UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE :

THESE N 174/1

SCD UNIV.LIMOGES
D 035 121532 8

EVOLUTION DE LA SENSIBILITE A LA PENICILLINE G DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* AU C.H.R.U. DE LIMOGES DU 1ER JANVIER 1992 AU 31 JUILLET 1993

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 30 novembre 1993

Par : Claire-Marie BEAUDOUIN

née le 21 janvier 1966 à CHATEAUROUX (36)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DENIS.....Président
Monsieur le Professeur BONNAUD.....Juge
Monsieur le Professeur BOUQUIER.....Juge
Monsieur le Professeur WEINBRECK.....Juge
Madame le Docteur MOUNIER.....Membre invité

9x:3

sibil!

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE :

THESE N°174

EVOLUTION DE LA SENSIBILITE A LA PENICILLINE G DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* AU C.H.R.U. DE LIMOGES DU 1ER JANVIER 1992 AU 31 JUILLET 1993

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 30 novembre 1993

Par : Claire-Marie BEAUDOUIN

née le 21 janvier 1966 à CHATEAUROUX (36)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur DENIS.....Président
Monsieur le Professeur BONNAUD.....Juge
Monsieur le Professeur BOUQUIER.....Juge
Monsieur le Professeur WEINBRECK.....Juge
Madame le Docteur MOUNIER.....Membre invité

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S
F A C U L T E D E M E D E C I N E

****

OYEN DE LA FACULTE	:	Monsieur le Professeur BONNAUD
SSESSEURS	:	Monsieur le Professeur PIVA Monsieur le Professeur COLOMBEAU

ERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

DENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
LAIN Luc	Chirurgie infantile
LDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
RCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
RNAUD Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
ARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
AUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
ENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
ONNAUD François	Pneumologie
ONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
ORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
OULESTEIX Jean	Pédiatrie
OUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
OUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
RETON Jean- Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
AIX Michel	Anatomie
ATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
HASSAIN Albert	Physiologie
HRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
OLOMBEAU Pierre	Urologie
UBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique

ABADIE Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
ASKAR Marc	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
AUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
EGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes
EROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
IOZON Frédéric	Clinique Médicale A
OUBET René	Anatomie pathologique
ALINVAUD Gilbert	Hématologie et Transfusion
ENIER Robert	Physiologie
ERLE Louis	Pharmacologie
OREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
OULIES Dominique	Chirurgie infantile
LIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
UTREQUIN Gérard	Anatomie
ECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
ERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
ESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
ILLEGAND Bernard	Hépato-Gastro-Entérologie
IVA Claude	Médecine légale
RALORAN Vincent	Hématologie et tranfusion
AVON Robert	Neurochirurgie
IGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
OUSSEAU Jacques	Radiologie et Imagerie Médicale
AUTEREAU Denis	Hépato-Gastro-Entérologie
AUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
ABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
REVES Richard	Thérapeutique
ALLAT Jean-Michel	Neurologie
ALLEIX Denis	Anatomie
ANDROUX Jean-Claude	Biophysique et Traitement de l'image
EINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

ECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

OMMARET Maryse

A NOTRE PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur DENIS

Professeur des Universités de bactériologie-virologie
Biologiste des hôpitaux
Chef de service

Vous nous avez suggéré d'entreprendre ce travail et nous avez fait le grand honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Au cours de nos études, nous avons pu apprécier la qualité de votre enseignement.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur Le Professeur BOUQUIER

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Nous avons pu bénéficier au cours de nos études de la qualité de votre enseignement. Au cours de notre passage dans votre service, nous avons pu apprécier la richesse de vos connaissances et de vos qualités humaines. Nous vous remercions profondément d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur BONNAUD

Professeur des Universités de Pneumologie
Médecin des Hôpitaux
Doyen de la Faculté de Médecine

Nous nous avez fait le grand honneur d'accepter de juger cette thèse. Nous vous en remercions sincèrement et vous assurons de notre profond respect.

Monsieur le Professeur WEINBRECK

Professeur des Universités de Maladies Infectieuses
Médecin des hôpitaux

Vous avez bien voulu accepter de siéger à notre jury de thèse, nous vous en sommes sincèrement reconnaissants.

A Madame le Docteur M. MOUNIER

Maître de Conférence des Universités de
Bactériologie-virologie
Praticien Hospitalier

Durant ce travail, vous nous avez guidé, conseillé et vous avez fait preuve à notre égard d'une grande disponibilité. L'étendue et la qualité de vos connaissances nous ont été d'un grand secours pour l'élaboration de ce travail. Pour cette aide précieuse, nous tenons à vous exprimer notre profonde et sincère reconnaissance.

A **Christophe SABOT**, *à qui nous devons les graphiques de de cet ouvrage.*

A **Corinne**, *pour la mise en pages de ce travail.*

A **tous ceux et celles** *qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.*

A mes parents,

en témoignage de mon affection

A ma soeur et mes frères,

A mes grands parents,

A toute ma famille,

A mes amis.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

I - *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

II - RESISTANCE DU PNEUMOCOQUE A LA PENICILLINE G

III - TRAITEMENT

DEUXIEME PARTIE : SENSIBILITE A LA PENICILLINE G DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* AU C.H.R.U. DE LIMOGES

I - MATERIEL ET METHODES

II - RESULTATS

III - DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae est une bactérie commensale du rhinopharynx de l'homme. Avant l'âge de deux ans, tout individu a été en contact avec le pneumocoque. Mais la relation hôte-bactérie peut évoluer vers un déséquilibre entraînant la maladie. *S. pneumoniae* est principalement responsable d'infections respiratoires (broncho-pneumopathie, otite et sinusite).

Jusqu'à présent, *S. pneumoniae* était considéré comme un germe très sensible aux antibiotiques, en particulier aux bêtalactamines et pendant quarante ans la pénicilline a été l'antibiotique de référence des infections à pneumocoques. Cependant, depuis la description d'une première souche présentant une diminution de sensibilité à la pénicilline G, en 1967 en AUSTRALIE, la résistance de *S. pneumoniae* à la pénicilline G, et souvent à d'autres antibiotiques, s'est développée rapidement à travers le monde, avec une répartition géographique inégale et une incidence particulièrement élevée en ESPAGNE, AFRIQUE DU SUD et HONGRIE. Ceci impose une surveillance de l'évolution de la résistance des souches aux antibiotiques, afin de tenter d'en limiter l'extension et d'élaborer les bases d'une antibiothérapie efficace.

Dans notre travail, après avoir rappelé les généralités sur *S. pneumoniae*, nous avons étudié les caractéristiques des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G isolées au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de LIMOGES pendant une période de dix-neuf mois.

PREMIERE PARTIE:

GENERALITES SUR

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

I - STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

A - CARACTERES BACTERIOLOGIQUES

1 - MORPHOLOGIE

A l'examen microscopique, le pneumocoque présente un aspect en diplocoque, en flamme de bougie, en 8 et en courtes chaînettes.

Les diplocoques et les chaînettes capsulées sont à Gram positif.

Cependant, l'aspect n'est pas toujours aussi évocateur. On peut observer l'allongement des chaînettes dans des conditions de culture défavorables (faible concentration de magnésium, présence d'anticorps dirigés contre le sérotype capsulaire). (Figure 1).

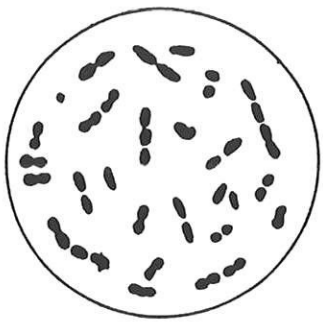
Dans certains produits pathologiques fibrineux et dans les cultures anciennes, le pneumocoque prend mal le Gram et peut apparaître à Gram négatif.

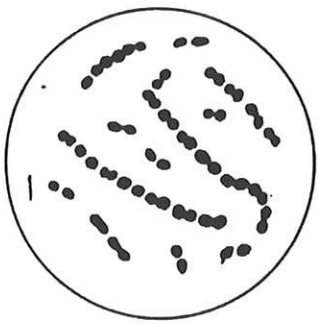
In vivo en phase aiguë, in vitro sur certains milieux et après inoculation à la souris, le pneumocoque est entouré d'une capsule visible sous forme d'un halo clair autour du germe après coloration de Gram. Cette capsule caractérise le germe en phase S (Smooth), en phase R (Rough), il en est dépourvu. Seules les souches S sont virulentes et pathogènes. Pour quelques types (3 et 37), les colonies prennent l'aspect M (Muqueux).

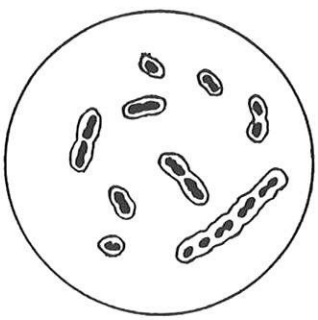
FIGURE 1

ASPECTS MICROSCOPIQUES

DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*







2 - CARACTERES CULTURAUX

Le pneumocoque est un germe fragile exigeant des conditions de culture spéciales et des milieux enrichis.

En routine, on cultive le germe entre 35 et 37°C, le pH optimal est de 7,8. Les pneumocoques en culture sont sujets à une autolyse spontanée, il conviendra donc de chercher à limiter cette autolyse.

Les milieux employés seront riches, par exemple gélose additionnée de sang de mouton à 5 %. Sur ce milieu, le germe développe une hémolyse de type alpha. Dix pour cent des souches exigent du CO2 en primo-culture.

L'anaérobiose stricte favorise le développement du pneumocoque.

A l'examen macroscopique, les colonies se présentent sous forme de petites colonies transparentes rondes de 0,5 à 1,5 mm de diamètre.

Une ombilication au centre de la colonie correspond à un début d'autolyse.

Dans les conditions d'anaérobiose stricte, les colonies sont bombées et de taille 2 à 3 fois supérieure à celles observées en aérobiose mais l'hémolyse alpha n'apparaît pas.

3 - CARACTERES METABOLIQUES

Le pneumocoque ne possède ni catalase, ni péroxydase, ce qui induit l'accumulation de peroxyde d'hydrogène, responsable en partie de son autolyse. Les autres caractères sont :

- nitrates : négatif
- gélatine : négatif
- lait tournesolé : acidifié et coagulé

- fermentation des sucres : acidification du glucose, du lactose, du raffinose, du saccharose...

Deux caractères sont plus intéressants :

- esculine : négative
- inuline : négative.

L'inuline sert à différencier le pneumocoque des autres streptocoques.

4 - CARACTERES BIOCHIMIQUES

L'identification formelle du pneumocoque repose sur trois critères :

- la sensibilité à l'optochine
- la lyse par la bile
- la mise en évidence d'une capsule.

a - *SENSIBILITE A L'OPTOCHINE*

(éthylhydrocupreine, dérivé proche de la quinine)

Des disques de 6 mm de diamètre sont chargés de 5 µg d'optochine, dose calculée pour provoquer sur une culture de pneumocoques sur gélose au sang, une zone d'inhibition dont le diamètre est compris entre 12 et 35 mm. En fait, 0,5 à 5 % des pneumocoques sont résistants à l'optochine et quelques streptocoques viridans sont inhibés par l'optochine. Ce test devient donc aléatoire s'il est pris isolément. On devra tenir compte du diamètre d'inhibition et s'il est inférieur à 15 mm, pratiquer des tests complémentaires.

b - *LYSE PAR LA BILE OU PHENOMENE DE NEUFELD*

On procède à une culture en bouillon et on centrifuge. Les germes sont remis en suspension dans un tampon à pH 7 et on ajoute quelques gouttes de solution de désoxycholate de sodium. En quelques minutes, le tube s'éclaircit. Les sels biliaires activent

l'autolysine des pneumocoques. Cette lyse ne se produit que si le germe est en phase S.

Toutefois, ce test n'est plus guère utilisé en pratique journalière.

c - *MISE EN EVIDENCE DE LA CAPSULE*

Il faut disposer d'un sérum antipneumococcique polyvalent, dirigé contre tous les types capsulaires. La réaction peut s'effectuer soit à partir des cultures, soit à partir des produits pathologiques.

L'antigène capsulaire peut être révélé soit par "gonflement" capsulaire si les cocci sont visibles, soit par technique immunologique telle que contre-immuno-électrophorèse ou technique d'agglutination.

Gonflement capsulaire :

C'est la réaction la plus ancienne. Quand on mélange sur une lame une goutte d'émulsion du germe ou de produit pathologique et une goutte de sérum antipneumococcique en présence de bleu de méthylène, on observe au microscope une augmentation de l'épaisseur de la capsule due à la réaction de précipitation antigène - anticorps.

Réactions de coagglutination :

On dispose d'un support neutre sur lequel on fixe des anticorps antipneumococciques :

- support : particules de latex. En présence de pneumocoques, ces particules donnent une agglutination sur lame visible en quelques minutes (slidex pneumokit* bioMérieux).
- support : staphylocoques tués porteurs de protéine A, laquelle retient les anticorps antipneumococciques à sa surface. Il s'agit là aussi d'une agglutination sur lame (Phadebact pneumococcus test* Pharmacia).

Pour ces deux réactions d'agglutination, il faut toujours faire un témoin négatif. De 92 à 99 % des pneumocoques typables sont agglutinés par ces deux réactifs.

Réactions de précipitation :

La contre-immuno-électrophorèse (CIE) est une méthode d'immuno-précipitation simple et rapide permettant un diagnostic rapide d'infection pneumococcique à partir de produits pathologiques (LCR, sérum, expectoration, liquide pleural, urine) en 30 minutes à 2 heures.

Elle peut être utilisée pour le diagnostic de méningites "décapitées" où l'étude bactériologique classique ne donne aucun résultat.

5 - LES ANTIGENES PNEUMOCOCCIQUES

a - *LES ANTIGENES CAPSULAIRES*

Ils peuvent être mis en évidence par gonflement capsulaire, CIE ou agglutination.

Dès 1913, on reconnaissait 4 sérotypes. En 1934, on en avait découvert 32. Puis les recherches sur la mise au point d'un vaccin ont relancé l'intérêt pour les sérotypes et deux nomenclatures ont été proposées, l'une américaine, l'autre danoise. C'est la classification danoise de LUND qui a prévalu : elle recouvre plus de 83 groupes ou types capsulaires. Ces antigènes entraînent la synthèse d'anticorps spécifiques de type, et protecteurs. Ils sont retrouvés dans le sang et les urines des malades atteints d'infections pneumococciques sévères.

b - *LES ANTIGENES SOMATIQUES*

* La substance C, spécifique d'espèce, est un polysaccharide constitué d'acide téchoïque et peut parfois contaminer les polysaccharides capsulaires.

* L'antigène R, de nature protéique, est souvent inapparent, car masqué par l'antigène capsulaire.

* L'antigène M, de nature protéique, spécifique de type, est assez proche de l'antigène M des streptocoques de groupe A. Il suscite la synthèse d'anticorps non protecteurs in vivo.

6 - LES TOXINES

A côté des antigènes capsulaires et somatiques, le pneumocoque élabore des toxines dont la plupart sont également antigéniques.

a - *LA PNEUMOLYSINE*

Elle est responsable de l'hémolyse alpha. Elle semble très liée au corps bactérien et est à localisation intra-cytoplasmique.

Elle lyse les hématies de lapin, de cobaye et de l'homme ; elle lyse également des globules blancs, des plaquettes.

Elle présente un seul type antigénique et est transformable en anatoxine.

b - *LA NEURAMINIDASE*

Elle a pour cible les acides sialiques. Purifiée et injectée par voie intra-péritonéale à la souris, elle provoque des lésions hépatiques et rénales et, par voie intra-cérébrale, elle entraîne des symptomes neurologiques.

c - *LA HYALURONIDASE*

Son rôle pathogénique semble moindre.

d - *LE PRINCIPE PRODUCTEUR DE PURPURA*

Cette substance n'est pas antigénique, mais pourrait reproduire soit le purpura, soit des hémorragies internes. Il semble qu'une enzyme intervient soit dans la génèse, soit dans la libération de ce principe : il s'agit de la N-acétylmuramyl-l-alanine-amidase.

B - EPIDEMIOLOGIE

1 - HISTORIQUE

Streptococcus pneumoniae a été découvert par PASTEUR en 1881.

2 - HABITAT

Le pneumocoque colonise fréquemment les voies respiratoires de l'homme, puisqu'il y aurait 70 % de porteurs pharyngés sains ; on peut parfois le retrouver au niveau des muqueuses génitales.

C'est un germe essentiellement humain, très rarement isolé chez les animaux.

3 - TRANSMISSION

La transmission d'un individu à un autre se fait par le biais des gouttelettes de Pflügge provenant des voies aériennes supérieures. Elle est favorisée par la promiscuité, la saison

froide, une infection virale des voies aériennes supérieures. Le germe, réputé fragile, survit peu dans le milieu extérieur.

4 - PHYSIOPATHOLOGIE

Le pneumocoque, diplocoque à Gram positif, est distinct des autres streptocoques par la présence d'une capsule polysaccharidique, non toxique, responsable de la virulence du germe, en s'opposant à la phagocytose. Les antigènes capsulaires polysaccharidiques permettent de classer les pneumocoques en 84 sérotypes. La distribution de ces sérotypes varie avec l'âge, l'ère géographique, le temps et les sites d'infection. Elle est différente dans les pays développés de celle dans les pays en voie de développement où les sérotypes adultes sont plus fréquemment retrouvés chez les enfants. (71)

5 - PORTAGE

Au cours des deux premières années de vie, pratiquement tous les enfants sont porteurs de pneumocoque à un moment ou à un autre de l'année. La durée moyenne de portage est de six semaines chez l'adulte avec des variations pouvant aller jusqu'à plus d'un an de portage.

Des études longitudinales sur les enfants et les adultes et des examens sur le début des infections à pneumocoque chez l'adulte ont montré que la plupart des infections apparaissent durant la première semaine de portage, probablement en rapport avec la sensibilisation et la production d'IgG qui suit la colonisation (60). Le risque d'infection au décours de la contamination par un nouveau sérotype est évalué à 15 %. (16).

Les sérotypes 6, 14, 19 et 23 représentent la grande majorité des isolats chez l'enfant.

Le pourcentage de sujets colonisés varie en fonction de différents paramètres : l'âge, le mode de garde, la fratrie, les

conditions de logement, le contact avec de jeunes enfants, la saison, des facteurs ethniques, l'existence d'une infection virale concomittante. (15, 16, 47).

6 - RELATIONS SEROTYPE-INFECTION PNEUMOCOCCIQUE

Il existe une relation sérotype pneumococcique et infection pneumococcique avec l'existence d'un organotropisme de certains sérotypes pour certains sites. Ainsi les sérotypes 6, 14, 19 et 23 sont le plus souvent retrouvés en tant que portage oropharyngé et provoquent chez les enfants des pathologies de voisinage, otite, sinusite, méningite...qui sont moins fréquentes chez les adultes. En revanche, les sérotypes 1, 3, 4, 5, 7, 9 sont plutôt retrouvés à l'origine de pathologies invasives systémiques et pulmonaires.

Il semble que les sérotypes 6, 14, 19 et 23, le plus souvent isolés de portage ou d'otites, aient en moyenne une capacité d'adhérence plus importante que celle des autres sérotypes. De plus, cette capacité d'adhérence serait accrue par une infection virale chez les fumeurs. Ces quatre sérotypes ont aussi la propriété de dégrader l'IgA sécrétoire, facilitant ainsi l'adhérence et surtout le passage transmuqueux du pneumocoque (8).

La virulence du pneumocoque est essentiellement conférée par sa résistance à la phagocytose, elle confère à un sérotype donné la probabilité d'engendrer la maladie. 80 % des souches de sérotype "invasif" isolées d'hémocultures sont virulentes alors que 93 % des souches de sérotypes de "portage" ne sont pas virulentes. (7).

7 - PLACE DU PNEUMOCOQUE EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE

a - *EN EUROPE*

Pour 100 000 habitants et par an, les statistiques donnent 800 cas d'infection répartis ainsi :

	PREVALENCE	MORTALITE
OTITES	500	20 cas
PNEUMONIES	300	
MENINGITES	1,5	

b - *EN AFRIQUE*

Pour 100 000 habitants et par an, la situation est beaucoup plus grave. En effet, on constate :

	PREVALENCE	MORTALITE
PNEUMONIES	1 400	200 cas
MENINGITES	14	

Les circonstances favorisantes sont la malnutrition, l'entassement de la population, la drépanocytose. Un sujet drépanocytaire a 300 fois plus de risque de contracter une affection pneumococcique.

c - *EN AMERIQUE DU NORD*

Pour 100 000 habitants et par an, les données sont sensiblement identiques à celles de l'Europe.

	PREVALENCE	MORTALITE
OTITES	500	25 cas
PNEUMONIES	250	
MENINGITES	2,5	

d - *EN FRANCE*

Le pneumocoque est impliqué dans :

- 40 à 60 % des otites

- 50 % des pneumopathies bactériennes
- 20 % des méningites bactériennes
- 10 à 15 % des septicémies. (19)

8 - FACTEURS FAVORISANTS UNE INFECTION A PNEUMOCOQUE

Comme nous l'avons décrit précédemment, le pneumocoque colonise dès les premiers jours de la vie le rhinopharynx de l'homme avec lequel il entretient une relation commensale. Mais la relation hôte-bactérie pourra évoluer vers un déséquilibre entraînant la maladie, le germe se disséminant par voie descendante à d'autres territoires de l'arbre respiratoire ou traversant la muqueuse du rhinopharynx pour gagner la circulation via les lymphatiques cervicaux. Cette situation dépend de la diminution des défenses locales et humorales de l'hôte et de la virulence du germe due essentiellement à sa capsule polysaccharidique.

a - *L'AGE*

Les infections pneumococciques sévères sont prévalentes dans les âges extrêmes de la vie. L'incidence est importante chez les enfants de moins de deux ans, elle décroit ensuite, s'élève chez les patients d'âge mûr et atteint à nouveau un niveau élevé chez les plus de 70 ans. (60).

b - *LE SEXE*

Les pneumocoques seraient plus fréquemment isolés chez les hommes que chez les femmes (60 contre 40 %) ; on peut l'expliquer par l'existence de certains facteurs de risque tel l'alcoolisme, la bronchite chronique qui restent plus fréquents chez l'homme que chez la femme.

Pourtant, les otites et les méningites à pneumocoque sont également plus fréquentes chez les garçons que chez les filles

indiquant une véritable différence de sexe en rapport avec des différences anatomiques des voies aériennes supérieures. (68).

c - *L'INFECTION VIRALE*

Les modifications muqueuses induites par l'infection virale rendent l'acquisition et l'isolement du pneumocoque plus faciles. L'infection par les virus respiratoires (virus respiratoire syncitial et grippe) favorisent de façon indiscutable l'infection pneumococcique notamment l'otite moyenne aiguë (OMA). (16)

d - *LES PATHOLOGIES PRE-EXISTANTES*

Elles sont retrouvées chez 26 % des enfants de 0 à 17 ans et chez 81 % des adultes. Elles augmentent également le pourcentage de décès aux cours des infections sévères.

Maladies à l'origine d'une altération des mécanismes de clairance pulmonaire :

- tabagisme, bronchite chronique, maladie chronique obstructive pulmonaire, néoplasie pulmonaire, infection virale respiratoire, asthme. (16, 60)

Maladies entraînant une diminution de la réponse immunitaire :

- hémopathie maligne, myélome multiple, lymphome, maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, lupus), maladie chronique rénale ou hépatique, transplantation rénale, diabète, splénectomie, drépanocytose, néoplasie, traitement corticoïde au long cours, infection par le VIH. (16).

Malnutrition, alcoolisme.

9 - INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT

a - *LE MODE DE GARDE*

Les crêches jouent un rôle non négligeable dans la diffusion des pneumocoques, y compris celle des souches résistantes.

La prévalence de la colonisation chez les nourrissons ne vivant pas en collectivité est de l'ordre de 20 à 50 %, elle peut atteindre 80 % chez les enfants gardés dans les crêches. (16)

b - *LES FACTEURS ETHNIQUES*

Les aborigènes d'AUSTRALIE, les esquimaux en ALASKA, les américains de race noire, les bédouins en ISRAEL sont plus souvent porteurs et font plus souvent des infections pneumococciques. En fait, il est difficile de faire la part entre les facteurs génétiques et les conditions socio-économiques. Dans les pays en voie de développement, on observe le même phénomène : en PAPOUASIE - NOUVELLE GUINEE par exemple, 100 % des nourrissons sont colonisés dès l'âge de 3 mois (16).

c - *LA SAISON*

La colonisation et l'infection sont plus fréquentes en saison froide (16).

C - CLINIQUE (61)

1 - INFECTIONS RESPIRATOIRES

Le pneumocoque est impliqué dans 50 % des pneumopathies bactériennes en FRANCE.

a - *PNEUMONIE FRANCHE LOBAIRE AIGUE*

De début souvent brutal, avec des signes initiaux généraux et fonctionnels intenses, elle est caractérisée par une fièvre élevée, un point de côté thoracique avec des crachats rouillés, un syndrome pneumonique focalisé à l'examen physique, une opacité homogène à limite nette non rétractile à la radiographie pulmonaire.

b - *BRONCHOPNEUMONIE*

Elle est observée surtout chez l'insuffisant respiratoire ou au décours d'une grippe (chez le vieillard), d'une rougeole ; elle associe toux, expectorations et fièvre. Sans foyer systématisé à l'auscultation, elle est caractérisée radiologiquement par des opacités floconneuses bilatérales avec ou sans réaction pleurale.

La bronchite à pneumocoque n'a aucune spécificité clinique.

2 - **INFECTIONS DE LA SPHERE ORL**

Le pneumocoque est impliqué dans 40 à 60 % des otites et sinusites aiguës en FRANCE.

Les pharyngites et amygdalites à pneumocoque sont peu fréquentes. En revanche, leur extension locale, surtout chez l'enfant, est source d'otite, sinusite, mastoïdite, graves pour leurs complications possibles : septicémie et surtout méningite.

3 - **INFECTIONS NEURO-MENINGEES**

Le pneumocoque est impliqué dans 20 % des méningites bactériennes.

La méningite à pneumocoque est secondaire le plus souvent à un traumatisme de la base du crâne, à un foyer ORL contigü (otite,

sinusite, mastoïdite), à une septicémie ou une bactériémie, notamment chez les splénectomisés.

Elle est caractérisée par un début foudroyant associant un syndrome méningé franc à des signes neurologiques centraux fréquents et une évolution vers le cloisonnement en cas de retard au traitement. La mortalité est lourde et les séquelles neurologiques sont fréquentes et souvent graves.

4 - SEPTICEMIES ET BACTERIEMIES

Le pneumocoque est impliqué dans 10 à 15 % des septicémies.

Le plus souvent, elles sont secondaires à un foyer pulmonaire, elles surviennent surtout sur un terrain prédisposé, se compliquant volontiers de localisations métastatiques multiples, notamment au niveau des séreuses (méninges, articulations, péritoine, péricarde...).

Elles peuvent évoluer sur le mode de purpura fulminans, échappant alors à toute thérapeutique même précoce, principalement chez les splénectomisés et les immunodéprimés.

5 - INFECTIONS PLUS RARES

* La péritonite primitive observée chez l'enfant, le dysglobulinémique, le cirrhotique ou compliquant un syndrome néphrotique, réalise un tableau de péritonite aiguë avec hémocultures positives.

* Conjonctivites aiguës du nourrisson et du petit enfant.

* Gingivites, cellulites, abcès sous cutanés, ostéomyélites, arthrites, urétrites, endométrites, bartholinites, endocardites.

6 - COMPLICATIONS

L'empyème reste la complication la plus fréquente avec une incidence d'environ 2 %. L'empyème se développe quand le germe atteint l'espace pleural. Une persistance de la fièvre et d'une hyperleucocytse après 4 à 5 jours d'antibiothérapie adaptée doit faire craindre l'empyème.

D'autres complications, plus rares, ont été constatées : péricardite, endocardite, péritonite et abcès cérébral. (60).

7 - LA MORTALITE

La mortalité des infections à pneumocoque reste élevée surtout s'il existe une maladie ou une tare associées. Elle est de l'ordre de 20 à 60 % lorsqu'il y a bactériémie, 30 % dans les méningites, 20% dans les pneumonies et 50 % s'il existe un asplénisme.

D - IMMUNODEPRESSION ET INFECTION PNEUMOCOCCIQUE

Malgré un faible nombre de cas rapportés dans la littérature, les infections à rechute et récidivantes avec une souche de pneumocoque identique sont plus communes qu'on le croit habituellement et principalement chez les individus immunodéprimés. Aussi, il serait prudent d'allonger la durée du traitement chez ce type de patients. (49)

En ESPAGNE, au cours d'une étude hospitalière (24), il a été constaté que l'infection pneumococcique était le plus souvent associée au cancer puis à l'infection par le VIH.

L'incidence de pneumonie bactériémique à pneumocoque est plus élevée chez les personnes infectées par le VIH que dans le population générale, jusqu'à 200 fois plus fréquente au cours de certaines études. (43, 60). Des localisations inhabituelles ont été

décrites (8) : pleurésie purulente à répétition, pyopneumothorax, purpura fulminans, médiastinite, abcès cérébraux. Aussi, l'administration d'une prophylaxie par pénicilline orale pour les patients infectés par le VIH et ayant été traités pour une bactériémie à pneumocoque est à l'étude afin de supprimer une colonisation nasopharyngée persistante (48).

E - DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

1 - PRELEVEMENTS A EFFECTUER DANS LES PRINCIPALES INFECTIONS PNEUMOCOCCIQUES

Ils sont rapportés dans le tableau I

2 - DIAGNOSTIC DIRECT

a - *SECRETIONS TRACHEOBRONCHIQUES*

Les crachats sont fréquemment colonisés par des pneumocoques pharyngés. Les ponctions trachéales et les aspirations protégées ont nettement amélioré la qualité du prélèvement donné au bactériologiste. En cas de pneumopathie aiguë, il faut également effectuer des hémocultures.

L'examen direct est primordial, il faudra noter l'abondance du germe et la cytologie.

La culture peut être lente, jusqu'à 48 heures et certains pneumocoques ne poussent pas (conditions de transport défectueuses, autolyse, traitement antibiotique préalable altérant la bactérie).

La détection des antigènes polysaccharidiques capsulaires dans les produits pathologiques témoigne de la présence du pneumocoque ; ceux-ci sont encore détectables après plusieurs jours d'antibiothérapie. Les techniques employées pour détecter ces antigènes sont la CIE et les réactions d'agglutination avec support de latex.

TABLEAU I

METHODES DE DIAGNOSTIC SUR PRELEVEMENT PATHOLOGIQUE (19)

	MENINGITE	SEPTICEMIE	PNEUMOPATHIE
EXAMEN DIRECT	LCR APRES CENTRIFUGATION PROLONGEE	SANG	CRACHATS LIQUIDE PLEURAL
CULTURES SUR GELOSE AU SANG EN ATHMOSPHERE DE CO2 OU DE PREFERENCE EN ANAEROBIOSE	LCR SANG	SANG	CRACHATS ASPIRATION BRONCH. SANG LIQUIDE PLEURAL
RECHERCHE D'ANTIGENES	LCR SANG URINES	HEMOCULTURES SERUM URINES	CRACHATS SERUM URINES LIQUIDE PLEURAL

b - *HEMOCULTURES*

En général, les hémocultures poussent rapidement et sont positives dès le 2ème jour pour 85 % d'entres elles.

Si on soupçonne un pneumocoque, la recherche des antigènes par la réaction d'agglutination au latex permet d'apporter un diagnostic rapide et précis.

c - *LES LIQUIDES DE PONCTION*

L.C.R.

Le transport du LCR doit se faire rapidement et au chaud.

L'examen direct est souvent positif.

La recherche d'antigène dans le LCR soit par CIE, soit par technique d'agglutination au latex, permet un diagnostic étiologique rapide des méningites purulentes. Les antigènes sont détectés dans 80 % des méningites à méningocoque A et C, à pneumocoque et à *Haemophilus Influenzae*. Les fausses réactions ou les réactions croisées sont rares. On peut associer à cette recherche dans le LCR, une recherche des antigènes dans le sérum et les urines.

Liquide pleural

L'examen direct est parfois évocateur.

La lecture est souvent difficile en CIE et on préfère l'agglutination au latex avec éventuellement un traitement préalable par pronase B et centrifugation.

Liquides péritonéal, articulaire

Ils peuvent permettre l'isolement du germe.

d - *PUS D'OTITE ET PRELEVEMENTS DIVERS*

Il est souvent difficile de trouver le pneumocoque par la bactériologie du fait de contaminations.

On lui préfére la recherche des antigènes par la CIE.

3 - **SEROLOGIE** (19)

Elle pourrait constituer un moyen rétrospectif de diagnostic des infections pneumococciques, mais en pratique, elle est réservée à des travaux de recherche.

La sérologie consiste à doser :

- Les anticorps anti-enzymes : antipneumolysines, antihyaluronidases

- Les anticorps anticapsulaires, mais ce dosage est difficile en raison de la multitude des sérotypes.

Pour le dosage de ces anticorps :

- La technique radioimmunologique (RIA) a servi de méthode de référence pendant la durée de la mise au point du vaccin.

- La technique ELISA connue depuis 1978 fait l'objet de nombreux travaux.

En pratique, on a recours au dosage des anticorps antihémolyse (pneumolysine) mais on ne dispose pas actuellement de technique de routine simple.

F - TRAITEMENT

1 - TRAITEMENT CURATIF

L'antibiotique de choix des infections pneumococciques est la pénicilline G, de même que l'ampicilline ou l'amoxicilline (CMI identiques). En cas d'allergie aux pénicillines, on peut avoir recours soit aux céphalosporines de 3ème génération avec lesquelles il y a peu de réaction allergique croisée soit aux macrolides, soit aux phénicolés dans le traitement des méningites.

L'apparition croissante de souches de sensibilité diminuée à la péniciline G a modifié ces schémas thérapeutiques et dans notre deuxième partie nous essaierons de définir la nouvelle conduite à tenir devant une infection peumococcique.

2 - TRAITEMENT PREVENTIF

Il repose sur la vaccination des sujets à haut risque en association dans certains cas avec l'administration au long cours de pénicilline.

a - *VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE*

Depuis le début du siècle, l'efficacité de la vaccination contre les infections pneumococciques a été prouvée au cours d'épidémies.

Le vaccin actuel comprend 25 µg de chacun des 23 sérotypes le plus souvent responsable d'infection pneumococcique (1, 2, 3, 4, 5, 6 B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33 F). Il est protecteur vis à vis de 88 % des souches isolées en FRANCE et en EUROPE. Les polysaccharides purifiés des pneumocoques induisent la formation d'anticorps. Les anticorps se fixent sur le capsule, ils attirent les cellules phagocytaires et favorisent ainsi l'ingestion bactérienne, c'est-à-dire

l'opsonisation. Pour évaluer l'efficacité du vaccin, on a dû doser les anticorps avant et après la vaccination.

Récemment, il a été démontré que 90 % des sujets avaient une multiplication par 4 du taux de leurs anticorps vis à vis des différents antigènes contenus dans le vaccin.

Le vaccin est administré en une seule injection. Il serait protecteur pour 3 ans, mais il est conseillé de ne pas revacciner avant 5 ans. Ce vaccin protège non seulement contre les infections systémiques mais aussi contre les infections ORL courantes.

Chez les nourrissons avant 2 ans, les sujets âgés avec des polypathologies, les patients immunodéprimés, la synthèse d'anticorps antipolysaccharidiques est très diminuée en nombre et ou en degré. Cependant, on ne peut pas en déduire que le vaccin ne doit pas être donné chez ce type de patients. Le vaccin est inoffensif, dénué de complications et il peut offrir un degré de protection substantiel chez la plupart des patients (46, 60).

Comme pour *Haemophilus Influenzae*, la mise au point d'un vaccin conjugué à une protéine pourrait le rendre efficace chez l'enfant avant 2 ans et chez les immunodéficients (71).

Le vaccin est recommandé pour les groupes suivants :
- adultes immunodéficients de plus de 65 ans,
- adultes et enfants de plus de 2 ans atteints d'affections pulmonaire chronique et cardiovasculaire,
- enfants de plus de 2 ans atteints d'infection pulmonaire systémique,
- diabète sucré,
- alcoolisme, cirrhose,
- brèche ostéo-méningée,
- drépanocytose, maladie de Hodgkin, lymphome, myélome multiple,
- insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique,
- infection par le VIH,
- transplanté d'organe,
- splénectomisé.

b - *CHIMIOPROPHYLAXIE*

Il s'agit de la prophylaxie par pénicilline V ou érythromycine des sujets à haut risque de sepsis à pneumocoque : splénectomisés, drépanocytaires, immunodéficients, pathologie hématologique maligne. (46)

II - RESISTANCE DU PNEUMOCOQUE A LA PENICILLINE

A - HISTORIQUE

Naturellement sensible aux bêtalactamines, macrolides, lincosamides, spreptogramines, tétracyclines, chloramphénicol, rifampicine, bacitracine, novobiocine, acide fusidique, vancomycine et cotrimoxazole, le pneumocoque est naturellement résistant aux aminosides, à l'acide nalidixique, aux polymyxines ; les fluoroquinolones ont une activité variable sur le pneumocoque. (tableau II)

Depuis l'introduction des antibiotiques, des résistances acquises sont apparues successivement : pour les sulfamides en 1943, les tétracyclines en 1963, l'érythromycine en 1967, la pénicilline G en 1967, le chloramphénicol en 1970 et en 1977, une résistance croisée pénicilline-chloramphénicol. (30, 33).

B - TECHNIQUES D'ETUDE DE LA SENSIBILITE (19, 31, 35, 46)

Les souches sont conservées congelées à - 80°C, en bouillon coeur cervelle additionné de 15 % de glycérol.

Rappelons que la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique est définie comme la plus petite concentration de l'antibiotique inhibant la croissance bactérienne après 18 heures d'incubation.

1 - DETECTION DE PNEUMOCOQUE DE SENSIBILITE DIMINUEE (Tableau III)

De 1984 à 1986, la détection se fait par la méthode de diffusion en gélose avec le disque d'oxacilline chargé à 5 µg. Si le diamètre est inférieur à 25 millimètres, la souche est considérée de sensibilité diminuée à la pénicilline G.

TABLEAU II

S. PNEUMONIAE : SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES (30)

SENSIBILITE NATURELLE	bétalactamines, macrolides, lincosamides, streptogramines, tétracyclines, chloramphénicol, rifampicine, bacitracine, novobiocine, acide fusidique, vancomycine et cotrimoxazole.
RESISTANCE NATURELLE	aminosides (bas niveau, CMI < 250 mg/l), acide nalidixique (activité variable des fluoroquinolones), polymyxines.
RESISTANCE ACQUISE	sulfamides (1943) ; tétracyclines (1963) érythromycine (1967) chloramphénicol (1970) pénicilline G (1967) pénicilline G + chloramphénicol (1977) pénicilline G + érythromycine + chloramphénicol + tétracycline + cotrimoxazole (1977) rifampicine (1977) streptomycine, kanamycine : "résistance de haut niveau" (1977)

TABLEAU III

S. PNEUMONIAE : DETECTION DES SOUCHES DE "SENSIBILITE ANORMALE" A LA PENICILLINE G

TESTS PRESOMPTIFS

=> diffusion en gélose (gélose de Mueller-Hinton + 5 % de sang de cheval) avec des disques oxacilline (OXA) :
Incubation 18 heures à 37°C dans une athmosphère contenant 5 % de CO_2
OXA 5 µg diamètre ⩽ 25 mm} SOUCHE DE SENSIBILITE ANORMALE A LA P.
OXA 1 µg diamètre ⩽ 19 mm}

=> CMI présomptive de P. par dilution en gélose, aux concentrations 0,064 et 0,0128 mg/l de P.
classement : CMI de P. : ⩽ 0,064 mg/l
= 0,128 mg/l
> 0,128 mg/l

TESTS DE CONFIRMATION : CMI de la pénicilline G

- Technique de dilution en gélose (0,008 - 256 mg/l)
- Classement, les souches avec des CMI de P.> 0,128 mg/l sont classées d'après JACOBS et al. 1978
Sensible CMI < 0,100 mg/l
Résistance intermédiaire 0,1 ⩽ CMI ⩽ 1 mg/l } Pneumocoque resistant à la pénicilline
Résistance CMI > 1 mg/l }

A partir de 1987, la détection se fait par la méthode de dilution en gélose : chaque souche est repiquée par stries sur deux géloses de Mueller-Hinton supplémentées de 5 % de sang de cheval, contenant l'une 0,064 mg/l et l'autre 0,128 mg/l de pénicilline G. L'observation après 18 heures d'incubation, de la culture positive ou négative sur les géloses P 0,064 et P 0,128 révèle deux profils :

- culture négative : CMI présomptive $\leqslant$ 0,064 mg/l
- culture positive : CMI présomptive $\geqslant$ 0,128 mg/l.

2 - TEST DE CONFIRMATION

La CMI de la pénicilline G sera déterminée par la technique de dilution de l'antibiotique en milieu Mueller-Hinton additionnée de 5% de sang de cheval. Une gamme croissante de concentrations d'antibiotiques (0,008 à 256 mg/l) est utilisée.

Les souches sont cultivées en bouillon coeur-cervelle supplémenté par 10 % d'ascite, agitées au bain-marie à 37°C pendant trois heures. Un inoculum final de 10^4-10^5 UFC par spot est délivré avec un réplicateur de STEERS sur une gélose au sang incubée une nuit à 37°C en atmosphère enrichie en CO2.

De 1984 à 1991, la détermination de la CMI de la pénicilline G sur les souches retenues par les tests de détection, a permis de confirmer pour 400 souches une CMI $\geqslant$ 0,128 mg/l ; ces souches sont dites "pneumocoque résistant à la pénicilline". (PRP).

3 - CLASSEMENT DES SOUCHES

Les souches avec CMI de la pénicilline G $\geqslant$ 0,125 mg/l ont été classées selon les critères établis par Jacobs en 1978. (45).

Une souche de pneumocoque est sensible si la CMI est inférieure à 0,1 mg/l, de résistance intermédiaire si la CMI est 0,1mg/l $\leqslant$ CMI $\geqslant$ 1 mg/l, et résistante si la CMI est supérieure à 1mg/l.

C - DISTRIBUTION DES SEROTYPES DES PNEUMOCOQUES DE SENSIBILITE DIMINUEE A LA PENICILLINE

Les sérotypes ont une potentialité variable quant à leur capacité d'acquérir une résistance aux antibiotiques. La répartition des sérotypes selon les pathologies conditionne les variations de la fréquence d'isolement des souches résistantes (75 % dans les otites et 32 % dans les pneumonies). (34)

Les sérotypes de pneumocoques retrouvés dans l'écosystème bactérien rhinopharyngé sont les mêmes que ceux isolés dans les infections systémiques chez le nourrisson et dans le pus auriculaire en cas d'otite : les sérogroupes 6, 14, 19, 23 prédominent toujours. Ces sérogroupes sont généralement portés par les enfants pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois et ils subissent une pression de sélection importante, étant données les antibiothérapies multiples que recoivent les jeunes enfants pour rhinopharyngite, otite, angine, bronchite... Il faut savoir qu'en FRANCE un enfant de 30 mois reçoit en moyenne plus de 3 cures d'antibiotique par an contre moins d'une cure par an chez l'adulte.

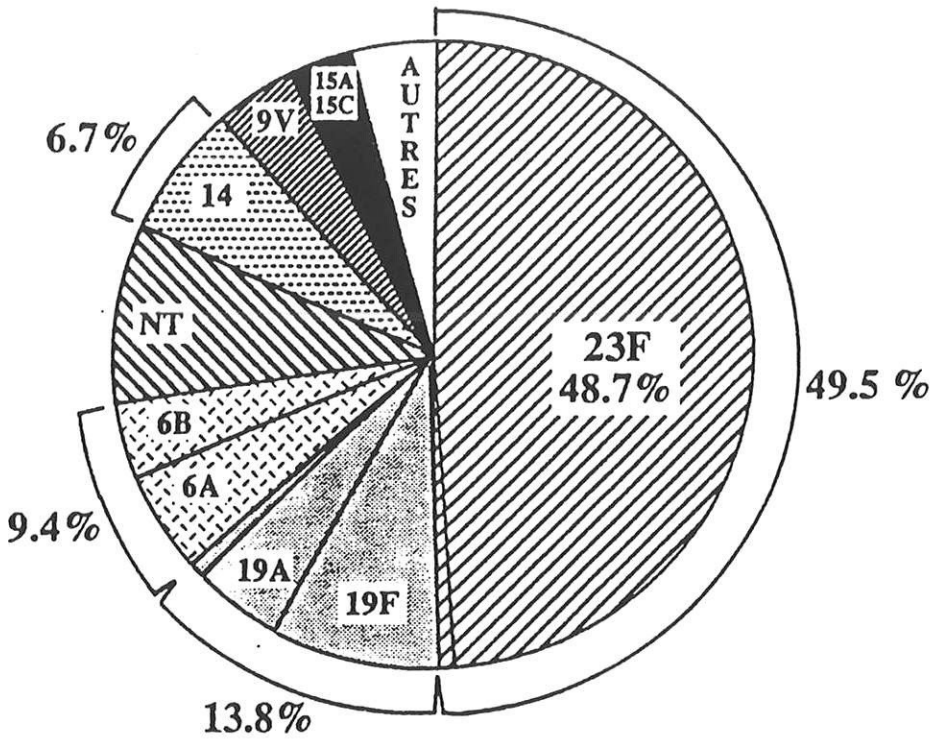
Ce sont donc ces même sérogroupes qui sont les plus résistants aux antibiotiques. (17).

En 1991, en FRANCE, les sérotypes 23, 19, 6, 14 et 9 représentent plus de 80 % des souches de PRP. Le sérotype 23 F regroupe à lui seul 54 % de l'effectif des souches de PRP. Le sérotype 23 F est également en relation étroite avec le niveau de la CMI de la pénicilline G : les souches de CMI > 2 mg/l appartiennent pour 81 % d'entre elles à ce sérotype. Le sérotype 23 est aussi en relation étroite avec la multi-résistance : les souches portant 3, 4, 5 marqueurs de résistance sont pour 72 % d'entre elles du sérotype 23 F. (2, 9, 28, 30, 35, 47). (Figure 2)

Dans le reste du monde, on retrouve à peu près les mêmes sérotypes de PRP avec quelques différences géographiques (47) :

FIGURE 2

REPARTITION DES SEROTYPES OU SEROGROUPES DES 224 PRP (1984-1989) (34)



Type ou groupe	Nbre	
23F	109	
23A	1	
23	1	
19F	19	
19A	10	79.4%
19	2	
6A	12	
6B	9	
NT	21	
14	15	
9V	9	
15A	6	
15C	1	
7B	2	
35F	1	
35	1	
11A	1	
16	1	
17F	1	
33F	1	
36	1	

- En AFRIQUE DU SUD : prédominance des sérogroupes 6 et 19 et du sérotype 14.
- En ESPAGNE : nette prédominance du sérogroupe 23, puis sérogroupe 6 et sérotype 14.
- En ISRAEL : prédominance des sérogroupes 6 et 19 et du sérotype 14
- En HONGRIE : prédominance du sérogroupe 19A.
- En ANGLETERRE : prédominance du sérogroupe 23.

L'acquisition d'un phénotype de résistance ne modifie aucunement la virulence de la souche. Les études de BEDOS (7) ont permis d'établir une distribution inverse de la résistance aux antibiotiques et de la virulence de *Streptococcus pneumoniae*.

Il est à noter que la résistance de *S. pneumoniae* aux macrolides et aux phénicolés, tend à être restreinte aux mêmes sérogroupes que ceux de *S. pneumoniae* résistants à la pénicilline G. (47)

D - MECANISMES DE RESISTANCE

1 MECANISME D'ACTION DES BETALACTAMINES (67)

Les bêtalactamines agissent sur *S. pneumoniae* par l'intermédiaire de cibles situées sur la membrane cytoplasmique. Ce sont les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Ces PLP sont des enzymes de liaison membranaire qui catalysent les dernières étapes de la synthèse du constituant majeur de la paroi bactérienne: le peptidoglycane, *S. pneumoniae* possède cinq PLP de haut poids moléculaire (PM) = PLP 1a, 1b, 2 x, 2a et 2b ainsi qu'une PLP de bas PM : PLP3.

L'action des bêtalactamines peut se décomposer en deux étapes étroitement liées : l'inhibition de la croissance et la mort bactérienne.

a - *INHIBITION DE LA CROISSANCE BACTERIENNE*

Chez *S. pneumoniae* comme chez toutes les bactéries à Gram positif, les bêtalactamines accèdent directement à leur cible après avoir diffusé librement à travers la capsule et le peptidoglycane. Elles se lient de manière covalente aux PLP. Le complexe ainsi formé PLP-bêtalactamine est inactif sur le plan enzymatique.

b - *EFFECT BACTERICIDE, SYSTEME AUTOLYTIQUE, TOLERANCE*

A partir d'un certain seuil de saturation des PLP par les bêtalactamines, dépendant de la dose d'antibiotique, la synthèse du peptidoglycane s'arrête, suivi de l'arrêt des synthèses protéiques.

Chez *S. pneumoniae*, la pénicilline provoque la lyse et la mort cellulaire par mise en jeu du système autolytique.

S. pneumoniae produit au moins deux enzymes autolytiques : l'amidase et la glucosaminidase. Ces enzymes endogènes capables de provoquer l'autolyse d'une bactérie intacte sont appelées AUTOLYSINES.

Une souche est dite tolérante lorsqu'elle échappe plus ou moins à l'effet lytique et/ou bactéricide d'un antibiotique, l'effet bactériostatique étant par ailleurs conservé. Chez *S. pneumoniae*, la tolérance s'exprime par l'absence de lyse induite par la pénicilline conduisant à une mort bactérienne plus lente.

La proportion de souches tolérantes paraît plus importante au sein des populations résistantes. La tolérance aurait permis la survie des premiers mutants en présence de pénicilline, car le niveau de résistance n'était probablement pas suffisant pour permettre leur croissance in vitro. (10, 30, 47).

L'effet bactéricide de la pénicilline sur *S. pneumoniae* résulte de la mise en jeu de 2 systèmes :

- le premier fait intervenir les autolysines,

- le second, indépendant de la présence d'autolysines, est responsable de la plus grande part de l'effet bactéricide : la pénicilline agit comme un agent bactériostatique laissant environ 10% de survivants après 6 heures, la mort cellulaire est vraisemblablement due aux altérations irréversibles de la membrane provoquées par l'arrêt des synthèses des protéines et de l'A.R.N.

2 - GENETIQUE DE LA RESISTANCE AUX BETALACTAMINES

La résistance de *S. pneumoniae* aux bêtalactamines est chromosomique, non transférable et non liée à la production d'une bêtalactamase.

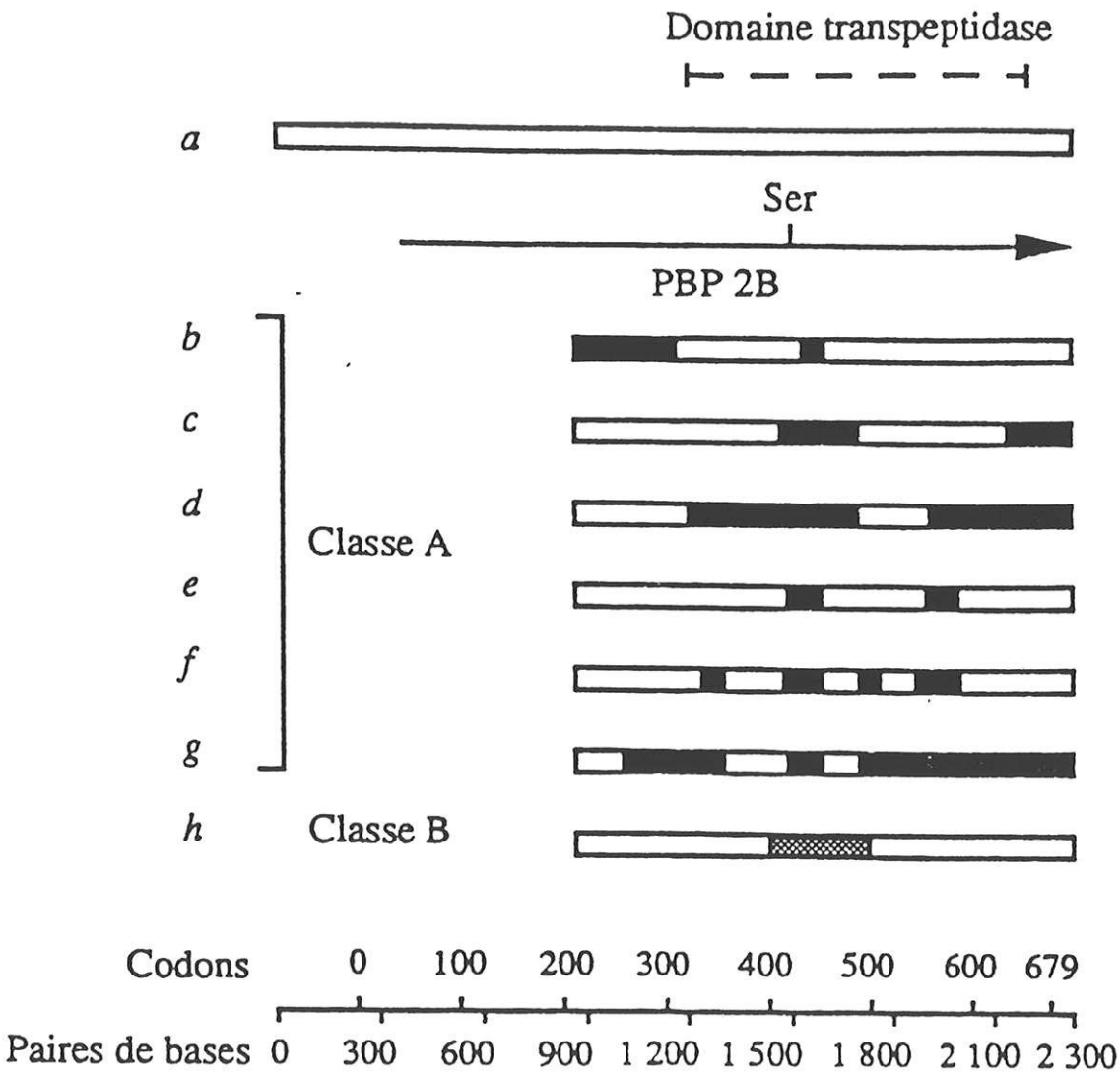
Les études menées dès 1980 sur les premières souches de PRP ont révélé que le mécanisme de la résistance reposait sur une diminution de l'affinité des PLP pour les bêtalactamines, à l'exception de la PLP 3 et liées à des altérations séquentielles et cumulatives de ces PLP. (41).

Il existe une grande variabilité du gène de la PLP 2b des souches résistantes par rapport au gène des souches sensibles.

Deux classes de gènes pour le PLP 2b des souches résistantes peuvent être distinguées : classes A et B (20). Les séquences modifiées dans les souches de la classe A sont réparties tout au long du gène avec une grande hétérogénéité et diffèrent de celles des souches sensibles d'environ 14 %. En revanche, pour celles de la classe B, seule la région centrale du gène est modifiée et diffère de celle d'une souche sensible de 21 %. (Figure 3) Ces modifications ne sont probablement pas le résultat des mutations ponctuelles successives. On suggère que les séquences divergentes ont été introduites dans les gènes de PLP par recombinaisons au cours de transformation (13). L'ADN recombinant pourrait provenir d'espèces voisines de streptocoques (S. mitior, S. sanguis) (14), mais les échanges peuvent également se produire au cours de transferts horizontaux entre pneumocoques (39).

FIGURE 3

STRUCTURE EN MOSAIQUE DU GENE CODANT POUR LA PBP 2B DES SOUCHES DE PNEUMOCOQUES DE SENSIBILITE ANORMALE A LA PENICILLINE G (10)



Les fragments des gènes des souches résistantes (b-h) qui diffèrent du gène de la souche sensible (a) dans le domaine de la transpeptidase apparaissent en ■ (classe A) ou en ▩ (classe B).

La dissémination de gènes de streptocoques voisins, capables d'échanger leur ADN avec des pneumocoques sensibles et résistants, eux-mêmes capables d'échanger leur ADN avec d'autres pneumocoques sensibles et résistants entraînant une très grande diversité des PLP pour les différents niveaux de résistance et à l'intérieur d'un même niveau de résistance, explique toute la complexité de l'épidémiologie de la résistance. (67).

E - FACTEURS DE RISQUE D'ACQUISITION D'UNE INFECTION A PRP

La connaissance de tels facteurs permettrait de définir une thérapeutique antibiotique empirique intégrant le risque d'une résistance du pneumocoque à la pénicilline G. La plupart des études réalisées dans ce sens ont été conduites en ESPAGNE où les chiffres de résistance à la pénicilline G sont élevés. (8, 9)

Nous retiendrons comme principaux facteurs de risque :

- un âge inférieur à 15 ans,
- l'origine oropharyngée (portage) ou ORL (sinus, oreille) de la souche,
- l'alcoolisme,
- une pneumonie dans l'année précédente,
- la prise de bêtalactamines dans les 6 mois précédents,
- une hospitalisation dans les 3 mois précédents,
- l'acquisition nosocomiale de l'infection,
- un terrain immunodéprimé (cirrhose, thérapeutique immunosuppressive, néoplasie, infection par le VIH).

F - INFECTION PAR LE VIH et S. PNEUMONIAE DE SENSIBILITE DIMINUEE

L'infection par le VIH multiplierait par plus de trois le risque de pathologie invasive à *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline G. (9).

Les études espagnoles et françaises (51) retrouvent une tendance d'un risque accru d'infections invasives à pneumocoque résistant chez les patients VIH. Le terrain de ces patients semble en effet particulièrement propice à la survenue de pathologies invasives à pneumocoque ayant une sensibilité anormale à la pénicilline G. Il présente en effet des caractéristiques d'immunodépression propres à augmenter le risque de pneumonie et de bactériémie à des souches de sérotypes peu virulents : colonisation oropharyngée accrue, diminution de la réponse cytotoxique anticorps-dépendante faisant intervenir les IgA locales, les macrophages alvéolaires et les lymphocytes CD4 au niveau pulmonaire, diminution de la réponse IgG2 aux antigènes polysaccharidiques, activation anormale du complément avec dégradation de la fraction C3, altération de la clairance hépatique et splénique. A ces données immunologiques s'associent des conditions épidémiologiques favorables à l'émergence de souches de PRP ainsi qu'à leur acquisition nosocomiale : hospitalisation de longue durée, antibiothérapies fréquentes et itératives. (9).

Pourtant, peu d'infections à pneumocoque résistant à la pénicilline ont été décrites chez les patients infectés par le VIH (8) alors que toutes les conditions semblent réunies pour leur émergence. (26).

Dans l'étude de GARCIA-LEONI (24), l'infection par le VIH n'a pas été retrouvée comme facteur favorisant la survenue de souches de pneumocoques pénicillino-résistantes. De même, des études américaines (43) ont montré que la sensibilité de *S. pneumoniae* à la pénicilline au cours d'infection communautaire systémique était identique dans la population VIH positive et VIH négative.

G - DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

1 - HORS DE FRANCE

La première observation cliniquement significative avec isolement d'une souche de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux bêtalactamines a été rapportée en 1967 en AUSTRALIE, la souche avait une CMI de la pénicilline G à 0,6 mg/l.

Puis en 1977, en AFRIQUE DU SUD, les souches isolées de trois méningites mortelles sont très résistantes (CMI de la pénicilline G à 4-8 mg/l) et portent également la résistance au chloramphénicol.

La même année, à Johannesburg en AFRIQUE DU SUD, sont isolées des souches multi-résistantes — pénicilline, érythromycine, chloramphénicol, tétracyclines, cotrimoxazole, streptomycine — chez 128 porteurs et 4 patients bactériémiques.

Depuis ces premiers rapports, de telles souches ont été identifiées dans le monde entier (figure 4), mais les trois pays présentant la plus grande incidence de pneumocoques résistants à la pénicilline sont l'AFRIQUE DU SUD, la HONGRIE et l'ESPAGNE (35).

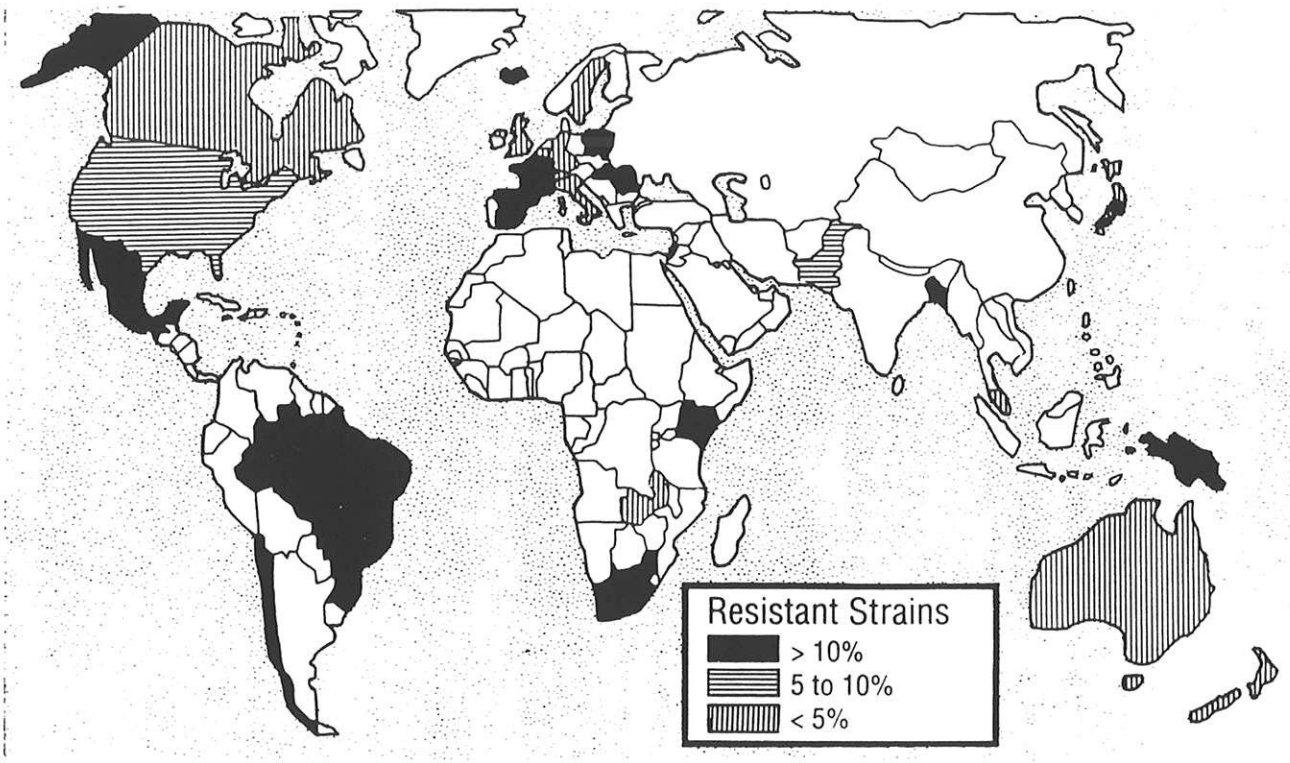
a - *AFRIQUE DU SUD*

La résistance à la pénicilline parmi les souches de *S. Pneumoniae* a augmenté de 4,9 % en 1979 à 14,4 % en 1990 (48). 24 % des pneumocoques de portage naso-pharyngé sont de sensibilité diminuée aux bêtalactamines (36).

La résistance aux autres antibiotiques reste relativement faible, sauf pour le cotrimoxazole où le taux de résistance est de 44 % (48).

FIGURE 4

PREVALENCE ET DISTRIBUTION MONDIALE DES *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* DE SENSIBILITE DIMINUEE A LA PENICILLINE.



Les pays colorés en blanc sont ceux où la prévalence est inconnue (2).
La plupart des données proviennent des travaux de KLUGMAN (47).

b - *EN HONGRIE*

En 1979, 20,7 % des souches de *S. Pneumoniae* étaient de sensibilité diminuée aux bêtalactamines.

Une enquête épidémiologique réalisée en 1988-1989 par plusieurs laboratoires hongrois (55) retrouvait une prévalence de 58% de souches de sensibilité diminuée parmi 135 souches de *S. pneumoniae* isolées. L'incidence des souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée est plus élevée chez les enfants que chez les adultes (67,7% contre 46 %). Le niveau de résistance est plus haut chez les adultes que chez les enfants. Au cours de cette enquête, les PRP ont également montré une plus haute prévalence de résistance aux autres antibiotiques, avec des taux de résistance de 66,5 % pour les tétracyclines, 48,5 % pour l'érythromycine, 39,7 % pour le cotrimoxazole et 25,5 % pour le chloramphénicol indiquant une grande fréquence des souches multi-résistantes.

On présume que le processus de sélection continue des souches résistantes pourrait résulter de l'administration incontrôlée, injustifiée et fréquente de la pénicilline et de ses dérivés, résultant d'une politique libérale en HONGRIE qui permet un accès facile à la pénicilline et aux autres antibiotiques.

c - *EN ESPAGNE*

La prévalence de la résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques est l'une des plus élevées rapportée dans le monde.

Une étude de LINARES (53) rapporte l'évolution de la résistance de 1979 à 1990 dans l'hôpital Bellvitge de BARCELONE, à partir de 1 492 souches de *S. pneumoniae* isolées d'adultes.

En 1979, la fréquence des isolements de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G est de 4,3 % contre 40 % en 1990. 75 % des souches résistantes appartiennent aux groupes 6, 9, 19 et 23.

Des études similaires menées de 1979 à 1989 (3, 35) ont montré que durant la première moitié de l'étude, les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline étaient de résistance intermédiaire mais depuis 1984, un tiers de celles-ci a des CMI de la pénicilline G supérieures à 1 mg/l.

Pour les autres antibiotiques, la fréquence de souches résistantes est la suivante: elle augmente pour l'érythromycine (0 % en 1979 ; 9,4 % en 1990), elle diminue pour le chloramphénicol (43% en 1989) et les tétracyclines (56 % en 1989), en même temps que leur utilisation thérapeutique, suggérant la pression de sélection exercée par les antibiotiques sur la sensibilité de *S. pneumoniae*. Selon BAQUERO (3), la courbe d'évolution du taux de résistance de *S. pneumoniae* à la pénicilline G et la courbe de consommation des aminopénicillines apparaissent parrallèles en ESPAGNE.

70 % des souches de *S.pneumoniae* de sensibilité diminuée aux bêtalactamines ont montré des résistances multiples. Le modèle le plus fréquemment retrouvé de multi-résistance est — pénicilline tétracyclines, chloramphénicol, cotrimoxazole — 50 % des souches multi-résistantes appartiennent au sérotype 23.

d - *AUTRES*

- En ISRAEL, la fréquence des isolements de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G s'est accrue de 0,9 % en 1979 à 10,8 % en 1989 (47).

- Aux ETATS UNIS, une publication (65) donne l'évolution de la résistance à partir de relevés de 54 hôpitaux de 1979 à 1987 et portant sur 5 621 souches. La fréquence des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G est de l'ordre de 1,8 % en 1979, 8 % en 1982 et 3,6 % en 1987. La prévalence de la résistance des pneumocoques à la pénicilline reste donc à un faible taux jusqu'en 1987.

2 - EN FRANCE

a - *SOUCHES DE SENSIBILITE DIMINUEE AUX ANTIBIOTIQUES*

Les premières souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline ont été rapportées en 1979 (28).

Le réseau National de Surveillance des Infections pneumococciques à réalisé de 1984 à 1991 une étude de la sensibilité aux antibiotiques de *S. pneumoniae*, portant sur 9 939 souches invasives (LCR, sérum, liquide pleural, liquide péritonéal) et non invasives (35) (Figure 5). L'évolution de la résistance est significative : en 1987, 4 % des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline, contre 16,9 % en 1991.

En 1991, les CMI des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G s'échelonnent de 0,125 à 8 mg/l. Les souches de sensibilité intermédiaire et les souches résistantes représentent chacune 50 % des souches. De 1987 à 1991, le nombre de souches résistantes a augmenté progressivement de 26 % en 1987 contre 50 % en 1991 (Figure 6).

Le pourcentage de souches de sensibilité diminuée aux bêtalactamines est beaucoup plus important pour les souches non invasives (extrêmes : 19 % - 25 %) que pour les souches invasives (extrêmes : 6 % - 9 %).

Pour les autres antibiotiques, la fréquence de souches résistantes est la suivante: elle augmente pour le chloramphénicol (10 % en 1990 ; 15 % en 1991), pour les tétracyclines (17 % en 1988, 20 % en 1989), pour l'érythromycine (19 % en 1984 ; 25 % en 1991), pour le cotrimoxazole (10 % en 1984 ; 29 % en 1991). (Figure 5).

FIGURE 5

S. PNEUMONIAE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : évolution des % de résistance. RESULTAT GLOBAL : Nombre de souche = 9 939 ANNEES : 1984-1985-1986-1987-1988-1989-1990-1991 (25)

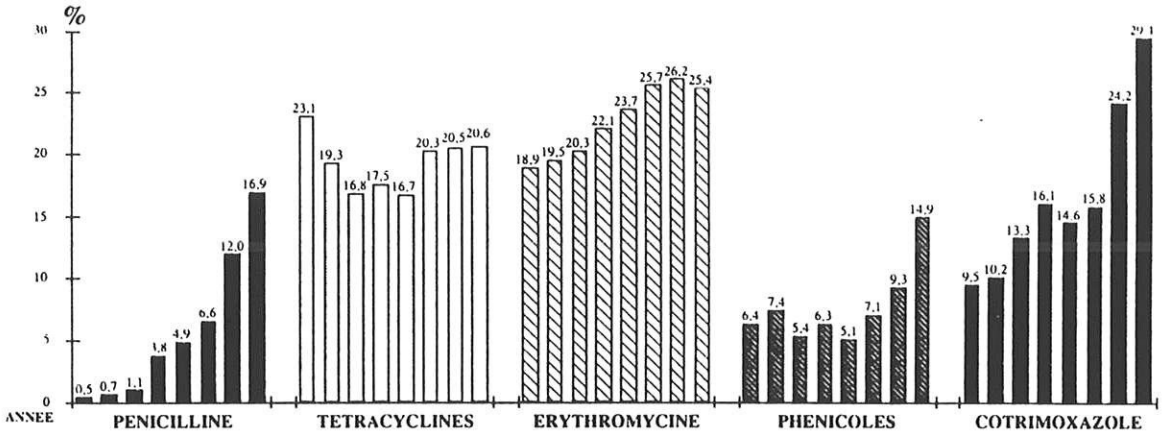
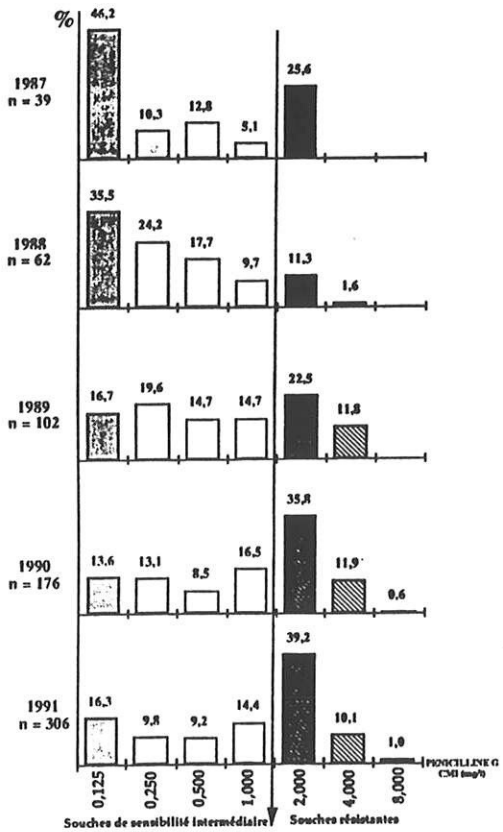


FIGURE 6

CLASSES DE CMI (%) (35)



La distribution géographique des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G révèle de grandes disparités régionales (9). Les taux de résistance les plus élevés sont principalement observés dans les régions à population importante et à grande densité médicale et hospitalière. De plus, la proximité du Languedoc-Roussillon et de la région Provence-Côte d'Azur avec l'ESPAGNE, pourrait expliquer que ces deux régions soient celles où le taux de résistance est le plus élevé. Pour l'Ile de France, le taux de résistance pourrait être, en partie, expliqué par le portage de souches résistantes sélectionnées par les antibiothérapies répétées, phénomène facilité par les crêches.

b - *SOUCHES MULTI-RESISTANTES*

La résistance multiple est définie comme la résistance à au moins trois classes d'antibiotiques. (47)

L'augmentation du pourcentage de souches résistantes, s'accompagne également d'une augmentation du nombre de souches portant plusieurs marqueurs de résistance. En 1991, sur 306 souches de sensibilité diminuée aux bêtalactamines, seules 50 souches (16 %) ne portaient pas d'autres marqueurs de résistance que la pénicilline et 195 (64 %) étaient multi-résistantes (33). Cette multi-résistance liée à la résistance de la pénicilline explique les très grandes variations observées entre les trois populations : souches "péni S", souches "péni R" et ensemble des souches. (Tableau IV)

Bien que la prévalence des pneumocoques multi-résistants isolés de porteurs soit haute (28,2 % de 829 souches en 1983), les infections causées par ces souches sont rares (1,1 % de 1979 à 1982, 2 % de 1983 à 1986) (47).

TABLEAU IV

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES (% SOUCHES DE 1 811 SOUCHES) ANNEE 1991 (35)

	SOUCHES TOTALITE	SOUCHES "PENI. S"	SOUCHES "PENI. I + R"
Pénicilline*	16,9	0	100
Phénicolés**	14,9	4,6	48,4
Tétracyclines**	20,6	15,7	38,2
Erythromycine **	25,4	18,9	53,6
Streptogramines**	0	0	0
Cotrimoxazole**	29,4	14,9	72,8

* Résistance déduite de la CMI de la pénicilline G en gélose

** Antibiogramme par diffusion en gélose

H - RESISTANCE ET PATHOLOGIE

1 - OTITES MOYENNES A *S. PNEUMONIAE*

Le pourcentage de souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline G isolées d'otite aiguë est en très forte augmentation (6 % en 1987, 25,3 % en 1991) en FRANCE (33).

Dans certains pays tels que la HONGRIE et l'ESPAGNE, ce pourcentage est beaucoup plus élevé, atteignant 60 à 70 % des souches (55).

Les OMA à PRP apparaissent particulièrement fréquentes avant l'âge de 18 mois. Dans une étude réalisée en 1991-1992 (25), le taux de PRP atteint 37 % des souches de *S. pneumoniae* isolées lors des OMA chez les enfants de 6 à 36 mois. La vie en collectivité (crèche, nourrice) est un facteur de risque classique d'OMA et paraît jouer un rôle dans l'acquisition de souches résistantes. De même l'association entre les OMA répétitives et les PRP a été démontrée et cette situation est liée au traitement antibiotique systématique de toute OMA afin de prévenir d'éventuelles complications (2, 46).

Concernant les antibiotiques autres que les bêtalactamines, en 1991, près de 30 % des souches sont résistantes aux tétracyclines, près de 40 % à l'érythromycine et 35 % au cotrimoxazole (33). (Tableau V).

TABLEAU V

EVOLUTION DE LA RESISTANCE DE S. PNEUMONIAE ISOLE DE PUS D'OMA SUR 1 036 SOUCHES DE 1987 A 1991 (33)

	1987	1988	1989	1990	1991
Pénicilline G	6,0	10,2	12,9	22,3	25,3
Tétracyclines	26,2	19,4	26,5	28,8	29,3
Erythromycine	35,3	43,3	43,5	44,3	38,3
Cotrimoxazole	15,1	15,3	22,6	32,2	35,0

TABLEAU VI

RESISTANCE DES SOUCHES ISOLEES D'HEMOCULTURE AU COURS DES PNEUMONIES (35)

	1987	1988	1989	1990	1991
Pénicilline G	2	4	2	3	7
Tétracyclines	25	16	20	13	15
Erythromycine	18	17	18	18	15
Cotrimoxazole	16	16	20	10	17

2 - PNEUMONIES

Une enquête multicentrique (51) a été réalisée entre le 1er novembre 1991 et le 1er juillet 1992 par 30 services de pneumologie français. Sur un collectif de 210 malades hospitalisés présentant une pneumonie à pneumocoque, l'incidence des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline a été estimée à 9 %. 69 % des patients avaient une hémoculture positive. La proportion des souches de haut niveau de résistance était de 55 %, 59 % des souches appartenaient au sérotype 23 et 18 % au sérotype 9.

Les données fournies par le Centre National de Référence (35) à propos de 766 souches isolées par hémoculture dans les pneumonies de 1987 à 1991 ont permis l'étude de la sensibilité de *S. pneumoniae* aux antibiotiques. Par rapport à leur fréquence de résistance aux tétracyclines et aux macrolides, les souches isolées par hémoculture de pneumonies sont rarement de sensibilité diminuée à la pénicilline, au nombre de 27 sur 766. (Tableau VI).

3 - MENINGITES

Dans l'ensemble des 622 souches isolées du LCR entre 1987 et 1992, et adressées au Centre de Référence par 43 hôpitaux (28), 68 souches (11 %) étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline G. 75 % des souches résistantes appartiennent aux sérogroupes 23, 9 et 14. 43 % des souches étaient résistantes (CMI de la pénicilline G supérieure à 1 mg/l), 52 % étaient multi-résistantes. L'incidence des PRP dans le LCR est nettement supérieure en HONGRIE en 1988-89 avec 50 % de PRP isolés du LCR et en ESPAGNE de 1979 à 1989 avec 30% chez l'adulte et 49 % chez l'enfant.

La fréquence d'isolement de PRP également résistants à d'autres antibiotiques est élevée : 34 % pour tétracyclines, 35 % pour le chloramphénicol, 41 % pour l'érythromycine et 63 % pour le cotrimoxazole.

III - TRAITEMENT

A - ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES

1 - ACTIVITE COMPAREE DES DIFFERENTES BETALACTAMINES (22, 54) -(Tableau VII)

Le mécanisme de résistance aux bêtalactamines dû à des modifications des protéines cibles de la membrane cytoplasmique de *S. pneumoniae* (PLP), fait acquérir à la souche porteuse de ces modifications un comportement anormal vis à vis de chacun des représentants de cette famille : les CMI seront plus ou moins élevées suivant les molécules (30). Ces différences d'activité, exprimées par les CMI 50 et les CMI 90 seront supérieures ou inférieures à l'activité de la pénicilline G. (Tableau VIII).

a - *GROUPE DES BETALACTAMINES PLUS ACTIVES QUE LA PENICILLINE G*

Il s'agit de : imipénème, amoxicilline, céfotaxime, et ceftriaxone.

Les CMI de ces 4 antibiotiques sont quatre à huit fois plus faibles que celle de la pénicilline G.

Ces antibiotiques peuvent être utilisés pour traiter toutes les infections à PRP.

b - *GROUPE DES BETALACTAMINES D'ACTIVITE IDENTIQUE OU LEGEREMENT PLUS FAIBLE QUE CELLE DE LA PENICILLINE G*

On retrouve : ampicilline, cefpodoxime proxétil, céfuroxime axétil, pipéracilline, céfamandole, céfoperazone, céfalotine.

TABLEAU VII

ACTIVITE COMPAREE DES BETALACTAMINES SUR *S. PNEUMONIAE*

(CMI DE LA PENICILLINE G : 0,125 - 8 mg/l) - (22, 30, 54)

ACTIVITE CMI 50 ET CMI 90		
BETALACTAMINES PLUS ACTIVES	**PENICILLINE G**	**BETALACTAMINES MOINS ACTIVES**
IMIPENEME AMOXICILLINE CEFOTAXIME CEFTRIAXONE	AMPICILLINE CEFPODOXIME CEFUROXIME CEFOPERAZONE CEFALOTINE PIPERACILLINE CEFAMANDOLE	CEFIXIME OXACILLINE CEFACLOR CEFOTETAN LATAMOXEF CEFONICID CEFOXITINE CEFTAZIDIME

TABLEAU VIII

RESEAU NATIONAL DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS PNEUMOCOCCIQUES (32)

ETUDE COMPARATIVE DE LA SENSIBILITE AUX BETALACTAMINES DE 75 PRP ISOLES EN 1988

	CMI extrêmes	CMI.50	CMI.90	CMI.m.g *
IPM	0,008 - 0,500	0.032	0.25	0.039
AMX	0,016 - 2	0.064	2	0.133
CTX	0,016 - 1	0.125	1	0.158
CRO	0,016 - 1	0.125	1	0.164
P	0,125 - 2	0.25	2	0.34
PIP	0,064 - 4	0.5	4	0.509
CXM	0,032 - 8	0.5	8	0.59
CFP	0,125 - 4	0.5	2	0.659
OX	0,500 - 16	2	16	2.71
CFM	0,250 - 32	2	32	3.14
CEC	0,250 - 128	1	64	3.17
CTT	2 - 256	16	128	17.54

IPM : imipenem ; AMX : amoxicilline ; CTX : céfotaxime ; CRO : ceftriaxone ; P : pénicilline ; PIP : piperacilline
CXM : céfuroxime ; CFP : céfopérazone ; OX : oxacilline ; CFM : céfixime ; CEC : céfaclor ; CTT : céfotétan

Ces antibiotiques peuvent être utilisés dans le traitement des infections non méningées à pneumocoque de sensibilité intermédiaire à la pénicilline. Ils sont à éviter dans les zones où la prévalence des PRP est élevée.

c - *GROUPE DES BETALACTAMINES MOINS ACTIVES QUE LA PENICILLINE G*

Ce sont toutes les autres céphalosporines injectables de 1ère et 2ème génération et les céphalosporines orales quelle que soit leur génération à l'exception du cefpodoxime proxetil et du céfuroxime axétil. (Tableau IX)

Toutefois ce classement ne doit pas être considéré comme définitif à la lumière d'un phénomène observé récemment qui risque de mettre en cause la place des céphalosporines de 3ème génération dans le traitement des méningites. Pour la première fois, dans deux régions différentes des USA, Californie et Tenessee, quatre échecs de traitement de méningites à PRP par les céphalosporines de 3ème génération ont été observés ; ils ont été expliqués par des caractères bactériologiques inhabituels des souches (58). Les CMI du céfotaxime et de la ceftriaxone étaient notablement plus élevées que celle de la pénicilline(21, 26).

En FRANCE, en 1992, J.P. HELIAS (42) observait dans un service de pédiatrie, l'échec du traitement d'une méningite à pneumocoque par le céfotaxime et l'amoxicilline à doses élevées.

Dans ces conditions, il n'est donc plus possible actuellement de prédire la valeur de la CMI du céfotaxime et de la ceftriaxone d'après celle de la pénicilline pour une souche donnée. Ceci impose la détermination de la CMI de ces deux molécules pour tout PRP isolé en situation clinique significative.

TABLEAU IX

***S. PNEUMONIAE* AVEC CMI DE LA PENICILLINE G ⩾ 0,125 mg/l**

ACTIVITE COMPAREE DES BETALACTAMINES ORALES (32)

	CMI 50	CMI 90	DOSE	PIC sérique mg/l *	QI ***
PENICILLINE V	0,250	2	1 M/U	4 - 6	2,5
AMOXICILLINE	0,064	2	500 mg 1 g	7 - 10 15 - 17	4 8
CEFACLOR	1	64	250 mg 500 mg	7 13	 < 1
CEFUROXIME AXETIL	0,500	8	250 mg 500 mg	4 - 6 7 - 10	 1
CEFIXIME	2	32	200 mg 400 mg	3 3,5	 < 1
CEFPODOXIME PROXETIL	0,250	2	200 mg	2,4	1,2

* : Table d'antibiothérapie AP. PARIS 1989 et Dictionnaire VIDAL 1990
** : Quotient inhibiteur sérique pour CMI 90

TABLEAU X

RESEAU NATIONAL DE SURVEILLANCE DES INFECTIONS PNEUMOCOCCIQUES

SENSIBILITE DE 75 PRP ISOLES EN 1988 (32)

	CMI EXTREMES	CMI.50	CMI.90
RIFAMPICINE	0,016-0,125	0,064	0,125
TEICOPLANINE	0,032-0,250	0,125	0,250
VANCOMYCINE	0,250-0,500	0,250	0,500
OFLOXACINE	1-4	2	2
TEMAFLOXACINE	0,250-1	0,500	1
SPARFLOXACINE	0,064-1	0,250	0,500

2 - MOLECULES ACTIVES QUEL QUE SOIT LE NIVEAU DE SENSIBLITE

D'autres antibiotiques (rifampicine, glycopeptides, fluoroquinolones) utilisables pour traiter des infections pneumococciques révèlent une activité sur les PRP comparable à celle qu'ils ont sur les pneumocoques sensibles aux bêtalactamines. (Tableau X).

Des nouvelles quinolones, avec une activité croissante sur *S. pneumoniae*, sont actuellement à l'étude : témafloxacine, tosufloxacine.

Les synergistines actives in-vitro sur la quasi totalité des souches de *S. pneumoniae* pourraient également représenter une alternative intéressante, mais une confirmation clinique est nécessaire (32).

Toutes les souches de *S. pneumoniae* sont actuellement sensibles à la vancomycine qui apparaît comme l'antibiotique le plus bactéricide (4). Cependant des échecs dans le traitement des méningites avec des souches de *S. pneumoniae* de haute résistance à la pénicilline ont été rapportés (70). Ces échecs ont été expliqués par la difficulté à maintenir une concentration efficace de vancomycine dans le LCR sans recourir à un strict "monitoring". Dans la plupart des cas, des doses standards de vancomycine, 7,5 mg/kg toutes les 6 heures, permettent d'atteindre une concentration efficace de l'antibiotique dans le LCR.

La rifampicine est également un antibiotique intéressant, ses CMI sont peu élevées ; toutefois, elle ne devra pas être utilisée en monothérapie en raison du risque important d'émergence de mutants résistants (45).

L'association céfotaxime-fosfomycine est synergique et bactéricide (4, 5) sur des souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux bêtalactamines. Ces propriétés jointes à la bonne diffusion tissulaire de ces molécules confèrent à cette association un intérêt potentiel dans le traitement d'infections graves telles que méningites, pneumopathies, septicémies.

B - INDICATIONS THERAPEUTIQUES EN FONCTION DES PATHOLOGIES

1 - PNEUMONIES

Le pourcentage de résistance est faible, de l'ordre de 5 % ; en effet, les souches sont le plus souvent virulentes et ne seront des souches de portage que chez les sujets à risque (63). Cette faible incidence ne justifie pas de changer le schéma thérapeutique probabiliste chez l'hôte normal. Aussi, en situation empirique et extra-hospitalière, au cours d'une pneumonie communautaire chez un adulte sain sans signe de gravité, le traitement de référence par l'amoxicilline, 1 gramme trois fois par jour, demeure acceptable.(53).

Dès lors que l'on suspecte une souche de sensibilité diminuée à la pénicilline (antécédents de pneumonie dans l'année, traitement par bêtalactamines dans les derniers 6 mois, état critique initial), il est prudent d'hospitaliser le malade pour des prélèvements protégés. La détermination de la CMI de la pénicilline G orientera alors le traitement. (53).

Si la CMI est inférieure à 2 mg/l, le traitement par pénicilline G (300 000 UI/kg/j) ou amoxicilline (150 mg/kg/j) peut être maintenu.

Si la CMI est supérieure ou égale à 2 mg/l, il est préférable de recourir à des antibiotiques plus actifs que la pénicilline tels que cefotaxime (1 à 2 g x 4 /j), ceftriaxone (2 à 4 g /j), imipénème (2 à 4 g/j), vancomycine (500 mg x 4 /j).

Toutefois, l'incidence des décès n'est pas significativement plus élevée chez les patients infectés par une souche de sensibilité diminuée (51).

2 - MENINGITES

Autrefois, le chloramphénicol était l'alternative thérapeutique à la pénicilline G dans le traitement des méningites à *S. pneumoniae*. Actuellement dans les pays à forte incidence de PRP, ceux ci portent avec une grande fréquence la résistance au chloramphénicol (37 %), ce qui en proscrit l'usage en première intention avant le résultat de l'antibiogramme (36).

La vancomycine s'il n'est pas l'antibiotique de choix pour traiter une méningite, le devient avec une souche de haut niveau de résistance à la pénicilline (28), même si des échecs ont été rapportés (70). Son utilisation par injection intrathécale ou intraventriculaire, ou son association à la rifampicine sont des alternatives raisonnables pour traiter ces échecs.

L'imipénème s'est également révélé actif contre *S. pneumoniae* avec CMI de la pénicilline G > 2 mg/l, mais son usage reste limité par la survenue de convulsions chez les enfants porteurs de méningites.

Des souches de résistance intermédiaire ont répondu à de hautes doses de pénicilline G (500 000 U/kg/24 h) mais de nombreux échecs ont été observés (73). Aussi le céfotaxime et la ceftriaxone sont les antibiotiques de choix des méningites à pneumocoque de sensibilité intermédiaire, et ces deux molécules sont utilisées comme traitement empirique des méningites en attendant l'identification du germe et les résultats de la sensibilité in vitro, même si des échecs thérapeutiques ont été observés (21, 26, 42). Si la CMI de ces deux molécules est $\geqslant$ 1 mg/l, le traitement par un de ces agents risque de conduire à l'échec et une autre thérapeutique devra être trouvée (28). Eventuellement, l'association céfotaxime-fosfomycine pourra alors être envisagée.

Par ailleurs, en raison de la fréquence accentuée des méningites à *Listéria monocytogène* aux âges extrêmes de la vie et de l'inactivité des céphalosporines sur ce germe, une bithérapie associant céphalosporine de 3ème génération et amoxicilline paraît nécessaire pour ces tranches d'âges (28).

Quelque soit le niveau de sensibilité à la pénicilline de *S. pneumoniae*, le taux de mortalité dans les méningites est élevé.

3 - BACTERIEMIES

La plupart des patients atteints de bactériémie à *S. pneumoniae* de sensibilité intermédiaire, qui n'ont pas d'autre tare, vont répondre de façon satisfaisante à de fortes doses de pénicilline G (150 à 250 000 U/kg/24 h). Pour les patients porteurs de tares, un traitement par céfotaxime, céftriaxone, imipénème ou vancomycine est recommandé. Si la CMI de la pénicilline G est $\geq$ 4 mg/l, le traitement par vancomycine semble préférable, éventuellement associé à la rifampicine, si la souche est sensible. L'association céfotaxime-fosfomycine est également utilisable dans les bactériémies à PRP (5).

L'issue souvent fatale des bactériémies à PRP n'est pas simplement le fait de l'acquisition de résistance de *S. pneumoniae* mais est souvent associée à la sévérité des tares associées.

4 - O.M.A.

Le problème posé par les OMA à PRP est probablement sous estimé à cause de la faible fréquence des prélèvements de l'oreille, relançant l'intérêt de la paracentèse avec prélèvement bactériologique (15). Le risque d'OMA à PRP est important surtout chez les nourrissons avant 18 mois.

Quatre antibiotiques demeurent constamment actifs in vitro quelque soit le niveau de sensibilité à la pénicilline G. Ce sont la pristinamycine, la rifampicine, la vancomycine et la témafloxacine. La pristinamycine dans une indication d'OMA à PRP est une alternative thérapeutique qui reste à évaluer. la rifampicine en monothérapie est peu envisageable. Les infections ORL à PRP sont traitées le plus souvent en ambulatoire et ne nécessitent que des traitements oraux.

Actuellement, aucune famille d'antibiotique administrable par voie orale ne peut prétendre se substituer aux bêtalactamines. Dans cette famille, c'est l'amoxicilline qui garde les meilleurs index inhibiteurs sériques.

En dehors de la découverte de nouvelles molécules actives sur les PRP, la perspective thérapeutique repose sur la mise au point d'un vaccin anti-pneumococcique conjugué à une protéine le rendant efficace avant l'âge de deux ans (15).

C - PREVENTION DES INFECTIONS A PRP

1 - ELARGISSEMENT DE LA POLITIQUE DE VACCINATION

De nouvelles stratégies doivent se développer. Peut être que tous les individus de plus de 50 ans devraient être vaccinés, de même les individus à risque d'infection par le VIH. Le vaccin devrait être administré 10 à 14 jours avant une splénectomie à cause de l'importance de la rate dans le processus antigénique.

Chez l'enfant avant 2 ans et l'immunodéficient, il serait souhaitable de pouvoir disposer rapidement d'un vaccin conjugué polysaccharide-protéine, seul capable de les immuniser (36).

2 - ISOLEMENT DES PORTEURS DE SOUCHES DE PRP

L'isolement peut être indiqué au cours d'épidémie hospitalière ou dans les petites communautés (crêches) dans les régions où l'incidence des souches résistantes est faible (47).

Par ailleurs, il faut diversifier l'antibiothérapie et éviter les traitements itératifs par bêtalactamines en particulier chez le bronchitique chronique, le bronchectasique et chez l'enfant à l'occasion des rhinites saisonnières. Il existe en effet une corrélation incontestable entre la consommation des antibiotiques et le développement des résistances dans un pays. (3, 46, 52, 63).

3 - CHIMIOPROPHYLAXIE DES SUJETS A RISQUE

Elle est nécessaire chez les sujets à haut risque de sepsis à *S. pneumoniae* : splénectomisé, drépanocytaire, immunodéficient, pathologie hématologique maligne. La rifampicine n'apparaît pas être une alternative raisonnable à la pénicilline compte tenu de la sélection rapide de mutants résistants. Le risque est identique avec les céphalosporines orales qui ont, en outre, une biodisponibilité médiocre. La sensibilité constatée in-vitro vis à vis des synergistines mérite d'être confirmée cliniquement. Tenter de dépasser une concentration "critique" de pénicilline en majorant et en fractionnant la dose administrée à titre prophylactique peut se défendre (56).

4 - TRAITEMENT "CONSERVATEUR" DE LA RATE

Quand il est possible, il doit toujours être tenté.

5 - ERADICATION DES PORTEURS

Le plus grand travail sur l'éradication des porteurs a été mené en AFRIQUE DU SUD devant l'émergence de souches multi-résistantes (47). Le traitement était basé sur la sensibilité des souches portées. Tous les patients ont été traités pendant 7 jours et le succès thérapeutique était basé sur la négativité de 3 prélèvements nasopharyngés une semaine après l'arrêt du traitement. L'association d'un traitement oral par érythromycine et rifampicine a permis l'éradication du portage chez 94 % de sujets. Ces mesures d'éradication ont vu diminuer le nombre d'infections à PRP durant une année de suivi. Bien que le suivi n'ait pas été effectué pour tous les patients traités, des cultures répétées après 6 mois dans un seul hôpital ont montré la persistance de la souche résistante de *S. pneumoniae*.

De même, au cours d'une étude américaine (64) dans une crêche recevant 250 enfants, 52 enfants porteurs de PRP ont été traités pendant une semaine par l'érythromycine et la rifampicine. Quatre

semaines après l'arrêt du traitement, 98 % des enfants n'étaient plus porteurs de PRP. Cependant, 16 semaines après, plus d'un tiers des enfants traités était à nouveau colonisé par la souche résistante.

Aucune méthode ne s'est révélée efficace pour éliminer le portage nasopharyngé de *S. pneumoniae*. Aussi, il n'y a actuellement aucune raison évidente pour traiter les porteurs dans des situations de résistance endémique et le bénéfice d'éradication des porteurs dans des situations d'épidémie reste à prouver (47).

DEUXIEME PARTIE:

SENSIBILITE A LA PENICILLINE G DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* AU C.H.R.U. DE LIMOGES

I - MATERIEL ET METHODES

A - SOUCHES BACTERIENNES

Du 1er janvier 1992 au 31 juillet 1993, date à laquelle nous avons arrêté notre étude, nous avons étudié la sensibilité à la pénicilline G de 232 souches de *S. pneumoniae* : souches invasives (hémoculture, LCR, liquide pleural) et non invasives.

B - SEROTYPIE

Le sérotypage ou sérogroupage est effectué par agglutination de particules de latex sensibilisées. Les réactifs sont fournis par le Centre National de Référence des pneumocoques (Docteur GESLIN - Créteil), ils sont préparés dans leur laboratoire avec les immuns sérums du Statens Séruminstut de Copenhague. A Limoges, seules les souches invasives font l'objet d'une détermination de leur sérotype.

C - ANTIBIOGRAMME

Il est réalisé avec la technique des disques par diffusion en milieu gélosé pour les antibiotiques suivants : tétracyclines (T), érythromycine (E), cotrimoxazole (SXT). L'étude de la sensiblité aux phénicolés (C) n'est plus faite systématiquement en raison de leur moindre utilisation.

D - DETECTION DES SOUCHES DE SENSIBILITE DIMINUEE AUX BETALACTAMINES

La détection des souches de sensibilité diminuée se fait par mesure de la diminution du diamètre d'inhibition autour d'un disque d'oxacilline chargé à 1 µg. Elle est confirmée par l'utilisation d'une technique rapide de mesure de la CMI : le test E. Il s'agit d'une technique de détermination de la CMI basée sur l'utilisation

de bandelettes imprégnées d'un gradient de concentration de l'antibiotique à tester. Elle nécessite 18 heures d'incubation.

Les souches avec CMI de la pénicilline G $\geqslant$ 0,5 mg/l sont adressées au Centre National de Référence des pneumocoques où elles font l'objet d'une vérification diagnostique, d'une détermination de leur sérotype et de l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques. La CMI de la pénicilline G est déterminée par la technique de dilution de l'antibiotique (0,008 - 256 mg/l) en gélose de Mueller-Hinton additionnée de 5 % de sang de cheval. Le Centre National de Référence des pneumocoques et le GEEP coordonnent le Réseau National de Surveillance des Infections Pneumococciques. Ce réseau mis en place en 1984 à la demande du Ministère de la Santé, regroupe 31 centres hospitaliers dispersés sur le territoire national ; ceux-ci adressent régulièrement leurs souches au Centre de Référence.

E - CLASSEMENT DES SOUCHES

Les souches avec CMI de la pénicilline G $\geqslant$ 0,125 mg/l sont classées selon les critères établis par JACOBS (46). Une souche de *S. pneumoniae* est sensible si la CMI est inférieure à 0,100 mg/l, sensibilité intermédiaire si la CMI est 0,1 $\leqslant$ CMI $\leqslant$ 1 mg/l, résistante si la CMI est supérieure à 1 mg/l.

II - RESULTATS

A - DONNEES BACTERIOLOGIQUES

1 - FREQUENCE D'ISOLEMENT DES PRP

Jusqu'en 1991, aucune souche de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux bêtalactamines n'a été isolée au centre hospitalier et universitaire de LIMOGES. Mais, depuis 1992, de telles souches sont apparues et elles sont en augmentation progressive, passant de 7,7 % en 1992 à 10,5 % pour les sept premiers mois de l'année 1993.

a - *SUIVANT LE SERVICE D'HOSPITALISATION*

En 1993, la plupart des souches de *S. pneumoniae* ont été isolées dans les services de médecine adulte (29 %) et de pédiatrie (28 %). Les services de pédiatrie et de chirurgie présentent les taux de résistance à la pénicilline G les plus élevés, avec des taux respectifs de 12 % à 19 %. (Tableau XI)

b - *SUIVANT LA NATURE DU PRELEVEMENT*

La figure 7 et le tableau XII montrent la répartition de l'origine des prélèvements de *S. pneumoniae* en 1992-1993. Les souches issues d'hémocultures ont un taux de résistance plus élevé que celles issues de l'oreille moyenne, respectivement 13 % et 10 %. Dans l'échantillon des 232 souches, le pourcentage des souches de sensibilité diminuée aux bêtalactamines est plus important dans l'ensemble des souches invasives (14 %) que dans l'ensemble des souches non invasives (7 %). (Tableau XIII).

De façon globale, toutes origines confondues, 9 % des souches de *S. pneumoniae* isolées en 1992-1993 ont une sensibilité diminuée à la pénicilline G.

TABLEAU XI

DISTRIBUTION DES SOUCHES DE SENSIBILITE DIMINUEE A LA PENCILLINE G

SELON LES SERVICES D'ORIGINE DU 01.01 au 31.07.1993

	EFFECTIF (N = 89)	SENSIBILITE ANORMALE (N = 9)	%
PEDIATRIE	26	3	33 %
MEDECINE	25	2	22 %
CHIRURGIE	16	3	33 %
CONSULTATION EXTERNE	7	1	11 %
REANIMATION MEDICALE	6	0	0 %
NON PRECISE	9	0	0 %

TABLEAU XII

DISTRIBUTION DES SOUCHES DE SENSIBILITE DIMINUEE A LA PENICILLINE G SELON LA NATURE DU PRELVEMENT

	EFFECTIF (N = 232)	SENSIBILITE ANORMALE (N = 21)	%
HEMOCULTURE / LCR	64	8	13 %
PLEVRE	1	1	100 %
BRONCHO-PULM.	108	6	6 %
OREILLE	21	2	10 %
OEIL	10	1	10 %
RHINOPHARYNX	25	1	4 %
SINUS	1	1	100 %
DIVERS	2	1	50 %

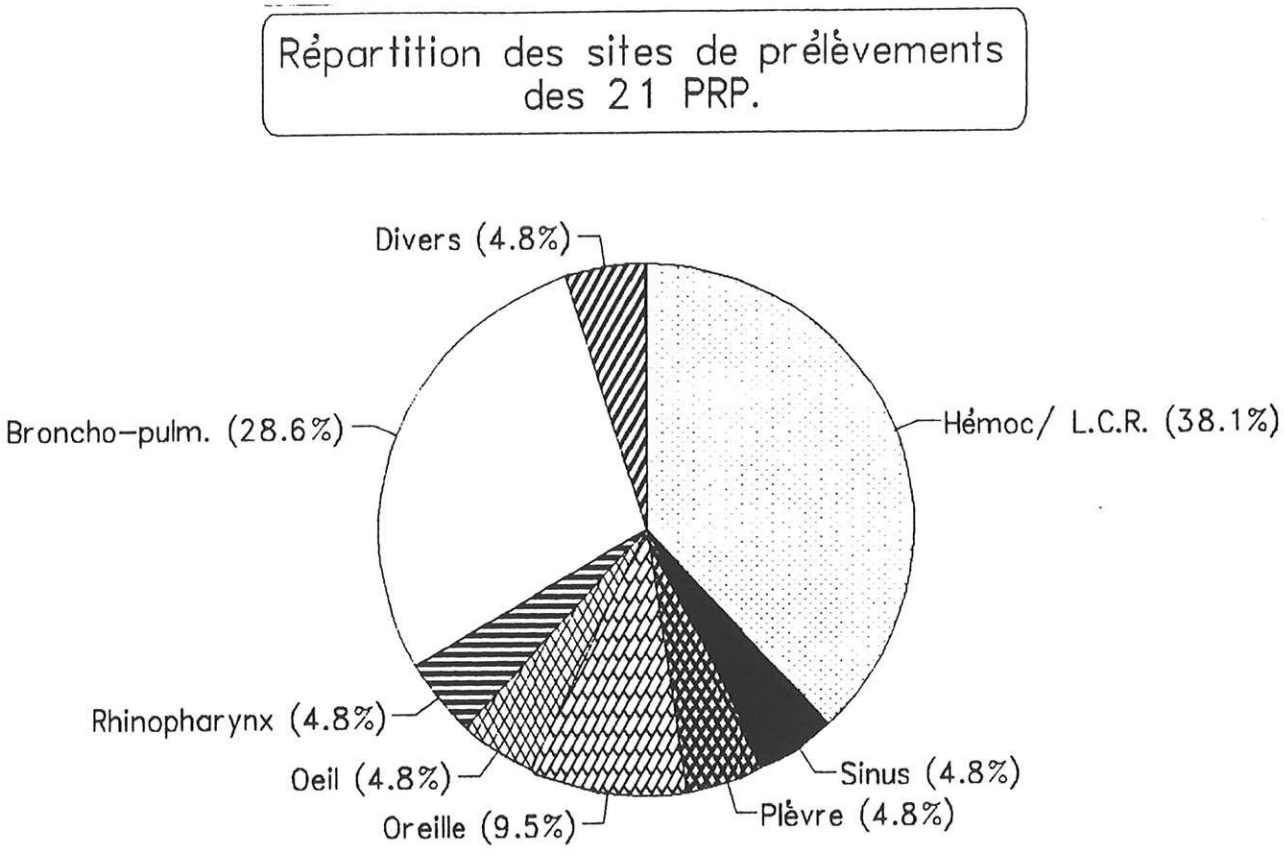
TABLEAU XIII

DISTRIBUTION DES SOUCHES DE SENSIBILITE DIMINUEE A LA PENICILLINE G SELON LA NATURE INVASIVE OU NON DE LA SOUCHE

	EFFECTIF (N = 232)	SENSIBILITE ANORMALE (N = 21)	%
SOUCHES INVASIVES*	65	9	14 %
SOUCHES NON INVASIVES	167	12	7 %
SOUCHES INVASIVES + NON INVASIVES	232	21	9 %

* : Souches issues d'hémocultures / LCR, plèvre ou de sites normalement stériles

FIGURE 7


Répartition des sites de prélèvements des 21 PRP.
Divers (4.8%)
Broncho-pulm. (28.6%)
Hémoc/ L.C.R. (38.1%)
Rhinopharynx (4.8%)
Oeil (4.8%)
Oreille (9.5%)
Sinus (4.8%)
Plèvre (4.8%)

2 - SEROTYPES DES PRP

La répartition des sérotypes ou sérogroupes parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêtalactamines est très sélective. Les 21 souches de sensibilité diminuée appartiennent à 5 sérotypes : 23, 6, 14, 9, 15. Le sérogroupe 23 rassemble à lui seul 52 % de ces souches (Figure 8) ; il augmente de fréquence régulièrement passant de 40 % en 1992 à 64 % de l'ensemble des souches en 1993. En revanche, sur l'ensemble des souches invasives (N = 65 en 1993), le sérogroupe 23 ne représente que 6 % des souches, le sérotype 14 est plus fréquent dans ce groupe (11 %). (Tableau XIV et figure 9)

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans la distribution des sérotypes des PRP entre adultes de plus de 15 ans et enfants. (Figure 10)

3 - NIVEAU DE LA RESISTANCE A LA PENICILLINE G

Les CMI de la pénicilline G s'échelonnent de 0,125 à 4 mg/l. Les souches résistantes (CMI > 1 mg/l) représentent 53 % de l'ensemble des souches (Figure 11). La classe de CMI 2 mg/l est la plus fréquente (38 %). Les souches résistantes (CMI > 1 mg/l) apparaissent en novembre 1992 et augmentent de 27 % en 1992 à 80 % en 1993. (Figures 12 et 13).

Le sérotype 23 est en relation étroite avec le niveau de la CMI de la pénicilline G, 64 % des souches de CMI > 1 mg/l appartiennent à ce sérotype.

4 - MULTI-RESISTANCE

Les 21 PRP sont tous résistants à une ou plusieurs autres familles d'antibiotiques (Tableau XV). Pour 24 % des souches, la résistance aux bêtalactamines est associée à la résistance à l'un des antibiotiques suivants : tétracycline (T), érythromycine (E), cotrimoxazole (SXT).

FIGURE 8

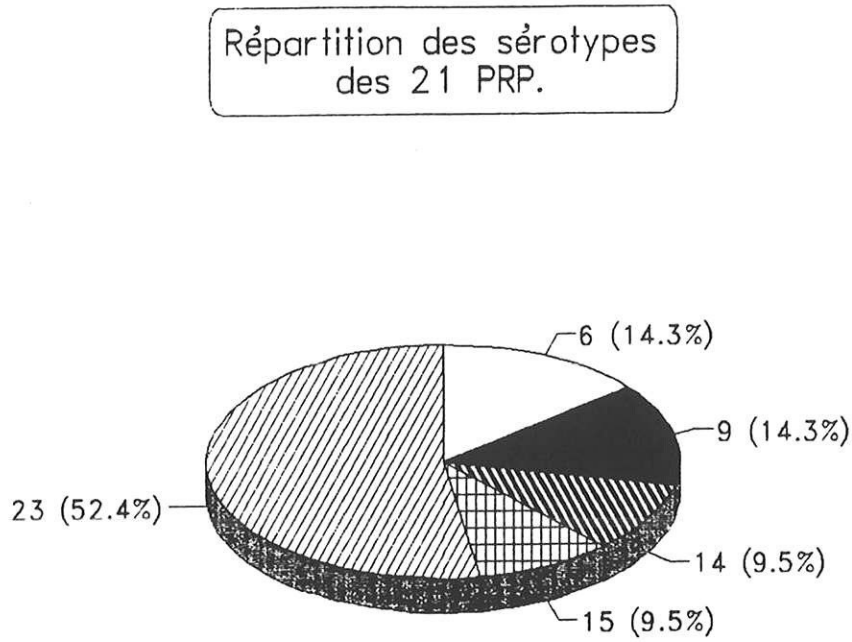


TABLEAU XIV

DISTRIBUTION DES SEROTYPES DES SOUCHES INVASIVES *

SEROTYPE	EFFECTIF (N = 65)	%
1	3	5 %
3	6	9%
4	4	6 %
5	6	9 %
6	6	9 %
7	3	5 %
9	5	8 %
12	2	3 %
14	7	11 %
15	4	6 %
17	3	5 %
19	2	3 %
22	2	3 %
23	4	6 %
Autres	8	12 %

* souches issues d'hémocultures/LCR, plèvre ou de sites normalement stériles

FIGURE 9

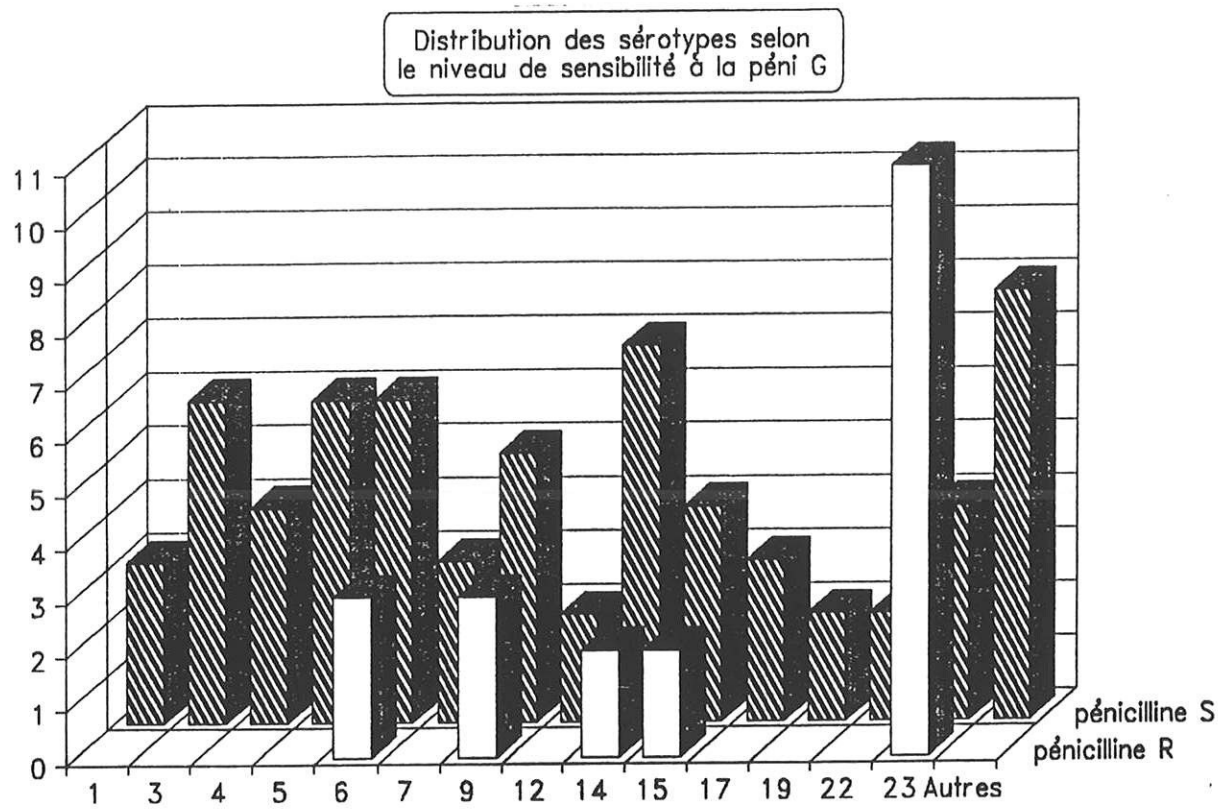


FIGURE 10

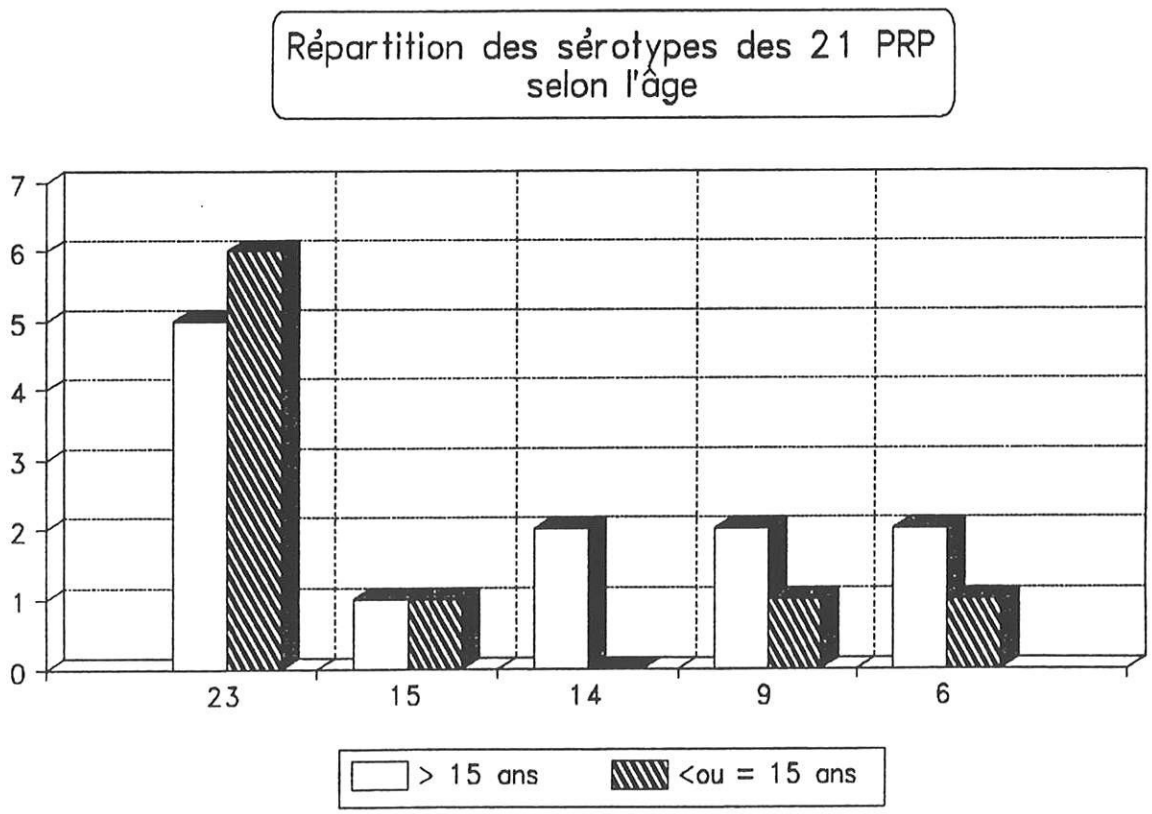


FIGURE 11

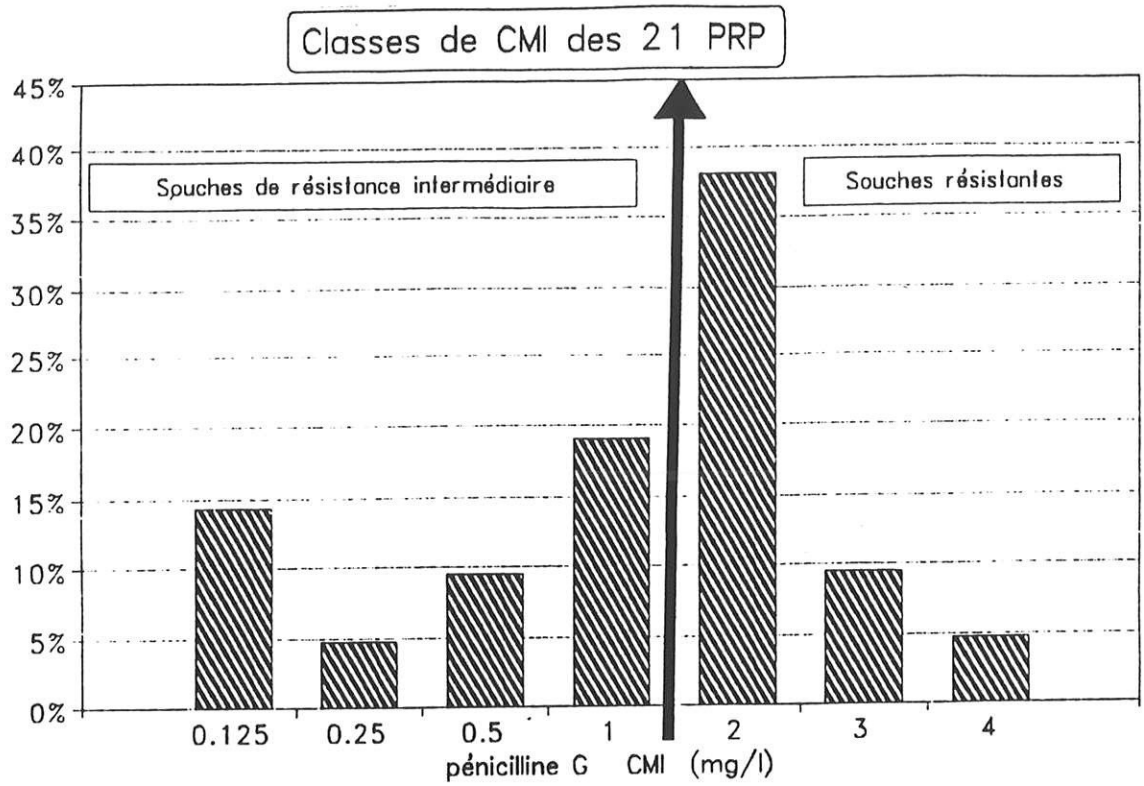


FIGURE 12

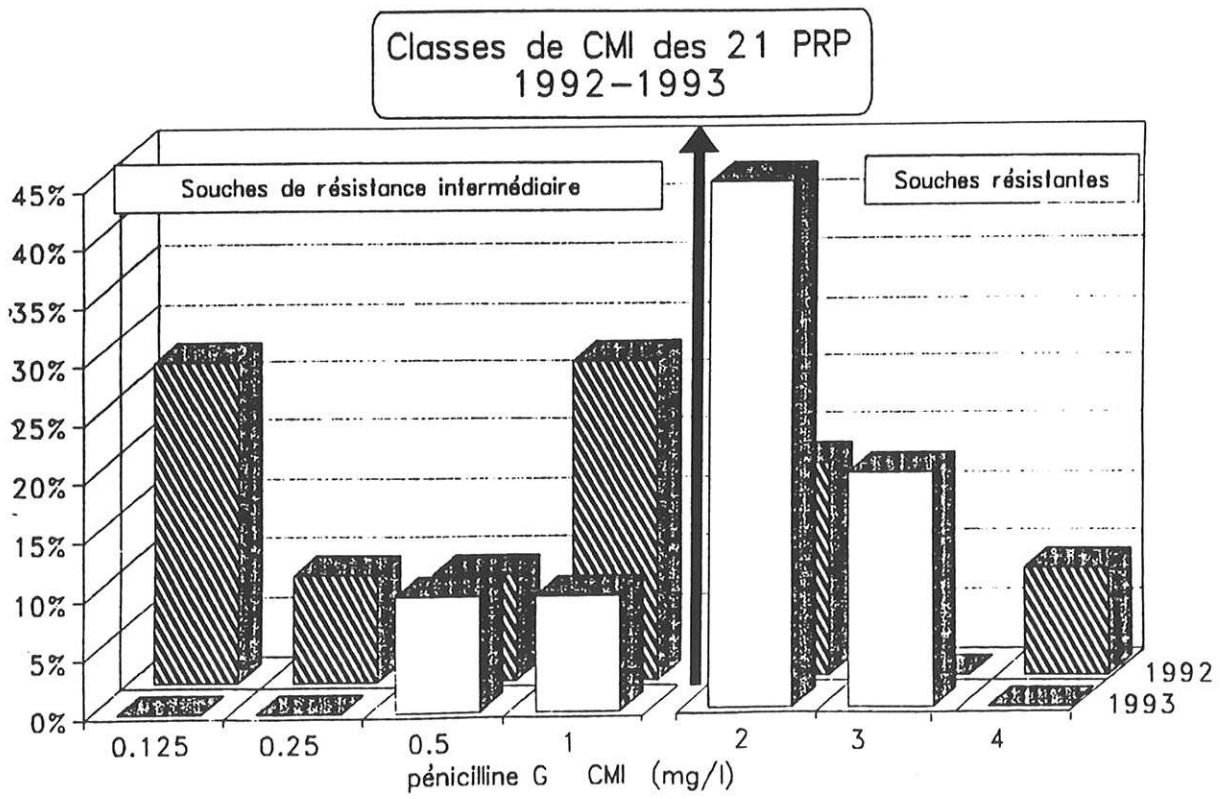
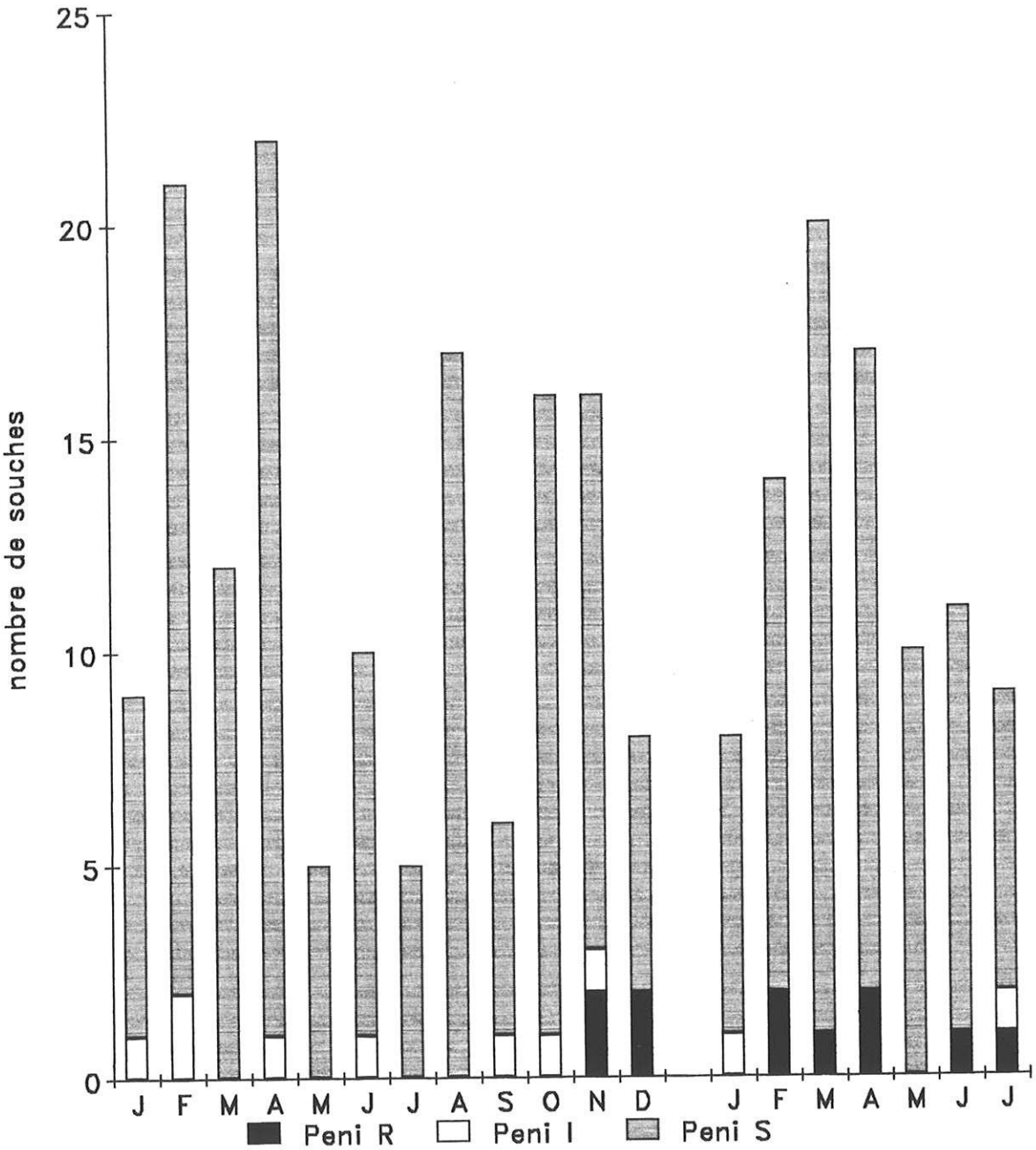


Figure 13 : Evolution de la résistance des Pneumocoques au CHU de Limoges de Janvier 1992 à Juillet 1993



Les PRP multi-résistants, portant la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, représentent 76 % des souches et celles-ci ont pour 62,5 % d'entre elles une CMI de la pénicilline G supérieure à 1 mg/l. Ces souches multi-résistantes sont pour 63 % d'entre elles du sérogroupe 23.

Par ailleurs, toutes les souches sont sensibles à la vancomycine, à la pristinamycine, à la rifampicine et à la fosfomycine (une souche de sensibilité intermédiaire à la rifampicine et une à la fosfomycine).

B- DONNEES CLINIQUES

1 - AGE ET SEXE

Le tableau XVI montre la distribution des souches de PRP isolées en 1993 en fonction de l'âge et du sexe des patients. Nous observons une prédominance masculine, avec 6 hommes pour 3 femmes. Les enfants de 15 ans ou moins présentent plus fréquemment une infection à PRP, 21 % contre 11 % chez les adultes de moins de 60 ans. Parmi nos 21 patients, 7 (33 %) ont moins de 3 ans, un seul (5%) a plus de 70 ans.

2 - PATHOLOGIES A PRP

Dix-sept des 21 patients sont atteints d'affections cliniques vraies: 5 pneumopathies dont 3 avec bactériémie, 2 septicémies primitives, 3 méningites dont une compliquant une sinusite, 3 OMA, 1 sinusite, 1 conjonctivite, 1 péritonite, 1 bartholinite. Les 4 autres patients ont été colonisés à l'hôpital par un PRP et sont devenus des porteurs chroniques. (Figure 14)

TABLEAU XV

PHENOTYPES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES* DES SOUCHES EN FONCTION DE LEUR SENSIBILITE A LA PENICILLINE G

	CMI DE LA PENICILLINE G			
Antibiotiques	**0,1 à 1 mg/l n = 10**	**> 1 mg/l n = 11**		
P	**0**	**0**		
P.T.	**1**	**0**	**5**	**24 %**
P.E.	**2**	**0**		
P.SXT	**1**	**1**		
P.T.E.	**2**	**0**		
P.T.SXT	**1**	**0**	**16**	**76 %**
P.SXT.E	**0**	**1**		
P.SXT.T.E.	**3**	**9**		

* : P = Pénicilline ; T = Tétracycline ; E = Erythromycine ; SXT = Cotrimoxazole

TABLEAU XVI

DISTRIBUTION DES SOUCHES DE SENSIBILITE DIMINUEE A LA PENICILLINE G SELON LES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DU 01.01 AU 31.07.1993

	EFFECTIF (N = 89)	**SENSIBILITE ANORMALE (N = 9)**	**%**
SEXE			
FEMME	**41**	**3**	**7 %**
HOMME	**48**	**6**	**13 %**
AGE			
< 15 ANS	**24**	**5**	**21 %**
15 < AGE < 60	**35**	**4**	**11 %**
> 60 ANS	**30**	**0**	**0%**

3 - ANTECEDENTS

La recherche des antécédents des 21 patients a permis d'identifier certains facteurs susceptibles de prédisposer à une infection à PRP. Le tableau XVII reprend les principaux antécédents et nous donne la fréquence avec laquelle on les retrouve dans notre population. Une hospitalisation dans les trois mois précédents, la prise de bêtalactamines dans les six mois précédents, la vie en collectivité, l'existence d'une néoplasie sont les facteurs de risque les plus fréquents : plus d'un malade sur trois présente au moins un de ces antécédents.

Par ailleurs, un seul des 21 patients avait reçu une vaccination anti-pneumococcique, le sérotype de son PRP (23) était inclus dans le vaccin à 23 valences, comme d'ailleurs tous les sérotypes des autres PRP.

4 - TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Dans le tableau XVIII, nous avons repris les caractéristiques de nos 21 patients, en incluant pour chacun le traitement antibiotique institué.

Seize patients ont guéris : huit avec des doses importantes de CLAMOXYL® (2 g à 12 g), un avec 2 g de CEFTRIAXONE, un avec 3 g de CEFOTAXIME, un avec 800 mg de PEFLACINE®, un avec 15 MU de PENICILLINE G (CMI=0,125 mg/l), un avec de l'OROCEFAL® (CMI=2mg/l) et trois avec des traitements non précisés. Un seul patient atteint de septicémie (pneumocoque CMI=1 mg/l, sérotype 9) est décédé malgré un traitement par IMIPENEME et TARGOCID, mais le décès est survenu sur un tableau initial critique : quatrième rechute de leucémie aiguë myéloblastique.

En ce qui concerne les quatre porteurs, deux ont été traités par des synergistines, un par pénicilline G et un par oxacilline ; ces traitements sont restés inefficaces et les quatre patients étaient toujours colonisés par une souche de PRP à la fin de leur hospitalisation.

FIGURE 14

Répartition des infections à PRP

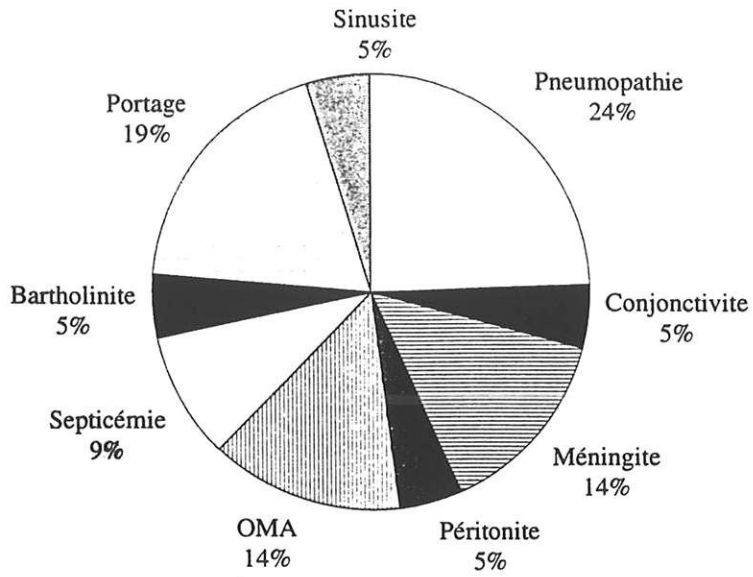


TABLEAU XVII

FACTEURS DE RISQUE D'ACQUISITION D'UNE INFECTION A PRP

	Effectif (N = 21)	%
- sexe M	12	57 %
- âge < 15 ans	9	43 %
souches invasives	9	43 %
souches non invasives	12	57 %
- VIH	2	10 %
- alcoolisme	3	14 %
- néoplasie	8	38 %
- insuffisance respiratoire	1	5 %
- maladie de système	3	14 %
- corticothérapie	2	10 %
- splénectomie	1	5 %
- vie en collectivité	7	33 %
- prise de bêtalactamines	7	33 %
- bêtalactamines en prévention	3	14 %
- pneumopathie dans l'année	3	14 %
- hospitalisation	7	33 %
- acquisition nosocomiale	4	19 %

TABLEAU XVIII

CARACTERISTIQUES DES 21 PATIENTS ATTEINTS D'INFECTION A PRP

AGE/SEXE	TYPE D'INFECTION	TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE			MALADIE SOUS JACENTE	SERO TYPE	CMI DE LA PENI.	VACCINAT. ANTIPNEUM.
		DROGUE	DOSE J	DUREE				
55/M	Bronchite chron. surinfectée	Clamoxyl	6 g	20	néoplasie, alcool	23	4 mg/l	-
52/M	Pneumonie bactériémique	Pénicilline G	15 MU	11	néoplasie,alcool	14	0,125	-
45/F	Pneumonie bactériémique	Clamoxyl Pyostacine	6 g 3 g	?	néoplasie, diabète, corticothérapie	6	2	-
91/F	Pneumopathie	Clamoxyl	3 g	8	diabète	23	1	-
46/H	Pneumopathie	Rocephine	2 g	15	SIDA	14	3	-
17/F	Septicémie	Imipénème	?	?	LAM	9	1	-
69/F	Septicémie	Péflacine Amiklin	800 mg 800 mg	12 10	néoplasie	6	0,125	-
60/H	Méningite	Clamoxyl	12 g	20	corticothérapie	23	1	-
3/F	Méningite	Clamoxyl	2,4 g	7	/	23	0,5	-
1/F	Méningite	Clamoxyl	?	7	VIH positif	23	3	-
1/M	OMA	?	?	?	/	23	1	-
1/F	OMA	Oracefal	375 mg	?	affection virale	23	2	-
1/M	OMA	Clamoxyl	80 mg/kg	12	/	23	2	-
33/F	Bartholinite	?	?	?	/	15	0,5	-
6/F	Péritonite	Claforan	3 g	?	syndrome néphrotique	15	0,25	-
1/H	Conjonctivite	Clamoxyl	1 g	?	/	6	0,125	-
23/H	Sinusite	?	?	?	/	23	2	-
39/H	Portage	Pyostacine	2 g	10	néoplasie, trachéot.	9	2	-
8/M	Portage	Staphylomycine	900 mg	Lg cours	hémopathie maligne	23	2	+
48/H	Portage	Pénicilline G	?	11	diabète, alcool	23	2	-
2/M	Portage	Bristopen Bactrim	?	12	néoplasie	9	2	-

III - DISCUSSION

L'apparition des souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline G est un phénomène récent (1992) au centre hospitalier régional et universitaire de LIMOGES, malgré une recherche active de ces souches avec le disque d'oxacilline, depuis plusieurs années.

Depuis 1992, nous constatons l'augmentation de l'incidence de ces souches (7,7 % en 1992, 10,5 % en 1993), une tendance vers la multiplication des souches hautement résistantes (CMI > 1 mg/l) : 27% en 1992 contre 80 % en 1993. Toutefois l'apparition de ces souches ne semble pas évoluer sur un mode épidémique, nos 21 PRP sont isolés les uns des autres dans le temps (Figure 13). Les sérotypes des PRP (23, 6, 9, 14 et 15) sont répartis de façon très sélective, le sérotype 23F représente à lui seul 52 % des souches. La plupart de nos souches (76 %) associent multi-résistance et résistance à la pénicilline ; le modèle de multi-résistance le plus souvent retrouvé (57 % des souches) est — pénicilline, érythromycine, tétracycline et cotrimoxazole — avec le plus souvent (62,5 % des souches) une CMI de la pénicilline supérieure à 1 mg/l et une appartenance au sérotype 23 (63 % des souches).

Tous ces caractères de résistance sont identiques à ceux retrouvés au cours des enquêtes nationales (9, 27, 33) et internationales (24, 47, 48, 53, 55, 65). Seuls nos résultats sur la distribution des PRP en fonction des sites d'isolement sont discordants avec ceux de la littérature. Dans notre enquête, la proportion des PRP est plus importante au sein des souches invasives (hémoculture, LCR, liquide pleural), alors que dans toutes les autres études, elle est plus importante au sein des isolements non invasifs.

Nous tentons d'expliquer cette discordance par le faible pourcentage de prélèvements ORL fournis au bactériologiste : seulement 10 % des souches issues de l'oreille moyenne sont de sensibilité diminuée, contre 25 % à 30 % au niveau national.

En ce qui concerne les infections à PRP, deux cas cliniques nous paraissent intéressants :

* **Le premier cas** est celui d'un garçon de 8 ans, hospitalisé dans le service de pédiatrie pour une hémopathie maligne. Le 15/10/87, il reçoit une vaccination antipneumococcique avant de subir une splénectomie le 22/10/87. En avril 1990, il fait une septicémie primitive associée à un purpura fulminans et une CIVD. L'hémoculture et le LCR sont positifs avec un *S. pneumoniae* sérotype 9 sensible à la pénicilline. Il est traité par CLAMOXYL® 200mg/kg/jour et AMIKLIN® 15 mg/kg/jour. A J10, devant la persistance de la fièvre, l'antibiothérapie est changée et il reçoit FOSFOCINE® et JOSACINE® + NEBCINE® + BACTRIM® permettant une évolution favorable. En octobre 1990, il bénéficie d'une greffe de moelle semi-compatible pour laquelle il reçoit un traitement immunossuppresseur et des corticoïdes. En décembre 1992, on isole dans ses crachats, un *S. pneumoniae* sérotype 23 de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI= 2 mg/l), sensible à la STAPHYLOMYCINE®. Il reçoit 900 mg/jour de STAPHYLOMYCINE® pendant plusieurs mois. Les différents examens bactériologiques de ces crachats retrouvent régulièrement la présence de ce pneumocoque 23 résistant à la pénicilline.

Dans cette observation, nous constatons que la vaccination n'a pas protégé contre le risque de colonisation par *S. pneumoniae* sérotype 9 et 23, bien que ces 2 sérotypes soient inclus dans le vaccin.

Cette absence de réponse à la vaccination peut être expliquée par le fait qu'elle a été réalisée chez un nourrisson immunodéficient âgé de moins de deux ans, ce qui a certainement limité sa réponse immunitaire. Toutefois, cet exemple pessimiste de protection par la vaccination ne doit pas faire renoncer à une prophylaxie des PRP. Grâce au vaccin conjugué, une protection efficace pourrait être obtenue dès la petite enfance.

* **Le deuxième cas** est celui d'une fillette de un an, VIH positive, qui a présenté au moins deux épisodes de septicémie à *S. pneumoniae* en moins de 6 mois. En février 1993, une hémoculture

permet d'isoler un *S. pneumoniae* de sérotype 19 sensible à la pénicilline ; la guérison est obtenue après 10 jours de ROCEPHINE® IV. En juillet 1993, est isolé à nouveau d'une hémoculture, un *S. pneumoniae* sérotype 23F de sensibilité diminuée à la pénicilline G pour lequel l'enfant reçoit 200 mg/kg/jour de CLAMOXYL® et 15mg/kg/jour d'AMIKLIN® permettant une évolution favorable de la septicémie.

Le passage rapide d'un *S. pneumoniae* de sérotype 19 à un *S. pneumoniae* de sérotype 23 pourrait résulter soit d'une recolonisation par un nouveau sérotype, soit d'un "glissement" du sérotype 19 vers le sérotype 23 au cours d'un transfert horizontal de gènes entre les deux pneumocoques, soit d'un réarrangement intrachromosomique impliquant des gènes de synthèse capsulaire à l'intérieur du pneumocoque de sérotype 19, soit d'un processus mutationnel entraînant la modification de la structure de la capsule polysaccharidique. (14).

Chez ces deux enfants, le terrain immunodéprimé a favorisé la colonisation par *S. pneumoniae*. Ce terrain immunodéprimé est d'ailleurs retrouvé dans plus de 60 % de nos cas, comme le rapporte également le littérature (8, 16, 49, 60). Nous savons que l'immunodéficience favorise la colonisation par *S. pneumoniae*, en revanche, il est moins évident qu'elle puisse intervenir dans l'apparition de pathologies à PRP même si elle semble faciliter le comportement invasif des souches de portage.

L'étude des facteurs susceptibles d'intervenir dans l'apparition de pathologies à PRP nous a permis de retrouver, comme dans la littérature (9, 24, 47) une hospitalisation dans les 3 mois précédents dans un cas sur trois, la prise de bêtalactamines dans les 6 derniers mois dans un cas sur trois. Il est à noter qu'un patient sur deux présentant une souche multi-résistante avait reçu des bêtalactamines dans les derniers 6 mois et que 3 des 4 porteurs chroniques de PRP avaient également reçu des bêtalactamines dans les 6 mois précédents.

Toutefois, pour étudier correctement ces facteurs de risque, il serait souhaitable de réaliser une enquête "cas-témoin". Ce type d'enquête, en appariant des sujets suivant l'âge et le sexe, pourrait permettre de déterminer statistiquement des facteurs de risque d'acquisition d'une infection à PRP, permettant de mieux cibler la population à risque, afin d'assurer un traitement et/ou une prophylaxie corrects.

Dans l'état actuel de l'épidémiologie des *S. pneumoniae* multi-résistants, il semble inopportun de traiter de manière empirique une infection à *S. pneumoniae*. Aussi, tout doit être mis en oeuvre pour isoler le germe et étudier sa sensibilité aux antibiotiques afin de confirmer le choix thérapeutique initial, d'adapter sa posologie ou de lui substituer un traitement adapté.

CONCLUSION

Sur une période de 19 mois, nous avons isolé de 232 souches de *S. pneumoniae*, 21 PRP qui sont apparus de haute résistance à la pénicilline (CMI > 1 mg/l) à partir de novembre 1992. Ces PRP sont retrouvés chez les adultes comme chez les enfants et ont un comportement invasif ou non invasif. L'apparition des PRP ne s'est pas faite sur un mode épidémique puisque nous avons répertorié principalement des cas isolés avec une incidence croissante en 1993. La progression rapide de cette résistance, la multiplication des souches multi-résistantes et de haut niveau de résistance pourraient poser à court terme un problème de santé publique inquiétant. Sans remettre en cause fondamentalement le traitement des infections à *S. pneumoniae*, il convient cependant d'être très vigilant quant au traitement et en particulier chez les jeunes enfants où les multiples cures d'antibiotiques et la promiscuité favorisent la production et la dissémination des PRP.

Pour une surveillance efficace, il est indispensable de pratiquer des prélèvements aussi souvent que nécessaire pour isoler le germe et étudier sa sensibilité à la pénicilline et aux autres antibiotiques afin d'ajuster au mieux le traitement et ce, en attendant que l'efficacité du vaccin soit réellement démontrée dans la prophylaxie de ces *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux bêtalactamines.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALLOUCHE P.,
Le pneumocoque résistant : quel traitement ?
Impact Médecin hebdomadaire 1992, 165.

2 - APPELBAUM P.C.
Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : an overview.
Clin. Infect. Dis. 1992, 15 : 77-83.

3 - BAQUERO F.
Streptococcus pneumoniae : état actuel de la sensibilité aux antibiotiques en Espagne et relation avec la consommation d'antibiotiques.
La Lettre de l'infectiologue 1991, 6 : 420-422.

4 - BARAKETT V., LESAGE D., DELISLE F., GUIDET B., BURGHOFFER B., RICHARD G., OFFENSTADT G., VERGEZ P., PETIT J.C.
Activité bactériostatique et cinétique de bactéricidie de huit antibiotiques vis à vis de sept souches de pneumocoques résistants à la Pénicilline G.
Path. Biol. 1992, 40 : 483-491.

5 - BARAKETT V., LESAGE D., DELISLE F., BURGHOFFER B., RICHARD G., VERGEZ P., PETIT J.C.
Synergy of cefotaxime and fosfomycin against penicillin-resistant pneumococci.
J. Antimicrob. Chemother 1993, 31 : 105-109.

6 - BARRY B., MUFFAT-JOLY M., GEHANNO P., POCIDALO J.J.
Intérêt du modèle expérimental d'otite moyenne aiguë dans le traitement des infections à pneumocoque résistant aux bêta-lactamines. *In : Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.* CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds, Paris, Springer Verlag 1993, 43-48.

7 - BEDOS J.P., ROLIN O., BOUANCHAUD D.H., POCIDALO J.J.
Relation entre virulence et résistance aux antibiotiques des pneumocoques. Apport des données expérimentales sur un modèle animal.
Path. Biol. 1991, 39 : 984-990.

8 - BEDOS J.P., VALLEE E., VEBER B., AZOULAY-DUPUY E., POCIDALO J.J.
Immunodépression et infections pneumococciques. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.* CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds, Paris, Springer Verlag, 1993, 25-32.

9 - BEDOS J.P., CHASTANG C., GESLIN P., REGNIER B.
Résultats de l'enquête nationale sur la résistance du pneumocoque : épidémiologie descriptive et facteurs de risque. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.* CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds, Paris, Springer Verlag, 1993, 121-144.

10 - BOUCOT I., BERCHE P.
Les pneumocoques de sensibilité anormale à la Pénicilline G
Méd. Mal. Infect. 1992, 22 : 833-7.

11 - BOUCOT I., POYART C., BINGEN E., LAMBERT-ZECHOVSKY N., BERCHE P.
Activité des antibiotiques sur les pneumocoques de sensibilité anormale à la Pénicilline G isolés d'otites moyennes aiguës communautaires. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêtalactamines.* CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds, Paris, Springer Verlag, 1993, 89-97.

12 - BUISSON Y.
Nouveaux aspects des infections à streptocoques.
La lettre de l'infectiologue 1991, 6 : 76-77.

13 - CHALKLEY L., KOORNHOF H.J.
Intra and inter-specific transformation of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin resistance.
J. Antimicrob. Chemother. 1990, 26 : 21-28.

14 - COFFEY T.J., DOWSON C.G., DANIELS M., ZHOU J., MARTIN C., SPRATT B.G., MUSSER J.M.
Horizontal transfer of multiple penicillin-binding protein genes and capsular biosynthetic genes, in natural populations of *Streptococcus pneumoniae.*
Mol. Microbiol. 1991, 5 : 2255-60.

15 - COHEN R., VARON E., DE LA ROCQUE F., GESLIN P.
Streptococcus pneumoniae : sa place en pathologie pédiatrique, implications thérapeutiques de l'évolution de la résistance bactérienne.
Med. Mal. Infect. 1991, 21 : 297-302.

16 - COHEN R., VARON E., OLIVIER C., DE LA ROCQUE F., GESLIN P.
Virulence, Transmission, Portage et Histoire Naturelle du Pneumocoque. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.*CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds, Paris, Springer Verlag, 1993, 1-14.

17 - COHEN R., DE LA ROQUE F., BOUCHERAT M., FREMAUX A., SISSIA G. , GESLIN P. et le groupe ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne). Flore rhinopharyngée et résistance du penumocoque. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.*
CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds, Paris, Springer Verlag, 1993, 73-79.

18 - DECAZES JM., CASIN I., KITZIS M.D., KEBBOU M., VALLOIS J.M. GESLIN P., GUTMANN L., MODAI J.
Méningite à pneumocoque résistant à la pénicilline : bases expérimentales de la thérapeutique. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.*
CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds, Paris, Springer Verlag, 1993, 49-54.

19 - DENIS F.
Actualités bactériologiques et épidémiologiques du pneumocoque.
Le Pharmacien Biologiste. 1983, 17 : 35-45.

20 - DOWSON C., HUTCHISON A., BRANNIGAN J., GEORGE R., HANSMAN D., LINARES J., TOMASZ A., SMITH J., SPRATT B.G.
Horizontal transfer of penicillin binding protein genes in penicillin resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* .
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 86 : 8842-46.

21 - FIGUEIREDO A.M., CONNOR J.D., SEVERIN A., VAZ PATO M.V., TOMASZ A.
A Pneumococcal clinical isolate with high-level resistance to cefotaxime and ceftriaxone.
Antimicrob. Agents. Chemother. 1992, 36 : 886-889.

22 - FREMAUX A., SISSIA G., GESLIN P.
Antibacterial activity of 12 beta-lactam antibiotics and 5 other antibiotics (glycopeptides, fluoroquinolones, rifampin) against penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae.*
J. Chemother. 1990, 27 (suppl 4) : 108-110.

23 - GARCIA-BUSTOS J.F., TOMASZ A.
A biological price of antibiotic resistance : Major changes in the peptidoglycan structure of penicillin resistant pneumococci.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87 : 5415-5419.

24 - GARCIA-LEONI M.E., CERCENADO E., RODENO P., BERNALDO DE QUIROS J.C.L., MARTINEZ-HERNANDEZ D., BOUZA E
Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin : a prospective microbiological and clinical study.
Clin. Infect. Dis. 1992, 14 : 427-35.

25 - GEHANNO P., BARRY B., BLUMEN M., BOUCOT I.
Otites à pneumocoque résistant à la Pénicilline observées en Ile de France entre 1989 et 1992. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.* CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds. Paris, Springer Verlag. 1993, 81-88.

26 - GELLERT G., BOCK B.V., MEYERS H., ROBERTSON C., EHLING L.R.
Penicillin resistant pneumococcal meningitis in an HIV-infected man.
N. Engl. J. Med. 1991, 325 : 1047-1048.

27 - GESLIN P.
Rapport d'activité 1989.
Centre nationale de référence du pneumocoque.

28 - GESLIN P., BUU-HOI A., FREMAUX A., ACAR J.F.
Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : an epidemiological survey in France, 1970-1990.
Clin. Infect. Dis. 1992, 15 : 95-8

29 - GESLIN P., FREMAUX A.
Evolution de la sensibilité des pneumocoques aux antibiotiques.
Rev. Mal. Resp. 1992, 9 : 39-43

30 - GESLIN P., FREMAUX A., SISSIA G.
Résistance du pneumocoque aux antibiotiques.
La lettre de l'infectiologue. 1989, 4 : 495-704.

31 - GESLIN P., FREMAUX A., SISSIA G
Streptococcus pneumoniae : état actuel de la sensibilité aux bêta-lactamines en France.
Med. Mal. Infect. 1991, 21, HS : 3-11.

32 - GESLIN P., FREMAUX A., SISSIA G
Evolution de la résistance des pneumocoques responsables des infections des voies respiratoires en France.
Centre National de Référence des Pneumocoques 1991 : 21-44.

33 - GESLIN P., FREMAUX A., SISSIA G
Infections à pneumocoque : aspects épidémiologiques en 1992.
Méd. Mal. Infect. 1992, 22 : 66-71.

34 - GESLIN P., FREMAUX A., SISSIA G
Evolution de la résistance des pneumocoques responsables des infections des voies respiratoires en France.
Méd. Mal. Infect. 1992, 22 : 74-86.

35 - GESLIN P., FREMAUX A., SISSIA G.
Epidémiologie de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux bêta-lactamines en France et dans le monde. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.*
CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JM.eds. Paris, Springer Verlag 1993, 55-69

36 - GESLIN P., FREMAUX A., SISSIA G.
Méningites à pneumocoque résistant à la pénicilline observées par le Réseau National de Surveillance des Infections Pneumococciques de 1987 à 1992. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.*CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds. Paris, Springer Verlag, 1993, 109-120.

37 - GRIMFELD A.
Résistance du pneumocoque : prenons du recul.
La Gazette Médicale. 99 : 49-50.

38 - HAKENBECK R; BRIESE T., CHALKLEY L. ELLERBROK H., KALLIOKOSKI R., LATORRE C., LEINONEN M., MARTIN C.
Variability of penicillin-binding proteins from penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae.*
J. Infect. Dis. 1991, 164 : 307-312.

39 - HAKENBECK R., BRIESE T., CHALKLEY L., ELLERBROK H.
KALLIOKOSKI R., LATORRE C., LEINONEN M., MARTIN C.
Antigenic variation of penicillin-binding proteins from penicillin-resistant clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* .
J. Infect. Dis. 1991, 164 : 313-19.

40 - HAKENBECK R., BRIESE T., LAIBLE G., MARTIN C., SCHUSTER C.
Penicillin-binding proteins in *Streptococcus pneumoniae* : alterations during development of intrinsic penicillin resistance.
J. Chemother. 1991, 3 : 86-90.

41 - HANDWERGER S., TOMASZ A.
Alterations in penicillin-binding protein of clinical and laboratory isolates of pathogenic *Streptococcus pneumoniae* with low levels of penicillin resistance.
J. Infect. Dis. 1986, 153 : 83-89.

42 - HELIAS J.P.
Méningite à pneumocoque résistant à la pénicilline G.
Arch. Fr. Pédiat. 1992, 49 : 666.

43 - ICAAC 1992
Pneumocoque
In *Les cahiers de l'ICAAC*, Beecham. Sevigné Eds, Paris 1992.

44 - JABES D., NACHMAN S., TOMASZ A.
Penicillin-binding protein families : evidence for the clonal nature of penicillin resistance in clinical isolates of pneumococci.
J. Infect. Dis. 1989, 159 : 16-25.

45 - JACOBS M.R., KOORNHOF H.J., ROBINS-BROWNE R.M.,
STEVENSON C.M., VERMAAK , ZA FREIMAN I., MILLER G.B.,
WITCOMB M.A., ISAACSON M., WARD J., AUSTRIAN R.
Emergence of multiply resistant pneumococci.
N. Engl. J. Med. 1978, 299 : 735-740.

46 - JACOBS M.R.
Treatment and diagnosis of infections caused by drug resistant *Streptococcus pneumoniae*
Clin. Infect. Dis. 1992,15 : 119-27.

47 - KLUGMAN K.P.
Pneumococcal resistance to antibotics.
Clin. Microbial. Rev. 1990, 3 : 171-196.

48 - KOORNHOF H.J., WASAS A., KLUGMAN K.
Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : a South African perspective.
Clin. infect. Dis. 1992, 15 : 84-94.

49 - KUHLS T.L., VIERING T.P., LEACH C.T., STEELE M.I., HAGLUND L.A., FINE D.P.
Relapsing pneumococcal bacteriema in immunocompromised patients.
Clin. Infect. Dis. 1992,14 : 1050-4.

50 - LATORRE C., JUNCOSA T., SANFELIU I.
Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates from pediatric patients.
J. Antimicrobial. Chemother. 1988, 22 : 659-665.

51 - LEOPHONTE P., MULARCZYK M., ROUQUET R.M., GESLIN P. et les membres du GRIP. (Groupe de Réflexion sur l'Infection en Pneumologie). Résultats d'une enquête nationale sur les pneumonies à pneumocoque hospitalisées (210 cas). In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines*. CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds, Paris, Springer Verlag. 1993 , 99-108.

52 - LEOPHONTE P.
Traitement d'une pneumonie à pneumocoques.
Le Concours Médical 1993, 115 : 673-679.

53 - LINARES J., PALLARES R., ALONSO T., PEREZ J.L., AYATS J., GUDIOL F., VILADRICH P.F., MARTIN R.
Trends in antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990).
Clin. Infect. Dis. 1992, 15 : 99-105.

54 - LINARES J., ALONSO T., PEREZ J.L., AYATS J., DOMINGUEZ M.A., PALLARES R., MARTIN R.
Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four beta-lactam antibiotics.
J. Antimicrobiol. Chemother. 1992, 30 : 279-288.

55 - MARTON A.
Pneumococcal antimicrobial resistance : the problem is Hungary.
Clin. Infect. Dis. 1992, 15 : 106-111.

56 - MERSCH J.M., FURIOLI J., FREMAUX A., BERARDI-GRASSIAS L.D.
Infection grave à pneumocoque résistant chez l'enfant.
Arch. Fr. Pédiat. 1990, 47 : 395-8.

57 - MUNOZ R., COFFEY T.J., DANIELS M., DOWSON C., LAIBLE G., CASAL J., HAKENBECK R., JACOBS M., MUSSER J.M., SPRATT B.G., TOMASZ A.
Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23 F *Streptococcus pneumoniae.*
J. Infect. Dis. 1991, 164 : 302-306.

58 - MUNOZ R., DOWSON C., DANIELS M., COFFEY T.J., MARTIN C., HAKENBECK R., SPRATT B.G, MUSSER J.M.
Genetics of resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae.*
Mol. Microbiol. 1992, 6 : 2461-2465.

59 - MUNOZ R., MUSSER J.M., CRAIN M., BRILES D.E., MARTON A., PARKINSON A.J., SORENSEN U., TOMASZ A.
Geographic distribution of penicillin resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* : characterization by penicillin-binding protein profile, surface protein A typing and multilocus enzyme analysis.
Clin. Infect. Dis. 1992, 15 : 112-8.

60 - MUSHER D.M.
Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* : clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment.
Clin. Infect. Dis. 1992, 14 : 801-9.

61 - PILLY E.
Maladies infectieuses à l'usage des étudiants en médecine et des praticiens.
Crouan et Roques Eds, Lille, 1990.

62 - RAHMAN S., SMITH M.A., ALPERTEIN P., FRANCE K.
A case of bacteriema due to resistant *Streptococcus pneumoniae.*
Clin. Infect. Dis. 1992, 14 : 1140-1.

63 - REGNIER B.
Résistances du pneumocoque : pas de bouleversement des habitudes thérapeutiques.
Panorama du Médecin 1992, 3623 : 8.

64 - REICHLER M.R., ALLPHIN A.A., BREIMAN R.F., SCHREIBER J.R. ARNOLD J.E., MAC DOUGAL L.K., FACKLAM R.R., BOXERBAUM B, MAY D., WALTON R.O., JACOBS M.R.
The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day care center in Ohio.
J. Infect. Dis. 1992, 166 : 1346-53.

65 - SPIKA J.S., FACKLAM R.R., PLIKAYTIS B.D., OXTOBY M.J.
Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1979-1987.
J. Infect. Dis. 1991, 163 : 1273-1278.

66 - VALLEE E., AZOULAY-DUPUIS E., BEDOS J.P., VEBER B., POCIDALO J.J.
Apport des modèles expérimentaux de pneumopathie. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.* CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds, Paris, Springer Verlag, 1993, 33-42.

67 - VARON E., GUTMANN C.
Bases moléculaires de la résistance du pneumocoque aux bêta-lactamines. In : *Infections à pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.* CARBON C, CHASTANG C, DECAZES JMeds, Paris, Springer Verlag, 1993, 15-24.

68 - VERHAEGEN J., GLUPCZYNSKI Y., VERBIST L., BLOGIE M., VANDEVEN J., YOURASSOWSKY E., VANDEPITTE J.
Capsular types and antibiotic sensitivity of pneumococci isolated from patients with serious infections in Belgium 1980 to 1988.
Eur. J. Clin. Microbial. Infect. Dis. 1990, 9 : 390-395.

69 - VERSALOVIC J., KAPUN V., MASON E.O., SHAH U., KOEUTH T., LUPSKI J.R., MUSSER J.M.
Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* strains recovered in Houston : identification and molecular characterization of multiple clones.
J. Infect. Dis. 1993, 167 : 850-6.

70 - VILADRICH P.F., GUDIOL F., LINARES J., PALLARES R., SABATE I. RUFI G., ARIZA J.
Evaluation of Vancomycin for Therapy of Adult Pneumococcal Meningitis.
Antimicrob. Agents. Chemother. 1991, 35 : 2467-72.

71 - VINTHER NIELSEN S., HENRICHSEN J.
Capsular types of *Streptococcus pneumoniae* isolated from blood and CSF during 1982-1987.
Clin. Infect. Dis. 1992, 15 : 794-8.

72 - WALTMAN II W.D., TALKINGTON D.F., LIPINSKI A.E., CRAIN M.J. DIXON J.M.S., BRILES D.E.
Evidence for a clonal origin of relative penicillin resistance among type 9L pneumococci in North-Western Canada.
J. Infect. Dis. 1992, 165 : 671-5.

73 - WEINGARTEN R.D., MARKIEWICZ Z., GILBERT D.N.
Méningitis due to penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* in adults.
Rev. Infect. Dis. 1990, 12 : 118-124.

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION 9

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

I - *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* 10

A - CARACTERES BACTERIOLOGIQUES 10
1 - Morphologie 10
2 - Caractères culturaux 12
3 - Caractères morphologiques 12
4 - Caractères biochimiques 13
a - Sensibilité à l'optochine 13
b - Lyse par la bile ou phénomène de Neufeld 13
c - Mise en évidence de la capsule 14
Gonflement capsulaire 14
Réactions de coagglutination 14
Réactions de précipitation 15
5 - Les antigènes pneumococciques 15
a - Les antigènes capsulaires 15
b - Les antigènes somatiques 16
6 - Les toxines 16
a - La pneumolysine 16
b - La neuraminidase 16
c - La hyaluronidase 17
d - Le principe producteur de purpura 17

B - EPIDEMIOLOGIE 17
1 - Historique 17
2 - Habitat 17
3 - Transmission 17
4 - Physiopathologie 18
5 - Portage 18

6 - Relations serotype-infection pneumococcique 19
7 - Place du pneumocoque en pathologie infectieuse 19
a - En Europe 19
b - En Afrique 20
c - En Amérique du nord 20
d - En France 20
8 - Facteurs favorisants une infection à pneumocoque 21
a - L'âge 21
b - Le sexe 21
c - Infection virale 22
d - Les pathologies pré-existantes 22
Maladies à l'origine d'une altération des mécanismes de clairance pulmonaire 22
Maladies entraînant une diminution de la réponse immunitaire 22
Malnutrition, alcoolisme 22
9 - Influence de l'environnement 23
a - Le mode de garde 23
b - Les facteurs ethniques 23
c - La saison 23

C - LA CLINIQUE 23
1 - Infections respiratoires 23
a - Pneumonie franche lobaire aiguë 24
b - Bronchopneumonie 24
2 - Infections de la sphère ORL 24
3 - Infections neuro-méningées 24
4 - Septicémies et bactériémies 25
5 - Infections plus rares 25
6 - Complications 26
7 - La mortalité 26

D - IMMUNODEPRESSION ET INFECTION PNEUMOCOCCIQUE 26

E - DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE 27
1 - Prélèvements à effectuer dans les principales infections pneumococciques 27
2 - Diagnostic direct 27
a - Sécrétions trachéobronchiques 27
b - Hémocultures 29
c - Liquide de ponction 29
LCR 29
Liquide pleural 29
Liquides péritonéal, articulaire 29
d - Pus d'otite et prélèvements divers 30
3 - Sérologie 30

F - TRAITEMENT 31
1 - Traitement curatif 31
2 - Traitement préventif 31
a - Vaccination antipneumococcique 31
b - Chimioprophylaxie 33

II - RESISTANCE DU PNEUMOCOQUE A LA PENICILLINE 34

A - HISTORIQUE 34

B - TECHNIQUES D'ETUDE DE LA SENSIBILITE 34
1 - Détection de pneumocoque de sensibilité diminuée 34
2 - Test de confirmation 36
3 - Classement des souches 36

C - DISTRIBUTION DES SEROTYPES DES PNEUMOCOQUES DE SENSIBILITE DIMINUEE A LA PENICILLINE 37

D - MECANISMES DE RESISTANCE 39
1 - Mécanisme d'action des bêtalactamines 39
a - Inhibition de la croissance bactérienne 40
b - Effet bactéricide, système autolytique, tolérance 40

2 - Génétique de la résistance aux bêtalactamines 41

E - FACTEURS DE RISQUE D'ACQUISITION D'UNE INFECTION A PRP 43

F - INFECTION PAR LE VIH et *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* DE SENSIBILITE DIMINUEE 44

G - DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE 45
1 - Hors de France 45
a - Afrique du sud 45
b - Hongrie 47
c - Espagne 47
d - Autres 48
2 - En France 49
a - Souches de sensibilité diminuée aux antibiotiques 49
b - Souches multi-résistantes 51

H - RESISTANCE ET PATHOLOGIES 53
1 - Otites moyennes aiguës 53
2 - Pneumonies 55
3 - Méningites 55

III - TRAITEMENT 56

A - ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES 56
1 - Activité comparée des différentes bêtalactamines 56
a - Groupe des bêtalactamines plus actives que la pénicilline G 56
b - Groupe des bêtalactamines d'activité identique ou légérement plus faible que celle de la pénicilline G 56
c - Groupe des bêtalactamines moins actives que la pénicilline G 58

2 - Molécules actives quel que soit le niveau de sensibilité 60

B - INDICATIONS THERAPEUTIQUES EN FONCTION DES PATHOLOGIES 61

1 - Pneumonies 61

2 - Méningites 62

3 - Bactériémies 63

4 - OMA 63

C - PREVENTION DES INFECTIONS A PRP 64

1 - Elargissement de la politique de vaccination 64

2 - Isolement des porteurs de souches de PRP 64

3 - Chimioprophylaxie des sujets à risque 65

4 - Traitement conservateur de la rate 65

5 - Eradication des porteurs 65

DEUXIEME PARTIE : SENSIBILITE A LA PENICILLINE G DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* AU C.H.R.U. DE LIMOGES

I - MATERIEL ET METHODES 67

A - SOUCHES BACTERIENNES 67

B - SEROTYPIE 67

C - ANTIBIOGRAMME 67

D - DETECTION DES SOUCHES DE SENSIBILITE DIMINUEE AUX BETALACTAMINES 67

E - CLASSEMENT DES SOUCHES 68

II - RESULTATS 69

A - DONNEES BACTERIOLOGIQUES 69

1 - Fréquence d'isolement des PRP 69

a - Suivant le service d'hospitalisation 69

b - Suivant la nature du prélèvement 69

2 - Sérotypes des PRP 73

3 - Niveau de résistance à la pénicilline G 73

4 - Multi-résistance 73

B - DONNEES CLINIQUES 78

1 - Age et sexe 78

2 - Pathologies à PRP 78

3 - Antécédents 80

4 - Traitement antibiotique 80

III - DISCUSSION 83

CONCLUSION 87

BIBLIOGRAPHIE 88

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 74

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Streptococcus pneumoniae occupe une place prépondérante dans la pathologie infectieuse broncho-pulmonaire. Il est naturellement sensible à un grand nombre d'antibiotiques, mais depuis plusieurs années sont apparues des résistances acquises pour les tétracyclines, les macrolides, les phénicolés, le cotrimoxazole et plus récemment la pénicilline.

La progression rapide de la résistance à la pénicilline, la multiplication des souches multi-résistantes et de haut niveau de résistance risquent de poser un grave problème de Santé Publique et nous obligent à tenir compte de ces données pour traiter les infections pneumococciques.

Dans notre travail, nous avons évalué l'apparition des souches résistantes à la pénicilline G au C.H.R.U. de LIMOGES sur une période de dix-neuf mois. Sur les 21 souches identifiées comme de sensibilité diminuée, 11 étaient résistantes à la pénicilline G (CMI > 1 mg/l). Ces 21 souches, isolées à la fois chez les adultes et les enfants, sont pour 52 % d'entre elles du sérotype 23 et 76% sont multi-résistantes. Nous avons également recherché les antécédents susceptibles de favoriser l'acquisition d'un pneumocoque résistant ; 60 % de nos patients étaient immunodéficients et un tiers d'entre eux avait reçu des bêtalactamines dans les trois mois précédents.

MOTS CLES : - *Streptococcus pneumoniae*
- pénicilline G
- sensibilité aux antibiotiques
- enquête