises à incuber à l'étuve à 37°C pendant 18 à 24 heures.

2.5. Lecture :

La lecture est faite après 18 à 24 heures d'incubation à 37°C ; la CMI correspond à la plus faible concentration de l'antibiotique inhibant toute culture visible de la souche étudiée ; toutefois l'existence de 1 à 3 colonies au maximum a été négligée.

TROISIEME PARTIE

RESULTATS ET DISCUSSION

I. RESULTATS :

Cette partie comportera :

- les CMI (en mg/l) des différentes souches.

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

- les CI50 (en mg/l) des différentes souches.

La CI50 est la concentration d'antibiotique inhibant 50% des souches étudiées.

- les CI90 (en mg/l) des différentes souches.

La CI90 est la concentration d'antibiotique inhibant 90% des souches étudiées.

- les valeurs extrêmes des CMI en mg/l.

- la répartition des souches en fonction de leur CMI.

- les courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

- les pourcentages de souches sensibles et de souches résistantes à chaque antibiotique. Les souches intermédiaires seront considérées comme résistantes.

Les concentrations critiques retenues pour classer les souches d'après leur CMI en : sensible, intermédiaire et résistante, ont été celles de la société française de Microbiologie : 1 et 4 mg/l pour la péfloxacine ; 0,5 et 2 mg/l pour la ciprofloxacine ; 8 et 32 mg/l pour l'acide nalidixique.

- la comparaison de l'activité des antibiotiques entre eux.

1. Souches de Staphylococcus aureus :

Tableau 1 : CMI des Staphylocoques.

SOUCHES	ATB	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
Sa1.		128	0,25	0,25
Sa2.		128	0,5	0,25
Sa3.		16	0,25	0,5
Sa4.		16	2	0,25
Sa5.		128	0,25	0,25
Sa6.		> 128	1	0,5
Sa7.		32	1	0,25
Sa8.		64	0,25	0,25
Sa9.		64	0,5	0,25
Sa10.		32	0,25	0,25
Sa11.		128	0,25	0,25
Sa12.		128	1	1
Sa13.		128	0,5	0,5
Sa14.		16	0,5	0,25
Sa15.		16	0,5	0,5
Sa16.		16	0,25	0,5
Sa17.		64	0,25	0,5
Sa18.		16	0,5	0,5
Sa19.		64	0,25	0,25
Sa20.		64	0,25	0,25
Sa21.		32	0,5	0,25
Sa22.		64	0,25	0,25
Sa23.		> 128	0,5	0,5
Sa24.		64	0,5	0,5
Sa25.		16	0,25	0,25
Sa26.		> 128	4	0,25
Sa27.		> 128	2	0,25
Sa28.		128	0,5	0,5
Sa29.		128	1	0,5
Sa30.		128	0,5	0,5
Sa31.		64	0,25	0,5
Sa32.		128	1	0,5

(Tableau 1 suite)

Sa33.	128	0,5	0,5
Sa34.	128	1	0,5
Sa35	128	0,25	0,5
Sa 7625	128	0,5	0,5

Tableau 2 : Valeurs extrêmes des CMI ; CI50 ; CI90.

ATB \ CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique	16 - >128 mg/l	64 mg/l	> 128 mg/l
Péfloxacine	0,25 - 4 mg/l	0,5 mg/l	1 mg/l
Ciprofloxacine	0,25 - 1 mg/l	0,5 mg/l	0,5 mg/l

Tableau 3 : Répartition des souches de Staphylococcus aureus en fonction de leur CMI.

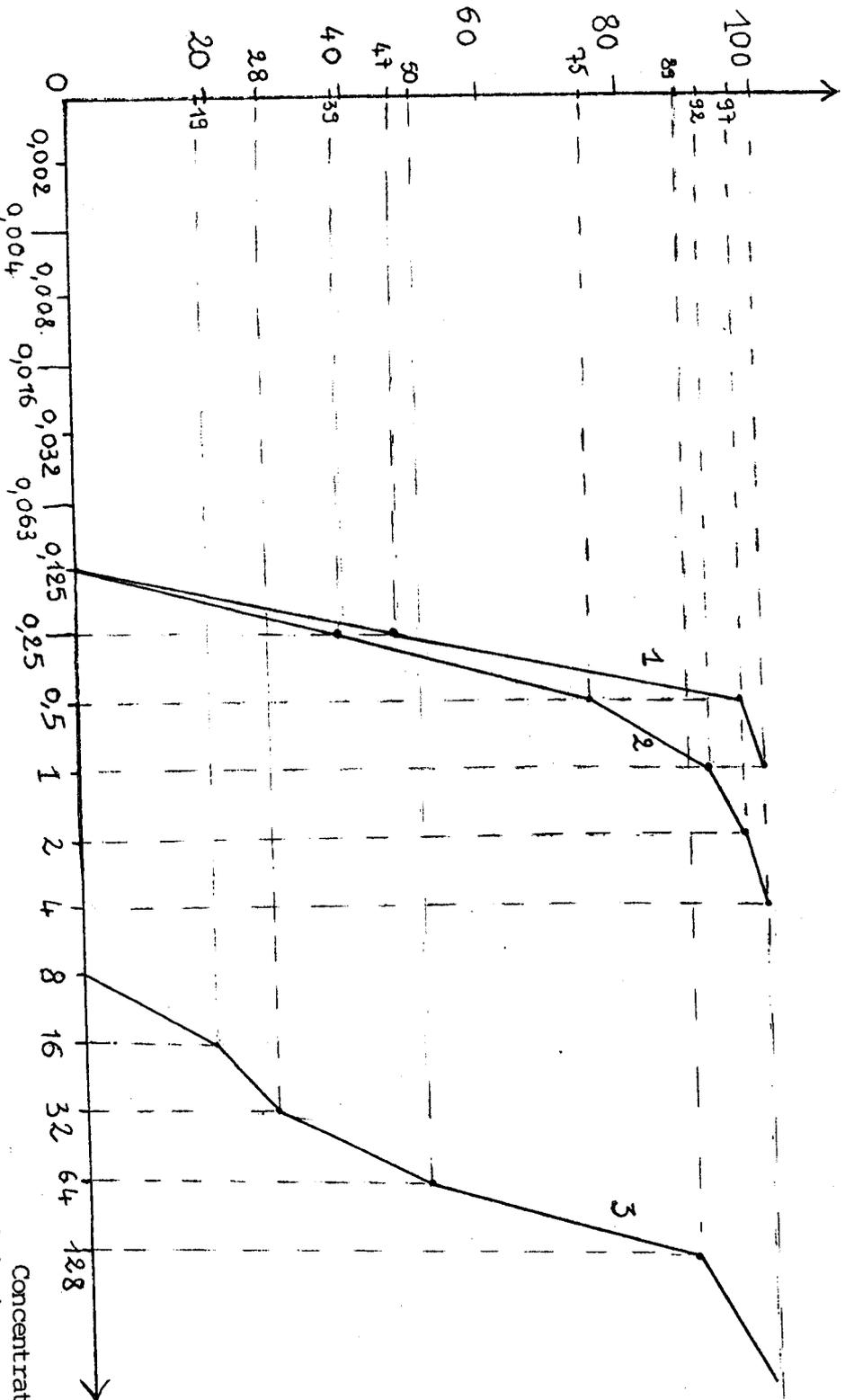
ATB \ CMI	Acide Nalidixique			Péfloxacine			Ciprofloxacine		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,125	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	0	0	0	14	14	39	17	17	47
0,5	0	0	0	13	27	75	18	35	97
1	0	0	0	6	33	92	1	36	100
2	0	0	0	2	35	97			
4	0	0	0	1	36	100			
8	0	0	0						
16	7	7	19						
32	3	10	28						
64	8	18	50						
128	14	32	89						
>128	4	36	100						

E : Effectifs ; EC : Effectifs cumulés ; % : Pourcentage.

... / ...

Figure 1 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches de Staphylocoques inhibés en fonction des concentrations d'antibiotiques.

% de souches de Staphylocoques inhibés.



Légende : 1 Ciprofloxacin, 2 Rifampin, 3 Acide nalidixique.

Concentrations d'antibiotiques en mg/L.

Ces résultats montrent que la ciprofloxacine est la plus active sur les souches de Staphylocoques étudiées, suivie de la péfloxacine et de loin de l'acide nalidixique.

A la concentration de 1 mg/l, 100% de ces souches sont inhibées par la ciprofloxacine, 92% par la péfloxacine, et aucune par l'acide nalidixique. C'est au delà de 128 mg/l que toutes ces souches sont inhibées par l'acide nalidixique.

Tableau 4 : Pourcentages de souches se Staphylocoques sensibles et résistantes (sur 36 souches étudiées).

ATB	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	0	100
Péfloxacine	92	8
Ciprofloxacine	97	3

2. Souches de Streptocoques :

Tableau 5 : CMI des souches de Streptocoques.

ATB	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
S1.	> 128	4	0,25
S2.	128	1	0,5
S3.	> 128	4	0,25
S4.	> 128	4	0,5
SB5.	> 128	2	1
S6.	128	8	1
SD7.	> 128	16	1
SD8.	> 128	4	0,5
S9.	> 128	4	0,25
SD10.	> 128	2	0,25
SD11.	> 128	1	0,25
S12.	> 128	4	0,5
S13.	> 128	2	0,25
SD14.	> 128	2	1

(Tableau 5 suite)

S15.	128	4	0,25
SD16.	>128	4	1
SD17.	>128	4	1
SD18.	>128	8	0,5
S19.	128	16	0,5
S20.	>128	8	0,5
SB21.	>128	8	0,5
SD22.	>128	2	1
SD23.	>128	2	0,5
SB24.	64	4	0,25
S25.	128	4	0,5
S26.	>128	8	0,5
SB27.	128	4	0,5
S28.	>128	4	0,5
S29.	>128	4	0,5
SB30.	128	2	0,25
S31.	64	1	1
SD32.	>128	2	1
SB33.	128	4	0,5
S34.	128	4	0,5
SD35.	>128	4	0,25
S36.	>128	1	0,5
S37.	128	8	0,5
SB38.	64	4	2
SD39.	>128	4	0,5
SB40.	>128	8	0,5
SD41.	>128	2	0,5
SB42.	>128	4	1
SB43.	128	4	1
SB44.	>128	4	1
SD45.	>128	4	0,5
S46.	>128	4	0,5
S47.	128	2	1
S48.	>128	4	0,25
S49.	128	4	0,5
SB50.	64	4	2
SB51.	128	4	2

(Tableau 5 suite)

SD52.	> 128	2	0,5
SB53.	> 128	4	0,5
SB54.	128	4	1
SD55.	> 128	4	1
SB56.	> 128	16	1
SB57.	> 128	8	1
SB58.	128	4	1
SD59.	> 128	4	2
SB60.	> 128	4	0,5
Sa 7625.	128	0,5	0,5

La souche de référence utilisée pour les Streptocoques est la souche de Staphylococcus aureus 7625.

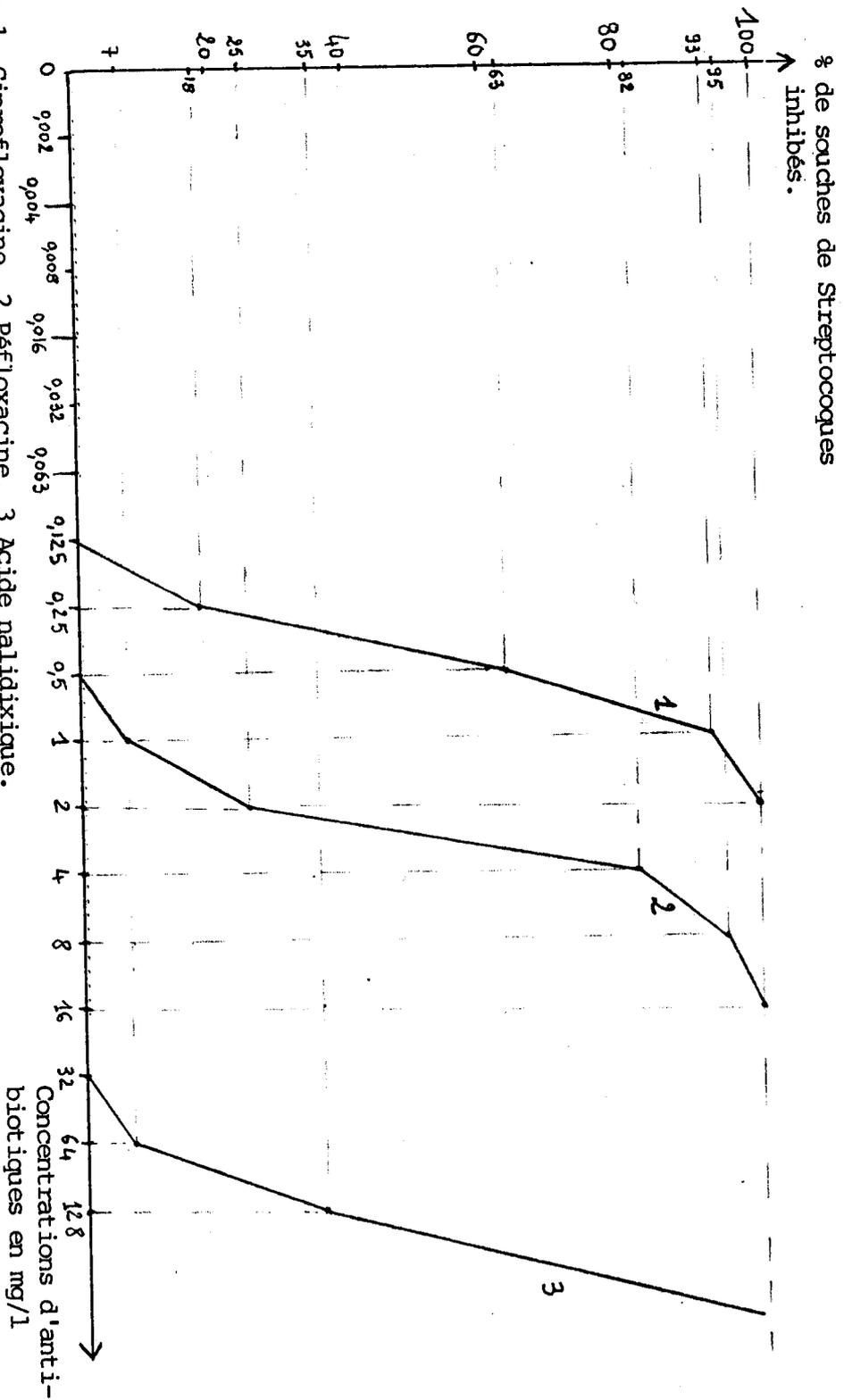
Tableau 6 : Valeurs extrêmes des CMI ; CI50 ; CI90.

ATB \ CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique	64 - > 128 mg/l	> 128 mg/l	> 128 mg/l
Péfloxacine	1 - 16 mg/l	4 mg/l	8 mg/l
Ciprofloxacine	0,25 - 2 mg/l	0,5 mg/l	1 mg/l

Tableau 7 : Répartition des souches de Streptocoques en fonction de leur CMI.

ATB \ CMI	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,125							0	0	0
0,25							11	11	18
0,5				0	0	0	27	38	63
1				4	4	7	18	56	93
2				11	15	25	4	60	100
4				34	49	82			
8				8	57	95			
16				3	60	100			
32	0	0	0						
64	4	4	7						
128	17	21	35						
> 128	39	60	100						

Figure 2 : Courbes indiquant l'évolution des Pourcentages de souches de Streptocoques inhibés en fonction des concentrations d'antibiotiques.



Légende : 1 Ciprofloxacine, 2 Péfloxacine, 3 Acide nalidixique.

A 2 mg/l, 100% de ces souches sont inhibées par la ciprofloxacine, alors que 25% seulement le sont par la péfloxacine, et aucune ne l'est par l'acide nalidixique. Ce qui montre que la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, qui elle aussi est suivie de l'acide nalidixique.

A 0,5 mg/l déjà 63% de ces souches sont inhibées par la ciprofloxacine mais aucune par la péfloxacine.

Tableau 8 : Pourcentages de souches de Streptocoques sensibles et résistantes (sur 60 souches étudiées).

ATB \ %	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	0	100
Péfloxacine	7	93
Ciprofloxacine	63	37

3. Tableau 9 : CMI des souches d'Esherichia coli.

ATB \ SOUCHES	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
Ec1.	4	0,032	0,016
Ec2.	2	0,5	0,032
Ec3.	0,5	0,5	0,032
Ec4.	4	0,063	0,125
Ec5.	0,25	0,063	0,016
Ec6.	4	0,063	0,008
Ec7.	8	0,063	0,016
Ec8.	0,5	0,125	0,063
Ec9.	2	0,063	0,032
Ec10.	0,5	0,063	0,016
Ec11.	4	0,063	0,032
Ec12.	2	0,125	0,063
Ec13.	4	0,063	0,016
Ec14.	8	0,25	0,016
Ec15.	4	0,063	0,032
Ec16.	4	0,063	0,016
Ec17.	1	0,125	0,063
Ec18.	4	0,063	0,25
Ec19.	0,25	0,25	0,008
Ec20.	2	0,063	0,032
Ec21.	4	0,25	0,016
Ec22.	4	0,063	0,125
Ec23.	8	0,25	0,008
Ec24.	1	0,5	0,016

(Tableau 9 suite)

Ec25.	8	0,032	0,032
Ec26.	8	0,125	0,032
Ec27.	8	0,5	0,063
Ec28.	8	0,063	0,032
Ec29.	0,5	0,5	0,032
Ec30.	0,5	0,125	0,032
Ec31.	8	0,063	0,063
Ec32.	2	0,125	0,016
Ec33.	4	0,063	0,016
Ec34.	0,25	0,016	0,016
Ec35.	16	0,063	0,016
Ec36.	4	0,032	0,016
Ec37.	2	0,063	0,032
Ec38.	4	1	0,125
Ec39.	4	0,125	0,032
Ec40.	4	0,5	0,016
Ec41.	2	0,063	0,032
Ec42.	0,5	0,032	0,016
Ec43.	4	0,063	0,008
Ec44.	4	0,032	0,032
Ec45.	4	0,063	0,032
Ec46.	8	0,032	0,016
Ec47.	4	0,063	0,032
Ec48.	0,5	0,016	0,016
Ec49.	16	0,063	0,063
Ec50.	4	0,063	0,032
Ec51.	2	0,063	0,016
Ec52.	0,5	0,063	0,032
Ec53.	8	0,125	0,125
Ec54.	4	0,063	0,063
Ec55.	1	0,032	0,016
Ec56.	8	0,25	0,032
Ec57.	8	0,063	0,016
Ec58.	4	0,5	0,063
Ec59.	4	0,125	0,016
Ec60.	4	0,032	0,032
Ec61.	4	0,016	0,016
Ec62.	4	0,032	0,032

(Tableau 9 suite)

Ec63.	8	0,032	0,016
Ec64.	4	0,063	0,016
Ec65.	2	0,032	0,016
Ec66.	8	1	0,008
Ec67.	8	0,032	0,016
Ec68.	8	0,032	0,032
Ec69.	128	1	0,125
Ec70.	8	0,063	0,032
Ec71.	8	1	0,063
Ec72.	4	0,032	0,016
Ec73.	8	0,016	0,016
Ec74.	8	0,125	0,063
Ec75.	32	0,016	0,016
Ec76.	1	0,063	0,25
Ec77.	8	0,063	0,032
Ec78.	8	1	0,032
Ec79.	1	0,063	0,016
Ec80.	4	0,032	0,063
Ec81.	8	0,063	0,016
Ec82.	8	0,063	0,016
Ec83.	16	0,125	0,032
Ec84.	8	0,5	0,032
Ec85.	4	1	0,016
Ec86.	8	0,5	0,032
Ec87.	8	0,063	0,063
Ec88.	4	0,016	0,008
Ec89.	4	0,032	0,016
Ec90.	8	0,063	0,016
Ec91.	8	0,016	0,016
Ec92.	4	0,063	0,063
Ec93.	8	0,032	0,016
Ec94.	8	0,25	0,016
Ec95.	4	0,125	0,016
Ec96.	1	0,25	0,032
Ec97.	4	0,063	0,016
Ec98.	8	0,063	0,063
Ec99.	4	0,25	0,016
Ec100.	8	0,125	0,032
Ec 7624.	0,5	0,063	0,008

Souche de référence : Escherichia coli 7624.

Tableau 10 : Valeurs extrêmes des CMI ; CI50 ; CI90.

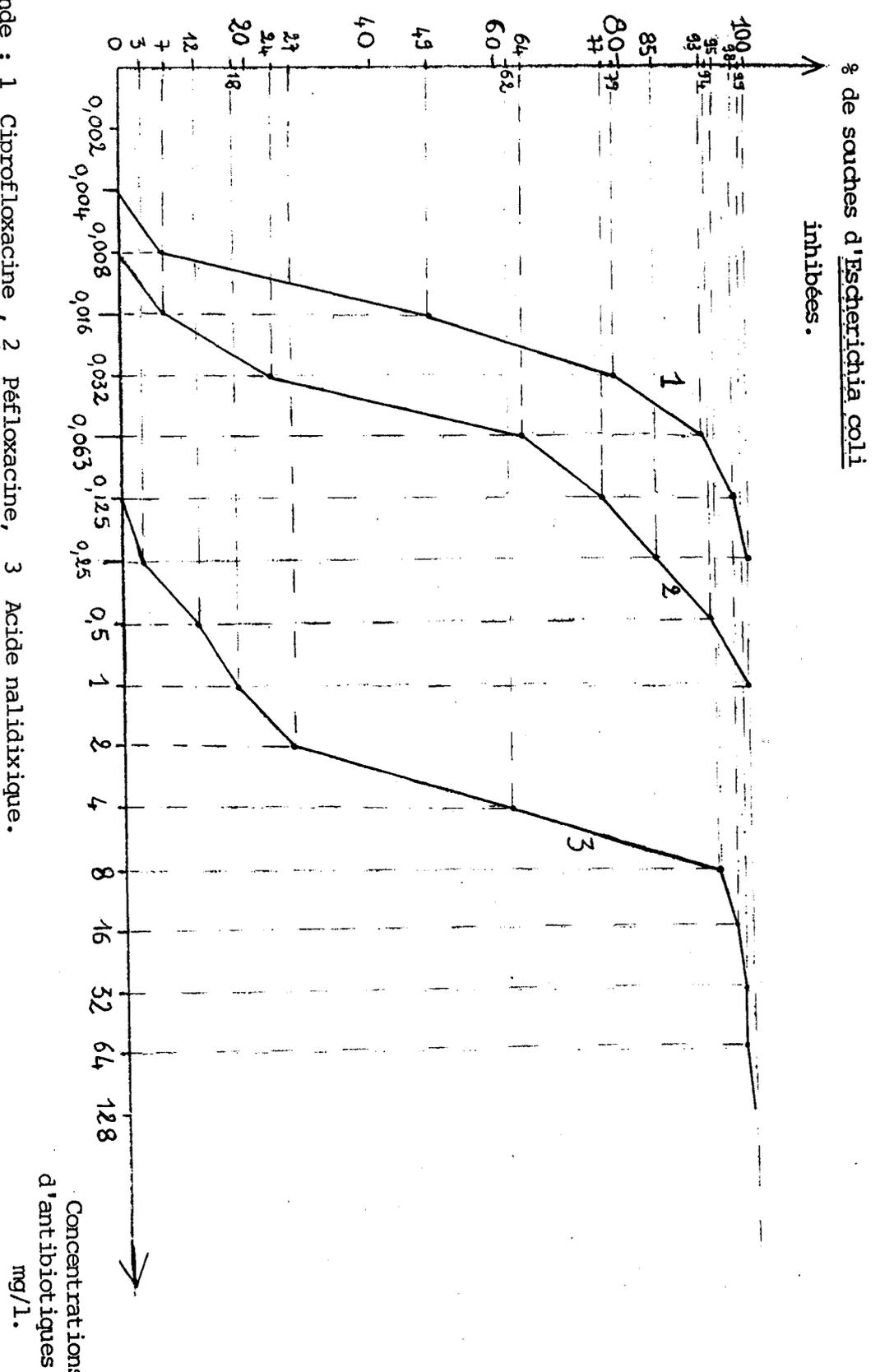
ATB \ CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique	0,25 - 128 mg/l	4 mg/l	8 mg/l
Péfloxacine	0,016 - 1 mg/l	0,063 mg/l	0,5 mg/l
Ciprofloxacine	0,008 - 0,25 mg/l	0,032 mg/l	0,063 mg/l

Tableau 11 : Répartition des souches d'Escherichia coli en fonction de leur CMI.

CMI \ ATB	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,004							0	0	0
0,008				0	0	0	7	7	7
0,016				7	7	7	42	49	49
0,032				17	24	24	31	80	79
0,063				41	65	64	14	94	93
0,125	0	0	0	13	78	77	5	99	98
0,25	3	3	3	8	86	85	2	101	100
0,5	9	12	12	9	95	94			
1	6	18	18	6	101	100			
2	9	27	27						
4	36	63	62						
8	33	96	95						
16	3	99	98						
32	1	100	99						
64	0	100	99						
128	1	101	100						

E = Effectifs ; EC = Effectifs cumulés ; % = Pourcentages.

Figure 3 : Courbes indiquant l'évolution des souches d'Escherichia coli inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.



Légende : 1 Ciprofloxacine , 2 Péfloxacine, 3 Acide nalidixique.

Concentrations
d'antibiotiques
mg/l.

Ces résultats permettent de hiérarchiser les trois antibiotiques en fonction de leur activité antibactérienne sur les souches d'Escherichia coli étudiées.

Ainsi la ciprofloxacine est la plus active suivie de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.

A 0,25 mg/l, 100% de ces souches sont inhibées par la ciprofloxacine, 85% par la péfloxacine, et 3% seulement par l'acide nalidixique.

A 1 mg/l, 18% des souches sont inhibées par l'acide nalidixique, alors qu'elles sont toutes inhibées par la péfloxacine.

Tableau 12 : Pourcentages de souches d'Escherichia coli sensibles et résistantes (sur 101 souches étudiées).

ATB	%	
	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	95	5
Péfloxacine	100	0
Ciprofloxacine	100	0

4. Tableau 13 : CMI des souches de Klebsiella.

SOUCHES	ATB		
	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
Kp1.	2	2	0,125
Kp2.	2	0,5	0,063
Kp3.	8	0,5	0,25
Kp4.	4	0,25	0,032
Kp5.	>128	0,5	0,125
Kp6.	2	0,5	0,063
Kp7.	2	0,25	0,25
Kp8.	8	0,125	0,125
Kp9.	2	0,25	0,032
Kp10.	4	1	0,063
K ox11.	2	0,5	0,063
Kp12.	2	0,25	0,063

(Suite Tableau 13)

Kp13.	2	0,063	0,032
Kp14.	2	0,063	0,016
Kp15.	16	0,125	0,125
Kp16.	8	0,125	0,125
Kp17.	4	1	0,125
Kp18.	8	0,25	0,016
Kp19.	4	0,125	0,063
Kp20.	32	1	0,125
Koz 21.	2	0,125	0,063
Kp22.	4	0,25	0,25
Kp23.	4	0,125	0,125
Kox 24.	8	0,25	0,063
Kp25.	64	0,125	0,016
Kp26.	2	0,125	0,032
Kp27.	4	0,5	0,25
Kp28.	4	1	0,125
K.ox.29.	2	0,5	0,063
Kp30.	8	0,25	0,25
Kp31.	2	0,25	0,5
Kp32.	16	0,25	0,063
Kp33.	4	0,25	0,125
Kp34.	2	0,25	0,25
Kp35.	4	0,063	0,016
K.ox.36.	8	0,125	0,032
Kp37.	4	0,25	0,25
Kp38.	4	0,125	0,032
Kp39.	4	0,25	0,032
Kp40.	4	0,25	0,032
Kp41.	2	0,5	0,125
Kp42.	32	2	0,016
Kp43.	16	0,125	0,032
Kp44.	4	0,063	0,25
Kp45.	128	0,125	0,125
Kp46.	16	0,25	0,125
Kp47.	8	0,125	0,125
Kp48.	4	1	0,063
Kp49.	64	2	0,125

(Tableau 13 suite et fin)

Kp.50.	2	0,25	0,125
Kp51.	8	0,25	0,125
Kp.52	4	0,25	0,125
Kp53.	8	2	0,125
Kp54.	2	0,25	0,063
Kp55.	2	1	0,125
Kp56.	2	1	0,125
Kp57.	128	2	0,063
Ec 7624	0,5	0,063	0,008

La souche de référence utilisée est : Escherichia coli 7624.

Tableau 14 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50, CI90.

ATB \ CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique	2 ->128 mg/l	4 mg/l	32 mg/l
Péfloxacine	0,063 - 2 mg/l	0,25 mg/l	1 mg/l
Ciprofloxacinne	0,016 - 0,5 mg/l	0,125 mg/l	0,25 mg/l

Tableau 15 : Répartition des souches de Klebsiella en fonction de leur CMI.

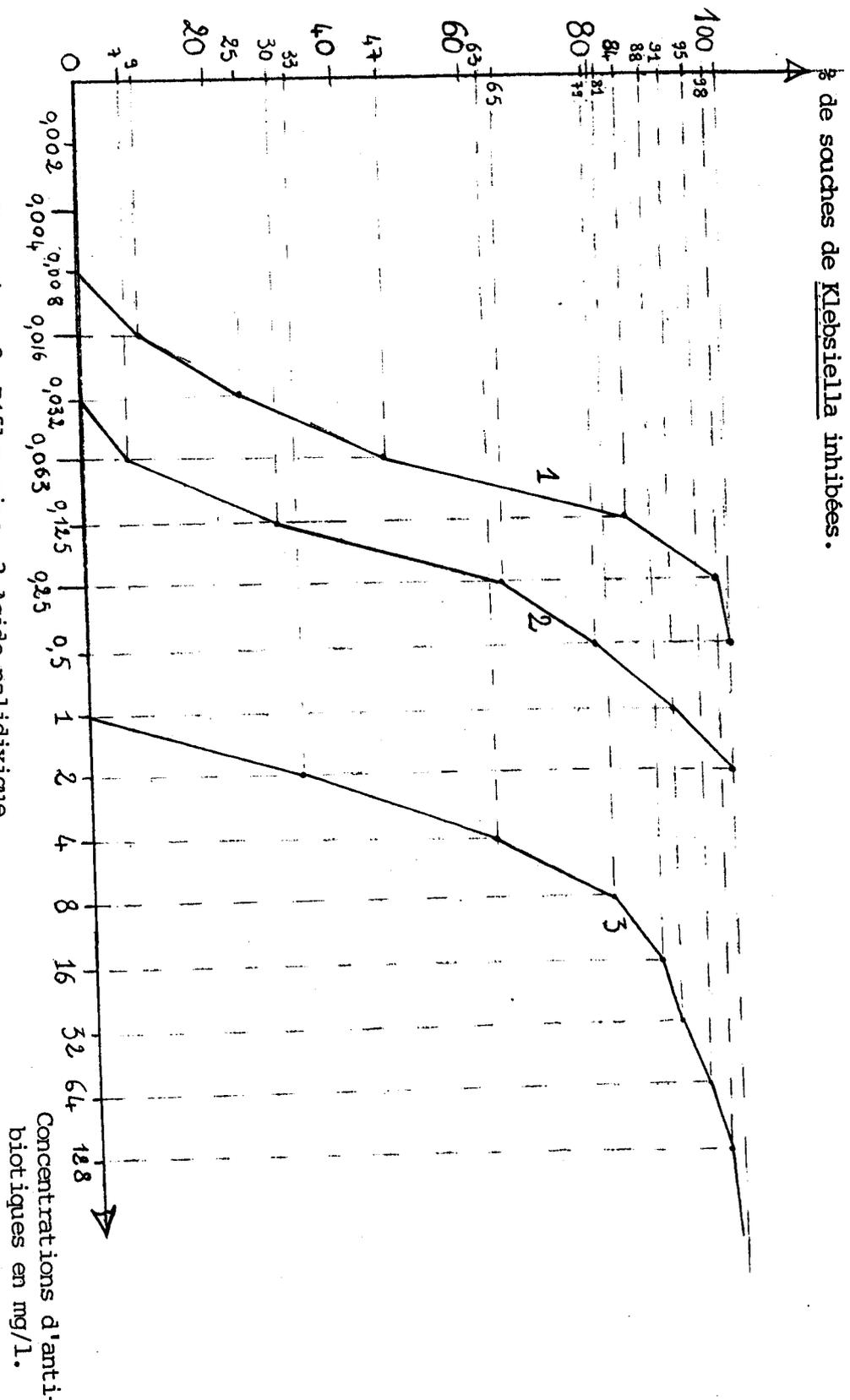
CMI \ ATB	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,008							0	0	0
0,016							5	5	9
0,032				0	0	0	9	14	25
0,063				4	4	7	13	27	47
0,125				13	17	30	21	48	84
0,25				20	37	65	8	56	98
0,5				8	45	79	1	57	100
1	0	0	0	7	52	91			
2	19	19	33	5	57	100			
4	17	36	63						
8	10	46	81						
16	4	50	88						
32	2	52	91						
64	2	54	95						
128	2	56	98						
> 128	1	57	100						

E : Effectifs

EC : Effectifs cumulés

% : Pourcentages.

Figure 4 : Courbes indiquant l'évolution des souches de Klebsiella inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.



Légende : 1 Ciprofloxacin, 2 Pefloxacin, 3 Acide nalidixique.

Ces 3 courbes montrent que la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine et ensuite de l'acide nalidixique.

Déjà à 0,5 mg/l, 100% de ces souches sont inhibées par la ciprofloxacine, 79% par la péfloxacine, alors que rien ne l'est par l'acide nalidixique.

La péfloxacine inhibe toutes les souches à 2 mg/l, alors qu'à cette concentration l'acide nalidixique n'inhibe que 33%.

Tableau 16 : Pourcentages de souches de Klebsiella sensibles et résistantes (sur 57 souches étudiées).

ATB	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	81	19
Péfloxacine	91	9
Ciprofloxacine	100	0

5. Tableau 17 : CMI des souches de Pseudomonas aeruginosa.

SOUCHES	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
Psa1.	128	1	0,25
Psa2.	128	1	0,063
Psa3.	128	1	0,063
Psa4.	128	1	0,25
Psa5.	32	1	0,5
Psa6.	128	1	1
Psa7.	128	1	0,5
Psa8.	128	0,5	0,063
Psa9	128	1	0,063
Psa10.	128	1	0,125
Psa11.	128	1	0,5
Psa12.	128	0,5	0,125
Psa13.	128	1	0,125
Psa14.....	128	1	2
Psa15.	128	0,5	0,125
Psa16.	128	0,5	0,25
Psa17.....	128	0,5	0,5
Ec 7624	0,5	0,063	0,008

La souche de référence utilisée est Escherichia coli 7624.

Tableau 18 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50, CI90.

ATB \ CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique	32 - 128 mg/l	128 mg/l	128 mg/l
Péfloxacine	0,5 - 1 mg/l	1 mg/l	1 mg/l
Ciprofloxacine	0,063 - 2 mg/l	0,25 mg/l	1 mg/l

Tableau 19 : Répartition des souches de Pseudomonas aeruginosa en fonction de leur CMI.

ATB \ CMI	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,032							0	0	0
0,063							4	4	24
0,125							4	8	47
0,25				0	0	0	3	11	65
0,5				5	5	29	4	15	88
1				12	17	100	1	16	94
2							1	17	100
4									
8									
16	0	0	0						
32	1	1	6						
64	0	1	6						
128	16	17	100						

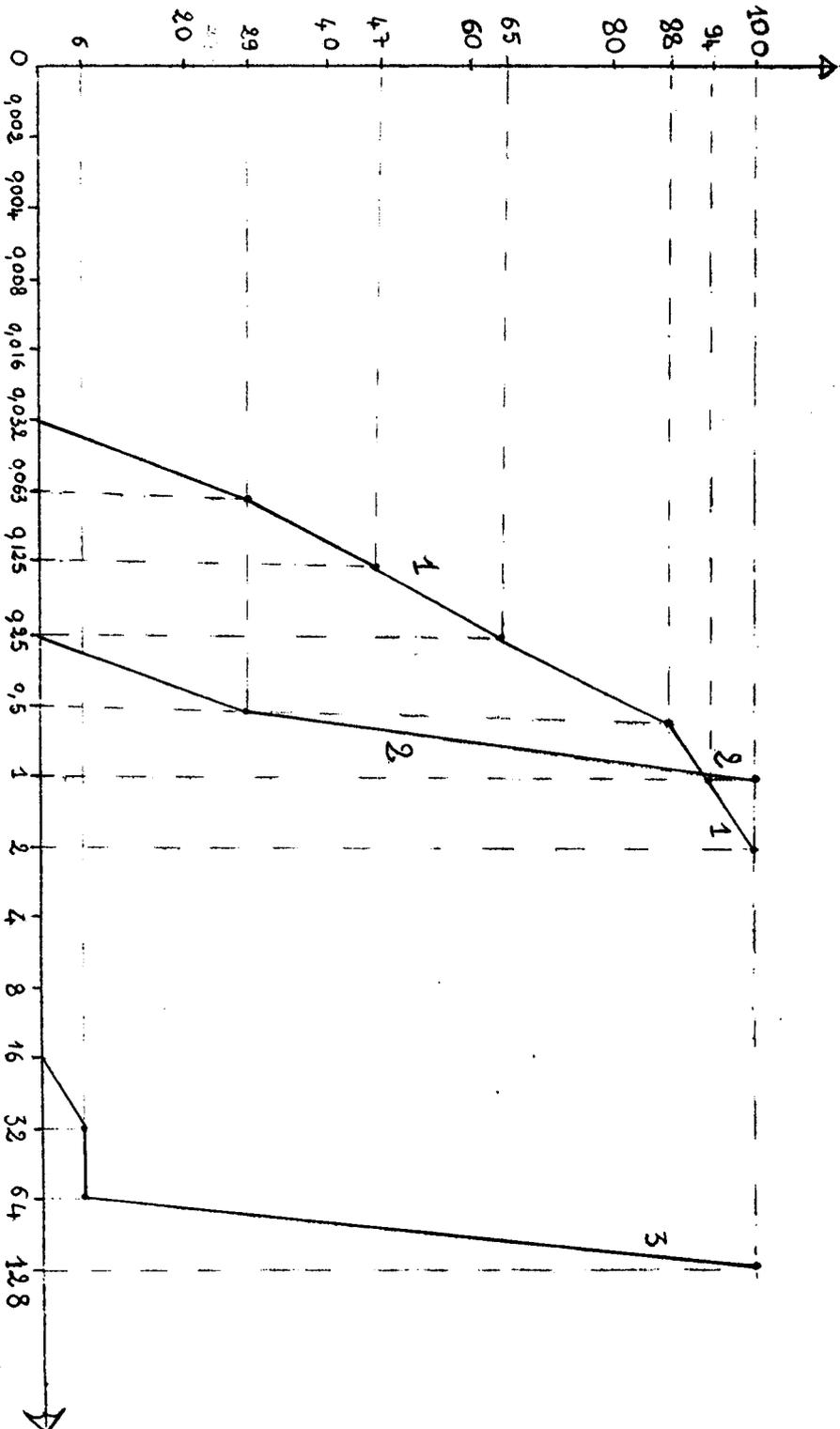
E = Effectifs

EC = Effectifs cumulés

% = Pourcentages.

Figure 5 : Courbes indiquant l'évolution des souches de Pseudomonas aeruginosa inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

% de souches de Pseudomonas aeruginosa inhibées.



Légende : 1 Ciprofloxacin, 2 Pefloxacin, 3 Acide nalidixique.

Concentrations d'antibiotiques en mg/L.

Ces courbes permettent de hiérarchiser ces 3 antibiotiques. La ciprofloxacine bien qu'inhibant toutes les souches jusqu'à 2 mg/l est plus active que la péfloxacine ; puisqu'à 0,25 mg/l 65% des souches sont inhibées par la ciprofloxacine, alors qu'aucune ne l'est par la péfloxacine. A 0,5 mg/l. 88% des souches sont inhibées par la ciprofloxacine, et seulement 29% par la péfloxacine. Cette dernière est à son tour plus active que l'acide nalidixique ; car 100% des souches sont inhibées par l'acide nalidixique seulement à 128 mg/l.

Tableau 20 : Pourcentages de souches de Pseudomonas aeruginosa sensibles et résistantes (sur 17 souches étudiées).

ATB	%	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique		0	100
Péfloxacine		100	0
Ciprofloxacine		88	12

6. Tableau 21 : CMI des souches de Vibrio cholerae .

SOUCHES	ATB	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
Vch1.		2	0,032	0,016
Vch2.		0,5	0,032	0,008
Vch3.		0,5	0,063	0,032
Vch4.		0,5	0,25	0,25
Vch5.		0,25	0,063	0,032
Vch6.		0,25	0,063	0,008
Vch7.		0,5	0,063	0,008
Vch8.		0,25	0,016	0,008
Vch9.		0,125	0,063	0,008
Vch10.		0,125	0,5	0,5
Vch11.		0,5	0,063	0,008
Vch12.		0,5	0,016	0,016
Vch13.		0,5	0,063	0,016
Vch14.		0,25	0,016	0,008
Vch15.		0,5	0,016	0,016

(Tableau 21 suite)

Vch16.	0,5	0,063	0,016
Vch17.	0,25	0,063	0,016
Vch18.	0,5	0,063	0,008
Vch19.	0,5	0,016	0,016
Vch20.	0,5	0,016	0,008
Vch21.	1	0,016	0,016
Vch22.	0,5	0,032	0,032
Vch23.	0,5	0,032	0,016
Vch24.	0,5	0,016	0,008
Vch25.	0,5	0,016	0,016
Vch26.	0,125	0,016	0,008
Vch27.	0,125	0,016	0,008
Vch28.	0,5	0,063	0,016
Ec 7624	0,5	0,063	0,008

La souche de référence utilisée est Escherichia coli 7624.

Tableau 22 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50, CI90.

CMI \ ATB	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique ...	0,125 - 2 mg/l	0,5 mg/l	0,5 mg/l
Péfloxacine	0,016 - 0,5 mg/l	0,032 mg/l	0,063 mg/l
Ciprofloxacine	0,008 - 0,5 mg/l	0,016 mg/l	0,032 mg/l

Tableau 23 : Répartition des souches de Vibrio cholerae en fonction de leur CMI.

CMI \ ATB	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,004							0	0	0
0,008				0	0	0	12	12	43
0,016				11	11	39	11	23	82
0,032				4	15	54	3	26	93
0,063	0	0	0	11	26	93	0	26	93
0,125	4	4	14	0	26	93	0	26	93
0,25	5	9	32	1	27	96	1	27	96
0,5	17	26	93	1	28	100	1	28	100
1	1	27	96						
2	1	28	100						

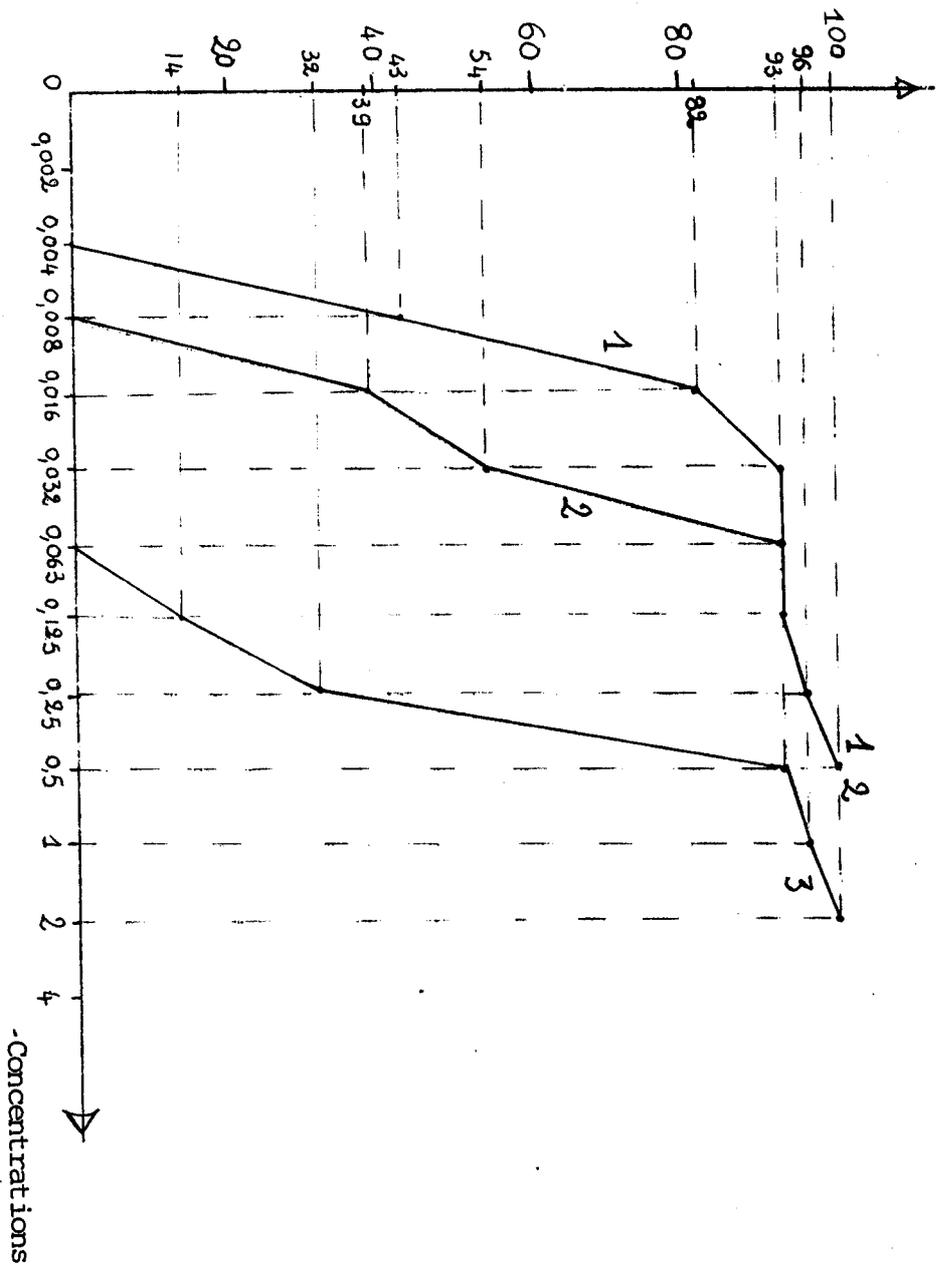
E = Effectifs.

EC = Effectifs Cumulés.

% = Pourcentages.

Figure 6 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches de Vibrio cholerae inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

% de souches de Vibrio cholerae inhibées.



Légende : 1 Ciprofloxacin, 2 Pefloxacin, 3 Acide nalidixique. d'antibiotiques en mg/l.

Même si à partir de la concentration de 0,063 mg/l jusqu'à 0,5 mg/l, les pourcentages des souches inhibées par la ciprofloxacine et la péfloxacine sont les mêmes; la ciprofloxacine se montre plus active, puisque contrairement à la péfloxacine, elle agit dès 0,008 mg/l en inhibant 43% des souches étudiées.

A la concentration de 0,016 mg/l la ciprofloxacine inhibe 82% des souches alors que la péfloxacine n'en inhibe que 39%.

L'acide nalidixique est moins actif que les 2 autres ; même s'il reste actif sur ces souches. A 0,5 mg/l, toutes les souches sont inhibées par la ciprofloxacine et la péfloxacine, et 93% par l'acide nalidixique.

Il faut attendre 2 mg/l pour voir l'inhibition de toutes les souches par l'acide nalidixique.

Tableau 24 : Pourcentages de souches de Vibrio cholerae sensibles et résistantes (sur 28 souches étudiées).

ATB	%	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique.....		100	0
Péfloxacine		100	0
Ciprofloxacine		100	0

7. Tableau 25 : CMI des souches d'Acinetobacter.

ATB \ SOUCHES	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
A1.	4	0,125	0,063
A2.	16	1	0,125
A3.	4	0,125	0,125
A4.	4	0,125	0,063
A5.	64	1	1
A6.	64	1	1
A7.	8	0,063	0,008
A8.	4	0,032	0,032
A.ca9.	4	0,125	0,063
A. ca10.	8	0,125	0,063
Ec.7624.	0,5	0,063	0,008

La souche de référence utilisée est Escherichia coli 7624.

Tableau 26 : Valeurs extrêmes ses CMI, CI50 ; CI90.

ATB \ CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique ...	4 - 64 mg/l	4 mg/l	64 mg/l
Péfloxacine	0,032 - 1 mg/l	0,125 mg/l	1 mg/l
Ciprofloxacine	0,008 - 1 mg/l	0,063 mg/l	1 mg/l

Tableau 27 : Répartition des souches d'Acinetobacter en fonction de leur CMI.

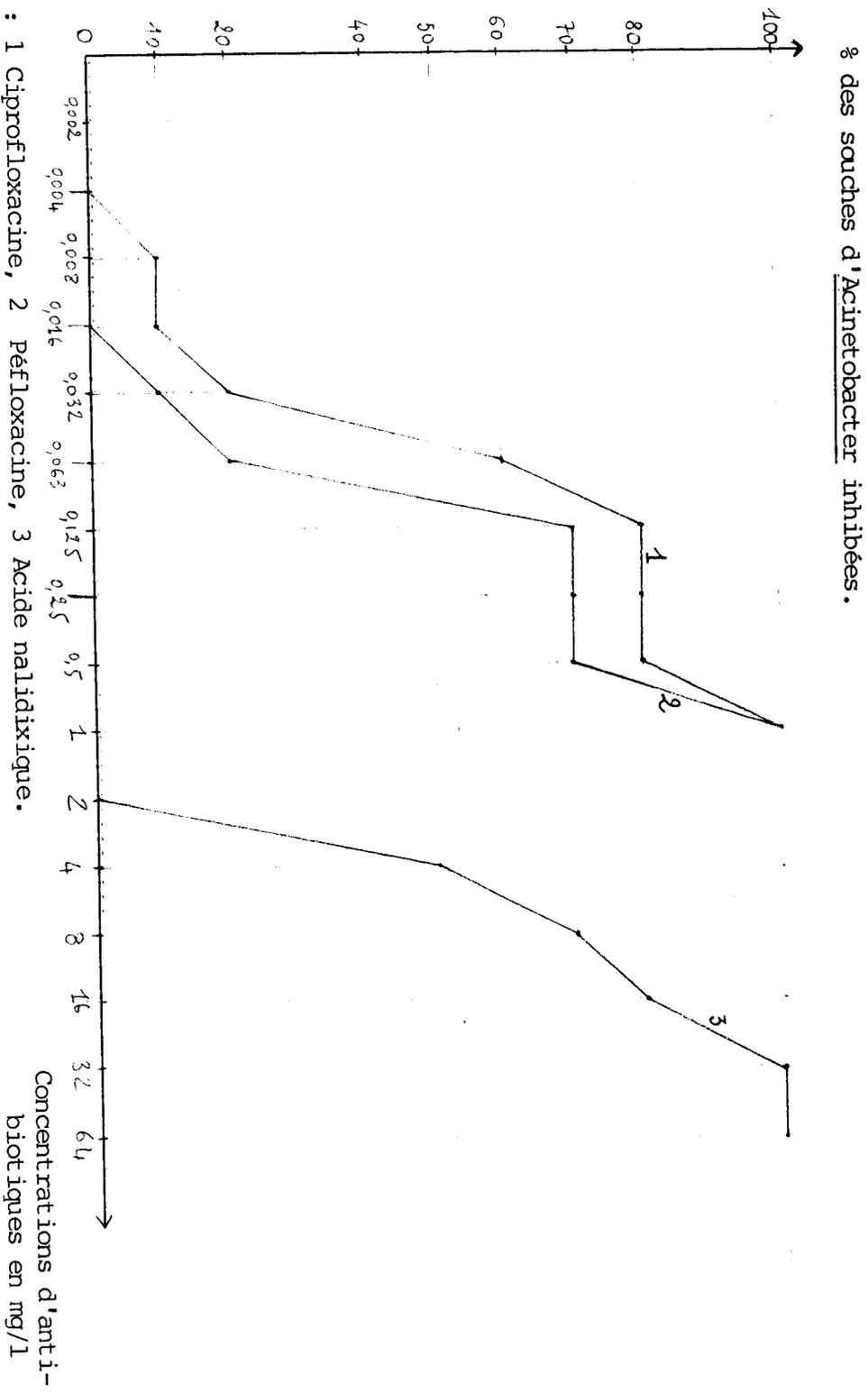
CMI	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,008							1	1	10
0,016							0	1	10
0,032				1	1	10	1	2	20
0,063				1	2	20	4	6	60
0,125				5	7	70	2	8	80
0,25				0	7	70	0	8	80
0,5				0	7	70	0	8	80
1				3	10	100	2	10	100
2	0	0	0						
4	5	5	50						
8	2	7	70						
16	1	8	80						
32	0	8	80						
64	2	10	100						

E = Effectifs.

EC = Effectifs cumulés.

% = Pourcentages.

Figure 7 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches d'Acinetobacter inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.



Légende : 1 Ciprofloxacin, 2 Pefloxacin, 3 Acide nalidixique.

Ces courbes permettent de hiérarchiser les 3 antibiotiques. La ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, et ensuite vient l'acide nalidixique. Si à 1 mg/l toutes les souches sont inhibées par les 2 premiers antibiotiques ; aux concentrations inférieures à 1 mg/l la ciprofloxacine se montre toujours plus active que la péfloxacine. C'est à 64 mg/l que l'acide nalidixique entraîne l'inhibition de toutes les souches.

Tableau 28 : Pourcentages de souches d'Acinetobacter sensibles et résistantes (sur 10 souches étudiées).

ATB	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	70	30
Péfloxacine	100	0
Ciprofloxacine	80	20

8. Tableau 29 : CMI des souches de Proteus.

SOUCHES	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
Pr.m1.....	4	0,25	0,032
Pr.r2.	2	0,125	0,016
Pr.morg3.	2	0,125	0,016
Pr.m4	> 128	1	0,5
Pr.v5.	4	0,125	0,016
Pr.m6.	64	1	0,016
Pr.m7	8	1	0,032
Pr.m8.	8	0,125	0,5
Pr.m9.	2	0,125	0,016
Pr.m10.	4	0,25	0,25
Pr.m11.....	2	0,25	0,032
Pr.m12.	4	0,125	0,016
Pr.m13.	2	0,25	0,125
Pr.m14.	8	0,125	0,016
Pr.m15.	16	1	0,016
Pr.m16.	4	0,125	0,032

(Tableau 29 suite)

Pr.v17.	16	0,063	0,063
Pr.v18.	8	0,125	0,032
Pr.m19.	8	0,5	0,032
Pr.v20.	2	0,125	0,25
Pr.m21.	128	1	0,063
Pr.m22.	4	0,25	0,063
Pr.m23.	8	0,125	0,063
Pr.m24.	4	0,125	0,032
Pr.v25.	2	0,25	0,016
Pr.morg26.	16	0,5	0,032
Pr.v27.	4	0,125	0,032
Pr.v28.	>128	1	0,032
Pr.morg29.	4	0,25	0,032
Pr.m30.	8	0,125	0,016
Pr.r31.	2	0,5	0,063
Pr.m32.	16	0,125	0,032
Pr.morg33.	4	0,125	1
Pr.v34.	128	0,125	0,063
Pr.v35.	64	0,125	0,063
Pr.v36.	4	0,125	0,032
Pr.m37.	4	0,125	0,063
Pr.m38.	2	0,125	0,063
Pr.r39.	2	0,5	0,016
Pr.m40.	4	0,5	0,032
Ec 7624	0,5	0,063	0,008

La souche de référence est Escherichia coli 7624.

a)- Proteus Indole - (Proteus mirabilis).

Tableau 30 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50, CI90.

ATB \ %	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique ..	2 - >128 mg/l	4 mg/l	64 mg/l
Péfloxacine	0,125 - 1 mg/l	0,25 mg/l	1 mg/l
Ciprofloxacine	0,016 - 0,5 mg/l	0,032 mg/l	0,25 mg/l

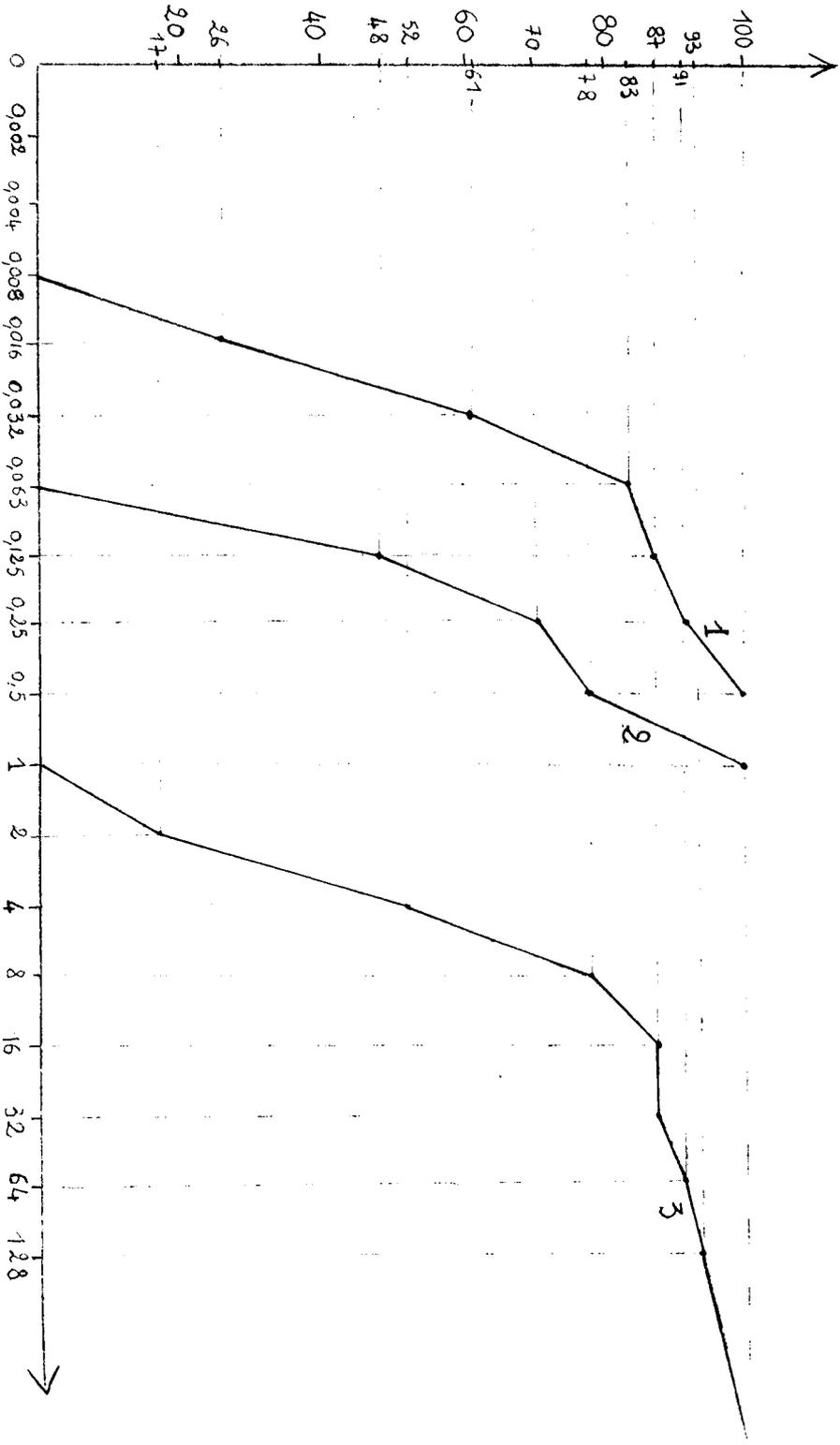
Tableau 31 : Répartition des souches de Proteus Indole - en fonction de leur CMI.

ATB \ CMI	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,008							0	0	0
0,016							6	6	26
0,032							8	14	61
0,063				0	0	0	5	19	83
0,125				11	11	48	1	20	87
0,25				5	16	70	1	21	91
0,5				2	18	78	2	23	100
1	0	0	0	5	23	100			
2	4	4	17						
4	8	12	52						
8	6	18	78						
16	2	20	87						
32	0	20	87						
64	1	21	91						
128	1	22	93						
> 128	1	23	100						

E = Effectifs ; EC = Effectifs cumulés ; % = Pourcentages.

Figure 8 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages des souches de Proteus Indole - inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

% de souches de Proteus Indole - inhibées.



Légende : 1 Ciprofloxacine, 2 Péfloxacine, 3 Acide nalidixique.

Concentrations d'antibiotiques en mg/l.

Ces courbes montrent que la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.

A 0,5 mg/l la ciprofloxacine inhibe 100% des souches étudiées, alors que la péfloxacine n'inhibe que 78%. A 1 mg/l la péfloxacine inhibe à son tour 100% des souches. A 128 mg/l, l'acide nalidixique inhibe 93% des souches étudiées.

Tableau 32 : Pourcentages de souches de Proteus Indole - sensibles et résistantes (sur 23 souches étudiées).

ATB \ %	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	78	22
Péfloxacine	100	0
Ciprofloxacine	100	0

b)- Proteus Indole + (Proteus vulgaris, rettgeri et morganii)

Tableau 33 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50, CI90.

ATB \ CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique ...	2 - >128 mg/l	4 mg/l	128 mg/l
Péfloxacine	0,063 - 1 mg/l	0,125 mg/l	0,25 mg/l
Ciprofloxacine	0,016 - 1 mg/l	0,032 mg/l	0,063 mg/l

Tableau 34 : Répartition des souches de Proteus Indole + en fonction de leur CMI.

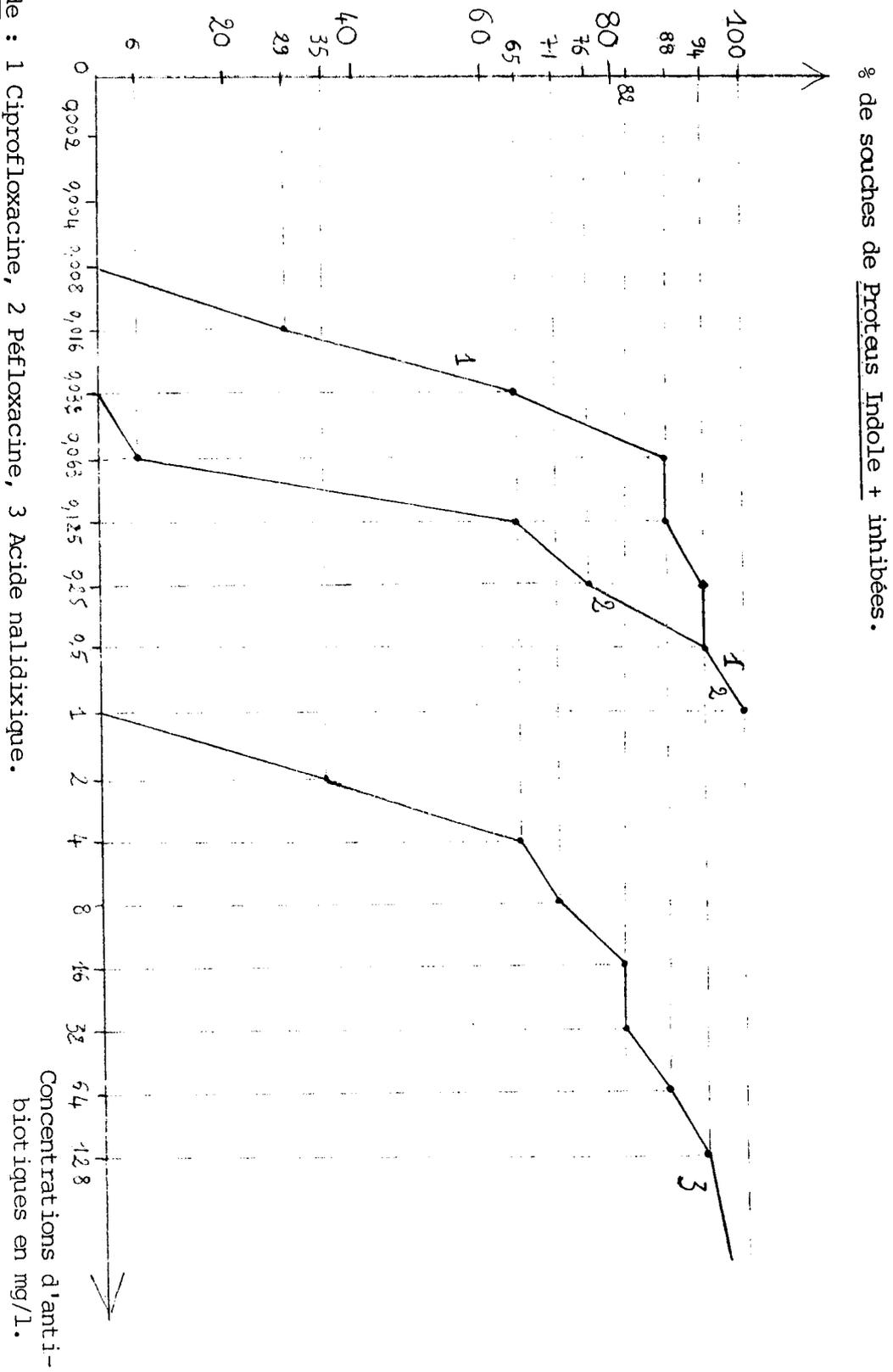
CMI	ATB	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
		E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,008								0	0	0
0,016								5	5	29
0,032					0	0	0	6	11	65
0,063					1	1	6	4	15	88
0,125					10	11	65	0	15	88
0,25					2	13	76	1	16	94
0,5					3	16	94	0	16	94
1		0	0	0	1	17	100	1	17	100
2		6	6	35						
4		5	11	65						
8		1	12	71						
16		2	14	82						
32		0	14	82						
64		1	15	88						
128.....		1	16	94						
> 128		1	17	100						

E = Effectifs

EC = Effectifs cumulés

% = Pourcentages

Figure 9 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches de Proteus Indole + inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.



Légende : 1 Ciprofloxacin, 2 Pefloxacin, 3 Acide nalidixique.

Aux concentrations 0,5 mg/l, 1 mg/l, la ciprofloxacine et la péfloxacine inhibent le même pourcentage de souches, à savoir respectivement 94% et 100%. Mais aux concentrations inférieures, c'est la ciprofloxacine qui se montre plus active en inhibant toujours le plus grand pourcentage de souches.

L'acide nalidixique vient en 3^è position du point de vue activité et inhibe 94% des souches à 128 mg/l.

Tableau 35 : Pourcentages de souches de Proteus Indole + sensibles et résistantes (sur 17 souches étudiées).

ATB	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	71	29
Péfloxacine	100	0
Ciprofloxacine	94	6

9. Tableau 36 : CMI des souches d'Enterobacter.

ATB SOUCHES	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
En.ae1.	4	0,125	0,016
En.ae2.	4	0,032	0,063
En.C13.	4	0,063	0,032
En.ae4.	4	0,125	0,016
En.ae5.	4	0,125	0,032
En.C16.	4	0,063	0,016
En.ae7.	4	0,063	0,016
En.ae8.	4	0,125	0,032
En.C19.	4	0,032	0,063
En.10.	4	0,032	0,016
En.ag.11.	4	0,125	0,032
En.12.	4	0,125	0,032
En. C13.	4	0,032	0,008
En.C1.14.	4	0,063	0,032
En.15.	4	0,125	0,032
En.16.	4	0,125	0,032
En.C1.17.	4	0,032	0,016
En.C1.18.	4	0,032	0,016
En.19.	4	0,125	0,032
En.ag.20.	4	0,125	0,063
En.hafnia 21.	> 128	1	0,032
E.c 7624.	0,5	0,063	0,008

La souche de référence est Escherichia coli 7624.

Tableau 37 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50, CI90.

ATB CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique..	4 ->128 mg/l	4 mg/l	4 mg/l
Péfloxacine	0,032 - 1 mg/l	0,125 mg/l	0,125 mg/l
Ciprofloxacine	0,008 - 0,063 mg/l	0,032 mg/l	0,063 mg/l

Tableau 38 : Répartition des souches d'Enterobacter en fonction de leur

CMI.

CMI \ ATB	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,004							0	0	0
0,008							1	1	5
0,016				0	0	0	7	8	38
0,032				6	6	29	10	18	86
0,063				4	10	48	3	21	100
0,125				10	20	95			
0,25				0	20	95			
0,5				0	20	95			
1				1	21	100			
2	0	0	0						
4	20	20	95						
8	0	20	95						
16	0	20	95						
32	0	20	95						
64	0	20	95						
128	0	20	95						
> 128	1	21	100						

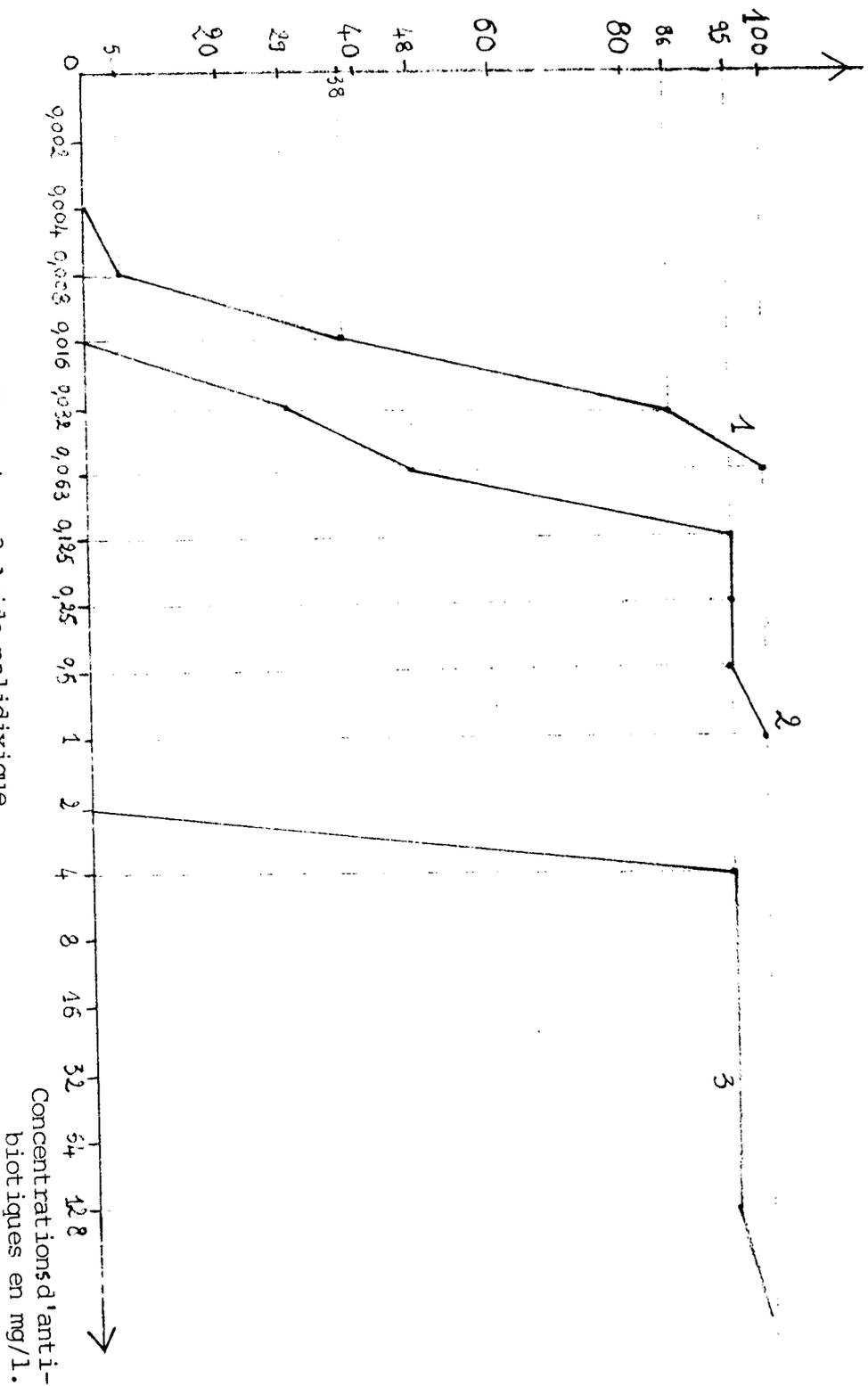
E = Effectifs

EC = Effectifs cumulés

% = Pourcentages.

Figure 10 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches d'Enterobacter inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

% de souches d'Enterobacter inhibées.



Légende : 1 Ciprofloxacin, 2 Pefloxacin, 3 Acide nalidixique.

Concentrations d'antibiotiques en mg/l.

Ces courbes permettent de hiérarchiser ces 3 antibiotiques.

La ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, et ensuite de l'acide nalidixique.

A 0,063 mg/l, 100% des souches sont inhibées par la ciprofloxacine, alors que la péfloxacine n'inhibe que 48% des souches. C'est à 1 mg/l que la péfloxacine inhibe 100% des souches étudiées. L'acide nalidixique agit à 4 mg/l en inhibant 95% des souches étudiées.

Tableau 39 : Pourcentages de souches d'Enterobacter sensibles et résistantes (sur 21 souches étudiées).

ATB	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	95	5
Péfloxacine	100	0
Ciprofloxacine	100	0

10. Tableau 40 : CMI des souches de Citrobacter.

SOUCHES	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
C.d1	4	0,063	0,032
C.d2.	8	0,25	0,016
C.d3.	4	0,032	0,016
C.d4.	4	0,032	0,008
C.d5.	4	0,063	0,008
C.d6.	4	0,063	0,016
C.d7.	4	0,125	0,016
C.d8	2	0,063	0,008
C.d9.	2	0,063	0,016
C.d10.	4	0,063	0,008
C.d11.	4	0,25	0,008
C.d12.	4	0,063	0,016
C.d13.	2	0,063	0,032
C.d14.	4	0,063	0,016
C.f 15.....	4	0,125	0,016
E.c. 7624	0,5	0,063	0,008

La souche de référence est Escherichia coli 7624.

Tableau 41 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50, CI90.

ATB	CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique..		2 - 8 mg/l	4 mg/l	4 mg/l
Péfloxacine		0,032 - 0,25 mg/l	0,063 mg/l	0,25 mg/l
Ciprofloxacine		0,008 - 0,032 mg/l	0,016 mg/l	0,032 mg/l

Tableau 42 : Répartition des souches de Citrobacter en fonction de leur CMI.

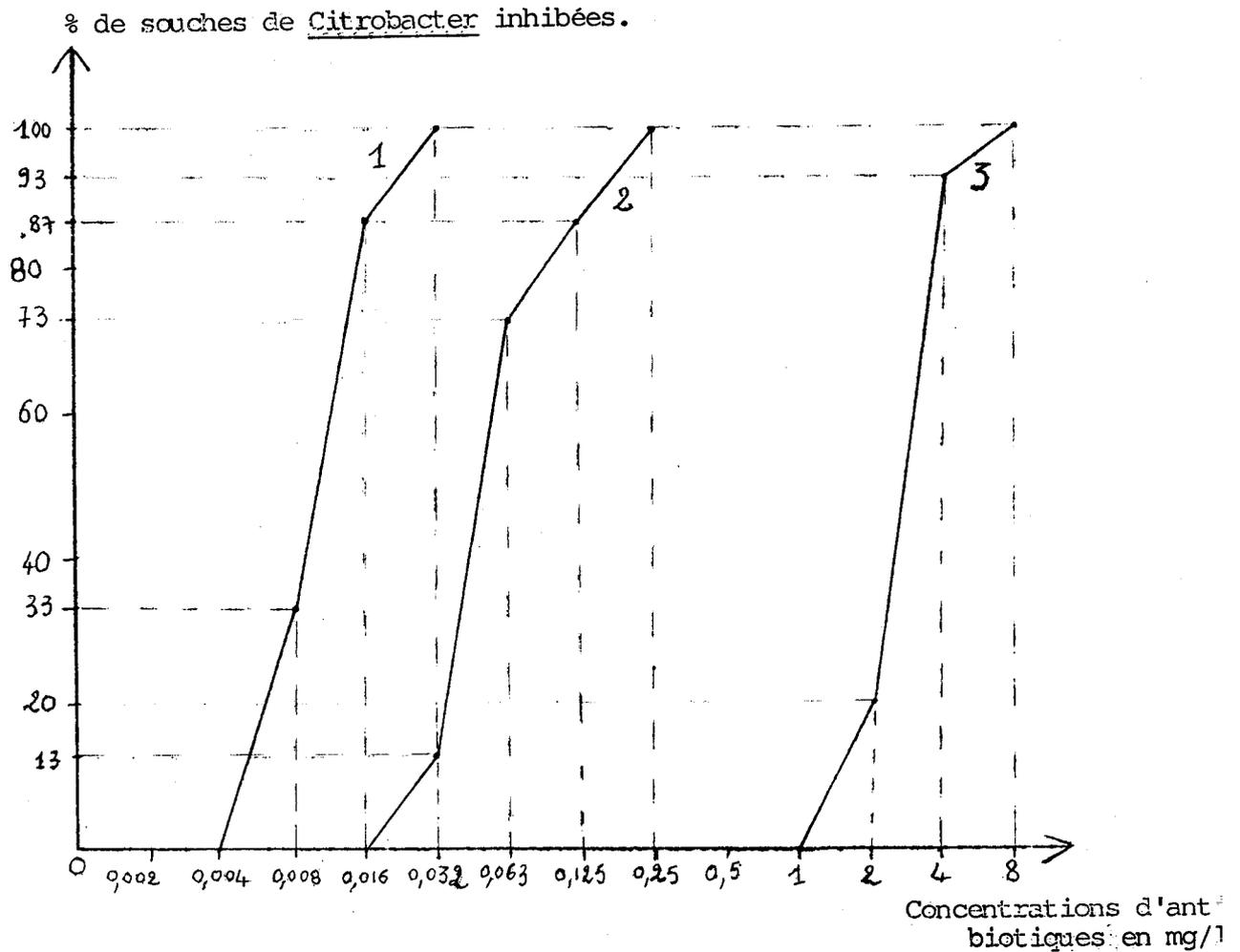
CMI	ATB	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
		E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,004								0	0	0
0,008								5	5	33
0,016					0	0	0	8	13	87
0,032					2	2	13	2	15	100
0,063					9	11	73			
0,125					2	13	87			
0,25					2	15	100			
0,5										
1		0	0	0						
2		3	3	20						
4		11	14	93						
8		1	15	100						

E = Effectifs

EC = Effectifs cumulés

% = Pourcentages.

Figure 11 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches de Citrobacter inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.



Légende : 1 Ciprofloxacine, 2 Péfloxacine, 3 Acide nalidixique.

Parmi ces antibiotiques, la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, et de l'acide nalidixique.

A 0,032 mg/l, 100% des souches étudiées sont inhibées par la ciprofloxacine, alors que la péfloxacine n'inhibe que 13%, et que l'acide nalidixique n'inhibe aucune souche. Même à 0,25 mg/l l'acide nalidixique n'inhibe aucune souche, alors qu'à cette concentration 100% des souches sont inhibées par la péfloxacine.

C'est à 8 mg/l que l'acide nalidixique inhibe 100% des souches étudiées.

Tableau 43 : Pourcentages de souches de Citrobacter sensibles et résistantes (sur 15 souches étudiées).

ATB	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	100	0
Péfloxacine	100	0
Ciprofloxacine	100	0

11. Tableau 44 : CMI des souches de Salmonella.

ATB	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
Sl.sp.1	4	0,125	0,032
Sl.sp.2.	> 128	0,125	0,125
Sl.sp.3.	4	0,125	0,032
Sl.t.4.	2	0,125	0,032
Sl.5.	4	0,125	0,063
Sl.t.6.	4	0,125	0,016
Sl.7.	4	0,25	0,5
Sl.sp.8.	4	0,125	0,063
Sl.t.9.	4	0,063	0,016
Sl.t.10	8	0,125	0,063
Sl.11.	4	0,063	0,063
Sl.t.12.	4	0,125	0,063
Sl.sp.13.	8	0,25	0,063
Sl.t.14.	4	0,063	0,032
Sl.15.	4	0,125	0,063
E.c. 7624	0,5	0,063	0,008

La souche de référence est Escherichia coli 7624.

Tableau 45 : Valeurs extrêmes des CMI CI50, CI90.

CMI \ ATB	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique...	2 - > 128 mg/l	4 mg/l	8 mg/l
Péfloxacine	0,063 - 0,25 mg/l	0,125 mg/l	0,25 mg/l
Ciprofloxacine	0,016 - 0,5 mg/l	0,063 mg/l	0,125 mg/l

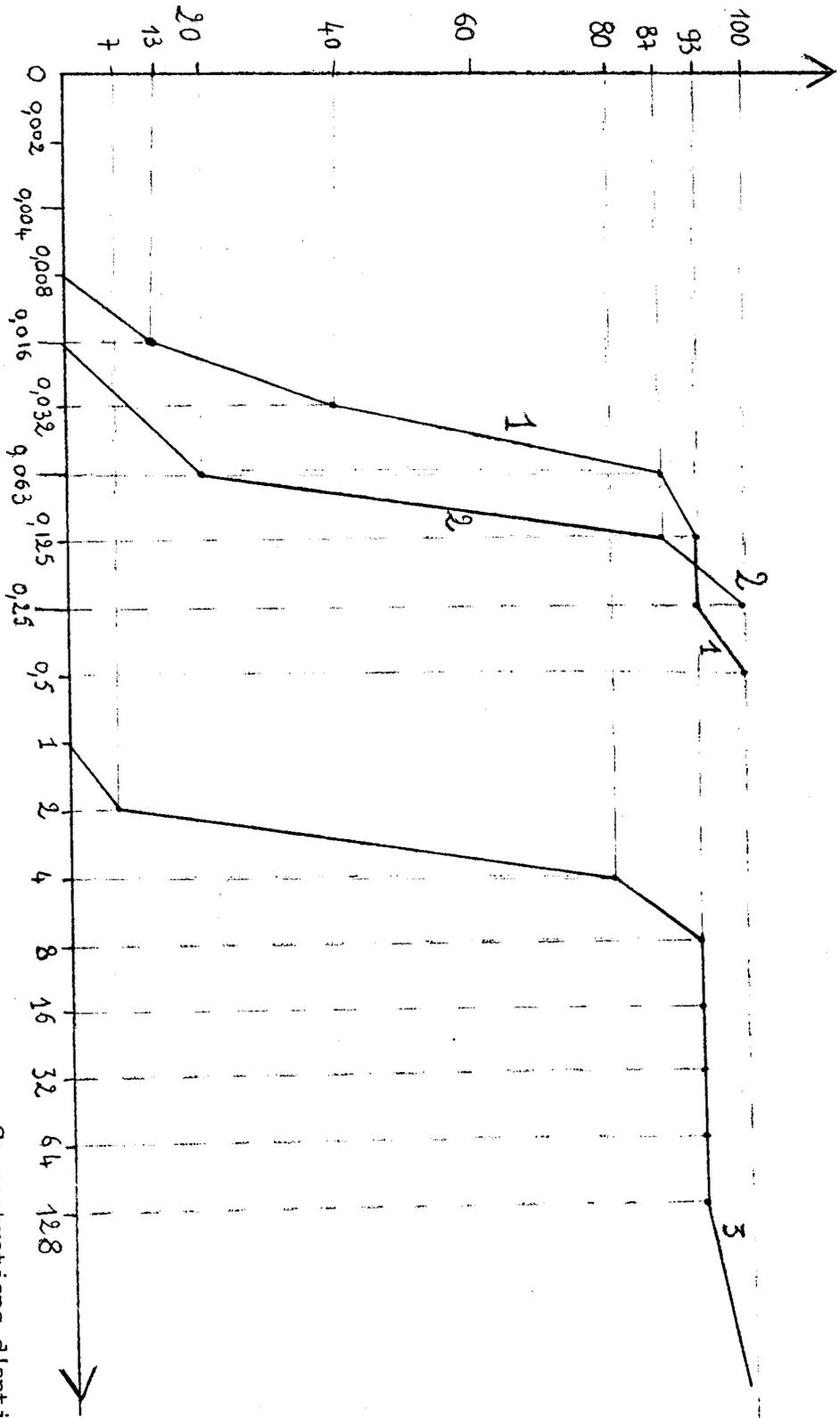
Tableau 46 : Répartition des souches de Salmonella en fonction de leur CMI.

CMI \ ATB	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,008									
0,016							2	2	13
0,032							4	6	40
0,063				3	3	20	7	13	87
0,125				10	13	87	1	14	93
0,25				2	15	100	0	14	93
0,5							1	15	100
1									
2	1	1	7						
4	11	12	80						
8	2	14	93						
16	0	14	93						
32	0	14	93						
64	0	14	93						
128	0	14	93						
> 128	1	15	100						

E = Effectifs ; EC = Effectifs cumulés ; % = Pourcentages.

Figure 12 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches de Salmonella inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

% de souches de Salmonella inhibées.



Légende : 1 Ciprofloxacin , 2 Pefloxacin , 3 Acide nalidixique.

Concentrations d'antibiotiques en mg/l.

La péfloxacine inhibe toutes les souches étudiées à 0,25 mg/l, quant à la ciprofloxacine c'est à 0,5 mg/l qu'elle inhibe 100% des souches étudiées.

Mais la ciprofloxacine reste tout de même plus active, car à 0,032 mg/l elle inhibe 40% des souches, alors que la péfloxacine n'inhibe aucune souche ; et à 0,063 mg/l, la ciprofloxacine inhibe 87% des souches, alors que la péfloxacine n'inhibe que 20% des souches. L'acide nalidixique est le moins actif sur les souches ; à 4 mg/l, il inhibe 80% des souches. C'est au delà de 128 mg/l qu'il inhibe 100% des souches.

Tableau 47 : Pourcentages de souches de Salmonella sensibles et résistantes (sur 15 souches étudiées).

ATB \ %	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	93	7
Péfloxacine	100	0
Ciprofloxacine	100	0

12. Tableau 48 : CMI des souches de Shigella

ATB \ SOUCHES	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
Sh.sp.1	1	0,125	0,032
Sh.sonnei.2	4	0,063	0,063
Sh.3.	4	0,032	0,016
Sh.sp.4.	4	0,063	0,032
Sh.sp.5.	4	0,125	0,063
Sh.sp.6.	2	0,125	0,063
Sh.7.	4	0,032	0,032
Sh.8.	4	0,032	0,032
Sh.boydii.9.....	8	0,063	0,032
Sh.flexneri.10.	4	0,063	0,032
Sh.boydii.11.....	> 128	1	0,032
E.c. 7624	0,5	0,063	0,008

La souche de référence est Escherichia coli 7624.

Tableau 49 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50 , CI90.

ATB \ CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique ..	1 - >128 mg/l	4 mg/l	8 mg/l
Péfloxacine	0,032 - 1 mg/l	0,063 mg/l	0,125 mg/l
Ciprofloxacine	0,016 - 0,063 mg/l	0,032 mg/l	0,063 mg/l

Tableau 50 : Répartition des souches de Shigella en fonction de leur CMI.

ATB \ CMI	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,008							0	0	0
0,016				0	0	0	1	1	9
0,032				3	3	27	7	8	73
0,063				4	7	64	3	11	100
0,125				3	10	91			
0,25				0	10	91			
0,5	0	0	0	0	10	91			
1	1	1	9	1	11	100			
2	1	2	18						
4	7	9	82						
8	1	10	91						
16	0	10	91						
32	0	10	91						
64	0	10	91						
128	0	10	91						
> 128	1	11	100						

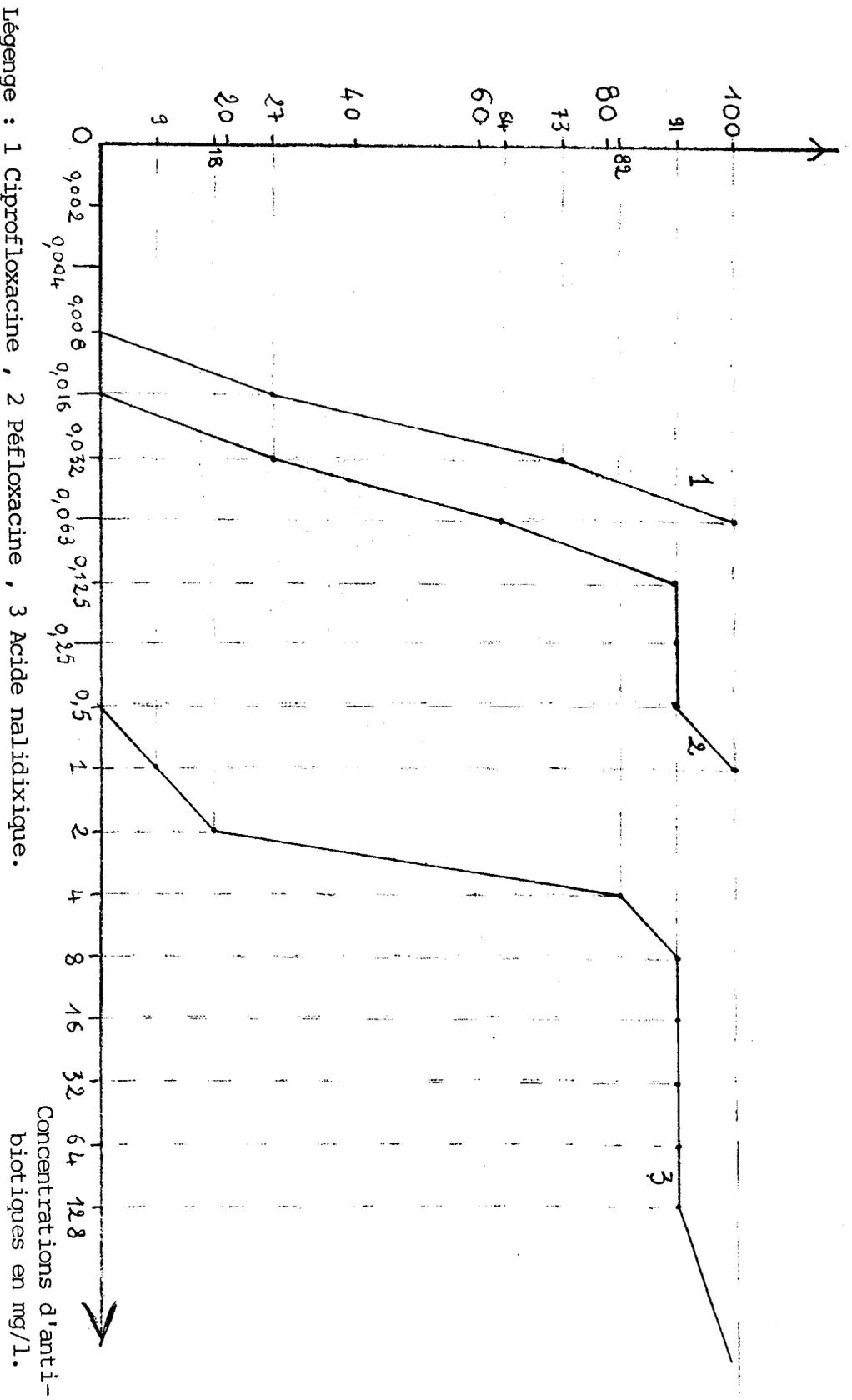
E = Effectifs

EC = Effectifs cumulés

% = Pourcentages.

Figure 13 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches de Shigella inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

% de souches de Shigella inhibées.



Légende : 1 Ciprofloxacin , 2 Pefloxacin , 3 Acide nalidixique.

Concentrations d'antibiotiques en mg/l.

Ces courbes permettent de hiérarchiser ces 3 antibiotiques ; la ciprofloxacine est la plus active, suivie d'abord de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.

A 0,032 mg/l la ciprofloxacine inhibe 73% des souches étudiées ; la péfloxacine n'inhibe que 27% des souches.

A 0,063 mg/l, 100% des souches sont inhibées par la ciprofloxacine ; la péfloxacine 64% des souches.

A 1 mg/l la péfloxacine inhibe 100% des souches ; l'acide nalidixique n'inhibe que 9% des souches.

A 4 mg/l l'acide nalidixique inhibe 82% des souches étudiées.

Tableau 51 : Pourcentages de souches de Shigella sensibles et résistantes (sur 11 souches étudiées).

ATB \ %	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	91	9
Péfloxacine	100	0
Ciprofloxacine	100	0

13. Tableau 52 : CMI des souches de Serratia.

SOUCHES \ %	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
Se.1	64	0,125	0,063
Se.rubidaae.2.....	8	0,125	0,032
Se.3.....	> 128	0,25	0,063
Se.4.	4	0,125	0,016
Se.odorifera.5.....	2	0,125	0,063
Se.marcesens.6.....	4	0,25	0,063
E.c 7624	0,5	0,063	0,008

La souche de référence est Escherichia coli 7624.

Tableau 53 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50, CI90.

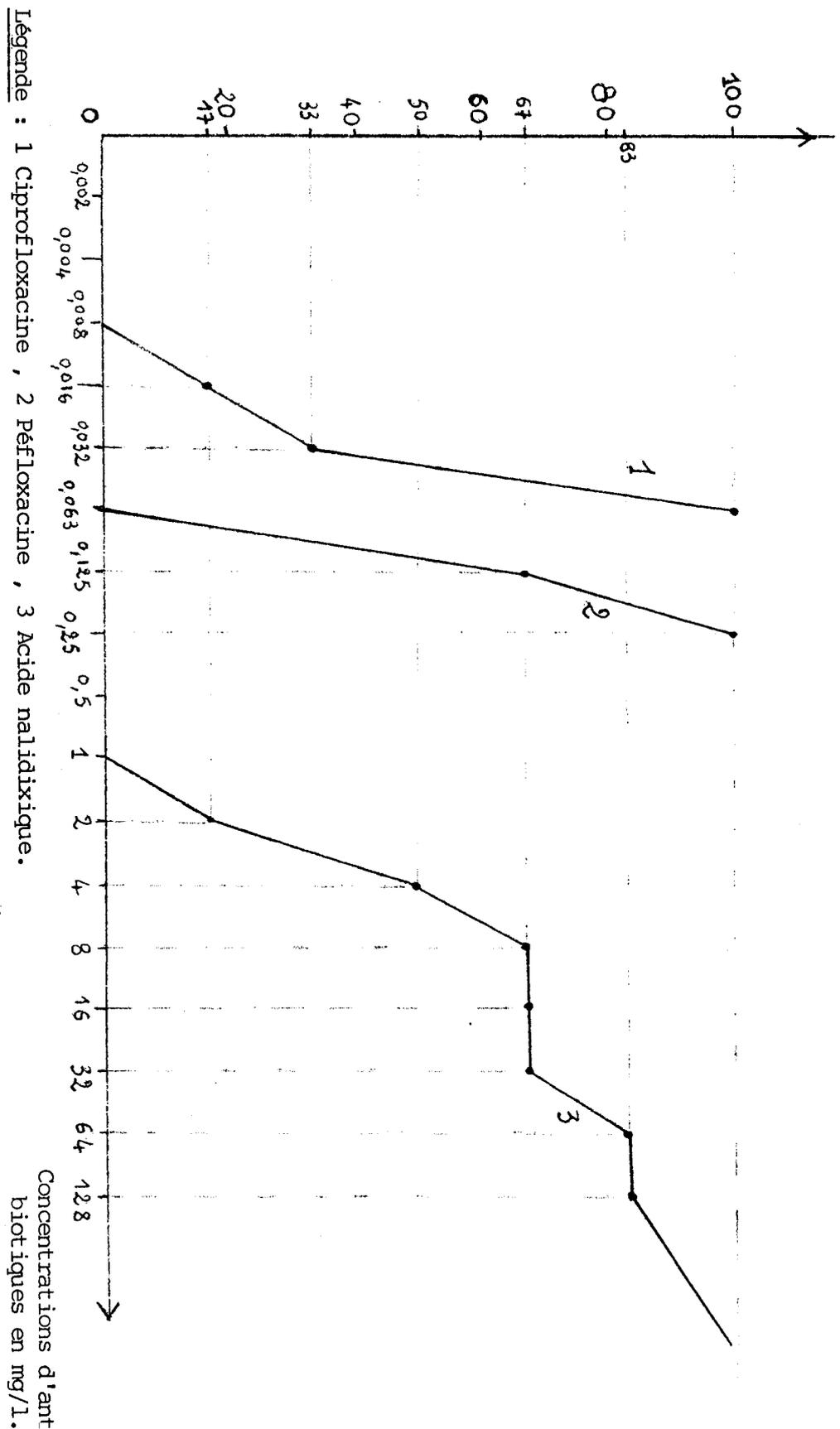
ATB \ CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique...	2 - > 128 mg/l	4 mg/l	> 128 mg/l
Péfloxacine	0,125 - 0,25 mg/l	0,125 mg/l	0,25 mg/l
Ciprofloxacine	0,016 - 0,063 mg/l	0,063 mg/l	0,063 mg/l

Tableau 54 : Répartition des souches de Serratia en fonction de leur CMI.

ATB \ CMI	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,008							0	0	0
0,016							1	1	17
0,032							1	2	33
0,063				0	0	0	4	6	100
0,125				4	4	67			
0,25				2	6	100			
0,5									
1	0	0	0						
2	1	1	17						
4	2	3	50						
8	1	4	67						
16	0	4	67						
32	0	4	67						
64	1	5	83						
128	0	5	83						
> 128	1	6	100						

Figure 14 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches de Serratia inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.

% de souches de Serratia inhibées.



Ces courbes montrent que la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, et ensuite de l'acide nalidixique.

A 0,063 mg/l, la péfloxacine n'inhibe aucune souche, alors que la ciprofloxacine inhibe 100% des souches étudiées.

La péfloxacine inhibe 100% des souches à 0,25 mg/l. A 128 mg/l l'acide nalidixique inhibe 83% des souches.

Tableau 55 : Pourcentages de souches de Serratia sensibles et résistantes (sur 6 souches étudiées).

ATB \ %	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	67	33
Péfloxacine	100	0
Ciprofloxacine	100	0

14. Tableau 56 : CMI des souches de Providencia.

ATB \ SOUCHES	ACIDE NALIDIXIQUE	PEFLOXACINE	CIPROFLOXACINE
Pro.stuartii.1	8	0,125	0,125
Pro2.	64	0,125	0,063
Pro.stuartii. 3.....	8	0,125	0,063
Pro.stuartii.4.....	4	0,125	0,125
Pro.stuartii.5.....	>128	2	0,125
Pro.C 22 S (souche de référence)	8	0,125	0,063

Tableau 57 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50 , CI90.

ATB \ CMI	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique..	4 - >128 mg/l	8 mg/l	> 128 mg/l
Péfloxacine	0,125 - 2 mg/l	0,125 mg/l	2 mg/l
Ciprofloxacine	0,063 - 0,125 mg/l	0,063 mg/l	0,125 mg/l

Tableau 58 : Répartition des souches de Providencia en fonction de leur CMI.

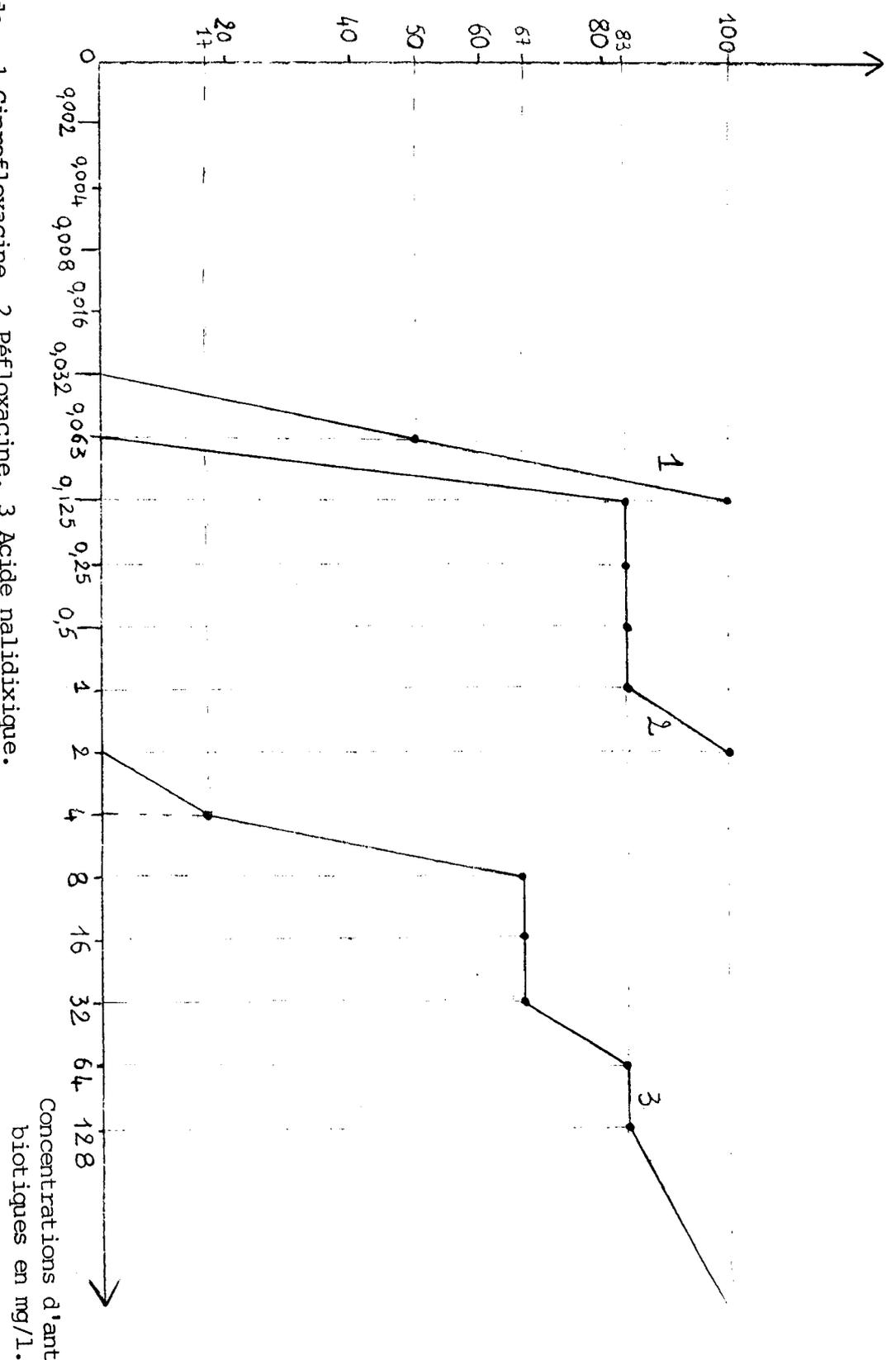
CMI \ ATB	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,032							0	0	0
0,063				0	0	0	3	3	50
0,125				5	5	83	3	6	100
0,25				0	5	83			
0,5				0	5	83			
1				0	5	83			
2	0	0	0	1	6	100			
4	1	1	17						
8	3	4	67						
16	0	4	67						
32	0	4	67						
64	1	5	83						
128	0	5	83						
> 128	1	6	100						

E = Effectifs

EC = Effectifs cumulés

% = Pourcentages.

Figure 15 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches de Providencia inhibées en fonction des concentrations d'antibiotiques.



Légende : 1 Ciprofloxacine, 2 Pefloxacin, 3 Acide nalidixique.

Concentrations d'antibiotiques en mg/L.

A 0,125 mg/l la ciprofloxacine inhibe 100% des souches étudiées, la péfloxacine inhibe 83% des souches. A 2 mg/l la péfloxacine inhibe 100% des souches ; l'acide nalidixique n'inhibe aucune souche. A 128 mg/l l'acide nalidixique inhibe 83% des souches étudiées.

Ces courbes permettent ainsi de hiérarchiser ces 3 antibiotiques ; la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine et ensuite de l'acide nalidixique.

Tableau 59 : Pourcentages de souches de Providencia sensibles et résistantes (sur 6 souches étudiées).

ATB	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique	67	33
Péfloxacine	83	17
Ciprofloxacine	100	0

15. Tableau 60 : Valeurs extrêmes des CMI, CI50, CI90 des bacilles Gram négatifs.

ATB	VALEURS EXTREMES	CI50	CI90
Acide nalidixique ..	0,125 - >128 mg/l	4 mg/l	64 mg/l
Péfloxacine	0,016 - 2 mg/l	0,125 mg/l	1 mg/l
Ciprofloxacine	0,008 - 2 mg/l	0,032 mg/l	0,125 mg/l

Tableau 61 : Répartition des souches de bacilles Gram négatifs en fonction de leur CMI

CMI \ ATB	ACIDE NALIDIXIQUE			PEFLOXACINE			CIPROFLOXACINE		
	E	EC	%	E	EC	%	E	EC	%
0,008.....							26	26	8
0,016				18	18	6	88	114	35
0,032				33	51	16	82	196	60
0,063.....				78	129	39	64	260	80
0,125	4	4	1	86	215	66	37	297	90,8
0,25	8	12	4	42	257	79	16	313	96
0,5	26	38	12	28	285	87	9	322	98,5
1	8	46	14	36	321	98	4	326	99,7
2	45	91	28	6	327	100	1	327	100
4	123	214	65						
8	60	274	84						
16.	12	286	87,5						
32	4	290	89						
64	8	298	91,1						
128	22	320	97,9						
> 128	7	327	100						

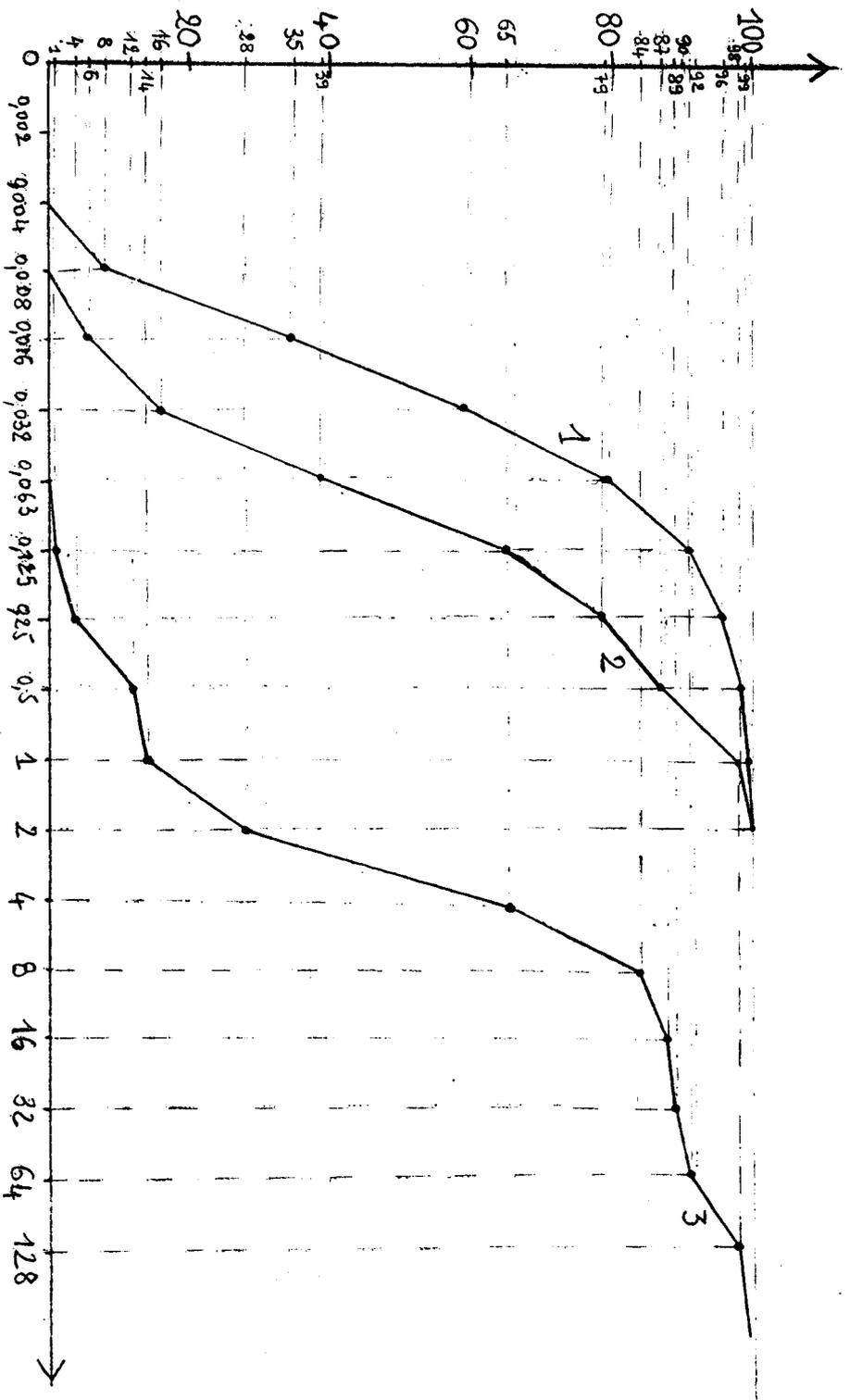
E = Effectifs

EC = Effectifs cumulés

% = Pourcentages.

Figure 16 : Courbes indiquant l'évolution des pourcentages de souches de bacilles Gram négatifs en fonction des concentrations d'antibiotiques.

% de souches de bacilles Gram négatifs inhibés.



Légende : 1 Ciprofloxacin, 2 Pefloxacin, 3 Acide nalidixique.

Concentrations d'antibiotiques en mg/l

Ces courbes montrent que la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine puis de l'acide nalidixique. C'est à 2 mg/l, que les 2 premiers antibiotiques inhibent 100% des souches ; mais aux concentrations inférieures c'est la ciprofloxacine qui inhibe toujours le plus grand pourcentage de souches.

A 128 mg/l l'acide nalidixique inhibe 97,9% des souches étudiées.

Tableau 62 : Pourcentages de souches de bacilles Gram négatifs sensibles et résistantes (sur 327 souches étudiées).

ATB	%	POURCENTAGES DE SOUCHES SENSIBLES	POURCENTAGES DE SOUCHES RESISTANTES
Acide nalidixique		84	16
Péfloxacine		98,2	1,8
Ciprofloxacine		98,5	1,5

II. DISCUSSION :

1. STAPHYLOCOCCUS AUREUS :

Nos résultats montrent que :

- la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.

- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,25 mg/l à 1 mg/l avec une CI50 et une CI90 à 0,5 mg/l et 97% de souches sensibles.

- les CMI de la péfloxacine varient de 0,25 mg/l à 4 mg/l, avec une CI50 à 0,5 mg/l, une CI90 à 1 mg/l, et 92% de souches sensibles.

- les CMI de l'acide nalidixique vont de 16 mg/l à > 128 mg/l avec une CI50 à 64 mg/l, une CI90 > 128 mg/l et 100% de souches résistantes.

Soussy (27) trouve les mêmes valeurs extrêmes des CMI de l'acide nalidixique (16 - > 128 mg/l) ; pour la ciprofloxacine et la péfloxacine, les valeurs extrêmes de nos CMI sont incluses dans celles de Soussy (27) à savoir : 0,12 - 2 mg/l pour la ciprofloxacine et 0,06 - 8 mg/l pour la péfloxacine.

Reynaud et coll (23) trouvent pour la péfloxacine 69% de souches sensibles et pour l'acide nalidixique 100% de souches résistantes.

Une étude faite au Mali sur l'ofloxacine par TRAORE (32) a donné une CI50 à 0,25 mg/l et une CI90 à 0,5 mg/l ; ces valeurs sont très voisines de celles de la ciprofloxacine.

2. STREPTOCOQUES :

Nos résultats montrent que :

- la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.

- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,25 mg/l à 2 mg/l avec une CI50 à 0,5 mg/l, une CI90 à 1 mg/l, et 63% de souches sensibles.

- les CMI de la péfloxacine vont de 1 mg/l à 16 mg/l avec une CI50 à 4 mg/l et une CI90 à 8 mg/l et 7% de souches sensibles.

- l'acide nalidixique donne des CMI qui varient de 64 mg/l à > 128 mg/l avec une CI50 et une CI90 > 128 mg/l et 100% de souches résistantes.

Ces résultats sont voisins de ceux de la littérature (16, 27, 30) : Duval et coll (16) trouvent pour la ciprofloxacine des CMI comprises entre 0,25 mg/l et 4 mg/l.

Soussy (27) trouve pour l'acide nalidixique des CMI qui vont de 128 mg/l à > 128 mg/l, une CI50 et une CI90 à > 128 mg/l ; pour la péfloxacine une CI50 à 4 mg/l et une CI90 à 8 mg/l.

Thibault et coll (30) trouvent pour l'acide nalidixique des CMI > 128 mg/l.

Les CMI de la ciprofloxacine sont voisines de celles de l'ofloxacine qui vont de 0,5 à 1 mg/l (32).

3. ESCHERICHIA COLI :

Nos résultats montrent que :

- la ciprofloxacine est la plus active suivie de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.

- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,008 à 0,25 mg/l avec une CI50 à 0,032 mg/l, une CI90 à 0,063 mg/l et 100% de souches sensibles.

- les CMI de la péfloxacine varient de 0,016 mg/l à 1 mg/l, avec une CI50 à 0,063 mg/l, une CI90 à 0,5 mg/l et 100% de souches sensibles.

- les CMI de l'acide nalidixique sont comprises entre 0,25 mg/l et 128 mg/l, avec une CI50 à 4 mg/l, une CI90 à 8 mg/l et 95% de souches sensibles.

Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature (15, 23) :

DIRK et coll (15) trouvent pour la ciprofloxacine, la péfloxacine et l'acide nalidixique respectivement des CMI comprises entre $\leq 0,008 - 0,25$ mg/l; $0,063 - 2$ mg/l et $1 - > 128$ mg/l.

Reynaud et coll (23) trouvent 99% et 91% de souches sensibles respectivement à la péfloxacine et à l'acide nalidixique.

TRAORE (32) avec l'ofloxacine a trouvé les mêmes valeurs de CI50 et CI90 de la ciprofloxacine.

4. KLEBSIELLA :

Nos résultats montrent que :

- la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.

- les CMI de la ciprofloxacine sont comprises entre 0,016 - 0,5 mg/l avec une CI50 à 0,125 mg/l une CI90 à 0,25 mg/l et 100% de souches sensibles.

- les CMI de la péfloxacine vont de 0,063 - 2 mg/l avec une CI50 à 0,25 mg/l, une CI90 à 1 mg/l et 91% de souches sensibles.

- les CMI de l'acide nalidixique sont comprises entre 2 - > 128 mg/l avec une CI50 à 4 mg/l, une CI90 à 32 mg/l et 81% de souches sensibles.

Thibault et coll (30) trouvent des CMI comprises dans l'intervalle de nos valeurs extrêmes : à savoir, pour la péfloxacine des CMI allant de 0,12 - 1 mg/l et pour l'acide nalidixique des CMI allant de 1 - 4 mg/l.

Nos valeurs sont comparables à celles de :

- Duval et Soussy (16) qui trouvent des CMI allant de 0,06 à 0,25 mg/l et de 0,02 à 0,5 mg/l respectivement pour la péfloxacine et la ciprofloxacine.

- Rochard et coll (24) qui trouvent pour la péfloxacine une CI50 à 0,25 mg/l et une CI90 à 2 mg/l.

- DIRK et coll (15) qui trouvent pour l'acide nalidixique des CMI comprises entre 2 mg/l et > 128 mg/l, pour la ciprofloxacine des CMI comprises entre 0,016 - 0,5 mg/l et pour la péfloxacine des CMI allant de 0,063 mg/l à 4 mg/l.

5. ENTEROBACTER :

Nos résultats montrent que :

- la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.

- les CMI de la ciprofloxacine sont comprises entre 0,008 - 0,063 mg/l avec une CI50 à 0,032 mg/l une CI90 à 0,063 mg/l et 100% de souches sensibles.

- les CMI de la péfloxacine varient de 0,032 - 1 mg/l avec une CI50 et une CI90 à 0,125 mg/l et 100% de souches sensibles.

- les CMI de l'acide nalidixique vont de 4 - 128 mg/l avec une CI50 et une CI90 à 4 mg/l et 95% de souches sensibles.

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature (22,24) :

- Rast et coll. (22) trouvent pour la péfloxacine et la ciprofloxacine 100% de souches sensibles ; mais toutes résistantes à l'acide nalidixique.

- Rochard et coll. (24) trouvent :

pour l'acide nalidixique une CI50 et une CI90 à 4 mg/l ; pour la péfloxacine une CI50 à 0,13 mg/l et une CI90 à 1 mg/l ; pour la ciprofloxacine une CI50 et une CI90 < 0,12 mg/l.

6. CITROBACTER :

Nos résultats montrent que :

- tous les 3 antibiotiques sont actifs sur 100% des souches étudiées, et que la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine puis de l'acide nalidixique .

- les CMI de la ciprofloxacine sont comprises entre 0,008 - 0,032 mg/l avec une CI50 à 0,016 mg/l et une CI90 à 0,032 mg/l.

- les CMI de la péfloxacine vont de 0,032 - 0,25 mg/l avec une CI50 à 0,063 mg/l et une CI90 à 0,25 mg/l.

- les CMI de l'acide nalidixique se situent entre 2 - 8 mg/l avec une CI50 et une CI90 à 4 mg/l.

Nos résultats sont proches de ceux de Rochard et coll (24), qui trouvent pour la ciprofloxacine une CI50 et une CI90 < 0,12 mg/l pour la péfloxacine, une CI50 à 0,12 mg/l, une CI90 à 2 mg/l, et pour l'acide nalidixique une CI50 à 4 mg/l, une CI90 à 8 mg/l.

Thibault et coll (30) trouvent des CMI dont les valeurs sont plus élevées que les nôtres : pour la péfloxacine les CMI sont entre 0,06 - 8 mg/l et pour l'acide nalidixique les CMI sont entre 2 - > 128 mg/l.

7. SALMONELLA :

Nos résultats montrent que :

- la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine puis de l'acide nalidixique.
- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,016 - 0,5 mg/l avec une CI50 à 0,063 mg/l, une CI90 à 0,125 mg/l et 100% de souches sensibles.
- les CMI de la péfloxacine sont comprises entre 0,063 - 0,25 mg/l avec une CI50 à 0,125 mg/l, une CI90 à 0,25 mg/l et 100% de souches sensibles.
- les CMI de l'acide nalidixique varient entre 2 - > 128 mg/l avec une CI50 à 4 mg/l, une CI90 à 8 mg/l et 93% de souches sensibles.

Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature (16, 24, 27) :

- Duval et coll.(16) trouvent pour la péfloxacine des CMI allant de 0,06 - 0,25 mg/l et pour la ciprofloxacine des CMI comprises entre 0,06 - 0,12 mg/l.
- Soussy (27) trouvent pour la péfloxacine une CI50 à 0,12 mg/l une CI90 à 0,25 mg/l pour la ciprofloxacine une CI50 à 0,008 mg/l et une CI90 à 0,016 mg/l.
- Rochard et coll.(24) trouvent pour l'acide nalidixique une CI50 à 4 mg/l, une CI90 à 8 mg/l ; pour la péfloxacine une CI50 à 0,12 mg/l, une CI90 à 1 mg/l et pour la ciprofloxacine une CI50 et une CI90 à 0,03 mg/l.

Les valeurs de CI50 et CI90 de la ciprofloxacine sont les mêmes que celles de l'ofloxacine étudiée par TRAORE (32).

8. SHIGELLA :

Nos résultats montrent que :

- la ciprofloxacine est la plus active suivie de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.
- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,016 à 0,063 mg/l avec une CI50 à 0,032 mg/l, une CI90 à 0,063 mg/l et 100% de souches sensibles.
- les CMI de la péfloxacine varient entre 0,032 - 1 mg/l avec une CI50 à 0,063 mg/l, une CI90 à 0,125 mg/l et 100% de souches sensibles.
- les CMI de l'acide nalidixique vont de 1 mg/l à plus de 128 mg/l, avec une CI50 à 4 mg/l , une CI90 à 8 mg/l et 91% de souches sensibles.

LARRY et coll.(18) trouvent des CMI plus faibles que les nôtres : pour la ciprofloxacine une CI50 et une CI90 à 0,016 mg/l et pour l'acide nalidixique une CI50 et une CI90 à 4 mg/l ; en revanche nos CMI sont voisines de celles rapportées par d'autres auteurs (16, 24):

- Duval et coll.(16) trouvent pour la péfloxacine des CMI allant de 0,03-0,12 mg/l et pour la ciprofloxacine des CMI comprises entre 0,03 - 0,06 mg/l.

- Rochard et coll. (24) trouvent pour l'acide nalidixique une CI50 et une CI90 à 4 mg/l, pour la péfloxacine une CI50 et une CI90 à 0,06 mg/l et pour la ciprofloxacine une CI50 et une CI90 à 0,02 mg/l.

9. SERRATIA :

Nos tests montrent que :

- 100% des souches étudiées sont sensibles à la ciprofloxacine et à la péfloxacine et 67% à l'acide nalidixique ; et que la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine puis de l'acide nalidixique.

- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,016 à 0,063 mg/l avec une CI50 et une CI90 à 0,063 mg/l.

- les CMI de la péfloxacine sont comprises entre 0,125 et 0,25 mg/l avec une CI50 à 0,125 mg/l et une CI90 à 0,25 mg/l.

- les CMI de l'acide nalidixique varient entre 2 et plus de 128 mg/l avec une CI50 à 4 mg/l et une CI90 > 128 mg/l.

Nos CMI sont comprises dans l'intervalle des valeurs extrêmes de DIRK et coll (15), à savoir : 0,016 - 2 mg/l pour la ciprofloxacine ; 0,031 - 8 mg/l pour la péfloxacine, et 0,5 - > 128 mg/l pour l'acide nalidixique.

Les valeurs des CMI de la ciprofloxacine sont les mêmes que celle de l'ofloxacine, étudiée par TRAORE (32).

10. PROVIDENCIA :

Nos tests montrent que :

- les souches sont à 100% sensibles à la ciprofloxacine, à 83% sensibles à la péfloxacine et à 67% sensibles à l'acide nalidixique.

- les CMI de la ciprofloxacine sont comprises entre 0,063 mg/l et 0,125 mg/l avec une CI50 à 0,063 mg/l et une CI90 à 0,125 mg/l,

- celles de la péfloxacine vont de 0,125 mg/l à 2 mg/l avec une CI50 à 0,125 mg/l et une CI90 à 2 mg/l,

- celles de l'acide nalidixique vont de 4 mg/l à plus de 128 mg/l avec une CI50 à 8 mg/l et une CI90 > 128 mg/l.

Nos CMI sont comparables à celles de la littérature (27, 30) :

-, Soussy (27) trouve pour l'acide nalidixique des CMI comprises entre 1 et > 128 mg/l ; pour la péfloxacine une CI50 à 0,5 mg/l, une CI90 à 8 mg/l et pour la ciprofloxacine une CI50 à 0,06 mg/l et une CI90 à 4 mg/l.

- Thibault et coll.(30) trouvent, pour l'acide nalidixique des CMI comprises entre 2 mg/l et plus de 128 mg/l, et pour la péfloxacine des CMI qui vont de 0,25 mg/l

11. VIBRIO :

Nos tests révèlent que :

- 100% des souches étudiées sont sensibles aux 3 antibiotiques, et que la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.
- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,008 mg/l à 0,5 mg/l avec une CI50 à 0,016 mg/l et une CI90 à 0,032 mg/l.
- celles de la péfloxacine sont comprises entre 0,016 mg/l et 0,5 mg/l avec une CI50 à 0,032 mg/l et une CI90 à 0,063 mg/l, et
- celles de l'acide nalidixique varient entre 0,125 mg/l et 2 mg/l avec une CI50 et une CI90 à 0,5 mg/l.

Ces CMI sont comparables à celles de Larry et coll.(18) qui trouvent pour la ciprofloxacine des CMI allant de 0,008 mg/l à 0,25 mg/l et pour l'acide nalidixique des CMI allant de 0,25 mg/l à 4 mg/l.

Ces valeurs sont un peu supérieures à celles de TRAORE (32) qui a travaillé sur l'ofloxacine ; en effet il a trouvé des CMI comprises entre 0,002 mg/l et 0,032 mg/l, une CI50 à 0,002 mg/l et une CI90 à 0,016 mg/l.

12. ACINETOBACTER :

Nos résultats révèlent que :

- la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine, puis de l'acide nalidixique.
- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,008 mg/l à 1 mg/l avec une CI50 à 0,063 mg/l, une CI90 à 1 mg/l et 80% de souches sensibles.
- celles de la péfloxacine sont comprises entre 0,032 mg/l et 1 mg/l avec une CI50 à 0,125 mg/l, une CI90 à 1 mg/l et 100% de souches sensibles.
- celles de l'acide nalidixique vont de 4 mg/l à 64 mg/l avec une CI50 à 4 mg/l une CI90 à 64 mg/l et 70% de souches sensibles.

D'autres résultats (16, 24) sont proches des nôtres :

- Duval et Soussy (16) ont trouvé : avec Acinetobacter calcoaceticus des CMI comprises entre 4 mg/l et 16 mg/l pour l'acide nalidixique; 0,25 mg/l et 4 mg/l pour la péfloxacine ; 0,25 mg/l et 2 mg/l pour la ciprofloxacine.

- Rochard et coll (24) ont trouvé pour l'acide nalidixique une CI50 à 4 mg/l, une CI90 à 32 mg/l, pour la péfloxacine une CI50 à 2 mg/l, une CI90 à 4 mg/l et pour la ciprofloxacine une CI50 à 0,25 mg/l, une CI90 à 1 mg/l.

- Reynaud et coll.(23) ayant travaillé sur Acinetobacter calcoaceticus, ont trouvé 60% et 40% de souches sensibles respectivement à la péfloxacine et à l'acide nalidixique ; avec une CI50 à 16mg/l, une CI90 \geq 64 mg/l pour l'acide nalidixique ; une CI50 à 1 mg/l, une CI90 \geq 32 mg/l pour la péfloxacine.

13. PSEUDOMONAS AERUGINOSA :

Nos résultats révèlent que :

- la ciprofloxacine est la plus active, suivie de la péfloxacine puis de l'acide nalidixique.

- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,063 mg/l à 2 mg/l avec une CI50 à 0,25 mg/l, une CI90 à 1 mg/l et 88% de souches sensibles.

- celles de la péfloxacine sont comprises entre 0,5 mg/l et 1 mg/l avec une CI50 et une CI90 à 1 mg/l et 100% de souches sensibles ; et

- celles de l'acide nalidixique vont de 32 mg/l à 128 mg/l avec une CI50 et une CI90 à 128 mg/l, et 100% de souches résistantes.

Nos résultats sont proches de ceux de la littérature (16, 27, 35) ;

- Duval et coll (16) ont trouvé pour l'acide nalidixique des CMI allant de 64 - 128 mg/l, pour la péfloxacine des CMI allant de 0,25 mg/l à 8 mg/l, et pour la ciprofloxacine des CMI allant de 0,06 mg/l à 1 mg/l.

- Wolff (35) a trouvé pour la péfloxacine des CMI comprises entre 0,5 et 4 mg/l, pour la ciprofloxacine 0,125 - 1 mg/l et une résistance totale à l'acide nalidixique

- Soussy (27) a trouvé pour l'acide nalidixique une CI50 à 64 mg/l et une CI90 à 128 mg/l ; pour la péfloxacine une CI50 à 1 mg/l et une CI90 à 8 mg/l ; pour la ciprofloxacine une CI50 à 0,25 mg/l et une CI90 à 1 mg/l.

14. PROTEUS INDOLE - :

Nos résultats montrent que :

- la ciprofloxacine et la péfloxacine sont actives sur 100% des souches, l'acide nalidixique est actif sur 78% des souches étudiées et que la ciprofloxacine est la plus active suivie de la péfloxacine et de l'acide nalidixique

- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,016 - 0,5 mg/l avec une CI50 à 0,032 mg/l et une CI90 à 0,25 mg/l.

- celles de la péfloxacine varient entre 0,125 - 1 mg/l avec une CI50 à 0,25 mg/l et une CI90 à 1 mg/l.

- celles de l'acide nalidixique sont comprises entre 2 - >128 mg/l avec une CI50 à 4 mg/l et une CI90 à 64 mg/l.

Nos résultats sont comparables à ceux d'autres auteurs (11, 27) :

- Chantot et Bryskier (11) trouvent pour l'acide nalidixique une CI50 à 5 mg/l et une CI90 à 10 mg/l, pour la péfloxacine une CI50 à 0,3 mg/l et une CI90 à 1,2 mg/l.

- Soussy (27) trouve :

. Acide nalidixique : une CI50 à 8 mg/l et une CI90 à 64 mg/l.

. Péfloxacine : une CI50 à 0,25 mg/l et une CI90 à 1 mg/l.

. Ciprofloxacine : une CI50 à 0,016 mg/l et une CI90 à 0,03 mg/l.

15. PROTEUS INDOLE + :

Nos résultats montrent que :

- la ciprofloxacine est la plus active suivie de la péfloxacine puis de l'acide nalidixique.
- les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,016 - 1 mg/l avec une CI50 à 0,032 mg/l une CI90 à 0,063 mg/l et 94% de souches sensibles.
- celles de la péfloxacine varient entre 0,063 - 1 mg/l avec une CI50 à 0,125 mg/l, une CI90 à 0,25 mg/l et 100% de souches sensibles.
- celles de l'acide nalidixique vont de 2 - >128 mg/l avec une CI50 à 4 mg/l, une CI90 à 128 mg/l et 71% de souches sensibles.

Nos résultats sont proches de ceux de la littérature (27) :

- Soussy (27) trouve :

- . Ciprofloxacine : une CI50 à 0,06 mg/l et une CI90 à 0,12 mg/l.
- . Péfloxacine : une CI50 à 0,12 mg/l et une CI90 à 0,5 mg/l.
- . Acide nalidixique : une CI50 à 8 mg/l et une CI90 à 64 mg/l.

16. LES BACILLES GRAM NEGATIFS :

Nos résultats montrent que :

- la ciprofloxacine est la plus active suivie de la péfloxacine puis de l'acide nalidixique.
- les CMI de la ciprofloxacine sont comprises entre 0,008 - 2 mg/l avec une CI50 à 0,032 mg/l une CI90 à 0,125 mg/l et 98,5% de souches sensibles.
- les CMI de la péfloxacine vont de 0,016 - 2 mg/l avec une CI50 à 0,125 mg/l, une CI90 à 1 mg/l et 98,2% de souches sensibles.
- les CMI de l'acide nalidixique sont comprises entre 0,125 - >128 mg/l avec une CI50 à 4 mg/l une CI90 à 64 mg/l et 84% de souches sensibles.

Nos deux fluoroquinolones sont comparables du point de vue activité in vitro aux céphalosporines de 3^e génération ; en effet une étude faite antérieurement au Mali par DEM (14) montre que les CMI de la ceftriaxone et du céfotaxime sur les bacilles Gram négatifs vont respectivement de 0,001 à 16 mg/l et de 0,002 à 64 mg/l.

QUATRIEME PARTIE

C O N C L U S I O N

CONCLUSION

L'activité antibactérienne in vitro de la ciprofloxacine, de la péfloxacinine et de l'acide nalidixique sur 423 souches bactériennes a montré que la ciprofloxacine est la plus active suivie d'abord de la péfloxacinine puis de l'acide nalidixique.

Les bacilles Gram négatifs sont très sensibles à la ciprofloxacine et à la péfloxacinine avec respectivement 1,5% et 1,8% seulement de souches résistantes. 90% de bacilles Gram négatifs sont inhibées à 0,125 mg/l par la ciprofloxacine et à 1 mg/l par la péfloxacinine.

Un grand nombre de bacilles Gram négatifs restent sensibles à l'acide nalidixique avec seulement 16% de souches résistantes ; ce taux de résistance est en grande partie due à Pseudomonas aeruginosa (résistance naturelle), *Providencia*, *Serratia* et *Acinetobacter*. Les CMI de l'acide nalidixique sur les bacilles Gram négatifs vont de 0,125 mg/l à plus de 128 mg/l.

Les cocci étudiés sont moins sensibles à la ciprofloxacine et à la péfloxacinine, et sont tous résistants à l'acide nalidixique. Parmi ces cocci, ce sont les Streptocoques qui sont les plus résistants avec 37% et 93% de souches résistantes respectivement à la ciprofloxacine et à la péfloxacinine. Sur les Streptocoques les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,25 mg/l à 2 mg/l et celles de la péfloxacinine de 1 mg/l à 16 mg/l. Sur le Staphylococcus aureus les CMI de la ciprofloxacine vont de 0,25 mg/l à 1 mg/l et celles de la péfloxacinine de 0,25 mg/l à 4 mg.

Les fluoroquinolones constituent une grande innovation par rapport aux quinolones de première génération, de par leurs CMI très faibles et leurs propriétés pharmacocinétiques. Ces nouvelles molécules répondent ainsi au souci constant du clinicien, de résoudre les nombreux problèmes thérapeutiques dus aux germes résistants.

CINQUIEME PARTIE

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE

1. ADHAMI Z.N. et coll.
The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin.
J. Antimicrob. Agents chemother , 1984, 13, 87 -92.
2. ARCHAMBAUD M.
Les nouvelles quinolones.
Med. et Mal. inf. 1987 N° spécial. 39 - 41.
3. AYLIFFE G.A.J. et coll.
Decline of the hospital Staphylococcus ? Incidence of multiresistant
Staphylococcus aureus in three Birmingham hospitals Lacet, 1979, 1, 538 - 541.
4. AZELE Ferron.
Bactériologie médicale à l'usage des étudiants en médecine 12è édition 1984.
5. BILLIAM V.
Septicémies à Enterobacter, Sérratia, Acinetobacter ou Pseudomonas.
Path, Biol, 1989, 37, n°1, 39 - 42.
6. BRON A. et coll.
La pénétration intra - caméculaire de la ciprofloxacine chez l'Homme.
Path, Biol, 1989, 37, n°6, 730 - 733.
7. BRYSKIER A. , CHANTOT J.F. et VEYSSIER P.
Perspectives thérapeutiques des nouvelles fluoroquinolones.
La presse médicale, 21 dec. 1985, 14, n°45. Masson Paris.
8. BRYSKIER A. et coll.
The classification and Structure- Activity Relationship of pyridone
 β -carboxylic acid derivatives. J. of antimicrobiol. Chemotherapy 1985-15-475-4
9. CABRERA F. et coll.
Effets indésirables et interactions médicamenteuses des fluoroquinolones.
Lyon Pharmaceutique. 1989, 40, 4, 269 - 273.
10. CAMBAU E. et LECOMPTE T.
Les critères de choix d'une fluoroquinolone.
Med et Mal, inf. 1988 - 6/7 - 317 - 322.

11. CHANTOT J.F. and BRYSKIER A.
Antibacterial activity of ofloxacin and other 4-quinolone derivatives
in vitro and vivo comparison.
J. of antimicrobiol. Chemotherapy 1985 - 16 - 475 - 484.
12. CRUMPLIN G.C. et SMITH J.T.
Nalidixic acid : an antibacterial paradox.
Antimicrob. Agent chemother., 1975, 8, n°3, 251 - 261.
13. DAILLOUX M. et coll.
Détermination in vitro de la sensibilité des mycobactéries aux fluoro-
quinolones.
Path, Biol, 1989, 37, n°5, 346 - 349.
14. DEM D. Mme CISSE.
Activité antibactérienne comparée de deux céphalosporines de troisième
génération : cefotaxime, ceftriaxone et une céphalosporine de première
génération cefacetrile.
Thèse 1988 - 1989 - Bamako.
15. DIRK L. coll.
In vitro activity of ciprofloxacin compared with those of other
new fluorinated piperazinyl - substituted quinoline derivatives.
Antimicrob. Agents chemother ; Apr.1984, P. 548 - 521. Vol 25, n°4.
16. DUVAL J. et SOUSSY C.J.
Abrégé d'antibiothérapie.
3è édition Masson. Paris 1985.
17. Koch H.U. et coll.
Metabolism of pefloxacin in man.
International symposium on new quinolones. 17 - 16, 1986.
18. LARRY J. et coll.
Comparative in vitro activity of ciprofloxacin against
Campylobacter spp and other bacterial enteric pathogens.
Antimicrob. Agents chemother. Apr. 1984, 504 - 506, vol 25, n°4.
19. LEFEVRE J.C. et coll.
Activité in vitro de cinq nouvelles quinolones sur Gardnerella vaginalis.

Path, Biol, 1989, 37, n°5,, 394 - 396.

20. MILLERSHIP S.E. et coll.
The colonization of patients in an intensive treatment unit with Gram negatif flora : the significance of the oral route.
J. Hosp. inf, 1986, 7, 228 - 235.
21. PETER J.D, JEHL F. et DUPEYRON P.
Evaluation clinique de la ciprofloxacine intra - veineuse dans le traitement des infections nosocomiales.
Méd . et Mal, inf, 1988 - 12 - 902 à 906.
22. RAST G. GUIOMAR C. et BOISIVON A.
Activité antibactérienne comparée de six quinolones sur 143 souches d'Entérobactéries résistantes à l'acide nalidixique : péfloxacine, ofloxacine, norfloxacine, ciprofloxacine enoxacine, fleroxacine.
Méd. et Mal inf. 1989 - 19 - 3 - 138 à 142.
23. REYNAUD A.E. et coll.
Activité antibactérienne de 4 quinolones et de 4 autres agents antimicrobiens à l'égard de 426 souches de bactéries isolées d'urine.
Méd. et Mal, inf. 1988, T 18, N°4 Avril 208.
24. ROCHARD E. et coll.
Données actuelles concernant les fluoroquinolones.
Lyon pharmaceutique 1986, 37, 5, 239 - 247.
25. SAITO H. et coll.
Suceptibility of various mycobacteria to quinolones
International symposium on new quinolones 17 - 19, 1986.
26. Schortgen G. et coll.
L'acide nalidixique dans le traitement des infections sévères à germes Gram-négatifs, en réanimation et médecine d'urgence.
Expansion scientifique française, édit, Paris 1972, 321 - 352.
27. SOUSSY C.J.
Les quinolones.
Antibiogramme m.p.c. videom 1985. Courvalin P.,
Goldstein F, Philippa A., et Sirot J.

28. SOUSSY C.J. et coll.
Activité antibactérienne comparée de six quinolones.
Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur). 1977, 128 B, 19 - 33.
29. SOUSSY C.J. et coll.
Activité antibactérienne in vitro de deux nouvelles quinolones.
les A 56619 (difloxacin) et A 56620, comparaison avec péfloxacin,
ofloxacin et ciprofloxacin.
Path. biol, 1987, 35, n°5 bis, 759 - 767.
30. THIBAUT M., KOUMARE B., SOUSSY C.J., et DUVAL J.
Relations Structure- activité dans le groupe des quinolones :
Etude de l'activité antibactérienne de deux nouveaux composés.
Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur). 1981, 132 A, 267 - 281.
31. TOM Bergam.
Overview of quinolone pharmacokinetics.
International symposium on new quinolones. 17 - 19, 1986.
32. TRAORE M.
Contribution à l'étude de l'activité antibactérienne d'une nouvelle
fluoroquinolone : l'ofloxacin à propos de 234 souches bactériennes
isolées à Bamako.
Thèse Bamako. 1988 - 1989.
33. TRAORE S.A.
Evolution de la résistance, des bactéries aux antibiotiques au Mali
de 1980 à 1988.
Thèse Bamako. 1988-1989.
34. VEYSSIER P. et BRYSKIER A.
Agents antibactériens de synthèse : Quinolones.
E.M.C. Inf 2 , Paris, 1985, 8004 B¹⁰.
35. Wölff M.
Apport thérapeutique des nouvelles quinolones.
Mal, inf. R.P. 1987, 37, 21. Tome XXXVII, n°21.

NOM : DIALL

PRENOM : MAHMOUDOU GOURO

TITRE DE LA THESE : Activité antibactérienne comparée de trois quinolones (acide nalidixique, péfloxacine, ciprofloxacine) sur 423 souches bactériennes isolées au Mali.

VILLE DE SOUTENANCE : BAMAKO

PAYS D'ORIGINE : MALI

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali.

SECTEUR D'INTERET : Activité antibactérienne.

RESUME :

Ce travail a porté sur l'activité antibactérienne comparée de trois quinolones sur 423 souches bactériennes isolées au Mali. Les tests ont été effectués par la méthode de dilution en gélose.

La ciprofloxacine s'est montrée plus active avec des CMI très faibles, suivie de la péfloxacine, puis de loin de l'acide nalidixique.

L'acide nalidixique est inactif sur les cocci, en revanche, il est actif sur un bon nombre de bacilles Gram négatifs avec des CMI allant de 0,125 mg/l à plus de 128 mg/l. L'acide nalidixique en raison de sa forte élimination urinaire reste essentiellement dirigée contre les Entérobactéries urinaires.

Les fluoroquinolones au contraire ont une très bonne diffusion tissulaire et sont très actives sur la quasi-totalité des bacilles Gram négatifs, leur spectre est également étendu sur les cocci Gram positifs.

Mots - clés : Quinolones, Activité , Bactérie, Comparaison, Mali.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de Condisciples :

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

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

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

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

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

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