

***Streptococcus pneumoniae*, de sensibilité diminuée à la pénicilline dans la région de Monastir**

M. MASTOURI*
S. NOOMENE*
A. RHIM EL FRAY**
H. BEN ABDALLAH*
A. BEN HADJ KHALIFA*
N. DAY*
M. KHEDHER*

* Laboratoire de Microbiologie,
CHU «Fattouma BOURGUIBA»
5000 Monastir

** Laboratoire d'Hygiène,
Sahline-Monastir

Résumé : L'émergence spectaculaire ces dernières années de souches de *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline constitue un véritable problème de santé publique. Dans ce travail effectué au service de Microbiologie du CHU Fattouma BOURGUIBA de Monastir, nous nous sommes proposés d'étudier le profil épidémiologique des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline isolées au cours de 2 ans (2002-2003). Cette étude a concerné 170 souches non redondantes. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques a permis de mettre en évidence une prévalence de 18,8% de sensibilité diminuée à la pénicilline. La résistance des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline aux autres antibiotiques étaient fréquentes : 75% des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline étaient résistantes à l'érythromycine, 35% au cotrimoxazole. Nous n'avons noté aucune résistance à la rifampicine ni à la vancomycine.

Cette étude nous a permis de nous situer parmi les régions à moyenne prévalence, ce qui doit nous inciter à mieux cerner le problème par l'étude des facteurs de risques, par l'établissement de recommandations pour les traitements initiaux.

Mots clés : *Streptococcus pneumoniae* - Pénicilline - Sensibilité diminuée - Antibiotique.

Introduction

Streptococcus pneumoniae est une bactérie commensale du rhinopharynx. Il est fréquemment responsable d'infection des voies aériennes supérieures (otites, sinusites...), parfois d'infections plus sévères (pneumonie, méningite...).

Depuis l'apparition des premières souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), *S. pneumoniae* a vu sa résistance aux antibiotiques évoluer de façon alarmante (1). L'extension de ces résistances constitue un problème thérapeutique difficile (2). La stratégie antibiotique actuelle repose sur les données épidémiologiques concernant la résistance des souches de pneumocoques.

Nous nous sommes proposés dans ce travail d'évaluer la fréquence de résistance des souches de pneumocoque isolées dans notre hôpital, afin d'étudier la situation épidémiologique dans la région de Monastir.

Matériel et méthodes

Cette étude a concerné 170 souches de pneumocoque

non redondantes, isolées à partir de prélèvements pathologiques divers. Elle a été réalisée au sein du laboratoire de microbiologie du CHU de Monastir, sur une période de 2 ans (2002-2003).

L'isolement et l'identification des souches ont été réalisés selon les techniques conventionnelles (coloration de Gram, caractère culturaux et métaboliques, sensibilité à l'optochine). La sensibilité des souches aux antibiotiques a été évaluée par la méthode de diffusion sur milieu gélosé (Mueller Hinton additionné de 5% de sang de mouton) selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (3) (CA - SFM).

Les antibiotiques testés ont été : Amoxicilline, céfotaxime, érythromycine, tétracycline chloramphénicol, rifampicine et la vancomycine.

La détection des souches de PSDP a été réalisée par la technique de diffusion en milieu gélosé à l'aide d'un disque d'oxacilline chargé à 5 µg.

La méthode du E-test a permis de déterminer les CMI de

toutes les souches présentant un diamètre diminué à l'oxacilline (< 26 mm).

Une souche est considérée sensible à la Pénicilline G si la CMI est inférieure ou égale à 0,06 µg/ml, de sensibilité diminuée si la CMI est comprise entre 0,12 et 1 µg/ml et résistante si la CMI est supérieure à 1 µg/ml.

Pour les autres bêta-lactamines l'interprétation était la suivante : CMI ≤ 0,5 µg/ml sensible, CMI de 1-2 µg/ml bas niveau de résistance et CMI > 2 µg/ml haut niveau de résistance.

Résultats

Les souches ont été isolées à partir de prélèvements provenant des différents services du CHU de Monastir. Cinquante sept souches ont été responsables d'infections dans des sites normalement stériles et ont été considérées comme «invasives» avec 35 hémocultures et 22 LCR. Les souches considérées comme «non invasives» au nombre de 113 provenaient de prélèvements broncho-pulmonaires (n=82), prélèvements auriculaires (n=6) et de pus (n=25) Tableau I.

1. Etude de la sensibilité aux antibiotiques

1.1. Sensibilité aux Bêta-lactamines :

Parmi les 170 souches étudiées, 35 avaient une sensibilité anormale à la pénicilline G. La détermination des CMI a permis la mise en évidence de 32 souches de PSDP, dont une seule souche de sensibilité intermédiaire à l'amoxicilline. Nous n'avons noté aucune résistance au céfotaxime (Tableau II).

1.2. Résistance aux autres antibiotiques :

La fréquence de résistance des pneumocoques aux autres antibiotiques a été de 24,7% pour l'érythromycine, 20% pour le cotrimoxazole, 10,6% pour le chloramphénicol et 10% pour la tétracycline. Aucune résistance n'a été relevée pour la rifampicine.

La fréquence de résistance est plus importante avec les souches de PSDP : 75% des PSDP sont résistantes à l'érythromycine contre 13% des souches de pneumocoques sensibles à la Pénicilline G (figure N°1).

Discussion

Pendant plus de 25 ans, la pénicilline G a été l'antibiotique de choix pour le traitement des infections à

S. pneumoniae. Le développement du niveau de résistance

Tableau I - Répartition des souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) selon le site d'isolement.

Prélèvements	Nombre de pneumocoques isolés	Nombre de PSDP	Pourcentage de PSDP
Souches invasives	57	4	2,3
- Hémocultures	35	3	
- Liquide céphalorachidien	22	1	
Souches non invasives	113	28	16,4
- Liquide bronchique	5	1	
- Crachats	30	11	
- Aspiration trachéale	30	0	
- Prélèvement trachéal protégé	17	3	
- Prélèvements auriculaires	6	4	
- pus	25	9	
Total	170	32	18,8

Tableau II : Distribution des CMI ($\mu\text{g/ml}$) de la pénicilline G, amoxicilline et céfotaxime des 32 souches de PSDP.

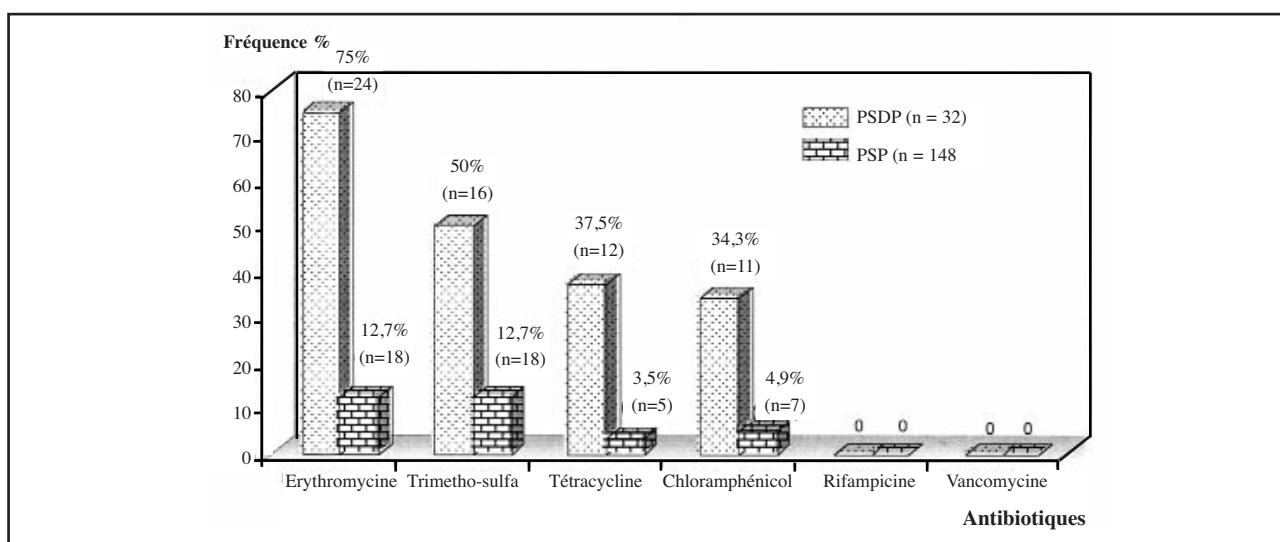
Antibiotiques	Intervalle de CMI ($\mu\text{g/ml}$)	Nombre de souches
Pénicilline G	0,125 - 0,5	12
	0,5 - 1	17
	1,5 - 4	3
Amoxicilline	< 0,01	31
	1,5	1
Céfotaxime	< 0,002	32

Plusieurs études ont montré que le niveau de résistance varie selon le site de prélèvement et la pathologie en cause.

Les souches «non invasives» ou «de portage» ont un niveau de résistance supérieure aux souches isolées en situations «invasives» (7).

Les résultats obtenus de ce présent travail confirment cette tendance à isoler des PSDP parmi les souches non invasives. Boutiba ben Boubaker et al, ont ainsi observé une prévalence de 35% de PSDP dans la catégorie souches non invasives contre 17% lorsqu'il s'agit de souches invasives (5).

Les proportions obtenues avec l'équipe de Feki- Berrajah L



PSDP : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G

PSP : Pneumocoque sensible à la pénicilline G

Figure 1 : Fréquence de résistance des pneumocoques aux autres antibiotiques

du pneumocoque à la pénicilline et aux Bêta-lactamines a été spectaculaire dans la dernière décennie avec une prévalence inégale d'un pays à l'autre.

Dans notre série réalisée dans une région du centre tunisien, la fréquence des souches de PSDP a été de 18,8%. Une étude réalisée à Sfax (Sud Tunisien) (4) et une deuxième à Tunis (Nord Tunisien) (5) ont rapportées des fréquences d'isolement des PSDP respectivement de 11,2% et 21%.

En France, la proportion des PSDP a atteint en 1998 53,3% (6).

et al, ont été de 28,6% de souches non invasives contre 5,5% de souches invasives (4).

L'émergence des PSDP se caractérise par une évolution régulière et rapide en Tunisie et dans le monde. En Tunisie, dans la région de Sfax, le taux des PSDP est passé de 7,3 % en 1994 à 13,6% en 1995 (4). A Tunis, la 1ère souche de PSDP a été isolée en 1990 (7), depuis, la fréquence a évolué pour atteindre la proportion de 21% en 1996 (5).

En France, la fréquence d'isolement des PSDP était négligeable jusqu'à 1987, 1,1% (8). A partir de cette date, leur proportion n'a cessé d'augmenter chaque

année pour atteindre 53,3% en 1998 (9). L'augmentation rapide et régulière du taux des PSDP s'explique en partie par le mode de diffusion qui peut être de type clonal, ou dû à la diffusion de gènes de résistance par transformation et recombinaison (10).

Les pneumocoques résistants aux macrolides sont isolés dans toutes les régions du monde, avec une grande prévalence en Asie et en Europe (11).

Dans notre série, la prévalence des pneumocoques résistants à l'érythromycine a été de 24,7%, mais quand il s'agit de PSDP, cette prévalence s'élève à 75%.

Dans la série de Sfax (4), sur les 27 PSDP étudiés, 20 étaient résistants à l'érythromycine.

L'augmentation de la prévalence de la résistance de *S. pneumoniae* aux bêta-lactamines a entraîné une utilisation accrue des macrolides, ayant pour conséquence l'évolution de l'incidence des pneumocoques résistants aux macrolides.

Conclusion

La prévalence actuelle des PSDP dans la région de Monastir (18,8 %), montre qu'on n'est pas épargné de ce phénomène de résistance. Le recueil minutieux des données épidémiologiques relatives à la résistance des pneumocoques aux antibiotiques ainsi qu'une collaboration étroite entre microbiologiste et clinicien aux niveaux local, régional et national permettrait la surveillance régulièrement de l'évolution de cette résistance et de définir les stratégies de traitement des infections à pneumocoque.

Références

- 1- Appelbaum PC. Antimicrobial resistances in *Streptococcus pneumoniae* an overview. *Clin Infect Dis* 1992 ; 15 : 77-83.
- 2- Bedos JP, Valee E, Moine P, Geslini, Chastang CL. Pneumonies

à *S. pneumoniae* de sensibilité diminué à la pénicilline : données épidémiologiques, facteurs de risque et impact thérapeutique. *Med Mal Infect.* 1995 ; 25 : 740-7

- 3- Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie communiqué 2003. *Int J Antimicrob Agents.* 2003 ; 21 : 364-91.

- 4- Feki-Berrajah L, Mahjoubi-Rhimi F, Karay-Hakim H, Ben Salah-Maaloul F, Kallel C, Hammami A. *Streptococcus pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline dans la région de Sfax, Tunisie (1994-1995). *Path Biol* 1998 ; 46 : 331-4

- 5- Boutiba ben boubaker I, Ben Hassen A, Kammoun A, Ben Rejeb S. Epidémiologie et sensibilité aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae*. Données d'un Hôpital Tunisien (1986-1996). *La Tunisie Médicale* 1998 ; 76 :380-3

- 6- Schito GC, Debbia EA, Marchese A. The evolving Threat of antibiotic resistance in Europe: New data from Alexander Project. *J. Antimicrob Chemother* 2000 ; supp T1 : 3-9

- 7- Kammoun A, Ben Hassen A, Mahjoub F, Ben Rejeb S. Infections à pneumocoque : Résistance à la pénicilline et implications thérapeutiques. *La Tunisie Médicale*, 1995, 73 (n°2) : 119-23.

- 8- Geslin P, Buv-Hoi A, Fremaux A, Acar JF. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : An Epidemiological Survey in France, 1970-1990. *Clin Infect Dis.* 1992 ; 15 (1) : 95-8.

- 9- Heffelfinger et al. And the Drug-Resistant. *Streptococcus pneumoniae* therapeutic working Group. Management of community-Acquired Pneumonia in the Era of Pneumococcal resistance. *AR CHINTERN MED* (2000) ; 160 : 1399-1408.

- 10- Doit C, Picard B, Loukil C, Geslin P, Bingen E. Molecular epidemiology survey of Penicillin-Susceptible and resistant *Streptococcus pneumoniae* recovered from patients with meningitis in France. *J infect Dis* 2000 ; 181 : 1971-8.

- 11- Hoban DJ, Doern GV, Fluit Ac, Roussel-Delvallez M, Jones BN. Worldwid prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and