

ETUDE THERAPEUTIQUE

**ACTIVITE ANTIBACTERIENNE COMPAREE
DE 3 CEPHALOSPORINES :
CEFACETRILE, CEFOTAXIME ET CEFTRIAZONE SUR 251 SOUCHES
BACTERIENNES ISOLEES AU MALI**

KOUMARE* B., BOUGOUDOGO* F.

RESUME

Cette étude qui porte sur 251 souches bactériennes isolées au Mali, compare l'activité antibactérienne d'une céphalosporine de 1ère génération le Céfacétrile et de deux céphalosporines de 3e génération : le céfotaxime et la ceftriaxone.

Aucune des céphalosporines étudiées n'est active sur *Pseudomonas aeruginosa*

Sur les souches de *Staphylococcus aureus* étudiées, le cefacétrile est plus actif que les 2 céphalosporines de 3e génération. Vis à vis des autres espèces étudiées, la Ceftriaxone et le Céfotaxime sont plus actifs que le Céfacétrile, l'activité de la Ceftriaxone étant d'une façon générale supérieure à celle du Céfotaxime.

Mots-clés : Céphalosporines - Activité - Bactéries - CMI.

SUMMARY

This study compares the antibacterial activity of cefacetrile (1st generation cephalosporin), cefotaxime and ceftriaxone (3rd generation cephalosporins) on 251 strains isolated in Mali. With *Staphylococcus aureus* strains studied cefacetrile is more active than the two others. With the others strains studied, cefotaxime and ceftriaxone are more active than cefacetrile. In general Ceftriaxone is more active than Cefotaxime.

Key words : Cephalosporins - Activity - Bacteria - MIC.

I. INTRODUCTION

Les céphalosporines constituent un groupe d'antibiotiques dans lequel la recherche de molécules susceptibles d'échapper aux différents mécanismes de résistance des

* Institut National de Recherche en Santé Publique
BP. 1771 BAMAKO (Mali).

bacilles Gram négatifs a été très intense . Depuis la découverte de la céphalosporine C produit par *Cephalosporium aremonium* isolé d'une eau d'égout en Sardaigne en 1945, beaucoup de progrès a été réalisé aboutissant à la mise au point, par des modifications de structure, à de nombreux composés classés actuellement en céphalosporines de 1ère, 2e et 3e générations. Ces modifications avaient pour but d'accroître l'activité antibactérienne de ces produits et leur résistance à l'hydrolyse par les bêta-lactamases.

Un des progrès les plus importants dans l'amélioration de l'activité antibactérienne a été la fixation d'un hétérocycle aminothiazole sur la chaîne latérale en C7 formant ainsi le groupe des Aminothiazole-Céphalosporines.

L'accolement à cet hétérocycle d'un groupement oxyimino permet d'augmenter la stabilité à l'hydrolyse par les bêta-lactamases ; au groupement oxyimino est souvent fixé un groupement méthyl (9).

Ces iminométhoxy aminothiazole céphalosporines constituent un groupe important des céphalosporines de 3e génération ; elles comprennent en particulier le céfotaxime et la ceftriaxone. Dans ce travail nous avons essayé d'étudier l'activité de ces deux composés sur des souches isolées au Mali, en comparaison avec une céphalosporine de première génération : le cefacétrile.

II. MATERIEL ET METHODE

1. Souches bactériennes

Il s'agit de 251 souches d'isolement clinique réparties comme suit : *Staphylococcus aureus* (15), *Streptocoques* (10) *Escherichia coli* (63), *Enterobacter* (23), *Klebsiella pneumoniae* (19), *Proteus mirabilis* (20), *Proteus indole (+)*(9), *Salmonella* (15), *Citrobacter* (12), *Serratia* (8), *Shigella* (10), *Pseudomonas aeruginosa* (22), *Vibrio cholerae* (25).

Ces souches correspondent à l'ensemble de nos isollements pendant 4 mois de Janvier à Avril 1990 à partir de produits pathologiques qui nous sont adressés de toutes les formations sanitaires du district de Bamako et des régions du Mali.

Les souches de référence suivantes ont été incorporées dans chaque série de tests : *Staphylococcus aureus* 7625, *Escherichia* 7624 *Pseudomonas aeruginosa* 76110.

2. Antibiotiques

Ce sont des poudres titrées de céfaccétrile, céfotaxime et ceftriaxone.

3. Méthode

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des différentes souches ont été déterminées par la technique de dilu-

tion en gélose en utilisant un enseigneur multiple A 400 multipoint inoculator de marque Denley. Chaque tige de cet enseigneur prélève 1 µl de l'inoculum constitué par la dilution au 1/1000° d'une culture en bouillon de 18-24 h. de la souche à étudier. L'ensemencement est fait sur milieu de Mueller Hinton contenant l'antibiotique à étudier en concentration croissante de raison géométrique 2. Ce milieu est enrichi à 5% de sang de mouton pour l'étude des Streptocoques. Les cultures sont placées à 37° pendant 18-24 h. la CMI est définie comme la plus faible concentration d'antibiotique inhibant toute culture visible.

III. RESULTATS

Ils sont portés sur le tableau suivant :

Tableau : CMI en mg/l des céphalosporines sur souches étudiées

Antibiotiques Souches bactériennes	Cefacétrile			Cefotaxime			Ceftriaxone		
	Valeurs Extrêmes	Ci 50	Ci 90	Valeurs extrêmes	Ci 50	Ci 90	Valeurs extrêmes	Ci50	Ci90
<i>Staphylococcus aureus</i> 15	0,063-0,5	0,125	0,5	1-8	2	8	4-16	4	16
Streptocoques 10	0,016-0,5	0,125	0,25	0,008-0,5	0,125	0,25	0,03-0,063	0,063	0,063
<i>Escherichia coli</i> (63)	4-64	8	16	0,002-0,125	0,032	0,125	0,001-0,063	0,000	0,063
<i>Salmonella</i> (15)	2-16	4	8	0,032-0,125	0,063	0,063	0,004-0,016	0,008	0,016
<i>Shigella</i> (10)	1-4	1	4	0,016-0,063	0,032	0,063	0,004-0,032	0,016	0,032
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	4-64	4	16	0,004-0,032	0,016	0,016	0,001-0,004	0,002	0,002
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (19)	1-16	2	16	0,008-0,125	0,063	0,125	0,002-0,063	0,016	0,032
<i>Enterobacter</i> (23)	22-64	16	32	0,032-1	0,063	0,5	0,002-0,25	0,032	0,125
<i>Proteus indole (+)</i> (9)	4 > 128	92	64	0,016-0,5	0,092	0,25	0,002-0,125	0,092	0,125
<i>Citrobacter</i> (12)	64 > 128	64	64	0,008-0,032	0,016	0,032	0,008-0,0322	0,016	0,032
<i>Serratia</i> (8)		> 128		0,032-0,125	0,063	0,125	0,008-0,032	0,016	0,032
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (22)		> 128		8-32	16	32	8-64	16	64
<i>Vibrio cholerae</i> (25)	2-32	8	8	0,008-0,25	0,032	0,125	0,002-0,016	0,004	0,008
Souches de Référence									
<i>Staphylococcus aureus</i> 7625		0,125			2			4	
<i>Escherichia coli</i> 7624		8			0,016			0,063	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 76110		> 128			16			32	

NB : Les chiffres entre parenthèse dans la première colonne, indiquent pour chaque espèce le nombre de souches testées.

* Ci50 : Concentration d'antibiotique inhibant 50% des souches

*Ci90 : Concentration d'antibiotique inhibant 90% des souches

Il apparaît selon ce tableau que :

1. Aucune des céphalosporines étudiées n'est active sur *Pseudomonas aeruginosa*
2. Vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* l'antibiotique le plus actif est le céfaccétrile suivi par le cefotaxime et la ceftriaxone qui ont une activité semblable. En effet les Ci50 et les Ci90 du céfaccétrile sont 16 à 32 fois inférieures à celles des 2 autres.
3. Vis-à-vis des autres souches étudiées la ceftriaxone et le cefotaxime sont plus actifs que le céfaccétrile. D'une façon générale, la ceftriaxone, avec des concentrations inhibitrices plus faibles, est plus active que le cefotaxime. En effet, les Ci50 et les Ci90 de la ceftriaxone sont 2 à 16 fois inférieures à celles du cefotaxime.

IV. DISCUSSION

Les cocci Gram positifs

1. *Staphylococcus aureus*

Toutes nos souches sont méthicilline sensibles. Les CMI du céfaccétrile sont plus faibles que celles des 2 Céphalosporines de 3e génération. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature (1, 2, 3, 4, 5, 11).

En effet les aminothiazoles céphalosporines ont une activité modérée sur les staphylocoques et sont inactives sur les staphylocoques méthicillinorésistants.

2. *Streptocoques*

Les céphalosporines étudiées ont une activité comparable avec des CMI plus basses pour la ceftriaxone par rapport aux deux autres dont les Ci50 et Ci90 sont identiques.

Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature (1, 7, 8).

Les bacilles Gram négatifs

1. *Les Entérobactéries*

Vis-à-vis des espèces du groupe 1 (non sécrétrices de bêta-

lactamase) : *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis* et du groupe 2 (sécrétrices de pénicillinase bas niveau), *Klebsiella pneumoniae*, les CMI du céfaccétrile se situent autour de 4 mg/l. Ceci est proche des valeurs données dans la littérature (1, 2, 3, 6, 8). Sur ces mêmes espèces, le cefotaxime et la ceftriaxone ont des CMI extrêmement faibles.

Les espèces du groupe 3 (sécrétrices de Céphalosporinase bas niveau) *Enterobacter*, *Proteus indole (+)*, *Citrobacter*, *Serratia* ont des CMI élevées au Céfaccétrile et très basses aux cefotaxime et à la Ceftriaxone.

Ces résultats sont conformes à ceux obtenus par d'autres auteurs (1, 2, 6, 9).

2. *Vibrio cholerae*

La sensibilité de cette espèce aux céphalosporines rejoint celle des Enterobactéries du groupe 1.

3. *Pseudomonas aeruginosa*

Cette espèce est totalement résistante au Céfaccétrile avec des CMI >128 mg/l.

Pour le cefotaxime et la ceftriaxone, les CMI tout en étant plus faibles que celle du céfaccétrile, demeurent quand même élevées. Les valeurs trouvées sont conformes à celles de la littérature (1, 8, 10, 11).

V. CONCLUSION

Les céphalosporines de 3e génération augmentent les possibilités thérapeutiques des bêta-lactamines par un élargissement du spectre du fait d'une plus grande résistance aux bêta-lactamases et par une activité intrinsèque plus accrue objectivée par des CMI plus faible.

Elles répondent ainsi au souci constant du clinicien de résoudre les problèmes thérapeutiques posés par les bactéries résistantes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - DUVAL J. SOUSSY C. J. Antibiothérapie. 3^e édition 1985 MASSON
- 2 - EICKHOFF T. C. EHRET J. Comparative in vitro studies of ro 13-9904 a new cephalosporin derivative-Antimicrob. Agents chemother. 1981, 19 (3), 435-442.
- 3 - FUCHS P.C., JONES R.N., THORNSBERRY C., BARRY A.L., GERLACH E.H., SOMMERS H.M. Cefmenoxime (SCE-1395), a new cephalosporin : in vitro activity, comparison with other antimicrobial agents, betalactamase stability, and disk diffusion testing with tentative interpretive criteria. Antimicrob. Agents chemother. 1981, 20, (6), 747-759.
- 4 - GOTO S. In vitro and in vivo antibacterial activity of moxalactam, an oxa-B-lactam antibiotic Rev. Infect. Dis., 1982 - 4 - Suppl. S501-S510
- 5 - GUTMANN L., GOLDSTEIN F. Staphylocoques et Bêta-lactamines. In "L'antibiogramme" 1ère édition 1985 - mpc - vidéo 23-28.
- 6 - JARLIER V. Entérobactéries et Bêta lactamines. In "l'antibiogramme" 1ère édition 1985 - mpc - vidéo 87-101.
- 7 - LECLERCQ R. Streptocoques et autres antibiotiques- in "l'antibiogramme 1ère édition 1985 - mpc - vidéo- 49- 56.
- 8 - NEU H.C. MEROPOL N.J. FU K.P. Antibacterial activity of ceftriaxone (Ro 13-9904), a B-lactamase-Stable Cephalosporin Antimicrob. Agents Chemother. 19-414-423.
- 9 - NEU H.C. B-lactam antibiotics : Structural relationships affecting in vitro activity and pharmacologic properties. Rev. inf. Dis. 1986 8-Suppl. 3-S237-S259
- 10 - PHILIPPON A., THABAUT A., et NEVOT P. *Pseudomonas aeruginosa* et bêta-lactamines in "l'antibiogramme" 1ère édition 1985 - mpc - vidéo 103-110.
- 11 - VERBIST L. Comparison of in vitro activities of eight B-lactamase-Stable Céphalosporin against B-lactamase - Producing Gram Négative Bacilli. Antimicrob. Agents chemother. 1981 - 19 - (3) 407 - 413.