UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

****

FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

****

Année 2006

N° 51

PROFIL DE SENSIBILITÉ DES SOUCHES DE *STREPTOCOCCUS PYOGENES* ISOLÉES D'INFECTIONS RESPIRATOIRES A DAKAR

THESE

Pour obtenir le grade de **DOCTEUR EN PHARMACIE**
(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement le 27 Juillet 2006

Par

Mme **Ndeye Coumba SARR**

Née le 26/12/1974 à BAMAKO (MALI)

MEMBRES DU JURY

Président	: M. Issa	LO	Professeur
Membres	: M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Professeur
	M. Mamadou	BADIANE	Maître de Conférences Agrégé
	M. Yérim Mbagnick	DIOP	Maître de Conférences Agrégé
Directeur de Thèse	: M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Professeur

UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR

FACULTE DE MÉDECINE DE PHARMACIE
ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE

DECANAT & DIRECTION

DOYEN	**M. DOUDOU THIAM**
PREMIER ASSESSEUR	**M. CHEIKH S. B. BOYE**
DEUXIEME ASSESSEUR	**M. MALICK SEMBENE**
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS	**M. AMADOU TIDIANE LY**

Dakar, le 20 mars 2006

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE
ANNÉE UNIVERSITAIRE 2005–2006

I. MÉDECINE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. José Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Mamadou	BA	Urologie
M. Serigne Abdou	BA	Cardiologie
M. Seydou Boubakar	BADIANE	Neurochirurgie
M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie-Chirurgie Générale
M. Baye Assane	DIAGNE	Urologie
M. Lamine	DIAKHATE	Hématologie
M. Amadou Gallo	DIOP	Neurologie
M. Bernard Marcel	DIOP	Maladies Infectieuses
*M. EL Hadj Malick	DIOP	O-R-L
Mme. Thérèse	MOREIRA DIOP	Médecine Interne
M. Boucar	DIOUF	Néphrologie
M. Raymond	DIOUF	O.R.L
M. Souvasin	DIOUF	Orthopédie-Traumatologie
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
Mme. Sylvie SECK	GASSAMA	Biophysique
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Lamine	GUEYE	Physiologie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
*M. Serigne Maguèye	GUEYE	Urologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
*M. Mamadou Mourtalla	KA	Médecine Interne
M. Abdoul	KANE	Cardiologie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Jean Charles	MOREAU	Gynécologie-Obstétrique
M. Bassirou	NDIAYE	Dermatologie
M. Ibrahima Pierre	NDIAYE	Neurologie

*M. Madoune Robert	NDIAYE	Ophtalmologie
M. Mouhamadou	NDIAYE	Chirurgie Thoracique & Cardio¬vasculaire
Mme. Mbayang NIANG	NDIAYE	Physiologie
M. Papa Amadou	NDIAYE	Ophtalmologie
*M. Mamadou	NDOYE	Chirurgie Infantile
*M. Youssoupha	SAKHO	Neurochirurgie
Mme. Bineta KA	SALL	Anesthésie-Réanimation
M. Mohamadou Guélaye	SALL	Pédiatrie
M. Niama DIOP	SALL	Biochimie Médicale
M. Abibou	SAMB	Bactériologie-virologie
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
§Mme. Awa Marie COLL	SECK	Maladies Infectieuses
M. Cheickna	SYLLA	Urologie
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Abdourahmane	SOW	Maladies Infectieuses
M. Housseyn Dembel	SOW	Pédiatrie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
M. Moussa Lamine	SOW	Anatomie-Chirurgie Générale
*M. Pape Salif	SOW	Maladies Infectieuses
*M. Pape Salif	SOW	Maladies Infectieuses
M. Doudou	THIAM	Hématologie
*M. Cheikh Tidiane	TOURE	Chirurgie Générale
M. Meïssa	TOURE	Biochimie Médicale
M. Papa	TOURE	Cancérologie
M. Alassane	WADE	Ophtalmologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Moussa	BADIANE	Radiologie
M. Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique
M. Boubacar	CAMARA	Pédiatrie
M. Cheikh Ahmed Tidiane	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
M. Jean Marie	DANGOU	Anatomie et Cytologie Patholog.
Mme. Anta	TAL DIA	Médecine Préventive
*M. Ibrahima	DIAGNE	Pédiatrie
*M. Massar	DIAGNE	Neurologie
M. Djibril	DIALLO	Gynécologie-Obstétrique
*+M. Issakha	DIALLO	Santé Publique
*M. Mame Thierno	DIENG	Dermatologie
M. Yémou	DIENG	Parasitologie
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. Ibrahima Bara	DIOP	Cardiologie

M. Mamadou	DIOP	Anatomie
M. Saïd Norou	DIOP	Médecine Interne
M. Alassane	DIOUF	Gynécologie-Obstétrique
Mme. Elisabeth	DIOUF	Anesthésiologie-Réanimation
M. Mamadou Lamine	DIOUF	Hépatologie / Gastro-Entérologie
M. Saliou	DIOUF	Pédiatrie
M. Ibrahima	FALL	Chirurgie Pédiatrique
§Mme. Mame Awa	FAYE	Maladies Infectieuses
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
Mme. Gisèle	WOTO GAYE	Anatomie Pathologique
M. Assane	KANE	Dermatologie
*M. Mouhamadou	MBENGUE	Hépathologie / Gastro-Entérologie
*M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
M. Abdoulaye	NDIAYE	Anatomie-Orthopédie-Traumato
M. Issa	NDIAYE	O.R.L
M. Ousmane	NDIAYE	Pédiatrie
M. Alain Khassim	NDOYE	Urologie
M. Abdou	NIANG	CM / Néphrologie
M. El Hadji	NIANG	Radiologie
M. Abdoulaye	SAMB	Physiologie
M. Moustapha	SARR	Cardiologie
M. EL Hassane	SIDIBE	Endocrinologie-Métabolisme Nutrition-Diabétologie
*M. Masserigne	SOUMARE	Maladies Infectieuses
M. Ahmad Iyane	SOW	Bactériologie-Virologie
Mme. Haby	SIGNATE SY	Pédiatrie
M. Mouhamadou Habib	SY	Orthopédie-Traumatologie
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Alé	THIAM	Neurologie

MAITRES-ASSISTANTS

Mme. Aïssata LY	BA	Radiologie
M. EL Hadj Amadou	BA	Ophtalmologie
Mme. Mariama	GUEYE BA	Gynécologie-Obstétrique
M. Momar Codé	BA	Neurochirurgie
Mme Ndèye Méry	DIA BADIANE	Maladies Infectieuses
M. Mamadou Diarrah	BEYE	Anesthésie-Réanimation
M.El Hadj Souleymane	CAMARA	Orthopédie-Traumatologie
Mme. Mariama Safiétou KA	CISSE	Médecine Interne

M. André Vauvert	DANSOKHO	Orthopédie Traumatologie
M. Ahmadou	DEM	Cancérologie
M. Bay Karim	DIALLO	O.R.L
M. Saïdou	DIALLO	Rhumatologie
M. Maboury	DIAO	Cardiologie
M. Alassane	DIATTA	Biochimie Médicale
M. Madieng	DIENG	Chirurgie Générale
M. Saliou	DIOP	Hématologie
Mme. Sokhna BA	DIOP	Radiologie
Mme. Fatou SENE	DIOUF	Neurologie
Mme Awa Oumar TOURE	FALL	Hématologie
Mme Mame Coumba GAYE	FALL	Médecine Légale
M. Pape Ahmed	FALL	Urologie
M. Oumar	FAYE	Histologie-Embryologie
M. EL Hadj Fary	KA	Clinique Médicale/Néphrologie
M. Oumar	KANE	Anesthésie-Réanimation
*M. Abdoul Aziz	KASSE	Cancérologie
M. Abdoulaye	LEYE	Clinique Médicale / Médecine Interne
+M. Ismaïla	MBAYE	Médecine du Travail
Mme. Ndèye Maïmouna	NDOUR MBAYE	Médecine Interne
M. Mamadou	MBODJ	Biophysique
+M. Philipe Marc	MOREIRA	Gynécologie
*M. Papa	NDIAYE	Médecine Préventive
*M. Cheikh Tidiane	NDOUR	Maladies Infectieuses
M. Jean Marc Ndiaga	NDOYE	Anatomie
Mme Marie DIOP	NDOYE	Anesthésie-Réanimation
M. Ndaraw	NDOYE	Neurochirurgie
M. Oumar	NDOYE	Biophysique
M. Gabriel	NGOM	Chirurgie Générale
Mme. Suzanne Oumou	NIANG	Dermatologie
M. Abdoulaye	POUYE	CM / Médecine Interne
Mme. Paule Aïda NDOYE	ROTH	Ophtalmologie
Mme. Anne Aurore	SANKALE	Chirurgie Générale
Mme. Anna	SARR	Médecine Interne
M. Doudou	SARR	Psychiatrie
M. Ndéné Gaston	SARR	Biochimie Médicale
M. Amadou Makhtar	SECK	Psychiatrie
M. Gora	SECK	Physiologie
M. Moussa	SEYDI	Maladies Infectieuses
Mme. Hassanatou TOURE	SOW	Biophysique
Mme. Aïda	SYLLA	Psychiatrie
M. Abdourahmane	TALL	O.R.L
M. Mamadou Habib	THIAM	Psychiatrie
M. Silly	TOURE	Stomatologie
Mme. Aïssatou Magatte	WANE	Ophtalmologie
M. Issa	WONE	Médecine Préventive

ASSISTANTS

M. Abdoulaye	BA	Physiologie
Mme. Nafissatou Ndiaye	BA	Anatomie Pathologique
Mme. Maty Diagne	CAMARA	Institut de Santé & Développement
M. Boubacar Samba	DANKOKO	Médecine Préventive
M. Abdoulaye Séga	DIALLO	Histologie-Embryologie
Mme Fatou Diallo	AGNE	Biochimie Médicale
M. Dialo	DIOP	Bactériologie-Virologie
M.,Babacar	FAYE	Parasitologie
M. Assane	NDIAYE	Anatomie
M. Jean Louis Abdourahim	NDIAYE	Parasitologie
M. Mor	NDIAYE	Médecine du Travail
M. Mamadou Moustapha	SARR	Physiologie
*M. Ibrahima	SECK	Médecine Préventive
M. Kamadore	TOURE	Médecine Préventive

CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Idrissa	BA	Pédopsychiatrie
M. Mamadou Lamine	CISSE	Gynécologie-Obstétrique
Mme Mame Salimata DIENE	COLY	Neurochirurgie
M. Mamadou	COUME	Médecine Interne
M. Abdoulaye	DANFA	Psychiatrie
M. Daouda	DIA	Médecine Interne I
Mme Ndèye Ramatoulaye	DIAGNE	Pédiatrie
M. Oumar	DIARRA	Chirurgie Générale
M. Ansoumana	DIATTA	Pneumophtisiologie
* M. Babacar	DIAO	Urologie
* M. Mamadou Moustapha	DIENG	Cancérologie
M. Papa Adama	DIENG	Chirurgie Thoracique & Cardio. Vasc.
M. Charles Bertin	DIEME	Orthopédie-traumatologie
Mme Marie Edouard Faye	DIEME	Gynécologie Obstétrique
M. Pape Saloum	DIOP	Chirurgie Générale
M. Rudolph	DIOP	Stomatologie
M. Sylvie Audrey G.	DIOP	Maladies infectieuses
M. Amadou Lamine	FALL	Pédiatrie
M. Lamine	FALL	Pédopschyatrie
M. Pape Macoumba	GAYE	Cancéro-radiothérapie
*M. Serigne Modou	KANE GUEYE	Gynécologie-Obstétrique

M. Ousmane	KA	Chirurgie Générale
M. Adama	KANE	Cardiologie
Mme Yacine Dia	KANE	Pneumophtisiologie
M. Ibrahima	KONATE	Chirurgie Générale
Mme Fatimata	LY	Dermatologie
M. Noël Magloire	MANGA	Maladies Infectieuses
Mme Aminata DIACK	MBAYE	Pédiatrie
M. Magatte	MBAYE	Gynécologie Obstétrique
M. Amadou Koura	NDAO	Neurologie
M. Malick	NDIAYE	O.R.L.
Mme Marième	NDIAYE	Psychiatrie
M. Moustapha	NDIAYE	Neurologie
*M. Souhaïbou	NDONGO	Médecine Interne
M. Lamine	NIANG	Urologie
Mme Marguerite Edith D.	QUENUM	Ophtalmologie
M. André Daniel	SANE	Orthopédie-Traumatologie
M. Jean Claude François	SANE	Orthopédie-Traumatologie
Mme Fatou Samba D. NDIAYE	SENE	Médecine Interne
M. Alioune Badara	THIAM	Neurochirurgie
Mme Nafissatou Oumar	TOURE	Pneumologie

ATTACHES-ASSISTANTS

Mme Marie Joseph	DIEME	Anatomie Pathologique
Mme Roughyatou	KA	Bactériologie -Virologie
Mme Fatou Bintou SAR	SARR	Physiologie
M. Mohamed Naniboliot	SOUMAH	Médecine légale

+ disponibilité

* Associé

§ Détachement

II. PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie et Botanique
M. Cheikh Saad Bouh	BOYE	Bactériologie-Virologie
*M. Aynina	CISSE	Biochimie Pharmaceutique
Mme Aïssatou Gaye	DIALLO	Bactériologie-Virologie
+ M. Alioune	DIEYE	Immunologie
M. Pape Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
M. Amadou	DIOUF	Toxicologie
*M. Babacar	FAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
*M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
*M. Omar	NDIR	Parasitologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Thérapeutique
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
M. Balla Moussa	DAFFE	Pharmacognosie
Mme Aminata SALL	DIALLO	Physiologie Pharmaceutique
M. Mounibé	DIARRA	Physique Pharmaceutique
*M. Amadou Moctar	DIEYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Yérim Mbagnick	DIOP	Chimie Analytique
M. Bara	NDIAYE	Chimie Analytique
Mme Philomène LOPEZ	SALL	Biochimie Pharmaceutique
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique

MAITRES-ASSISTANTS

Mlle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Tandakha Ndiaye	DIEYE	Immunologie
M. Mamadou	FALL	Toxicologie
M. Modou	LO	Botanique
M. Augustin	NDIAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Maguette D.SYLLA	NIANG	Biochimie Pharmaceutique

Mme Rita B.	NONGONIERMA	Pharmacognosie
M. Matar	SECK	Pharmacie Chimique et Chimie Orga.
M. Guata yoro	SY	Pharmacologie et Pharmacodynamie

ASSISTANTS

Mme Rokhaya Ndiaye	DIALLO	Biochimie Moléculaire
M. William	DIATTA	Botanique
MlleThérèse	DIENG	Parasitologie
M. Ahmédou Bamba K.	FALL	Pharmacie Galénique
M. Alioune Dior	FALL	Pharmacognosie
M. Djibril	FALL	Pharmacie Chimique & Chimie Orga.
M. Modou Oumy	KANE	Physiologie Pharmaceutique
M. Pape Madieye	GUEYE	Biochimie Pharmaceutique
M. Gora	MBAYE	Physique Pharmaceutique
Mme Aïssatou GUEYE	NDIAYE	Bactériologie-Virologie
M. Daouda	NDIAYE	Parasitologie
*M. Mamadou	NDIAYE	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Mamadou	SARR	Physiologie Pharmaceutique
M. Awa NDIAYE	SY	Pharmacologie
M. Alassane	WELE	Chimie Physique

ATTACHES

M. Djibi	FAYE	Pharmacie Galénique
Mme Oumou	BARRY KANE	Toxicologie
M. Idrissa	NDOYE	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Madiagne	SAKHO	Chimie Analytique
M. Serigne Omar	SARR	Chimie Analytique & Bromatologie

*Associé

+Disponibilité

III. CHIRURGIE DENTAIRE

PROFESSEUR TITULAIRE

§ Mme Ndioro	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

*M. Boubacar	DIALLO	Chirurgie Buccale
§Mme Charlotte FATY	NDIAYE	Chirurgie Buccale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie

MAITRES ASSISTANTS

Mme Aïssatou TAMBA	BA	Pédodontie-Prévention
Mme Khady DIOP	BA	Orthopédie Dento-Faciale
M. Henri Michel	BENOIST	Parodontologie
M. Daouda	CISSE	Odontologie Prév. et Sociale
*M. Falou	DIAGNE	Orthopédie Dento-Faciale
Mme Adam Marie SECK	DIALLO	Parodontologie
Mme Fatou	DIOP	Pédodontie-Prévention
M. Malick	FAYE	Pédodontie
Mlle Fatou	GAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Abdoul Wahab	KANE	Odontologie Cons. Endodontie
*M. Pape Ibrahima	NGOM	Orthopédie Dento Faciale
*M. Mohamed Talla	SECK	Prothèse Dentaire
Mme Soukèye DIA	TINE	Chirurgie Buccale
M. Babacar	TOURE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Abdoul Aziz	YAM	Pédodontie-Prévention

ASSISTANTS

M. Abdou	BA	Chirurgie Buccale
M. Khaly	BANE	O.C.E.
*M. Khalifa	DIENG	Odontologie Légale
*M. Lambane	DIENG	Prothèse Dentaire
M. Abdoulaye	DIOUF	Parodontologie
M. Babacar	FAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. Daouda	FAYE	Odontologie Prév. et Sociale
M. Cheikh Mouhamadou M.	LO	Odontologie Prév. Sociale
*M. Malick	MBAYE	Odontologie Cons. Endodontie
M. El Hadj Babacar	MBODJ	Prothèse Dentaire
M. Edmond	NABHANE	Prothèse Dentaire
M. Cheikh	NDIAYE	Prothèse Dentaire
M. Paul Débé	NIANG	Chirurgie Buccale
Mme Farimata youga DIENG	SARR	Matières Fondamentales
M. Mouhamed	SARR	Odontologie Cons. Endodontie
M. Saïd Nourou	TOURE	Prothèse Dentaire

ATTACHES

Mme Bineta Cathérine GASSAMA	BARRY	Chirurgie Buccale
Mme Mame Coumba	GUEYE	Odontologie Pédiatrique
M. Alpha	KOUNTA	Chirurgie Buccale
M. Oumar Harouna	SALL	Matières Fondamentales
Mlle Fatou	LEYE	O.C.E.

* Associé
§ Détachement

« Tout effort que l'on fait dessert la pratique, car il fait des vagues dans notre esprit. D'autre part, il est impossible d'atteindre le calme absolu de l'esprit.
Il faut donc faire un effort, mais il faut s'oublier dans cet effort. »

Shunryu SUZUKI

A mes grands-parents

Que Dieu vous accueille dans son paradis.

Adja Koroba

Je sais que de là où tu es, tu continues à veiller sur nous. J'espère qu'en ce jour, tu es fière de ta Sirafolo.

Pablo

Merci pour la leçon de générosité et d'amour.

A mes chers parents

Papa

Ta première fierté est la réussite de tes enfants. Puisse le bon Dieu continuer à œuvrer dans ce sens. Merci.

Maman

Une petite dédicace ne suffira pas pour tout le soutien que tu m'apportes à moi, à ma petite famille ainsi qu'à tous les gens qui te sont proches. Je ne sais pas comment sont les autres mères mais toi tu es la meilleure. Merci.

A mes frères et sœurs

Adja

Je ne veux plus être ta grande sœur mais ton amie.

Vieux

Que Dieu concrétise ton bonheur cette année.

Pablo

Que cette thèse soit source de persévérance pour toi. Ne baisse jamais les bras.

Ousmane (et ta douce moitié Ramata)

Bonheur, prospérité et réussite dans les affaires

Issa

Ce n'est pas en prenant plusieurs chemins que l'on trouve sa voie. L'essentiel, c'est de trouver un chemin et d'en faire sa voie. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mes chers enfants

Que de joie dans ma vie avec mes enfants !

Papou

Continue à me gaver de tes analyses qui m'étonnent

Et toi Sirandou

Gratifie moi encore et encore de ton sourire si désarmant

A mon mari Gaby Sarr

Tu es le socle sur lequel repose notre foyer
Ton amour, ta douceur ont permis notre plein épanouissement
Ton soutien ne m'a jamais fait défaut.
Trouve ici l'expression de tout mon amour et de ma profonde reconnaissance.

A mes parents de Dakar et Bamako :
Yantini et tonton Ndoye mes partenaires de tous les jours
Tonton Barou et Tantie Coumba
Feu Tonton Isaac
Tonton Tidjane et Tantie Marème
Tonton Mané et Tata Marie-Thérèse
Toute la famille SARR de Thiès
Toute la famille CARLOS
Tantie Fitini au Japon et famille Guissé
A mes Tantie Sirandou, Tonton Massa mes seconds parents
Tantie Awa Maki,Tantie Diénaba Niang
Mad' Niang et Tantie aba
Moussani (Wacht) etBoubacar (Ndégué)

A mes cousins et cousines :
Ma chère Jolie, Fato, Goundo, Ramata ma 'fille', Banel, Binette, Adja, Amina Ndoye

A Feu Tantie Bella et Feu Tonton Omar, à toute la famille Diallo

A la famille Ly de Reubeuss,
Tonton Madou Ly à Paris
Merci pour ta générosité et ton hospitalité

A mes neveux et nièces :
A la petite Goundo
Continue à bien travailler à l'école
A Mamy, Kady,Iba, Samuel,Thierry-Bass, Yacine, Anita, BB Didier, Muna,Awa, Samba ,et à la petite Diadame.

A ma belle famille
Tonton Pierre, Tata Odile et Tata Mady
Vous m'avez accueillie comme votre propre fille. Je vous remercie pour le soutien moral. Merci.
La famille Ngom, Tonton Doudou et Tata Thérèse
La famille Sow de Nolivé particulièrement Maman
La famille Diagne de Gibraltar, à Mame Caro
A Excellence au Japon
Charles et Ouly, Théo et Mado,Anita Sr et Chude,Thérèse et Gérard
Binette Diaw 'Khémès', Jo 'Oury Diallo', Caro, Mame Cathy
Thierry à New-York et BB Odile
Tonton Inno: meilleure santé
Ababacar Fall et Amy

Au Bureau de Sumitomo Corporation Dakar
Mr & Mme Badiane et BB Océane (Pupuce)

Aux amis
Céline, Lala, Banel, Néné, Kuky, Mathilde, Sylvie, Fadel, Lamine Sangaré, Doudou, Mariama,Max,Aïcha,Constance

A mes co-thésards
Vanessa, Rodolphine,Annie,Karine et Mané
Pour tout le bonheur que nous avons partagé

REMERCIEMENTS

Je voudrais ici manifester toute ma gratitude et ma reconnaissance à l'endroit de tous ceux qui, de près ou de loin m'ont aidé, soutenu, sous quelque forme que ce soit à la réalisation de ce travail.

Au Dr Mathilde Cabral

A Farah JICHI et à toute la famille JICHI

Au personnel du laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec (HALD) en particulier ***Dr Yénéba Soumah, Dr Téning Sarr, Amadou Diop, Mme Thiam***

A Madame Mbodj et tout le personnel de la pharmacie La Dakaroise

A Louise Guillabert et tout le personnel de la pharmacie Kuky

A

NOS MAITRES

ET JUGES

A notre Maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur Issa LO

Nous sommes particulièrement sensibles à l'honneur que vous nous faîtes en acceptant spontanément de juger ce travail. Vous jouissez autour de vous d'un bon renom et de l'estime des autres.
Merci de nous avoir gratifiés de votre courtoisie et de votre simplicité

A notre Maître et Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Cheikh Saad Bouh BOYE

Vous êtes toujours là pour encourager l'effort, corriger et redresser les résultats.
Pour valoriser vos étudiants, vous avez cet art qui vous est propre de leur déléguer l'accomplissement des tâches qui font naître la confiance en soi.
Nous avons eu raison d'avoir librement choisi de cheminer avec vous.
Nous ne voudrions pas manquer cette occasion qui marque une étape importante dans notre vie pour vous dire Merci.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Mamadou BADIANE

Nous avons été touchés par la spontanéité avec laquelle vous avec avez accepté de juger notre travail. C'est un honneur pour nous de vous compter parmi nos juges.
Nous avons apprécié l'aide précieuse et bienveillante que vous nous avez apportez pendant ces longues années d'étude.
Nous vous remercions pour votre disponibilité.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Yérim Mbagnick DIOP

Le respect que vous manifestez à l'endroit de vos étudiants par la parole, par le comportement et par votre grande disponibilité nous a aidés à donner le meilleur de nous mêmes.
Soyez assuré cher Maître de notre profonde considération et de nos sincères remerciements.

"Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation".

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES	
I. STREPTOCOQUES ß-HEMOLYTIQUES DU GROUPE A	2
I.1 HISTORIQUE	2
I.2 CARACTERES BACTERIOLOGIQUES	3
I.2.1. - *Caractères morphologiques*	3
I.2.2. - *Caractères culturaux*	3
I.2.3. - *Caractères biochimiques*	4
I.2.4. - *Identification formelle*	5
I.3 FACTEURS DE VIRULENCE ET POUVOIR PATHOGENE	6
I.3.1. – *Le portage asymptomatique*	6
I.3.2. – *Facteurs de virulence*	6
I.3.3. – *Pouvoir pathogène naturel*	9
I.4 ÉPIDÉMIOLOGIE	11
II. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A *STREPTOCOCCUS PYOGENES*	11
II.1 EXAMEN BACTERIOLOGIQUE	11
II.2 EXAMEN SEROLOGIQUE	13
III. RESISTANCE BACTERIENNE	14
III.1 DEFINITION	14
III.2 LES DIFFERENTS TYPES DE RESISTANCE	14
III.3 SUPPORT GENETIQUE	16
III.4 PHENOTYPE DE RESISTANCE	17

III.5 LES MECANISMES DE RESISTANCE 17
VI. PROPHYLAXIE 21
DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE ET RESULTATS
I. MATERIEL ET METHODES 22
I.1 MATERIEL 22
I.1.1- *Cadre de l'étude* 22
I.1.2- *Population d'étude*..... 22
I.1.3- *Souches de référence* 23
I.1.4 - *Matériels et réactifs* 23
I.1.5- *Préparation du milieu gélosé (GSO)* 27
I.1.6- *Contrôle de qualité des milieux préparés* 28
I.2 METHODES 28
I.2.1 – *Prélèvements* 28
I.2.1.1. *Conditions de réalisation des prélèvements* 28
I.2.1.2. - *Examen macroscopique* 29
I.2.1.3. - *Examen microscopique*..... 29
I.2.2 – *Isolement* 29
I.2.3- *Identification* 29
I.2.4 -*Détermination de la sensibilité par antibiogramme standard* 36
I.2.5-*Détermination de la sensibilité par E – test*
(EPSILLOMETER- TEST) 36
I.2.6- *Contrôle de qualité des tests de sensibilité* 43
I.2.7- *Analyse des résultats de la sensibilité aux antibiotiques* 44
I.2.8 -*Conservation des souches bactériennes* 44
II. RESULTATS 46
II.1 CONTROLE QUALITE 46

II.2 RESULTATS DE LA SENSIBILITE DES SOUCHES DE *STREPTOCOCCUS PYOGENES* SUR DIFFUSION EN MILIEU GELOSE 48

II.3 RESULTATS DE LA DETERMINATION DES CMI DES SOUCHES DE *STREPTOCOCCUS PYOGENES* PAR E-TEST 52

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

I. LES PRELEVEMENTS 56

II. L'EXAMEN MICROSCOPIQUE DIRECT 56

III. METHODES D'ISOLEMENT 57

IV. METHODES D'IDENTIFICATION 58

V. L'ANTIBIOGRAMME STANDARD : DIFFUSION EN MILIEU GELOSE 58

VI. METHODE PAR E – TEST 59

VII. CONTRÔLE DE QUALITE 60

VIII. SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES 60

CONCLUSION 67

BIBLIOGRAPHIE 69

LISTE DES ABREVIATIONS

ATTC : American Type Culture Collection

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

GSO : Gélose au Sang Ordinaire

LSPQ : Laboratoire de Santé Publique de Québec

NCCLS : National Committee for Clinical Laboratory Standards

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : Caractères biochimiques de *Streptococcus pyogenes*

TABLEAU II : Charges de disques d'antibiotiques

TABLEAU III : Bandelettes d'antibiotiques

TABLEAU IV : Les réactifs de slidex-strepto-A

TABLEAU V : Lecture de la galerie CSB Streptocoques

TABLEAU VI : Critères d'interprétation des diamètres d'inhibition proposés par *Streptococus pyogenes* selon les directives NCCLS/CLSI

TABLEAU VII : Critères d'interprétation des concentrations d'inhibition par E-test selon les normes NCCLS/CLSI

TABLEAU VIII : Contrôle des disques d'antibiotiques (Diamètres en mm)

TABLEAU IX : Contrôle des bandes E-tests (CMI en µg/ml)

TABLEAU X : Sensibilité des souches de *Streptococcus pyogenes* par la technique de l'antibiogramme standard

TABLEAU XI : CMI des différents antibiotiques testés sur les souches de *Streptococus pyogenes*

INTRODUCTION

Les infections respiratoires restent à l'heure actuelle les affections les plus fréquentes chez l'enfant.

Elles contribuent significativement à la morbidité en pédiatrie et à la mortalité des jeunes enfants dans les pays en développement avec un taux de létalité estimé à 15%.

La surveillance microbiologique défectueuse et les moyens thérapeutiques limités concourent à l'émergence de résistance qui inquiète de plus en plus le monde scientifique, les microbiologistes et les cliniciens.

Cependant les raisons de cette inquiétude ne sont pas encore suffisamment prises en considération par les patients.

Dans le groupe de bactéries responsables d'infections respiratoires aigues, *Streptococcus pyogenes* représente le type même de bactéries pathogènes chez l'homme. Il est responsable de nombreuses infections aigues dont certaines lui sont spécifiques (angine).

Face à l'augmentation du nombre de streptocoques de groupe A retrouvé dans les isolements de produits pathogènes d'origine rhinopharyngée, la nécessité d'une antibiothérapie efficace s'avère indispensable.

À l'instar des pays développés, des études initiées à Dakar ces dernières années, permettent de surveiller l'évolution de la résistance de *Streptococcus pyogenes* aux antibiotiques.

Notre étude s'inscrit dans ce cadre et a pour objectifs spécifiques :

- ✓ d'identifier de façon formelle *Streptococcus pyogenes ;*
- ✓ d'étudier son profil de sensibilité à un large spectre d'antibiotiques par deux techniques à savoir l'antibiogramme standard et la méthode E-test.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES

I. STREPTOCOQUES ß-HEMOLYTIQUES DU GROUPE A

I.1 HISTORIQUE

- **Fièvres puerpérales** connues avant même que leur étiologie bactérienne soit confirmée par Pasteur (1922-1895) et par Koch (1843-1910).

- Rebecca Lancefield caractérise l'antigène du groupe A et le facteur majeur de pathogénicité.

- **Scarlatine maligne**, associée à un syndrome toxique, Trousseau.

- Syndrome de Meleney = **cellulite gangréneuse** ou **fasciite nécrosante** (1924).

- Recrudescence des infections graves :

<u>En Europe et aux USA</u> (début des années 1980) →

- Septicémies avec syndrome de choc toxique streptococcique - redéfini en 1987 - décès dans 30 % des cas

- Cellulites gangréneuses ou fasciites nécrosantes = Dermo-hypodermites nécrosantes

<u>En Angleterre et Pays de Galles</u> →

- 25 cas de fasciites nécrosantes (18 décès) (Janv-Juin 1994)

<u>En Norvège</u> →

- nombre de cas (janv-Juin, 1994) x 2 par rapport à 1993

En France →

- augmentation des infections sévères
- Septicémies à *S. pyogenes* estimées à 1000 cas / an en 2000
- Conférence de consensus en janvier 2000 sur les dermo-hypodermites nécrosantes.

I.2 CARACTERES BACTERIOLOGIQUES

I.2.1. - Caractères morphologiques

Streptococcus pyogenes présente la morphologie classique des streptocoques: coques sphériques ou ovoïdes, à Gram positif, groupés en chaînettes plus ou moins longues, apparaissant parfois capsulés.

Les streptocoques du groupe A qui donnent une culture en dépôt en milieux liquides sont caractérisés par la formation de longues chaînettes.

Dans les cultures âgées, les coques deviennent Gram négatif et les germes ont l'aspect de chaînettes extrêmement longues et emmêlées.

La capsulation est ici un caractère irrégulier. Des souches de streptocoques du groupe A, forment des capsules dans la phase exponentielle de croissance.

I.2.2. -Caractères culturaux

- **Milieux de culture :**

On utilise des milieux nutritifs riches additionnés de sang défibriné de lapin, de mouton ou de cheval à 5%.

- **Conditions de culture :**

La température de croissance est comprise entre 20 et 42°C, avec un optimum à 35-37°C. Le pH qui doit être voisin de 7,2 impose l'utilisation de milieux tamponnés.

- **Aspect macroscopique des colonies :**

Sur gélose au sang, *Streptococcus pyogenes* donne de petites colonies transparentes, bombées ou en dôme, de 0,5mm de diamètre. La surface peut être lisse, rugueuse ou muqueuse, à bords réguliers.

Les colonies sont entourées d'une zone d'hémolyse totale (β-hémolyse), de 3 à 4mm de diamètre.

En milieu liquide, la culture prend l'aspect de "mie de pain".

I.2.3. - Caractères biochimiques

Comme tous les streptocoques, *Streptococcus pyogenes* ne possède ni catalase, ni peroxydase.

Les micro méthodes permettent l'identification biochimique ; les caractères biochimiques de *Streptococcus pyogenes* sont présentés dans le tableau I.

Tableau I : Caractères biochimiques de *Streptococcus pyogenes*

Test	VP	ESC	ADH	BHS	ARA	MAN	SOR	TRE	RAF	SOS	INU	LAC	RIB	AMI	GLY
Résultat	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-

VP : réaction de Voges-Prokaüer

ADH : arginine dihydrolase

ESC : esculine

ARA : L-Arabinose

BHS : bouillon hypersalé

MAN : mannitol

SOR: sorbitol

TRE : tréhalose

RAF : raffinose

SOS : sorbose

INU : inuline

LAC : lactose

RIB : ribose

AMI: amidon

GLY: glycérol

(-) = Caractère négatif (0 – 25 % des souches)

(+) = Caractère positif (71 – 90 % des souches)

(d) = Caractère variable (26 – 70 % des souches).

I.2.4. - Identification formelle

L'identification formelle de *Streptococcus pyogenes* repose sur :

- **la sensibilité à la bacitracine :**

Les streptocoques du groupe A se distinguent parmi les streptocoques bêta-hémolytiques par leur sensibilité à la bacitracine.

On utilise des disques de bacitracine à 0,04UI. Cette dose est suffisante pour provoquer sur une culture de *Streptococcus pyogenes* sur gélose au sang une zone d'inhibition.

Les streptocoques viridans peuvent également être inhibés par la bacitracine.

- **le groupage antigénique :**

Il se fait à l'aide d'un antisérum monovalent dirigé contre l'antigène spécifique du groupe A. Plusieurs techniques existent :

- ✓ la technique de LANCEFIELD
- ✓ l'agglutination de particules de latex sensibilisées
- ✓ la coagglutination

I.3 FACTEURS DE VIRULENCE ET POUVOIR PATHOGENE

I.3.1. - Le portage asymptomatique

Streptococcus pyogenes est un commensal des muqueuses nasale et pharyngée. Il est en effet retrouvé à l'état de simple portage chez 15 à 25% des enfants et moins fréquemment chez l'adulte (15).

I.3.2. - Facteurs de virulence

Un grand nombre de constituants somatiques et de produits extracellulaires rend compte de la virulence du germe.

- ➢ **Les constituants somatiques**
  - ❖ ***La paroi :***

Les structures de la paroi comprennent de dedans en dehors :

- la couche de **peptidoglycane**
- le **polyoside C,** qui détermine le groupe A de Lancefield est situé entre la couche de peptidoglycane et la couche protéique externe,
- la **couche protéique externe :**
  - **la protéine M** est un antigène qui différencie les sérotypes ; elle est le facteur principal de virulence et les anticorps qu'elle suscite sont immunisants et protecteurs,

- **la protéine T,** également antigénique**,** est utilisée, avec la protéine M, comme marqueur dans les études épidémiologiques,
- la **protéine R** n'est pas impliquée dans la virulence ou l'immunité.

- **la capsule** constituée d'acide hyaluronique : elle s'oppose également à la phagocytose. Elle est non immunogène.

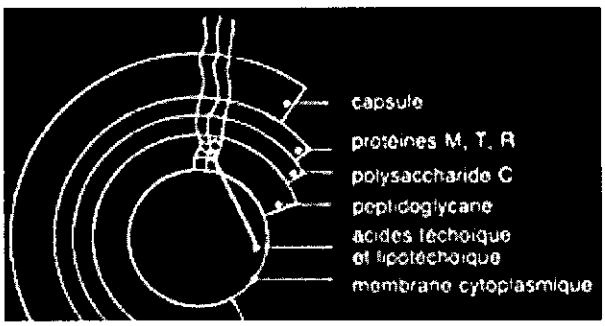

Figure : Membrane cellulaire de *Streptococcus pyogenes (3)*

❖ ***Les enzymes extracellulaires (24)***

Le germe exprime également à sa surface deux enzymes extracellulaires qui modifient les IgG, et lui permettent ainsi d'échapper au système immunitaire adaptatif :

- l'**EndoS** hydrolyse les N-oligosaccharides fonctionnels des IgG intervenant dans l'opsonisation ;
- la **SpeB** clive les IgG en fragments Fc et Fab.

❖ ***La fibronectine de surface***

Un nouveau mécanisme de colonisation et d'échappement au système immunitaire a été récemment découvert chez certaines souches de *Streptococcus pyogenes* : il s'agit du **recrutement de collagène** par l'intermédiaire de la fibronectine de surface. Le germe, en colonisant les fibres de collagène, est ainsi protégé contre l'adhérence des

polynucléaires, en présence d'anticorps intervenant dans l'opsonisation (29).

- **Les substances diffusibles**

  - ***La streptolysine O***

Elle lyse la membrane des érythrocytes et d'autres cellules (leucocytes et plaquettes) en se liant au cholestérol. Elle est antigénique et induit la production d'anticorps antistreptolysine O (ASLO), dont l'élévation des titres sériques constitue un bon marqueur d'infection streptococcique.

  - ***La streptolysine S***

Elle est responsable de l'hémolyse bêta sur gélose au sang. Elle a un effet lytique sur les membranes cellulaires. Elle n'est pas antigénique.

  - ***La hyaluronidase***

Elle a un effet lytique sur la substance de base du tissu conjonctif, et se comporte de ce fait comme un facteur favorisant la diffusion de l'infection.

  - ***La streptokynase***

Elle s'oppose à la formation de barrières fibrineuses autour des lésions tissulaires où se développent les streptocoques. Elle favorise également la diffusion de l'infection.

  - ***La streptodornase ou DNase***

Elle dégrade les acides nucléiques. Elle n'a pas d'effet cytotoxique car elle ne pénètre pas dans les cellules eucaryotes.

Comme la Streptolysine O, streptokinase, streptodornase et hyaluronidase sont antigéniques et les anticorps correspondants dénommés antistreptokinase (ou ASK), antistreptodornase (ou ASD) et

antihyaluronidase sont, comme les ASLO, des marqueurs d'infection à streptocoque A.

❖ ***Les toxines érythrogènes (TE) ou pyrogènes***

Elles sont au nombre de quatre, A, B, C, D, provoquent une éruption érythémateuse et de la fièvre. Antigéniques, elles induisent un état d'hypersensibilité retardée ainsi que la production d'anticorps neutralisants. Elles sont la cause de l'éruption de la scarlatine par effet direct ou par effet secondaire en déclenchant une réaction d'hypersensibilité retardée. Elles sont en cause dans le choc toxique streptococcique. Comme la toxine staphylococcique, elle se comporte comme un super antigène pouvant entraîner l'activation non spécifique des lymphocytes T. L'injection sous-épidermique de toxine érythrogène provoque une zone d'éruption chez les sujets réceptifs non immunisés : c'est l'épreuve de Dick.

I.3.3. – Pouvoir pathogène naturel

Les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A sont la principale cause d'infections à streptocoques chez l'homme.

Diverses infections leur sont imputables :

- **infections de la sphère ORL** : otites, sinusites, angines streptococciques ;
- **infections et suppurations cutanées :**

- *cellulites*

- *surinfections cutanées* sur plaies ou brûlures

- *gangrène sous-cutanée streptococcique* ou *syndrome de MELENEY* : infection extensive avec nécrose atteignant le tissu cellulaire sous-cutané (bactéries "mangeuses de chair") avec une mortalité de 50% ;

- *la scarlatine* provoquée par les souches productrices de toxine érythrogène ;

- *érysipèle* survenant chez les nourrissons ou les personnes âgées ;

- *impétigo streptococcique* fréquent chez l'enfant, surtout dans le tiers-monde.

➢ **Autres infections locales ou générales**

- *surinfections d'atteintes bronchopulmonaires d'origine virale*

- *endométrites streptococciques* survenant après un accouchement ou un avortement septique

- *infections profondes* rares mais graves : endocardites, pneumopathies, arthrites, méningites, péritonites, avec souvent bactériémies

- *choc toxique streptococcique* souvent dû au sérotype M1 et provoqué par la libération de toxines érythrogènes.

➢ **Syndromes post-streptococciques**

Ce sont des affections non suppuratives à pathogénie auto-immune. On distingue :

- *le rhumatisme articulaire aigu* (RAA) avec atteintes articulaire, cutanée et surtout cardiaque ;

- *la glomérulonéphrite aiguë* (GNA) de pronostic souvent favorable ;

- *la chorée de Sydenham* (danse de Saint-Guy) parfois associée à des atteintes rhumatismale et cardiaque ;

- *l'érythème noueux* et le *purpura rhumatoïde* peuvent relever d'une étiologie streptococcique.

I.4 ÉPIDÉMIOLOGIE

L'étude antigènique des protéines de surface M et T permet de distinguer plus de 80 sérotypes. On a récemment défini 10 biotypes et établi certaines corrélations entre biotypes et pouvoir pathogène. Sérotypes et biotypes sont des **marqueurs épidémiologiques**.

La transmission est directe, d'homme à homme, car la bactérie, très fragile, survit peu dans le milieu extérieur. Une immunité protectrice se développe pour chaque type de protéine M. Il y a 80 types dans le groupe A, ce qui explique le caractère récidivant des crises de rhumatisme articulaire aigu qui peuvent être dues à n'importe quel streptocoque A. Au contraire, la glomérulonéphrite, qui n'est due qu'au seul sérotype M12, ne récidive pas.

II. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Le diagnostic biologique des infections à streptocoques A repose sur la mise en évidence de la bactérie dans les lésions ou sur la détection d'anticorps antistreptococciques dans le sérum.

II.1 EXAMEN BACTERIOLOGIQUE

Les prélèvements de gorge, de sérosité, de pus ou de sécrétions doivent être rapidement ensemencés car le germe est fragile dans le milieu extérieur. A l'examen microscopique du prélèvement, on voit de nombreux *cocci* en chaînettes, à Gram positif. La culture nécessite un milieu au sang frais. Les colonies, petites, apparaissent en 24 heures et sont entourées d'une zone d'hémolyse franche et complète (ß hémolyse) très évocatrice.

L'absence de catalase et d'oxydase confirme le genre *Streptococcus* et l'étude antigénique caractérise le groupe A (technique de Lancefield, coagglutination, agglutination de particules de latex). Les streptocoques du groupe A se distinguent parmi les streptocoques ß hémolytiques par leur sensibilité à la bacitracine.

En dehors de la culture de gorge, on peut recourir à des méthodes de diagnostic rapide pratiqué sur un prélèvement obtenu par écouvillonnage pharyngé mettant en oeuvre des techniques d'immunofluorescence directe ou ELISA. Ce test demande dix minutes et permet de déceler le streptocoque A dans environ 90% des cas.

Cette dernière technique a tendance à supplanter la culture de gorge qui dure 24h à 48h qui en plus est délicate et peu appréciée des patients.

Pour le moment ce test n'est pas applicable dans notre pays. Il existe également un indice de mesure des maux de gorge qui peut aider les médecins à poser le diagnostic de pharyngite à *Streptococcus pyogenes*. Le système de mesure énumère 4 signes :

- ✓ la fièvre
- ✓ les taches sur les amygdales
- ✓ l'enflure et la sensibilité des ganglions du cou
- ✓ la présence ou absence de toux

Chez les sujets qui ne présentent qu'un seul de ces symptômes ou qui n'en présentent aucun la probabilité d'une pharyngite streptococcique est de 10% et il n'est pas suggéré alors de culture de gorge.

II.2 EXAMEN SEROLOGIQUE

Les anticorps antistreptococciques utiles au diagnostic sont les anticorps antienzymes : antistreptolysine O (ASLO), antistreptodornase (ASD), antistreptokinase (ASK) ou antihyaluronidase.

Tout le monde où presque est porteur d'anticorps ASLO à des titres faibles aussi ne considère-t-on comme significatifs que les titres supérieurs à 200 unités.

Le taux des ASLO s'élève dix jours après la survenue de l'infection mais peut rester normal dans 20 à 30 % d'infections streptococciques authentiques. En outre, la réaction risque d'être faussement négative si le sérum est ictérique ou s'il est riche en lipides ou cholestérol. Les infections à streptocoques C et G s'accompagnent également d'une élévation des ASLO.

Le titrage des ASLO n'est donc ni sensible ni spécifique et seule, la constatation de titres élevés ou d'une ascension des taux en quelques jours a une signification clinique.

Les antistreptodornases sont plus spécifiques et plus sensibles.

Il existe des tests globaux détectant, en une seule manipulation, tous les anticorps antistreptococciques.

La sérologie antistreptococcique est utile pour confirmer l'étiologie streptococcique de manifestations cliniques évoquant un syndrome post-streptococcique.

III. RESISTANCE BACTERIENNE [19, 38]

L'utilisation croissante des antibiotiques a fortement contribué à la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques.

III.1 DEFINITION

La résistance bactérienne aux antibiotiques a deux définitions :

- une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notamment plus élevée que la concentration atteignable *in vivo* ;

- une souche est dite « résistante» lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notamment plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce. (38)

III.2 LES DIFFERENTS TYPES DE RESISTANCE [19]

D'une manière générale, la résistance des bactéries aux antibiotiques est de déterminisme génétique. Elle est soit naturelle, soit acquise. Elle peut aussi être clinique.

❖ ***La résistance naturelle***

La résistance naturelle d'une espèce ou d'un genre est :

- une caractéristique propre, concernant l'ensemble des souches de l'espèce ou du genre ;
- portée par un chromosome donc toujours transmissible à la descendance : transmission verticale ;
- un caractère permettant de définir le phénotype sauvage ou sensible de l'espèce ;
- une aide à l'identification d'une espèce.

❖ ***La résistance acquise***

La résistance acquise, pour sa part :

- ne concerne qu'une proportion plus ou moins importante, variable dans le temps, de souches d'une espèce ;
- résulte d'une modification génétique par mutation ou par acquisition de plasmides ou transposons, (résistance extra chromosomique) transmissible horizontalement, parfois entre espèces différentes ;
- définit des phénotypes «résistants».

Les résistances croisées s'expriment au sein d'une même classe d'antibiotiques et sont dues au même mécanisme de résistance.

❖ ***La résistance clinique***

Elle se traduit par l'échec thérapeutique. Plusieurs facteurs entrent en cause dans ce type de résistance :

- des facteurs environnementaux (cations, protéines inhibitrices etc.)
- la pharmacocinétique
- le choix judicieux de l'antibiotique
- les mécanismes développés par les bactéries.

III.3 SUPPORT GENETIQUE [47]

Au plan génétique, la résistance acquise peut survenir par mutation ponctuelle, par remaniement du génome ou par acquisition de matériel génétique étranger.

Il existe deux supports essentiels :

❖ ***La résistance chromosomique***

♦ ***Résistance chromosomique par mutation***

Il peut s'agir d'une mutation ponctuelle dans un gène de résistance entraînant par exemple une hypersécrétion d'enzymes inactivant les antibiotiques ou dans un gène de structure qui modifie le spectre d'une enzyme.

Une mutation se caractérise par :

- la rareté,
- la spontanéité,
- la discontinuité,
- la spécificité et l'indépendance,
- la stabilité

♦ ***Résistance chromosomique par remaniement***

Il peut s'agir d'un remaniement du génome. A titre d'exemple, il peut s'agir de l'insertion de séquences apportant un promoteur permettant d'exprimer des gènes silencieux ou alors de l'acquisition de fragments de chromosomes étrangers par transformation.

❖ ***Résistance extra chromosomique***

L'information génétique est portée par des plasmides transférables à d'autres bactéries par conjugaison, par traduction ou par transformation (47).

L'ensemble de ces gènes peut être sur des fragments d'ADN appelés « transposons » qui peuvent s'intégrer soit dans des plasmides, soit dans le chromosome en allant de l'un à l'autre.

III.4 PHENOTYPE DE RESISTANCE

C'est un groupe, un ensemble d'antibiotique permettant au mieux, avec le plus de précision possible de préjuger des mécanismes de résistance dont dispose une bactérie donnée et notamment mais pas exclusivement de son équipement enzymatique (52).

Au sein de chaque espèce, on distingue le phénotype sauvage ou sensible, déterminé par les mécanismes naturels de résistance, et les phénotypes résistants déterminés par des mécanismes acquis de résistance (39).

III.5 LES MECANISMES DE RESISTANCE

Trois mécanismes permettent d'expliquer la résistance aux antibiotiques :

- ✓ Modification de la cible des antibiotiques. Il peut s'agir :
  - de la substitution de la cible au profit d'une autre cible
  - de la diminution de l'affinité de la cible pour l'antibiotique
- ✓ Synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques;
- ✓ Diminution de la quantité d'antibiotique à l'intérieur de la bactérie.

  Elle peut être due à :
  - une diminution de la perméabilité bactérienne vis à vis de l'antibiotique
  - un efflux actif de l'antibiotique de l'intérieur vers l'extérieur de la bactérie.

Plusieurs de ces mécanismes peuvent co-exister chez une même bactérie et agir «en synergie», conférant une résistance plus élevée non

seulement aux antibiotiques d'une même famille, mais également à des antibiotiques de familles différentes, surtout en cas de modification de la perméabilité.

Comme tous les streptocoques, ce germe est naturellement résistant aux aminosides.

❖ ***Résistance aux bêta-lactamines***

La résistance à la pénicilline G n'a pas encore été signalée. Cependant, des souches de streptocoques du groupe A présentent le phénomène de tolérance à la Pénicilline.

❖ ***Résistance aux MLS_B (36,54)***

Elle est apparue en 1967 et ne cesse de croître en fréquence et en prévalence dans de nombreux pays.

Deux principaux mécanismes sont à la base de cette résistance :

✓ *une modification de la cible* (sous-unité 50S du ribosome) par une méthylase ribosomale codée par le gène *ermB*. Ce gène est associé à la résistance de haut niveau aux Macrolides-Lincosamides-Streptogramines B. Les germes résistants par ce gène expriment le phénotype MLS_B constitutif ($cMLS_B$) ou inductible ($iMLS_B$) ;

✓ *un efflux actif de l'antibiotique vers l'extérieur de la bactérie*, lié au gène *mefA*. Ce gène est responsable de la résistance de bas niveau aux macrolides et détermine le phénotype M. Les germes résistants par ce gène sont sensibles à la clindamycine et aux streptogramines B.

D'autres mécanismes ont été récemment décrits. Il s'agit :

- d'un mécanisme de résistance médié par le gène *ermA* (*ermTR)* ;

- d'altérations des protéines ribosomales L4 et L22, et de mutations de l'ARN ribosomal 23S.

❖ ***Résistance aux kétolides***

Elle est influencée par les mécanismes de résistance aux macrolides. Ces molécules ont une excellente activité aussi bien sur les souches sensibles que sur les souches résistantes *ermA* et *mefA* de *Streptococcus pyogenes.*

Mais la télithromycine est inactive sur les souches résistantes *ermB*, pour des raisons non encore élucidées (12, 54).

❖ ***Résistance aux fluoroquinolones***

La cible des quinolones est l'ADN-gyrase ou la topo-isomérase. La résistance aux fluoroquinolones est surtout le fait de mutations des gènes codant pour ces enzymes : les gènes *parC* pour la topo-isomérase et *gyrA* pour l'ADN-gyrase. Le gène *parE* a été décrit récemment .

Une diminution de l'accumulation de l'antibiotique par un phénomène d'efflux est également évoquée.

Récemment, des résistances dues à des mécanismes non encore identifiés ont été mises en évidence malgré l'activité améliorée des nouvelles fluoroquinolones telles la lévofloxacine et la sparfloxacine sur les bactéries Gram positif (49).

❖ ***Résistance aux Tétracyclines***

Le premier cas de résistance à la tétracycline a été signalé en 1962.

Le principal mécanisme évoqué est la production par la bactérie de protéines membranaires agissant comme des pompes moléculaires, permettant d'expulser la tétracycline à l'extérieur de la bactérie.

On a également découvert chez des souches résistantes le gène *tetM* responsable de la synthèse d'une protéine qui se lie aux ribosomes, empêchant l'antibiotique de se fixer au niveau de son site d'action (46).

La fréquence de cette résistance est de 50 à70%.

❖ ***Résistance aux Glycopeptides***

Les streptocoques du groupe A sont très sensibles à la vancomycine. Aucune résistance n'est signalée jusqu'à présent.

❖ ***Résistance aux Phénicolés***

Comme les macrolides et les lincosamides, les phénicolés se fixent à la sous-unité 50 S des ribosomes bactériens. Ils inhibent la synthèse des protéines en empêchant la liaison du complexe amino-acyl-ARNt à son site de fixation, et donc la réaction de transpeptidation.

L'action du chloramphénicol n'est pas tout à fait spécifique, dans la mesure où elle peut également s'exercer dans les cellules de mammifères, et plus particulièrement, les cellules souches hématopoïétiques.

IV. PROPHYLAXIE

Les variations antigéniques de la protéine M, principal facteur de virulence, ont permis la différentiation de plus de 80 sérotypes de streptocoques du groupe A.

Cette protéine est fortement antigénique, et les anticorps qu'elle induit sont immunisants et protecteurs. La production par génie génétique des protéines M définissant les sérotypes les plus souvent responsables d'infections graves et de complications post-streptococciques, laisse

entrevoir la possibilité de vaccins contre les sérotypes les plus dangereux pour l'Homme (16).

On peut limiter l'incidence des complications par un diagnostic rapide. En attendant, la Pénicilline demeure l'antibiotique de choix pour le traitement et la prophylaxie des infections à streptocoques du groupe A.

L'hygiène a permis d'éliminer les fièvres purpuréales fréquentes autrefois (infections à l'accouchement transmises par les accoucheurs d'une femme infectée aux autres)

DEUXIEME PARTIE

METHODOLOGIE ET RESULTATS

I. MATERIEL ET METHODES

I.1 MATERIEL

I.1.1- Cadre de l'étude

Ce travail a été effectué à l'Unité de recherche et de biotechnologie microbienne du laboratoire de Bactériologie-Virologie (Hôpital Aristide Le Dantec).

I.1.2- Population d'étude

Le recrutement clinique des patients a eu lieu de Novembre 2005 à Avril 2006 dans les structures suivantes : HALD (service de pédiatrie, service d'ORL).

Les patients présentant l'une des affections ci-dessous ont été inclus dans l'étude :

- ✓ *infections respiratoires hautes* (sinusites, otites moyennes aiguës et pharyngites),
- ✓ *infections respiratoires basses* (pneumonies communautaires, bronchites aiguës).

C'est ainsi que différents produits pathologiques ont été recueillis :

- expectorations (purulentes et mucopurulentes);
- liquides de lavage broncho-alvéolaire ;
- pus de l'oreille moyenne ;
- prélèvements de gorge ;
- pus de sinusites ;
- pus divers (abcès, plaies).

I.1.3- Souches de référence

- *Haemophilus influenzae* ATTC 49247
- *Streptococcus pneumoniae* ATTC 49612
- *Escherichea coli* ATTC 35218
- Staphylococcus aerus ATTC 29213

I.1.4 -Matériels et réactifs

✖ Prélèvement

- Ecouvillons stériles ;
- Tubes à hémolyse ;
- Seringues ;
- Eau physiologique stérile.

✖ Isolement

- Gélose trypticase soja
- Sang de mouton (5 à 10%)
- Anse de platine
- Boîtes de Pétri
- Bec Bunsen
- Jarre d'incubation
- Générateur de CO_2 ou bougie
- Etuve à 37°
- Autoclave.

✖ Identification

- Lames porte-objet
- Microscope optique
- Pipettes Pasteur
- Bâtonnets

- Disques de Bacitracine
- Slidex streptoA.
- Microplaques pour identification / Micro CSB Streptocoques

- **Etude de la sensibilité par antibiogramme standard et par E-test**

- Souches viables de 24 heures
- Gélose Trypticase Soja au sang de mouton
- Boîtes de Pétri
- Ecouvillons stériles
- Coffret étalons échelle Mac Farland
- Tubes à hémolyse stériles
- Eau physiologique stérile
- Pinces
- Disques d'antibiotiques (voir tableau II)
- Bandelettes d'antibiotiques (voir tableau III)

Tableau II : Charges de disques d'antibiotiques

Antibiotiques	Charge du disque (µg)
ß-lactamines	
• Pénicilline G	10
• Amoxicilline	25
• Cefixime	5
• Cefpodoxime	10
• Cefotaxine	30
• Ceftriaxone	30
Macrolides	
• Erythromycine	15
• Spiramycine	100
• Azithromycine	15
Lincosamines	
• Clindamycine	2
Kétolides	
• Télithromycine	15
Phénicolés	
• Chloramphenicol	30
Glycopeptides	
• Teicoplanin	30
• Vancomycine	30
Streptogramines	
• Pristinamycine	15
Fluoroquinolones	
• Levofloxacine	5

Tétracyclines • Tétracycline	30

Tableau III: Bandelettes d'antibiotiques

Antibiotiques	Intervalle (µg/ml)
ß-lactamines	
• Pénicilline G	0.002-32
• Cefixime	0.016-256
• Cefpodoxime	0.016-256
• Cefotaxine	0.002-32
• Ceftriaxone	0.016-256
Glycopeptides	
• Teicoplanin	0.016-256
Fluoriquinolones	
• Levofloxacine	0.002-32
Phénicolés	
• Chloramphénicol	0.016-256
Macrolides	
• Erithromycine	0.016-256
• Azithromycine	0.016-256

Conservation des souches

- Cryotubes Nunc
- Bouillon cœur cervelle
- Glycérol
- GSO
- Cryotubes avec billes.

Exploitation des résultats

Le logiciel WHONET V a servi à l'exploitation des résultats.

I.1.5- Préparation du milieu gélosé (GSO)

- Milieu de base

Réactifs	**Quantité**
Gélose trypticase soja	20g
Eau distillée	500 ml

- pour préparer du milieu gélosé, la gélose trypticase soja a éte dissoute dans de l'eau distillée (40g pour 1l)
- le mélange obtenu a été chauffé à ébullition et porté à l'autoclave à 121° C pendant 15 mn.

- Milieu complet

Réactifs	**Quantité**
Milieu de base	500 ml
5% sang de mouton	25 ml

- le sang est ajouté après refroidissement du milieu de base. Le milieu est homogénéisé puis réparti dans les boîtes de pétri.
- les milieux ainsi préparés sont conservés au réfrigérateur à +4° C dans un sac plastique si le test ne se fait pas immédiatement.

I.1.6- Contrôle de qualité des milieux préparés

Chaque lot de milieu préparé est soumis à un contrôle de stérilité et à un contrôle d'efficacité sur le plan bactériologique.

❖ ***Contrôle de stérilité***

Les milieux préparés sont mis pendant 24h à l'étuve et il s'agit de voir s'il y a croissance bactérienne ou pas

❖ ***Contrôle d'efficacité du milieu***

La souche de référence *Staphylococcus aureus* ATTC 2921 a été ensemencée sur un milieu stérile, puis laissée à l'étuve pendant 24h afin de voir s'il y a pousse bactérienne ou non.

I.2. - METHODES

I.2.1 - Prélèvements

I.2.1.1. Conditions de réalisation des prélèvements

- Les prélèvements ont été réalisés dans le respect des règles d'asepsie et de stérilité

- Les prélèvements de pus d'otites, les prélèvements sinusiens et pharyngés ont été faits par écouvillonnage

- Puis les écouvillons ont été placés dans des tubes stériles contenant 0,5ml d'eau physiologique stérile.

I.2.1.2. - Examen macroscopique

Il a consisté en l'appréciation de l'aspect purulent ou non des prélèvements.

I.2.1.3. - Examen microscopique

A partir des produits pathologiques, un frottis coloré au Gram a été réalisé. L'observation microscopique à l'objectif 100 a permis d'apprécier :

- le nombre de polynucléaires,
- le nombre de cellules épithéliales,
- l'aspect de la flore.

I.2.2 - Isolement

En vue d'obtenir des colonies du germe à identifier, les prélèvements ont été ensemencés sur la gélose Trypticase Soja au sang de mouton, puis incubés à 37°C sous CO_2 pendant 24 à 48 heures.

I.2.3- Identification

❖ ***Examen macroscopique des colonies***

Streptococcus pyogenes donne sur gélose au sang ordinaire des colonies lisses entourées d'une zone d'hémolyse totale de type bêta.

❖ ***Examen microscopique***

Au microscope optique, ce germe se présente sous forme de cocci Gram positif disposés en chaînettes.

❖ ***Test de lacatalase***

- Principe :

La catalase est une enzyme qui hydrolyse le peroxyde d'hydrogène (3 %) en eau plus oxygène.

$$2\,H_2O_2 \longrightarrow 2\,H_2O + O_2$$

- Technique :
  - un frottis a été réalisé à partir de colonies prélevées avec soin de la gélose
  - après dépôt de quelques gouttes de peroxyde d'hydrogène à 3 %, une libération d'oxygène se matérialisant par la production de bulles est immédiatement recherchée.

- Interprétation :
  - Réaction positive : une production de bulles indique la présence de catalase
  - Réaction négative : une absence de bulles signe un test négatif.

- Résultat :

Streptococcus pyogenes est catalase négative

❖ ***Test de sensibilité à la bacitracine***

- Principe :

Les colonies de streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A sont généralement sensibles à la bacitracine. Il en est de même pour les microcoques et les stomatocoques, alors que les staphylocoques coagulase négative sont résistants.

Il s'agit d'un test de présomption.

- Technique :

- 1ml de bouillon Trypticase soja a été inoculé par une culture pure de streptocoques bêta-hémolytiques de manière à avoir une turbidité égale à celle du tube étalon 0,5 de la gamme de MacFarland

- un écouvillon stérile a été plongé dans l'inoculum ainsi préparé puis ensemencé sur une gélose au sang sur deux plans

- après avoir déposé à la surface de la gélose un disque de bacitracine à 0,04U, la boîte a été incubée pendant 24 heures à 35°C en anaérobiose.

♦ Interprétation :

- La présence d'une zone d'inhibition signe une présomption de streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A.

- Une absence d'inhibition oriente vers des streptocoques bêta-hémolytiques autres que ceux du groupe A.

♦ Limites :

Les streptocoques *viridans* peuvent également être inhibés par la bacitracine.

❖ ***Identification par agglutination***

Utiliser le coffret : Slidex Strepto A.

♦ Principe :

Le Slidex Strepto A est un test d'agglutination au latex pour le groupage et l'identification des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A.

On procède d'abord à l'extraction enzymatique de l'antigène spécifique de groupe, retrouvé au niveau de la paroi bactérienne. Cet antigène est ensuite identifié par des particules de latex sensibilisées par un antisérum anti-streptocoque spécifique de groupe.

La réaction antigène-anticorps se matérialise par une agglutination visible à l'œil nu. Le latex reste en suspension homogène si l'antigène n'est pas présent.

♦ Les réactifs :

Tableau IV : Les réactifs du Slidex Strepto-A

Contenu	Réactifs
2,5 ml	Latex anti-streptocoque du groupe A
10ml	Enzyme d'extraction Peut être reconstituée avec 10ml d'eau distillée stérile

♦ Technique

× **Sélection des colonies**

L'échantillon a été ensemencé sur un milieu solide (gélose Trypticase Soja + 5 % de sang de mouton).

× **Préparation de l'extrait**

✓ Nous avons introduit dans un tube à essai 0,4 ml d'enzyme d'extraction.

✓ Dans le cas de culture sur milieu solide, deux ou trois colonies ont été mises en suspension dans les 0,4 ml de la solution d'enzyme

✓ En cas de culture en bouillon, à l'aide d'une pipette nous avons prélevé une goutte du bouillon à disperser dans les 0,4 ml de la solution d'enzyme

✓ L'extrait a été mélangé et incubé à 37°C pendant 10 à 15 minutes.

× **Agglutination**

Après avoir remis le latex en suspension en agitant énergiquement le flacon, nous avons :

- ✓ déposé dans un cercle d'une carte d'agglutination une goutte de la suspension de latex ;
- ✓ prélevé une goutte de l'extrait qu'on dépose à côté de la goutte de latex à l'aide d'une pipette Pasteur
- ✓ mélangé les deux gouttes de manière à répandre la suspension à la surface du cercle avec un bâtonnet
- ✓ agité la carte suivant un mouvement rotatif pendant deux minutes au maximum et procédé à la lecture.

◆ Résultat :

L'apparition d'une agglutination permet l'identification des streptocoques du groupe A.

❖ ***Microméthodes d'identification***

Nous avons eu recours aux microplaques CSB Streptocoques pour confirmer l'identification.

◆ Principe :

Les galeries CSB Streptocoques permettent la mise en évidence d'activités enzymatiques ou d'assimilation de substrats carbonés en milieu approprié (fermentation) ou hostile. Ces microplaques sont ensemencées avec un inoculum qui reconstitue le milieu. Après incubation, la lecture est effectuée directement ou après addition de réactifs de révélation.

◆ Technique :

- ✓ une suspension bactérienne de turbidité égale à celle de l'échelle 4 Mac Farland a été préparée avec de l'eau distillée stérile
- ✓ 3 à 4 gouttes d'inoculum bactérien ont été déposées dans les cupules VP à BHS

- ✓ Le reste de la suspension bactérienne a été mélangé avec 1 ml de MEVA Streptocoque.
- ✓ Avec ce mélange nous avons ensemencé les cupules de ARA à GLY, et fermer les cupules ADH et tous les sucres avec 2 gouttes d'huile de paraffine.
- ✓ Les plaques ont été incubées à 37°C sous un plateau recouvert de papier buvard imbibé d'eau.

Une première lecture a été faite après quatre heures d'incubation, puis une deuxième après 18 heures d'incubation. L'identification a été faite à l'aide d'un tableau de lecture.

Tableau V: Lecture de la galerie CSB Streptocoques

Tests	Substrats	Réactions / Enzymes	Réactifs à ajouter	Résultats positifs	Résultats négatifs
VP	Glucose + pyruvate	Production d'acétoïne	1 goutte de KOH 1goutte de créatinine 1 goutte de a-naphtol	Rose-Rouge	Incolore
ESC	Esculine	Bêta-glucosidase		Noir	Incolore
ADH	Arginine	Arginine dihydrolase		Rouge	Jaune
BHS	Glucose	Croissance en milieu hypersalé		Jaune	Violet
ARA	L-Arabinose				
MAN	Mannitol				
SOR	Sorbitol				
TRE	Tréhalose				
RAF	Raffinose	Fermentation		Jaune	Rouge
SOS	Sorbose				
INU	Inuline				
LAC	Lactose				
RIB					

AMD	Ribose				
GLY	Amidon				
	Glycérol				

I.2.4 - Détermination de la sensibilité par antibiogramme standard

- Principe :

L'antibiogramme permet d'apprécier la modification de la croissance d'une souche bactérienne en présence d'antibiotique. La croissance bactérienne se traduit par la variation de paramètres divers.

L'antibiogramme standard a été réalisé sur gélose au sang ordinaire pour *Streptococcus pyogenes.*

- Mode opératoire :

× ***Préparation de l'inoculum***

A partir d'une culture jeune de 18 à 24 heures, une suspension d'une à deux colonies a été préparée dans 10 ml d'eau physiologique, de manière à obtenir une turbidité équivalente à celle du tube 0,5 de la gamme de Mac Farland.

L'inoculum ainsi préparé a été dilué au 1/10^{e}.

× ***Ensemencement et application des disques***

✓ Les milieux ont été ensemencés par écouvillonnage, puis laisser sécher 10 à 15 minutes à la température ambiante.

✓ Les disques d'antibiotiques correspondants ont été appliqués à l'aide de distributeurs ou à la pince en appuyant légèrement.

- ✓ Les boîtes ont été incubées à 37°C sous atmosphère enrichie en CO_2 (5 à 10 %) pendant 18 à 24 heures.
- ✓ Les souches de *Streptococcus pyogenes* isolées et la souche de contrôle *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 seront testées ensembles.

♦ Lecture :

Les diamètres d'inhibition ont été mesurés à l'aide d'une règle à coulisses puis comparés aux valeurs critiques de l'antibiotique correspondant.

♦ Interprétation :

En fonction du diamètre de la zone d'inhibition, le germe est dit : sensible, intermédiaire ou résistant

Les critères d'interprétation sont présentés dans le tableau ci-dessous

Tableau VI : Critères d'interprétation des diamètres d'inhibition proposés pour *Streptococcus pyogenes* selon les directives CLSI /NCCLS (56)

Antibiotiques	Charge du Disque(µg)	Diamètre (mm)		
		S	I	R
ß-lactamines				
▪ Pénicilline G	10	≥ 28	27-20	≤ 19
▪ Amoxicilline	25	≥ 21	20-15	≤ 14
▪ Cefixime	5	≥ 19	18-16	≤ 15
▪ Cefpodoxime	10	≥ 21	20-18	≤ 17
▪ Cefotaxine	30	≥ 14	13-12	≤ 11
▪ Ceftriaxone	30	≥ 13	12-11	≤ 10
Macrolides				
▪ Erythromycine	15	≥ 21	20-16	≤ 15
▪ Spiramycine	100	≥ 24	23-20	≤ 19
▪ Azithromycine	15	≥ 18	17-14	≤ 13
Lincosamines				
▪ Clindamycine	2	≥ 19	18-16	≤ 15
Kétolides				
▪ Télithromycines	15	≥ 22	21-19	≤ 18
Phénicolés				
▪ Chloramphenicol	30	≥ 21	20-18	≤ 17
Glycopeptides				
▪ Teicoplanin	30	≥ 14	13 – 11	≤ 10
▪ Vancomycine	30	≥ 17	-	-

Streptogramines ▪ Pristinamycine	15	≥ 22	21-20	≤ 19
Fluoroquinolones ▪ Levofloxacine	5	≥ 17	16-14	≤ 13
Tétracyclines ▪ Tétracycline	30	≥ 23	22- 19	≤ 18

I.2.5- Détermination de la sensibilité par E – test (EPSILLOMETER-TEST)

◆ Principe :

Le E-test associe les caractéristiques des méthodes de dilution et de diffusion en milieu gélosé. C'est une technique de détermination directe de la CMI.

La technique consiste à déposer à la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec la souche bactérienne, des bandelettes inertes de 50mm de long et 5mm de large, calibrées par un gradient de concentrations de l'antibiotique, couvrant une zone de 0,016 à 256 mg/l ou de 0,002 à 32 mg/l.

L'inhibition de la croissance se traduit par la présence d'une ellipse dont les points d'intersection avec la bandelette définissent la CMI.

Une échelle de lecture imprimée sur la face supérieure de la bandelette permet une interprétation rapide.

- Réalisation de la technique E-test

× *Préparation de l'inoculum*

L'inoculum a été préparé en réalisant une suspension de colonies viables obtenues à partir d'une culture pure dans un bouillon TS ou MH (bouillon micronutritif) , la suspension a été calibrée à l'échelle 0,5 Mac Farland.

× *Ensemencement*

L'ensemencement s'est fait par écouvillonnage.

× *Application des bandes E-test*

- ✓ sortir le paquet de bandelettes E-test du freezer et le laisser quelques minutes à la température ambiante avant de l'ouvrir ;
- ✓ vérifier qu'il n'y a ni fente ni trou (ne pas l'utiliser en cas de dommage) ;
- ✓ retirer les bandes avec une pince par la partie supérieure où il est marqué E (éviter de toucher les zones chargées avec la main);
- ✓ déposer les bandelettes à la surface de la gélose en évitant de déplacer les bandes car l'antibiotique diffuse dans le milieu en quelques secondes.
- ✓ incuber les cultures à 37°C sous une atmosphère contenant 5% de CO_2 pendant 18 à 48 heures.

- Lecture et interprétation :

Après 24 heures d'incubation, on a vu apparaître une ellipse traduisant l'inhibition de la croissance, dont les points d'intersection avec la bandelette déterminent la CMI.

Une échelle de lecture imprimée sur la bandelette a permis une interprétation rapide.

Pour les zones d'inhibition nettes et symétriques la lecture ne pose pas problème.

Dans tous les cas une interprétation est nécessaire.

Une zone de décrochage (dip) dans la zone de lecture impose de lire la CMI en extrapolant la courbe de l'ellipse.

La présence de colonies « squatter » doit être analysée (résistance hétérogène, émergence de mutants résistants, mélange bactérien).

La présence d'une croissance en ligne le long de la bandelette n'est pas prise en compte et résulte certainement d'un séchage insuffisant de la surface du milieu.

- Critères d'interprétation :

  - ✓ ***Calcul des CMI_{50} et CMI_{90}***

C'est la détermination de la médiane par la méthode d'extrapolation linéaire.

Les CMI_{50} et les CMI_{90} sont données par la formule suivante :

$$X = \frac{A-B}{C-B}(Z-Y)+Y$$

Si **$X = CMI_{50}$**

A = moitié des colonies inhibées

B = effectifs cumulés immédiatement inférieurs à A

C = effectifs cumulés immédiatement supérieurs à A

$B < A < C$

Y = CMI de **B**

Z = CMI de **C**

Si $\mathbf{X = CMI_{90}}$

A = 90% des souches inhibées

B = effectifs cumulés immédiatement inférieurs à **A**

C = effectifs cumulés immédiatement supérieurs à **A**

$\mathbf{B < A < C}$

Y = CMI de **B**

Z = CMI de **C**

Tableau VII: Critères d'interprétation des concentrations d'inhibition par E-test selon les normes NCCLS/CLSI (56)

Antibiotiques	Intervalles (µg/ml)	Valeurs critiques CMI (µg/ml)	
		S	R
ß- Lactamines			
• Pénicilline G	0.002 - 32	≤ 0.125	≥ 0.25
• Cefixime	0.016 - 256	≤ 1	≥ 4
• Cefpodoxime	0.016 - 256	≤ 2	≥ 8
• Cefotaxime	0.002 - 32	≤ 0.5	≥ 1
• Ceftriaxone	0.016 - 256	≤ 0.5	≥ 1
Glycopeptides			
• Téicoplanine	0.016 - 256	≤ 4	≥ 16
Fluoroquinolones			
• Levofloxacine	0.002-32	≤ 2	≥ 8

Phénicolés • chloramphénicol	0.016 - 256	≤ 4	≥ 16
Macrolides • Erythromycine • Azithromycine	0.016 - 256 0.016 - 256	≤ 0.25 ≤ 0.5	≥ 1 ≥ 2

I.2.6 - Contrôle de qualité des tests de sensibilité

Utiliser les normes NCCLS qui consistent à :

- ✓ obtenir les souches de contrôle de qualité de source sûre (ATCC) ;
- ✓ conserver correctement les souches de contrôle de qualité selon deux méthodes :
  - en stock culture pour l'utilisation fréquente des souches ;
  - à -70°C dans des cryotubes pour une conservation de longue durée.

La souche de référence utilisée est *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 · Dans toutes les séries d'antibiogramme, cette souche a été testée en parallèle comme contrôle de qualité afin de valider le test. Les résultats de la souche de contrôle ont été lus en premier lieu.

Les contrôles de qualité ont été effectués à plusieurs niveaux :

- par *une simple vérification* de la date de péremption des milieux de culture et de tout réactif à utiliser ;

- par *un stockage correct* des milieux de culture, et des disques avec un relevé quotidien de la température du freezer et du réfrigérateur ;

- par *une manipulation correcte* avec respect de la démarche du protocole établi

- par *une vérification* de la profondeur de la gélose (4 mm), de la capacité de croissance supportée.

I.2.7- Analyse des résultats de la sensibilité aux antibiotiques

Le logiciel WHONET V a servi à l'analyse des résultats.

♦ Principe :

Le WHONET est une série de programmes informatiques permettant la gestion des résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques de germes bactériens. Le WHONET V a permis d'obtenir sous forme de pourcentages et de diagrammes les résultats de sensibilité des souches par rapport à différents antibiotiques et en fonction de différents paramètres.

♦ Méthodologie :

Les différentes valeurs de diamètres d'inhibition pour chaque souche testée ont été enregistrées dans l'ordinateur, après avoir mis en place une grille d'enregistrement ; les valeurs ont été vérifiées et corrigées avant exploitation par le logiciel WHONET V (voir chapitre Résultats).

I.2.8- Conservation des souches bactériennes

Les méthodes de conservation de longue durée (-70°C) ont été utilisées car elles conviennent le mieux aux germes exigeants. Elles ont l'avantage de réduire considérablement les risques de perte des souches gardées.

♦ Technique :

× ***Préparation de l'inoculum***

Nous avons réalisé une subculture des souches sur gélose au sang à 35°C pendant 16-18 heures.

× *Préparation du cryotube*

- A l'aide d'un écouvillon un lourd inoculum de la subculture a été prélevé et introduit dans le bouillon nutritif adapté contenu dans le cryotube
- Chaque cryotube a été réalisé en deux exemplaires
- Les tubes ont été rangés sur deux portoirs différents et placés immédiatement à -70°C dans deux freezers différents.

  Les bactéries se conservent ainsi pendant plusieurs années.

Remarque :

En cas de besoin, on ne décongèle pas la souche.

A l'aide d'une pince on prélève rapidement une goutte du contenu du cryotube et on ensemence immédiatement une gélose. Le cryotube ne doit pas être décongelé.

× *Règles d'étiquetage*

Sur les tubes de conservation des souches sont mentionnées :

- ✓ le numéro d'identification du centre
- ✓ le numéro de la souche
- ✓ la lettre d'identification de l'espèce (P pour *Streptococcus pyogenes*)

II. RESULTATS

Cette étude a porté sur la sensibilité de 40 souches de *Streptococcus pyogenes* provenant d'infections respiratoires aigues selon divers prélèvements (gorge, nez, oreille,...) à différentes familles d'antibiotiques à savoir :

Bêta-lactamines, glycopeptides, kétolides, lincosamines, macrolides, fluoquinolones, streptogramines, phénicolés, tétracyclines.

II.1 CONTROLE QUALITE

Les valeurs obtenues des diamètres d'inhibition et de CMI se sont trouvées pour chaque souche de référence dans les limites acceptables proposées selon les normes NCCLS/CLSI. (56)

Tableau VIII : Contrôle des disques d'antibiotiques (Diamètres en mm)

Antibiotiques	*H. influenzae* ATCC 49247		*S. pneumoniae* ATCC 49612		*S. aureus* ATCC 29213	
	Valeurs obtenues	Valeurs acceptables	Valeurs obtenues	Valeurs acceptables	Valeurs obtenues	Valeurs acceptables
Amoxicilline					13	
Azithromycine	21	13-21	20	19-25		
Céfixime					19	18-25
Céfotaxime			30	31-39		
Cefpodoxime			30	28-34		
Ceftriaxone			30	30-35		
Chloramphénicol	38	31-40	25	23-27		
Clindamycine			20	19-25		
Erythromycine			25	25-30		
Lévofloxacine					26	25-30
Pénicilline G			25	24-30		
Pristinamycine	25	18-25			20	18-25
Spiramycine					20	21-26
Teicoplanine					15	15-21
Télithromycine					23	24-30
Tétracycline	21	14-22	28	27-31	23	24-30
Vancomycine					18	17-21

Tableau IX : Contrôle des bandes de E-tests (CMI en µg/ml)

Antibiotiques	*H. influenzae* ATCC 49247		*S. pneumoniae* ATCC 49612		*S. aureus* ATCC 29213	
	Valeurs obtenues	Valeurs acceptables	Valeurs obtenues	Valeurs Acceptables	Valeurs Obtenues	Valeurs acceptables
Azithromycine	1.5	1-4	.12	.06-.25		
Céfixime					8	8-32
Céfotaxime			.12	.03-.12		
Cefpodoxime			.12	.03-.12		
Ceftriaxone			.06	.03-.12		
Chloramphénicol			4	2-8		
Erythromycine			.06	.03-.12		
Lévofloxacine			1	.5-2		
Pénicilline G			.5	.25-1		
Teicoplanine					1	.25-1

II.2 RESULTATS DE LA SENSIBILITE DES SOUCHES DE *STREPTOCOCCUS PYOGENES* SUR DIFFUSION EN MILIEU GELOSE

17 antibiotiques appartenant à 9 familles ont été testés sur les 40 souches de *Streptococcus pyogenes*, et ceci en vue de déterminer leur sensibilité et d'établir leur profil de résistance.

La sensibilité aux antibiotiques a été évaluée par une technique de diffusion en gélose pour les antibiotiques suivants : pénicilline G, amoxilline, cefixime,

cefpodoxime, cefotaxine,ceftriaxone, erythromycine, spiramycine, azithromycine, clindamycine, télithromycine, chloramphénicol, teicoplanin, vancomycine, pristinamycine, levofloxacine, tétracycline.

Les résultats de l'antibiogramme sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau X : Sensibilité des souches de *Streptococcus pyogenes* par la technique de l'antibiogramme standard

ANTIBIOTIQUES	Valeurs critiques	Nombre de souches	R%	I%	S%
ß-lactamines					
▪ Pénicilline G	20-27	40	0	5	95
▪ Amoxicilline	15-20	40	0	0	100
▪ Cefixime	16-18	40	0	0	100
▪ Cefpodoxime	18-20	40	0	0	100
▪ Cefotaxine	12-13	40	0	0	100
▪ Ceftriaxone	11-12	40	0	0	100
Macrolides					
▪ Erythromycine	16-20	40	0	2.5	97.5
▪ Spiramycine	20-23	40	37.5	40	22.5
▪ Azithromycine	14-17	40	0	0	100
Lincosamines					
▪ Clindamycine	16-18	40	0	2.6	97.4
Kétolides					
▪ Télithromycines	19-21	40	0	7.5	92.5

Phénicolés ▪ Chloramphenicol	18-20	40	0	17.9	82.1
Glycopeptides ▪ Teicoplanin ▪ Vancomycine	11-13 ≥17	40 40	0 0	0 0	100 100
Streptogramines ▪ Pristinamycine	20-21	40	2.5	0	97.5
Fluoroquinolones ▪ Levofloxacine	14-16	40	0	0	100
Tétracyclines ▪ Tétracycline	19-22	40	100	0	0

- **Sensibilité aux ß-lactamines**

Dans notre étude toutes les souches se sont avérées sensibles à la pénicilline, à l'amoxicilline, au céfixime, à la cefpodoxime, à la céfotaxime, au ceftriaxone. Cependant 5% de souches intermédiaires à la pénicilline ont été obtenues.

- **Sensibilité aux MLS_B**

✱ **Azithromycine**

Toutes les souches de *Streptococcus pyogenes* se sont montrées sensibles à l'azithromycine avec des diamétres allant de 18 à 24mm.

✱ **Erythromycine**

Cet antibiotique a montré une bonne activité avec 97,5% de souches sensibles et seulement 2,5% de souches intermédiaires.

✱ Spiramycine

Plus de la moitié des souches de *Streptococcus pyogenes* ont montré une résistance à la spiramycine avec 37.5% de résistance totale et 40% de résistance intermédiaire.

Seule 22.5% des souches (8 souches) a été sensible à la spiramycine.

✱ Sensibilité aux lincosamines (Clindamycine)

La clindamycine s'est révélée très active sur les souches de *Strepcococcus pyogenes* avec un pourcentage de 97,4%. Les 2,6% des souches restantes étaient des souches intermédiaires.

✱ Sensibilité aux streptogramines (Pristinamycine)

La Pristinamycine a montré une bonne activité avec 97,5% de souches sensibles contre 2,5% des souches qui ont présenté une résistance totale.

- **Sensibilité aux kétolides**

Avec un pourcentage de 92,5%, la télithromycine a été très active.

- **Sensibilité aux phénicolés**

Plus de la moitié des souches ont été sensibles au chloramphénicol (82,1%). Les 17,9% sont des souches intermédiaires.

- **Sensibilité aux glycopeptides**

Toutes les souches ont été sensibles à la vancomycine (100%).

Il en est de même pour la teicoplanine.

- **Sensibilité aux fluoroquinolones**

La levofloxacine a été très active (100%) de sensibilité.

- **Sensibilité aux tétracyclines**

La tétracycline a été inactive sur toutes les souches de *Streptococcus pyogenes* avec 100% de résistance.

II.3 RESULTATS DE LA DETERMINATION DES CMI DES SOUCHES DE *STREPTOCOCCUS PYOGENES* PAR E-TEST

10 antibiotiques appartenant à 5 familles ont été testés sur les 40 souches de *Streptococus pyogenes* et pour chacun d'entre eux les pourcentages de souches sensibles, intermédiaires et résistantes ont été déterminés en fonction de la CMI.

Tableau XI : CMI des différents antibiotiques testés sur les souches de *Streptococcus pyogenes* par la méthode E-test.

Antibiotiques	Critères d'interprétation	Nombre de souches	R%	I%	S%	CMI 50	CMI 90	Geom.Mean	CMI RANGE
ß-lactamine									
-Pénicilline G	S≤0.125 R≥0.25	40	0	0	100	0.016	0.023	0.012	0.004-0.032
-Cefpodoxime	S≤2 R≥8	40	0	0	100	0.016	0.016	0.016	0.016-0.023
-Cefixime	S≤1 R≥4	40	0	0	100	0.094	0.094	0.071	0.016-0.125
-Cefotaxine	S≤0.5 R≥1	40	0	0	100	0.023	0.032	0.021	0.008-0.047
-Ceftriaxone	S≤0.5 R≥1	40	0	0	100	0.023	0.032	0.023	0.012-0.064
Fluoroquinolones									
-Levofloxacine	S≤2 R≥8	40	0	0	100	0.75	1.5	0.738	0.38-2
Glycopeptides									
-Teicoplanin	S≤4 R≥16	40	0	0	100	0.094	1	0.206	0.0232

Macrolides									
-Erythromycine	S≤0.25 R≥1	15	0	0	100	0.094	0.125	0.079	0.032-0.19
-Azithromycine	S≤0.5 R≥2	40	0	2.6	97.4	0.38	0.5	0.355	0.125-0.75
Phénicolés									
-Chloramphenicol	S≤4 R≥16	15	0	0	100	3	4	2.723	2-4

Les ß-lactamines ont montré une bonne sensibilité avec de basses CMI_{90}. L'activité de la pénicilline G a été manifeste avec une CMI_{90} de 0,023 µg/ml. Les souches de *Streptococcus pyogenes* ont également été sensibles aux macrolides, la CMI_{90} de l'érythromycine étant de 0,125 µg/ml et celle de l 'azithromycine de 0,5 µg/ml

Les fluoroquinolones, les phénicolés et les glycopeptides ont été actifs sur ces souches avec de faibles CMI_{90}.

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION

I. LES PRELEVEMENTS

Les prélèvements devaient être correctement effectués afin d'éviter les contaminations impropres à l'analyse bactériologique.

Les difficultés rencontrées concernaient surtout les prélèvements nécessitant une coopération du patient : les prélèvements de gorge (désagréables), et les expectorations (nécessitant un effort de toux), qui se trouvaient dans de nombreux cas contaminés par des prélèvements salivaires. Ceci explique le nombre important de prélèvements inexploitables dans notre étude.

Les échantillons prélevés étaient immédiatement placés à +4°C et devaient être pris en charge dans les quatre heures.

II. L'EXAMEN MICROSCOPIQUE DIRECT

Les streptocoques du groupe A n'étant pas les seuls germes pathogènes responsables des infections respiratoires aigues. La coloration de Gram du produit pathologique était essentielle pour l'élimination d'un certain nombre de germes.

L'examen direct a été utile dans l'identification du germe dont l'aspect à la coloration de Gram était très évocateur.

Mais il était insuffisant pour la suspicion de *Streptococcus pyogenes*.

Cependant, cette phase de l'analyse n'en demeurait pas moins importante, puisque l'observation de cocci Gram positif en chaînettes (en amas et en diplo) orientait vers les streptocoques du groupe A.

III. METHODES D'ISOLEMENT

Un milieu sélectif a été choisi afin de limiter au maximum les contaminants. Cependant, certains produits pathologiques ont donné des primocultures polymicrobiennes.

❖ ***GSO***

Le milieu à base de trypticase soja (TS) enrichi de 5% de sang de mouton est un milieu très sélectif des streptocoques du groupe A mais tous les cocci Gram positif peuvent y pousser.

En effet, nous avions la plupart du temps des primocultures polymicrobiennes, composées de streptocoques β-hémolytiques et de streptocoques déficients ou d'entérocoques pour les prélèvements pharyngés.

Mais, la difficulté était ici amoindrie par une distinction aisée des différents types de colonies :

- ✓ les streptocoques β-hémolytiques apparaissaient sous forme de petites colonies transparentes ou translucides, avec une β-hémolyse franche
- ✓ les streptocoques déficients se présentaient sous forme de petites colonies bombées, blanchâtres, α-*viridans*
- ✓ les entérocoques donnaient de petites colonies translucides, non hémolytiques
- ✓ Les pneumocoques figuraient sous forme de petites colonies transparentes, rondes, de 0,5 à 1,5mm de diamètre avec une hémolyse de type alpha avec un verdissement du milieu, comme les streptocoques *viridans*

Ainsi, les cultures polybactériennes confirmaient généralement le polymorphisme constaté à l'examen direct.

Il s'en suivait un repiquage de la souche de *Streptococcus pyogenes* isolée sur GSO afin d'obtenir une culture pure.

IV. METHODES D'IDENTIFICATION

Toutes les techniques d'identification spécifiques aux streptocoques du groupe A ont été combinées, et une certaine chronologie a été suivie dans les étapes d'identification afin d'éviter la contamination par d'autres isolats.

❖ ***Identification des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A***

Nous avons d'abord eu recours au test de sensibilité à la catalase et à la bacitracine. Ces tests ont permis de faire le diagnostic différentiel avec les streptocoques *α-viridans* qui sont sensibles à la bacitracine et les pneumocoques qui sont catalase négative.

Ici, la confirmation du diagnostic a été établie grâce au test d'agglutination avec le Slidex Strepto-A, et à l'étude des caractères biochimiques à l'aide de microgaleries CSB system streptocoques.

Le contrôle de qualité de l'identification a été effectué avec la souche de référence *Staphylococcus aerus* ATCC 29213.

V. L'ANTIBIOGRAMME STANDARD : DIFFUSION EN MILIEU GELOSE

Cette technique de routine qui a permis d'étudier les profils de sensibilité des souches des streptocoques du groupe A est la technique de référence.

Elle est de réalisation simple. Mais, ce qui apparaît comme un avantage a tendance à devenir un inconvénient. En effet, la mesure des diamètres d'inhibition à l'aide d'une règle à coulisse est imprécise. Dans bien des cas, les mesures ont dû être reprises surtout pour les diamètres limites.

Il faut reconnaître que la méthode a été tellement banalisée en routine que les normes NCCLS / CLSI ne sont plus respectées : épaisseur de la gélose, nombre de disques par boîte, densité de l'inoculum, choix du milieu, conditions d'incubation (44).

La fiabilité des résultats de notre antibiogramme est influencée par de nombreux paramètres qui doivent être rigoureusement contrôlés.

Le milieu de culture choisi pour la croissance des streptocoques du groupe A est le trypticase soja enrichi de 5% de sang de mouton.

Une épaisseur de 4 mm a permis une meilleure diffusion de l'antibiotique.

Toutes les précautions ont été prises depuis le stockage jusqu'à l'utilisation des disques.

VI. METHODE PAR E - TEST

Cette méthode a présenté des avantages certains par rapport aux techniques classiques de dilution et de diffusion dans la détermination de la CMI.
En effet, c'est une méthode directe de quantification de l'activité antibactérienne d'un antibiotique ne nécessitant pas de tableaux d'interprétation du fait des gradients de concentration, illustrée par une bonne reproductibilité des résultats avec des variations minimales liées à la densité de l'inoculum bactérien et aux phases de croissance bactérienne (18).

Dans une autre étude de validation, le E-test apparaissait comme étant une excellente alternative aux méthodes standards et de référence pour déterminer l'activité antimicrobienne des glycopeptides (26). Ces derniers sont en effet des

molécules complexes de haut poids moléculaire, qui diffusent très lentement dans la gélose (11).

Nul doute que le choix de E-test a été judicieux et les résultats fournis par cette méthode assez simple et de réalisation aisée peuvent être qualifiés de fiables.

VII. CONTRÔLE DE QUALITE

Seul un contrôle interne a été effectué à l'aide de la souche de référence *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Ceci a permis de valider les tests d'identification et de sensibilité.

Pour les tests de sensibilité, les normes utilisées ont été celles du NCCLS/ CLSI. (56)

VIII.SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

- **Sensibilité aux Beta lactamines**

  ✱ **Sensibilité à la pénicilline G**

Toutes les souches ont été sensibles à la pénicilline G avec seulement 5% de souches intermédiaires qui peuvent être du à une mauvaise lecture du diamètre d'inhibition (27mm).Cette activité totale a été confirmée par la méthode E-test avec 100% de sensibilité.Une étude antérieure menée en 2004 à Dakar a révélé un résultat identique (38).

Il en est de même dans de nombreux pays comme l'Algérie (31), la Tunisie (55), l'Allemagne (65), l'Espagne (59), l'Italie (25), le Portugal (50) et le Canada (17).

Ces résultats confirment une fois encore la pénicilline G comme molécule de référence dans le traitement des infections à streptocoques du groupe A.

Cependant, l'échec thérapeutique observé chez plus de 20 % des patients à l'Université de Washington, laisse penser au développement possible d'une résistance à la pénicilline probablement par production de β-lactamase ou par interférence bactérienne.

Une diversification des molécules pourrait parer à ce phénomène. La teicoplanine (glycopeptide) et la pristinamycine (streptogramine) constitueraient alors une alternative sûre.

*** Sensibilité à l'amoxicilline**

L'amoxicilline a été active sur toutes les souches de *Streptococcus pyogenes* (100% de sensibilité) avec des diamètres allant de 26 à 36 mm.

L'avantage de l'amoxicilline sur la pénicilline est la présence du radical OH sur cette dernière ce qui lui confert une bonne disponibilité et d'autre part à une meilleure stabilité et résorption gastro intestinale de l'amoxicilline (Revue Médicale SUISSE).

*** Sensibilité aux céphalosporines**

Toutes les souches ont été sensibles à 100% à la céfixime, à la céfotaxime, à la cefpodoxime, et à la ceftriaxone.Ce résultat a été confirmé par la méthode E test avec des CMI50 et des CMI90 allant de 0.016 à 0.094 µg/ml.

Les réponses cliniques et microbiologiques des céphalosporines sont égales (voire supérieures) à celles obtenues avec la pénicilline. Toutefois, ces antibiotiques ont un spectre plus large et coûtent plus cher que la pénicilline, et ne sont donc pas recommandés en première intention. Elles peuvent être utilisées chez des patients allergiques à la pénicilline mais ne présentant pas une réaction d'hypersensibilité immédiate (allergie non-IgE-médiée).

➢ **Sensibilité aux MLS_B**

*** Erythromycine**

Notre étude n'a révélé aucune résistance de *Streptococcus pyogenes* à l'érythromycine, aussi bien par l'antibiogramme standard que par la méthode E-test, les 2,5% obtenues étaient des souches intermédiaires.

Nos résultats confirment ceux de SOUMAH et de EDWIGE (38, 66) et suggèrent qu'il n'y a pas encore de résistance de *Streptococcus pyogenes* à l'érythromycine à Dakar.

On ne peut en dire autant de la France (14) et du Canada (27), qui affichent respectivement des taux de résistance de 20% en 2002 % et 9% en 1999 (d' après le LSPQ. La Grèce (67) et les USA (18) donnent des taux de 4 à 10 %.

Ces taux élevés ont également été observés à Bavaria en Allemagne 13,3 % (65), dans le District de Thessalia en Grèce Centrale 19,3 % (63), au Portugal 21,1 % (50), en Espagne 27 à 34% (10, 61, 62), en Italie 35,8 % (28) et en Suède 41,3 % (40).

La résistance à l'érythromycine a subi une hausse très importante un peu partout dans le monde. Elle semble associée de façon prédominante aux souches de type M28 (d'après le programme de surveillance en laboratoire du LSPQ).

Ces chiffres témoignent de l'existence d'un haut niveau de résistance des streptocoques du groupe A aux macrolides un peu partout dans le monde.

*** Spiramycine**

Plus de la moitié des souches de *Streptococcus pyogenes* de notre étude ont montré une résistance à la spiramycine avec 37.5% de résistance totale et 40% de résistance intermédiaire

Seule 22.5% des souches (8 souches) a été sensible à la spiramycine.

Ces chiffres témoignent de l'existence d'un haut niveau de résistance des streptocoques du groupe A à la spiramycine à Dakar.

Le traitement probabiliste des infections à *Streptococcus pyogenes* en cas d'allergie à la pénicilline par la spiramycine devrait être reconsidéré.

*** Azithromycine**

Notre étude n'a fait que confirmer l'activité totale de l'azithromycine sur les souches des Streptocoques du groupe A avec plus de 97% de sensibilité et par antibiogramme et par E-test.

Grâce à leur bonne pharmacocinétique et à leur insensibilité aux pénicillinases, l'érythromycine et la spiramycine sont efficaces dans le traitement court (5 jours) de l'angine streptococcique. L'azithromycine a une très longue demi-vie et ne doit être administrée que pendant 3 jours. Toutefois, l'utilisation fréquente des macrolides dans les infections respiratoires a conduit à une augmentation marquée de la résistance des *Streptococcus pyogenes* dans de nombreuses régions géographiques. En France, en Espagne et en Italie, les taux de résistance atteignent plus de 50% des isolats cliniques et mettent cette classe de molécule au ban des alternatives thérapeutiques. En Suisse, les taux de résistance aux macrolides chez *Streptococcus pyogenes* sont entre 13 et 18%. Il y a donc lieu de se méfier de ces molécules dans les infections sévères à ce type de pathogènes.

*** Clindamycine**

L'activité de la clindamycine sur les streptocoques du groupe A a été très bonne : 97,4 % de souches sensibles contre 2,6% de souches intermédiaires. Aucune résistance n'a été notée contrairement à SOUMAH qui a obtenu 2,70 % de résistance en 2002 (66).

Des études menées aux USA (55, 69) et en Espagne (64) ont également révélé une absence de résistance à la clindamycine.

Mais de faibles taux de résistance ont été notés en Allemagne 1,1 % (65) et à Madrid 1,3 % (4). Il s'agissait le plus souvent d'une résistance de type MLS_B inductible.

A l'inverse, un fort pourcentage de résistance a été noté à Taïwan 22 % (60).

Leur activité in vivo très intéressante diminue la synthèse des toxines et de la protéine M effet post antibiotique prolongé. L'académie américaine de pédiatrie conseille : clindamycine + pénicilline pour le traitement des infections graves.

*** Pristinamycine**

La pristinamycine a été active à 97,5% sur toutes les souches de *Streptococcus pyogenes*, néanmoins 2,5% des souches ont montré une baisse de sensibilité due peut être à une mauvaise diffusion sur la gélose.

Aucune résistance à la pristinamycine n'a été trouvée en France depuis novembre 2005 d'après le CSHPF (section Maladies Transmissibles), mais des données cliniques supplémentaires sont attendues.

➢ **Sensibilité à la Télithromycine (2)**

Toutes les souches ont été sensibles à la Télithromycine avec plus de 92% d'activité. Le même taux a été obtenu à Dakar en 2002 (66). L'absence de résistance à l'érythromycine pourrait justifier ce résultat.

Ce taux de sensibilité est comparable à ceux observés aux USA : 98,5 à 100 % (53).

De tels résultats justifient l'indication de la Télithromycine dans les pharyngites à streptocoques du groupe A (69) et BALFOUR et collaborateurs ont montré que cinq jours de traitement par la télithromycine est aussi efficace que dix jours de traitement par la pénicilline V (8).

➢ **Sensibilité à la Lévofloxacine**

Dans notre étude, la lévofloxacine a présenté une très bonne activité avec 100% des souches sensibles. Ce taux de sensibilité est nettement supérieur à celui obtenu en 2002 : 78,37 % (66).

Des pourcentages comparables au nôtre (90 à 100 %) ont été trouvés non seulement en Europe, notamment en France et en Belgique (1), en Italie (35), mais aussi aux USA (42).

Par contre, une résistance à la levofloxacine a été observée en Pologne en 2001 (51).

Néanmoins, la Lévofloxacine apparaît comme une alternative à prendre de plus en plus en compte en cas d'allergie à la pénicilline et de résistance aux macrolides, dans la prise en charge des infections à streptocoques du groupe A.

➢ **Sensibilité aux tétracyclines**

Nous avons eu une résistance totale à la tétracycline 100 %, ce qui confirme les résultats obtenus à Dakar en 2002 et en 2004 (38,66) et dans d'autres pays tels que la Pologne (51), la Suède (40), l'Espagne (59), Séoul (30) : 50 à 100 % de résistance. Cependant, de faibles taux ont été notés aux USA 4 % (43), à Lisboa 16,4 % (50) et à Madrid 7,3 % (58).

➢ **Sensibilité aux glycopeptides**

✱ **Vancomycine**

Toutes les souches que nous avons testées ont été sensibles à la Vancomycine, ces résultats confirmés en 2004 (38) sont retrouvés au Brésil (31) et en Grèce (68).

✱ **Teicoplanine**

La teicoplanine a montré une activité totale sur toutes les souches de *Streptococcus pyogenes* avec une basse CMI90 de l'ordre de 1µg /ml. Comme la vancomycine, elle agit sur la cellule en perturbant la synthése de la paroi par

inhibition de la transglycosidase. Utilisée en milieu hospitalier c'est le médicament de dernier recours pour les infections graves résistances aux pénicillines.

CONCLUSION

Les infections respiratoires aigues en dépit de l'antibiothérapie demeurent une affection fréquente et constituent un réel probléme de santé.

Longtemps considérée comme maladie des pays froids, l'infection à *Streptococcuus pyogenes* apparaît actuellement parmi les principales causes de mortalité dans les pays en voie de développement.

La diversité et la gravité de ses formes cliniques doivent inciter les praticiens à tirer sur la sonnette d'alarme.

C'est la raison pour la laquelle, il est important de toujours le rechercher, de l'identifier et d'étudier sa sensibilité aux antibiotiques afin de contribuer à l'amélioration de la prise en charge des infections dont il est la cause.

Le choix des antibiotiques a porté sur plusieurs familles : les bêta- lactamines , les fluoroquinolones , les glycopeptides , les kétolides , les macrolides , les lincosamines ,les streptogramines ,les phénicolés , et les tétracyclines.

La sensibilité de *Streptococcus pyogenes* a été déterminée par deux techniques à savoir l'antibiogramme standard et la détermination de la CMI .

Les résultats obtenus sur un ensemble de 40 souches ont permis d'aboutir à plusieurs conclusions.

Toutes les souches de *Streptococcus pyogenes* ont été sensibles à la pénicilline, l'amoxicilline s'est montrée comme étant l'antibiotique le plus efficace.
Avec des $CMI_{90} < 0,1 \mu g/ml$ aucune résistance aux céphalosporines n'a été constatée.

L'azithromycine et l'érythromycine ont été très efficaces avec une sensibilité supérieure à 95% sur la plupart des espèces testées. Seule la spiramycine a présenté une résistance de presque 80% soit 37,5% de résistance totale et 40% de résistance intermédiaire. Cette tendance observée dans plusieurs pays d'Europe et d'Afrique serait liée au degré d'utilisation de cette molécule (Rovamycine*).

La clindamycine et la pristinamycine moins utilisées en thérapeutique ont montré une très grande efficacité sur les streptocoques bêta- hémolytiques. Avec 97 % de sensibilité elles pourraient être utilisées comme antibiotique de deuxième choix.

Les phénicolés (chloramphénicol), les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) et les fluoroquinolones (levofloxacine) ont confirmé leur efficacité avec des pourcentages de sensibilité allant de 80 à 100%.

L'inefficacité de la tétracycline, démontrée tout au long de cette étude aurait pour cause son utilisation anarchique par les populations du fait de son coût très abordable avec l'avènement de l'initiative de Bamako (I.B.)

Le traitement des infections respiratoires streptococciques n'est pas chose aisée. Toute souche isolée devrait faire l'objet d'un antibiogramme, seul garant d'un traitement rapide et efficace.

L'antibiothérapie devrait être associée à des moyens de prévention adéquate qui pourraient être :

- ✓ l'éducation du personnel sanitaire afin d'éviter au maximum les infections nosocomiales,
- ✓ la priorité au dépistage en vulgarisant les techniques appropriées,
- ✓ la sensibilisation des populations pour une politique d'hygiène et le bannissement de l'automédication,
- ✓ l'accentuation de la coopération scientifique entre biologiste et clinicien dans l'intérêt de la santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACAR J.

A comparison of sides effects of levofloxacin to other agents concerning the ecological and microbiological effects on normal human flora.

Chemotherapy, 2001, **47**(3): 15-23

2. ACKERMANN G., RODLOFF A.

Drugs of the 21st century: telithromycin (HMR 3647), the first ketolide.

J. Antimicrob. Chemother., 2003, **51**(3): 497-511.

3. ALBERT B., WILLIAM J., KENNETH L., HENRY D., HADOMY H.

Manual of clinical microbiology.

5th edition, ASM 1991: 243-244

4. ALOS J., ARACIL B., OTEO J., GOMEZ-GARCES J.

Significant increase in the prevalence of erythromycin-resistant, clindamycin and miocamycin-susceptible (M phemotype) *Streptococcus pyogenes* in Spain.

J. Antimicrob. Chemother., 2003, **51**(2): 333-337

5. ALOUF J.

Streptococcal toxins (streptolysin O, streptolysin S, erythrogenic toxin). *Pharmacol. Therap.*, 1980, **11**: 661-717

6. ANDERSON P., BETTS R.

Human adult immunogenicity of protein-coupled pneumococcal capsular antigens of serotype prevalent in otitis media.

Pediatr. Infect. Dis., 1989, **8**: 50-53

7. ANONYME.

E-test MIC end-points for glycopeptides.

E-test® customer information, 1995, N°2B

8. BALFOUR J., FIGGITT D.

Telithromycin.

Drugs 2001, **61**(6): 815-829

9. BAQUERO F.

J. Chemother., 1999, **11**: 35-43

10. BAQUERO F., GARCIA-RODRIGUEZ J., GARCIA DE LOMAS J., AGUILAR L., and THE SPANISH SURVEILLANCE GROUP FOR RESPIRATORY PATHOGENS.

Antimicrobial resistance of 914 beta-haemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study.

Antimicrob. Agents. Chemother., 1999, **43**: 178-180.

11. BASSETI M., MANTERO E., BOTTARO L., DI BIAGIO A., COLLIDA A., GATTI G., FERNANDO A., RATTO S.,BASSETI D.

Correlation of Streptococcus pyogenes resistance to Erythromycin with macrolide use in north Italian region.

38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Diego, 1998, 123E

12. **BEMER-MELCHIOR P., JUVIN ME., TASSIN S ET AL.**

In vitro activity of a new ketolide telithromycin compared with those of macrolides against *Streptococcus pyogenes*: influences of resistance mechanisms and methodological factors.

Antimicrob. Agents. Chemother, 2000, **41** (11): 2999-3002

13. **BENNOMI M.**

Intérêt des utilisateurs de bêta-lactamases en antibiothérapie.

Thèse. Méd., Dakar, 1989, N°4

14. **BINGEN E., FITOUSSI F., DOIT C ET AL.**

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

Antimicrob. Agents. Chemother., 2000, **44**(6): 1453-1457

15. **BISNO A.**

Streptococcus pyogenes. In : Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed.

New York: Chuchill Livingstone, 1990, 1519-1539.

16. **BISNO A.**

Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever.

N. Engl. J. Med., 1991, **325**: 783-793

17. **BLONDEAU J., CHURCH D., YASCHUK Y ET AL.**

In vitro activity of several antimicrobial agents against 1003 isolates of *Streptococcus pyogenes* collected from Western Canada.

Int. J. Antimicrob. Agents, 1999, **12**(1): 67-70

18. BOLMSTRÖM A., ARVIDSON S., ERICSSON M., KARLSSON A.

A Novel Technique for Direct Quantification of Antimicrobial Susceptibility of microorganisms.

A B Biodisk, Solna, 1988, 4p

19. BURNICHON N., TEXIER A.

L'antibiogramme : la détermination des sensibilités aux antibiotiques

DES Bactériologie, Semestre été 2003, Exposé du 20 Juin 2003

20. BUSSARD A.

Description d'une technique combinant simultanément l'électrophorèse et la précipitation immunologique dans un gel : l'électrosynérèse.

Biochem. Biophys. Actual., 1959, **34**: 258-263

21. CARBONELLE B., AUBRY-RIPOCHE C.

Examen bactériologique des sécrétions trachéobronchiques. In : Carbonelle B et al. Bactériologie médicale Techniques usuelles.

2ème éd. Paris : SIMEP, 1987: 67-72

22. CHA S., LEE H., LEE K ET AL.

The emergence of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Seoul, Korea.

J. Infect. Chemother., 2001, **7**(2): 81-86

23. CRITCHLEY I., SAHM D., THORNSBERRY T ET AL.

Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pyogenes* isolated from respiratory and skin and soft tissue infections : United States LIBRA surveillance data from 1999.

Diag, Microbiol. Infect. Dis., 2002, **42**(2): 129-135

24. COLLIN M., SVENSSON M., SJOHOLM A., JENSENIUS J., SJOBRING U., OLSEN A.

EndoS and SpeB from *Streptococcus pyogenes* inhibit immunoglobulin-mediated opsonophagocytosis.

Infect. Immun., 2002, **70**(12): 6646-6651

25. CORNAGLIA G., LIGOZZI M., MAZZARIOL A ET AL.

Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *Streptococcus pyogenes* in Italy, 1993-1995. The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance.

Emerg. Infect. Dis., 1996, **2**(4): 339-342

26. DAVIES T., KELLY L., JACOBS M., APPELBAUM P.

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

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

27. DE AZAVEDO J., YCUNG R., BAST D ET AL.

Prevalence and machanisms of macrolides resistance in clinical isolates of group A streptococci from Ontario, Canada.

Antimicrob. Agents. Chemother., 1999, **43**(9): 2144-21447

28. DICUONZO G., FISCARELLI E., GHERARDI G ET AL.

Erythromycin resistant pharyngeal isolates of *Streptococcus pyogenes* recovered in Italy.

Antimicrob. Agents. Chemother., 2002, **46**(12): 3987-3990

29. **DINKLA K., ROHDE M., JANSEN W., CARAPETIS J., CHHATWAL G., TALAY S.**

Streptococcus pyogenes recruits collagen via surface-bound fibronectin : a novel colonization and immune invasion mechanism.

Mol. Microbiol., 2003, **47**(3): 861-869

30. **D'OLIVEIRA R., BARROS R ., MENDONCA C.,TEIXEIRA L., CASTRO A.**

Antimicrobial susceptibility and survey of macrolide resistance among *Streptococcus pyogenes* isolated in Rio de Janeiro, Brazil.

Microb. Drug. Resist., 2003, **9** (1): 87-91

31. **EL BOUR M., FENDRI C., BEN HASSEN A ET AL.**

Study of antibiotic sensitivity of *Streptococcus pyogenes* isolated in a hospital milieu (Charles Nicolle Hospital of Tunis).

Méd. Trop., 1993, **53**(1): 13-17

32. **ESPOSITO S., NOVIELLO S., IANNIELLO.**

In Vitro Activity of Moxifloxacin Compared to other Fluoroquinolones against Different Erythromycin-Resistant Phenotypes of Group A Beta-Hemolytic Streptococcus(GABHS).

38th ICAAC, San Diego, 1998, 199E

33. **FELMINGHAM D.**

Evolving resistance patterns in community-acquired respiratory tract pathogens : first results from the PROTEKT global surveillance study. Prospective resistant organism tacking and epidemiology for the ketolide telithromycin.

J. Infect., 2002, **44** (A): 3-10

34. FELMINGHAM D., FELDMAN C., HRYNIEWICZ W ET AL.

Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections.

Clin. Microbiol. Infect., 2002, 8(2): 12-42

J. Clin. Microbiol., 2002, **40**(11): 3942-3950

35. GRASSI G., FIETTA.

Antibiotics and their interaction on the host defense system *in vivo*.

J. Chemother., 1991, **3**(1): 112-115

36. HOBAN D.

Prevalence and characterization of macrolide resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* from North America.

J. Chemother., 2002, **14** (3): 25-30

37. HORAUD T., LE BOUGUENEC C.

Streptococcaceae. In : Le Minor L, Veron M, eds. Bactériologie médicale 2ème ed.

Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1990, 795-834.

38. HOUPKOUNOU E.

Etude comparée de l'identification et de la sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes* isolées d'infections humaines. (Données prospectives à Dakar)

Thèse Pharm., Dakar, 2003, n° 43.

39. JARLIER V.

Phénotypes de résistance aux béta-lactamines.

Description et fréquence, place d'E. cloacae.

Med. Mal. Infect., 1988, hors série: 30-40

40. Jasir A, Tanna A, Noorani A et al.

High rate of tetracyclin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Iran : an epidemiological study.

J. Clin. Microbiol., 2000, **38**(6): 2103-2107

41. JONES R., ERWIN M., ANDERSON S.

Emerging multiply resistant enterococci among clinical isolates : validation of the E-test to recognize glycopeptide resistant strains.

Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 1995 , **21**(2) : 95-100

42. JONES R., PFALLER M.

In vitro activity of newer fluoroquinolones for respiratory tract infections and emerging patterns of antimicrobial resistance data from the SENTRY antimicrobial surveillance program.

Clin. Infect. Dis., 2000, **31**(2): S16-23

43. KAPLAN E., JOHNSON D., DEL ROSARIO M.,HORN D.

Susceptibility of group A beta-haemolytic streptococci to thirteen antibiotics : examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999,**18**(12): 1069-1072

J. Clin. Microbiol., 2001, **39**(9): 3373-3375

44. KIEHLBAUCH J., HANNETT G., SALFINGER M., ARCHINAL W., MONSERRAT C., CARLYN C.

Use of the National Commitee for Clinical Laboratory Standards guidelines for disk diffusion susceptibility testing in New York State laboratories.

J. Clin. Microbiol., 2000, **38**(9): 3341-3348

45. LIU M., DOUTHWAITE S.

Activity of the ketolide telithromycin is refactory to Erm monomethylation of bacterial rRNA.

Antimicrob. Agents. Chemother., 2002, **46**(6): 1629-1633

46. MAINARDI J.

Sensibilité et mécanismes de résistance aux antibiotiques des streptocoques, pneumocoques et entérocoques.

Feuillets de Biologie 1997, **37**(215): 29-31

47. MAINARDI J., GOLDSTEIN F., CUTMANN L.

Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques.

Encycl. Méd. Chir. (Elvesier, Paris). Maladies infectieuses,

8-006 N-10, 1996: 8p

48. MARTIN J., GREEN M., BARBADORA K., WALD E.

Erythromycin-resistant group A streptococci in schoolchildren in Pittsburg.

N. Engl. J. Med., 2002, **346**(16): 1243-1245

49. MARTIN S., MEYER J., CHUCK S., JUNG R., MESSICK C., PENDLAND S.

Levofloxacin and sparfloxacin : new quinolone antibiotics.

The annals of pharmacotherapy, 1998, **32**(3): 320-336

50. MELO-CRISTINO J., FERNANDES M., SERRANO N.

Grupo de estudo Portugues de bacterias patogenicas respiratorias.

Acta. Ped. Port., 2001, **14**(5-6): 459-468

51. MLYNARCZYK G., MLYNARCZYC A., JELJASZEWICZ J.

Epidemiological aspects of antibiotic resistance in respiratory pathogens.

Int. J. Antimicrob. Agents, 2001, **18**(6): 497-502

53. NAGAI K., APPELBAUM P ., DAVIES T ET AL.

Susceptibility to telithromycin in 1,001 *Streptococcus pyogenes* from 10 Central and Eastren European countries.

Antimicrob. Agents. Chemother., 2002, **46**(2): 546-549

54. NAGAI K., DAVIES T., EDNIE L ET AL.

Activities of a new fluoroketolide, HMR-3787, and its (des)-fluor derivative RU-64399 compared to those of telithromycin, erythromycin A, azithromycin, clarithromycin and clindamycin against macrolide-susceptible or macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes.*

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

55. NAIT-KACI S., BOUKARANA W., RAHAL K.

Sensitivity to beta-lactams and macrolides of *Streptococcus pyogenes* isolated at the services from 1994 to 1998.

Arch. Inst. Pasteur. Alger, 1998, **62**: 13-23

56. NCCLS M2-A8.

Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard – Eighth Edition (2003)

ISBN 1-56238-485-6

57. NILIUS A., MA Z.

Ketolides : the future of the marolides

Curr. Opin. Pharmacol., 2002, **2**(5): 493-500

58. ORDEN B., MARTINEZ R., LOPEZ DE LOS MOZOS A., FRANCO A.

Antibiotic resistance to erythromycin, clindamycin and tetracyclin of 573 strains of *Streptococcus pyogenes* (1992-1994).

Enferm. Infect. Microbiol. Clin., 1996, **14**(2): 86-89

59. ORDEN B., PEREZ-TRALLERO E., MONTES M ET AL.

Erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Madrid.

Pediatr. Infect. Dis. J., 1998, **17**(6): 470-473

60. PAN T., LIN S., YU Y., HORNG C.

Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of group A streptococci (*Streptococcus pyogenes*) isolated in Taïwan.

Zhonghua. Min. Guo. Wei. Sheng. Wu. Ji. Mian. Yi. Xue. Za. Zhi.,1996, **29**(3): 153-161

61. PEREZ-TRALLERO E., MARIMON J., MONTES J., ORDEN B., DE PABLOS M.

Clonal differences among erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Spain.

Emerg. Infect. Dis., 1999, **3**:235-240

62. **PEREZ-TRALLERO E., URBIETA M., MONTES M., AYESTARAN I., MARIMON J.**

Emergence of *Streptococcus pyogenes* strains resistant to erythromycin in Gipuzkoa, Spain.

Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1998, **17**: 25-31

63. **PETINAKI E., KONTOS F., PRATTI A., SKULAKIS C., MANIATIS A.**

Clinical isolates of macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in Central Greece.

Int. J. Antimicrob. Agents, 2003,**21**(1): 67-70

64. **RODRIGUEZ-ZURITA M., SOLIS DEL BANO S., ROBRES GUILLEN P ET AL.**

Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to macrolides and quinolones in Guadalajara Spain.

Rev. Esp. Quimioter., 2003, **16** (1): 61-64

65. **SAUERMANN R., GATTRINGER R., GRANINGER W., BUXBAUM A., GEORGOPOULOS A.**

Phenotypes of macrolide resistance of group A streptococci isolated from outpatients in Bavaria and susceptibility to 16 antibiotics.

J. Antimicrob. Chemother., 2003, **51**(1): 53-57

66. **SOUMAH Y.**

Etude de la sensibilité à la lévofloxacine (fluoroquinolone) et à la télithromycine (kétolide) de souches de *Streptococcus pyogenes* isolées à Dakar.

Thèse. Pharm., Dakar, 2002, N°73

67. **TZELEPI E., KOUPPARI G., MAVROIDI A., ZAPHIROPOULOU A., TZOUVELEKIS LS.**

Erythromycin resistance among group A beta-haemolytic streptococci isolated in a pediatric hospital in Athens, Greece.

J. Antimicrob. Chemother., 1999, **43**: 745-746

68. **ZACHARIADOU L., PAPAPARASKEVAS J., PARASKAKIS I ET AL.**

Predominance of two M-types among erythromycin-resistant group A streptococci from Greek children.

Clin. Microbiol. Infect., 2003, **9**(4): 310-314

69. **ZHANEL G., HOBAN D.**

Ketolides in the treatment of respiratory infections.

Expert. Opin. Pharmacother., 2002, **3**(3): 277-297

70. **ZHANEL G., WALTERS M., NOREDDIN A ET AL.**

The ketolides : a critical review.

Drugs 2002, **62**(12): 1771-1804