



INTRODUCTION

Les antibiotiques sont des substances chimiques produites par des microorganismes (antibiotiques naturels) ou par synthèse chimique de molécules dérivant de composés naturels.

Pendant longtemps, les antibiotiques ont fait preuve d'efficacité notamment, dans la lutte contre les infections bactériennes qui sévissent dans les couches fragilisées de la population. Mais, une remise en cause de cette efficacité s'opère de plus en plus parce que certaines infections, dont celles respiratoires, se sont montrées récidivantes comme peuvent en témoigner les chiffres de certains services hospitaliers (ORL, Pédiatrie).

Ce sont des infections qui surviennent généralement de façon périodique, et plusieurs agents bactériens peuvent en être responsables.

Mais notre étude sera orientée spécifiquement vers des bactéries très virulentes, qui ont longtemps montré une sensibilité vis-à-vis des molécules comme les macrolides.

A noter les que les Macrolides font partie, jusqu'à présent des molécules prescrites en première intention.

Normalement, l'efficacité thérapeutique devrait être garantie avec comme condition majeure, le respect de la posologie et de la durée du traitement. Tel n'est pas le cas puisqu'il est de constatation quotidienne dans tout laboratoire de bactériologie, que de nombreuses bactéries ne se comportent plus conformément à ce que le spectre d'activité des macrolides permettrait de supposer.

En effet, depuis l'introduction successive en thérapeutique des différentes molécules de macrolide, la sensibilité des bactéries à ces antibiotiques a beaucoup évolué, de sorte que le pourcentage de souches résistantes est actuellement important.

C'est pour cette raison que, le but de notre travail était de déterminer la sensibilité des antibiotiques par les deux méthodes : l'antibiogramme et l'E-test.

Nous espérons, par les résultats obtenus, apporter notre modeste contribution au renforcement de la crédibilité du médicament en général, et de cette famille d'antibiotique en particulier, que sont les Macrolides.

En effet, ces résultats permettront d'une part aux cliniciens, en cas d'urgence, de prescrire la molécule la plus efficace, d'autre part aux pharmaciens, d'assurer un suivi et des conseils adéquats afin de prévenir et d'atténuer les risques de résistance bactérienne.

PREMIERE PARTIE

***GENERALITES SUR
LES MACROLIDES
ET APPARENTES***

I - GENERALITES

I.1. – LES MACROLIDES VRAIS

I.1.1. – Définition et classification

Les macrolides vrais sont des molécules naturelles, lipophiles, hétérosidiques, possédant un noyau lactonique central, oxygéné, composé de 12 – 16 chaînons avec peu ou pas de doubles liaisons et pas d'atomes d'azote endocyclique. Un ou plusieurs sucres neutres ou aminés sont fixés sur le noyau lactonique, conférant à ces molécules leur caractère basique.

Les macrolides vrais sont des bases faibles peu solubles dans l'eau et solubles dans la plupart des solvants organiques à l'exception du chloroforme (CCl₄) et des alcanes. Ce sont des substances amères.

Les sels sont hydrosolubles. Le seul dosage microbiologique retenu par la pharmacopée française est la méthode par turbidimétrie ou diffusion.

Les principaux macrolides naturels sont : l'érythromycine, l'oléandomycine, la spiramycine et la josamycine.

I.1.1.1. - Erythromycine

L'érythromycine, obtenue par extraction biologique des cultures de *Streptomyces erythreus*, est en fait un mélange de plusieurs substances voisines dont une, largement majoritaire A, constitue le produit le plus utilisé en thérapeutique.

La formule chimique de l'érythromycine A comporte un cycle lactonique à 14 atomes appelé Erythronolide, un sucre, la cladinose et un sucre aminé, la désoxamine.

Sur le plan pharmacologie, l'érythromycine présente une biodisponibilité très variable en raison de son instabilité en milieu acide, et ses taux sériques sont dès lors peu prédictibles lorsqu'elle est administrée par voie orale. Par ailleurs, elle présente une demi-vie sérique courte rendant nécessaire des administrations

multiples si l'on veut maintenir le plus longtemps possible sa concentration sérique au-dessus de la CMI du germe en cause.

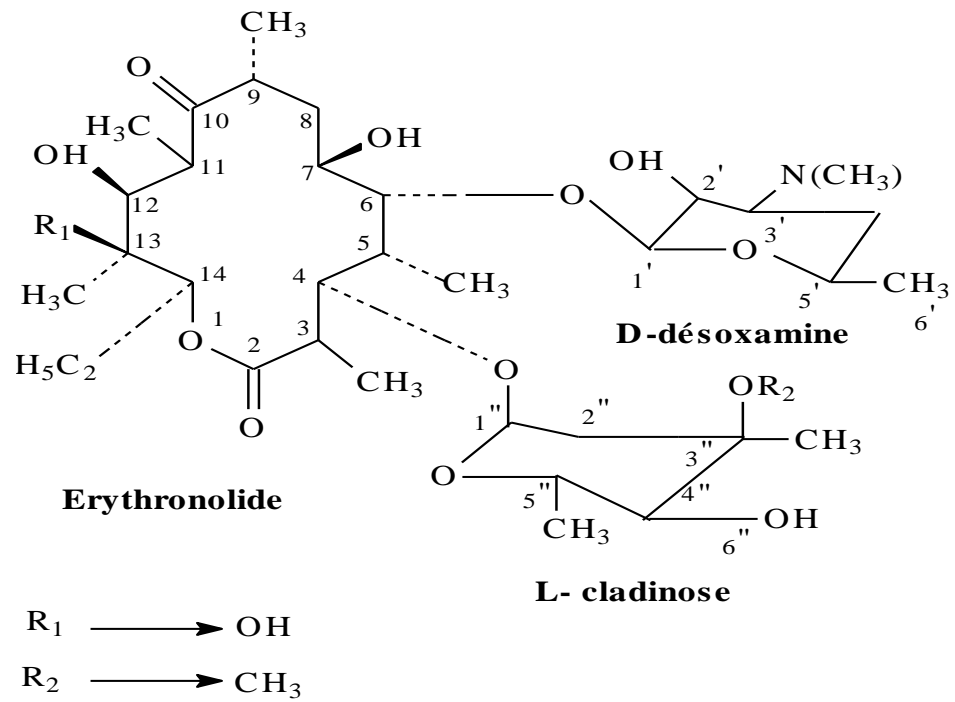


Figure 1 : Formule chimique de l'érythromycine A []

1.1.1.2. - Oléandomycine

L'oléandomycine est obtenue par fermentation de *Streptomyces antibioticus* et purifiée par cristallisation du chlorhydrate. Sa formule chimique comporte un cycle à 14 atomes lactoniques appelé oléandolide, un sucre l'oléandrose et un sucre aminé, la désosamine.

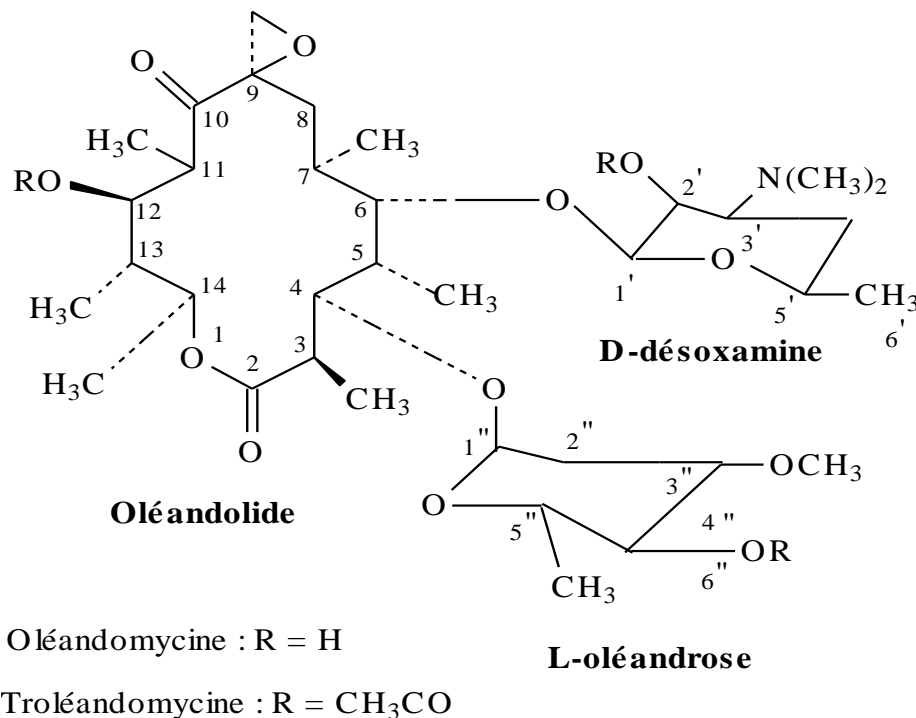


Figure 2 : Formule chimique de l'oléandomycine []

1.1.1.3. - Spiramycine

La spiramycine est un mélange de trois substances hétérosidiques très voisines, les spiramycines I (63 %), II (24 %) et III (13 %), extraites de *Streptomyces ambofaciens*.

La spiramycine I est un macrolide à 16 éléments formant la génine, substituée par trois sucres dont deux engagés dans un bioside. Les sucres fixés par le cycle par des liaisons osidiques sont identifiés à :

- un disaccharide constitué d'un aminosucre la D-mycaminose et de la L-mycarose unies uni par une liaison 1-4 ;

- un second aminosucre, l'isomycarnine fixée en 10.

Les spiramycines II et III sont respectivement des esters acétiques et propioniques de la spiramycine I en position 4. Le produit usuel est un mélange dosé en Unités Internationales.

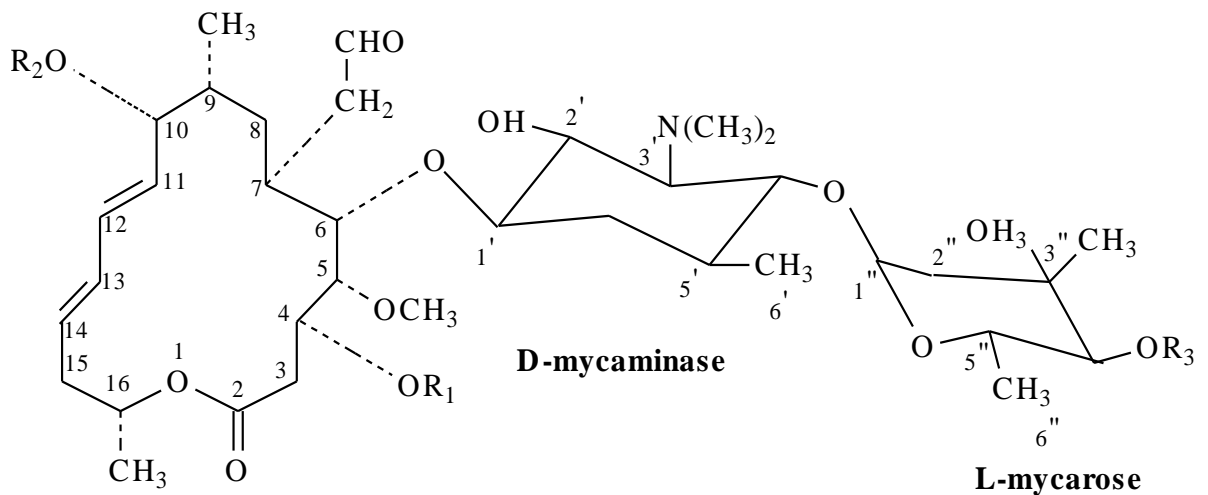


Figure 3 : Formules chimiques de la spiramycine et de la Josamycine []

			CH ₃	
Spiramycine I	R ₁ = H	R ₂ = (H ₃ C) ₂ N		R ₃ = H
Spiramycine I	R ₁ = COCH ₃	R ₂ = id.		R ₃ = H
Spiramycine I	R ₁ = CO-CH ₂ -CH ₃	R ₂ = H		R ₃ = H
Josamycine	R ₁ = CO-CH ₃ C	R ₂ = H		R ₃ = (H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -COH

1.1.1.4. - Josamycine

La josamycine est produite par *Streptomyces narbonensis var josamyceticus*.

Sa structure est proche de celle de la spiramycine avec une génine à 16 atomes et un disaccharide à deux sucres ; mais elle ne comporte pas d'aminosucres substitués en 10. Elle est basique.

I.1.2. – Mécanisme d'action des Macrolides

Les macrolides doivent leur activité antibiotique à leur liaison à la sous-unité 50S du ribosome bactérien et plus précisément au niveau du complexe 23S du rRNA en établissant des contacts limités mais précis entre une zone du domaine II [] et la boucle de la peptidyl-transférase dans le domaine V ; ces deux régions formant une poche adaptée aux macrolides et à d'autres antibiotiques.

La liaison des macrolides et à ce site entraîne une inhibition de la synthèse protéique.

Ce mode d'action implique que les macrolides sont essentiellement bactériostatiques, sauf à concentration très élevée.

I.1.3. – Propriétés pharmacologiques des Macrolides

1.1.3.1. – Propriétés pharmacologiques de l'Erythromycine

Tableau I : Formes et présentation de l'Erythromycine

Dosage	Présentations	Spécialités	Laboratoires
125 mg	Poudre orale en sachet B/24 (éthyl succinate)	ERY 125	du Dr E. Bouchara
225 mg	Poudre orale en sachet B/24 (éthyl succinate)	ERY 250	du Dr E. Bouchara
500 mg	Comprimés sécables B/ de 10 et de 20 (propionate)	ERY 500	du Dr E. Bouchara
	Granulés, B/12 sachets (éthyl succinate)	Erythrocline 500	du Dr E. Bouchara
	Granulés pour sirop, flacon de 60 ml (éthyl succinate) (12 cuillères mesure)	Erythrocline 500	du Dr E. Bouchara

Seule l'érythromycine base a une activité antibactérienne.

Son administration est difficile sous cette forme du fait de son insolubilité en milieu aqueux et sa dégradation en milieu acide.

La posologie moyenne recommandée est de 1 g/jour en deux prises chez l'adulte.

Elle est de 30 – 50 mg/kg/jour en deux prises chez l'enfant et le nourrisson.

L'administration se fait à distance des repas, soit 45 mn pour la propionate et juste avant pour l'éthyl succinate. L'absorption est rapide, sa distribution humorale et tissulaire est bonne surtout dans le tissu pulmonaire, la muqueuse bronchique et dans les amygdales.

La métabolisation se fait dans le foie par hydrolyse des esters et libération de l'érythromycine base qui est la forme active. L'élimination se fait par les urines et la bile.

1.1.3.2. – Propriétés pharmacologiques de l’Oléandomycine

Tableau II : Formes et présentation de l’Oléandomycine

Dosage	Présentations	Spécialités	Laboratoires
125 mg	Sirop, flacon de 80 ml 16 cuillères mesure	TAO 125 mg	PFIZER
250 mg	Suspension buvable flacon de 80 ml : 16 cuillères mesure	TAO 250 mg	PFIZER
500 mg	Comprimés sécables Boîte de 16	TAO 500	PFIZER

On utilise en thérapeutique le dérivé triacétylé de l’oléandomycine (TAO*) ; son activité antibactérienne est inférieure à celle de l’érythromycine.

La posologie recommandée est de 1 – 2g en deux prises par jour chez l’adulte. Chez le grand enfant, elle est de 25 – 50 mg/kg/j et chez l’enfant en deux prises.

L’administration se fait par voie orale.

L’absorption est rapide et complète et l’élimination se fait par la bile, les selles et les urines.

1.1.3.3. – Propriétés pharmacologiques de la spiramycine

Tableau III : Formes et présentation de l’Oléandomycine

Dosage	Présentations	Spécialités	Laboratoires
1,5 MUI	Cp pelliculés Etui de 10 : grand enfant Sachet : B/10	Rovamycine 1,5 M	R.P.R.
3M UI	Cp pelliculés Etui de 10 : grand enfant	Rovamycine 3 M	R.P.R.

3000 UI = 1 mg

Isolé en France en 1954, ce macrolide est plus stable que l’érythromycine en milieu digestif ; bien absorbé, les concentrations obtenues sont généralement

bactéricides. Il diffuse bien dans les tissus (en particulier pulmonaire, gingival), mais mal dans le LCR.

Son élimination est essentiellement biliaire sous forme active (métabolites), mais également par la salive.

La posologie est de 6 – 9.000.000 UI en deux prises par jour chez l'adulte et de 150.000 à 300.000 UI/kg/j chez l'enfant.

1.1.3.4. – Propriétés pharmacologiques de la Josamycine

Les propriétés pharmacologiques de la josamycine sont très proches de celles de la spiramycine.

La posologie moyenne est de 1 à 2g par jour en deux prises chez l'adulte. Elle est de 30 à 50 mg par kilogramme de poids et par jour en deux prises chez l'enfant et le nourrisson. L'administration se fait par voie orale.

La josamycine est absorbée au niveau de la partie initiale de l'intestin grêle. Cette absorption est meilleure et plus rapide à jeun.

La josamycine se retrouve dans la salive, la prostate, la sueur et les larmes.

Elle ne traverse ni la barrière placentaire, ni la barrière méningée mais passe dans le lait maternel.

La métabolisation se fait au niveau du foie. L'élimination est principalement digestive : bile et fécès.

Tableau IV : Formes et présentation de la josamycine

Dosage	Présentations	Spécialités	Laboratoires
500 mg	Cp B/20 Granulés pour suspension buvable, flacon de 60 ml	Josacine 500	R.P.R.
250 mg	Granulés pour suspension buvable, flacon de 60 ml	Josacine 250	R.P.R.
125mg	Granulés pour suspension buvable, flacon de 60 ml	Josacine 125	R.P.R.

I.2. – LES LINCOSAMIDES

I.2.1. – La Lincomycine

Elle est obtenue par fermentation de *Streptomyces lincolnensis*. Elle résulte de l'acidification d'un amino-acide cyclique par un aminosucre soufré, la pyranose. La présence d'une fonction amine tertiaire sur la partie amino-acide confère à la molécule un caractère basique.

I.2.2. – La Clindamycine

C'est un dérivé hémisynthétique chloré qui résulte de la chloration de l'hydroxyle en position 7 de la lincomycine par le chlorure de thionyle ou le chlore avec inversion de configuration du carbone porteur. Lincomycine et clindamycine ne contiennent plus de noyaux lactoniques comme les macrolides. Elles sont basiques.

A l'état de base, elles sont assez solubles dans l'eau, les alcools et dans la plupart des solvants organiques.

Leur pKa se situe aux environs de 7,6. Elles sont identifiées par la coloration violette obtenue avec le nitroprussiate de sodium en présence de Na_2CO_3 après hydrolyse chlorhydrique. Le dosage se fait par voie microbiologique.

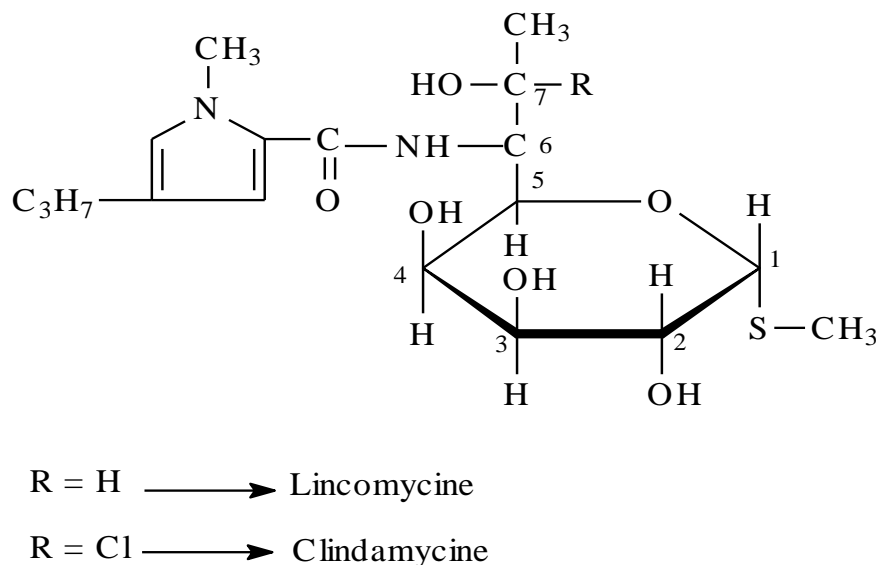


Figure 5 : Formules chimiques de la Lincomycine et de la Clindamycine []

I.2.3. – Propriétés pharmacologiques des Lincosamides

Tableau V : Formes et présentation de la Lincomycine

Dosage	Présentations	Spécialités	Laboratoires
250 mg/5 ml	Flacon de 60 ml	Lincocine	UP John
500 mg	Gélules B/12 Chlorhydrate monohydrate	Lincocine	UP John

Tableau VI : Formes et présentation de la clindamycine

Dosage	Présentations	Spécialités	Laboratoires
900 mg	Ampoules injectables de 6 ml B/10	Dalacine	UP John
150 mg	Gélules B/12 (violet et rouge) chlorhydrate	Dalacine	UP John
75mg	Gélules (violet) B/12	Dalacine	UP John

Par voie orale, la Lincomycine est administrée à la posologie de 1,5 à 2g par 24 heures et de 30 à 60 mg/kg/24h.

Par voie intramusculaire, la posologie est de 600 à 1800 mg/24h chez l'adulte et de 10 à 20 mg chez l'enfant de plus de 30 jours.

Par voie intraveineuse, la clindamycine s'administre à la posologie de 600 à 2400 mg/24h chez l'adulte et de 15 à 40 mg/24h chez l'enfant de plus de 30 jours.

Après administration orale ou parentérale, la lincomycine est partiellement résorbée par le tube digestif et la prise alimentaire réduit son absorption.

La clindamycine est plus rapidement captée par la muqueuse intestinale sans être influencée par l'alimentation.

Les deux antibiotiques diffusent bien dans la majorité des tissus (salive, poumons, amygdales), notamment dans le tissu osseux.

Le taux de demi-vie plasmatique de la clindamycine est inférieur à celui de la lincomycine. En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, le taux de demi-vie plasmatique de la lincomycine s'allonge contrairement à celui de la clindamycine qui reste le même.

L'élimination est principalement biliaire mais également rénale.

I.2.4. – Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des lincosamides, comme pour les macrolides, implique des récepteurs ribosomiaux de la fraction 50S avec inhibition de la phase initiale de la synthèse protéique.

Cette inhibition survient dans les premières étapes par impossibilité de fixation de l' amino-acyl-tRNA au site A et de formation de la liaison peptidique.

I.3. – STREPTOGRAMINES OU SYNERGISTINES

Les streptogramines comprennent deux antibiotiques commercialisés :

- la pristinamycine extrait de *Streptomyces pristinae spiralis* ;
- la virginiamycine isolée à partir de *Streptomyces virginiae*.

I.3.1. – La Pristinamycine

La pristinamycine est un mélange de deux groupes de constituants :

- le constituant du groupe I (ou B) est un cyclopeptide amphoter ;
- le constituant du groupe II (ou A) est un macrolide.

I.3.2. – La Virginiamycine

La virginiamycine se compose de deux facteurs : le facteur I (ou S) est un depsipeptide ; le facteur II (ou M) est une lactose macrocyclique.

Groupe I	R₁	R₂
Pristinamycine I _A	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂
Pristinamycine I _B	C ₂ H ₅	NH(CH ₃)
Pristinamycine I _C	CH ₃	N(CH ₃) ₂
Virginiamycine S	C ₂ H ₅	H

Groupe II	R₂
Pristinamycine II _A = Virginiamycine M ₁	Δ ₂₂
Pristinamycine II _B = Virginiamycine M ₂	Δ ₂₂ saturée

Les structures des constituants du groupe I sont apparentées de même que celles du groupe II.

Les streptogramines ne contiennent pas de sucre.

La pristanamycine et la virginiamycine se présentent sous forme de poudres cristallines jaunes de goût amer, peu solubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques.

La pristinamycine s'administre par voie orale en raison de 2 à 3g par jour en deux ou trois prises chez l'adulte et de 50 mg/kg/j en deux ou trois prises chez l'enfant. Ces prises se feront au moment des repas.

La virginiamycine est administrée à la posologie de 2 à 3 g/j en 2 ou 3 prises chez l'adulte.

Chez l'enfant, la posologie est de 50 mg/kg/j en 2 ou 3 prises jusqu'à 100 mg/kg/jour.

L'absorption au niveau de l'intestin grêle est faible.

La diffusion est excellente dans les divers tissus (poumons, bronches, salives, sinus).

L'élimination est essentiellement biliaire, très peu urinaire.

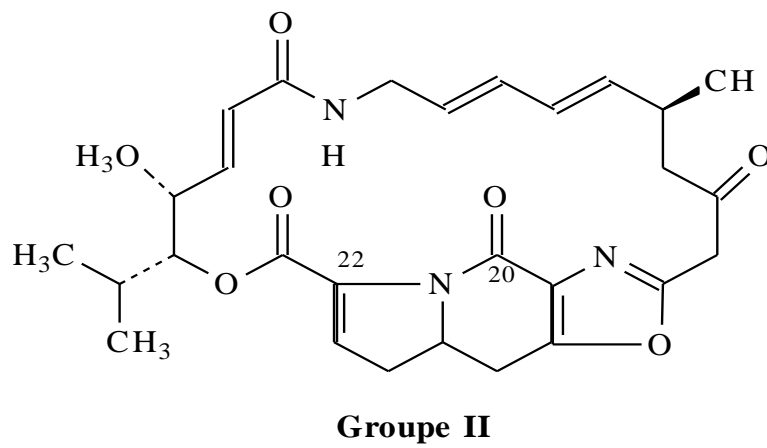
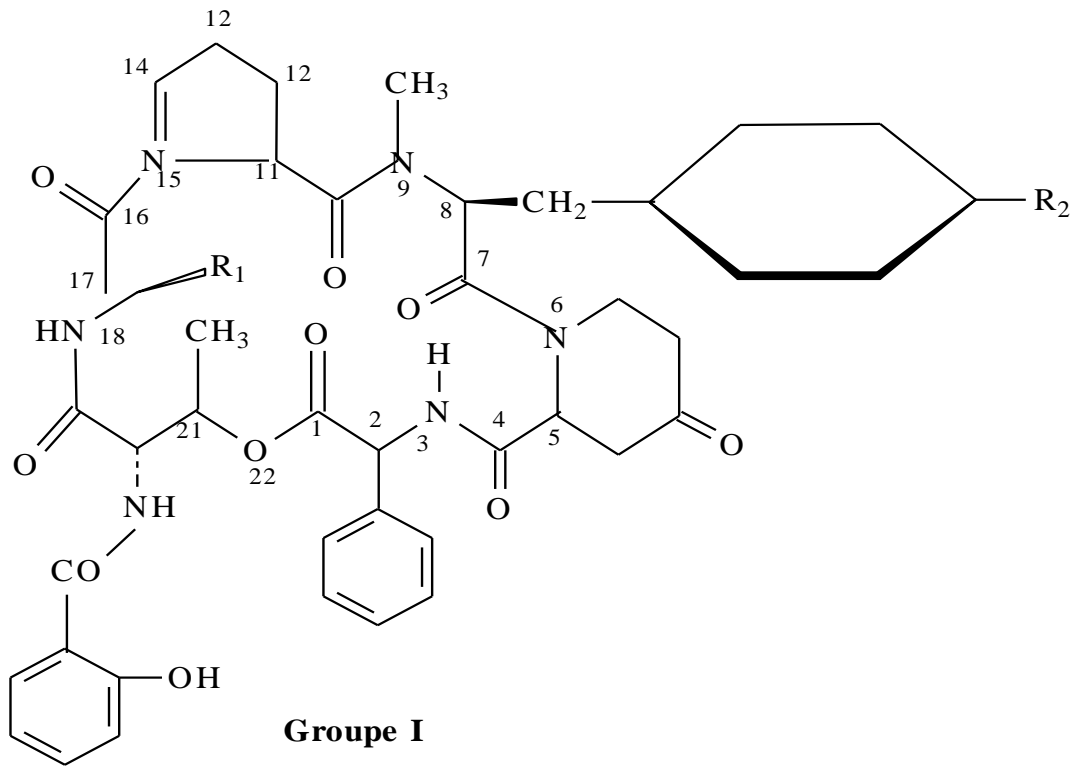


Figure 6 : Formules chimiques de la Pristinamycine et de la Virginiamycine []

I.4. – DERIVES DE L'ERYTHROMYCINE A

I.4.1. – Roxithromycine

La roxithromycine est un dérivé hémisynthèse de l'érythromycine A possédant 14 atomes de carbone. Elle est obtenue par blocage de la cétone en position 10 de l'érythromycine A.

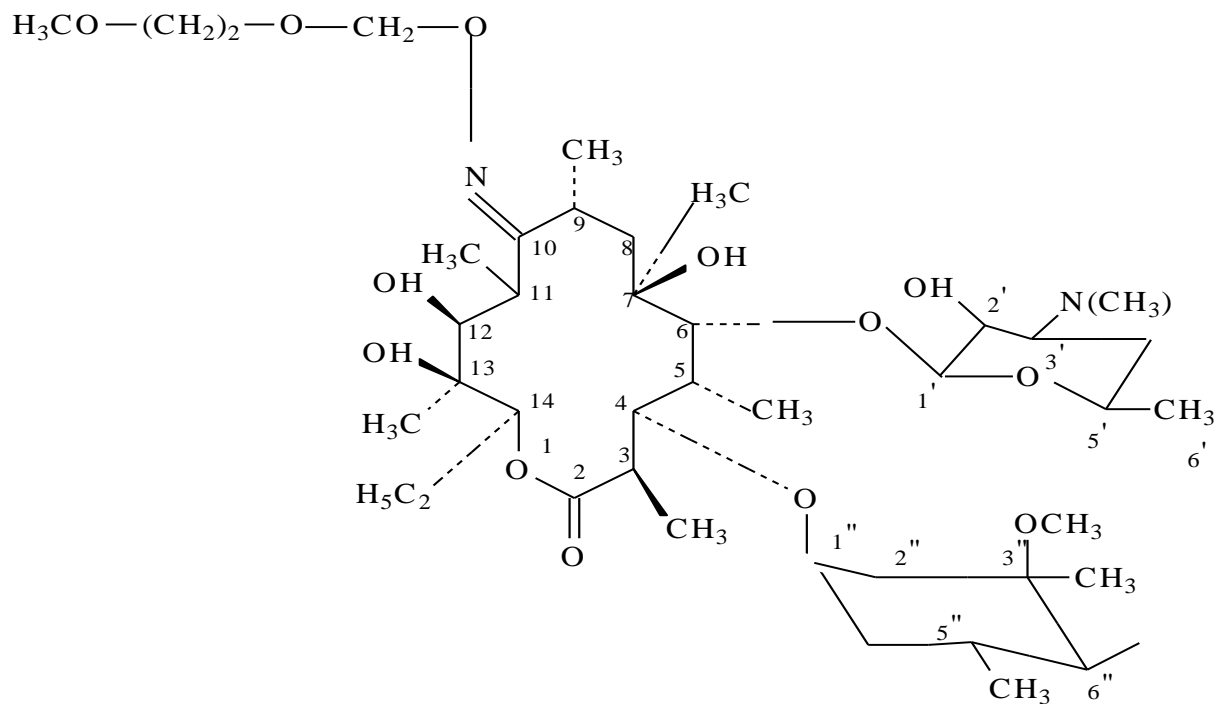


Figure 7 : Formule chimique de la Roxithromycine []

I.4.1.1. – Propriétés pharmacologiques

Tableau VII : Formes et présentation de la Roxithromycine

Dosage	Présentations	Spécialités	Laboratoires
500 mg	Sachet, B/10 Cp, B/10	Ruild 50	Roussel
100 mg	Cp B/10	Ruild 50	Roussel
150 mg	Cp B/10	Ruild 50	Roussel

L'administration de la roxithromycine se fait par voie orale.

La posologie recommandée est de 300 mg/j en deux prises, soit 1 comprimé de 150 g le matin et soir chez l'adulte.

Chez l'enfant, la posologie est de 6 mg/kg/j en deux prises dans le tissu pulmonaire, les amygdales et surtout dans le tissu prostatique.

L'élimination est principalement fécale.

1.4.1.2. – Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action est le même que celui des macrolides vrais.

1.4.2. – Clarithromycine

La clarithromycine est un dérivé hémisynthétique de l'érythromycine A à 14 atomes de carbone comme la roxithromycine. Elle est obtenue en bloquant le point d'ancrage en position 7 par un méthyle.

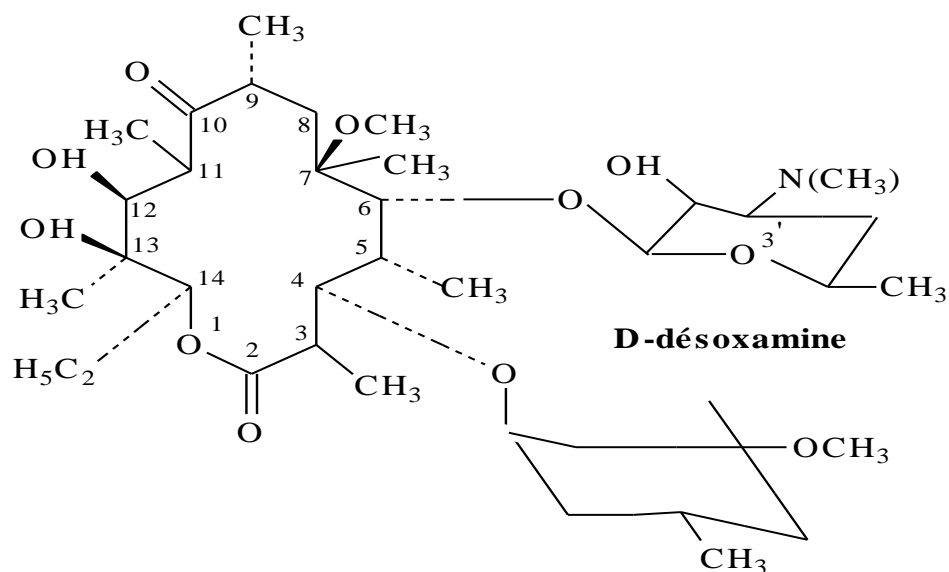


Figure 8 : Formule chimique de la Clarithromycine []

1.4.2.1. – Propriétés pharmacologiques

Tableau VIII : Formes et présentation de la Clarithromycine

Dosage	Présentations	Spécialités	Laboratoires
250 mg	Cp enrobés, B/10	Naxy 250	Sanofi Synte Labo
500 mg	Cp enrobés B/30	Zeclar 250	Abbott France

La clarithromycine est administrée par voie orale. La posologie dépend de la sévérité de l'infection.

Dans les angines, pharyngites et infections bronchiques chez l'adulte, la posologie est de 500 à 1000 mg/j, soit 2 à 4 comprimés par jour.

Elle est absorbée une heure de temps après l'administration. Ensuite, elle pénètre et s'accumule dans les phagocytes, ce qui explique l'activité de ce produit sur les bactéries intracellulaires.

L'élimination se fait pour 30 % par voie urinaire.

1.4.2.3. – Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la clarithromycine est le même que celui de l'érythromycine.

I.5. – LES AZALIDES : L'AZITHROMYCINE

I.5.1. – Définition et structure

L'azithromycine est un antibiotique de la classe des Azalides (famille des macrolides).

C'est un méthyl-aza-11-désoxo-10-homoérythromycine A avec un azote inclus dans le macrocycle qui est agrandi à l'endroit du carbonyle. C'est une molécule à 15 atomes de carbone obtenue par une transposition de BECKMAN de

l'oxime de l'érythromycine A à l'aide du chlorure de tosylo, avec formation d'un iminoéther, suivie d'une hydrogénation et d'une méthylation de l'azote du cycle.

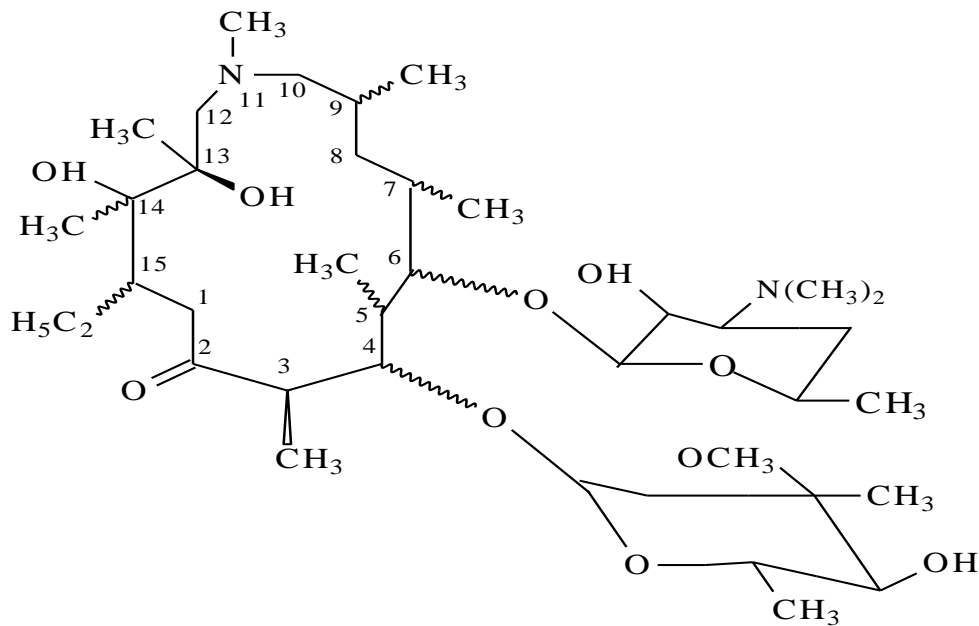


Figure 9 : Formule chimique de l'Azithromycine []

I.5.2. – Propriétés pharmacologiques

Tableau VII : Formes et présentation de l'Azithromycine

Dosage	Présentations	Spécialités	Laboratoires
250 mg	Gélules à 250 mg B/16	Zithromax	Pfizer
200 mg	- Poudre pour suspension buvable, flacon de 15 ml	Zithromax 15 ml	Pfizer
	- Poudre pour suspension buvable, flacon de 22,5 ml	Zithromax 22,5 ml	

L'azithromycine est administrée par voie orale.

Chez l'adulté, la posologie est de 500 mg en prise unique, soit 2 comprimés par jour, pendant 3 jours.

Chez l'enfant de 6 à 7 ans (< 25 kg), la posologie est une demie à une cuillère de sirop par prise unique par jour, pendant 3 jours.

Chez l'enfant de 8 à 14 ans (26 – 45 kg), la posologie est de 1 cuillère et demie à 2 cuillères de sirop en prise unique par jour, pendant 3 jours.

Après l'administration, l'azithromycine se distribue largement dans tout le corps.

L'azithromycine est retrouvée sous forme inchangée dans la bile et les urines.

Son élimination est principalement biliaire.

I.5.3. – Mécanisme d'action

Dérivée structurellement de l'érythromycine, l'azithromycine présente un mécanisme d'action similaire. Elle exerce une action antibactérienne par inhibition de la synthèse des protéines microbiennes.

I.6. – LES KETOLIDES

I.6.1. – Définition et Structure

Quinupristine – Dalfopristine est un nouvel antibiotique de la famille des Macrolides, groupe des Streptogramines, sous-groupe des Kétolides..

Comme son nom l'indique, elle est constituée d'un mélange de deux molécules, dérivés hémisynthétiques solubles dans l'eau de la Pristinamycine, qui est une streptogramine naturelle issue de *Streptomyces pristinae spiralis*.

La Quinupristine (RP 57669), qui est une streptogramine du groupe B (I) représente 30 % du mélange : c'est la quinuclidinylthiométhyl pristinamycine IA.

La Dalfopristine (RP 54476) est une streptogramine du groupe A (II) et représente 70 % du mélange ; c'est la diéthyl amino éthyl-sulphonyl pristinamycine IIA.

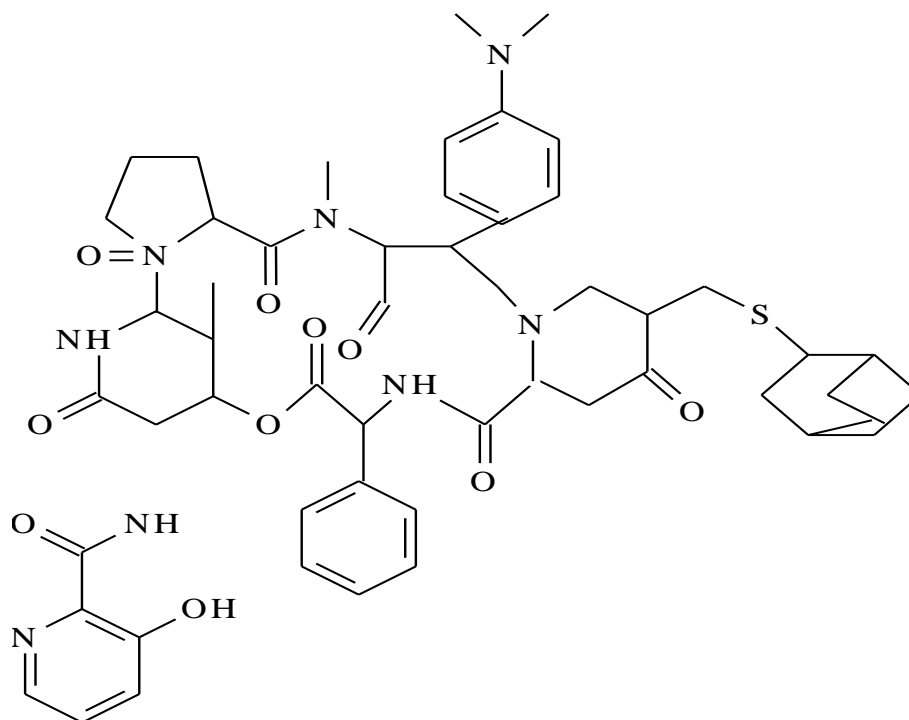


Figure : Quinupristine (RP 57669)

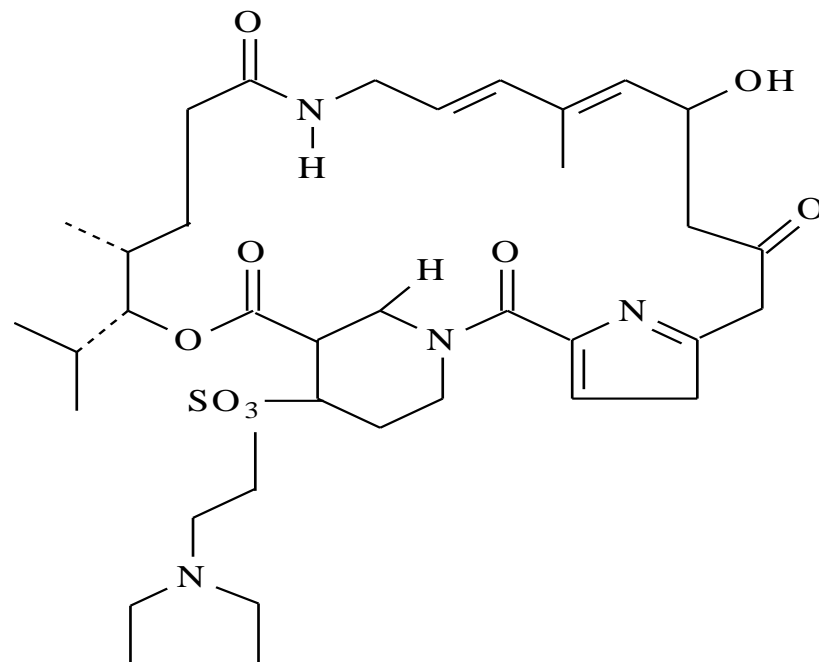


Figure : Dalfofristine (RP 54476)

I.6.2. – Propriétés pharmacologiques

Quinupristine – Dalfopristine est le premier antibiotique injectable de la famille des streptogramines, sous-groupe des Kétolides. Elle est commercialisée sous le nom de spécialité de SYNERCID ;

Elle se présente sous forme d'ampoules dosées à 500 mg.

La posologie usuelle recommandée est de 7,5 mg/kg toutes les 8 à 12 heures ; donc le rythme d'administration peut être de 2 à 3 fois par 24 heures.

I.6.3. – Mécanisme d'action

SYNERCID possède une action en deux temps. La Dalfopristine, streptogramine A se fixe d'abord sur la sous-unité 50S du ribosome. La fixation de la Quinupristine, streptogramine B verrouille ensuite celle de la Dalfopristine d'où une inhibition irréversible de la synthèse protéique et une bactéricidie.

• *La Télithromycine*

Son mécanisme d'action s'apparente à celui des macrolides bien que des différences au niveau moléculaire puissent exister : la Télithromycine agit par blocage de la traduction de l'ARN au niveau de la fraction ribosomale 23S et certaines données indiquent également qu'elle est capable de bloquer la formation de la sous-unité 30S.

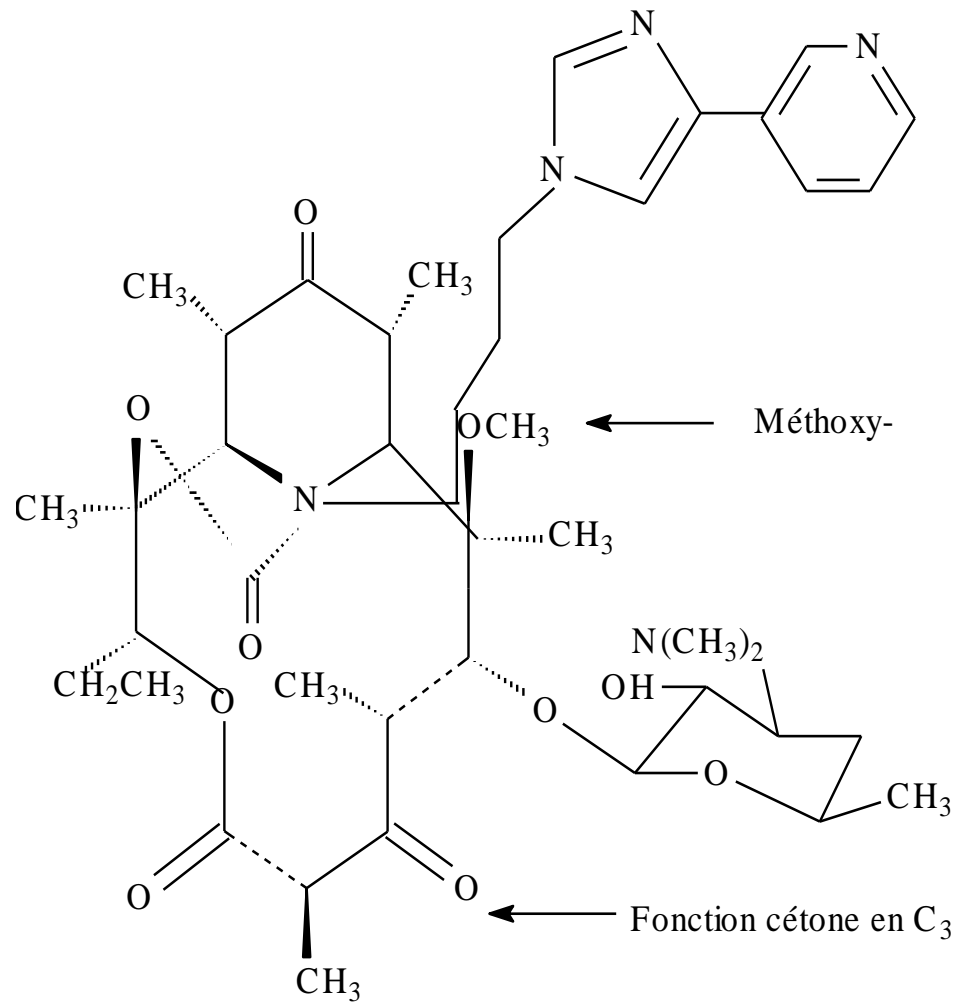


Figure 10: Structure de la Télithromycine []

I.7 – MECANISME DE RESISTANCE DE MLSK

Trois mécanismes sont impliqués dans la résistance à ces molécules.

I.7.1. – Modification de la cible ribosomale (sous-unité 50S)

Les souches résistantes produisent une méthylase responsable d'une méthylation spécifique de l'adénine de l'ARNr23S. Ceci provoque un changement de conformation de l'ARN qui réduit l'affinité des MLS pour le ribosome.

La méthylase inactive tous les macrolides et les lincosamides. Cette résistance est sous la dépendance de différents déterminants génétiques. Les gènes *erm A*, *erm B* et *erm C* sont présents chez les staphylocoques. Ces gènes sont portés par des transposons (*erm A*) ou par des plasmides (*erm*).

L'expression phénotypique de la résistance peut être :

- soit inductible (résistance croisée à tous les macrolides à 14 et 15 chaînons et sensibilité aux macrolides à 16 chaînons et aux kétolides) ;
- soit constitutive (résistance croisée à tous les macrolides de 14 à 16 chaînons, les lincosamides, les kétolides et les streptogramines B = résistance de type MLSB).

La résistance au composé B ne modifie pas la synergie des deux composants des streptogramines.

Tableau : Phénotypes de résistance acquise des staphylocoques aux MLSR

Mécanisme	Génotype	Phénotype	M ₁₄ ⁽¹⁾ M ₁₅ ⁽²⁾	M ₁₆ ⁽³⁾	Lin	Clin	Pri I	Pri II	Pri ⁽⁴⁾	Ket ⁽⁴⁾
MODIFICATION DE LA CIBLE	<i>erm</i> inductible	ML _{SB}	R	S	S	S	S	S	S	S
	<i>erm</i> constitutive	ML _{SB}	R	R	R	R	R	S	S	R
INACTIVATION	Lin (A)	L	S	S	R	(S)	S	S	S	S
	Vat	(L)	S	S	S(I)R	S(I)R	S	S	(S)	S
	Vgb	S _B	S	S	S	S	R	S	S/I	S
INCONNU	Inconnu	LS _A	S	S	I/R	I	S	R	S/I	S
EFFLUX	Vga	SA	S	S	S	S	S	R	(S)	S
	msr (A)	M	R	S	S	S	S	R	S	S

(1) M₁₄ : Erythromycine ; Roxithromycine ; Clarithromycine ; Dirithomycine

(2) M₁₅ : Azithromycine

(3) M₁₆ : Spiramycine ; Josamycine ; Midécamycine ; Tylosine

(4) Pristinamycine

(5) Kétolides

(6) (S) : antibiotique dont l'activité bactériostatique ou bactéricide est diminuée.

Vgb : n'est jamais seul mais associé à Vat ou Vga ;

Vga : n'est pas toujours associé au phénotype L.

I.7.2. – Modification de la cible ribosomale (sous-unité 50S)

La streptogramine A acétyl transférase confère la résistance au facteur A alors que la streptogramine B hydrolase, codée par le gène *Vgb* inactive le facteur B.

Au moins deux gènes *Vat* et *Vat B* sont responsables d'acétylation des streptogramines A. Quant à la résistance isolée aux lincosamides, exceptionnelle chez *S. aureus* mais détectée chez les staphylocoques à coagulase négative (*S. sciurii*, *S. cohnii*, *S. xylosus*), elle est due à l'acquisition d'une enzyme qui modifie par adénylation la lincomycine et la clindamycine.

Ce phénotype LS_A peut prêter à confusion avec le phénotype L, tous deux rares chez *S. aureus*, d'autant plus que la non commercialisation de disques séparés de streptogramines rend le test difficile à effectuer.

Les lincosamides sont inactivées par des nucléotidyl transférases codées par deux gènes plasmidiques très proches, *lin A* et *lin A'*.

I.7.3. – Efflux actif de la molécule

L'expression de cette résistance est sous la dépendance du gène *msr A* qui code pour la protéine *Msr A*, responsable de l'élimination accrue de l'érythromycine intrabactérienne.

I.8 – LES PRINCIPALES INDICATIONS DES MACROLIDES ET APPARENTES

I.8.1. – Otites et Sinusites

Dans les otites et sinusites à pneumocoques, les macrolides vrais (érythromycine, josamycine et spiramycine) possèdent une certaine efficacité mais ils tendent à être abandonnés du fait de la réduction de leur activité.

Les nouveaux macrolides (roxithromycine, clarithromycine et azithromycine), mieux tolérés que les macrolides vrais, constituent une alternative thérapeutique.

I.8.2. – Infections respiratoires basses (IRB)

Le germe le plus fréquemment rencontré dans ces infections est *Streptococcus pneumoniae*. Mais nous noterons que certaines broncho-pneumopathies peuvent être causées par *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus* et même des germes intracellulaires.

L'érythromycine, la josamycine et la spiramycine sont actives mais elles doivent être données en deux prises par jour pendant 8 à 10 jours.

L'azithromycine et la clarithromycine sont très efficaces au niveau de ces sites surtout lorsque l'infection survient chez l'enfant. L'administration sera unquotidienne, pendant 3 jours.

I.8.3. – Infections cutanées et ostéo-articulaires

Le germe incriminé dans ces infections est *Staphylococcus aureus*. Tous les macrolides sont indiqués mais l'azithromycine est la molécule la plus utilisée du fait de l'émergence de souches résistantes. La lincomycine et la clindamycine trouvent ici leur indication principale.

Grâce à son excellente efficacité sur l'ensemble des souches de *Staphylococcus aureus* et de sa bonne pénétration dans l'os, les articulations, la peau et les tissus mous, la pristnamycine est un agent de choix dans le traitement des infections cutanées et ostéo-articulaires.

I.8.4. – Septicémies et Endocardites

Ce sont des infections sévères, causées par des cocci Gram positifs multirésistants, souvent rencontrés en milieu hospitalier.

Le germe le plus fréquemment retrouvé est *Staphylococcus aureus* mais seulement les souches résistantes à la méthicilline et celles résistantes à la vancomycine.

Dans ces cas, les macrolides et les lincosamines démontrent une activité totale.

II – GENERALITES SUR LA SENSIBILITE

II.1. – NOTION DE LA SENSIBILITE ET DETERMINATION DE LA CMI

La sensibilité bactérienne aux antibiotiques est un paramètre important d'identification qui se détermine par l'antibiogramme.

Cet examen de routine permet de comparer la valeur de la CMI (concentration minimale inhibitrice) d'un antibiotique par rapport à celle de deux concentrations critiques C et C (mg/l ou µg/l) fixées conventionnellement. Cette comparaison permet de savoir si la bactérie est sensible, intermédiaire ou résistante.

La mise en évidence de l'effet d'un antibiotique vis-à-vis d'une souche bactérienne est simple et macroscopique. La détermination de la CMI fait référence à l'inhibition macroscopique, et plusieurs méthodes sont utilisées.

II.2. – METHODE D'ETUDE DE LA SENSIBILITE

L'étude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques est toujours d'actualité et une nécessité quotidienne pour tout prescripteur d'antibiotique qui est obligé d'y recourir en permanence. Elle compte en priorité une évaluation de l'effet bactériostatique des antibiotiques par la détermination de la CMI.

Par définition, la CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'œil nu, après une période d'incubation donnée.

Pour tester le pouvoir bactéricide d'un antibiotique sur une souche isolée, il faut déterminer la CMB (concentration minimale bactéricide).

Elle se définit comme étant la plus faible concentration d'antibiotique capable de détruire 99,99 % d'un inoculum bactérien (soit 0,01 % de survivant).

La CMB est déterminé après une recherche de CMI en milieu liquide (technique de macrodilution).

Figure 11 : Détermination de la CMI par dilution en milieu gélosé

II.2.1. – Etude sur milieu liquide

II.2.1.1. – Macrodilution

La technique de macrodilution consiste à ensemencer sur milieu gélosé dépourvue d'antibiotique, une quantité définie de tous les tubes ne présentant pas de croissance visible et à dénombrer les bactéries survivantes. Ce nombre est comparé au nombre de bactéries initialement présentes dans l'inoculum.

II.2.1.2. – Microdilution

Cette technique de microdilution consiste à utiliser une bactérie attaquant le glucose qui est incubée en présence d'une ou de deux concentrations critiques d'un antibiotique donné. Après 18 heures, la croissance est décelée et traduite grâce à un indicateur coloré, le rouge de phénol.

Le virage ou non de l'indicateur est apprécié, et les résultats obtenus sont comparés à ceux obtenus par la méthode de E-test (Epsillometer test) qui est la méthode de référence.

II.2.2. – Etude sur milieu solide

Le principe est le même que sur milieu liquide : mettre un inoculum standardisé au contact de concentrations croissantes d'antibiotique selon une progression géométrique de raison 2.

Cette méthode, utilisant un milieu solide (gélose), offre la possibilité d'étudier simultanément plusieurs types de bactéries par rapport à un antibiotique.

La lecture : après avoir lu la CMI de la souche de référence, celle de la souche à tester est déterminée en partant de la boîte contenant la plus faible concentration de l'antibiotique vers la boîte contenant la plus grande concentration. La CMI est donnée par l'inhibition de la croissance sur le milieu contenant la plus faible concentration d'antibiotique.

Figure 12 : Détermination de la CMI par dilution en milieu liquide



DEUXIEME PARTIE

NOTRE EXPERIENCE

I - MATERIEL D'ETUDE

I.1. – CADRE D'ETUDE

C'est le laboratoire de Bactériologie-Virologie (Hôpital Aristide Le Dantec) de Dakar où s'est déroulé l'étude portant sur une durée de 3 ans (Janvier 2001 – Janvier 2004).

Le bâtiment qui abrite les études bactériologiques est divisé en plusieurs salles servant :

- de petites unités de recherche ;
- d'une salle de réception rattachée à une salle de prélèvement ;
- d'une salle de stérilisation ;
- d'une grande salle de réunion ;
- d'un laboratoire proprement dit où sont effectuées les analyses de routine.

I.2. – MATERIEL

I.2.1. – Souches bactériennes

Notre étude a porté sur des souches bactériennes identifiées au Laboratoire de Bactériologie – Virologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec, selon les méthodes classiques d'isolement et d'identification des bactéries. Ces souches ont été isolées à partir des hémocultures provenant des différents services hospitaliers de l'H.A.L.D.

I.2.2. – Souches de références

L'utilisation des souches de référence permet de vérifier la conformité des résultats du test :

- *Streptococcus pneumoniae* : ATCC 49619 ;
- *Streptococcus pyogenes* : ATCC 49619 ;

- *Staphylococcus aureus* : ATCC 29.213 ;

- *Enterococcus faecalis* : ATCC 29.212.

I.2.3. – Matériel et réactifs pour l'antibiogramme standard et le E-test

Milieu gélosé de Muller-Hinton

Milieu gélosé au sang cuit

Milieu gélosé au sang frais

Boîtes de pétri

Pinces

Bec bünsen

Ecouvillons

Tubes à essai stériles

Pipettes Pasteur

Pipettes et micropipettes

Embouts

Anse de platine

Générateurs de CO₂ + Jarre

Tubes à vis

Coffret étalon Mac Farland (Biomérieux)

Paquet d'insertion de bande

Guide technique pour E-test

Normes NCCLS.

II - METHODOLOGIE

II.1. – ANTIBIOGRAMME

II.1.1. - Principe

Des disques de papier buvard imprégnés d'une quantité définie d'antibiotiques sont déposés à la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec une suspension de bactérie en phase exponentielle de croissance. L'antibiotique diffuse dans toutes les directions et il se forme un gradient de concentration à partir de la source (disque).

Après incubation, on constate que chaque disque est entouré d'une zone d'inhibition de la croissance bactérienne dont le diamètre est plus ou moins large [].

II.1.2. - Lecture

Après incubation, les diamètres d'inhibition autour des disques des souches de références et des souches à tester sont respectivement mesuré à l'aide d'une règle à coulisse [].

II.2. – E-TEST (Epsillometer-test)

II.2.1. - Principe

Le E-Test permet de déterminer la CMI grâce à l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient de concentrations exponentiel continu de l'antibiotique à tester.

Les bandelettes (supports inertes, hydrophobes, de 5 mm de large et de 50 mm de long) sont appliquées sur la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec un inoculum de la souche à étudier [].

II.2.2. - Lecture

Les boîtes sont lues à condition d'avoir une ellipse d'inhibition clairement visible. La CMI est lue au point d'intersection de l'ellipse et de la bandelette, celle de la souche de référence est lue en premier lieu.

II.3. – CONTROLE DE QUALITE DES TESTS DE SENSIBILITE

Les normes utilisées ont été celles de NCCLS :

- obtenir les souches de contrôle de qualité de source pure ;
- entretenir correctement les souches de contrôle de qualité en les conservant selon deux méthodes :
 - * en stock culture pour l'utilisation fréquente des souches ;
 - * à -70°C, dans les cryotubes avec billes pour une conservation de longue durée.

Dans toutes les séries de dilution sur gélose et de E-test, ces souches ont été testées en parallèle pour le contrôle de qualité afin de valider les tests de sensibilité. Leurs résultats ont été lus en premier lieu.

Les contrôles de qualité ont été effectués à plusieurs niveaux :

- par une simple vérification de la date de péremption des milieux de culture et de tout réactif à utiliser ;
- par un stockage correct des milieux de culture, et des disques par un relevé quotidien de la température du freezer et du réfrigérateur ;
- par une manipulation correcte avec des Normes du protocole.

II.4. – ANALYSE DES DONNEES : UTILISATION DU LOGICIEL WHONET V

Le WHONET est une série de programmes informatiques qui facilite la gestion des résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques de germes bactériens.

Des programmes d'analyse utilisant ces données aident à la meilleure compréhension de l'épidémiologie des résistances aux antibiotiques et le développement de pratiques de prescriptions rationnelles et de procédures de contrôle des infections.

Ces données pourront être employées à un niveau local et pourront aider les laboratoires dans la sélection des antibiotiques en reconnaissant et en soulevant des problèmes de résistance au plan local et en identifiant des problèmes de contrôle de qualité.

Le but du programme WHONET est l'établissement de réseaux nationaux et internationaux de surveillance continue de la résistance sur une échelle assez large.

III - RESULTATS

III.1. – REPARTITION DES ANTIBIOTIQUES EN FONCTION DE LA METHODE UTILISEE

Antibiogramme standard	Epsillometer-Test (E-test)
Clindamycine	Clarithromycine
Erythromycine	Clindamycine
Vancomycine	Vancomycine, Erythromycine, Télithromycine

Ces antibiotiques ont été étudiés avec les souches de :

- **pour l'antibiogramme standard :**

- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe A ;
- *Streptococcus pneumoniae*.

- **pour E-Test :**

- *Staphylococcus aureus* ;
- *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe A ;
- *Streptococcus pneumoniae* ;
- *Enterococcus faecalis* ;

III.2. – SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES ETUDIES

III.2.1. – Antibiogramme standard

La clindamycine, l'érythromycine et la vancomycine ont été testées sur les souches de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe A et de *Streptococcus pneumoniae*.

Nous avons ainsi déterminé, en fonction des diamètres d'inhibition obtenus, les pourcentages de souches sensibles, intermédiaires et résistantes. Les résultats sont donnés dans les tableaux ci-après :

Tableau ... : Profil de sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus*

ATB Code	ATB Code	Valeurs critiques (mm)	Nombre d'isolats	% R	% I	% S
CLI	Clindamycine	15 - 20	5	0	0	100
ERY	Erythromycine	14 - 22	30	16,7	13,3	70
VAN	Vancomycine	S \geq 15	3	0	0	100

Pour la clindamycine et la vancomycine, la totalité des souches a été inhibée ; tandis que l'érythromycine présente un taux de 16,7 % de résistance.

Tableau ... : Profil de sensibilité des souches de *Streptococcus bêta-haemolyticus* groupe A

ATB Code	ATB Nom	Valeurs critiques (mm)	Nombre d'isolats	% R	% I	% S
CLI	Clindamycine	15 - 20	61	0	23	77
ERY	Erythromycine	14 - 22	61	0	13,1	86,9
VAN	Vancomycine	S \geq 15	16	0	0	100

Ces trois antibiotiques ne présentent aucune résistance aux souches de streptocoques mais présentent une sensibilité intermédiaire assez remarquable.

Tableau ... : Profil de sensibilité des souches de *Streptococcus pneumoniae*

ATB Code	ATB Nom	Valeurs critiques (mm)	Nombre d'isolats	% R	% I	% S
CLI	Clindamycine	16 - 18	102	2	0	98
ERY	Erythromycine	16 - 20	117	2,6	3,4	94
VAN	Vancomycine	S \geq 17	16	87,5	0,0	12,5

Parmi ces trois antibiotiques, seule la vancomycine présente un pourcentage de 87,5 % de résistance.

III.2.2. – E-test

Par E-test, nous avons étudié la clarithromycine, la clindamycine, l'érythromycine et la vancomycine. Nous avons testé ces quatre antibiotiques sur les souches puis nous avons déterminé pour chacun d'entre eux, la CMI, les pourcentages de souches sensibles, intermédiaires et résistantes.

Les résultats sont donnés dans les tableaux ci-après :

Tableau ... : Profil de sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus*

ATB Code	ATB Code	Valeurs critiques	Nombre d'isolats	% R	% I	% S	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Géom. Mean	Range
CLI	Clindamycine	S≤5 R≥4	42	26,2	4,8	69,0	0,25	12	0,738	0,047-512
ERY	Erythromycine	S≤5 R≥8	277	9,7	11,2	79,1	0,125	4	0,344	0,032-512
VAN	Vancomycine	S≤4 R≥32	276	1,1	2,2	96,7	2	2	1,838	0,75-512

Les souches de *Staphylococcus aureus* sont sensibles à l'érythromycine et la vancomycine tandis que la clindamycine est sensible mais présente un taux de 26,2 % de résistance avec un MIC₅₀ de 0,25 µg/ml.

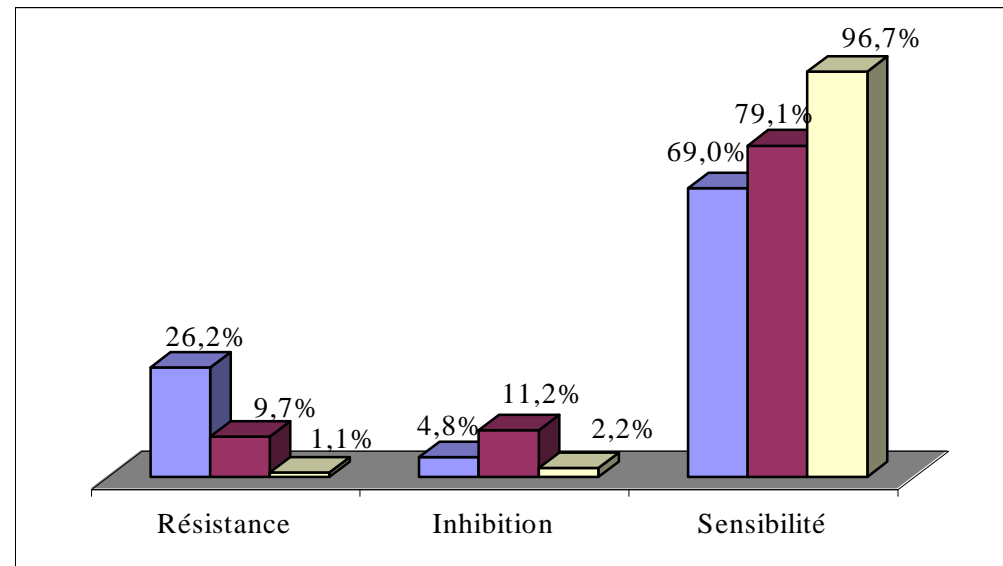


Figure 1 : Profil de sensibilité des souches de Staphylococcus aureus

Tableau ... : Profil de sensibilité des souches de *Streptococcus bêta-haemolyticus* groupe A

ATB Code	ATB Code	Valeurs critiques	Nombre d'isolats	% R	% I	% S	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)	Moyenne géométrique	Intervalles de CMI (valeurs extrêmes) (µg/ml)
CLA	Clarithromycine	S<=2 R>= 8	30	0,0	0,0	100	0,125	0,25	0,144	0,0625-0,25
CLI	Clindamycine	S ² <=2 R>=4	30	0,0	6,7	93,3	0,064	0,064	0,064	0,032-0,64
ERY	Erythromycine	S<=0,5 R>=8	30	30,0	6,7	63,3	0,25	128	128	0,0625-256
VAN	Vancomycine	S<=4 R>=32	30	0,0	0,0	100,0	0,064	0,064	0,059	0,032-0,64
TLT	Télithromycine	S<=0,5 R>=4	30	3,45	3,45	93,1	0,008	0,015	0,806	0,051-1,5

Les souches de *Streptococcus* présentent une sensibilité maximale à la clarithromycine et à la vancomycine avec un MIC de 0,125 et 0,06 respectivement. L'érythromycine présente un taux de 63,3 % de sensibilité mais on note l'émergence de souches résistantes. Pour la télithromycine, 3,45 % des souches sont inhibées pour un CMI de 0,08 µg/ml et 93,1 % sont inhibées pour une CMI 0,015 µg/ml. Les souches de *Streptococcus* sont très sensibles à la télithromycine.

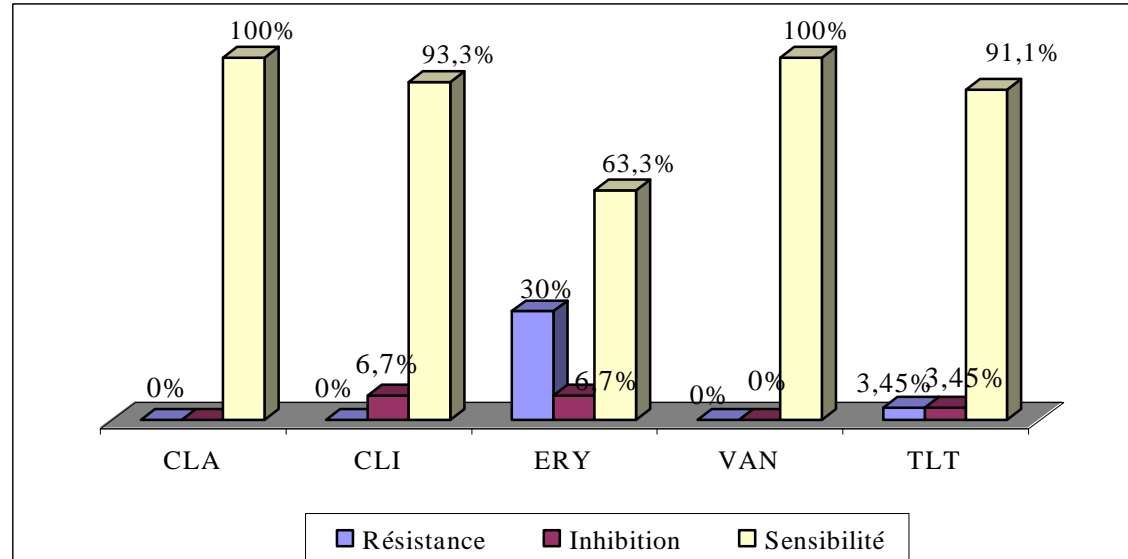


Figure 2 : Profil de sensibilité des souches de Streptococcus bêta-haemolyticus groupe A

Tableau ... : Profil de sensibilité des souches de *Streptococcus pneumoniae*

ATB Code	ATB Code	Valeurs critiques	Nombre d'isolats	% R	% I	% S	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)	Moyenne géométrique	Intervalles de CMI (valeurs extrêmes) (µg/ml)
CLI	Clindamycine	S<=0,25 R>=1	15	0,0	13,3	86,7	0,125	0,38	0,133	0,019-0,5
ERY	Erythromycine	S<=0,25 R>=1	129	11,6	0,0	88,4	0,094	2	0,113	0,016-512
VAN	Vancomycine	S<=1 R>=2	148	22,3	0,0	77,7	77,7	6	0,476	0,016-75
TLT	Télithromycine	S <= 0,5 R >= 4	51	33,3	0,0	66,7	0,006	0,015	0,675	0,0624-33

La clindamycine a été efficace sur les souches de *Staphylococcus pneumoniae* avec un MIC₅₀ de 0,125.

L'érythromycine et la vancomycine présentent un pourcentage de résistance assez important.

La télithromycine donne 66,7 % de souches inhibés par une MIC de 0,08 µg/ml.

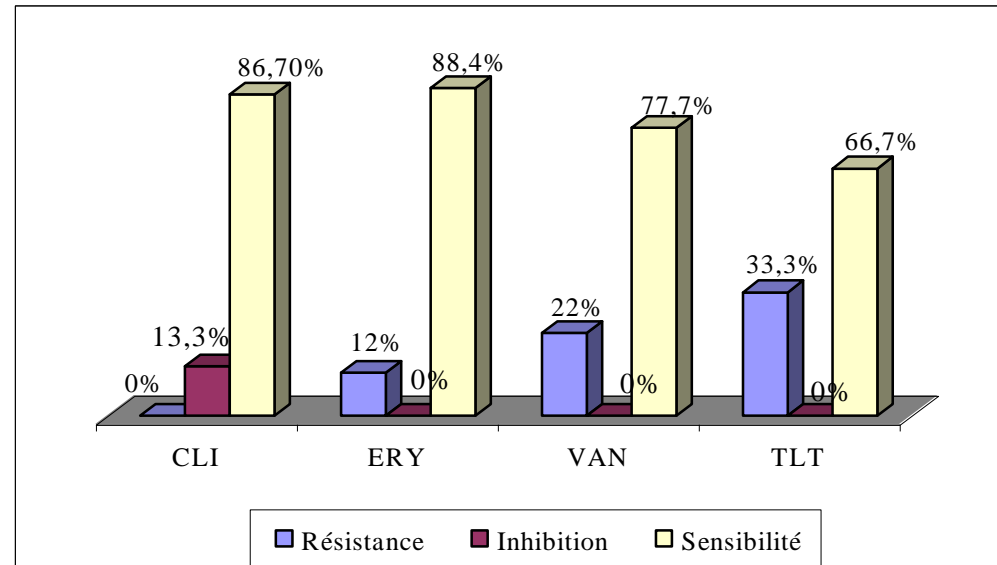


Figure 3 : Profil de sensibilité des souches de Streptococcus pneumoniae

Tableau ... : Profil de sensibilité des souches d'*Enterococcus faecalis*

ATB Code	ATB Code	Valeurs critiques	Nombre d'isolats	% R	% I	% S	CMI₅₀ (µg/ml)	CMI₉₀ (µg/ml)	Moyenne géométrique	Intervalles de CMI (valeurs extrêmes) (µg/ml)
ERY	Erythromycine	S≤0,5 R≥8	40	70,0	25,0	5,0	256	256	47,412	0,094-256
VAN	Vancomycine	S≤4 R≥32	40	0,0	0,0	100,0	3	4	2,938	2-4

Les souches d'*Enterococcus faecalis* présentent une résistance à l'érythromycine avec un MIC₅₀ de 256 et la vancomycine est totalement efficace sur les souches d'*Enterococcus faecalis*.

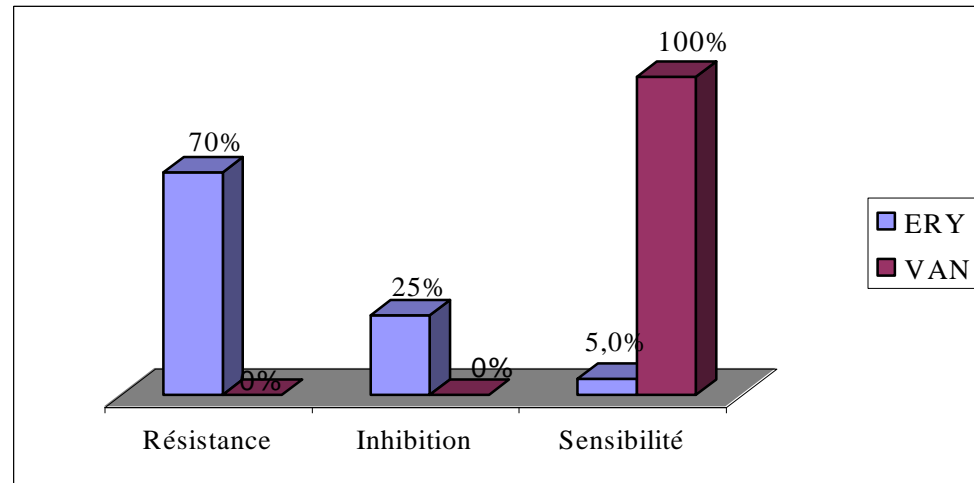


Figure 4 : Profil de sensibilité des souches d'Enterococcus faecalis

IV - DISCUSSION

Le but de notre travail était une contribution de la sensibilité de quelques germes aux macrolides et apparentés.

Dans cette étude, les différents résultats obtenus seront comparés avec d'autres études. Les approches varient d'un service à un autre, d'une région à une autre. Ainsi l'analyse des données permettra de connaître le profil de sensibilité des différentes bactériennes souches isolées, le plus souvent impliquées dans les infections nosocomiales.

1° - LES TESTS DE SENSIBILITE

La volonté d'exprimer nos résultats sous forme de CMI peut s'expliquer par les avantages montrés par celle-ci et les limites des diamètres d'inhibition.

Les diamètres d'inhibition ne permettent d'avoir qu'une idée vague sur la sensibilité des souches d'où leur manque d'explicité.

La CMI quant à elle, va au-delà de ces possibilités parce que pour la plupart des marqueurs de phénotype comme l'érythromycine ou la clarithromycine, elle s'est trouvée plus explicite pour exprimer le degré d'efficacité d'un antibiotique (cf. Résultats). En plus de cela, il y a possibilité d'établir une relation entre l'activité in vitro d'une molécule et celles d'autres molécules de la même famille sur un germe donné comme les pneumocoques [].

Deux méthodes ont été utilisées dans notre étude pour déterminer les CMI des antibiotiques :

- l'antibiogramme ;
- le E-test.

Ces deux méthodes présentent beaucoup d'avantages mais aussi des inconvénients à savoir, le coût élevé et la délicatesse ; de ce fait, plusieurs facteurs ont été tenus en compte durant leur application :

- le choix des antibiotiques ;
- les conditions d'incubation ;
- les critères d'interprétation des résultats.

■ *Le choix des antibiotiques*

Pour tester la sensibilité des bactéries, notre choix s'est porté sur les molécules suivantes :

- clarithromycine ;
- clindamycine ;
- érythromycine ;
- vancomycine ;
- télithromycine.

Le choix d'une méthode dépend des données pharmacocinétiques et/ou des données pharmacodynamiques de la molécule à tester. Généralement, ces données ont été tenues en compte par la NCCLS ou le fabricant dans l'établissement des normes d'utilisation.

■ *Les conditions d'incubation*

L'incubation à l'air a été faite pour favoriser la poussée des souches.

Des études montrant l'influence du type d'incubation sur les résultats avaient été menées par certains auteurs.

L'incubation ou anaérobiose, selon DAVIES et al, avait été démontré comme étant un facteur pouvant être à l'origine de l'augmentation des CMI des macrolides, surtout en ce qui concerne les *Streptococcus pneumoniae* [].

Ce phénomène ne peut s'expliquer que par une acidification par le gaz carbonique modifiant le pH du milieu (pH acide). Les macrolides étant des molécules basiques, une atténuation de leur activité peut s'en suivre et en

conséquence, une augmentation des CMI pouvant témoigner à la longue, d'une inefficacité de ces molécules.

Pour plus de sûreté dans la manipulation, une incubation à l'air a été recommandée par la NCCLS. Ce type d'incubation mène à des CMI inférieures à celles de l'incubation en anaérobiose.

L'intérêt des critères d'interprétation peut être démontré en comparant les résultats des deux méthodes utilisant les mêmes molécules.

En considérant la méthode E-test comme une méthode de référence et l'antibiogramme standard comme une méthode comparative, une comparaison des résultats peut être faite. Donc, aucune différence d'interprétation n'est apparue parce que des sensibilités aux antibiotiques ont été notées aussi bien pour le E-test que pour l'antibiogramme.

2° - LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

■ *Streptococcus pneumoniae*

Les souches de *Streptococcus pneumoniae* étudiées ont été aussi érythromycine – sensibles (Ery-S). Cette sensibilité aux macrolides a été enregistré au Sénégal, mais des données recensées dans les pays développés avaient montré l'émergence de souches résistantes.

De faibles taux de résistance avaient été enregistrés dans les pays d'Europe de l'Ouest comme l'Allemagne, l'Autriche, le Portugal, alors que les taux élevés avaient été recensés en Espagne, en Italie et en Belgique avec respectivement 33,24 et 31%.

En France, un taux de 53 % avait été enregistré. Aux Etats-Unis, les taux avaient varié de 19 à 34 % [].

Les souches de streptocoques sont sensibles aux lincosamides plus précisément à la clindamycine.

Par ailleurs, des cas de résistance avaient été enregistrés dans certains pays.

Selon WAITES et al, sur 198 souches de pneumocoques résistantes aux macrolides isolées d'enfants et d'adultes, les souches manifestant le gène *ermB* prédominant sur les autres (*mefE*). Ces souches étaient donc de phénotype MLSB parce qu'elles étaient résistantes à la clindamycine [].

Dans notre étude, aucun cas de résistance n'a été décelé contrairement aux données des pays développés d'où l'opportunité d'utiliser la clindamycine dans le traitement des infections respiratoires. Mais, en ce qui nous concerne, une politique de restriction serait aussi nécessaire pour éviter l'éclosion des cas de résistance. De ce fait, cette molécule ne doit être prescrite que dans les cas exceptionnels comme les allergies à la pénicilline et/ou à l'érythromycine.

■ *Staphylococcus aureus*

D'après nos résultats, *Staphylococcus aureus* est sensible à tous les antibiotiques testés.

D'autres études menées en Tunisie donnent les mêmes résultats. Cette étude est réalisée avec 115 souches de staphylocoques septicémiques isolées sur trois années dans un Hôpital Général en Tunisie. Elle consiste à déterminer le profil de sensibilité des différentes espèces aux macrolides. Aucune résistance n'est retrouvée [].

■ *Enterococcus faecalis*

D'après nos résultats, *Enterococcus faecalis* est sensible à la vancomycine et présente une résistance avec l'érythromycine.

Ces résultats ont été confirmés avec d'autres études menées à Tunis en 2003.

Cette étude consiste à recenser 676 *E. faecalis* sur une période de deux ans à partir de trois CHU : l'Hôpital Charles NICOLLE de Tunis (167 souches), l'Hôpital Habib BOURGUIBA de Sfax (350 souches) et le Centre National de Greffe de Moelle Osseuse de Tunis (159 souches).

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée par la méthode de l'antibiogramme ainsi que la méthode E-Test. On a noté qu'une résistance acquise par ces souches est élevée pour l'érythromycine avec un taux de 81 %, tandis que le taux de résistance à la vancomycine est nul [].

■ *Streptococcus B-haemolyticus du groupe A*

Ces souches de *Streptococcus* ont été sensibles aux macrolides et aux lincosamides.

Des études menées par BINGEN et al sur 1500 souches isolées de prélèvements de gorge d'enfants avaient permis de déceler d'une part, 6,2 % de souches sensibles à l'érythromycine et d'autre, 3,4 % et 2,8 % de souches respectivement de phénotypes constitutifs ML_{SB} et M [].

Par contre, selon PEREZ-TRALLERO et al, environ 20 % de souches étaient résistantes aux macrolides parmi 2039 souches de *Streptococcus* collectées en Espagne.

L'augmentation des taux de résistance serait aussi liée à la consommation accrue en antibiotiques par les populations [].

Ces données ont permis de constater l'émergence des souches *Streptococcus* résistantes aux macrolides dans les autres pays, contrairement à ce qui a été enregistré dans notre étude.

■ *La sensibilité aux kétolides*

La télithromycine a été très efficace sur les souches de Streptocoques parce que l'inhibition s'est faite à de très faibles concentrations.

D'autres études ont été menées sur l'activité de la télithromycine et ces derniers prouvent que la télithromycine était une molécule très active sur les souches de streptocoques.

Selon JALAVA et al, la télithromycine était très active sur 147 souches de streptocoques (A, C, G) et sur 37 souches de pneumocoques [].

Selon NAGAI et al, sur 175 souches de *Streptococcus pneumoniae* et 121 souches de *Streptococcus pyogenes*, la télithromycine ainsi que ses dérivés étaient très actives sur toutes les souches sensibles et résistantes aux macrolides.

Il faut noter qu'il a été décrit par certains auteurs l'émergence de souches résistantes et ce phénomène avait été mis en évidence en comparant le pouvoir d'induction de multirésistance de la télithromycine à celui d'autres molécules actives sur les streptocoques.

Selon DAVIES et al, la télithromycine est un faible inducteur de résistance contrairement aux autres molécules comme l'azithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine A, la clindamycine et la pristinamycine [].



CONCLUSION

Les macrolides et apparentés sont des molécules actifs sur les bactéries à Gram positifs, ce qui leur permet de demeurer en première ligne dans le traitement des infections génitales, dans le traitement de l'ulcère causé par *Helicobacter pylori* (clarithromycine, en association avec un autre antibactérien et un inhibiteur de pompe à proton) et les infections intracellulaires en général.

Notre travail a porté sur les macrolides et apparentés : études prospectives sur la sensibilité des bactéries à Gram positif (2001-2004). Deux molécules d'étude furent utilisées :

- l'antibiogramme standard pour tester les souches de :
 - *Staphylococcus aureus* ;
 - *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe A ;
 - *Streptococcus pneumoniae* ;

- l'E-test pour tester les souches suivantes de :
 - *Staphylococcus aureus* ;
 - *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe A ;
 - *Streptococcus pneumoniae* ;
 - *Enterococcus faecalis*.

Les données de notre étude ont montré que les bactéries Gram positif étaient sensibles aux macrolides et apparentés. Cette sensibilité est maximale pour les souches de *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe A, testés par la méthode de l'antibiogramme standard.

Pour les souches testées par la méthode de E-test, on note aussi une sensibilité importante. Avec la vancomycine, on a un pourcentage de 100 % avec les souches de *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe, la télithromycine qui a un pourcentage de 93,1 % pour la même souche, la clarithromycine avec un pourcentage de 100 %.

Mais il faut cependant noter l'émergence de souches résistantes dont plusieurs facteurs peuvent l'expliquer :

- le développement des mécanismes d'adaptation des germes pathogènes à leur environnement ;
- l'émergence d'espèces inhabituellement pathogènes ;
- l'augmentation du nombre de patients immunodéprimés (infection à VIH, traitement avec les immunodépresseurs) ;
- le non respect des protocoles d'antibiotiques par le malade et par le clinicien ;
- l'instauration d'un traitement antibiotique en absence probable d'antibiogramme.

Après constat de tels faits, quelques suggestions pourraient être utiles :

- il faut signaler que le recours aux lincosamides qui sont des molécules très puissantes, ne doit avoir lieu qu'en cas d'allergie aux macrolides. Il en est de même pour les kétolides dont le premier représentant (Télithromycine, HMR 3647) est soumis à l'enregistrement pourraient représenter le premier progrès significatif en ce qui concerne l'activité vis-à-vis des souches résistantes, tout en conservant les avantages pharmacologiques et toxicologiques des néomacrolides.

- la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques surtout dans un environnement hospitalier, s'avère nécessaire pour mener à bien l'antibiothérapie ;

- le microbiologiste doit fournir à chaque instant, des informations utiles sur l'état de la résistance bactérienne aux antibiotiques au niveau de chaque structure hospitalière.

Afin d'établir un bon choix pour une antibiothérapie adaptée à l'épidémiologie, les pharmaciens, les cliniciens et les bactériologistes doivent travailler en collaboration, en confrontant leurs résultats.



BIBLIOGRAPHIE

1. BA O.

Etude de l'activité bactériologique au Laboratoire du Centre Hospitalier Régional de Thiès durant l'année 2000.

Thèse Pharm., Dakar, 2002, n°6.

2. BAMBEKE F.V., VERHAEGEN J., TYTECA D., AUCKENTHALER R., TULKENS P.M.

Erythromycine et Néomacrolides actuels, usages cliniques et perspectives.

Louvain Méd., 2000, 119 : 259-286.

3. BERGOGNE-BEREZIN E., DALLAMONICA P.

Antibiothérapie en pratique chimique.

Masson, 1999, 2^{ème} édition : 17-21.

4. BERGOGNE-BEREZIN E., BROGARD J.M.

Bases biologiques de l'antibiothérapie.

Masson, Paris, 1999 : 22-52.

5. BINGEN E., FITOUSSI F., DOIT C. and al.

Resistance to macrolide in *Streptococcus pyogenes* in France in pediatric patients.

Antimicrob. Agents Chemother., 2000 ? ' 5-° / 1453-1457.

6. BROOK I.

Pharmacocinétique clinique de la spiramycine.

Clin. Pharmacokinet., 1998, 34 (4) : 303-310.

7. BRYSKIER A., LABRO M.T..

Macrolides. Nouvelles perspectives thérapeutiques

Presse Méd., 1994, 23 (38) : 1762-1766.

8. CHAPNEY W.S., TOBER C.L.

Structure activity relationships for six ketolides antibiotics.

Curr. Microbiol., 2001, 42 (3) : 203-10.

9. DAVIES T.A., DEWASSE B.E., JACOBS M.R., APPELBAUM P.C.

In vitro development of resistance to telithromycin (HMR 3647), four macrolides, clindamycin and pristinamycin in *Streptococcus pneumoniae*.

Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44 (2) : 414-417.

10.DAVIES T.A., KELLY L.M., JACOBS M.R., APPELBAUM P.C.

Antipneumococcal activity of telithromycin by agar dilution, microdilution, E-test and disk diffusion methodologies.

J. Clin. Microbiol., 2000, 38 (4) : 1444-1448.

11.DIABANG N.

Souches de référence et procédure de contrôle in vitro de la sensibilité aux antimicrobiens.

Thèse Pharm., Dakar, 2003, n°58.

12.DIOUF F.

Macrolide, Lincosamide, streptogramines, azalides et kétolides en thérapeutique anti-infectieuse (Données bactériologiques).

Thèse Pharm., Dakar, 2001, n°43.

13.DOERN G.V., HEILMANN K.P., HUYNH H.K., RHOMBERG P.R., COFFMAN S.L., BRUEGGEMANN A.B.

Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the

United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995.

Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45 : 1721-1729.

14.DRAME B.

Microméthode d'identification et d'étude de la sensibilité des entérobactéries : Intérêts thérapeutiques et diagnostics.

Thèse Pharm., Dakar, 2001, n°86.

15.DUTHWAITE S., CHAMPNEY W.S.

Structures to ketolides and macrolides determine their mode of interaction with the ribosomal target site.

J. Antimicrob. Chemother., 2000, 48, suppl. T1 : 1-8.

16.DUVAL J., SOUSSY C.J.

Antibiothérapie.

Masson, Paris, 1990, 4^{ème} édition : 37-48.

17.FASS R.J., BARNISHAN J.

Comparison of antimicrobial in vitro activities against *Streptococcus pneumoniae* independent of MIC susceptibility breakpoints using MIC frequency distribution curves, scattergrams and linear regression analyses.

J. Antimicrob. Chemother., 2001, 48 : 609-615.

18.FITOUSSI F., DOIT C., GESLIN P., BRAHIMI N., BINGEN E.

Mechanisms of macrolide resistance in clinical pneumococcal isolates in France.

Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45 : 636-638.

19.GARCIA-REY C., AGUILAR L., BAQUERO F., CASAL J., DALFIE R.

Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*.

J. Clin. Microbiol., 2002, 40 (1) : 159-164.

20.GUERIN-FAUBLEE V., CARRE G.

L'antibiogramme : Principes, méthodologie, intérêts et limites.

Journées Nationales GIV-INRA., 1999 : 5-12.

21.GUIBERT J.

Les Macrolides.

Encycl. Méd. Chir., Paris-France, Maladies Infectieuses, 8-004-G10, 1985, 6 : 8p.

22.IP M., LYON D.J., YUNG R.W.H., CHAN C., CHENG A.F.B.

Macrolide resistance in Streptococcus in Hong Kong.

Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45 (5) : 1578-1580.

23.JALAVA J., KATAJA J., SEPPÄLA H., HUOVINEN P.

In vitro activities of the novel ketolide telithromycin (HMR 3647) against erythromycin – resistant Streptococcus species.

Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45 (11) : 3242-3245.

24.JORGENSEN J.H., FERRARO M.J.

Antimicrobial susceptibility testing : general principal and contemporary practices.

Clin. Infect. Dis., 1998, 26 : 973-980.

25.JORGENSEN J.H., TURNIDGE J.D., WASHINGTON J.A.

Antimicrobial susceptibility tests : dilution and disk diffusion methods.

In : Murray P.R., Baron E.J., PFLLEK M.A., Tenover F.C., Tenover R.H.

Eds Manual of Clinical Microbiology, Washington D.C., ASM Press, 1999 : 1526-1542.

26.KONATE B.

Microméthode d'identification et d'étude de la sensibilité des staphylocoques, entérocoques et streptocoques. Intérêts et application dans le diagnostic rapide des infections.

Thèse Pharm., Dakar, 2001, n°100.

27.KONATE D.

Standardisation, optimisation et évaluation d'une microméthode d'étude de la sensibilité des mycoplasmes urogénitaux.

Thèse Pharm., Dakar, 2001, n°84.

28.KOZLOV R.S., BOGDANOVITCH T.M., APPELBAUM P.C. and al.

Antistreptococcal activity of telithromycin compared with seven other drugs in relation to macrolide resistance mechanisms in Russia.

Antimicrob. Agent Chemother., 2002, 46 (9) : 2963-2968.

29.LECLERCQ R., COURVALIN P.

Bacterial resistance to macrolides, lincosamides and streptogramins antibiotic by target modification.

J. Antimicrob. Agents Chemoth., 1991, 35 : 1267-1272.

30.MARMONIER A.A.

Introduction aux techniques d'étude des antibiotiques.

Dans : Carbonelle et coll.

Bactériologie Médicale : Techniques Usuelles, Paris, SIMEF, 1987 : 227-237.

31.MARRA M.A.

Détermination par E-test de la sensibilité des souches dakaroises de *Staphylococcus aureus*.

Thèse Pharm., 1998, n°46.

32.Mc GEE L., Mc DOUGAL L., ZHOU J., SPRATT B.G. and al.

Nomenclature of major antimicrobial-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* defined by the pneumococcal molecular epidemiology Network.

J. Clin. Microbiol., 2001, 39 (7) : 2565-2571.

33.MEYNARD J.L., FROTTIER J.

Synergistines.

Encycl. Méd. Chir., Elsevier, Paris, Maladies Infectieuses, 8-0044-10, 1996 : 4p.

34.MEYNARD J.L., FROTTIER J.

Lycomycines.

Encycl. Méd. Chir., Elsevier, Paris, Maladies Infectieuses, 8-0044-10, 1996 : 4p.

35.NAGAI K., DAVIES T.A., EDNIES M.L. and al.

Activities of a new fluoroketolide, HMR 3787 and its (Des)-Fluor derivative RU 64 399 compared to those of telithromycin, erythromycin A, azothromycin, clarithromycin and clindamycin against macrolide susceptible or resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*.

Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45 (11) : 3242-3245.

36.NDIR M.

Etude comparée des CMI de différentes molécules d'antibiotiques sur des souches de *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* à l'origine d'infections respiratoires.

Thèse Pharm., Dakar, 2003, n°18.

37.NDOYE A.

Données sur la sensibilité aux nouvelles quinolones (Levofloxacin) et Kétolides (Télithromycine) de souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées d'infections respiratoires.

Thèse Pharm., Dakar, 2002, n°79.

38.NICHOLS R.L., GRAHAM D.R., BARRIERE S.L., RODGERS A., WILSON S.E., ZERVOS M. et al.

Treatment of hospitalised patients with complicated Gram positive skin and skin structure infections : two randomised multicenter studies of quinupristin-dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin.

J. Antimicrob. Chemother., 1999, 44 (2) : 263-273.

39.PEREZ-TRALLERO E., FERNANDEZ-MAZARRASA C., GARIA-REY C. and al.

Antimicrobiol susceptibilities of 1684 *Streptococcus pneumoniae* and 2039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships : Results of a 1 year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain.

Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45 (12) : 3334-3340.

40. POISSON J.

Macrolides et antibiotiques apparentés (synergistines, lincosamides)

In : *Traité de Chimie Thérapeutique.*

Médicaments Antibiotiques., Paris, 1992, 2 : 355-386.

41. REINERT R.R., LUTTICKEN R., BRYSKIER A., AL-LAHHAM A.

Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the pediatric population in Germany during 2000-2001.

Antimicrob. Agent Chemother., 2003, 47 : 489-493.

42. ROBERT-DERNUET S.

Antibiotiques et antibiogrammes.

Decarie Vigot, Montréal, 1995 : 322.

43. RUBINSTEIN E., KELLER N.

Spiramycin, renaissance.

J. Antimicrob. Chemother., 1998, 42 : 572-576.

44. SIROT J.

Evaluation de l'activité antibactérienne des antibiotiques in vitro.

In : Le Minor L., Veron M.

Eds Bactériologie Médicale Clinique, Flammarion, Paris, 1990 : 297-315.

45. SOUMAH Y.

Etude de la sensibilité à la Lévofoxacine (fluoroquinolone) et à la télithromycine (Kétolide) de souche de *Streptococcus pyogenes* isolées à Dakar.

Thèse Pharm., Dakar, 2002, n°73.

46. WAITES K., JOHNSON C., GRAY B., EDWARDS K., CRAIN M., BENJAMIN W.Jr.

Use of clindamycin disks to detect macrolide resistance mediated by erm B and mef E in *Streptococcus pneumoniae* isolates from Adults and Children.

J. Clin. Microbiol., 2000, 38 (5) : 1731-1734.

47.ZHONG P., SHORTRIDGE V.

The emergency new generation of antibiotic : Ketolides.

Curr. Drug. Targets Infect. Disord., 2001, 1 : 121-131.

RESUME

Les antibiotiques sont des substances chimiques produites par des microorganismes (antibiotiques naturels) ou par synthèse chimique de molécules dérivant de composés naturels.

Notre étude sera orientée spécifiquement vers des bactéries très virulentes, qui ont longtemps montré une sensibilité vis-à-vis des molécules comme les macrolides.

A noter les que les Macrolides font partie, jusqu'à présent des molécules prescrites en première intention.

Normalement, l'efficacité thérapeutique devrait être garantie avec comme condition majeure, le respect de la posologie et de la durée du traitement. Tel n'est pas le cas puisqu'il est de constatation quotidienne dans tout laboratoire de bactériologie, que de nombreuses bactéries ne se comportent plus conformément à ce que le spectre d'activité des macrolides permettrait de supposer.

En effet, depuis l'introduction successive en thérapeutique des différentes molécules de macrolide, la sensibilité des bactéries à ces antibiotiques a beaucoup évolué, de sorte que le pourcentage de souches résistantes est actuellement important.

C'est pour cette raison que, le but de notre travail était de déterminer la sensibilité des antibiotiques par les deux méthodes : l'antibiogramme et l'E-test.

Nous espérons, par les résultats obtenus, apporter notre modeste contribution au renforcement de la crédibilité du médicament en général, et de cette famille d'antibiotique en particulier, que sont les Macrolides.

En effet, ces résultats permettront d'une part aux cliniciens, en cas d'urgence, de prescrire la molécule la plus efficace, d'autre part aux pharmaciens, d'assurer un suivi et des conseils adéquats afin de prévenir et d'atténuer les risques de résistance bactérienne.

Les macrolides et apparentés sont des molécules actifs sur les bactéries à Gram positifs, ce qui leur permet de demeurer en première ligne dans le traitement des infections génitales, dans le traitement de l'ulcère causé par *Helicobacter pylori* (clarithromycine, en association avec un autre antibactérien et un inhibiteur de pompe à proton) et les infections intracellulaires en général.

Notre travail a porté sur les macrolides et apparentés : études prospectives sur la sensibilité des bactéries à Gram positif (2001-2004). Deux molécules d'étude furent utilisées :

- l'antibiogramme standard pour tester les souches de :
 - *Staphylococcus aureus* ;
 - *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe A ;
 - *Streptococcus pneumoniae* ;
- l'E-test pour tester les souches suivantes de :
 - *Staphylococcus aureus* ;
 - *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe A ;
 - *Streptococcus pneumoniae* ;
 - *Enterococcus faecalis*.

Les données de notre étude ont montré que les bactéries Gram positif étaient sensibles aux macrolides et apparentés. Cette sensibilité est maximale pour les souches de *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe A, testés par la méthode de l'antibiogramme standard.

Pour les souches testées par la méthode de E-test, on note aussi une sensibilité importante. Avec la vancomycine, on a un pourcentage de 100 % avec les souches de *Streptococcus bêta-haemolyticus* du groupe, la télithromycine qui a un pourcentage de 93,1 % pour la même souche, la clarithromycine avec un pourcentage de 100 %.

Mais il faut cependant noter l'émergence de souches résistantes dont plusieurs facteurs peuvent l'expliquer :

- le développement des mécanismes d'adaptation des germes pathogènes à leur environnement ;
- l'émergence d'espèces inhabituellement pathogènes ;
- l'augmentation du nombre de patients immunodéprimés (infection à VIH, traitement avec les immunodépresseurs) ;
- le non respect des protocoles d'antibiotiques par le malade et par le clinicien ;
- l'instauration d'un traitement antibiotique en absence probable d'antibiogramme.

Après constat de tels faits, quelques suggestions pourraient être utiles :

- il faut signaler que le recours aux lincosamides qui sont des molécules très puissantes, ne doit avoir lieu qu'en cas d'allergie aux macrolides. Il en est de même pour les kétolides dont le premier représentant (Télithromycine, HMR 3647) est soumis à l'enregistrement pourraient représenter le premier progrès significatif en ce qui concerne l'activité vis-à-vis des souches résistantes, tout en conservant les avantages pharmacologiques et toxicologiques des néomacrolides.
- la surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques surtout dans un environnement hospitalier, s'avère nécessaire pour mener à bien l'antibiothérapie ;
- le microbiologiste doit fournir à chaque instant, des informations utiles sur l'état de la résistance bactérienne aux antibiotiques au niveau de chaque structure hospitalière.

Afin d'établir un bon choix pour une antibiothérapie adaptée à l'épidémiologie, les pharmaciens, les cliniciens et les bactériologistes doivent travailler en collaboration, en confrontant leurs résultats.