

REPUBLIQUE DU MALI  
UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

ANNEE

1989 — 1990

*ECOLE NATIONALE  
DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE DU MALI*

N° 20

*Etude des Phénotypes de Résistance  
aux Bêta - Lactamines, Aminosides, Macrolides  
et Quinolones de 644 Souches Bactériennes isolées  
au MALI*

THESE

Présentée et soutenue publiquement le \_\_\_\_\_  
devant l'École Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

**Par**

**MOUSSA GOURO DIALL**

*Pour l'obtention du Grade de Docteur  
en Pharmacie*

**DIPLOME D'ETAT**

**JURY :**

**PRESIDENT :** Professeur Mamadou Lamine TRAORE

**MEMBRES**

Docteur Flabou BOUGOUDOGO

Professeur Eric PICHARD

Directeur de Thèse : Professeur Bréhima KOUMARÉ

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 Bakary M CISSE Hama B TRAORE	Conseiller Technique Secrétaire Général Econome

D.E.R. DE CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGALES

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. Secourisme
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	Mne SY Afda 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 Infirmes
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 DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
12.	Docteur	Abdoulaye DIALLO	Anesthésique Réanimation
13.	Docteur	Sidi Yaya TOURE	Anesthésique 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 KANOUTE	Chimie Analytique

### 2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur	Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur	Amadou DIALLO	Biologie-Générale

### 3. DOCTEURS 3ème CYCLE

Professeur	Moussa HARAMA	Chimie Organique Minérale
Professeur	Massa SANOGO	Chimie Analytique
Professeur	Mme THIAM Aïssata 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 Kouréïssi 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	Boubaca DIALLO	Cardiologie
Docteur	Dapa Ali DIALLO	Hématologie-Médecine Int. Dermato. Léprologie

## D.E.R DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### 1. PROFESSEURS AGREGES

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

### 2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur	Boukassoum HAIDARA	Législ.Gest. Pharm.
Docteur	Elimane MARIKO	harmacodynamie
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

...../.....

DOC TEURS 3ème CYCLE

Professeur	Bouba DIARRA	Microbiologie
Professeur	Niamanto DIARRA	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	Modibo DIARRA	Diététique-Nutrition
Docteur	Boubacar KANTE	Pharmacie Galénique
Docteur	Alou KEITA	Pharmacie Galénique
Docteur	Souleymane GUINDO	Gestion
Docteur	Mme CISSE Aminata GAKO	Pharmacie Galénique
Monsieur	Check 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 BOUGODOGO	Microbiologie
Docteur	Mamadou A. CISSE	Urologie
Docteur	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	Alaine GERAULT	Biochimie
Docoteur	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 SOGOGANDJI	Pharmacodynamie
Professeur	Tchqke LEOPOLD	Pharmacie Chimique
Professeur	Ababacar FAYE	Pharmacodynamie

Je dedie ce travail :

A mes parents

Pour tous ce que vous m'aviez appris. Vos multiples actes de générosité à mon égard et de votre comportement social que louent tous ceux qui vous connaissent, me comblent de fierté.

Soyez assuré que mon silence n'est ni mécontentement ni indifférence. Bien au contraire vos gestes me reconfortent, d'autant plus que je ne suis ni dissimulé, ni changeant ni ingrat.

Donc ma sympathie pour vous, toujours vivante, est plus actuelle aujourd'hui que jamais.

Trouvez ici, une fois de plus l'expression de mon amour filial.

Gogo Aminata DIA que ton âme repose en paix  
Tante Oumou CISSE que ton âme repose en paix

A mes frères et soeurs  
A mes cousins et cousines

Pour exprimer toute mon affection fraternelle et fidèle attachement.

Que Dieu par essence et excellence resserre davantage nos liens fraternels

Mouma G. DIALLO que ton âme repose en paix

A mes oncles, tantes et grands parents

Votre tendresse, votre soutien morale et matériel ne m'ont jamais fait défaut.

C'est le moment pour moi de vous adresser mes vifs remerciements.

Au Docteur Hamidou TRAORE

C'est l'occasion pour moi de vous adressez mes vifs remerciements et ma profonde gratitude pour tous ceux que vous faites pour moi

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance

Au Docteur karim TOUNKARA et famille.

Pour vos conseils et aides apportés à la réalisation de cette thèse. Puisse cette thèse servir d'exemple aux jumeaux.

Soyez assuré de ma reconnaissance sincère.

Au Docteur Sèkouba BENGALY

Pour votre bonne compréhension et votre disponibilité permanente qui ont facilité la réalisation de cette thèse.

Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Diakaridia DIALLO

Pour ta sagesse et ta bonne compagnie

A Aïssa M. DIARRA

En témoignage d'amitié et pour te partager ce que j'aime.

A tous mes amis

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

A Awa BA,  
Sèriba BENGALY  
Mamadou B. COULIBALY  
Mahmoudou G. DIALL  
Dabatiè TANGARA  
Djènèba THERA  
Haba TRAORE  
Hawa SAMAKE  
Sira SIMAGA

En témoignage du temps passé ensemble dans la cordialité.

A tous le personnel du Laboratoire de bactériologie pour votre franche collaboration et votre sympathie à mon égard.

Au professeur Sambou SOUMARE Directeur général de l'E.N.M.P

Au professeur Alou BA

A tout le corps professoral de l'E.N.M.P.

A tout le personnel de la Direction , du secrétariat et de la bibliothèque de l'E.N.M.P.

A tous les étudiants de l'E.N.M.P.

Et à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à ma formation à quelque niveau que ce soit .

J'adresse mes vifs remerciements

A Madame DIAKITE Sali  
Mademoiselle Augustine DIAKITE  
kader FANE  
Madame MAIGA FANTA COULIBALY  
Madame COULIBALY Ramatou TOGOLA

C'est le moment pour moi de vous féliciter



## REMERCIEMENTS

A nos maîtres et juges

- Au Président de notre jury: Professeur Mamadou Lamine TRAORE  
Chef de D.E.R. de Chirurgie générale Spécialiste de Médecine légale, Médecin chef du service de chirurgie "C" de l'Hôpital de Point "G".  
Vos qualités professionnelles, votre simplicité ont suscité en nous, admiration et confiance.  
Vous demeurez pour nous un maître admiré et exemplaire.  
Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites, en acceptant la présidence de ce jury malgré vos multiples occupations.  
Veuillez trouver ici l'assurance de notre profonde reconnaissance et de nos sentiments respectueux.

- A notre maître de thèse: Professeur Bréhima Koumaré

nous apprécions à sa juste valeur votre qualité d'excellent formateur en Bactériologie, votre amour du travail bien fait lors de notre passage dans le laboratoire de Bactériologie de l'INRSP.

Nous gardons de vous un souvenir inoubliable: l'image d'un pédagogue modèle.

Veuillez accepter notre reconnaissance

- Au Docteur Flabou Bougoudogo

Votre grande expérience, votre connaissance étendue en Bactériologie font de vous un personnage respecté.  
Soyez assuré de nos sentiments les plus distingués.

- Au Dr E. Pichart:

Votre enthousiasme, votre compétence dans le travail forçent notre admiration et notre respect.

Trouvez ici l'expression de notre grand respect.

## S O M M A I R E

INTRODUCTION.....	1
I. STRUCTURES ET MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES .....	3
1. les $\beta$ -lactamines .....	4
2. Les aminosides .....	12
3. Les macrolides et apparentés .....	17
4. Les quinolones .....	21
II. MECANISME DE RESISTANCE DES BACTERIS AUX ANTIBIOTIQUES .....	25
1. Mécanisme de résistance aux $\beta$ -lactamines ....	27
2. Mécanisme de résistance aux aminosides .....	29
3. Mécanisme de résistance aux macrolides et apparentés .....	34
4. Mécanisme de résistance aux quinolones .....	34
III. PHENOTYPE DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES .....	36
1. Phénotype de résistance de E.colis aux antibiotiques .....	37
2. Phénotype de résistance de S.aureus aux antibiotiques .....	42
3. Phénotype de résistance des streptocoques aux macrolides et apparentés .....	45
IV. MATERIEL ET METHODE.....	46
A - Matériel.....	47
1. Souches bactériennes .....	47
2. Disques d'antibiotiques.....	47
3. Milieux de culture .....	47
4. Kit d'agglutination .....	47
B - Méthode .....	47
1. Identification des souches bactériennes ...	47
2. Antibiogramme .....	47
3. Serogroupage des streptocoques .....	48
V. RESULTATS ET INTERPRETATIONS .....	49
1. Sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques .....	50
2. Phénotypes de résistance retrouvés à Bamako .....	75
VI. DISCUSSION .....	85
VII. CONCLUSION .....	93
BIBLIOGRAPHIE .....	96

## SIGLES ET ABREVIATIONS

I.N.R.S.P.	:	Institut National de Recherche en Santé Publique
mg l	:	Milligramme par litre
SB	:	Streptogramine B
<b>β</b> -lactamine:		Bêta-lactamine
MLS	:	Macrolides, Lincosanides et streptogramines
S	:	Sensibilité
I	:	Intermédiaire
R	:	Résistance
%	:	Pourcentage
CMI	:	Concentration minimale inhibitrice

INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des substances d'origine biologique ou synthétique possédant une activité inhibitrice ou lytique sur les microorganismes (16).

En effet, depuis leur introduction successive en thérapeutique, la sensibilité des bactéries a beaucoup évolué de telle sorte que le nombre de souches résistantes des différentes espèces bactériennes est actuellement important; ce qui justifie qu'une bonne connaissance des phénomènes de résistance naturelle et acquise pour le choix judicieux d'un traitement efficace des infections bactériennes.

Par définition la résistance d'une souche bactérienne à un antibiotique, est un caractère qui confère à la souche la capacité de cultiver en présence d'une concentration élevée ou inhabituelle d'antibiotique (1).

Cette capacité est liée le plus souvent à un ou plusieurs mécanismes biochimiques, impliquant l'étude des interactions entre l'antibiotique et les voies métaboliques de la bactérie.

La détermination du comportement ou phénotype de résistance de chaque souche vis à vis de plusieurs antibiotiques considérés simultanément, permet d'identifier le ou les facteurs de résistance impliqués. Ces facteurs peuvent être :

- naturels c'est à dire caractéristiques d'une espèce et donc présents chez toutes les souches sauvages de cette espèce ou
- acquis c'est à dire présents chez certaines souches ayant subi une modification génétique (mutation ou acquisition de plasmide) et sont donc responsables de l'apparition de la résistance aux antibiotiques. D'où, il convient de distinguer pour chaque espèce d'une part le phénotype sauvage ou sensible déterminé par le mécanisme naturel de résistance et d'autre part les phénotypes de résistance déterminés par les mécanismes acquis de résistance.

L'étude de phénotype de résistance d'une souche bactérienne est faite grâce à l'antibiogramme standard (méthode de disques).

La résistance acquise des bactéries aux antibiotiques est un phénomène en évolution, lourd de conséquences, lorsque de telles souches sont responsables d'infections sévères.

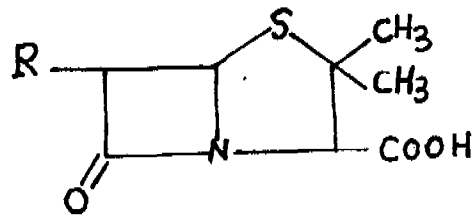
Face à cette situation, nous avons voulu étudier dans le service de bactériologie de l'I.N.R.S.P. l'activité des pénicillines (ampicilline et ticarcilline), des céphalosporines de première et troisième générations (céfalotine, céfotaxime, ceftazidime et ceftriaxone), des aminosides (tobramycine, kanamycine, gentamicine, amikacine, streptomycine et nêtilmicine) et des quinolones (acide nalidixique, norfloxacin, ofloxacin et péfloxacin) chez E.coli ; celle des aminosides précités plus la sisomicine et des macrolides et apparentés (érythromycine, oléandomycine, spiramycine, la lincomycine et pristinamycine ou virginamycine) chez les S. aureus et enfin celle des macrolides et apparentés précités chez les streptocoques, afin de déterminer les phénotypes de résistance de nos souches ; la connaissance de ces phénotypes permet de guider le choix des antibiotiques pour le traitement des infections dans notre pays.

I-STRUCTURES ET MODES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

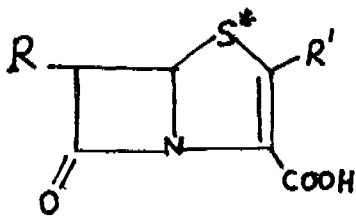
1.- Les bêta-lactamines (19)

a)- Structures

Les bêta-lactamines sont ainsi appelées parce que leur molécule comporte un cycle bêta-lactame. On peut distinguer quatre groupes

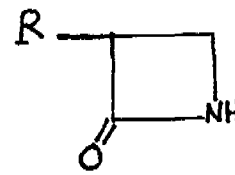
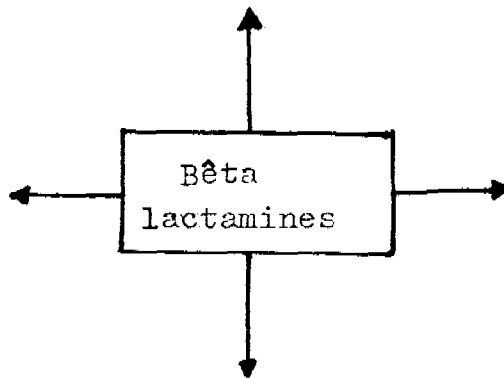


Pénicillines

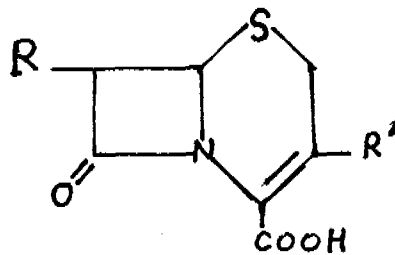


Penèmes

(\* C Carbapenèmes

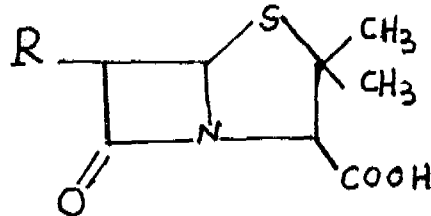


Monobactam



Céphalosporines

### a.1.- Les pénicillines



La pénicilline G ou benzyl pénicilline fut la première découverte en 1928 par Fleming et introduite en thérapeutique en 1941 après les travaux de Florey et Chain.

Les pénicillines ont en commun un noyau, l'acide 6 amino pénicillanique constitué par l'accolement de deux cycles qui sont :

- un cycle bêta-lactame
- et un cycle thiazolidine.

Suivant le radical R on obtient les différentes pénicillines. Actuellement on classe tous ces produits en quatre groupes.

#### a.1.1.- Le groupe de la pénicilline G

Il comprend la pénicilline G et tous ses sels et esters et les pénicillines actives per os (les phénoxy-pénicillines). Les pénicillines de ce groupe ont un spectre limité, excluant la

plupart des bacilles Gram négatif. En outre elles sont détruites par les bêta-lactamases et sont donc sans action sur les bactéries sécrétant ces enzymes en particulier les staphylocoques producteurs de pénicillinase.

#### a.1.2.- Le groupe de la méticilline

Ces pénicillines ont un spectre identique à celui des précédentes, mais ces produits ont l'avantage de ne pas être détruits par la pénicillinase du staphylocoque.

#### a.1.3.- Le groupe des pénicillines à large spectre

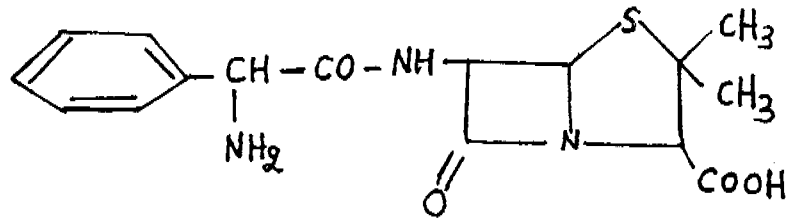
Ces produits ont un spectre élargi vers les bacilles Gram négatif, malheureusement ils sont détruits par les pénicillinases des bacilles Gram négatif et celles du staphylocoque.

Les principaux produits sont l'ampicilline et dérivés, et la carbénicilline et dérivés ou analogues telle que la ticarcilline.



### Ampicilline

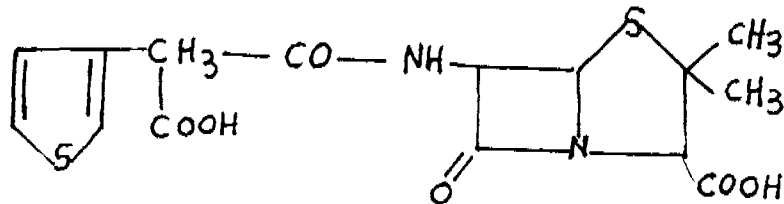
C'est l' amino-benzyl pénicilline



L'ampicilline peut être administrée per os.

### Ticarcilline

C'est une carboxypénicilline



C'est une pénicilline hémi-synthétique. Comme l'ampicilline, la ticarcilline a un spectre d'activité élargi aux bacilles Gram négatif, en plus elle est active sur le bacille pyocyanique et sur certaines souches productrices de céphalorinases.

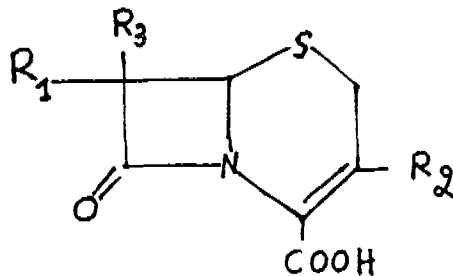
#### a.1.4.- Le groupe des amidino-pénicillines

Ce sont des dérivés de l'acide 6 bêta amidino-pénicillanique, actifs uniquement sur les bacilles Gram négatif à l'exception du bacille pyocyanique.

## a.2.- Les céphalosporines

Les produits de ce groupe utilisés en thérapeutique sont des dérivés sémi-synthétiques de la céphalosporine C, antibiotique naturel produit par Cephalosporium acremonium isolé d'une eau d'égout, en Sardaigne en 1945.

Du point de vue structure chimique, les céphalosporines (Cephems) ont un noyau commun : l'acide 7 amino-céphalosporanique, formé d'un cycle bêta-lactame associé à un cycle dihydrothiazine. Par contre dans le cas des "oxa-céphalosporines" un atome d'oxygène remplace un atome de soufre (cycle oxacephem). Par ailleurs quelques uns sont caractérisés par la présence d'un radical - o - CH<sub>3</sub> en position 7, il s'agit de 7 α méthoxycéphalosporine ou encore "céphamycines".



Selon les substituants au niveau des différents radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> ou R<sub>3</sub>, on obtient les différents produits.

Actuellement on divise les céphalosporines en trois catégories :

### a.2.1.- Les céphalosporines de la première génération

Du point de vue spectre, ces produits cumulent les avantages des pénicillines du groupe de la méticilline et des pénicillines à large spectre.

Ils résistent à la pénicillinase du staphylocoque, mais ils peuvent être détruits par les céphalosporinases.

Ils ne sont pas actifs sur le bacille pyocyanique.

Ce sous groupe comporte dix dérivés commercialisés en France, qui sont :

Céfalotine	!	
Céfaceprile	!	
Céfapirine	!	inactifs par voie buccale
Céfaloridine	!	
Cefazotine	!	

les trois premiers produits possèdent un groupement acetoxy-méthyl sur le cycle dihydrothiazine

Cefradine	!	
Cefalixine	!	
Cefadroxil	!	actifs par voie buccale
Cefaclor	!	
Cefatrizine	!	

a.2.2.- Les céphalosporines de la deuxième génération

Ces produits se distinguent des céphalosporines de la première génération par une résistance accrue vis-à-vis des céphalosporinases, et un léger gain d'activité sur les souches sensibles.

Ces produits sont céfamandole, céfuroxime auxquelles on rattache la céfoxitine dérivée de la céphamycine C.

a.2.3.- Les céphalosporines de la troisième génération

Ces produits accentuent les avantages des précédents : une meilleure activité sur les souches sensibles et la rareté des souches résistantes. Ils ont une certaine activité sur le bacille pyocyanique, surtout la cefoperazone et la ceftazidime. La cefsulodine est active sur le bacille pyocyanique, mais inactive sur les autres bacilles Gram négatifs.

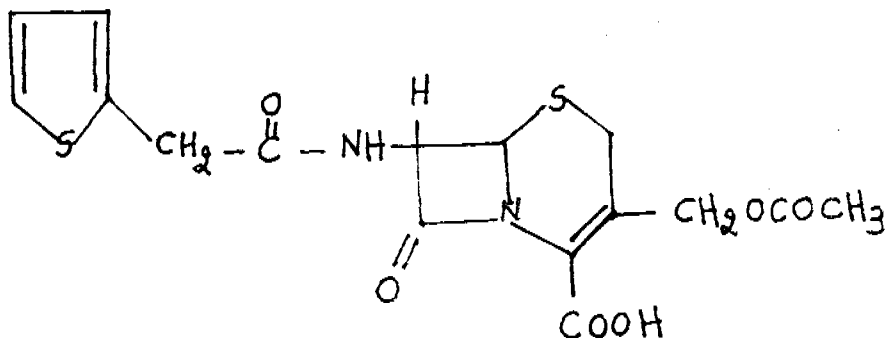
Les céphalosporines les plus anciennes sont plus actives contre les staphylocoques que les céphalosporines nouvelles.

Les principaux sont :

Céfotaxime, ceftriaxone, céfoperazone, moxalactam, ceftazidime, céfotetan, cefmenoxime, ceftizoxime, céfotiam et cefsulodine.

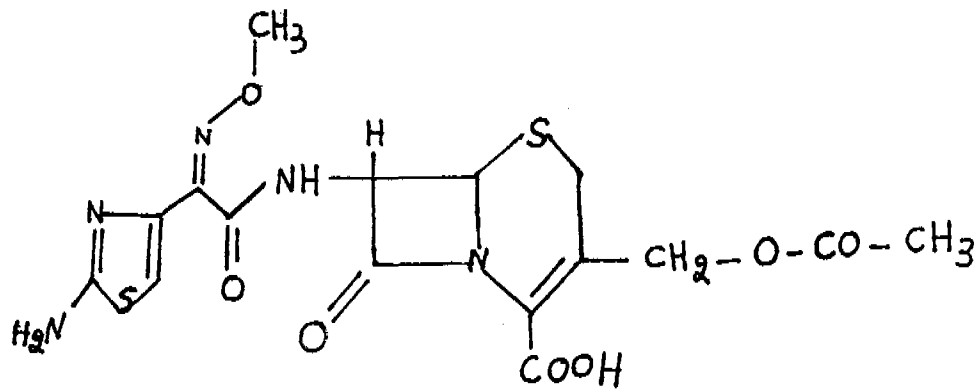
Structure de quelques céphalosporines :

Céphalosporines de la 1ere génération

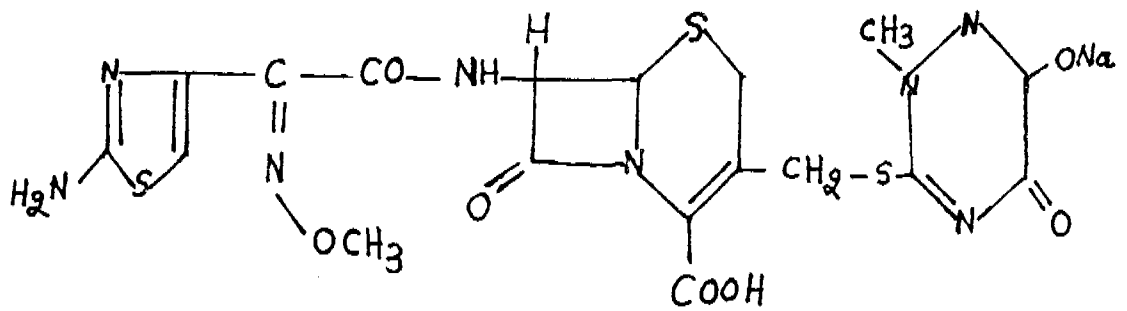


Céfalotine

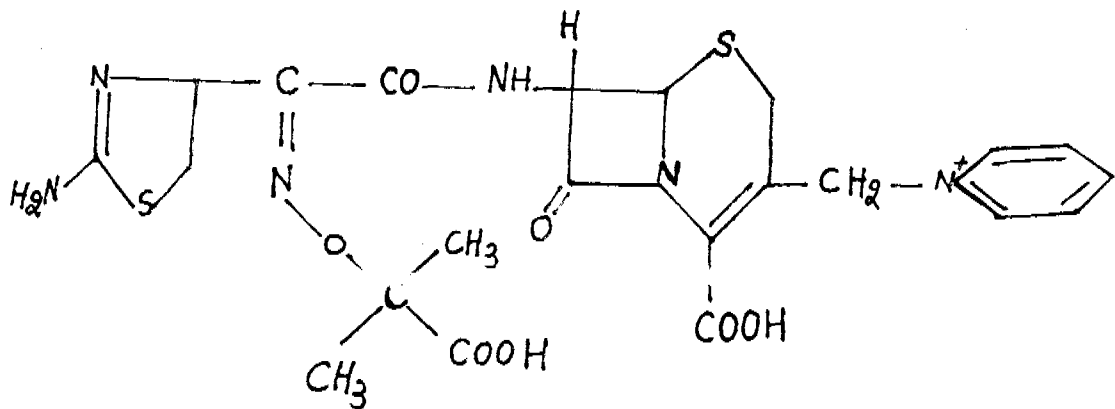
Céphalosporines de la 3e génération



Céfotaxime



Ceftriaxone

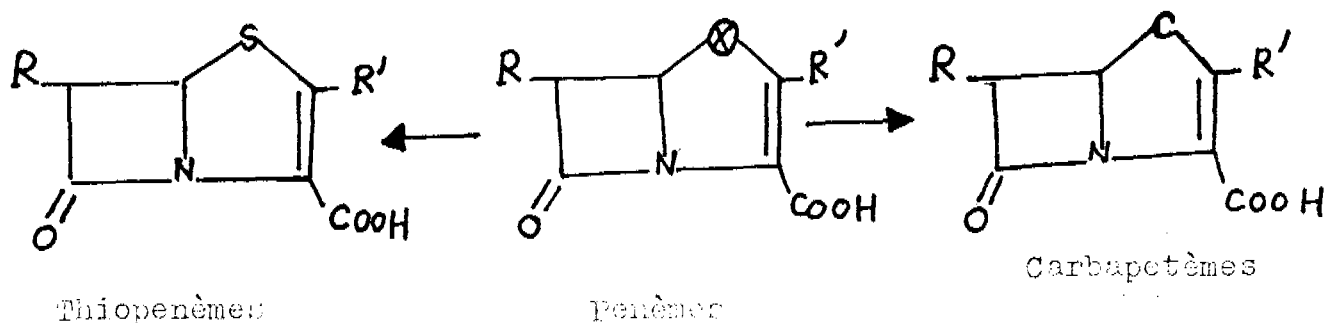


Ceftazidime

### a.3.- Les penèmes

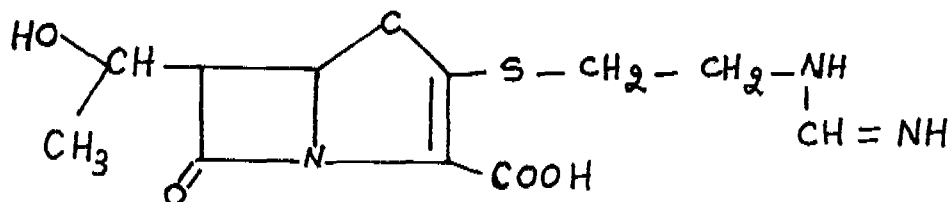
Ces produits sont caractérisés par la présence d'une double liaison dans le cycle pentagonal accolé au noyau bêta-lactame, entre les carbones 2 et 3.

Dans ce groupe on distingue les thiopenèmes et les carbapenèmes.



### Imipenème

La N-formimidoyl-thiénamycine ou imipenème est un dérivé semi-synthétique chimiquement stable.



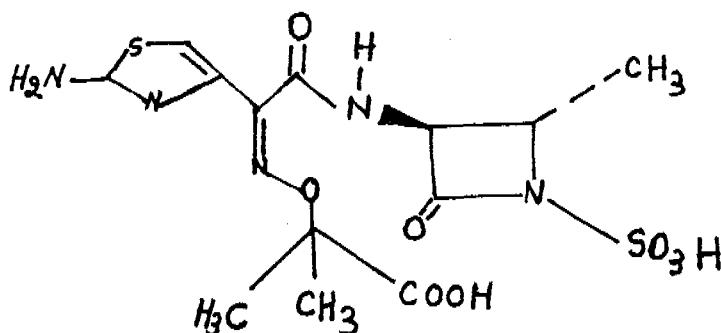
Ce produit a un spectre large et présente une grande stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases.

### a.4.- Les monobactams

Un cycle azétidinone seul constitue le groupe des monobactams, encore appelés bêta-lactamines monocycliques.

### Azthréonam

C'est une substance synthétique, possédant un radical aminothiazole-oxime en position 3 et un méthyl en 4.



L'azthréonam possède sur les bacilles Gram négatif une activité comparable à celle des céphalosporines de troisième génération, notamment en raison de sa bonne stabilité vis-à-vis des bêta-lactamases. Son activité s'étend aussi au bacille pyocyanique.

#### a.5.- Autres bêta-lactamines

Il s'agit des inhibiteurs des bêta-lactamases, deux produits forment ce groupe :

- l'acide clavulanique utilisé en association avec l'amoxicilline et avec la ticarcilline et
- Le sulbactan qui est encore à l'étude.

#### b.- Mode d'action des bêta-lactamines

Ils agissent par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne particulièrement celle du peptidoglycane.

Ce processus n'intervient qu'au cours de la croissance bactérienne. En effet les bêta-lactamines se fixent sur certains enzymes appelés PBP (Penicillin Binding Proteins) impliqués dans la synthèse de la mureïne, d'où le blocage de l'activité de ces enzymes suivi de l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.

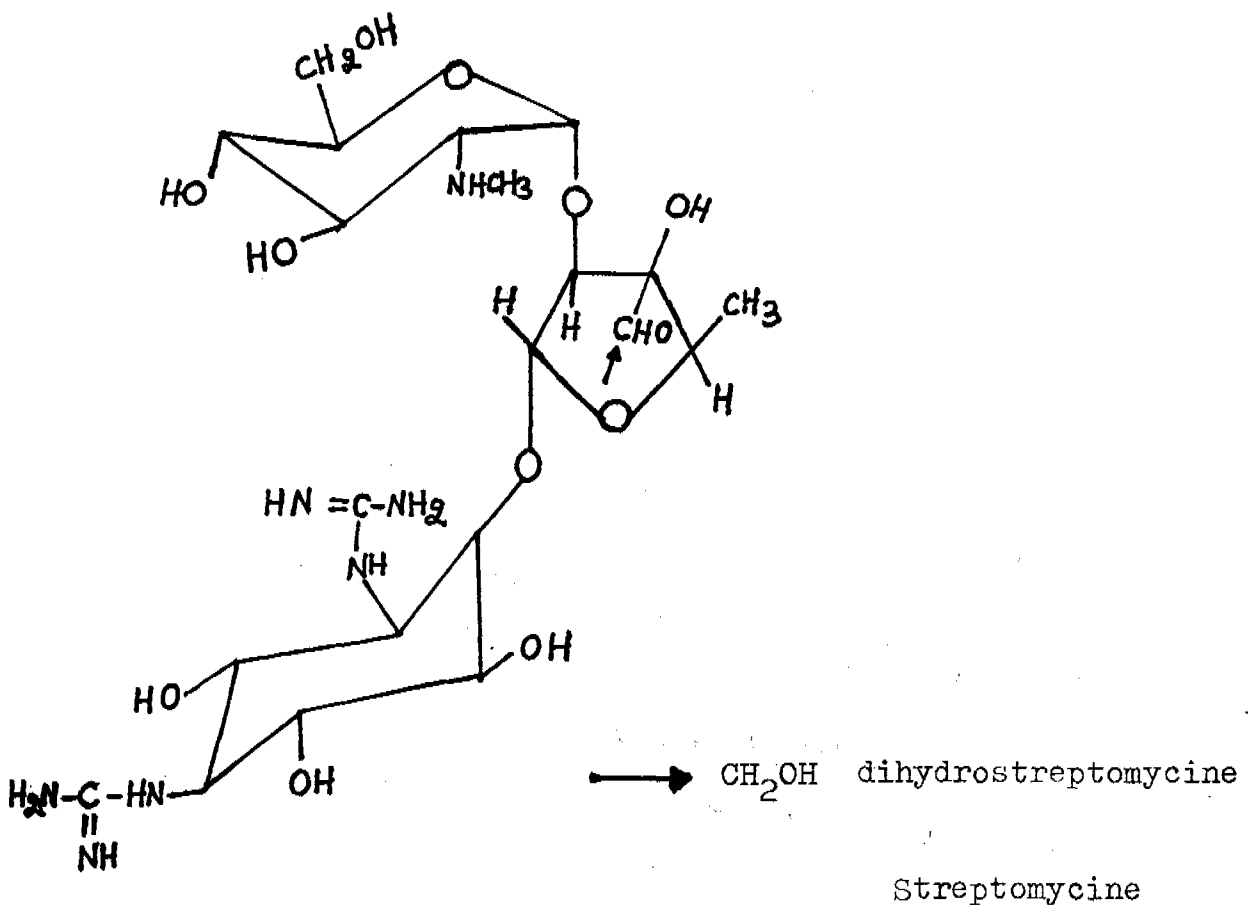
## 2.- Les aminosides

### a.- Structure

La streptomycine, premier antibiotique de ce groupe fut isolée d'une souche de Streptomyces griseus en 1941 par Waksman et Coll.

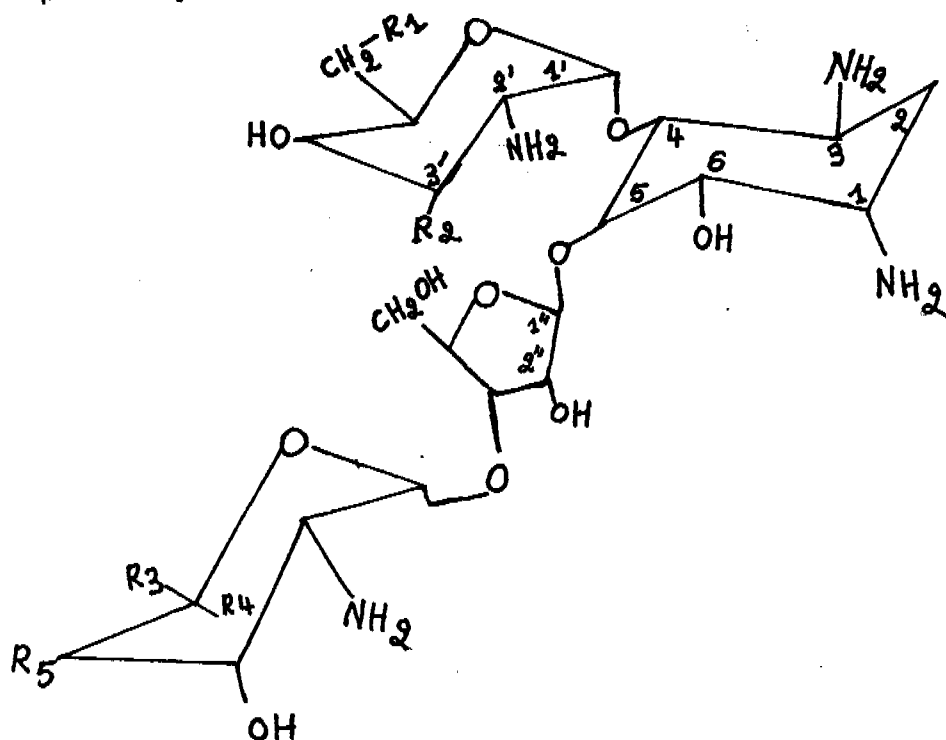
Ces antibiotiques du point de vue structure chimique renferment des sucres et surtout des sucres aminés d'où le nom aminoside ou encore aminoglycoside. Ainsi on distingue :

- les aminosides dont la molécule ne comporte pas le cycle désoxystreptamine c'est-à-dire la streptomycine et la dihydrostreptomycine. A celles-ci on rattache la spectinomycine.



- Les aminosides qui comportent ce cycle

\* Les bisubstitués en 4 - 5 (Néomycine, lividomycine et paromomycine).

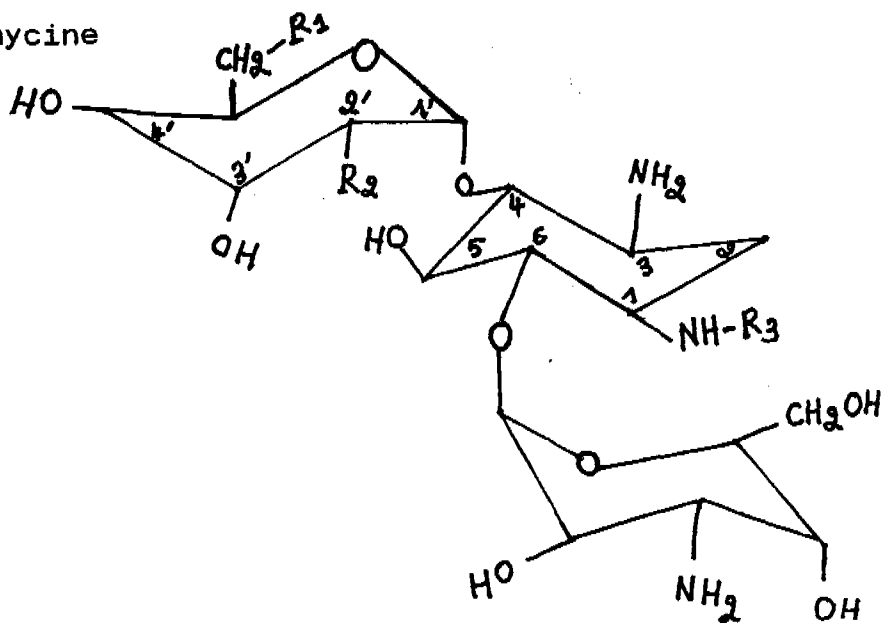


	! R1	! R2	! R3	! R4	! R5	!
Néomycine	!NH <sub>2</sub>	! OH	!-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> !	H	! OH	!
Paromomycine	! OH	! OH	!-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> !	H	! OH	!
Lividomycine	! OH	! H	! H	!-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> !	H	!



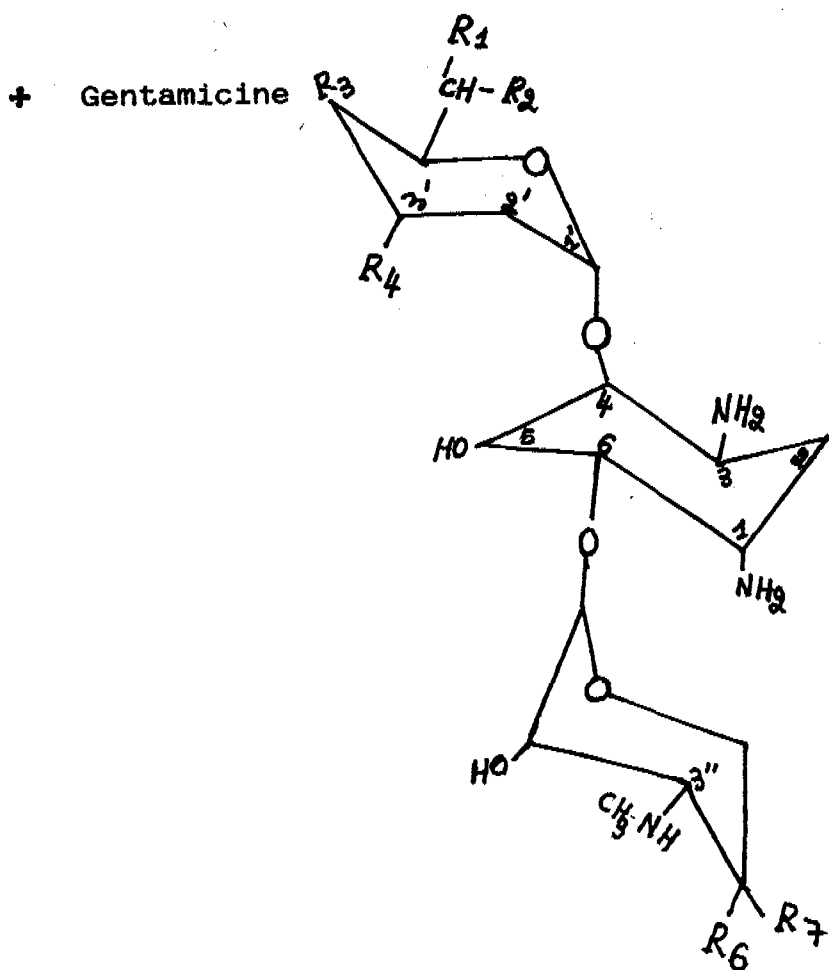
\* Les bisubstitués en 4 - 6

+ Kanamycine



	! R1	! R2	! R3	!
Kanamycine (A)	! NH2	! OH	! H	!
Kanamycine (B)	! NNH2	! NH2	! H	!
Kanamycine (C)	! OH	! NH2	! H	!
Amikacine	! NH2	! OH	! -CO-CHOH-CH2-CH2-NH2!	

La tobramycine est la 3' désoxykanamycine B  
 la dibékacine est la 3' - 4' didéoxykanamycine B



	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
Gentamicine A	H	OH	OH	OH	NH <sub>2</sub>	H	CH
Gentamicine B	H	NH <sub>2</sub>	OH	OH	OH	OH	CH <sub>3</sub>
Gentamicine C1a	H	NH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
Gentamicine C2	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
Gentamicine C1	CH <sub>3</sub>	NH-CH <sub>3</sub>	H	H	NH <sub>2</sub>	OH	CH <sub>3</sub>

La sisomicine est la 4' - 5' dihydrogentamicine C1a  
 La netilmicine est la 4' - 5' dihydrogentamicine C1

**b.- Mode d'action des aminosides (53)**

Les aminosides sont des inhibiteurs bactéricides de la synthèse des protéines.

Dans la synthèse protéique *in vivo*, l'effet de la streptomycine s'observe à différents niveaux, tout d'abord sur l'inhibition de la formation du complexe d'initiation et son instabilité : la fixation de la streptomycine au ribosome 30 S empêcherait celle des facteurs d'initiation, et des facteurs de dissociation des particules 70 S en 30 S et 50 S ; de plus, il y aurait inhibition de la translation au niveau des complexes formés malgré tout, stimulation de l'activité du facteur de translation G, inhibition de la terminaison et du relâchement des ribosomes du ARNm.

La liaison de la streptomycine au ribosome conduit à des erreurs de reconnaissance codon-anticodon et la formation de fausses protéines. Ces changements de conformation perturberaient aussi les processus d'inactivation et de réactivation des ribosomes.

La liaison de la streptomycine se fait aussi par l'intermédiaire des protéines S3 et S5.

Les ribosomes qui s'accumulent dans les cellules traitées sont particulièrement stables, et deviennent incapables de se lier avec de nouveau ARNm. Cette incapacité de réinitiation serait l'élément essentiel dans l'effet de la streptomycine.

Les autres aminosides agissent aussi par inhibition de la synthèse protéique de manière bactéricide, avec une accumulation de ribosomes de 70S non fonctionnels pour la néomycine et la kanamycine.

La gentamicine provoque le plus d'erreurs de lecture.

La spectinomycine se lie au ribosome 30S d'une manière réversible et inhiberait le processus de translocation.

L'atteinte des ribosomes par les aminosides, suppose le passage des enveloppes cellulaires nécessitant un apport d'énergie.

### 3.- Les macrolides et apparentés (19)

#### a.- Structure

Les macrolides et antibiotiques apparentés se divisent en trois groupes (les macrolides vrais, les lincosanides et les streptogramines ou synergistines). Ces groupes d'antibiotiques se rapprochent dans leurs propriétés, leur spectre et leur mode d'action, par contre ils sont de structure chimique différente.

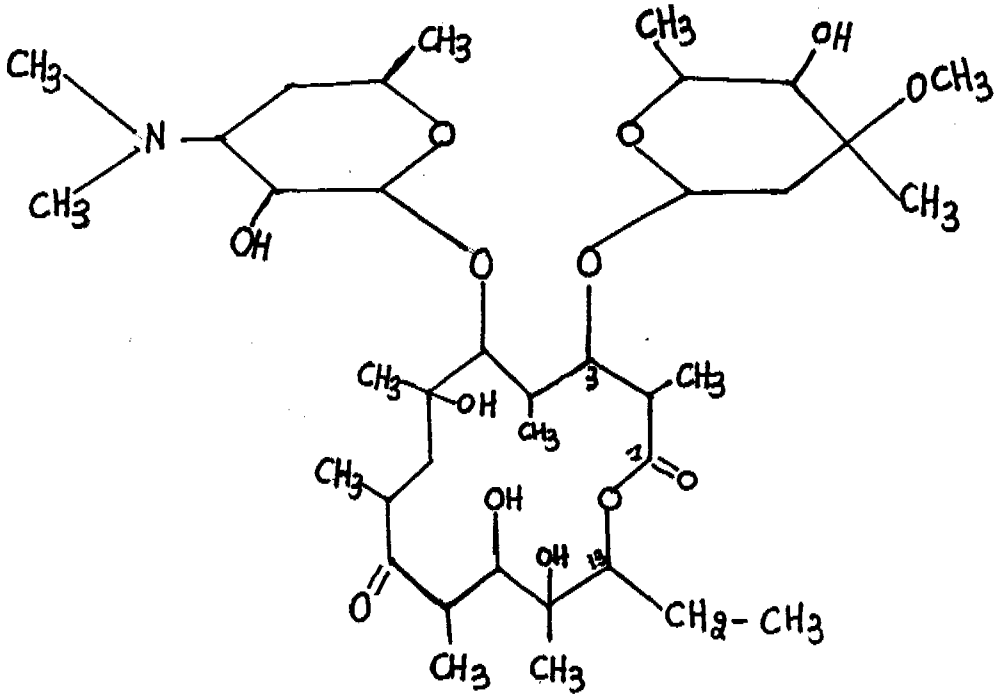
#### a.1.- Les macrolides vrais

Du point de vue structure chimique, les macrolides ont un grand cycle lactone auquel sont liés un ou plusieurs sucres aminés ou non. Le cycle et les sucres varient d'un macrolide à un autre.

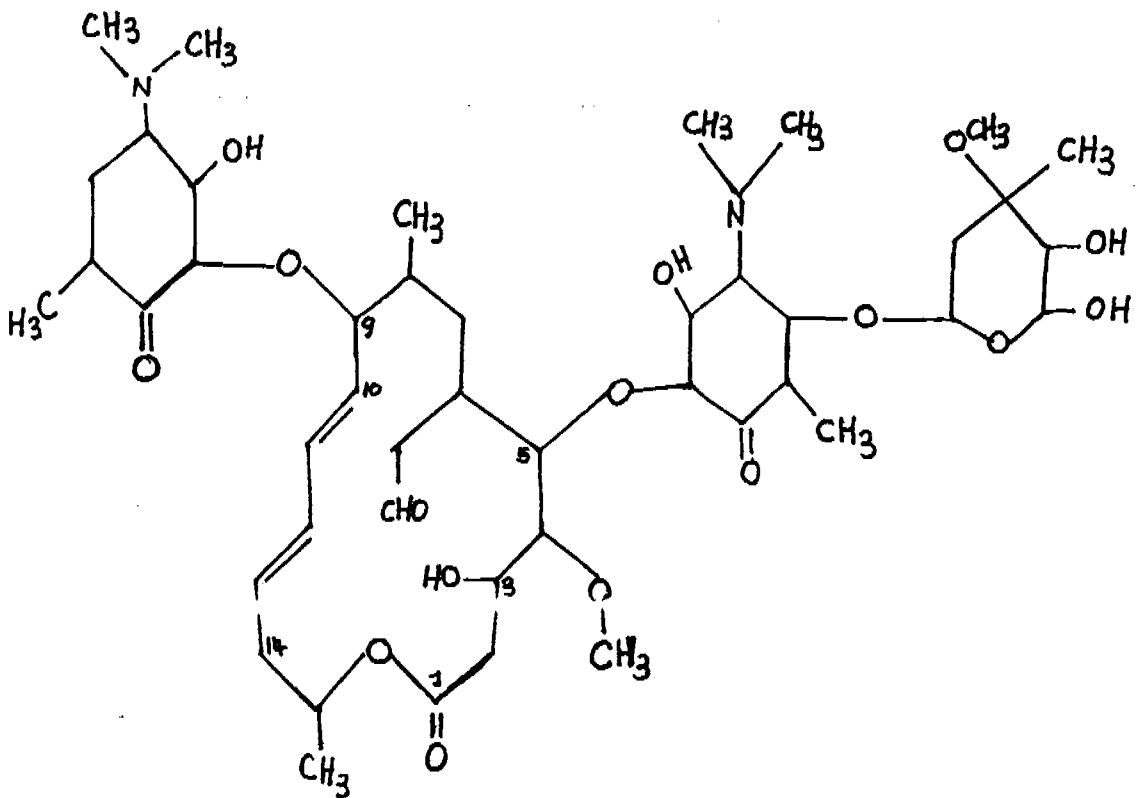
Les principaux macrolides sont :

- l'érythromycine isolée de Streptomyces erythreus en 1952.
- L'oléandomycine isolée de Streptomyces antibioticus en 1954.
- La spiramycine isolée de Streptomyces ambofaciens en 1954.
- La josamycine isolée de Streptomyces narbonensis variété josamyceticus en 1967.
- La midécamycine isolée de Streptomyces mycarofaciens en 1971.

Les deux premiers ont un cycle lactonique à quatorze atomes par contre les trois derniers antibiotiques ont un cycle lactonique à seize atomes.



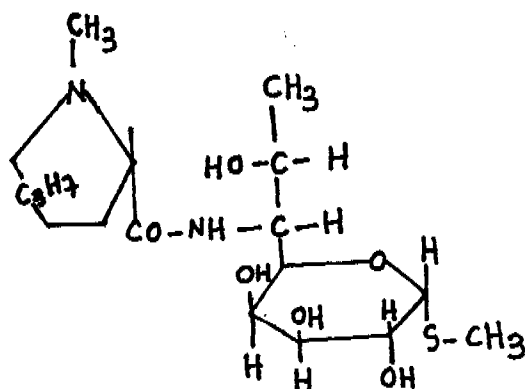
Erythromycine



Spiramycine

**a.2.- Les lincosanides**

Il s'agit de la lincomycine et son dérivé la 7-chloro-7-déoxylincomycine.



La clindamycine dérivée semi-synthétique de la lincomycine est obtenue par substitution d'un chlore (cl) à un radical OH en C7.

**a.3.- Les streptogramines ou synergistines ou peptolides**

Le premier antibiotique de ce groupe fut isolé en 1952 d'une culture de Streptomyces graminofaciens. Depuis, d'autres antibiotiques voisins ont été isolés à leur tour dont la virginiamycine et la pristinamycine qui sont les produits les plus utilisés.

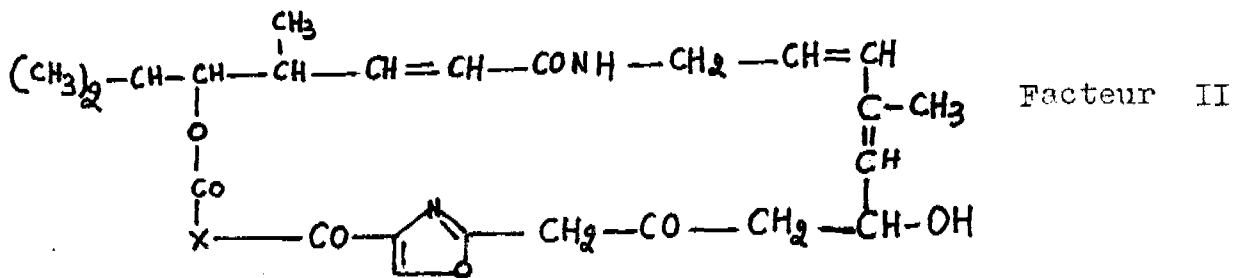
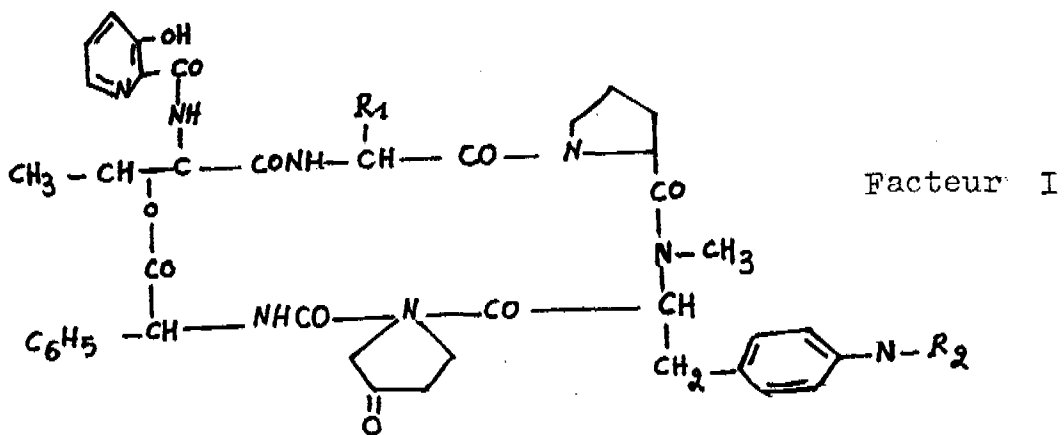
Ces antibiotiques sont constitués d'au moins deux composés dont la nature et les propriétés sont d'un antibiotique à l'autre étroitement apparentés et que l'on peut classer en deux groupes AMII et SBI (selon les antibiotiques les deux facteurs sont tour à tour désignés par les lettres A, B, M et S ou les chiffres I et II).

Antibiotiques	Groupe AM II	Groupe SB I
Streptogramine	Streptogramine A	Streptogramine B
Virginiamycine	Virginiamycine M	Virginiamycine S
Pristinamycine	Pristinamycine II	Pristinamycine I

Les antibiotiques du groupe AM II sont des lactones macrocycliques ayant quelques analogies avec les macrolides ; ceux du groupe SBI sont des polypeptides cycliques ayant des fonctions lactones.

Le mélange selon les proportions définies des constituants des deux facteurs donne une activité bacteriostatique et bactericide synergique, c'est à dire supérieure à celle de chacun

Pristinamycine



- |      |                   |                                |                   |                  |     |       |
|------|-------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|-----|-------|
| IA : | -R <sub>1</sub> : | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -R <sub>2</sub> : | -CH <sub>3</sub> | IIA | -X- = |
| IB : | -R <sub>1</sub> : | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | R <sub>2</sub> =  | -H               |     |       |
| IC : | -R <sub>1</sub> : | -CH <sub>3</sub>               | R <sub>2</sub> =  | -CH <sub>3</sub> | IIB | -X- = |

des constituants.

#### b- Mode d'action des macrolides et antibiotiques apparentés (19)

Tous ces antibiotiques sont des inhibiteurs de la synthèse protéique au niveau de la fraction 50 S du ribosome.

Les macrolides se fixent au niveau de la fraction 50 S du ribosome, d'où probablement leur action est d'empêcher la translocation du t-ARM du site accepteur au site donateur.

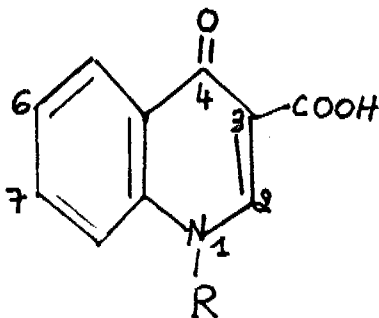
Quand aux lincosamides, en se fixant au niveau de la fraction 50 S du ribosome, vont agir surtout en inhibant la formation des liaisons peptidiques.

Pour les synergistines, les antibiotiques du groupe AM II ont un mécanisme d'action identique à celui des lincosamides. L'action isolée des antibiotiques du groupe SBI est encore moins précisée. Il semble que ces facteurs aient surtout pour effet de potentialiser l'action du facteur AM II qui paraît être l'élément essentiel.

#### 4- Les quinolones

##### a- Structure

La famille des quinolones regroupe divers agents antibactériens de synthèse dérivés de l'acide alkyl - 1 - OXO - 4 dihydro -1-4 quinoléine - 3 - carboxylique (50).



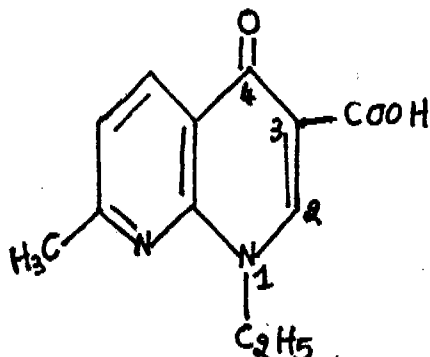
On distingue deux groupes de quinolones définis par leur activité antibactérienne et par leurs propriétés pharmacocinétiques.

##### a-1 Les quinolones de première génération

Ce sont essentiellement l'acide nalidixique, l'acide oxolonique l'acide pipémidique.



Acide nalidixique



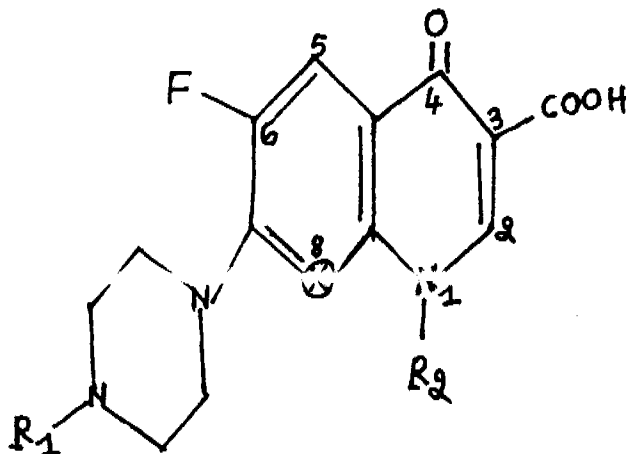
En raison de leur activité vis à vis des enterobacteries et de leur taux urinaire élevé, les quinolones de première génération sont des antibiotiques utilisés essentiellement dans le traitement des infections urinaires.

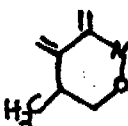



a-2 Les quinolones de la deuxième génération ou encore fluoroquinolones

On distingue :

- Les fluoroquinolones pipéraziniques, qui se caractérisent par la présence :
- \* d'un groupement pipérazinyl en 7
- \* et d'un atome de fluor en 6.

Le substituant en 1 d'une part et le substituant en para du groupement pipérazinyl en 7 d'autre part varient d'un produit à l'autre.



Produits	Code international	R1	R2	Nom de la chaîne	X
Ofloxacin	DL 8280	CH3		Oxazine	CH
	RU 43 280				
Pefloxacin	RB 1589	CH3	- C2H5	ethyl	CH
Norfloxacin	AM 715	H	- C2H5	ethyl	CH
	MK 0366				
Ciprofloxacin	Bay 09867	H		Cyclopropyl	CH
Amifloxacin	WIN49375	CH3	-NH-CH3	Methyl-amino	CH
	AM 833	CH3	- C2H4F	Fluoro-ethyl	CH
Enoxacin	AT 2266	CH3	- C2H5	ethyl	N
	CI 919				
	RB 1620				
	A 56619	CH3		Fluoro-phényl	CH
	A 56620	H			
	A 57132	H		Fluoro-phényl	N

- Et les fluoroquinolones pyrroliques qui sont moins importantes que les premières.

Les fluoroquinolones font bénéficier à cette famille un élargissement du spectre, une meilleure activité antibactérienne et une amélioration des paramètres pharmacocinétiques.

De telles propriétés sont en faveur d'un élargissement des indications des quinolones, comme par exemple l'emploi de la pefloxacin dans les infections systémiques.

#### b.- Mode d'action des quinolones

Le mode d'action des quinolones n'est pas complètement élucidé. Cependant, plusieurs mécanismes (3 ; 8 ; 12 ; 43 ; 54) sont en faveur de la capacité qu'ont ces molécules de traverser la paroi bactérienne et d'inhiber la synthèse de l'ADN.

Ce processus intervient essentiellement lors de la phase de réplication de l'ADN bactérien, et serait lié à l'inhibition de l'ADN gyrase ou topoisomérase, dont le rôle est de maintenir la conformation de l'ADN bactérien (43).

Ces antibiotiques se fixent sur l'ADN gyrase au niveau de la sous-unité A.

Le mécanisme le plus étudié, bien qu'incomplètement compris est l'inhibition de l'ADN gyrase ou topoisomérase II et II' d'Escherichia coli (8).

Aux concentrations élevées, les quinolones peuvent aussi inhiber la synthèse de l'ARN et des protéines ce qui a pour effet de diminuer leur activité bactéricide (12).

II.- MECANISMES DE RESISTANCE DES BACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES

Il est de constatation courante dans les laboratoires de bactériologie clinique que de très nombreuses souches bactériennes ne se comportent pas à l'égard des antibiotiques conformément à ce que le spectre d'activité de chacun de ces produits permettrait de supposer. En effet depuis l'introduction successive en thérapeutique des différents antibiotiques, la sensibilité des bactéries à ces drogues a beaucoup évolué, de sorte que le pourcentage de souches résistantes dans les différentes espèces pathogènes est actuellement important.

C'est dire qu'à côté de la résistance naturelle, existe une résistance acquise. Par définition une souche est résistante à un antibiotique, lorsqu'une modification de son capital génétique lui permet de croître en présence d'une concentration significativement plus élevée de cet antibiotique (22).

#### a.- Résistance naturelle

C'est celle qui affecte toutes les souches de la même espèce. Elle est due, soit à une absence de site d'action pour l'antibiotique soit à une imperméabilité de la paroi bactérienne à l'antibiotique.

Exemple: les Proteus résistent naturellement à la colistine

#### b- Résistance acquise

Génétiquement, la résistance bactérienne aux antibiotiques est due :

- soit à l'altération de l'information génétique endogène (mutation chromosomique)
- soit à l'acquisition d'information génétique exogène (plasmides ou transposons)

##### b.1 Résistance par mutation chromosomique

C'est un événement rare, elle survient avec une fréquence faible.

Elle entraîne des modifications des structures cellulaires (chromosomes) préexistantes, qui rendent :

- soit la bactérie indifférente à un ou plusieurs antibiotiques
- soit les cibles intracellulaires de ces antibiotiques insensibles à la présence d'un ou des antibiotiques.

##### b.2 Résistance par acquisition de plasmide

L'acquisition d'information génétique portée par les plasmides ou des transposons, entraîne la synthèse des protéines nouvelles. La résistance peut alors être due à :

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

La résistance plasmidique rend compte de 80 à 90 % des souches résistantes isolées en clinique.

### 1.- Mécanisme de résistance aux bêta-lactamines

La production de  $\beta$ -lactamases est incontestablement le mécanisme majeur impliqué dans la résistance des bactéries aux  $\beta$ -lactamines (27 ; 36), et en particulier chez les bactéries à Gram négatif.

On distingue le mécanisme de résistance enzymatique auquel on oppose le mécanisme de résistance non enzymatique, qui est le plus fréquemment rencontré chez les bactéries à Gram positif (21).

#### 1.1.- Résistance non enzymatique

Chez les bactéries à Gram positif, la résistance est due à la modification des PLP (7 ; 21 ; 32). Elle peut se manifester alors :

- par une diminution de l'affinité des  $\beta$ -lactamines pour les PLP ; il faut alors augmenter les concentrations d'antibiotiques pour les saturer ;
- par une augmentation d'une PLP éventuelle, il faut là encore plus de  $\beta$ -lactamines pour la saturer, d'où une augmentation des CMI ;
- par acquisition d'une nouvelle PLP (exemple : résistance de Staphylococcus aureus à la méticilline).

La résistance chez les pneumocoques nécessite plusieurs modifications de PLP.

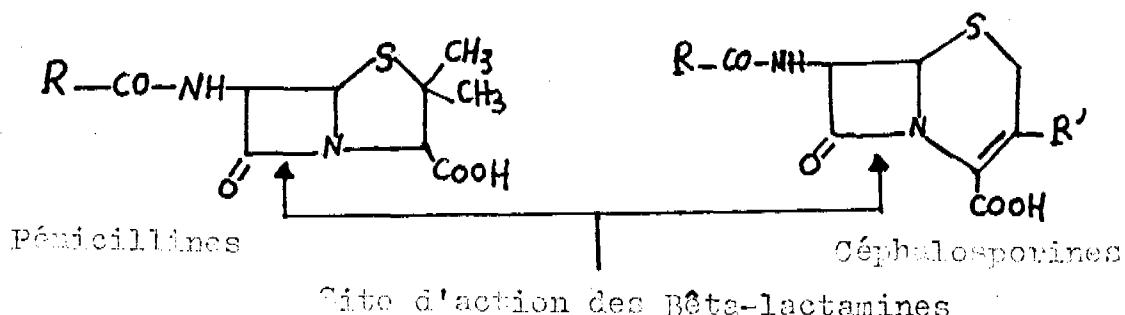
La résistance aux  $\beta$ -lactamines par modification des PLP est croisée avec toutes les  $\beta$ -lactamines (7 ; 21 ; 32).

Chez les bactéries à Gram négatif, elle peut également résulter d'une diminution de la perméabilité, diminution quantitative ou la modification des porines (protéines transmembranaires assurant le transfert de l'antibiotique vers la cible).

Ce mécanisme est particulièrement important chez les Pseudomonas.

#### 1.2.- Résistance enzymatique

Il s'agit de l'action hydrolysante des  $\beta$ -lactamases sur les  $\beta$ -lactamines avec production de dérivés inactifs.



Les  $\beta$ -lactamases sont d'origine chromosomique ou plasmidique, leur mode de synthèse peut être constitutif ou inductible. Chez les espèces à Gram positif, les  $\beta$ -lactamases sont excrétées dans le milieu (exo-enzyme), et chez les espèces à Gram négatif, elles s'accumulent dans l'espace périplasmique.

Ces enzymes, selon que leur affinité est plus élevée pour les pénicillines ou pour les céphalosporines sont appelés pénicillinases ou céphalosporinases.

### Classification des bêta-lactamases (27)

Sur la base de diverses données biochimiques incluant la structure primaire, l'ensemble des  $\beta$ -lactamases se divise en quatre classes :

+ Classe A : elle regroupe essentiellement les enzymes de type :

- TEM (ce sont les premières lettres du nom d'un malade hospitalisé en 1965 à l'hôpital d'Athènes), il y a TEM 1 et TEM 2. Putard, Pitton et Sawai démontrent la multiplicité de ce type d'enzymes, le type PIT 2 (SHV 1) se trouve fréquemment chez Klebsiella pneumoniae. Pour ces  $\beta$ -lactamases l'information est souvent codée par un transposon, d'où la même  $\beta$ -lactamase peut être codée par diverses plasmides :

- pénicillinases plasmidiques de Staphylococcus aureus ;

- pénicillinases chromosomiques comme celles de Klebsiella pneumoniae

- certaines enzymes, comme celles des Branhamella catarrhalis sont encore mal connues ;

- les nouvelles enzymes plasmidiques actives sur les céphalosporines de la troisième génération font partie de cette classe, en particulier la  $\beta$ -lactamase SHV 2 détectée en 1983. Cette enzyme est étroitement reliée à PIT 2 (SHV 1).

L'enzyme CTX 1 est plus récente.

+ Classe B : Ce sont essentiellement des métallo-proteïnes, sans incidence clinique.

+ Classe C : Il s'agit des céphalosporinases chromosomiques rencontrées particulièrement chez Enterobacter, Serratia, Proteus indole positif, Pseudomonas aeruginosa. Ces enzymes sont très importantes pour la résistance aux céphalosporines de troisième génération. Ces céphalosporinases sont inductibles.

+ Classe D : C'est celles des pénicillinases plasmidiques à activité prononcée pour l'oxacilline et ses dérivés (oxacillinases : oxa). Dans cette classe il y a aussi les carbénicillinases.

Pour certaines souches, la production de bêta-lactomases est constitutive par alteration du système de régulation liée à une mutation.

## 2. Mécanisme de résistance aux aminosides

La résistance à cette famille d'antibiotiques peut être une résistance naturelle (streptocoques), ou la conséquence d'une mutation chromosomique ; mais le plus souvent, c'est le fait de la présence d'un plasmide.

### 2.1 Mutations chromosomiques

On en connaît deux types :

- Altération de la cible :

Cette résistance par mutation chromosomique spécifique du site d'action ribosomal des aminosides est un événement rare, et d'une incidence très faible en clinique. Le changement d'un seul amino acide dans une protéine ribosomale provoque une diminution de l'affinité du ribosome pour l'antibiotique. Les sites d'action tels que S3 ; S5 ; S9 ; S12 ; S14, une fois modifiés ne permettent plus la fixation de la streptomycine d'où l'antibiotique ne pourrait plus exercer son effet sur la biosynthèse des protéines.

Le niveau de résistance est très élevé et l'activité de la plupart des antibiotiques du groupe des aminoglycosides est affectée par cette mutation.

- Le transport de l'antibiotique à travers la membrane nécessite un apport d'énergie. Des mutations affectant ce transport entraînent une diminution de l'accumulation de l'antibiotique dans la cellule et une résistance croisée entre tous les aminosides. De tels mutants en particulier Pseudomonas aeruginosa et Escherichia coli sont de plus en plus fréquemment isolés en milieu hospitalier.

### 2.2. Modification enzymatique :

Les plasmides de résistance codent pour la synthèse de trois classes d'enzymes inactivantes. Ce mécanisme de résistance est le plus fréquent en clinique. Ces trois classes sont :

- Les acetyltransferases (AAC) :

Elles transfèrent un radical acétyl sur les groupements aminés des aminosides. Ces groupements NH<sub>2</sub>, cibles de ces enzymes se trouvent en position 3 ou 6' et les aminosides qui portent un tel groupement sur un site commun d'un cycle seront inactivés par la même enzyme exemple : L'ACC (6') IV de Staphylococcus aureus codée par un plasmide, inactive la gentamicine, la sisomicine, la tobramycine, la kanamycine et l'amikacine (qui portent un NH<sub>2</sub> en 6'), mais pas la lividomycine qui porte en 6' un OH au lieu de - NH<sub>2</sub>. Dans quelques cas, le radical - NH<sub>2</sub> en 6' n'est pas acétylé : l'AAC (6) II des Acinetobacter n'inactive que la tobramycine, et la kanamycine .



- Les adényl transférases (AAD) ou Nucléotidyl transférases (ANT)

Ces enzymes fixent un radical adényl sur les groupements OH. L'AAD (6) et l'AAD (9) inactivent respectivement la streptomycine et la spectinomycine.

Les phosphotransférases (APH)

Elles inactivent les aminoglycosides par la phosphorylation des radicaux OH.

Certains enzymes n'inactivent qu'un seul aminoglycoside, par exemple l'APH (3") inactive la streptomycine seulement, d'autres comme l'AAC (3) VI et l'AAD (4') inactivent respectivement 6 et 5 antibiotiques, de telle sorte qu'une souche qui possède les gènes codant pour la synthèse de deux enzymes seulement peut-être résistante pratiquement à tous les aminosides disponibles.

Tableau n°:3

Enzymes principales modifiant les aminosides chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif( d'après J. Davies 1978 ) (1)

Enzymes	Gram positif		Gram négatif
	Staphylococcus	Streptococcus	
phosphorylases			
A P H (6)	-	-	+
A P H (3')	+	+	+
A P H (2'')	+	+	-
A P H (3')	+	-	+
A P H (5')	-	-	+
Nucléotidyl- transférase			
A A D (6)	+	ND	-
A A D (4')	+	-	-
A A D (2'')	ND	-	+
A A D (3'') 9	+	ND	+
Acétyltransfé- rases			
A A C (3)	ND	-	+
A A (2')	-	-	+
A A (6')	+	+	+

ND : non déterminé

APH = Aminoside-phosphotransférase

AAD = ANT =Aminoside - adenylyltransférase = Aminoside nucléotidyltransférase

AAC = Aminoside-acétyltransférase

+ Présence d'enzyme

- Absence d'enzyme

Enzymes inactivant les aminoglycosides (noyau streptomine)

(1).

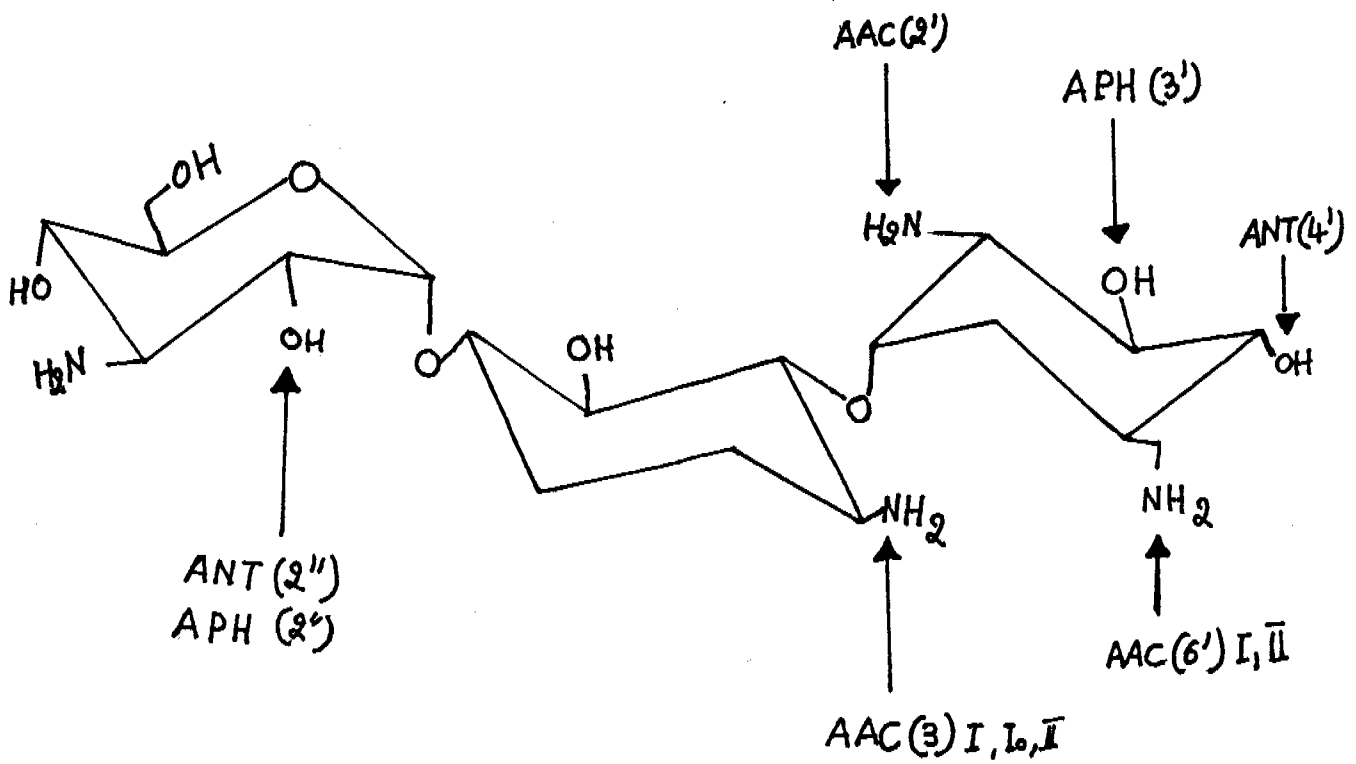


Tableau no.2. Profils de substrats des enzymes modificateurs des aminosides (29)

x-x-x-x-x-x-x-x-x-x

E N Z Y M E																
C L A S S E																
Antibiotiques	Phosphotransférase (APH)					Nucléotidyltransférase (ANT)					Acétyltransférase					
	sous-classe					sous-classe					sous-classe					
	(6)	(3')	(5'')	(2'')	(3'')	(5'')	(6)	(9)	(2'')	(3')	(9)	(4')	(4'')	(3)	(2'')	(6')
Néomycine B	-	+	-	-	(+)	-	-	-	-	+	(+)	(+)	+			
Paramomycine	-	+	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	(+)	+			
Lividomycine A	-	(+)	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	(+)	+			
Ribostamycine	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	(+)	+			
Butirosine	-	(+)	-	-	(+)	-	-	-	-	+	(+)	-	+			
Kanamycine A	-	+	(+)	-	-	-	-	+	-	+	+	(+)	+			
Kanamycine B	-	+	(+)	-	-	-	-	+	-	+	-	(+)	+			
Kanamycine C	-	+	(+)	-	-	-	-	+	-	-	-	(+)	+			
Tobramycine	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	(+)	+	(+)	+			
Dibekacine	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	(+)	+	(+)	+			
Amikacine	-	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-	+			
Habekacine	-	-	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+			
Gentamicine C1a	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+			
Gentamicine C1	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+			
Gentamicine C2	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	(+)	+	+			
Sisomicine	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	(+)	(+)	+			
Nétilmicine	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-			
Streptomycine	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-			
Spectinomycine	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-			
Apamycine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-			
Fortimicine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-	-			

+, Substrat

(+), Substrat pour certaines formes isozymiques de l'enzyme

-, Non substrat

### 3.- Mécanisme de résistance aux macrolides et antibiotiques apparentés (39)

Les macrolides et apparentés forment les antibiotiques du groupe M L S (macrolides, lincosamides, streptogramines).

La résistance acquise résulte d'une modification biochimique au niveau du ribosome bactérien 50 S, où se situe normalement l'action des macrolides et des antibiotiques apparentés. La nature chromosomique de cette résistance consiste en une mutation d'un gène de structure correspondant à une ou plusieurs protéines du ribosome 50 S, et les bactéries mutantes sont aussi résistantes aux macrolides, aux lincosamides et à la fraction B des synergistines. Ce type de résistance est appelé MLSB.

Quant à la résistance plasmidique, elle apparaît comme la plus fréquente, et concerne surtout les staphylocoques et les streptocoques du groupe D, mais également d'autres espèces bactériennes. Le mécanisme de ce type de résistance consiste en une déméthylation de l'adenine spécifiquement au niveau de l'ARN ribosomal de la fraction 23 S du ribosome 50 S, d'où une perte d'affinité des macrolides et antibiotiques apparentés à se fixer sur le ribosome et à exercer leur action antibactérienne. Cette déméthylation résulte de l'action d'une méthylase dont la biosynthèse est inductible ou constitutive, et selon le cas, le profil de résistance est du type "éro-inductible" ou "éro-constitutif".

Chez les bactéries "éro-inductibles", l'érythromycine et quelques fois l'oléandomycine sont les seules capables d'induire la biosynthèse de la méthylase, de sorte que l'antibiogramme pratiqué sur de telles bactéries fait apparaître une résistance à l'érythromycine et éventuellement à l'oléandomycine, si cet antibiotique est inducteur, par contre, la sensibilité des autres antibiotiques est conservée. Toutefois, si on teste de nouveau les bactéries qui ont été en contact avec l'inducteur, elles sont alors résistantes à tous ces antibiotiques.

Chez les bactéries "éro-constitutives", la biosynthèse est permanente en l'absence d'inducteur, et l'antibiogramme révèle d'emblée la résistance aux macrolides, lincosamides et à la fraction SB I des synergistines (MLSB). Les bactéries restent insensibles à la fraction AM II.

### 4.- Mécanisme de résistance aux quinolones

A l'heure actuelle aucune résistance plasmidique n'a été décrite. La résistance que peuvent acquérir les bactéries aux quinolones est le fait de mutations chromosomiques. Deux gènes distincts, conférant deux niveaux de résistance différents ont été décrits (12 ; 46 ; 50).

- Le gène Nal A confère à la bactérie une résistance de haut niveau (CMI : 60 à plus de 100 mg/l) et
- le gène Nal B confère une résistance de faible niveau (CMI est de l'ordre de 10 mg/ml).

Ces deux gènes peuvent coexister, dans ce cas le gène Nal A devient dominant.

Le gène Nal A empêche les quinolones d'inhiber la synthèse de l'ADN.

Tandis que le gène Nal B affecte la perméabilité à ces antibiotiques (12).

Il convient également de signaler la description de deux nouveaux types de mutations portées cette fois-ci par les gènes Nal C et Nal D. Elles empêchent l'inhibition de la synthèse de l'ADN et en plus la mutation Nal D affecte en partie la perméabilité (50).

Contrairement à l'acide nalidixique, la sélection de mutants par les fluoroquinolones est plus lente à s'établir et n'apparaît qu'après des contacts répétés avec des concentrations subinhibitrice (43).

Plusieurs auteurs (3 ; 43) notent des résistances croisées entre fluoroquinolones

III- PHENOTYPES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

1. - Phénotype de résistance de E. coli aux antibiotiques

1.1. - Bêta-lactamines

Tableau n°4      E.coli : phénotype de résistance aux bêta-lactamines

Souches	! amino- ! pénicil- ! line	! carboxy- ! pénicil- ! line	! céfalotine !	! céfota- ! xime !
Non productrices d'enzyme	! S	! S	! S	! S
Mutants hyperproducteurs de céphalosporinase	! R	! S	! R	! S
Productrices de pénicilli- nase, enzyme d'information acquise(plasmides-trans- posons) TEM_OXA	! R ! R	! R ! R	! S ! I	! S ! S
Productrices des deux types d'enzymes	! R	! R	! R	! S
Productrices d'enzymes large spectre	! R	! R	! R	! I



Le phénotype sauvage (SSSS) habituellement observé est sensible aux antibiotiques des sept groupes de  $\beta$ -lactamines à savoir : aminopénicillines (ampicilline), association amoxicilline - acide clavulanique, carboxypénicilline, uréidopénicillines (mezlocilline), céphalosporines de "1ère génération" (céfamandole, céfuroxime et céfoxitine) et céphalosporines de "3è génération (céfotaxime et latamoxef).

Ces souches de E. coli ne produisent pas naturellement de  $\beta$ -lactamases à un niveau détectable par les techniques usuelles. Ces colibacilles sont dans le groupe 1 tout comme Protéus mirabilis Sulmonella et Shigella (23).

Chez les enterobactéries les phénotypes résistants les plus fréquemment rencontrés en routine sont ceux caractérisés par une très forte diminution de l'activité des pénicillines due à la production de pénicillinases de nature variable, vraisemblablement plasmidiques (23). Les phénotypes caractérisés par une forte diminution de l'activité des céphalosporines sont déterminés le plus souvent par la production accrue de céphalosporinases chromosomiques et de fréquence très faible (23).

Chez les colibacilles, le phénotype de résistance aux pénicillines ou phénotype "pénicillinase haut niveau" se caractérise d'abord par la résistance aux aminopénicillines et aux carboxypénicillines (RRSS). Sur de telles souches, l'acide clavulanique limite l'action des pénicillinases sur l'amoxicilline.

L'activité des autres  $\beta$ -lactamines peut être plus ou moins réduite selon leur degré de stabilité vis-à-vis des pénicillinases. La réduction d'activité se traduit par l'augmentation des CMI et donc par la diminution des diamètres moyens d'inhibition.

Le phénotype de résistance aux céphalosporines ou phénotype "céphalosporinase" (RSRS ou RRIS), chez les colibacilles, se caractérise par la résistance à la céfalotine mais aussi à l'ampicilline, même en présence d'acide clavulanique. Les souches présentant ce phénotype sont le plus souvent résistant à la céfoxitine mais restent sensibles, malgré une réduction de leur activité aux autres  $\beta$ -lactamines. Son mécanisme est une forte production de céphalosporine chromosomique naturelle codée par le gène ampC, vraisemblablement liée à une mutation. La production de céphalosporines est non inductible.

Enfin, certaines souches d'E. coli présentent un phénotype résultant de la superposition des phénotypes "pénicillinase haut niveau" et "céphalosporinase" (RRRS). Ces souches ne sont sensibles qu'aux céphalosporines de 3è génération dont les diamètres des zones d'inhibition peuvent être quelques fois réduites (RRRI).

TABLEAU N° 5 Modification de l'activité de dix bêta lactamines pour les principaux phénotypes résistants de E coli (23)

Espèce	Phénotype	Ampicilline -ne+ ApoI avulani -que	Amoxicilline	Carbénicilline -ne	Mézlocilline -ne	Céfalothine -ne	Céfoxime -ne	Céfamanidole -dole Céfuroxime -ne	Céfotaxime -me Lamoxacine -tam
E.coli	- Penicilline -nase haut niveau	↖	↖	↖	↖↖	↖	●	↖	●
	- Déphalos pour nase	↖	↖	↖	↖	↖	↖↖↖	↖↖	↖

● = activité inchangée  
 ↖ = diminution limitée de l'activité  
 ↗ = diminution marquée de l'activité  
 ↘ = diminution très importante de l'activité

1.2.- aminosides (29)

Une souche peut produire un ou plusieurs enzymes modificateurs des aminosides. Le profil de substrats de chaque enzyme va conditionner le phénotype de résistance de la bactérie hôte.

On distingue 17 phénotypes de résistance des enterobactéries vis-à-vis des aminosides, dont sept (7) correspondent à la présence, très probable d'un enzyme et les dix (10) autres à la présence d'au moins deux enzymes

Tableau n°6 : Phénotypes résultants de la présence d'un seul enzyme (29)

Phénotypes	Enzymes
St	APH (3") ou AAD (3")
KNm	APH (3') I ou APH (3') II
G	AAC (3) I
KTG	AAD (2")
KGTnt	AAC (3) II
KTANT	AAC (6')
GTntNm	AAC (2')

Phénotype St = Résiste à : streptomycine

Phénotype KNm = résiste à : kanamycine et néomycine

Phénotype G = résiste à : gentamicine

Phénotype KTG = résiste à : kanamycine, tobramycine et gentamicine

Phénotype KGTnt = résiste à : kanamycine, gentamicine, tobramycine et nétilmycine

Phénotype KTANT = résiste à : kanamycine, tobramycine amikacine et nétilmicine

Phénotypes résultants de la présence d'au moins deux enzymes :

Il n'y a pas de chevauchement entre les profils de substrats des enzymes modifiant la streptomycine et la spectinomycine d'une part et les autres aminosides (désoxystreptamines) d'autre part. Les phénotypes résultants de la coexistence dans la même souche de chacun de ces deux groupes se traduisent par la simple juxtaposition de deux phénotypes.

Par contre la présence d'au moins deux enzymes modifiant les désoxystreptamines entraîne fréquemment, du fait du chevauchement des profils de substrats, un phénotype composite (association des phénotypes).

1-3 Quinolones:

Aucune résistance plasmidique n'a jusqu'ici été décrite concernant les quinolones. Il existe par contre des mutants chromosomiques doués de résistance à ces produits.

Les phénotypes observés sont : (12)

-Chez le mutant nal A :

La résistance est croisée entre les différentes quinolones et les CMI augmentent dans tous les cas par rapport à une souche sensible .

Le mutant nal A est le fréquemment rencontré en clinique

-Chez le mutant nal B,

Les CMI augmentent faiblement pour les acides nalidixique et piromidique , très faiblement pour les acides oxolinique et pipemidique et restent identiques à celle de la souche sensible pour les fluoroquinolones

-Chez les mutants nal C

On note une augmentation des CMI pour les acides nalidixique, piromidique et oxonilique, mais par contre, une diminution des CMI pour l'acide pipémédique, norfloxacin, ofloxacin et la ciprofloxacine.

-Chez le mutant nal D.

La résistance est croisée, mais l'augmentation des CMI est plus faible que celle observée chez le mutant nal A

## 2 - Phénotype de résistance de S. aureus aux antibiotiques :

### 2-1 Aminosides:

Les aminosides peuvent être modifiés par acétylation (acétyltransférase, ACC) par phosphorylation (phosphotransférase, APH) ou par adénylation (adényltransférase ou nucléotidyltransférase, AAD ou ANT).

Chaque enzyme, dénommé en fonction du site de la molécule qu'il modifie, va reconnaître un certain nombre de substrats qu'il va inactiver (spectre de modifications) ce qui va se traduire par un phénotype de résistance. Le niveau de résistance conféré à la cellule hôte varie selon la classe d'enzyme, ainsi les phosphotransférases contrairement aux adényltransférases et acétyltransférases confèrent un haut niveau de résistance. Le niveau de résistance dépend aussi de la cellule hôte et à la limite un enzyme peut ne pas conférer un phénotype de résistance.

Tableau no. 7. Principaux phenotypes de resistance aux aminosides chez *S. aureus*:  
diametre moyen d'inhibition (mm) de huit aminosides

Phenotypes (enzyme probable)	S	K	Nm (fr-pr)	G	Ss	T	A	Nt
[APH(3''), ANT(6), ANT(9), mutant]	R (6-10)	S (23-26)	S (23-27)	S (23-27)	S (23-30)	S (23-27)	S (22-26)	S (28-32)
KNm[A] [APH(3')-III]	S (15-20)	R (6)	R (6-12)	S (23-27)	S (27-30)	S (23-27)	I/S (21-23)	S (28-32)
KTG[ANT] [APH(2'')+AAC(6')]	S (15-20)	R (6-10)	S (23-27)	R (6-13)	I/R (6-18)	I/R (6-15)	I/S (17-22)	I/S (21-26)
KT[ANm] [ANT(4')(4'')]	S (15-20)	R (6-15)	J/S (16-23)	S (23-27)	S (27-30)	I/R (6-18)	I/S (18-23)	S (28-32)
S+KNm[A] [mutant+APH(3')-III]	R (6-10)	R (6-10)	R (6-12)	S (23-27)	S (27-30)	S (23-27)	I/S (21-23)	S (28-32)
S+KTG[ANT] [mutant+APH(2'')+AAC(6') +ANT(4')(4'')?]	R (6-10)	R (6-10)	S (23-27)	R (6-13)	I/R (6-18)	I/R (6-15)	I/S (17-22)	S (28-32)
S+KNm[A]+KTG[A-Nt] [mutant+[APH(3')-III] +APH(2'')+AAC(6') +ANT(4')(4'')?]	R (6-10)	R (6-10)	R (6-12)	R (6-13)	I/R (6-18)	I/R (6-15)	I/S (17-22)	I/S (21-26)

[ ]: antibiotique partiellement modifie

S: sensible; I: intermediaire; R: resistant

S: Streptomycine; K: Kanamycine; Nm: Neomycine

Pr: Paromomycine; Fr: Framicetine

G: Gentamycine; Ss: Sisomicine; T: Tobramycine

A: Amikacine; Nt: Netilmicine

2-2\_MLS

La résistance de type MLSB est present chez la très grande majorité des souches de staphylocoques résistantes aux MLS.

L'expression phénotypique de cette résistance à l'antibiogramme peut être constitutif ou inductible.

Tableau n°8. S.aureus et MLS : les divers phénotypes (11)

Phénotype								
MLSb inductible								
Antibio- tique	sensible	par éry- mycine	par érythro- mycine et oléandomycine	MLSb consti- tutif	MLSb + SA	LSA		
Ery	S	R(6-18)	R(6-18)	R(6)	R(6)	S		
Oléa	S	S	R(6-18)	R(6)	R(6)	S		
Spira	S	S	S	R(6)	R(6)	S		
Josa	S	S	S	R(6)	R(6)	S		
Mide	S	S	S	R(6)	R(6)	S		
Linco	S	S	S	R(6)	R(6)	R(15-18)		
Clinda	S	S	S	R(6)	R(6)	R(18-20)		
Prist	S	S	S	S(28)	R(15)	R(22)		

a= phénotype inductible le plus fréquemment rencontré  
 b= diamètre d'inhibition (mm) observé sur l'antibiogramme.

Phénotype MLSB = résiste à = érythromycine, oléandomycine, spiramycine lincomycine et streptogramine B.  
 Phénotype MLSB + SA = résiste à érythromycine, oléandomycine, spiramycine, lincomycine et streptogramine A et B.  
 Phénotype LSA = résiste à = lincomycine et streptogramine A.  
 Ery = érythromycine  
 Oléa = oléadomycine  
 Spira = spiramycine  
 Josa = josamycine  
 Mide = midecamycine  
 Linco = lincomycine  
 Clinda = clindamycine  
 prist = pristinamycine

### 3- Phénotype de résistance de streptocoque aux MLS. (11)

La seule résistance acquise aux MLS chez les streptocoques est celle du type MLSB conférant la résistance croisée aux macrolides, aux lincosanides et aux streptogramines B. Chez le streptocoque la résistance peut être du type inductible ou constitutif. Il est à noter qu'il y a presque toujours chez les streptocoques une résistance croisée vis à vis de tous les MLS.

Chez les streptocoques, l'expression phénotypique de la résistance MLSB est complexe et variée. On peut distinguer actuellement cinq phénotypes (11):

-La souche pousse au contacte de tous les disques de façon homogène

-Même aspect que la catégorie précédente mais il existe une culture moins dense autour des lincosanides

-Culture non homogène autour des disques de macrolides et de lincosanides. La résistance aux streptogramines B est de faible niveau, la culture ne pousse pas au contacte du disque de SB.

- La résistance est de faible niveau aux macrolides. Après 18 heures d'incubation, l'expression de la résistance aux lincosanides est mauvaise, alors qu'une incubation de 36 heures permet la mise en évidence de la résistance aux lincosanides

- Enfin, certaines souches présentent une résistance élevée aux lincosanides et une résistance plus faible aux macrolides et aux streptogramines.



IV - MATERIEL ET METHODE

## A) Matériel

### 1.- Souches bactériennes

Nous avons travaillé sur 644 souches bactériennes isolées dans le service de bactériologie de l'I.N.R.S.P. à partir de divers produits pathologiques prélevés sur place ou en provenance de différentes formations sanitaires du District de Bamako.

Ces souches bactériennes se répartissent comme suit :

<u>Escherichia coli</u>	:	134
<u>Staphylococcus aureus</u>	:	225
Streptocoques	:	285 dont :
		Streptocoques du groupe A : 1
		Streptocoques du groupe B : 45
		Streptocoques du groupe C : 2
		Streptocoques du groupe D : 61
		Streptocoques du groupe G : 3
		Streptocoques non groupés : 173

### 2.- Disques d'antibiotiques

Les disques d'antibiotiques utilisés proviennent de l'institut Pasteur de Paris.

### 3.- Milieux de culture

Le milieu utilisé est la gélose de Mueller Hinton, produit par l'institut Pasteur de Paris pour Escherichia coli et Staphylococcus aureus. Pour le streptocoque à cette gélose on additionne 5 % de sang frais de mouton.

### 4.- Kit d'agglutination

Nous avons utilisé le Slidex Strepto-Kit (Biomerieux) pour l'identification sérologique de nos souches de streptocoques.

## B) Méthode

### 1.- Identification des souches bactériennes

Escherichia coli et Staphylococcus aureus sont ensemencés en bouillon ordinaire et les streptocoques en bouillon VF ou biostreptosel.

Les bouillons ensemencés sont mis à incubation à 37°C pendant 24 heures. La culture obtenue est réisolée sur gélose ordinaire de façon à vérifier la pureté des souches.

Chaque souche purifiée est identifiée par ces caractères morphologiques, biochimiques et si nécessaire antigéniques.

### 2.- Antibiogramme

Les tests de sensibilité sont réalisés par la méthode de diffusion en gélose ou antibiogramme standard (méthode des disques).

Pour Escherichia coli et Staphylococcus aureus, ils sont effectués sur gélose Mueller Hinton (MH). Pour le streptocoque c'est sur la gélose Mueller Hinton plus 5 % de sang frais de mouton.

Après avoir déposé les disques d'antibiotiques, les boîtes restent 30 minutes à la température du laboratoire. Ensuite elles sont mises en incubation à 37°C pendant 18 à 24 heures en atmosphère ordinaire pour Escherichia coli et Staphylococcus aureus et en atmosphère enrichie à 10% de CO<sub>2</sub> pour les streptocoques.

La lecture consiste à mesurer les diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'une règle graduée. L'interprétation est faite en comparant les valeurs mesurées à celles des diamètres critiques donnés par la Société Française de microbiologie.

Nous avons assimilé les souches intermédiaires aux souches résistantes.

L'ensemble des antibiotiques considérés simultanément auxquels une souche résiste définit son phénotype de résistance.

### 3.- Sérogroupage des streptocoques

L'agglutination est pratiquée à partir d'une culture sur gélose columbia plus 5 % de sang frais de mouton. Une suspension faite à partir de la culture est utilisée pour l'extraction enzymatique des polysaccharides de paroi des streptocoques. L'extrait sert à l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des immunoglobulines spécifiques des groupes A, B, C, D, F et G.

V- RESULTATS ET INTERPRETATION

Nos résultats sont consignés sur les tableaux et figures suivants :

1 - Sensibilité des souches bactériennes à Bamako

1.1. Sensibilité des souches de E. coli aux antibiotiques :

1.1.1. B. lactamines

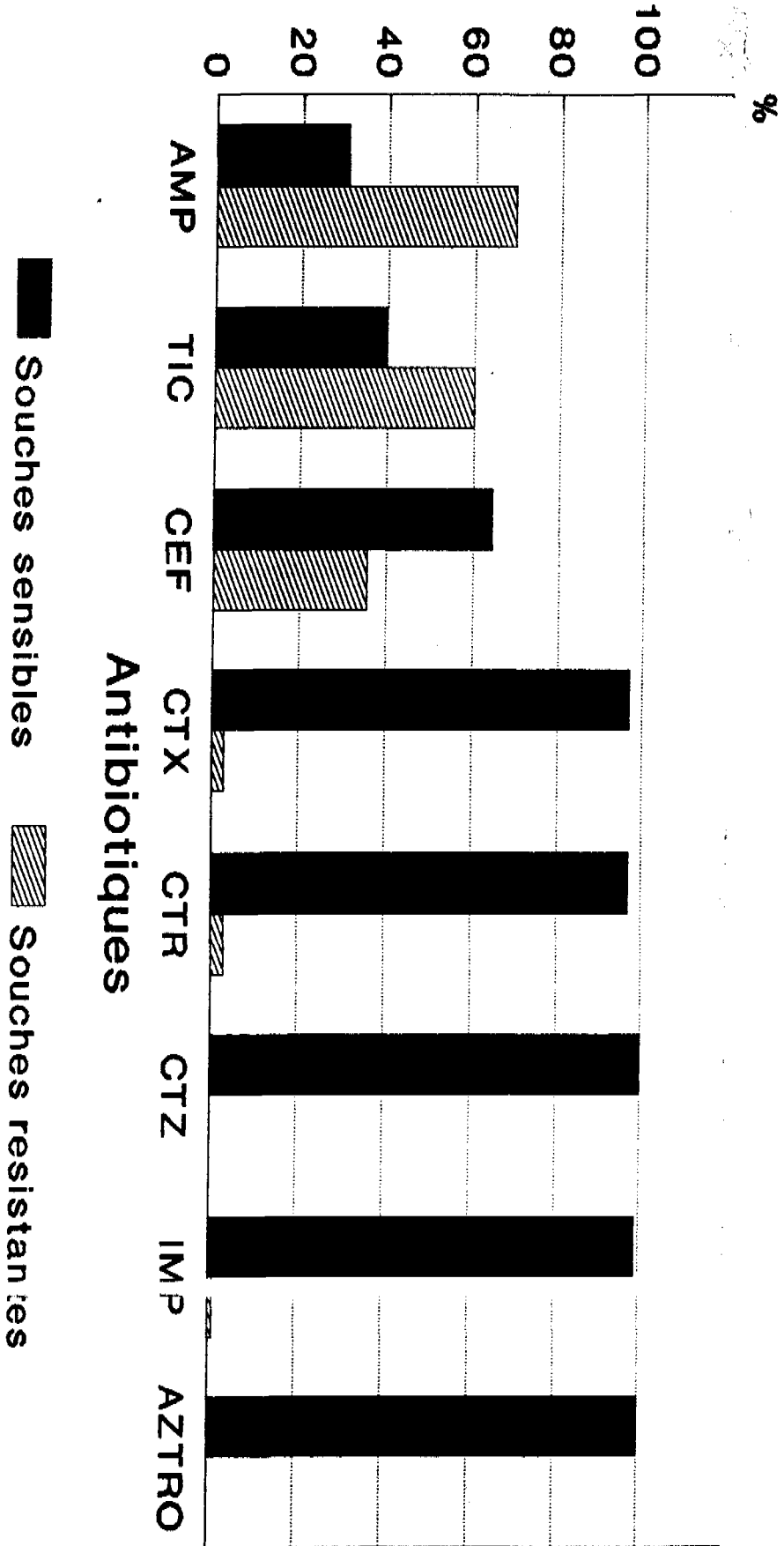
Tableau 9. Taux de résistance des souches de E. coli aux bêta-lactamines

Germes	Antibiotiques									
	Amp	Tic	Cef	CTX	CTR	CTZ	Imp	AZT		
E. coli	S	41	38	58	101	99	95	98	96	
	R	93	57	32	3	3	0	1	0	
	T	134	95	90	104	102	95	99	96	
	∅ R	69,4	60	35,55	2,88	2,94	0	1,01	0	
	∅ S	30,6	40	64,45	97,12	97,06	100	98,99	10	

S : sensible ∅ R : pourcentage de résistance, ∅ S : pourcentage de sensibilité  
R : résistant T : total

AMP : ampicilline Cef : céfaloine CTR : ceftriaxone Imp : imipénème  
Tic : ticarcilline CTX : céfotaxime CTZ : ceftazidime

FIGURE N°4 : **Sensibilité des souches E. coli aux beta-lactamines**



Nos résultats n'ont montré aucune résistance des souches E.coli à la ceftazidime et à l'aztréonam (Tableau 9, figure 1).

Par contre une souche sur quatre vingt dix huit (98) est résistante à l'imipenème soit 1,01 % de résistance.

Viennent ensuite respectivement la céfotaxime (2,88 % de résistance) et la ceftriaxone avec 2,94 % de résistance.

De cette étude il ressort que, l'ampicilline est la moins active (69,40 % de résistance) suivit de la ticarcilline (60 % de résistance) et de la céfalotine (35,55 % de résistance).

### 1.1.2. Aminosides

Tableau n° 10. Taux résistance des souches de E. coli aux aminosides

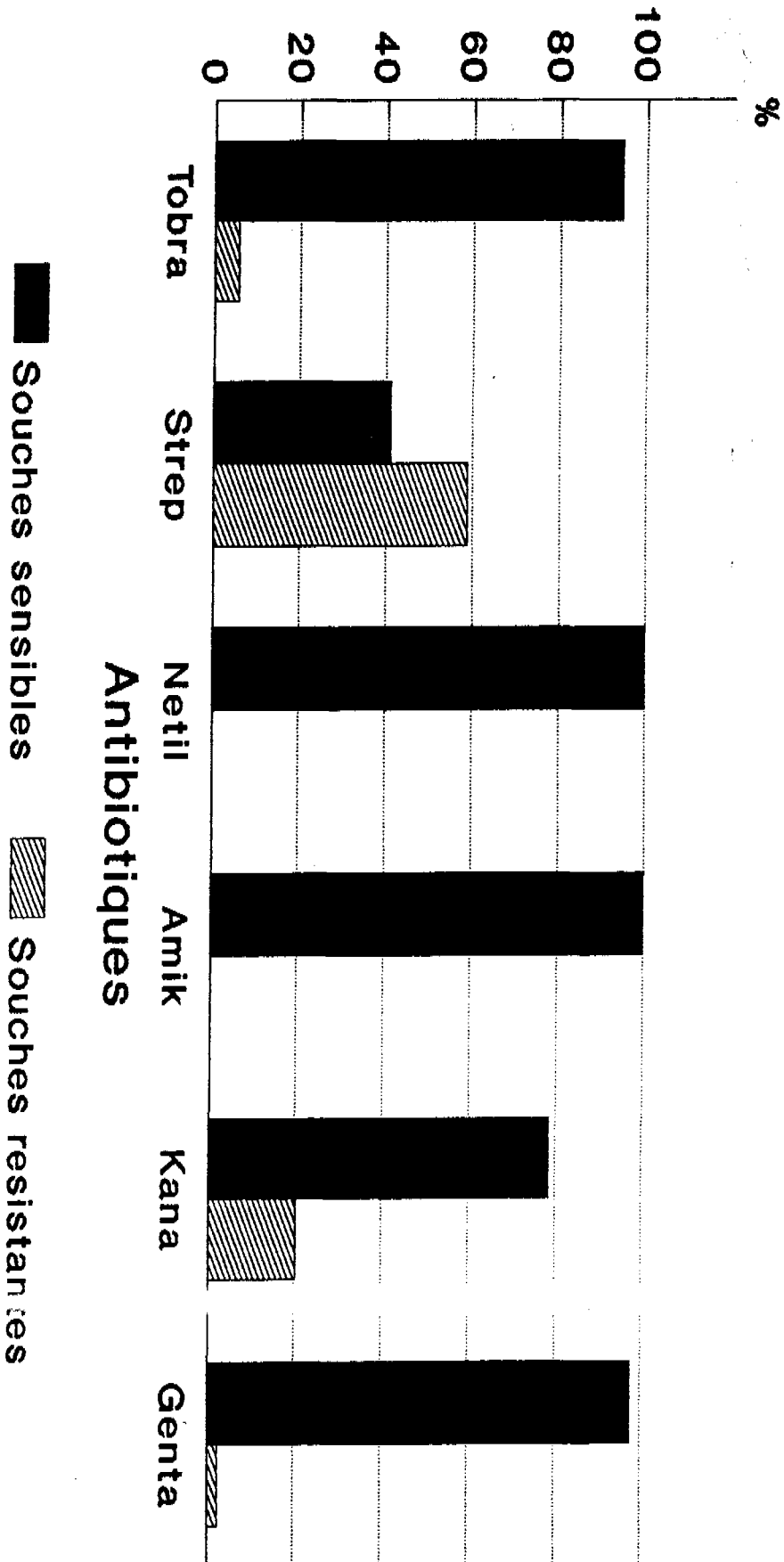
Ger mes	Antibiotiques		Tobra	Strep	Netil	Amik	Kana	Genta
	S	R						
E. coli	S		84	37	100	87	75	127
	R		5	53	0	0	19	3
	T		89	90	100	87	94	130
	<del>R</del>		5,61	58,88	0	0	20,21	2,3
	<del>S</del>		94,39	41,12	100	100	79,79	97,7

Tobra : tobramycine Netil : nétilmicine Kana : kanamycine

Strep : streptomycine Amik : amikacine Genta : gentamicine



FIGURE N° 2 : **Sensibilité des souches de E. coli aux aminosides**



De cette étude, il apparaît que la nétilmicine et l'amikacine sont les aminosides les plus actifs sur les souches de Escherichia coli et ne montre aucune résistance (tableau n°10 et figure 2 )

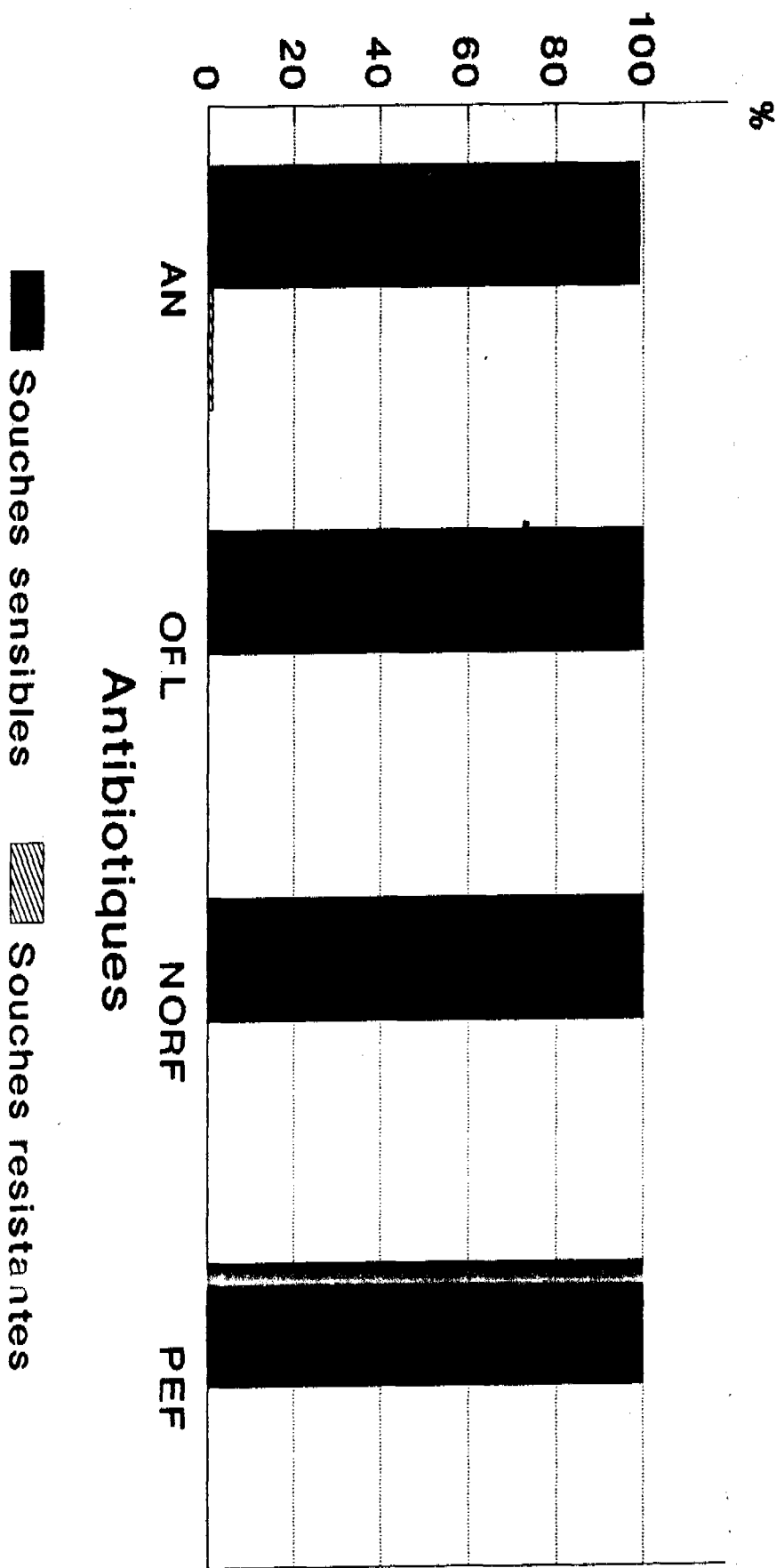
Par contre avec la gentamicine, nous avons trois souches résistantes sur cent trente (130) souches soit 2,30 % de résistance. Elle est suivie de la tobramycine (5,61 % de résistance), de la kanamycine (20,21 % de résistance) et enfin la streptomycine qui est de loin la moins active avec 58,88 % de résistance.

**1.1.3. Quinolones**  
**Tableau N° 11 Taux de résistance des souches de E. coli aux Quinolones**

Germe	Antibiotiques				
	AN	Of1	Norf	Per	
E. coli	S	103	112	109	104
	R	1	0	0	0
	T	104	112	109	104
	% R	0,95	0	0	0
	% S	99,05	100	100	100

AN : acide nalidixique    Norf : norfloxacine  
Of1 : ofloxacine        Per : perfloxacine

FIGURE N° 3 :  
**Sensibilité des souches**  
**de E. coli aux quinolones**



Nos résultats n'ont montré aucune résistance aux fluoroquinolones (tableau 11 et figure 3).

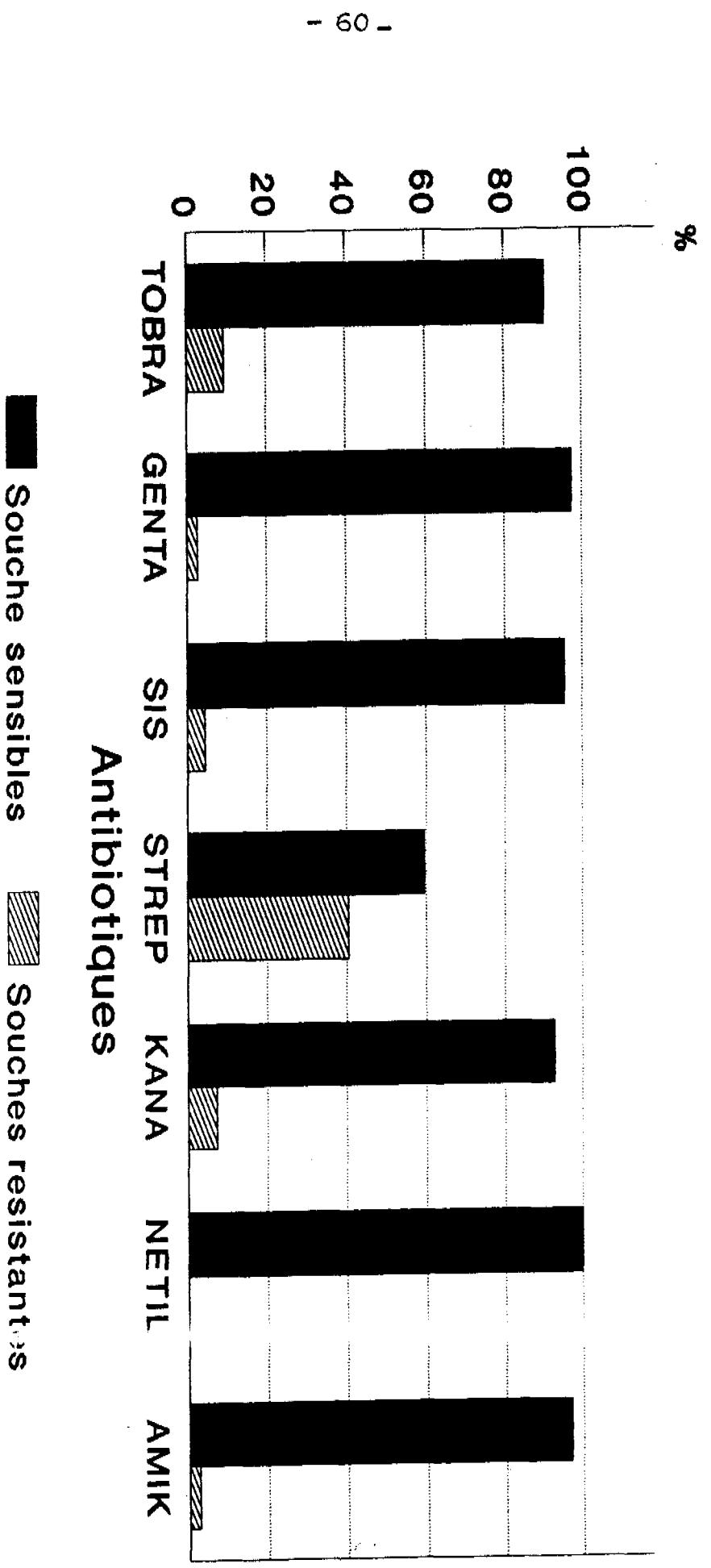
Avec l'acide nalidixique sur cent quatre (104) souches testées, nous avons une seule souche résistante soit un taux de 0,95 %.

1.2. Sensibilité des souches de *S. aureus* aux antibiotiques  
 1.2.1. Aminosides  
 Tableau n° 12. Taux résistance des souches de *S. aureus* aux aminosides

Germe	Antibiotiques							
	Tobra	Genta	Sis	Strep	Kara	Netil	Amik	
<i>S. aureus</i>	S	106	213	65	81	127	2	141
	R	11	6	3	55	10	0	4
	T	117	219	68	136	137	2	145
	R	9,4	2,4	4,41	40,44	7,29	0	2,75
	S	90,6	97,6	95,59	59,56	92,71	100	97,25

Sis : sisomicine

FIGURE N° 4 :  
**Sensibilite des souches**  
**de S. aureus aux aminosides**



De notre étude, il ressort que la gentamicine est l'aminoside le plus actif sur les souches de Staphylococcus aureus avec 2,73 % de résistance, suivi de l'amikacine avec aussi 2,75 % de résistance (tableau n°12 et figure 4 )

Viennent ensuite par ordre d'activité décroissante : la sisomicine (4,41 % de résistance), la kanamycine (7,29 % de résistance), la tobramycine (9,40 % de résistance) et la streptomycine avec 40,44 % de résistance).

Au cours de cette étude nous n'avons testé que deux souches de Staphylococcus aureus à la nétilmicine et aucune résistance n'a été observée, compte tenu de la petite taille de l'échantillon nous n'avons pas fait le calcul de pourcentage.

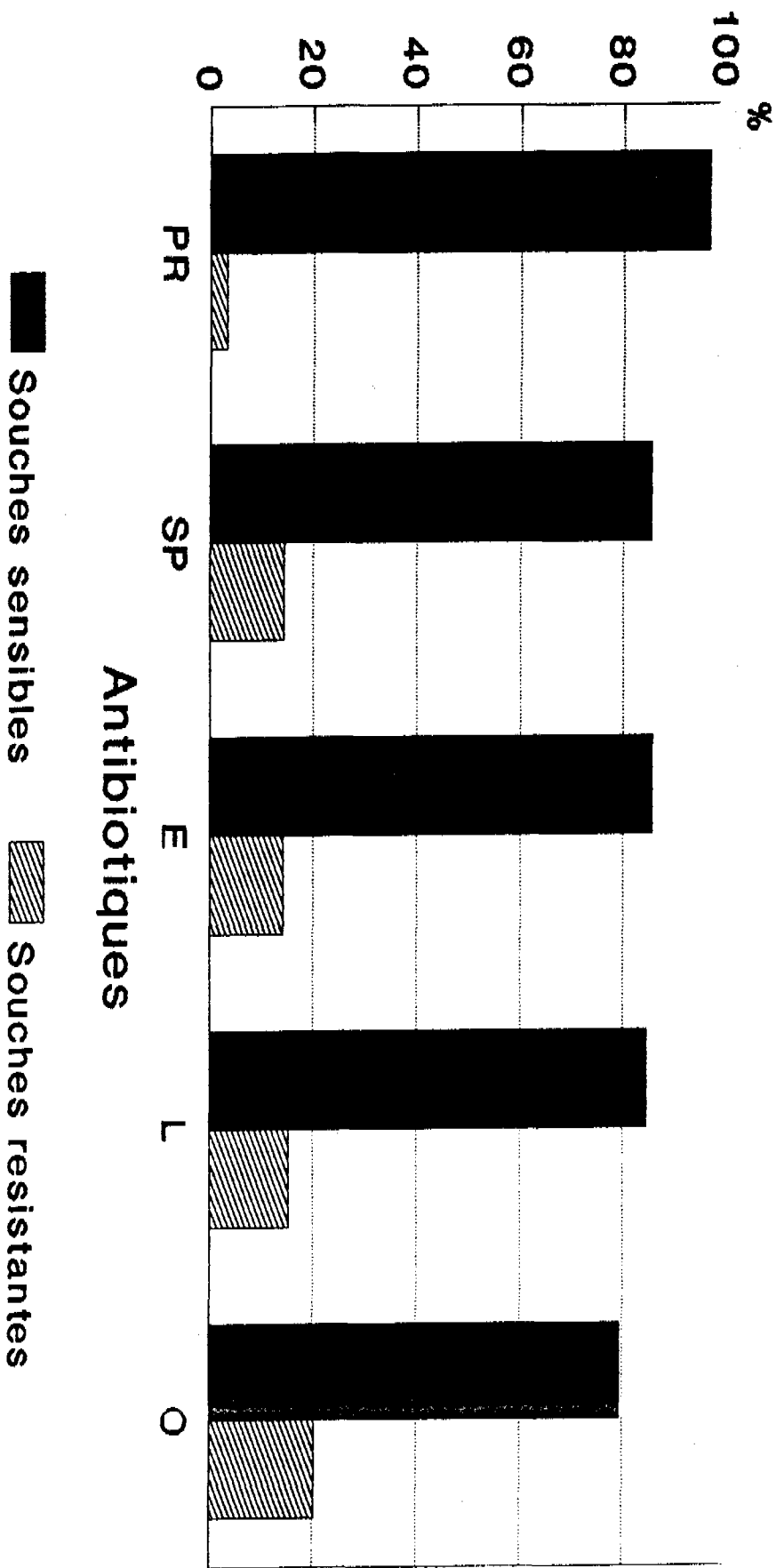


1.2.2. MLS  
 Tableau n° 13. Taux de résistance des souches de *S. aureus* aux MLS

Germes	Antibiotiques					
	Pr.	Sp.	E.	L.	O.	
<i>S. aureus</i>	S	213	178	180	176	129
	R	7	30	32	32	33
	T	220	208	225	208	162
	∅ R	3,18	14,42	14,22	15,38	20,37
	∅ S	96,82	85,58	85,78	84,62	79,63

Pr : pristinamycine    E : érythromycine    O : oléandomycine  
 Sp : spiramycine    L : lincomycine

FIGURE N° 5 :  
**Sensibilité des souches**  
**de S. aureus aux MLS**



Le tableau n°13 et figure 5 montrent que l'antibiotique le plus efficace sur les souches de S. aureus est la pristinamycine (3,18 % de résistance), suivit de l'érythromycine avec 14,22 % de résistance.

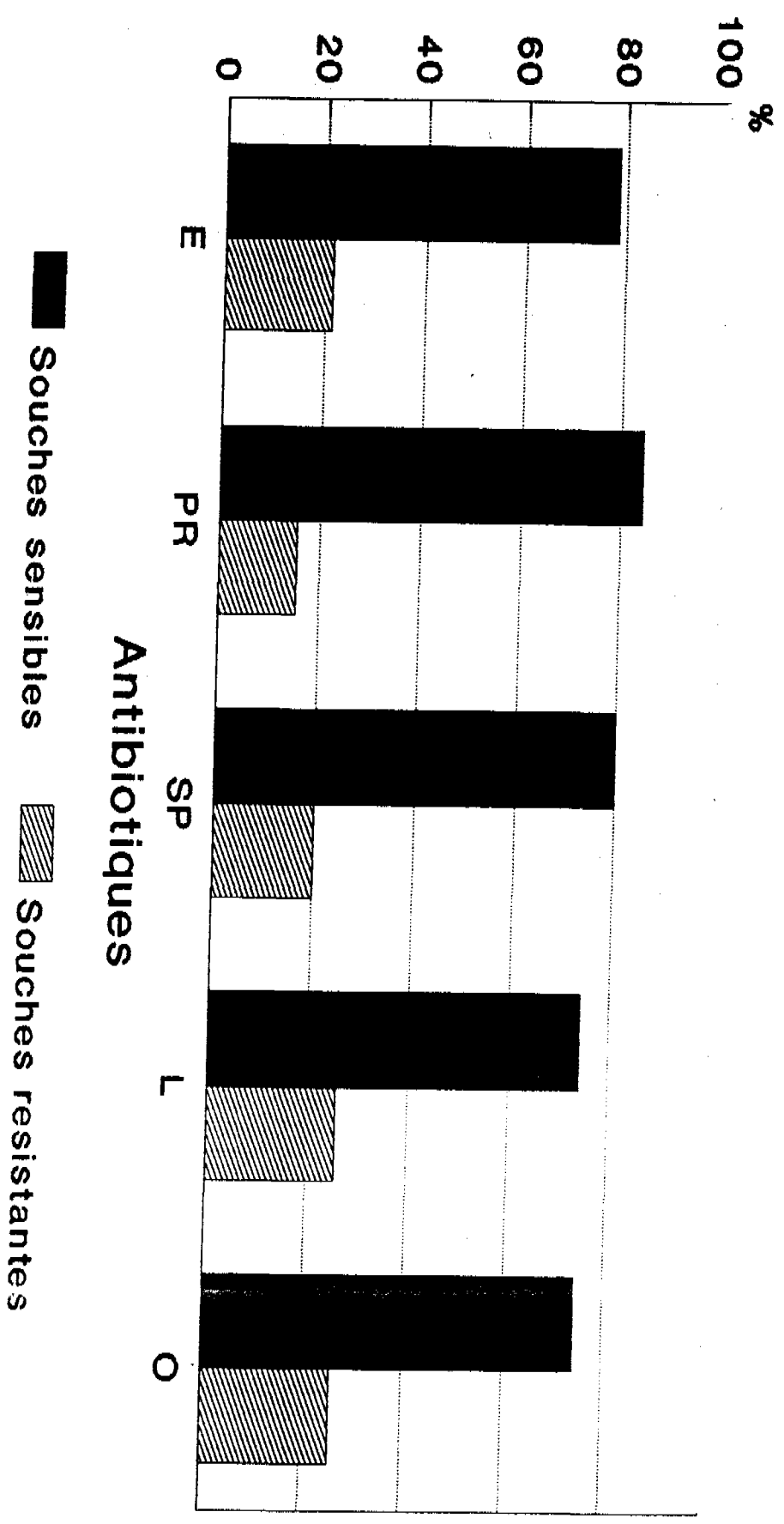
Viennent ensuite dans l'ordre la spiramycine (14,42 % de résistance), la lincomycine (15,38 % de résistance) et enfin l'oléandomycine (20,37 % de résistance).

1.3. Sensibilité des souches de streptocoques aux MLS  
 Tableau n° 14. Taux de résistance des souches de streptocoques du groupe B aux MLS

Germe	Antibiotiques		Sp	L	O
	E	Pr			
Streptocoques du groupe B	S	33	38	36	32
	R	9	7	9	11
	T	42	45	45	43
	% R	21,42	15,55	20	25,58
	% S	78,58	84,45	80	74,42
	T				

S : Sensibilité      T : Total  
 R : Résistance    % R : pourcentage de résistance  
 % S : pourcentage de Sensibilité

FIGURE N° 6 : **Sensibilite des souches de streptocoques du groupe B aux MLS**

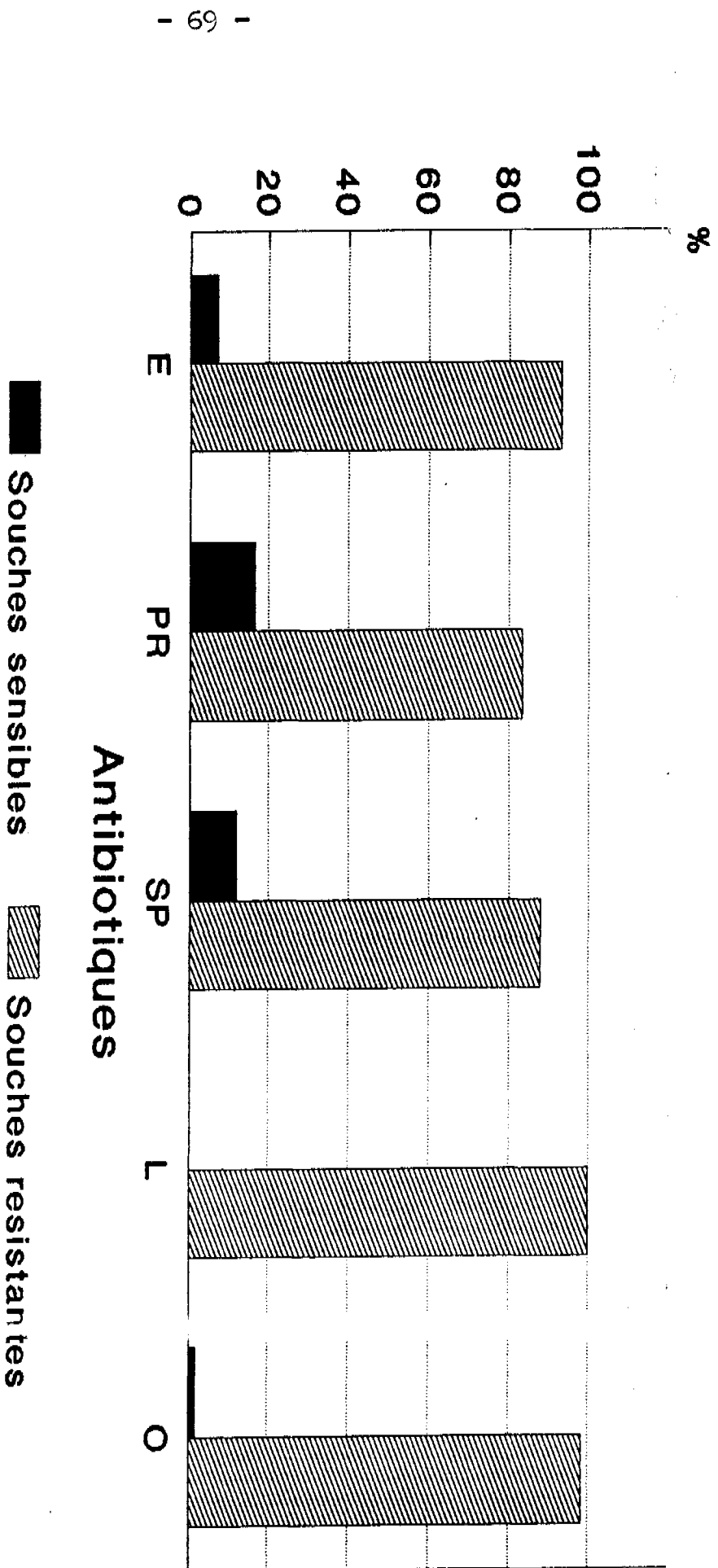


Du tableau n°14 et figure 6, il apparaît que la pristinamycine est la plus active sur nos souches de streptocoques du groupe B avec 15,55 % de résistance, suivit par ordre d'activité décroissante par, la spiramycine ( 20,00 % de résistance), l'érythromycine (21,42 % de résistance), la lincomycine et l'oléandomycine de taux de résistance égal à 25,58%.

**Tableau n° 15 : Taux de résistance des souches de streptocoques du groupe D aux M.L.S**

Germes	Antibiotiques					
	F	Pr	Sp	L	0	
Streptocoques du groupe D	S	4	10	7	0	1
	R	54	50	51	61	58
	T	58	60	58	61	59
	R R	93,1	83,33	87,93	100	98,3
R S	6,9	16,67	12,07	0	1,7	

FIGURE N° 7 : **Sensibilité des souches de streptocoques du groupe D aux MLS**





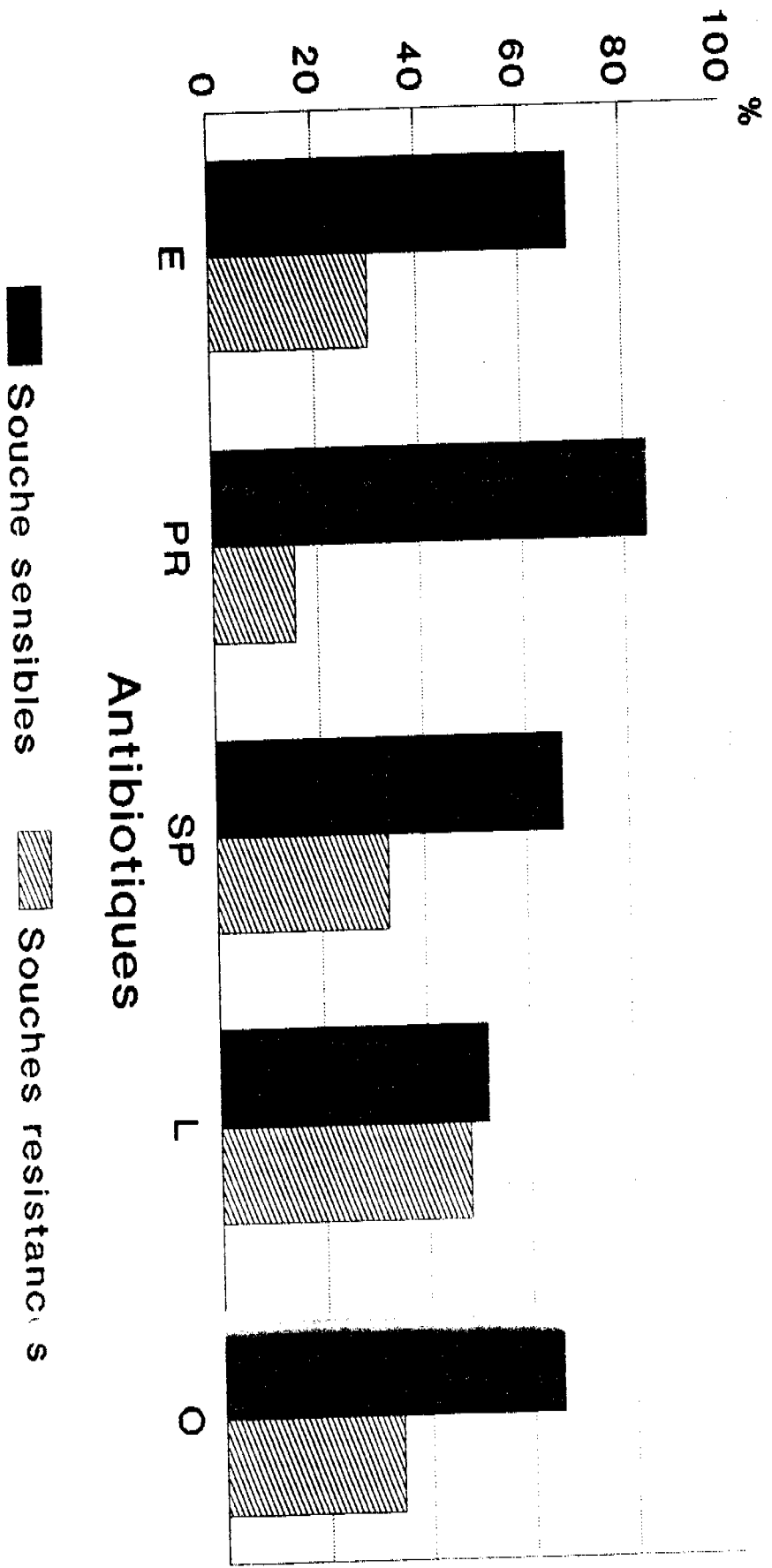
D'après le tableau n°15 et figure n°7, nous constatons que ces souches de streptocoques du groupe D sont beaucoup plus résistantes à ces antibiotiques. Témoins l'antibiotique le plus actif est la pristinamycine avec 83,33 % de résistance suivit de la spiramycine (87,93 % de résistance), de l'érythromycine (93,10 % de résistance), de l'oléandomycine (98,30 % de résistance) et enfin la lincomycine avec une résistance à 100 %.

Parmi les streptocoques des groupes B et D, le groupe B est beaucoup plus sensible aux macrolides et antibiotiques apparentés.

**Tableau n° 16 : Taux de résistance des souches de streptocoques non groupés aux MLS**

Germe	Antibiotiques					
	E	Pr	Sp	L	0	
Streptocoques non groupés	S	103	146	95	74	96
	R	45	27	47	69	50
	T	148	173	143	143	146
	Σ R	30,4	15,6	32,86	48,25	43,24
	Σ S	69,6	84,4	67,14	51,75	65,76

FIGURE N° 8 :  
**Sensibilité des souches**  
**de streptocoques non groupés aux MLS**



Les résultats consignés sur le tableau 16 et figure 8, montrent que la pristinamycine est la plus active sur les streptocoques avec 15,60 % de résistance suivit de l'érythromycine (30,40 % de résistance).

Viennent ensuite la spiramycine, l'oléandomycine et la lincomycine respectivement de taux de résistance égal à 33,09 % ; 34,24 % et 48,25 %.

Macrolides et antibiotiques apparentes

\* Streptocoques du groupe A

L'étude n'a porté que sur :

- une souche testée à la pristinamycine qui est restée résistante;
- une souche testée à la spiramycine, pas de résistance;
- une souche testée à l'oléandomycine avec une résistance.

\* Streptocoques du groupe C

L'étude a porté sur :

- une souche testée à l'érythromycine et à la lincomycine est restée résistante à ces deux antibiotiques
- deux souches testées à la pristinamycine, à la spiramycine et à l'oléandomycine avec une souche résistante à ces trois antibiotiques.

\* Streptocoques du groupe G

Une souche testée à l'érythromycine et à la lincomycine est restée résistante aux deux antibiotiques.

Nous avons deux souches résistantes sur trois testées à la pristinamycine.

Deux souches testées à la spiramycine et une souche à l'oléandomycine sont restées sensibles.

Compte tenu de la petite taille de l'échantillon, nous n'avons pas fait le calcul de pourcentage.

2. Phénotypes de résistance retrouvés à Bamako

2-1 Phénotype de résistance de E. coli aux antibiotiques

2-1-1 Bêta-Lactamines.

Tableau no 17. Phénotypes résistants de E. coli aux bêta-lactamines et leurs fréquences.

Phénotype	! Nombre de souches ! portant le phénotype!	! Fréquence (%)
SSSS Phénotype sensible (pas de production d'enzyme)	22/74	29,72
RRSS souches productrices de pénicillinase (TEM-OXA)	21/74	28,37
RSRS souches productrices de céphalosporinase	3/74	4,05
RRIS souches productrices de pénicillinase (OXA)	18/74	24,32
RRRS souches productrices de deux types d'enzymes	4/74	5,40
RRRI souches hyperproductrices de céphalosporinase ou productrices d'enzymes à large spectre (CTX)	1/74	1,35

Légende :

S = sensible

I = intermédiaire

R = résistant

Phénotype SSSS = sensible à ampicilline, ticarcilline, céfalotine et céfotaxime

Phénotype RRSS = résiste à ampicilline et à ticarcilline, sensible à céfalotine et céfotaxime

Phénotype RSRS = résiste à ampicilline et céfalotine, sensible à ticarcilline et céfotaxime

Phénotype RRIS = résiste à ampicilline et ticarcilline, intermédiaire à la céfalotine et sensible à céfotaxime

Phénotype RRRS = résiste à ampicilline, ticarcilline et céfalotine, sensible au céfotaxime

Phénotype RRRI = résiste à ampicilline, ticarcilline et céfalotine, intermédiaire au céfotaxime.

Nos résultats montrent que le phénotype RRSS est le plus fréquent parmi nos souches de E. coli, sa fréquence est égale à 28,37% .

Viennent ensuite les phénotypes RRIS (24,32% de fréquence), RRRS (5,40% de fréquence), RSRS (4,05% de fréquence) et enfin RRRI (1,35% de fréquence).

Au cours de cette étude, nous avons constaté d'autres résistances associées telles que ampicilline, ticarcilline céfalotine, céfotaxime, ceftriaxone et imipenème.

2-1-2 Aminosides

Tableau n°18. Phénotypes résistants de E.coli aux aminosides et leurs fréquences

Phénotype	! Nombre de souches portant ! ! le phénotype	! Fréquence (%)
KTG AAD(2")	! 1/74	! 1,35
St APH(3") ou AAD (3")	! 32/74	! 43,24
K APH(3')	! 1/74	! 1/35
K + St	! 11/74	! 14,86
KT + St	! 1/74	! 1,35

Légende

Phénotype KTG = résiste à: Kanamycine ,tobramycine et gentamicine  
Phénotype St = résiste à la streptomycine  
Phénotype K = résiste à Kanamycine  
Phénotype K + St = résiste à Kanamycine et Streptomycine  
Phénotype KT + St = résiste à Kanamycine, tobramycine et  
streptomycine



De notre étude il ressort que, le phénotype résistant aux aminosides chez E. coli le plus fréquemment rencontré est le phénotype St avec une fréquence de 43,24%.

Viennent ensuite les phénotypes KTG et K de fréquence égale à 1,35%.

Au cours de cette étude, nous avons constaté d'autres résistances associées telles que K+St et KT+St, pour lesquelles les systèmes enzymatiques sont méconnus.

### 2-1-3 Quinolones

Nous n'avons constaté aucune résistance de nos souches aux fluoroquinolones.

Pour l'acide nalidixique nous notons un seul cas de résistance, par conséquent, nous n'avons pas trouvé de phénotype de résistance.

2-2 Phénotypes de résistances de S.aureus aux antibiotiques.

2-2-1 Aminosides

Tableau n°19. Phénotypes résistants de S.aureus aux aminosides et leurs fréquences

Phénotype	! Nombre de souches portant ! ! phénotype !	Fréquence (%)
KTGA + St	! 1/82 !	! 1,21
T	! 4/82 !	! 4,87
T + St	! 2/82 !	! 2,43
K + St	! 2/82 !	! 2,43
KA + St	! 1/82 !	! 1,21
KG + St	! 1/82 !	! 1,21
St	! 36/82 !	! 43,90
APH(3") ou AAD(6) ou AAD(9) ou mutant	!	!

Légende

Phénotype KTGA + St = résiste à :kanamycine,tobramycine,  
gentamicine, amikacine et streptomycine  
Phénotype T = résiste à :tobramycine  
Phénotype T + St = résiste à :tobramycine et streptomycine  
Phénotype KA + St = résiste à : kanamycine, amikacine et  
streptomycine  
Phénotype KG + St = résiste à : kanamycine, gentamicine et  
streptomycine

Nos résultats montrent que le phénotype résistant St,  
représente 43,90% de nos souches .

Au cours de cette étude, nous avons trouvé une résistance  
isolée à la tobramycine (T)et des résistances associées telles  
que KTGA + St, T + St, K + St, KA + St et KG + St ,dont le  
système enzymatique n'est pas connu .

2-2-2. MLS

Tableau n°20. Phénotypes résistants de Staphylococcus aureus aux MLS et leurs fréquences

Phénotype	! Nombre de souches portant ! ! le phénotype	! Fréquence ! ! (%)
MLSB inductible par erythromycine (E)	! 2/95	! 2,10
MLSB inductible par erythromycine et oléandomycine (EO)	! 4/95	! 4,21
MLSB constitutif (SELO)	! 3/95	! 3,15
L	! 4/95	! 4,21
LEO	! 2/95	! 2,10
PSL	! 1/95	! 1,05
OS	! 2/95	! 2,10
SLO	! 2/95	! 2,10
LO	! 1/95	! 1,05
PLO	! 1/95	! 1,05

Légende

Phénotype MLSB inductible par erythromycine = résiste à érythromycine

Phénotype MLSB inductible par erythromycine et oléandomycine = résiste à érythromycine et oléandomycine

Phénotype MLSB constitutif = résiste à spiramycine, érythromycine, lincomycine et oléandomycine

Phénotype L = résiste à la lincomycine

Phénotype LEO = résiste à : lincomycine, érythromycine et oléandomycine

Phénotype PSL = résiste à : pristinamycine, spiramycine et lincomycine

Phénotype OS = résiste à : oléandomycine et spiramycine

Phénotype SLO = résiste à : spiramycine, lincomycine, oléandomycine

Phénotype LO = résiste à : lincomycine et oléandomycine

Phénotype PLO = résiste à : pristinamycine, lincomycine et oléandomycine

De nos résultats, il ressort que le phénotype MLSB inductible par érythromycine et oléandomycine et le phénotype L sont les plus fréquents avec un taux de 4,21%.

Ceux-ci sont suivis par les phénotypes MLSB constitutif (3,15% de fréquence) et MLSB inductible par érythromycine (2,10% de fréquence).

Nous avons retrouvé d'autres résistances associées telles que : PSL, LEO, OS, SLO, LO, PLO.

2-3 Phénotypes de résistance des streptocoques aux MLS

Tableau n°21. Phénotypes résistants de streptocoque du groupe B aux MLS et leurs fréquences

Phénotype	! Nombre de souches portant le ! phénoptype	! Fréquence ! (%)
MLSB	! 6/41	! 14,63
EOL	! 1/41	! 2,43
L	! 3/41	! 7,31
S	! 1/41	! 2,43
OL	! 2/41	! 4,87
OSL	! 1/41	! 2,43
OSLE	! 1/41	! 2,43

légende

Phénotype MLSB = résiste à :érythromycine, oléandomycine, spiramycine, lincomycine et streptogramine B  
Phénotype EOL = résiste à : érythromycine, oléandomycine et lincomycine  
Phénotype L = résiste à la lincomycine  
Phénotype S = résiste à : oléandomycine et lincomycine  
Phénotype OSL = résiste à oléandomycine, spiramycine et lincomycine  
Phénotype OSLE = résiste à oléandomycine, spiramycine, lincomycine et érythromycine

De nos résultats, il apparait que le phénotype résistant MLSB est le plus rencontré parmi nos souches de streptocoques du groupe B. Sa fréquence est de 14,63%.

Au cours de cette étude, nous avons constaté des résistances isolées à la lincomycine (L) et à la spiramycine, et des résistances associées telles que OL, OSL, et OSLE.

Tableau n°22. Phénotypes résistants de streptocoque du groupe D aux MLS et leurs fréquences

Phénotype	! Nombre de souches portant le phénotype !	Fréquence !
	!	(%)
MLSB	! 43/53	! 81,13
EOL	! 2/53	! 3,77
L	! 2/53	! 3,77
OSLE	! 4/53	! 7,54
SL	! 1/53	! 1,88
EPLO	! 1/53	! 1,88

Légende

Phénotype LS = résiste à lincomycine et spiramycine  
Phénotype EPLO = résiste à : érythromycine, pristinamycine, lincomycine et oléandomycine

De ce tableau, il ressort que le phénotype résistant aux MLS chez streptocoque du groupe D le plus fréquent est le phénotype MLSB avec 81,13% de fréquence.

Au cours de notre étude, nous avons constaté des résistances isolées à la lincomycine et associées telles que EOSL, SL, EPLO et EOL.

Tableau n°23. Phénotypes résistants de streptocoques non groupés

Phénotype	! Nombre de souches portant le phénotype !	Fréquence ! (%)
MLSB	! 5/84	! 5,95
EOL	! 4/84	! 4,76
L	! 5/84	! 5,95
OL	! 1/84	! 1,19
OLS	! 1/84	! 1,19
OSLE	! 8/84	! 9,52
LS	! 3/84	! 3,57
EPLO	! 3/84	! 3,57
OS	! 1/84	! 1,19
OSPL	! 1/84	! 1,19

Légende

Phénotype OS = résiste à oléandomycine et spiramycine  
Phénotype OSPL = résiste à : oléandomycine , spiramycine,  
pristinamycine et lincomycine

Nos résultats montrent que le phénotype résistant MLSB représente 5,95 % de nos souches.

Au cours de notre étude, nous avons constaté des résistances isolées à la lincomycine (L) et associées telles que OL, OLS, LS EPLO, OS, OSPL et OSLE.

VI. DISCUSSION



### E.coli et les bêta-lactamines :

Nos résultats montrent que la ceftazidime et l'aztréonam sont les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines les plus actives sur nos souches et pour lesquelles aucune résistance n'a été notée.

Les fréquences de résistances sont actuellement : ampicilline 69,40 % ticarcilline 60 %, céfalotine 35,55 %, imipénème, céfotaxime et ceftriaxone 1,01 à 2,94 %.

Par ailleurs (45) des fréquences de résistances rapportées sont : amino penicilline 35%, carboxypenicilline et ureïdopenicilline 25 à 30 %, céfalotine et augmentin 15 à 20 %, céfotaxime, ceftazidime et azthréonam : moins de 0,5 %.

Une étude réalisée par TRAORE en 1988 (51) a donné les fréquences de résistances suivantes : ampicilline 75,59 % et céfalotine 55,41 %.

Au Burkina Faso (28) pour la période de 1985, le taux de résistance était 70 % pour l'ampicilline et 45 % pour la céfalotine.

Pour la même période en Côte d'Ivoire (17) il était 79 % pour l'ampicilline et 54 % pour la céfalotine.

A l'hôpital de Sfax (5), ce taux était 50 % pour l'ampicilline et 5 % pour la céfalotine.

Ces résistances sont liées à la sécrétion de bêta-lactamases. Plusieurs phénotypes peuvent être ainsi définis en fonction de la sensibilité des souches aux aminopenicillines (ampicilline) aux carboxypenicillines (ticarcilline) et aux céphalosporines de première et troisième génération (céfalotine et céfotaxime).

Il faut distinguer le phénotype sensible SSSS, qui est sensible aux quatre antibiotiques, il est celui des souches non productrices d'enzymes (45).

Le phénotype résistant RRSS est le plus fréquent parmi nos souches avec un taux de 28,37 %. Ce taux est plus élevé que celui obtenu par Soussy et collaborateur (45). Ce phénotype est celui des colibacilles producteurs de pénicillinases due à une information acquise par un plamide ou un transposon. Il s'agit, le plus souvent, d'enzyme du groupe TEM et beaucoup plus rarement d'oxacillinases (45).

Viennent ensuite dans l'ordre :

- le phénotype RRIS avec une fréquence de 24,32 % est nettement supérieure à celui obtenu par Soussy et coll. (45) qui est de 6 %.
- le phénotype RRRS représente 5,40 % de nos souches contre 2,5 % d'après Soussy et coll (45).
- le phénotype RSRS avec un taux de 4,05% est identique à celui obtenu par Soussy et coll. (45).
- et enfin le phénotype RRRI avec un taux de 1,35 %, est le moins fréquent parmi nos souches. Il est de 0,2 % selon Soussy et coll. (45).

L'expression de l'ensemble de ces phénotypes dans le bilan de la sensibilité de nos souches de E.coli testés aux bêta-lactamines montre que la ceftazidime, l'aztréonam, l'imipenème, la céfotaxime et la ceftriaxone sont les plus actives suivies dans l'ordre par céfalotine, ticarcilline et ampicilline.

### E. coli et les aminosides

Les fréquences de résistance aux aminosides atteignent 58,88 % pour la streptomycine et 20,21 % pour la Kanamycine.

Elles sont beaucoup plus faibles pour les autres aminosides, n'atteignant en effet que 2,30 à 5,61 % pour la gentamicine et tobramycine et aucune résistance pour la nétilmicine et l'amikacine.

Pour certains auteurs (16 ; 28 ; 44 ; 45 ; 51) le taux de résistance à la gentamicine varie de 0 à 5,6 % en passant par 1,6 et 3,80 %.

Pour la kanamycine, ce taux oscille autour de 10 % en France (20). Il est de 8,24 % et 14,11 % selon Diallo (16) et Traoré (51).

Nous avons 58,88 % de résistance à la streptomycine contre 30 à 40 % en France (20), 37 %, 67,66 % et 68,2 % pour certains auteurs (16; 44 et 45). Notre taux de 58,88 % est identique à celui obtenu par Traoré (51).

Le phénotype St est le plus fréquent parmi nos souches avec un taux de 43,24 % contre 67,66 % selon Diallo (16). Ensuite nous avons les phénotypes KTG et K de fréquence égale à 1,35 %.

Il faut noter que les souches productrices de bêta-lactamases à large spectre produisent aussi une AAC (6') et sont donc résistantes à l'amikacine.

D'après nos résultats, les aminosides les plus actifs sur les colibacilles à Bamako sont la nétilmicine et l'amikacine, suivies dans l'ordre par la gentamicine, la tobramycine, la kanamycine et enfin la streptomycine.

### E. coli et les quinolones :

Nous n'avons constaté aucune résistance aux fluoroquinolones. Cependant des souches présentant une résistance par mutation chromosomique à la péfloxacin ont été signalées ailleurs et atteignent 5 à 8 % (30 ; 45).

De notre étude, il ressort qu'une seule souche sur 104 résiste à l'acide nalidixique, ce qui représente moins de 1 %.

L'acide nalidixique et les fluoroquinolones restent très actifs sur nos souches, bien qu'ailleurs on ait trouvé des souches de E. coli résistantes à la péfloxacin et surtout à l'acide nalidixique (30 ; 40 ; 41 ; 45).

Le mutant nal A le plus fréquemment rencontré en clinique est responsable d'une modification de la sous-unité A de l'ADN gyrase, ce qui entraîne une augmentation des CMI à l'ensemble des quinolones.

### S. aureus et les aminosides :

Les fréquences de la résistance atteignent 40,44 % pour la streptomycine, 9,40 % pour la tobramycine et 7,29 % pour la kanamycine. Notre taux de 40,44 % est identique à celui obtenu par Duval (20), 30 à 40 %, par contre il est inférieur à celui obtenu par Souza et coll. à Lomé (47).

Les taux de résistances sont de 2,73 pour la gentamicine et 2,75 pour l'amikacine.

En 1980 et 1986 à l'I.N.R.S.P. (16; 26) aucune résistance n'avait été signalée pour la gentamicine.

Pour la période de 1985 au Burkina Fasso (28) et au Gabon (10), le taux de résistance à la gentamicine était respectivement 0,5 % et 1,4 %.

Par contre à Lomé (47), à l'Hopital militaire de Begin (49) et à Créteil (20), ce taux est plus élevé et atteint respectivement 11,36%, 21 % et environ 25 %.

Au cours de cette étude nous avons rencontré le phénotype St à la fréquence de 43,90 %.

Nos résultats montrent que la gentamicine est l'aminoside le plus actif sur le staphylocoque à Bamako, bien que les aminosides synthétiques (sisomicine et amikacine) soient introduits en thérapeutique après elle.

### S. aureus et les MLS :

Les macrolides et apparentés sont restés assez actifs sur les Staphylococcus aureus, dans l'ensemble les taux de résistance varient entre 3,18 % pour la pristinamycine et 20,37 % pour l'oléandomycine. Ces chiffres se rapprochent de ceux obtenus par Koné (25). Nos taux de résistance pour érythromycine (14,22 %) et lincomycine (15,38 %) sont identiques à ceux obtenus par Traoré A.S. (51), par contre pour la pristinamycine, la spiramycine et l'oléandomycine nos chiffres sont un peu plus élevés. Par ailleurs nos taux sont supérieurs à ceux de Traoré (52).

Au cours de notre étude nous avons rencontré le phénotype de résistance MLSB inductible par érythromycine et oléandomycine avec une fréquence de 4,21 %, le phénotype de résistance isolé à la lincomycine de fréquence 4,21 % . le phénotype MLSB constitutif de fréquence 3,15 % et enfin le phénotype MLSB inductible par érythromycine de fréquence 2,10 %.

Par ailleurs contrairement à la France (11), nous n'avons pas noté la présence parmi nos souches des phénotypes résistants MLSB + SA et LSA.

D'après les études de Koné (25) le phénotype résistant MLSB inducible par érythromycine et oléandomycine donne une fréquence de 7,83 % ce qui est supérieure à celle obtenue dans notre étude. Par contre son taux de 4,81 % pour le phénotype résistant MLSB constitutif et le phénotype résistant L est comparable au notre .

Notre étude nous a permis de savoir qu'à Bamako la pristinamycine est la plus active sur S. aureus, suivie dans l'ordre par l'érythromycine, la spiramycine, la lincomycine et l'oléandomycine.

### Streptocoques et MLS :

Les streptocoques sont habituellement sensibles aux antibiotiques du groupe MLS à l'exception des enterocoques qui possèdent une résistance naturelle aux lincosanides et à la streptogramine A. La résistance acquise de type MLSB est cependant largement repandue chez la plupart des espèces de streptocoques.

#### + Streptocoques du groupe B.

Ceux-ci sont restés sensibles aux macrolides et apparentés. Les fréquences de résistances atteignent 25,58 % pour la lincomycine et l'oléandomycine et 21,42 % pour l'érythromycine. La fréquence de résistance est plus faible pour la pristinamycine et ne dépasse pas 15,55 %.

Le type de résistance MLSB est le plus fréquemment rencontré, son taux est de 14,63 % parmi nos souches à Bamako. Par ailleurs (22) ce taux est de 1 - 4 % chez les streptocoques des groupe A, B, C et G et *S. pneumoniae*.

En 1985 en France (11) à l'hôpital Saint-Joseph, la fréquence des souches résistantes aux MLSB était de 18 %, ce chiffre est supérieur au nôtre, qui est aussi plus élevé que 1 à 6 % déjà publiés (18).

#### + Streptocoques du groupe D

Les taux de résistance sont élevés et vont de 83,33 % pour la pristinamycine à 100 % pour la lincomycine ce qui est conforme d'ailleurs à la résistance naturelle des streptocoques du groupe D aux lincosanides.

Le phénotype résistant MLSB concerne 81,13 % de nos souches alors qu'ailleurs (11 ; 21) ce taux ne dépasse pas 50 % chez *S. faecalis* et *S. faecium* et 47 % chez *S. faecalis*.

Chez les streptocoques du groupe C, pour trois souches étudiées nous avons retrouvé un phénotype résistant du type MLSB. Compte tenu de la taille de cet échantillon, nous nous abstenons de conclure.

Des plasmides codant pour la résistance MLSB seule ou associée à celle du chloramphénicol ont été isolés chez les streptocoques des groupes A, B, C, D (*S. faecalis*), G et *S. sanguis* (11).

#### + Streptocoques non groupés

Les streptocoques sont habituellement sensibles aux macrolides et apparentés. Cependant nous notons des cas de résistances variant entre 15,60 % pour la pristinamycine et 48,25 % pour la lincomycine.

Pour TRAORE A.S (51) cette résistance varie entre 10,36 % pour la pristinamycine et 40,86 % pour la lincomycine.

Le phénotype résistant MLSB représente 5,95 % de nos souches.

D'après nos résultats nous remarquons que la pristinamycine est la plus active sur nos souches de streptocoques parmi les antibiotiques du groupe MLS.

VII - CONCLUSION



L'étude des phénotypes de résistance aux bêta-lactamines, aux aminosides, aux MLS et aux quinolones sur 644 souches bactériennes isolées à Bamako d'Octobre 1988 à Decembre 1989 nous a permis d'obtenir les resultats suivants:

E. coli :

-Les phénotypes de résistance aux bêta-lactamines retrouvés sont dans l'ordre :

RRSS (28,37% de fréquence), RRIS (24,32% de fréquence) RRRS (5,40% de fréquence), RSRS (4,05% de fréquence ) et enfin RRRI (1,35% de fréquence).

Parmi les bêta-lactamines, l'azthréonam et la ceftazidime sont les plus actifs sur nos souches, et pour lesquels aucune résistance n'a été notée .

Viennent ensuite l'imipenème (1,01% de résistance) le cefotaxime (2,88 % de résistance), la ceftriaxone (2,94% de résistance ), la céfalotine (35,55% de résistance), la ticarcilline (60% de résistance) et l'ampicilline (69,40% de résistance).

- Le phénotype de résistance aux aminosides le plus fréquent est le phénotype St avec un taux de 43,24%, suivi des phénotypes KTG et K de fréquence égale (1,35%).

Les aminosides les plus actifs sont la nétilmicine et l'amikacine. Nous n'avons noté aucune résistance à ces antibiotiques.

La gentamicine montre un taux de résistance de 2,30%.

Les taux de résistance les plus élevés ont été notés avec la streptomycine (58,88%) et la kanamycine (20,21%).

-Pour les quinolones, un seul cas de résistance a été noté à l'acide nalidixique sur nos souches étudiées. Aucune résistance n'a été observée aux fluoroquinolones.

S. aureus

- Pour les aminosides, nous n'avons retrouvé que le phénotype St à la fréquence de 43,90% .

-L'aminoside le plus actif est la gentamicine avec un taux de résistance de 2,73% , bien que la sisomicine et l'amikacine soient introduites après elle.

- Pour les macrolides et apparentés, le phénotype MLSB inductible par érythromycine et oléandomycine (EO) et le phénotype L sont les plus fréquents avec un taux de 4,21%. Viennent ensuite dans l'ordre le phénotype MLSB constitutif (SELO) et le phénotype MLSB inductible par érythromycine (E) avec respectivement 3,15% et 2,10% de fréquence.

La pristinamycine reste l'antibiotique le plus actif sur S.aureus parmi le groupe MLS, suivie dans l'ordre érythromycine (14,22% de résistance), la spiramycine (14,42% de résistance, la lincomycine (15,38% de résistance ) et enfin l'oléandomycine (20,37% de résistance).

#### Streptocoques

- Pour les phénotypes de résistance aux MLS chez les streptocoques, nous avons retrouvé le phénotype de résistance MLSB plus fréquemment pour les streptocoques des groupes B et D. Chez les streptocoques non groupés le phénotype résistant MLSB représente 5,95% de nos souches.

Nous constatons qu'il s'agisse des streptocoques des groupes B et D ou non groupé, la pristinamycine reste la plus active sur nos souches.

Les taux de résistance obtenus sont assez élevés variant entre :

15,55% pour la pristinamycine et 25,58% pour la lincomycine et oléandomycine chez les streptocoques du groupe B

15,60% pour la pristinamycine et 48,25% pour la lincomycine chez les streptocoques non groupés.

83,33% pour la pristinamycine et 100% pour la lincomycine chez les streptocoques du groupe D.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- Acar J.F., Bouanchand D.H, Bun-Hoi. A  
Résistance bactérienne aux antibiotiques  
13, 214-224, léon le Minor Michel Veron.  
Bacteriol. Med. Flam. Med. science, 1982.
- 2.- Allouch. P, Dora. A, vallée E, Ghnassia J.C.  
Sensibilité à différentes associations antibiotiques de  
staphylocoques résistants à la métilicilline.  
Med. mal. inf, 1987, 17, N°spécial 351-352.
- 3.- Archambaud M.  
Les nouvelles quinolones  
Med. mal. inf, 1987, N°spécial 39-41.
- 4.- Arthur. M et Coll  
Principe de détermination du support génétique d'un caractère  
de résistance aux antibiotiques.  
Antibiogramme, m.p.c., videom, 1985  
Courvalin P. Goldstein F., Philippon A, Sirot J.
- 5.- Benhamed S., Kanoun M., Charem. K.H, Rekik N., Ellonze. F.  
Etude de la sensibilité des bacilles à Gram négatif à  
l'hôpital de Sfax.  
Med. mal. inf, 1988, 18, 2 bis, 115-117.
- 6.- Bismuth Roland  
Cocci à Gram positif et aminosides  
Antigramme, m.p.c., Vidéom, 1985  
Courvalin P, Goldstein F, Phillipa a., Sirot J.
- 7.- Boussougant Y.  
Classification des cephalosporines  
Med. Mal. inf, 1986, 16, N°spécial, 31-35.
- 8.- Bryskier A., Chantol J.F., Veyssier P.  
Perspectives thérapeutiques des nouvelles fluoroquinolones  
Presse Med. ; 1985, 14, PP, 2291-2294.
- 9.- Bryskier A.  
Classification des cephalosporines et relation activité-  
structure des methoxyimino-aminothiazol-cephalosporines.  
Extrait du Lyon Pharmaceutique, 1983, 34, 2, 99-110.
- 10.- Buchard G.D., Wolff  
Etude de la sensibilité bactérienne dans un hôpital de  
Lambaréné (Gabon).  
Med. Trop, 1985, 45, 3, 265-270.
- 11.- Bun-Hoi.A  
Cocci à Gram positif et macrolides-lincosamides et  
streptogramines.  
Antibiogramme, m.p.c., Videom, 1985  
Courvalin P., Goldstein F., Philippa A, Sirot J.

- 12.- Claude J.S.  
Les quinolones  
Antibiogramme, m.p.c., Videom, 1985  
Courvalin P., Goldstein F., Philippa A., Sirot J.
- 13.- Cohen Y.  
Pharmacologie, 2è édition Masson, 1986.
- 14.- Courvalin P.  
Plasmide de résistance aux antibiotiques  
4, 59-70, Leon le Minor-Michel Veron  
Bacteriol. Med. Flam. Med et Science, 1982.
- 15.- Desonza C, Gbeassor M., Koumaglo  
Sensibilité aux antibiotiques de souches de Staphylococcus  
aureus isolés à Lomé.  
Med. Trop., 1988, 48, 3, 243-248.
- 16.- DIALLO (M)  
Phénotypes de résistance aux aminosides de 3063 souches  
bactériennes isolées à Bamako.
- 17.- Dosso M., Aissi H., Faye H., Saracino J., Kadio A.  
Evaluation de la sensibilité des bactéries hospitalières en  
zone tropicale. A propos de 2.543 souches de bacilles Gram  
négatif isolés au C.H.U. de Cocody.  
Med. mal. inf, 1986, 16, 4 bis, 241- 244.
- 18.- Duval J. 1985  
Evolution and epidemiology of MLS resistance  
J. Antimicrob. Chemother. 16 suppl. A. 137-139.
- 19.- Duval J., Soussy C.J.  
Antibiothérapie 3è édition Masson, 1985.
- 20.- Duval J. et Soussy C.J.  
Evolution de la résistance bactérienne aux aminosides  
Journée de l'hôpital Claude Bernard.
- 21.- Gutmann  
Mécanisme de résistance non enzymatique aux  $\beta$ -lactamines et  
épidémiologie et résistance.  
Med. mal. inf, 1986, 16, N°11 bis 655-660.
- 22.- Horodniceanu T. H., Delbos F.  
Sensibilité des streptocoques aux antibiotiques.  
Association des anciens élèves de l'Institut Pasteur, 1980,  
N°86, 4è trimestre.
- 23.- Jarvier V.  
Enterobacter et bêta-lactamines.  
Antibiogramme, m.p.c., Videom, 1985  
Courvalin P., Goldstein F., Phillipa A. Sirot J.

- 24.- Konaré (B)  
Place des antibiotiques dans la consommation médicamenteuses  
au Mali, résistance des bactéries à ces drogues.  
Thèse de pharmacie - Bamako, 1983.
- 25.- Koné (A)  
Sensibilité des cocci à Gram (+) et Gram (-) aérobies aux  
macrolides et apparentés  
Mémoire ENSUP, Bamako, 1987.
- 26.- Koumaré B.  
Sensibilité des souches bactériennes isolées dans le service  
de bactériologie de l'institut national de biologie humaine.  
Mali Med., 1980, 3, 1, 33.
- 27.- Labia R.  
 $\beta$ . lactamases inductibles et constitutives  
Med. mal. inf, 1988, 18, hors serie 11 - 14.
- 28.- Lafoix ch, Thabout A., Dabernat H., Dublanquet A., Dosso M.  
Intérêt de la surveillance de la sensibilité des bactéries  
en zone intertropicale dans le cadre d'une rationalisation  
du médicament essentiel.  
Med. mal. inf. 1986, 16, 4 bis, 245 - 247.
- 29.- Lemozy J., Busmuth, Courvalin P.  
Enterobactéries et aminosides  
antibiogramme m.p.c. videom, 1985  
Courvalin P. Goldstein F., Philippa A, Sirot J.
- 30.- Loboguerrero M., Denis M., Dorche G.  
Activité de cinq fluoroquinolones sur les bacilles à Gram  
négatif hospitaliers de différente sensibilité à la  
péfloxacine.  
Porth. biol. 1989, 37, 8, 881 - 887
- 31.- Mefane Ch.  
Sensibilité des souches de Staphylococcus aureus isolés  
dans les urines à Libreville.  
Afr. med. 1985, 24, 13-22.
- 32.- Moatti  
Les nouvelles bêta-lactamines  
Med. Mal. inf. 1987, N°spécial 43-48.
- 33.- Neu H. C.  
Définition et classification des bêta-lactamase  
Med. mal. inf. 1988, 189, hors serie, 7-10.
- 34.- Omar N., Mazloum H., Masoud B.  
Résistance transferable aux antibiotiques des souches  
d'Echerichia coli isolées de gastro-enterite infantile et  
des Biovars lactoses négatifs isolés d'infection urinaire  
Med. mal. inf, 1987, 17, 10, 554 - 560.

- 35.- Philippon A., Paul. G, Nevot P. - 64  
Classification des bêta-lactamases  
Med. mal. inf. 19989, 19, hors serie 6 - 18.
- 36.- Philippon A, Fournier G, Paul. G, Vedel G, Nevot P.  
Détection et distribution des bêta-lactamases a spectre  
élargi chez les enterobacteries.
37. Philippon A., Scavizzi  
Les antibiotiques depuis vingt ans  
Med. mal. inf. 1988, 18, N° special 633 - 642.
- 38.- Philippon A, Paul G, Nevot P et Giroud J. P.  
Aminosides et spectinomycine, pharmacologie clinique - base  
de la thérapeutique 2.  
expansion scientifique Française, 1979  
Giroud J. P., Mathé G, Meymiel G.
- 39.- Portier H, Portier P, Kazmierczak A  
Macrolides et antibiotiques apparentés, pharmacologie  
clinique bases de la thérapeutique 2.  
expansion scientifique Française , 1979  
Giroud J. P., Mathé G., Meymiel G.
- 40.- Rast G., Guiomar C., Boisivon A  
Activité antibactérienne comparée de six quinolones sur 143  
souches d'enterobacteries résistantes à l'acide  
nalidixique: péfloxacine, oflaxacine, norfloxacine,  
ciprofloxacine, enoxacine, fleroxacine.  
Med. mal. inf. 1989, 19, 3, 138 - 142.
- 41.- Reynaud A.E., Derriennie, M, Espaze C P, courtieu A.L.  
Activité antibacterienne de 4 quinolones et de 4 autres  
agents antimicrobiens à l'égard de 426 souches de bacteries  
isolées d'urine.  
Med. mal. inf., 1988, 18, 4, 208 - 212.
- 42.- Reynaud A E, Derriennic M, Espaze-C.P, Courtieu A.L.  
Etat actuel a la sensibilité, à la ceftriaxone des souches  
bacteriennes isolées en milieu hospitalier.  
Med. mal. inf, 1987, 17, 2, 71-74.
- 43.- Rochard E, Bouquet S, Briot Ph. et Courtois Ph.  
Données actuelles concernant les fluoroquinolones.  
Lyon phamaceutique, 1986, 37, 5, 239 - 247.
- 44.- Shaokat S., Sirot D, M'Boup S, Petat E., Rich C.  
Toly B., Denis F, cluzuel R.  
Résistance aux antibiotiques et distributions de  $\beta$ .  
lactamases plasmidiques chez les collibacilles isolés de la  
diarrhée infantile aigue en Afrique.  
Med. mal. inf. 1988, 18, 11, 824 - 828.

- 45.- Soussy C. J., Duval J., Courvalin P.  
Resistance aux antibiotique chez E coli : Etat actuel et nouvelles acquisitions.  
Med. mal. inf., 1988, 18, 1, 29 - 36.
- 46.- Soussy C. J, Thibault. M, Kitzs MD, Acar J.F, Duval J., Chabbert Y.A.  
Activité antibactérienne comparée de six quinolones.  
Ann. microbiol (institut Pasteur), 1977, 128 B, 19-33.
- 47.- Souza C.De, Gbeassor M., Koumaglo. K.  
Sensibilité aux antibiotiques des Staphylococcus aureus isolés à Lomé.  
Med. Trop, 1988, 48, 3, 244 - 247.
- 48.- Thabaut A.  
Sensibilité aux antibiotiques des bactéries pathogènes chez l'enfant en Afrique.  
Med. mal. inf., 1987, 17, 4 bis, 192 - 197.
- 49.- Thabaut. A, Durosoir.J.L., Meyran M.  
La sensibilité du Staphylococcus aureus aux antibiotiques en milieu hospitalier. Evolution et état actuel.  
Med. mal. inf., 1983, 13, 2 bis.
- 50.- Thibault. M, Koumaré B, Soussy C.J et Duval J.  
Relation structure et activité dans le groupe des quinolones: étude de l'activité antibactérienne de deux nouveaux composés.  
Ann. microbiol. (institut. Pasteur) 1981; 132 A, 269 - 281.
- 51.- Traoré (A;S)  
Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques au Mali de 1980 à 1988.  
Thèse de pharmacie - Bamako, 1988.
- 52.- Traoré (B)  
Rôle d'un laboratoire de bactériologie virologie en milieu tropical.  
Thèse de pharmacie - Bamako, 1983.
- 53.- Witchitz. J.L.  
Classification et mécanisme d'action des agents antibacteriens.  
11,192-203. Leon Le Minor Michel Veron.  
Bacteriol. Med. Flam. Med. sciences, 1982.
- 54.- Wolff. M.  
Apport thérapeutiques des nouvelles quinolones prat (Paris), 1987, 37, 21.



## FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : DIALI

PRENOM : Moussa Gouro

Titre: Etudes des Phénotypes de résistance aux Bêta-lactamines, Aminocyclitolides, Macrolides et Quinolones de 644 souches bactériennes isolées au Mali.

ANNEE : 1989-1990

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de l'E.N.M.P.

SECTEUR D'INTERET : Résistance bactérienne

### RESUME :

Ce travail a porté sur les phénotypes de résistance aux bêta-lactamines; Aminocyclitolides; Macrolides et Quinolones de 644 souches bactériennes isolées au Mali.

Les tests de sensibilité ont été réalisés par la méthode de diffusion sur gélose de Mueller Hinton; en utilisant les disques d'antibiotiques de l'Institut Pasteur de Paris.

- Pour E. Coli, les fréquences de résistances n'atteignent ou ne dépassent 69,40% des souches que pour l'ampicilline, ticarcilline et la streptomycine, elles sont parfois comprises entre 20,21% et 35,55% (kanamycine, céfalotine), et inférieures ou égales à 2,94% dans de nombreux cas (céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération, imipénème; aztreonam, autres aminocyclitolides et quinolones notamment).

Les phénotypes résistants sont : RRSS (28,37% de fréquence), RRIS (24,32% de fréquence); RRRS (5,40% de fréquence); RSRSS (4,05% de fréquence), RRRI (1,35% de fréquence); St (43,24% de fréquence), KTG et K 1,35% de fréquence.

- Pour S. aureus; elles sont comprises entre 14,22% et 40,44% (érythromycine; spiramycine, lincomycine, oléandomycine et streptomycine).

Elles ne dépassent pas 9,40% pour la pristinamycine et autres aminocyclitolides.

Le phénotype St a été retrouvé à la fréquence de 43,90%. Les phénotypes MLSB inductibles et L représentent 4,21% de nos souches et le phénotype MLSB constitutif représente 3,15% de nos souches

- Pour les streptocoques; les fréquences de résistance, les plus élevées parmi les antibiotiques du groupe MLS sont retrouvées chez les streptocoques du groupe D et atteignent 100% pour la Lincomycine. Par contre elles ne dépassent pas 25,28% pour les streptocoques du groupe B.

Le phénotype MLSB représente 14,68% des souches de streptocoques du groupe B et 81,13% des souches de streptocoques du groupe D.

### - MOTS CLES :

Phénotypes de résistance, antibiotiques, E. coli, S.aureus, Streptocoques.

## S E R M E N T   D E   G A L I E N

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 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 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'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque./.