

ARTICLE ORIGINAL

***Streptococcus pneumoniae* : Profil épidémiologique, évolution de la résistance aux antibiotiques et sérogroupage.**

E.Mehiri-Zghal, A.Ghariani,
H.Bousslama, S.Bejaoui, L.Essalah,
L.Slim-Saidi.

Laboratoire de Microbiologie
-Hôpital Abderahman Mami de
pneumophtisiologie Ariana

Résumé

Le pneumocoque représente de nos jours, une véritable cause de mortalité touchant toutes les tranches d'âge. La surveillance de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques s'impose à la suite de l'apparition de souches de pneumocoques de sensibilité diminuée à la Pénicilline G (PSDP) ainsi qu'aux autres familles d'antibiotiques. Nous rapportons dans cette étude, la sensibilité aux antibiotiques des souches de pneumocoque isolées à l'hôpital Abderahman Mami de pneumo-phtisiologie de l'Ariana, du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2011, ainsi que le profil évolutif de cette sensibilité vis-à-vis des différents antibiotiques et les sérogroupes en cause. Nous avons analysé 446 souches isolées de prélèvements invasifs et non invasifs. Parmi ces souches de pneumocoques, 51,1% étaient des PSDP, avec 3,4% des souches résistantes à la pénicilline G. La résistance de ces souches vis-à-vis de l'érythromycine, la tétracycline, le chloramphénicol et le cotrimoxazole étaient respectivement de 91,5%, 61,2%, 16,2% et 62,9%. Les sérogroupes prédominants sont les sérogroupes 19 (13,6%), 14 (12%) et 6 (8,6%) et ces derniers sont souvent associés aux PSDP.

Cette étude a montré une fréquence élevée de PSDP et doit inciter à une meilleure utilisation des antibiotiques, à une surveillance épidémiologique étroite et régulière et à la vaccination obligatoire des enfants et des sujets à risque afin de minimiser les conséquences de ce fléau.

Mots-clés : *Streptococcus pneumoniae*, PSDP, Antibiotiques, Résistance, Sérogroupes.

Abstract

The pneumococcus is nowadays, a real cause of mortality affecting all age groups. The survey of the resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antibiotics is essential, because of increase of the proportion of strains with Penicillin G non susceptible pneumococci (PNSP). We report in this study the antibiotic susceptibility of the strains isolated in Abderahman Mami Hospital Ariana (1st January, 2009 to December 31st, 2011) as well as the changing profile of the sensitivity towards the various antibiotics and the most present serogroups. We analyzed 446 stocks isolated from invasive and non invasive samples.

Among these strains of pneumococci, 51.1% were PNSP, with 3.4% of strains having a true resistance to penicillin G. Resistance of these strains to erythromycin, tetracycline, chloramphenicol, cotrimoxazole were respectively 91.5%, 61.2%, 16.2% and 62.9%. The prevalent serogroups are the serogroups 19 (13.6%), 14 (12%) and 6 (8.6%). PNSP are also found especially with the latter serogroups.

This study showed a high frequency of PNSP and has as aim to encourage better use of antibiotics, to a closer epidemiological surveillance and compulsory vaccination in order to minimize the consequences of this scourge.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, PNSP, Antibiotics, Résistance, Sérogroupes.

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae est, encore aujourd'hui, l'un des pathogènes humains les plus répandus et une cause de morbidité et de mortalité importante partout dans le monde, malgré l'existence de traitements efficaces.

Cette bactérie, commensale des voies aériennes supérieures, est responsable d'infections redoutables surtout aux âges extrêmes de la vie, dans les pays industrialisés comme dans les pays en voie de développement.

D'après l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, le pneumocoque est le principal agent pathogène impliqué dans les pneumonies aiguës communautaires et peut causer jusqu'à 1,6 million de décès chaque année dans le monde [1].

C'est l'une des bactéries les plus souvent isolées et plusieurs études ont mis en exergue son niveau de résistance à divers antibiotiques qui varie d'un pays à l'autre.

L'augmentation du niveau de résistance de cette bactérie nécessite la surveillance de sa sensibilité à différentes classes d'antibiotiques afin d'adapter les recommandations thérapeutiques des infections pneumococciques.

La sévérité des infections qu'il provoque et son importante propagation nous ont conduits à élaborer ce travail dont l'objet est d'établir durant trois années (2009-2011), le profil de la résistance de cette bactérie aux principales familles d'antibiotiques notamment les β -lactamines et de déterminer les sérotypes les plus impliqués dans les infections invasives à pneumocoque à l'hôpital de pneumologie de l'Ariana.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1- Matériel

Sur les trois années d'étude, nous avons collecté 446 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées au laboratoire de microbiologie à partir de prélèvements respiratoires non protégés (examen cyto bactériologique des crachats : ECBC et aspiration : ASP), de prélèvements respiratoires protégés (liquide broncho-alvéolaire : LBA et prélèvement distal protégé : PTP) et de prélèvements invasifs (hémoculture : HC et liquide de ponction : LP). Tous ces prélèvements, ont été réalisés chez des patients hospitalisés dans les différents services (pneumologie, réanimation, cardiologie, chirurgie) et chez des patients consultant en ambulatoire à l'hôpital Abderrahman Mami. Les doublons n'ont pas été comptabilisés dans notre étude.

2 -Méthodes

Identification

L'identification des pneumocoques a été réalisée selon les caractères morphologiques à la coloration de Gram, les caractères culturels sur gélose au sang (α -hémolyse), la sensibilité à l'optochine sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 5% de sang de mouton, le test de lyse par la bile et l'agglutination par les particules de latex sensibilisés (Pneumokit®- Biomérieux®).

Etude de la sensibilité aux antibiotiques :

Elle est déterminée par la méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller Hinton additionné de 5% de sang de cheval selon les recommandations du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM). [2]

Les antibiotiques testés sont : Pénicilline G (PG), Amoxicilline (AMX), Céfotaxime (CTX) Erythromycine (E), Pristinamycine (Pr), Tétracycline (Te), Chloramphénicol (C), Lévofloxacine (LVX), Rifampicine (RA), Vancomycine (Va) et teicoplanine (TEC). Pour la gentamicine (GEN), streptomycine (STR) et kanamycine (KAN), les disques utilisés sont hautement chargés respectivement à 500, 500 et 1000 μ g.

La détection des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) est réalisée à l'aide d'un disque d'oxacilline chargé à 5 μ g. Pour toutes les souches dont le diamètre à l'oxacilline est inférieur à 26 mm, la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour la pénicilline G, l'amoxicilline (AMX) et le céfotaxime (CTX) est effectuée par la technique des E-tests (AB BIODISK®).

L'interprétation des CMI est faite selon les recommandations du CA-SFM 2013[2]:

- Les souches sont classées intermédiaires (I) à la pénicilline G pour des concentrations critiques > 0,064 mg/l et résistantes (R) pour des concentrations > 2 mg/l.
- Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches sont catégorisées I pour des concentrations critiques > 0,5 mg/l et R pour des concentrations > 2 mg/l.

Détermination des sérogroupes

Le sérogroupage des souches isolées d'infections invasives (125 souches) a été réalisé par la méthode de gonflement capsulaire ou la méthode de Quellung (Statens Serum Institut de Copenhague, Danemark centre de référence du pneumocoque) en utilisant des antisérums monovalents. La lecture est faite au microscope optique en contraste de phase. Le contrôle de qualité est réalisé par une souche de *Streptococcus pneumoniae* de sérotype 1.

3-Résultats :

- Origine des souches

Les souches de pneumocoque collectées durant la période d'étude proviennent essentiellement de patients adultes. Seuls 5,6% des souches sont isolées chez des enfants. On note une prédominance de patients de sexe masculin ; le sexe ratio étant de 3.

S. pneumoniae a été isolé principalement à partir de prélèvements respiratoires non protégés (expectorations et aspirations) à raison de 81,7% de l'ensemble des isolats. (Tableau 1)

- Sensibilité aux β -lactamines

En ce qui concerne, la résistance du pneumocoque aux bêta-lactamines, 51,1% des souches étaient de sensibilité diminuée à la Pénicilline G (PSDP) dont 3,4% des souches sont résistantes (Tableau 2). 41,9% des

PSDP sont isolés à partir de prélèvements respiratoires non protégés, 8,7% à partir de prélèvements respiratoires protégés et 0,5% à partir de prélèvements invasifs (hémocultures et liquides pleuraux).

Tableau 1 : Répartition des souches étudiées selon les types de prélèvements

Types de prélèvements	Nombre	(%)
Prélèvements respiratoires non protégés(1)	364	81,7
Prélèvements respiratoires protégés(2)	67	15
Prélèvements invasifs(3)	15	3,3
TOTAL	446	100

(1) Prélèvements respiratoires non protégés : ECBC+ASP
 (2) Prélèvements respiratoires protégés : LBA+PDP
 (3) Prélèvements invasifs : HC+LP

Tableau 2: Surveillance de la sensibilité à la Pénicilline G des souches étudiées (2009-2011)

	PSP		PSDP		PRP		Total Nb
	Nb	(%)	Nb	(%)	Nb	(%)	
2009	55	(43.3)	69	(54.3)	3	(2.4)	127
2010	73	(43.4)	93	(55.4)	2	(1.2)	168
2011	75	(49.7)	66	(43.7)	10	(6.6)	151
Moyenne	203	(45.5)	228	(51.1)	15	(3.4)	446

PSP : Pneumocoque sensible à la Pénicilline
 PSDP : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la Pénicilline
 PRP : Pneumocoque résistant à la Pénicilline

Pour les autres bêta-lactamines, 29,9% des souches sont de sensibilité diminuée à l'amoxicilline entre 2009 et 2011 et 2,9% des souches étaient résistantes à cet antibiotique. Par ailleurs, aucune souche parmi les isolats de sensibilité diminuée au céfotaxime n'était résistante à cet antibiotique. Néanmoins, l'année 2010 est marquée par une légère hausse des taux de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime qui sont respectivement 35,9% et 16,2%. (Tableau 3)

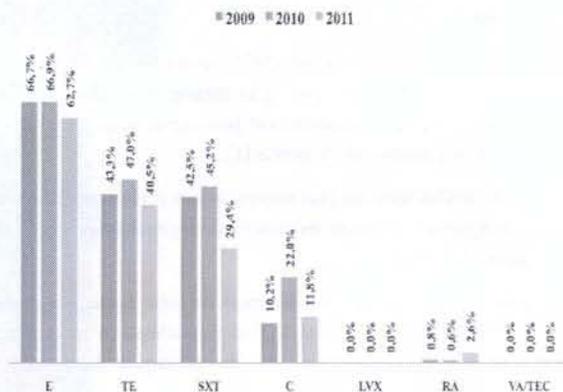
L'étude de la résistance du pneumocoque aux autres familles d'antibiotiques, retrouve une résistance de 65,4% pour l'érythromycine sur les 3 années.

Tableau 3 : Evolution de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* à l'amoxicilline et au céfotaxime.

Année	Amoxicilline						Céfotaxime					
	Sensibilité diminuée		Bas niveau de résistance		Haut niveau de résistance		Sensibilité diminuée		Bas niveau de résistance		Haut niveau de résistance	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
2009	30	24,6	27	22,3	3	2,3	15	12,3	15	12,3	0	0
2010	56	35,9	50	32,3	6	3,6	25	16,2	25	16,2	0	0
2011	49	29,2	45	26,5	4	2,7	16	9,4	16	9,4	0	0
Moyenne	45	29,2	41	27	4	2,9	19	12,6	19	12,6	0	0

Pour la tétracycline et le cotrimoxazole, les taux de résistance sont respectivement de 43,6% et 39%. Quant au chloramphénicol, une moyenne de 14,7% de souches de pneumocoque est résistante à cet antibiotique. Uniquement 1,3% des isolats sont résistants à la rifampicine. Aucune résistance n'est retrouvée pour la lévofloxacine (LVX), la vancomycine (VA) et la teicoplanine (TEC) (Figure 1).

Figure 1: Distribution des pourcentages de résistance aux antibiotiques en fonction des années



Concernant les aminosides, aucune souche de pneumocoque n'est résistante à haut niveau à la gentamicine. Les taux de résistance à haut niveau à la kanamycine et à la streptomycine sont respectivement de 6% et 7,6% (Tableau 4).

Tableau 4: Surveillance de la résistance du pneumocoque à haut niveau aux aminosides

	Kanamycine		Streptomycine	
	Nb	(%)	Nb	(%)
2009	12	(9,5)	13	(10,2)
2010	6	(3,7)	13	(7,8)
2011	7	(4,8)	7	(4,6)
Moyenne	9	(6)	11	(7,6)

Nous avons comparé le comportement des souches de PSDP et des souches sensibles à la pénicilline G vis-à-vis des différentes familles d'antibiotiques (Figure 2).

Tableau 4 : Evolution de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* à l'amoxicilline et au cefotaxime.

Année	Amoxicilline						Cefotaxime					
	Sensibilité diminuée		Bas niveau de résistance		Haut niveau de résistance		Sensibilité diminuée		Bas niveau de résistance		Haut niveau de résistance	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
2009	30	24,6	27	22,3	3	2,3	15	12,3	15	12,3	0	0
2010	56	35,9	50	32,3	6	3,6	25	16,2	25	16,2	0	0
2011	49	29,2	45	26,5	4	2,7	16	9,4	16	9,4	0	0
Moyenne	45	29,2	41	27	4	2,9	19	12,6	19	12,6	0	0

Les PSDP sont associés à des chiffres de résistance élevés pour l'érythromycine: 87,7% en 2009 ; 94,6% en 2010 et 92,3% en 2011 (91,5% de résistance à l'érythromycine sur les trois années). Cette résistance est moindre pour les souches sensibles à la pénicilline G (36,4%).

Les taux de résistance à la tétracycline sont plus élevés pour les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G avec un taux moyen de 61,2%. En effet, la résistance à la tétracycline est de 62,5% en 2009, 65,2% en 2010 et de 56% en 2011 versus 34,5%, 29,3% et 24,4% respectivement en 2009, 2010 et 2011 pour les souches de pneumocoque sensibles à la pénicilline G.

Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G sont également plus résistantes au Cotrimoxazole (62,8%) que les souches sensibles à la pénicilline G (31,8%). Les pourcentages de résistance des souches de PSDP au cotrimoxazole étaient de 67,2% en 2009, 73% en 2010 et 48,4% en 2011. En 2011, une diminution de la résistance au cotrimoxazole pour les deux catégories de souches est notée. Il en est de même pour le chloramphénicol, 7,7% des souches sensibles à la pénicilline sont résistantes à cet antibiotique, contre 16,2% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G (Figure 3).

Principaux sérogroupes de pneumocoque

Parmi les 446 souches de pneumocoque étudiées, 125 ont été sérogroupées (28 %). Le séroroupe le plus rencontré est le 19 (13,6%), suivi des sérogroupes 6 (12%), 14 (8,8%), 9 (8,8%), 23 et 3 (6,4%).

L'antisérum G qui est un ensemble regroupant plusieurs sérogroupes (29, 34, 35, 42, 47) a agglutiné avec 16,8% des souches et 7,2% des souches étaient non agglutinables (Figure 4).

Les sérogroupes prédominants 19 et 6 sont majoritairement isolés de prélèvements respiratoires non protégés. Le séroroupe 9 est retrouvé uniquement dans les prélèvements respiratoires non protégés tout comme les sérogroupes 8 et 15. Le séroroupe 18 a été retrouvé seulement dans les prélèvements invasifs et le 17 est retrouvé dans les prélèvements respiratoires protégés. Aucune des souches non agglutinables, n'a été isolée de prélèvements invasifs. Les souches non vaccinales G sont surtout isolées des prélèvements respiratoires non protégés. (Tableau 5)

Bien que seules 58 souches de PSDP aient été sérotypées, la majorité appartient au séroroupe 19 (11 souches soit 19%) et au pool G (13

souches, 22,4%). Les sérogroupes 14 et 6 sont aussi associés aux PSDP avec respectivement 12 et 8,6%. Enfin 12% des souches PSDP sont non agglutinables (Figure 5).

DISCUSSION

Streptococcus pneumoniae est un pathogène majeur, responsable d'infections communautaires. Ces infections sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité considérables. Au cours du temps, le pneumocoque a acquis de nombreuses résistances : Sulfamides (1943), Tétracyclines (1963), Erythromycine (1967), Pénicilline (1967) et Chloramphénicol (1970) [3]. La pénicilline G était le traitement de choix des infections à pneumocoque mais l'émergence de souches de sensibilité diminuée a remis en cause ce traitement et a conduit à revoir les stratégies thérapeutiques. La diminution de la sensibilité à la Pénicilline G s'accompagne d'une diminution de la sensibilité aux autres classes d'antibiotiques. C'est pourquoi ce travail s'est attaché à étudier le profil de résistance des souches de *S.pneumoniae* vis-à-vis des différents antibiotiques et à déterminer les sérogroupes circulant au sein de l'hôpital Abderrahman Mami de l'Ariana.

Les fréquences élevées (51,1%) des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) trouvées à l'hôpital Abderrahman Mami entre 2009 et 2011 placent la Tunisie parmi les pays où la prévalence est la plus élevée avec 3,4% de souches résistantes. Nous assistons à une importante augmentation du taux de PSDP, en effet, ce taux était de 33,2% en 2000 (Etude non publiée présentée au congrès de la société respiratoire européenne European (ERS) en 2012 à Vienne). Cette tendance est également retrouvée dans de nombreuses études tunisiennes. Ainsi, Rachdi et collaborateur a comptabilisé 48,5% de PSDP dont 14,5% de résistance, celle de Znazen, retrouve 48% de PSDP et 10% de résistance à haut niveau à la Pénicilline G [3, 5]. De même, l'étude de Ben Haj Khalifa qui s'est intéressée à la détermination de la sensibilité du pneumocoque isolé à partir du liquide céphalo-rachidien, enregistre 42,9% de PSDP avec 4,1% de résistance de haut niveau à la pénicilline G. Généralement, les souches provenant du LCR sont moins résistantes, mais ces hauts pourcentages sont probablement dus aux prescriptions massives d'antibiotiques et à l'augmentation des doses afin de maintenir l'efficacité thérapeutique [6]. Une autre étude, menée par Smaoui et collaborateur sur une population pédiatrique a montré un taux de PSDP de 52,8% [7].

Tableau 5: Surveillance de la résistance du pneumocoque à haut niveau à la Kanamycine et à la Streptomycine 2009-2011

	Kanamycine	Streptomycine
	Nb (%)	Nb (%)
2009	12 (9,5)	13 (10,2)
2010	6 (3,7)	13 (7,8)
2011	7 (4,8)	7 (4,6)
Moyenne	9 (6)	11 (7,6)

Tableau 6 : Répartition des sérogroupes en fonctions du type de prélèvements

SÉROGROUPES	Pvt Inv Nb (%)	Pvt RNP Nb (%)	Pvt RP Nb (%)	Total Nb (%)
3	2 (25)	5 (62.5)	1 (12.5)	8 (6.4)
4	2 (40)	3 (60)	-	5(4)
6	2 (13.3)	10 (66.7)	3 (20)	15(12)
7	-	2 (66.7)	1 (33.3)	3(2.4)
8	-	6 (100)	-	6(4.8)
9	-	11 (100)	-	11 (8.8)
11	-	4 (100)	-	4 (3.2)
14	2 (18.2)	7 (63.6)	2 (18.2)	11 (8.8)
15	-	5 (100)	-	5(4)
17	-	-	1 (100)	1(0.8)
18	1 (100)	-	-	1(0.8)
19	-	11 (64.7)	6 (35.3)	17(13.6)
23	2 (25)	2 (25)	4 (50)	8 (6.4)
G	1 (4.8)	12 (57.2)	8 (38)	21 (16.8)
NAG	-	8 (88.9)	1 (11.1)	9 (7.2)
Total	12 (9.6)	86 (68.8)	27 (21.6)	125 (100)

Pvt Inv : prélèvement invasif

Pvt RNP : prélèvement respiratoire non protégé

Pvt RP : prélèvement respiratoire protégé

Tableau 7: Comparaison des souches de sensibilité diminuée à l'Amoxicilline et au Céfotaxime dans la région de Tunis

		Notre étude (%)	Etude A. Znazen et al [2] (%)	Etude Smaoui et al [6] (%)
AMX	I	27	24	32,7
	R	2,9	4	4,1
CTX	I	12,6	18	30,6
	R	0	1	4,1

Il est probable que l'automédication ainsi que l'utilisation non raisonnée d'antibiotiques soit la cause de cette hausse en Tunisie. Il est également à noter, que ces études ne rapportent pas une différence significative entre les taux des PSDP qu'ils soient isolés chez les enfants ou chez les adultes.

Pour les pays voisins, une étude comparative des données de quatre pays africains menée entre 2002 et 2003 place la Tunisie au second rang des pays ayant les taux de résistance les plus élevés à la pénicilline G (41,4%) après le Sénégal (61,7%). Cette tendance n'est pas retrouvée au Maroc qui, bien que pays voisin, présente un faible pourcentage de 9,2% en 2001 proche de celui du Cameroun (10%) contre 34,6% pour l'Algérie retrouvé en 2003 et 50% pour le Liban en 2010 [3, 6, 8, 9].

En Europe, l'Espagne a présenté un taux de PSDP de 50% d'après l'étude de Albrich WC et al en 2004 [10]. Selon une étude multicentrique incluant 20 pays européens, réalisée en 2005, la prévalence des PSDP est variable en fonction des pays : elle est de 51% en France et 44% en Italie. Par contre pour la Norvège et les Pays-Bas, la proportion de PSDP est nettement moindre et se situe autour de 2% [11]. Ceci est certainement dû à un usage rigoureux des antibiotiques et à un respect du calendrier vaccinal.

Toutefois, vis-à-vis des pneumocoques résistants à la pénicilline, certaines bêta-lactamines restent constamment plus actives que la pénicilline G, c'est le cas de l'amoxicilline et des céphalosporines de 3^{ème} génération tel que le céfotaxime.

Dans notre étude, la sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime concernait 29,9% et 12,6% des souches respectivement. Pour ces deux antibiotiques, les taux sont à la hausse par rapport à l'année 2000, où les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime étaient respectivement de 10,1% et 8,9% (ERS 2012). La part de la résistance de haut niveau était de 2,9 % pour l'amoxicilline et nulle pour le céfotaxime. Cette diminution de la sensibilité à la Pénicilline G s'accompagne d'une diminution de la sensibilité aux autres bêta-lactamines. C'est ce que nous rapportons dans ce tableau comparatif entre notre étude, celle de Znazen effectuée entre 2004 et 2006 et celle de l'hôpital d'enfant réalisée entre 1998 et 2004.

Les résultats des 3 études sont pratiquement similaires, sauf pour le céfotaxime, avec des chiffres plus élevés retrouvés dans l'étude de Smaoui et collaborateur et qui concerne une population pédiatrique (30,6% d'intermédiaire, et 4,1% de souches résistantes).

Les facteurs de risque d'acquisition de souches résistantes sont la prise de bêta-lactamines à doses faibles, la durée du traitement, le jeune âge (< 24 mois), le caractère nosocomial, une hospitalisation préalable et l'infection par le virus HIV. Le mode de garde des enfants en collectivité et l'existence d'une fratrie facilitent également la diffusion des souches résistantes [12].

Les bêta-lactamines sont les antibiotiques de choix dans le traitement des infections pneumococciques, mais l'apparition de résistances vis-à-vis de cette famille impose de tester la sensibilité à d'autres molécules. Parmi elles, les macrolides qui constituent le traitement de première intention dans les infections pulmonaires et ORL. Mais la résistance

du pneumocoque à ces molécules est en nette augmentation et est actuellement beaucoup plus importante que la résistance aux bêta-lactamines dans de nombreux pays.

En Tunisie, notre étude rapporte des taux de résistance à l'érythromycine de 36,4% pour les souches sensibles à la pénicilline G. Par contre, les souches de sensibilité diminuée à la Pénicilline G présentent un fort pourcentage de résistance (91,5%) vis-à-vis de cette même molécule. Ces résultats sont reflétés dans l'étude de Rachdi et al où les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline et résistantes à l'érythromycine étaient de 75,8% versus 47,4% pour les PSP (pneumocoque sensible à la pénicilline). L'étude de Smaoui et collaborateur, a révélé que 68,4% des PSDP étaient résistants à l'érythromycine, versus 32,3% pour les souches sensibles aux bêta-lactamines [5, 7].

Pour l'Espagne, la résistance aux macrolides était de 44 % en 2006 et elle est plus marquée chez les PSDP. Des taux de résistance moins importants sont observés en Grande Bretagne et en Slovénie (14%) ainsi que dans les pays nordiques : la Suède, le Danemark et la Norvège, qui arborent des taux très bas de 4% du fait d'un meilleur respect des conditions de prophylaxie et d'une attitude thérapeutique plus réfléchie [4, 13].

En Finlande, une diminution de la consommation de cette famille d'antibiotiques a été associée à une diminution de la résistance. Par ailleurs, une association entre la prescription et la résistance aux macrolides (surtout érythromycine et clarithromycine) a été rapportée.

Le phénotype MLS_B était le mécanisme prédominant de la résistance aux macrolides en Tunisie : 88% des isolats exprimaient le phénotype MLS_B et le mécanisme d'efflux a été retrouvé seulement chez 12% [14]. Un schéma similaire de la résistance aux macrolides a été observé dans plusieurs pays de l'Europe du sud comme l'Espagne, le Portugal, l'Italie, la France et la Belgique, contrairement à ce qui a été rapporté en Amérique du nord, en Europe du nord et au Japon, où le mécanisme commun était l'efflux [15,16].

Les fluoroquinolones, présentent un intérêt certain dans le traitement des infections respiratoires du fait de leur bonne diffusion pulmonaire, de leur spectre d'activité et de l'usage possible de la voie orale. Peu de souches résistantes sont actuellement décrites, mais compte tenu des particularités du pneumocoque, la résistance aux fluoroquinolones pourrait évoluer sur un mode semblable à celui des bêta-lactamines si une surveillance n'est pas instituée [17]. Parmi les fluoroquinolones, la lévofloxacine présente un grand potentiel en pédiatrie, surtout dans la prise en charge des infections ORL à germes résistants et dans les infections pulmonaires communautaires en seconde intention. Peu d'études ont encore été effectuées, à ce jour, mais les résultats sont encourageants en termes d'efficacité et de tolérance [18]. La prévalence des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones est encore exceptionnelle, nous n'avons trouvé aucune souche qui soit résistante à cet antibiotique dans cette étude. L'étude de Soussy et collaborateur, a montré que la résistance aux fluoroquinolones était inférieure à 1% et demeure stable en France et dans le monde [19].

La prescription des fluoroquinolones, n'est pas justifiée dans le traitement de première intention des pneumonies selon les recommandations de

l'AFSSAPS. Elle doit être réservée aux situations cliniques les plus sévères et/ou aux localisations les plus préoccupantes et quand aucun autre antibiotique ne peut être utilisé [18]. Aussi, devant une infection respiratoire à pneumocoque, si le patient a récemment été exposé à une quinolone, il sera préférable de ne pas le traiter par les fluoroquinolones anti-pneumococques actuellement disponibles. [20].

La résistance haut niveau à la gentamicine reste rare, aucune souche n'est retrouvée dans notre étude, l'équipe de Smaoui et collaborateur, dans 2 études successives retrouve une fréquence inférieure à 1%. Les pourcentages de résistance de haut niveau à la kanamycine et à la streptomycine sont respectivement de 6 et 7% et sont légèrement moins élevés que dans d'autres études tunisiennes (13,8 % et 11,9%) [7, 21].

Les souches de sensibilité diminuée à la Pénicilline G sont également résistantes à la tétracycline, au Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (SXT) et au Chloramphénicol (C) avec des taux de résistance moyens s'élevant respectivement à 61,2%, 62,9% et 16,2%.

Le pourcentage de résistance au chloramphénicol dans notre étude, est similaire à celui trouvé par l'équipe de Smaoui (17,2%). Par contre, il est légèrement plus élevé que celui obtenu par l'étude de Znazen et collaborateur (7%), toutefois, ce taux semble proche de celui affiché par une étude Algérienne réalisée entre 2001 et 2010 qui a enregistré un pourcentage de 4,6% [22].

En ce qui concerne le cotrimoxazole, les taux de résistance sont de 62,9% à l'Ariana contre 55,2% à Tunis (Smaoui et al). Ces pourcentages sont élevés par rapport à ceux présentés en 2001 par l'étude de Benbachir et collaborateur portant sur quatre pays Africains dont la Tunisie et qui est de 19,4% [8]. Cette étude montre une élévation de la résistance au cotrimoxazole pendant cette dernière décennie probablement due à l'acquisition de nouveaux gènes de résistance.

Pour la Tétracycline, le pourcentage de résistance que nous avons enregistré est plus élevé (61,2% pour A. Mami contre 34% pour Znazen et al et 41,4% pour l'hôpital Charles Nicolle). Cette résistance est aussi plus importante que celle enregistrée en Tunisie par le rapport de l'Antibio-Résistance (LART) réalisé en 2007 qui est de 38,5% [23].

Les résistances à l'érythromycine, à la tétracycline et au cotrimoxazole, sont fréquentes, quelque soit l'âge et le type de prélèvement. Cette situation est liée aux gènes de résistance présents chez *S. pneumoniae* sur les mêmes transposons Tn1545, Tn916 ou apparentés et qui pourront être co-sélectionnés et transmis ensemble [24].

Par ailleurs, au Liban, d'après l'étude de Taha et al en 2012, les taux de résistance à la tétracycline, au cotrimoxazole et au chloramphénicol, sont respectivement de 75%, 70,45% et 2,27% [25].

En ce qui concerne les autres classes d'antibiotiques, l'étude de Znazen et al, partage notre constat et montre que les isolats de pneumocoques étaient sensibles à la rifampicine, à la vancomycine et à la teicoplanine [3]. Le bon usage de ces molécules apparaît aujourd'hui comme nécessaire afin d'assurer la prise en charge des patients présentant des infections graves à cocci à Gram positif multirésistants.

La répartition des sérogroupes, revêt une importance cruciale quant

à la prophylaxie vaccinale et la surveillance de l'épidémiologie de *S.pneumoniae*. La distribution des sérogroupes, a montré la prédominance des sérogroupes 19 (13,6%) et 6 (12%) suivis par les sérogroupes 14 (8,8%), 9 (8,8%), 23 et 3 (6,4%). Les mêmes sérogroupes, sont retrouvés mais avec des fréquences différentes à l'hôpital d'enfants : 14 (22%), 23 (14,3%), 19 (11,9%) et 4 (8,5%) [7]. Dans une autre étude Tunisienne réalisée par Rachdi et al en 2011, le séro groupe le plus retrouvé est le 19. Ce séro groupe est largement répandu en Tunisie. Il est majoritaire dans notre étude (13,6%) [5].

Une étude marocaine réalisée en 2009, montre que les sérogroupes les plus incriminés sont : 19, 23, 14, 6, 3 et 9 ainsi que le 1 [26]. Ce dernier séro groupe est absent dans notre étude ; il est souvent lié à un contexte d'épidémie. Cette hypothèse est confirmée par son émergence en Tunisie en 2002 à la suite d'une épidémie survenue chez un groupe de prisonniers souffrant de pneumopathies et démontrée par une étude réalisée à l'hôpital Abderrahman Mami de l'Ariana entre 2001 et 2002 [27].

Certains sérogroupes sont majoritairement isolés de prélèvements non invasifs, d'autres, sont issus de prélèvements invasifs, cette conclusion reste à confirmer sur un nombre plus important d'échantillons. Pour les prélèvements respiratoires non protégés, 12 souches ont agglutiné avec l'antisérum G. Selon l'étude de Scott et al et le rapport établi par le centre national de référence des pneumocoques (CNRP Hôpital Georges Pompidou), le principal séro groupe contenu dans le pool G est le séro groupe 35 [1, 28]. A la différence de nos résultats, le rapport d'activité du CNRP de 2010, montre que le séro groupe 7 est prédominant devant les sérogroupes 19, 1 et 3.

De plus, la distribution de la fréquence des sérogroupes est variable selon la sensibilité à la Pénicilline G, ainsi les sérogroupes 19, 14, 15, 23 et 9 sont le plus souvent de sensibilité diminuée aux bêta lactamines, alors que le séro groupe 3 est souvent sensible [1, 28, 29].

Une étude Algérienne réalisée entre 2001 et 2010 montre que les sérogroupes de PSDP les plus isolés sont : 14 (19,5%), 23 (9,7%), 6 (9,3%), 19 (5,4%) [22]. La distribution des sérogroupes est probablement similaire vu la proximité géographique entre la Tunisie et l'Algérie. Le sérogroupage des souches de *Streptococcus pneumoniae* a permis une meilleure connaissance des sérogroupes circulants ainsi que la vérification de la couverture vaccinale vis-à-vis de ces souches.

Ce travail, a permis de confirmer l'évolution importante du taux de PSDP en Tunisie. Il doit inciter à une meilleure utilisation des antibiotiques, à une surveillance étroite et régulière de la sensibilité du pneumocoque aux antibiotiques, ainsi que le suivi épidémiologique des sérogroupes. La connaissance des sérogroupes circulants, permettra de planifier des programmes d'immunisation et un ajustement du vaccin.

Références

1. Varon E, Janoir C, Gutman L. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2010.
2. Recommandations de la société française de microbiologie (CA-SFM).
3. <http://www.sfm-microbiologie.org/pages/?page=746&id=21>.
4. Znazen A, Ayadi S, Mnif B, Zouari M, Mezghani S, Mahjoubi F, Smaoui H,

- Boutiba I, Kechrid A, Ben Redjeb S et Hammami. Résistance de streptococcus pneumoniae aux antibiotiques en Tunisie : étude multicentrique 2004 – 2006. *Rev Tun Infect* 2010 ; 4: 10-14.
5. Levy C, De La Rocque F, Cohen R. Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes de l'enfant en France. *Méd Mal Infect* 2009; 39:419–431.
 6. Rachdi M, Boutiba-Ben Boubaker I, Mahjoubi-Rhimi F, Smaoui H, Hammami A, Kéchrif A, Slim A Ben Redjeb S. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Tunisia. *Journal of Medical Microbiology* 2011; 60: 391-393.
 7. Ben Haj Khalifa A, Mastouri M, Ben Abdallah H, Noomen S, Khedher M. Les méningites purulentes dans la région de Monastir, Tunisie (1999-2006) : Aspects bactériologiques et état de résistance aux antibiotiques. *Bull Soc Pathol Exot* 2011; 104:42-48.
 8. Smaoui H, Amri J, Hajji N, Kechrid A. Sensibilité aux antibiotiques et distribution des sérotypes des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées chez l'enfant à Tunis. *Archives de Pédiatrie* 2009; 16: 220-226.
 9. Benbachir M, Ben Redjeb S, Boye CS, Dosso M, Belabbes H, Kamoun A, Kaire O et EL Mdaghri N. Two-Year Surveillance of Antibiotic Resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Four African Cities. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(2):627-9.
 10. Ramdani-Bouguessa N, Rahal K. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Algiers, Algeria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ;47 :824–826.
 11. Albrich WC, Monnet DL et Harbarth S. Antibiotic Selection Pressure and Resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(3): 514-7.
 12. Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia De Lomas J, Doern GV. The GRASP Study Group. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A β -haemolytic streptococci in 2002–2003: Results of the multinational GRASP Surveillance Program. *Inter J Antimicrobial Agents* 2005; 25 : 148–156.
 13. Ferroni A, Berche P. *Streptococcus pneumoniae* : résistance aux antibiotiques. *Méd théor Rev* 2000 ; 6(6): 434-41.
 14. Garcia-Suarez M, Villaverde R, Caldevilla AF, Mendez JF et Vasquez F. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive and non-invasive pneumococcal isolates in Asturias, Spain. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:299–305.
 15. Rachdi M, Boutiba-Ben Boubaker I, Moalla S, Smaoui H, Hammami A, Kechrid A et Ben Redjeb S. Phenotypic and genotypic characterization of macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* in Tunisia. *Pathol Biol* 2008; 56(3):125–129.
 16. Marchese A, Tonoli E, Debbia EA, Schito GC. Macrolide resistance mechanisms and expression of phenotypes among *Streptococcus pneumoniae* circulation in Italy. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 461–4.
 17. Margaret IP, Lyon DJ, Yong RWW, Chan C, Cheng AFB. Macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;45:1578–80.
 18. Gehanno P, Berche P, Perrin A, Arvis P, Le Berre MA, Meziane-Tani L. Efficacité et tolérance de la moxifloxacine dans le traitement des sinusites maxillaires aiguës en situation d'échec et des sinusites à haut risque de complications. *Méd Mal infect* 2002 ; 32(9) : 494–507.
 19. Grimprel E, Cohen R. Levofloxacin in children. *Arch Ped* 2010; 17:129-132.
 20. Soussy C-J. État actuel de la sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* aux fluoroquinolones en France et dans le monde. *Méd maladies infect* 2003 ; 33 : 125–133
 21. P. Chavanet, D. Croisier. La fenêtre de mutation pour le couple « pneumocoque–fluoroquinolone ». Apport des modèles expérimentaux. *Méd maladies infect* 2006 ; 36(11,12) : 614–624.
 22. Smaoui H, Sagner A, Kechrid A. Etude de la sensibilité aux antibiotiques et des gènes de résistance aux macrolides de *streptococcus pneumoniae* isolé en milieu pédiatrique tunisien. *Rev Tun Infect* 2011 ; 5(2) : 87 – 92.
 23. Tali Maamar H, Laliem R, Bentchouala C, Touati D, Sababou K, Azrou S, Azzam M, Amhis W, Oussadou L, Belouni R, Smati F, Rahal K. Serotyping and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Algeria from 2001 to 2010. *Méd Mal Infect* 2012; 42(2) : 59–65.
 24. Ben Redjeb S, Boutiba-Ben boubaker I. L'antibiorésistance en Tunisie : L'ART 2004-2007. <http://www.infectiologie.org.tn/pdf/lart/LART.pdf>
 25. Corless CE, Guivier M, Borrow R, Edwards-Jones V, Fox AJ et Kaczmarek EB. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39(4) : 1553-8.
 26. Nedal T, Araj GF, Wakim RH, Kanj SS, Kanafani ZA, Sabra S, Khairallah MT, Nassar FJ, Shehab M, Baroud M, Dbaibo G et Matar G. Genotypes and serotype distribution of macrolide resistant invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates from Lebanon. *Annals Clin Microbiol Antimicrob* 2012, 11(2).
 27. Elmdaghri N, Benbachir M, Najib J, Belabbes H. Infections invasives à pneumocoque chez l'enfant au Maroc: résistance aux antibiotiques et fluctuation des sérotypes responsables avant introduction des vaccins conjugués. *Rev Francoph Lab* 2009 ; 416(1) : 32-33.
 28. Mehiri-Zeghal E, Decousser JW, Mahjoubi W, Essalah L, Ghariani A, Allouch PY, Slim-Saidi NL. Molecular epidemiology of a *Streptococcus pneumoniae* sérotype 1 outbreak in a Tunisian jail. *Diag Microbiol infect Dis* 2010; 66:225-227.
 29. Scott JA, Hall AJ, Dagan R, Dixon JM, Eykyn SJ, Fenoll A, Hortal M, Jette LP, Jorgensen JH, Lamothe F, Latorre C, Macfarlane JT, Shlaes DM, Smart LE et Taunay A. Serogroup-Specific Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*: Associations with Age, Sex, and Geography in 7,000 Episodes of Invasive Disease. *Clin Infect Dis* 1996;22(6): 973-981.
 30. Demachy MC, Faibis F, Artigou A, Benoit C, Cambau E, Cecille A, Chachaty E, Chaplain C, Cormier P, Cousinard F, Decotte JC, Demontrond D et al. Épidémiologie et résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en Île de France en 2001. *Méd Mal infect* 2004 ; 34(7): 303–30