

• Laboratoire de Microbiologie
• Hôpital Européen Georges Pompidou
• 20 rue Leblanc
• 75 908 Paris Cedex 15
• 01 56 09 39 67
•

Centre National de Référence des Pneumocoques



Rapport d'activité 2007

Epidémiologie 2006

Emmanuelle VARON
Laurent GUTMANN

Remerciements

Nous remercions chacun de ceux qui ont permis la réalisation de ce travail :

Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque, et particulièrement :

- ✓ *Les coordinateurs régionaux :* Michel BRUN, Gérard CHABANON, Hubert CHARDON, Patricia CLAVEL-BATTUT, Pierre-Yves DONNIO, Jacques CROIZE, Marie-Claude DEMACHY, Philippe DUPONT, Thierry FOSSE, Alain GRAVET, Bernadette GRIGNON, Tahar HADOU, Marie-Laure JOLY-GUILLOU, Marie KEMPF, Jean Louis KOECK, Philippe LANOTTE, Geneviève LAURANS, Jeanne MAUGEIN, André PECHINOT, Marie-Cécile PLOY, Micheline ROUSSEL-DELVALLEZ, Christine SEGONDS, Michel VERGNAUD, Véronique VERNET-GARNIER et Michèle WEBER.
- ✓ Les laboratoires Glaxo-SmithKline : Ammar ZERRAR.

Les correspondants qui nous ont adressé des souches invasives :

M. BINGEN, G. BLANCHARD, AM. CANZI, C. DOIT, A. FERRONI, JL. GAILLARD, M. GUIBERT, MD. KITZIS, M. LENEVEU, A. MICHEL, Dr MOISSENET & H. VU THIEN, L. MOUGIN-JOUBERT, B. PANGON, J. RAYMOND, Dr RICHARDIN-BERARDI, et V. SIVADON-TARDY.

L'Institut de Veille Sanitaire et particulièrement :

Bruno COIGNARD, Jean-Claude DESENCLOS, Agnès LEPOUTRE, Daniel LEVY-BRUHL, Sylvie MAUGAT.

ACTIV et particulièrement :

Michel BOUCHERAT, Robert COHEN, France de LA ROCQUE, Nathalie KOHN, Aurélie LECUYER, Corinne LEVY, Manuela OLIVEIRA et Sadia TORTORELLI.

L'équipe dynamique du CNRP à l'Hôpital Européen Georges Pompidou :

Flavie BOYER, Sophie GRONDIN, Marie Christine LIENAFI et Sylvie SIMON.

Sommaire

Charte	3
L'essentiel de l'épidémiologie en 2006.....	5
Organigramme du CNRP en 2007.....	10
Activité.....	11
<i>Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2007.....</i>	<i>11</i>
Expertise biologique.....	11
<i>Confirmation de l'identification, sérotypage.</i>	<i>11</i>
<i>Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage.....</i>	<i>12</i>
<i>Participation à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage.....</i>	<i>12</i>
<i>Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux</i>	<i>12</i>
Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques	13
Evaluation d'un nouveau dispositif pour la détermination des CMI par diffusion en gélose.....	13
<i>Formation.....</i>	<i>13</i>
Contribution à la surveillance épidémiologique.....	15
<i>Composition du réseau de surveillance.....</i>	<i>15</i>
<i>Définition de l'échantillon de souches isolées en 2006.....</i>	<i>17</i>
<i>Surveillance de la distribution des sérotypes</i>	<i>20</i>
Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture « sérotypique »	22
Evaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant	23
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques</i>	<i>25</i>
Résistance globale aux antibiotiques.....	25
Résistance aux bêta-lactamines	26
Résistance aux macrolides et apparentés	30
Autres marqueurs de résistance	30
Résistances associées et multi-résistance	31
Résistance aux fluoroquinolones	32

Résistance aux antibiotiques et sérotypes des souches invasives	34
<i>Surveillance des infections à S. pneumoniae</i>	38
Méningites à <i>S. pneumoniae</i>	38
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i>	50
Infections respiratoires (hors bactériémies)	57
Etude comparée de la résistance aux antibiotiques dans les bactériémies, les méningites et les prélèvements respiratoires en 2006.....	59
Etude comparée dans le temps (2001 – 2006) de la résistance à différents antibiotiques	61
Evolution de 2001 à 2006 de la résistance à la pénicilline des souches invasives selon la zone géographique.....	62
<i>Participation à des réseaux internationaux de surveillance</i>	64
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques</i>	64
Alerte	65
Conseil	65
Perspectives	66
Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP	68
<i>Publications nationales</i>	68
<i>Publications internationales</i>	68
<i>Communications nationales</i>	71
<i>Communications internationales</i>	73
<i>Conférences sur invitation</i>	75
Annexe A	77
Annexe B	78
Annexe C	80
Annexe D	81
Table des illustrations	82
<i>Figures</i>	82
<i>Tableaux</i>	84

Charte

Le Centre National de Référence a pour mission d'assurer l'expertise biologique, et de contribuer à la surveillance des infections à pneumocoques et de leur résistance aux antibiotiques. L'ensemble de ces activités doit permettre d'assurer un conseil technique d'expert et, en cas de phénomènes épidémiologiques inhabituels, d'alerter la Direction Générale de la Santé et l'Institut National de Veille Sanitaire (J. O., Arrêté du 29 novembre 2004 et Arrêté du 16 mars 2006).

Les souches de pneumocoque qui seront confiées au CNRP sont la propriété du "microbiologiste correspondant". Dans le cas où une expertise complémentaire d'intérêt scientifique ou épidémiologique serait envisagée, celle-ci ne pourra être réalisée qu'avec la totale souscription du "microbiologiste correspondant", le choix du laboratoire expert lui revenant de droit.

Le CNRP tiendra à disposition les souches de référence de sa collection, ainsi que des souches médicales de phénotype et/ou de génotype bien caractérisés.

Pour remplir sa mission, le CNRP organisera le recueil régulier de données cliniques et bactériologiques pertinentes à partir d'un réseau de laboratoires stable et représentatif :

- de l'ensemble du territoire : surveillance des différentes régions*
- des différentes structures sanitaires : Centres Hospitaliers Universitaires, Centres Hospitaliers Généraux, cliniques...*
- de la diversité géographique et démographique : hôpitaux pédiatriques, services de longs séjours, maisons de retraite...*

Le CNRP, qui est associé à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) participe, pour ce qui est des pneumocoques, à la méthodologie de la surveillance de la résistance, à la démarche qualité, et à l'analyse des résultats obtenus.

Le CNRP n'a pas pour objectif d'exploiter les données transmises par les correspondants du réseau à des fins de communication, ou de publication, mais de procéder à une synthèse des données générées par les correspondants pour informer les autorités sanitaires sur les caractéristiques épidémiologiques des infections pneumococciques.

Le CNRP participera à la formation des biologistes et des cliniciens, de Paris et de Province (publication de recommandations techniques, publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française, stages pratiques).

Un rapport annuel sera adressé aux autorités sanitaires.

Le CNRP organisera un conseil scientifique constitué du directeur du CNRP, de son adjoint et de membres extérieurs au CNRP représentant la Direction Générale de la Santé, l'Institut National de Veille Sanitaire, de cliniciens ayant un intérêt pour les infections pneumococciques (pneumologues, ORL, pédiatres...) et des membres représentant les laboratoires participant au réseau.

Le rôle du conseil scientifique sera de :

- conseiller le directeur du CNRP dans le choix et la mise en oeuvre du programme d'activités*
- veiller à l'harmonisation des activités du CNRP avec celles des autres structures nationales impliquées dans la surveillance des infections à pneumocoque.*

L'essentiel de l'épidémiologie en 2006

En 2006, pour la 1ère fois depuis trois années consécutives, la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline n'a pas diminué par rapport à 2005, ni chez l'enfant, ni chez l'adulte. Cette évolution survient alors que :

- La consommation des antibiotiques continue de diminuer : -17% de prescriptions/habitant chez les moins de 5 ans par rapport à l'hiver 2004-2005 (Guillemot, Conf. Presse CNAM, 10 janvier 2008)
- La couverture vaccinale du vaccin conjugué heptavalent s'améliore :
 - En juin 2006, Prevenar®, qui avait été introduit dans le calendrier vaccinal en janvier 2003 pour les enfants de moins de deux ans présentant des facteurs de risques d'infections invasives à pneumocoque médicaux ou liés à leur mode de vie, a vu sa recommandation élargie à tous les enfants de moins de deux ans.
 - La proportion des enfants âgés de 6 à 12 mois ayant reçu une primo vaccination complète était estimée à 44 % en 2006, et à 56 % en 2007. A peine 50% des enfants de 12 à 24 mois avaient alors reçu une dose de rappel (Gaudelus *et al.* Médecine et Enfance, 2007 :1-4).
 - Les remboursements de Prevenar® ont progressé de 20 % chez les enfants de moins de un an entre 2005 et 2006 (Lepoutre *et al.* <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index/pneumocoque>).

Les données de surveillance mettent en évidence une modification nette de la distribution des sérotypes, différente chez l'enfant de moins de 2 ans et dans le reste de la population :

- Chez l'enfant de moins de 2 ans, nous enregistrons :
 - Une diminution significative des sérotypes vaccinaux, en majorité de sensibilité diminuée, qui sont passés de 66% en 2001 à 27% en 2006 : ceci est en faveur d'un effet direct du Prevenar
 - L'émergence de souches de remplacement, particulièrement de sérotype 19A de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, qui représentent 17% des méningites et 28% des bactériémies
 - L'émergence depuis 2003-2004, du sérotype 7F, sensible aux antibiotiques
- Chez l'enfant de 2 à 15 ans, les infections invasives liées au sérotype 1, sensible aux antibiotiques, n'ont pas progressé
- Chez l'adulte :
 - Les sérotypes 14 et 6B ont nettement diminué entre 2005 et 2006, mais ce n'est pas le cas des cinq autres sérotypes vaccinaux
 - Le sérotype 7F a progressé, alors que les sérotypes 1 et 3 (sensibles aux antibiotiques) sont restés stables

L'effet indirect de la vaccination dans la population non vaccinée, qui est lié à la diminution de la circulation des souches vaccinales dans la communauté par diminution du portage chez les enfants, n'est pas encore perceptible en 2006. Il devrait apparaître avec l'augmentation de la couverture vaccinale, et surtout de la proportion d'enfants ayant reçu un schéma vaccinal complet incluant le rappel.

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la **résistance aux antibiotiques** de *S. pneumoniae* en 2006

% I+R	Bactériémies (n=535)		Méningites (n=321)		Prélèvements respiratoires
	Enfant (≤15 ans) (n=229)	Adulte (n=306)	Enfant (≤15 ans) (n=104)	Adulte (n=217)	Adulte (n=541)
Pénicilline	34,2	33,9	27,6	36,9	44,2
Amoxicilline	14,0	14,7	16,2	17,5	27,7
Céfotaxime	4,4	4,2	1,9	4,6	5,2
Vancomycine	0	0	0	0	0
Rifampicine	0	0	0	0,5	0
Erythromycine	39,7	36,3	35,3	39,5	47,6

% I+R	Bactériémies (n=535)		Méningites (n=321)		Prélèvements respiratoires
	Enfant (≤15 ans) (n=229)	Adulte (n=306)	Enfant (≤15 ans) (n=104)	Adulte (n=217)	Adulte (n=541)
Cotrimoxazole	13,2	12,9	7,9	17,4	19,5
Fluoroquinolones*	1,3	0,7	0	0,5	0,9

*Souches de bas niveau de résistance (ParC/E ou efflux) et de haut niveau de résistance (ParC/E+GyrA).

Tableau 2 – Fréquence (%) des sérotypes prédominants (≥ 4%) dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2006.

Sérotype	Bactériémies (n=535)		Méningites (n=321)		Total (n=856)
	Enfant (≤15 ans) (n=229)	Adulte (n=306)	Enfant (≤15 ans) (n=104)	Adulte (n=217)	
19A**	17,0	9,2	13,5	8,3	11,6
1**	23,6	7,5	2,9	1,4	9,7
7F**	8,7	7,5	13,5	5,5	8,1
14*	7,4	7,8	3,8	5,5	6,7
3**	2,2	11,8	2,9	5,5	6,5
19F*	5,2	3,9	5,8	10,1	6,1
18C*	4,4	3,3	10,6	6,0	5,1
23F*	4,4	6,2	1,0	6,0	5,0
9V*	1,3	8,2	2,9	4,1	4,7
6B*	5,2	1,6	5,8	5,1	4,0

* Sérotype contenu dans le vaccin conjugué 7-valent et dans le vaccin polysaccharidique 23-valent

**Sérotype contenu dans le vaccin polysaccharidique 23-valent.

Tableau 3 –Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2006.

Sérotype	Bactériémies (n=182)		Méningites (n=109)		Total (n=289)
	Enfant (≤15 ans) (n=78)	Adulte (n=103)	Enfant (≤15 ans) (n=28)	Adulte (n=80)	
19A**	41,0	25,2	46,4	16,3	29,1
14*	17,9	20,4	10,7	13,8	17,0
19F*	9,0	10,7	10,7	17,5	12,1
9V*	3,8	18,4	10,7	10,1	11,1
23F*	10,3	12,6	0,0	10,0	10,0
6B*	9,0	1,9	0,0	3,8	4,2
15A	1,3	3,9	3,6	5,0	3,5
6A	1,3	3,9	0,0	6,3	3,5
35B	1,3	1,0	3,6	7,5	3,8
24F	3,8	1,9	10,7	3,8	3,1
18C*	1,3	0,0	0,0	2,5	1,0
15C	0,0	0,0	3,6	1,3	0,7
3**	0,0	0,0	0,0	1,3	0,3
15B**	0,0	0,0	0,0	1,3	0,3

* Sérotype contenu dans le vaccin conjugué 7-valent et dans le vaccin polysaccharidique 23-valent

**Sérotype contenu dans le vaccin polysaccharidique 23-valent.

Tableau 4 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant (≤ 15 ans)

	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
		µg/ml				
Méningites (n=104)	Pénicilline	0,016	0,5	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,016	0,5	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,25	0,016	0,5	1
Bactériémies (n=229)	Pénicilline	0,016	0,5	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,016	0,5	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	4
Total (n=333)	Pénicilline	0,016	0,5	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,016	0,5	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	4

CMI_{MOD1}, CMI modale de la population sauvage ; CMI_{MOD2}, CMI modale de la population de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

Tableau 5 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte.

	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
		µg/ml				
Méningites (n=217)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
Bactériémies (n=306)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,016	0,5	0,016	0,5	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	1
Total (n=523)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2

CMI_{MOD1}, CMI modale de la population sauvage ; CMI_{MOD2}, CMI modale de la population de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

Tableau 6 – Evolution de la couverture sérotypique (%) du vaccin conjugué 7-valent (PnC-7v), 10-valent (PnC-10v), 13-valent (PnC-13v) et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2006.

Sérotypes vaccinaux (%)	Vaccin*	Enfants			Adultes
		0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	≥ 16 ans
2001	PnC-7v	66,1	62,9%	33,3%	48,4
	PnC-10v	71,3	73,3%	67,9%	56,6
	PnC-13v	89,1	88,6%	83,3%	75,4
	Pn-23v	93,0	89,5%	90,5%	88,9
2003	PnC-7v	64,3	56,1%	33,6%	48,4
	PnC-10v	69,5	75,7%	77,9%	57,0
	PnC-13v	89,6	93,5%	85,8%	76,7
	Pn-23v	92,6	96,3%	92,0%	91,4
2005	PnC-7v	44,3	47,7	28,6	40,5
	PnC-10v	59,3	75,0%	70,7%	50,8
	PnC-13v	83,3	88,3%	82,7%	71,8
	Pn-23v	90,5	94,5%	94,0%	87,1
2006	PnC-7v	26,5	41,6	30,0	38,0
	PnC-10v	42,8	66,2	81,1	49,7
	PnC-13v	72,9	81,8	86,7	72,7
	Pn-23v	86,4	88,2	91,0	87,1

*Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :

PnC-7v : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

PnC-10v : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F

PnC-13v : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

Sérotypes contenus dans le vaccin polysaccharidique :

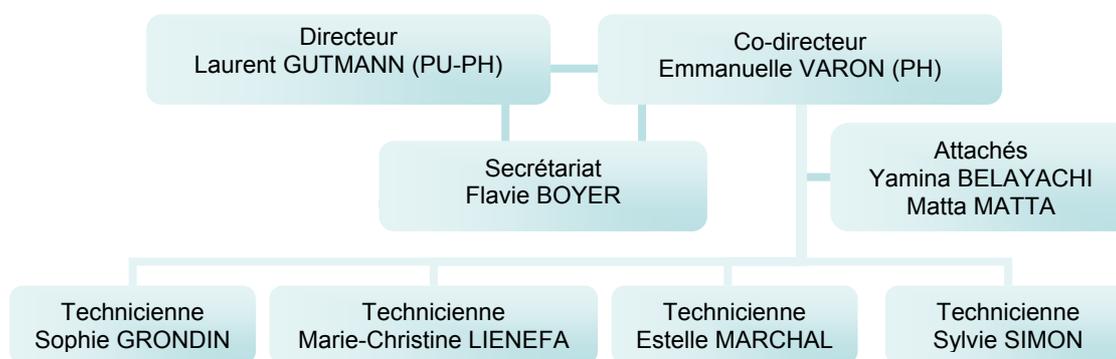
Pn-23v : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22, 23F et 33F

Tableau 7 - Sérotypes isolés d'infections invasives chez l'enfant en 2006 selon le groupe d'âge

Sérotype	Méningites				Bactériémies				Total
	0-11 mois	12-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	0-11 mois	12-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	
18C	3	2	3	3		2	4	4	21
14	1	1	1	1	4	3	4	5	20
6B	4		2		2	1	8	1	18
19F	3		1	2	6	2	2	2	18
23F			1		4	3	1	2	11
4			2		1		1	5	9
9V	1			2		1	2		6
1	3				1	1	12	40	57
19A	8	4		2	14	13	11	1	53
7F	8	4	2		5	5	5	5	34
24F	2	1	2	2		2		1	10

Sérotype	Méningites				Bactériémies				Total
	0-11 mois	12-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	0-11 mois	12-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	
22F	4				2		3	1	10
3	2			1	3	2			8
6A		1			2	1	1	1	6
11A			1		1	1	1	1	5
23A	1			1	2			1	5
15C	2	2				1			5
33F	2				2				4
10A	1				2	1			4
35B	1				1		1		3
9N	3								3
25A		1				1	1		3
21		1		2					3
35F			2						2
8	1			1					2
23B					1		1		2
15B		1				1			2
15A		1					1		2
46					1				1
16F					1				1
17F	1								1
5								1	1
13							1		1
12F								1	1
Total	51	19	17	17	55	41	60	72	332

Organigramme du CNRP en 2007



Le CNRP fonctionne avec trois techniciennes, une secrétaire et deux médecins vacataires (3 vacations hebdomadaires chacun) dont le salaire est payé grâce à la subvention de l'Institut de Veille Sanitaire. Le salaire d'une quatrième technicienne est payé sur des fonds propres (expertises).

Activité

Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2007

Expertise biologique

Confirmation de l'identification, sérotypage.

L'identification des pneumocoques ne pose habituellement pas de problème. Cependant, conformément à sa mission, le CNRP répond à toute demande concernant l'identification, ou le sérotypage.

L'identification des souches atypiques est une tâche importante du CNRP.

En effet, outre les tests phénotypiques que nous effectuons (aspect des colonies, sensibilité à l'optochine, lyse par les sels biliaires et sérotypage), l'appartenance à l'espèce *Streptococcus pneumoniae* des souches atypiques (résistantes à l'optochine, non lysées par les sels biliaires) et/ou non typables doit être vérifiée par des méthodes moléculaires.

La méthode utilisée en première intention consiste à mettre en évidence par PCR 2 gènes dont la présence conjointe est quasi-spécifique de *S. pneumoniae* :

- le gène codant pour l'autolysine principale (*lytA*)
- le gène de la pneumolysine (*ply*)

Dans les quelques cas douteux (présence d'un seul des 2 gènes précédemment cités par exemple), nous mettons en œuvre d'autres techniques qui font appel à de l'analyse de séquences :

- séquençage d'un panel de 7 gènes représentatifs et conservés de *S. pneumoniae* ou MLST (Multi Locus Sequence Typing). Cet outil de typage que nous avons mis en place en 2003, est actuellement le plus performant pour l'identification des souches atypiques, mais il s'agit d'une technique fastidieuse et coûteuse.
- dans certains cas, séquençage d'un fragment du gène de la superoxyde dismutase *sodA* qui est ensuite comparé à une banque génomique (collaboration avec Claire POYART, Cochin).

Le sérotypage est une des principales activités du CNRP, où chaque année entre 2300 et 2900 souches sont sérotypées. **En 2007, sur 2908 souches reçues, 2263 ont été sérotypées**, dont 1411 dans le cadre de l'étude épidémiologique du réseau de surveillance de *S. pneumoniae* (Tableau 8).

Le sérotypage (Annexe A) est réalisé à l'aide d'antisérums fournis par le Statens Serum Institut (Copenhague, Danemark). Un ensemble de sérums et de « factor sérums », permet de déterminer les 90 sérotypes connus. Chaque souche est testée successivement avec les différents antisérums :

- Serum poolés "A" à "I" et "P" à "T": chacun des 14 pools d'antisérum se compose d'un mélange de 7 à 11 anticorps. L'ensemble des 14 pools couvre les 90 sérogroupes et sérotypes connus.
- Factor sérum (n = 60) : permettant de déterminer le sérotype dans un séro groupe donné.
- "Omni-sérum" : antisérum contenant un mélange d'anticorps de lapins dirigés contre tous les antigènes capsulaires pneumococciques connus.

- Les souches ne réagissant ni avec le sérum "Omni-sérum", ni avec aucun des 14 pools d'antisérums sont déclarées "non typables".

La technique utilisée actuellement en routine au CNRP est une agglutination sur lame, à l'aide de latex sensibilisés. Cette méthode a le double avantage de donner une agglutination observable à l'œil nu, et de consommer peu d'antisérum. Les réactifs (particules de latex sensibilisées avec chacun des antisérums et « factor sera » fabriqués par le Statens Serum Institute) sont préparés au CNRP.

Dans certains cas (agglutinations douteuses, discordances), la technique de référence dite de gonflement capsulaire ou encore « Quellung », méthode plus fastidieuse et coûteuse, est mise en œuvre : il s'agit de rechercher entre lame et lamelle au microscope à immersion (x1000) l'agglutination directe d'une suspension de la souche de pneumocoque à étudier avec un antisérum pur, et ceci successivement à l'aide d'un panel d'antisérums poolés puis de « factor sera ».

En 2001, le CNRP a participé au contrôle de qualité organisé par le Statens Serum Institut dans le cadre du projet européen « Invasive Bacterial Infections Surveillance in the European Union ».

Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage

Le CNRP tient à disposition les souches de référence de sa collection, ainsi que des souches cliniques de phénotype et/ou de génotype bien caractérisés dont elle s'enrichit chaque année. Ces souches sont transmises à la demande et à titre gracieux. En 2007, 194 souches ont été expédiées à Pierre MOINE (University of Colorado, Health Sciences, Denver USA), 25 souches à Hubert CHARDON (CH Aix en Provence), et 1 souche à Benoît GARIN (Institut Pasteur de Dakar).

Régulièrement une sélection de souches est diffusée à l'ensemble des correspondants du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque, pour servir de contrôle de qualité (interne ou externe) à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques, ou au sérotypage, ou encore à des fins pédagogiques lors d'études spécifiques. Ainsi en 2004, 5 souches de sérotypes variés exprimant chacune un phénotype différent de résistance aux fluoroquinolones sur l'antibiogramme a été adressé à l'ensemble des coordinateurs des ORP. En 2006, deux souches de référence (R6, souche sauvage et ATCC49619, souche de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, adressées en 2005) ont été utilisées comme contrôle de qualité interne pour la détermination des CMI de bêta-lactamines.

Participation à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage

Multi Locus Sequence Typing (MLST) : depuis 2002 - 2003, le CNRP réalise la technique de typage moléculaire par séquençage d'un panel de 7 gènes représentatifs et conservés de *Streptococcus pneumoniae* ou MLST (<http://spneumoniae.mlst.net/>). Cette technique permet :

- d'affiner l'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à des clones largement répandus, comme c'est par exemple le cas pour le sérotype 9V en France, sérotype retrouvé dans les deux épidémies investiguées en 2002.
- de déterminer le sérotype voire le sérotype directement à partir du prélèvement lorsque la culture est négative. **Cette technique a été mise à profit pour le diagnostic d'une pleuro-pneumonie chez un enfant vacciné et a permis de mettre en évidence un pneumocoque de sérotype 1.**
- de repérer, entre autre, d'éventuels échanges capsulaires chez *S. pneumoniae*, dans le cadre par exemple du suivi du nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique

Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux

Les laboratoires disposent à l'heure actuelle de moyens fiables, simples et rapides pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la pénicilline et de différentes bêta-lactamines à chaque fois que cela est nécessaire (E-test®). Le CNRP répond à toute demande d'étude de la sensibilité de souches aux bêta-lactamines et aux autres antibiotiques, par la détermination des CMI selon les méthodes standardisées recommandées par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM).

Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques

Compte-tenu de l'évolution des résistances du pneumocoque aux antibiotiques, il est nécessaire d'évaluer l'activité des nouveaux antibiotiques. Notre laboratoire a, dans ce domaine, une longue expérience. Cette activité permet en outre de fournir des données au CA-SFM, qui a la responsabilité de définir le spectre d'activité des antibiotiques et les valeurs critiques utilisées pour la catégorisation clinique des souches ("sensible", "intermédiaire" ou "résistant").

En 2004, le CNRP a étudié l'activité d'un nouveau carbapénème, l'ertapénème, mettant à profit la large collection de souches d'origine clinique, et de souches de référence hébergeant toute une gamme de mécanismes de résistance identifiés au niveau moléculaire que notre laboratoire a déjà constituée.

Evaluation d'un nouveau dispositif pour la détermination des CMI par diffusion en gélose

En 2007, le CNRP a évalué la performance des dispositifs M.I.C.E.® (OXOID) pour la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime par rapport à la méthode de référence par dilution en gélose sur 40 souches de *S. pneumoniae*. Les 40 souches étudiées étaient issues de la collection du CNRP (36 isolats récents (2007) et 4 souches de référence utilisées comme contrôle de qualité interne). Le test MICE® a détecté toutes les souches de sensibilité diminuée (I ou R) à la pénicilline (36/36), et de façon acceptable les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (21/24) et les souches de sensibilité diminuée au céfotaxime (12/13).

Pour compléter cette évaluation, une étude sera menée par 21 des 23 coordinateurs des ORP pour comparer les dispositifs MICE® et E-test® de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime sur un panel de souches de pneumocoque de sensibilité connue aux bêta-lactamines. Chaque coordinateur étudiera 20 souches : 6 souches sensibles à la pénicilline, 6 intermédiaires, 6 résistantes et 2 souches de contrôle interne. Les résultats de cette évaluation seront présentés à la fin de l'année 2008.

Si nous disposons de moyens fiables pour tester la sensibilité à la plupart des antibiotiques, il n'en est pas de même pour les fluoroquinolones, et à l'image du test de détection par le disque d'oxacilline proposé pour dépister les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, il est nécessaire d'utiliser au moins une fluoroquinolone « classique » (non anti-pneumococcique) pour dépister les souches ayant acquis un 1er mécanisme de résistance, étape préalable à la résistance de *S. pneumoniae* aux fluoroquinolones anti-pneumococciques mises sur le marché : la lévofloxacine et la moxifloxacine.

Nous avons donc mis au point un test de détection par l'antibiogramme des différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones, et élaboré un protocole (Annexe B) qui a été diffusé à l'ensemble des laboratoires participant aux ORP. Depuis juillet 2001, cette méthode a été employée pour la détection des phénotypes de résistance sur l'ensemble des pneumocoques reçus par chaque coordinateur des ORP. L'ensemble des résultats obtenus nous a conduits à proposer un test de détection de la résistance aux fluoroquinolones. Celui-ci repose sur l'utilisation d'un disque de norfloxacine et de lévofloxacine, et permet de dépister aussi bien les souches de bas niveau que les souches de haut de résistance aux fluoroquinolones (Cf. § Résistance aux fluoroquinolones).

Depuis janvier 2004, ce test est recommandé par le Comité l'Antibiogramme – Société Française de Microbiologie (CA-SFM).

Formation

Le CNRP participe à la formation de techniciens, de biologistes et de cliniciens, de Paris et de Province :

- Stages de formation de une ou deux semaines (Travaux pratiques : Etude des souches atypiques, antibiogramme, détermination des CMI par dilution en milieu gélosé, sérotypage) pour biologistes et techniciens.
- Publication de recommandations techniques : Cf. les recommandations du CA-SFM
- Enseignement (Facultés, Hôpitaux)
- Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française (cf. liste des communications et publications).

L'ensemble des activités réalisées au Centre National de Référence des Pneumocoques en 2007 est résumé dans le Tableau 8.

Tableau 8 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2006.

Activité	Etude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
Recherche de pneumocoque à partir de prélèvements rhino-pharyngés	Epidémiologie du portage ¹	1212
Sérotypage	ORP ²	856
	Autres correspondants	482
	Etude FQ ³	130
	Epidémiologie du portage ^{1,4}	794
	Total	2263
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)		
Pénicilline	ORP & Etudes	2529
Amoxicilline	ORP & Etudes	2529
Céfotaxime	ORP & Etudes	2529
Ceftriaxone	ORP & Etudes	583
Vancomycine	ORP & Etudes	422
Erythromycine	Epidémiologie de portage et divers	625
Péfloxacin	ORP & Etude FQ	1895
Norfloxacin	ORP & Etude FQ	1895
Ciprofloxacine	ORP & Etude FQ	1895
Sparfloxacine	ORP & Etude FQ	1895
Lévofloxacine	ORP & Etude FQ	1895
Moxifloxacine	ORP & Etude FQ	1895
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistine, kétolide, glycopeptides, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.	ORP & Etudes	2241
Biologie moléculaire	Etude de la résistance aux antibiotiques	
Extraction		41
PCR		164
Séquences	sens et antisens	328
Typage moléculaire par MLST	Epidémiologie (83 souches) Souches NT (12) Détermination directe dans le prélèvement (1) Investigation de cas groupés d'infections pneumococciques en France en 2007 (3 souches en janvier, 3 souches début décembre et 2 souches fin décembre) et au Niger (30 souches de méningites)	
Extraction		134
PCR (7 gènes)		938
Séquences (Sens et antisens)		1876
Formation	Technique de sérotypage : accueil d'un technicien (stage d'une semaine) Technique d'identification, étude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI en milieu gélosé) : accueil d'un technicien (stage de 2 semaines) Technique d'étude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI en milieu gélosé) : accueil d'un technicien (stage d'une semaine)	

¹Epidémiologie des souches de pneumocoque isolées du rhino-pharynx chez l'enfant ; ²ORP : échantillon de souches adressées par les ORP ; ³FQ : épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones (FQ) parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte ; ⁴Etude de souches isolées du rhino-pharynx chez l'enfant à Dijon.

Contribution à la surveillance épidémiologique

L'objectif du CNRP est de contribuer à l'obtention de données régulières et fiables concernant la résistance des pneumocoques aux antibiotiques d'intérêt médical et les infections pneumococciques. Ces données pourront ensuite être comparées aux données internationales, européennes en particulier (Réseau EARSS...).

Composition du réseau de surveillance

Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, le CNRP a organisé un recueil de données cliniques et bactériologiques régulier et standardisé (Annexe C et Annexe D) à partir d'un réseau de laboratoires stable (Tableau 10) et représentatif :

- de l'ensemble du territoire : surveillance des différentes régions de France regroupées en 22 observatoires
- des différentes structures sanitaires : Centres Hospitaliers Universitaires, Centres Hospitaliers Généraux, cliniques...

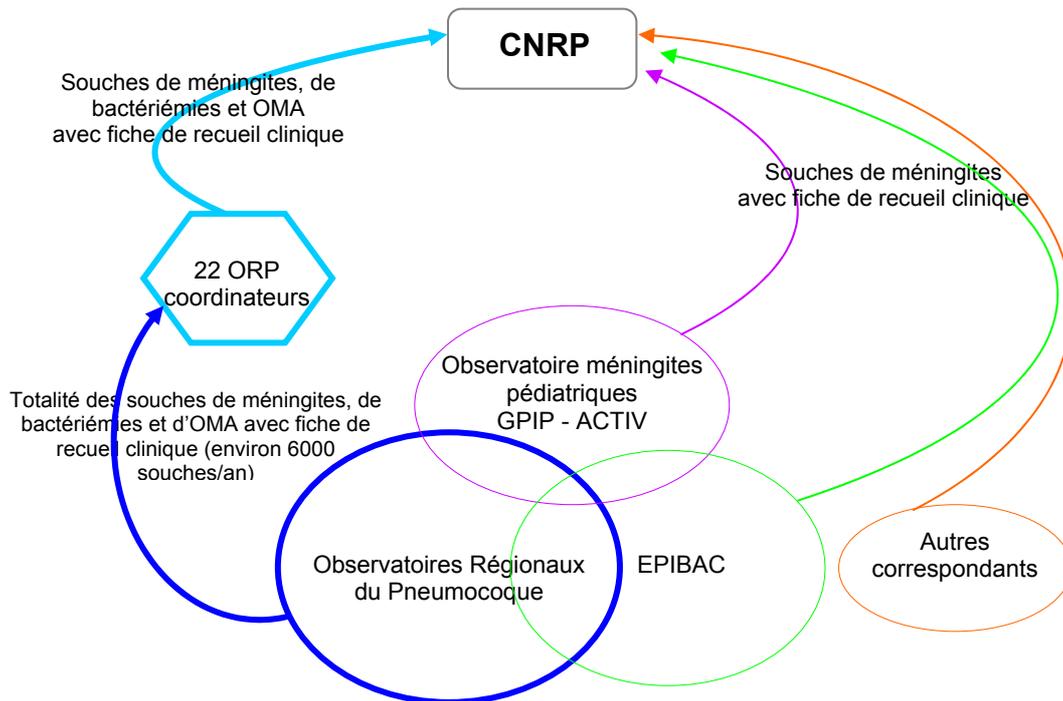


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Ainsi en 2006, le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* se compose de 22 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 10), auxquels participent 406 laboratoires dont :

- 290 (71%) laboratoires publics
- 116 (29%) laboratoires privés (LABM)

Ceux-ci desservent,

- 444 établissements de santé
- 3 036 126 entrées totales en médecine

soit **une couverture de 61,4%** pour 2006, comparable à celle des années précédentes (Tableau 9). La couverture des ORP par région est illustrée par la Figure 2 (chaque losange représente un ORP)

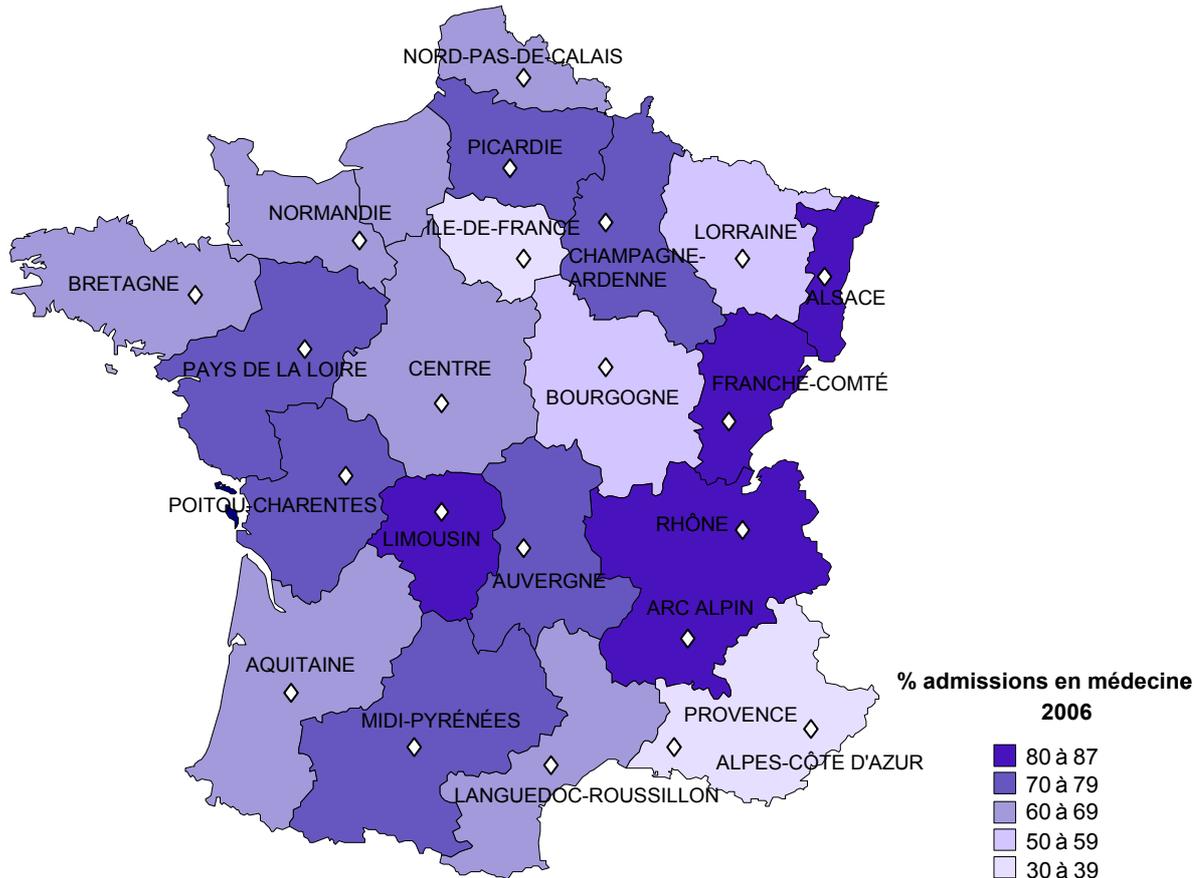


Figure 2 – Réseau des **Observatoires Régionaux du Pneumocoque** : couverture par région en France métropolitaine en 2006.

Tableau 9 – Couverture du réseau des **Observatoires Régionaux du Pneumocoque** de 2003 à 2006.

		2003	2004	2005	2006
Laboratoires (n)	publics	299	284	290	290
	privés	104	54	116	116
Etablissements de santé couverts (n)	CHU, CHG, Cliniques,...	497	451	448	444
Admissions en médecine (n)*	Réseau ORP	2 948 867	3 054 765	2 952 727	3 036 126
	France métropolitaine	4 694 860	5 089 209	4 782 564	4 947 122
Couverture du réseau		62,8%	60,0%	61,7%	61,4%

*Données SAE 2006, <http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/>.

Pour ce qui concerne le recueil des cas de méningites, l'ensemble des laboratoires est invité à participer, en particulier les laboratoires hospitaliers universitaires et non universitaires participant au réseau EPIBAC (Institut de Veille Sanitaire) ou à l'Observatoire des Méningites Bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV), ceci en raison de leur expérience et de leur motivation à participer à des réseaux de surveillance (Tableau 12).

Une étude capture-recapture à 3 sources conduite en 2004 a permis d'estimer le nombre de méningites à pneumocoques survenu en 2001 et 2002 chez l'enfant et ainsi la sensibilité des trois réseaux impliqués dans la surveillance des méningites pédiatriques : EPIBAC, GPIP-ACTIV et ORP-CNRP. **La sensibilité du réseau ORP-CNRP à détecter les méningites de l'enfant était respectivement de 64% et 53% en 2001 et 2002 et de 58% pour la période 2001-2002** (Perrocheau *et al.*, BEH 02-03 2006).

Afin d'améliorer la couverture de ce réseau, qui prend en compte la diversité démographique (hôpitaux pédiatriques, services de longs séjours, maisons de retraite), un ORP Paris – Ile de France Ouest a été créé et est opérationnel depuis le 1^{er} janvier 2007 (cf. § Perspectives).

Tableau 10 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2006.

ORP	Coordinateur
ORP Alpes-Côte Azur	Dr T. FOSSE
ORP Alsace	Dr A. GRAVET
ORP Aquitaine	Dr J. MAUGEIN et Dr. J.L. KOECK
ORP Arc Alpin	Dr J. CROIZE
ORP Auvergne	Dr R. BARADUC
ORP Bourgogne	Dr A. PECHINOT
ORP Bretagne	Dr PY. DONNIO
ORP Centre	Dr P. LANOTTE
ORP Champagne-Ardenne	Dr V. VERNET-GARNIER
ORP Franche-Comté	Dr P. DUPONT
ORP Ile de France-Est	Dr MC DEMACHY
ORP Languedoc-Roussillon	Dr M. BRUN
ORP Limousin	Dr MC. PLOY
ORP Lorraine	Dr T. HADOU
ORP Midi-Pyrénées	Dr G. CHABANON
ORP Nord-Pas de Calais	Dr M. ROUSSEL-DELVALLEZ
ORP Normandie	Dr M. VERGNAUD
ORP Pays de La Loire	Dr M. L. JOLY-GUILLOU et Dr M. KEMPF
ORP Picardie	Dr G. LAURANS et Dr F. HAMDAD
ORP Poitou-Charentes	Dr B. GRIGNON
ORP Provence	Dr H. CHARDON
ORP Rhône-Forez	Dr A. ROS

Définition de l'échantillon de souches isolées en 2006

Etant donné la fréquence très élevée d'isolement des pneumocoques dans les laboratoires de microbiologie, notre effort porte depuis 2001, sur l'estimation de l'incidence des méningites et des infections pneumococciques sévères, encore appelées « invasives », par le recensement des cas d'isolement de souches

de prélèvements d'interprétation univoque (liquides céphalo-rachidiens, hémocultures). De plus, en raison de la mise à disposition du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® chez les enfants de moins de 2 ans, il est important de pouvoir suivre également l'évolution des sérotypes et de la résistance aux antibiotiques des souches non « invasives » chez l'enfant mais aussi chez l'adulte. Jusqu'en 2003, les souches non invasives provenaient d'otites moyennes aiguës (OMA). Depuis 2004, nous étudions aussi un échantillon de souches de pneumocoques isolées d'infections respiratoires chez l'adulte.

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé en 2006 de :

- Toutes les souches isolées de méningites sur le territoire français, chez l'adulte et chez l'enfant (environ 350-380 souches par an)
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤15 ans (environ 200 souches par an)
- Un échantillon de souches provenant d'infections respiratoires chez l'adulte (les 5 1ères souches isolées chaque mois dans chacun des laboratoires coordinateurs), dont une partie constituée d'hémocultures est représentative des pneumonies bactériémiques.

Il s'agit de souches non redondantes, doublons de prélèvements exclus. Pour un malade donné, un deuxième isolat de pneumocoque est pris en compte si le délai entre les deux prélèvements est supérieur à 30 jours.

Le nombre de souches effectivement transmises au CNRP est indiqué dans le Tableau 11.

Pour l'année 2006, la surveillance épidémiologique a porté sur 1411 souches parmi les 1419 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 11). La différence est représentée par 8 souches (0,5%), dont la sub-culture est restée négative.

Conformément à leur fonctionnement habituel, les ORP n'étudient pas de souches les années paires. Cependant, dans le but de maintenir une surveillance annuelle, tous ont accepté de transmettre les pneumocoques selon les modalités énoncées ci-dessus, à l'exception des ORP Bretagne, Franche Comté et Rhône-Forez qui n'en n'ont fourni qu'une partie. En dehors de ces derniers, en moyenne chaque ORP a adressé 63 souches au CNRP (médiane = 55 souches), les extrêmes allant de 37 à 132 souches.

Contrairement à leur fonctionnement habituel, les coordinateurs des ORP n'ont pas déterminé de CMI de bêta-lactamines, ni de sérogroupes. Le CNRP a pris en charge l'étude complète de la sensibilité aux antibiotiques (CMI et antibiogrammes) ainsi que la détermination complète des sérotypes pour l'ensemble des souches transmises en 2006.

Tableau 11 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2006 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCR		Respiratoires	Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
Alsace	20	5	1	-	24	50
Aquitaine	5	9	9	3	19	45
Arc Alpin	17	16	6	6	39	84
Auvergne	12	3	3	3	16	37
Bourgogne	15 (2)	3 (1)	6	2	23	49
Bretagne	28	-	10	8	47	93
Centre	19	7	12	2	34	74
Champagne-Ardenne	7	9 (1)	7 (1)	3	22	48
Côte d'Azur	1	11	7	6	29	54
Franche-Comté	-	-	3	1	-	4
Ile-de-France Est	27	38	18	5	44	132
Languedoc-Roussillon	10	17	11	5	14	57

ORP	Hémocultures		LCR		Respiratoires	Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
Limousin	9	5	2	3	20	39
Lorraine	22	12	11	3	44	92
Midi-Pyrénées	6	11	13	6	21	57
Nord - Pas de Calais	5	13	8	7	23	56
Normandie	26	20	9	6	32	93
Pays de La Loire	17	23 (2)	25 (1)	7	14	86
Picardie	11	10	5	1	26	53
Poitou-Charentes	21	8	18	4	30	81
Provence	11	15	7	1	13	47
Rhône-Forez	21	-	4	7	20	52
Autre (Méningites)	0	2	22	12	-	36
Total	310	237	217	101	554	1419(8)

Le nombre de souches adressées par des correspondants ne participant habituellement pas aux ORP et nous ayant envoyé une ou plusieurs souche(s) de pneumocoque isolée(s) de méningites en 2006 est indiqué dans le Tableau 12.

Tableau 12 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de *S. pneumoniae* (isolée de **méningite**) dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2006.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H. André Mignot, Le Chesnay	Dr Béatrice PANGON	1
C.H. de Gonesse	Dr Martine BINGEN	3
C.H. François Quesnay, Mantes-La Jolie	Dr RICHARDIN-BERARDI	2
C.H. Poissy-St Germain en Laye	Dr Geneviève RAST	4
C.H. René Dubos, Pontoise	Dr Geneviève BLANCHARD	1
C.H.U. Nord, Marseille	Dr A. MICHEL	2
C.H.U. Robert Debré, Paris	Dr Catherine DOIT	3
C.H.U. Trousseau, Paris	Dr H. VU THIEN & Dr MOISSENET	1
Fondation Hôpital St Joseph, Paris	Dr Marie Dominique KITZIS	2
G.H. Cochin-St Vincent de Paul, Paris	Dr Josette RAYMOND	3
G.H. Sud Réunion, St Pierre	Dr Sandrine PICOT	1
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne	Dr Valérie SIVADON-TARDY	1
Hôpital Antoine Bécère, Clamart	Dr Michèle GUIBERT	3
Hôpital Européen G. Pompidou, Paris	Dr Emmanuelle VARON	3
Hôpital N.D du Perpétuel Secours, Levallois	Dr Anne-Marie CANZI	1
Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris	Dr Agnès FERRONI	4
Hôpital Raymond Poincaré, Garches	Pr Jean Louis GAILLARD	1
Total		36

Surveillance de la distribution des sérotypes

Depuis septembre 2001, le CNRP est en mesure de déterminer chacun des 90 sérotypes pneumococciques.

En 2006, 857 souches adressées au CNRP ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2006.

Remarque

Les données concernant les souches isolées de prélèvements respiratoires qui ne font pas partie, *sensu stricto*, de l'échantillon étudié chaque année depuis 2001, seront présentées dans un chapitre spécifique.

La fréquence relative des différents sérotypes et l'analyse de leur distribution a été réalisée :

- Globalement, par comparaison avec les souches **invasives** isolées en 2001-2002, 2003-2004, 2005 et 2006 (Figure 3)
- Après stratification
 - Par type de prélèvement : hémoculture et LCR (Figure 4)
 - En fonction de l'âge : adultes (> 15 ans) (Figure 5), enfants (≤ 15 ans) (Figure 6).
- Globalement (Figure 3), les sérotypes 19A, 1 et 7F sont les plus fréquents en 2006. La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge. Seule 1 souche était non typable (NT) en 2006.

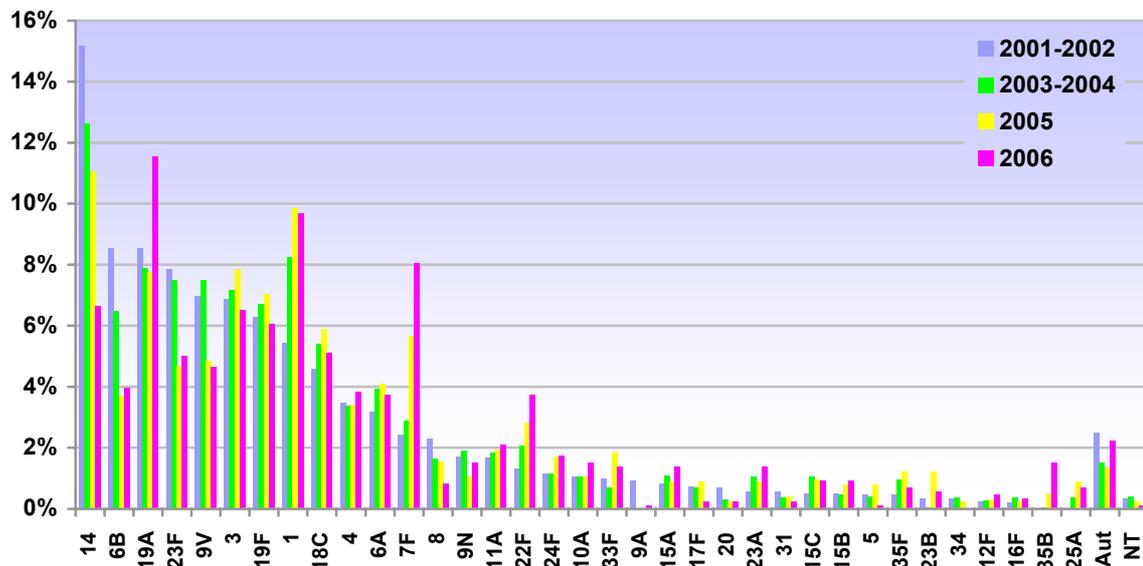


Figure 3 – Distribution **comparée** des sérotypes des souches **invasives** (Hémocultures et LCR) de *S. pneumoniae* en 2001-2002 (n=2760), en 2003-2004 (n=2183), 2005 (n=1236), et en 2006 (n=857).

- Dans les hémocultures (Figure 4), deux sérotypes prédominent : 1 et le 19A (> 10%), le sérotype 1 n'étant que rarement isolé de méningites.
- Les sérotypes 14, 23F et 6B qui représentaient chacun plus de 10% des méningites à pneumocoque en 2001 ne représentent plus que 5% en 2006 (Figure 4). A l'inverse, les sérotypes 19F, 19A, 18C et 7F sont devenus les sérotypes prédominants.
- La distribution des sérotypes est différente chez l'enfant et chez l'adulte. Le sérotype 1 prédomine largement dans les hémocultures de l'enfant (> 20%), alors que chez l'adulte, c'est le sérotype 3 qui est au 1^{er} rang. Dans les méningites, les sérotypes 19A, 18C et 7F représentent chacun plus de 10% alors que chez l'adulte seul le sérotype 19F atteint 10%.

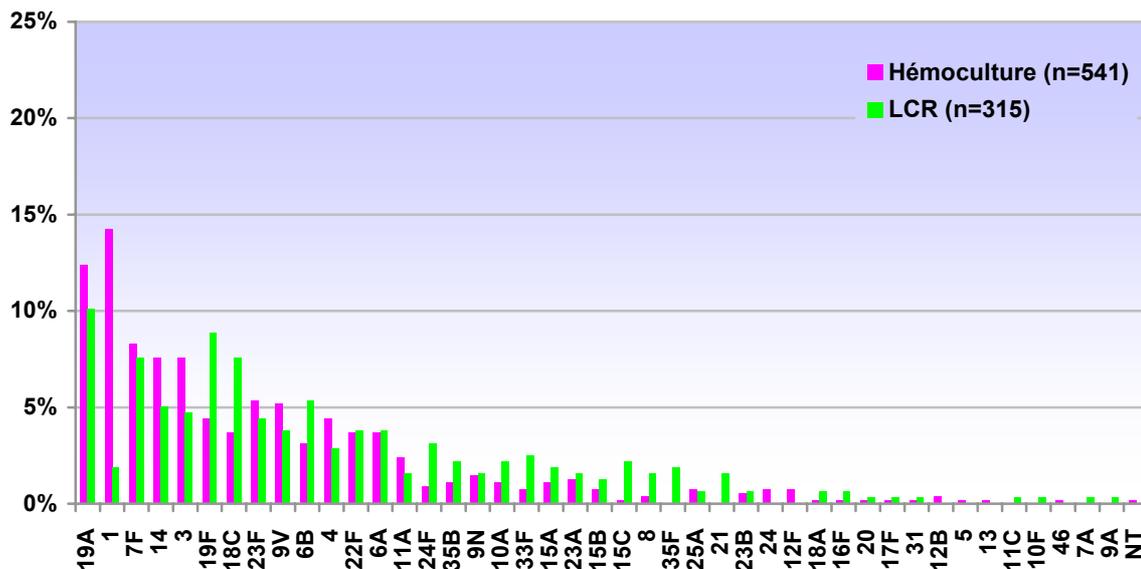


Figure 4 – Distribution des sérotypes des 856 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture et de LCR en 2006, quelque soit l'âge.

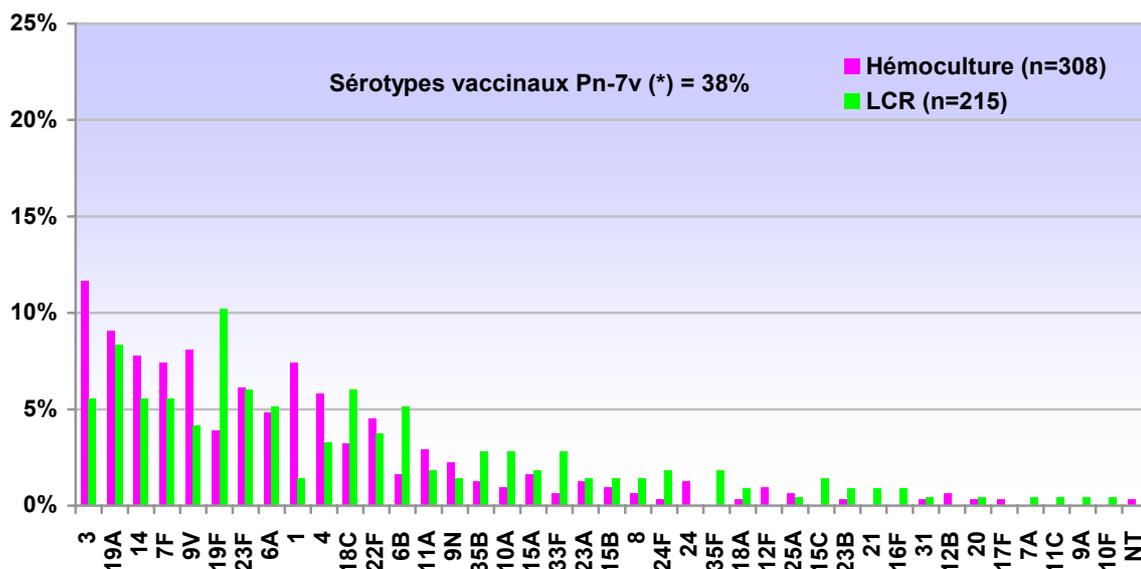


Figure 5 - Distribution des sérotypes de 523 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte (> 15 ans).

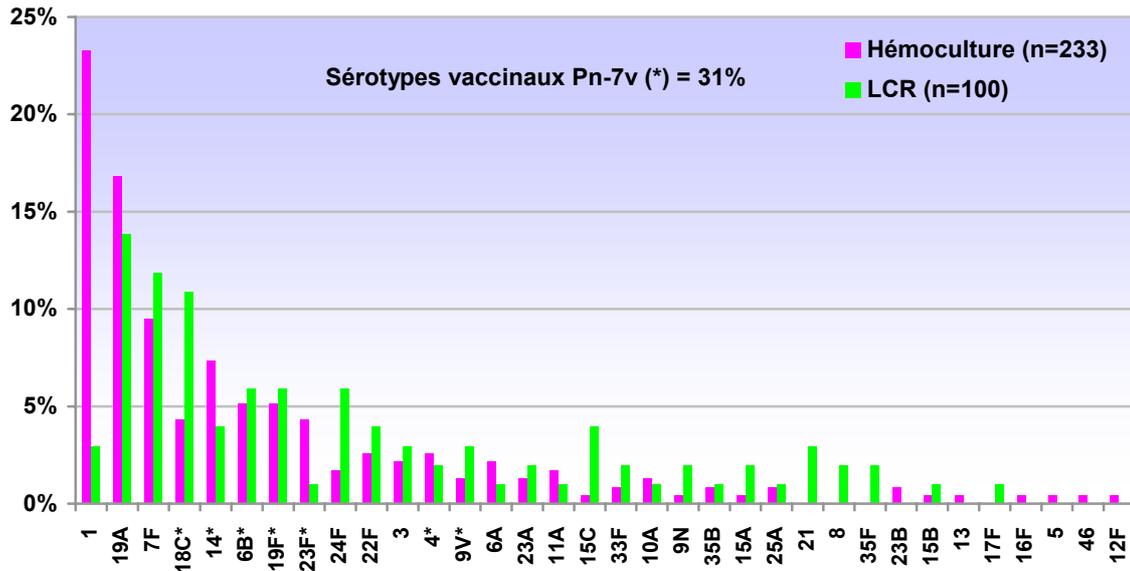


Figure 6 – Distribution des sérotypes de 333 souches isolées d'hémoculture et de LCR chez l'enfant (≤15 ans).

Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture « sérotypique »

La mise à disposition pour l'enfant de moins de 2 ans du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® (Wyeth-Lederlé) (valences 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) depuis le printemps 2001 rend nécessaire la surveillance épidémiologique des sérotypes de portage et d'infections.

Par son activité de sérotypage des souches invasives (méningites et bactériémies) et des souches non invasives (OMA et/ou prélèvements respiratoires selon les années), le CNRP contribue à l'évaluation de la couverture « sérotypique » (% souches ayant un sérotype contenu dans le vaccin) pour le vaccin conjugué heptavalent Prévenar®, et pour le vaccin polysaccharidique 23-valent Pneumovax® (valences 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22, 23F et 33F) (Figure 7 ; Figure 8, Tableau 13).

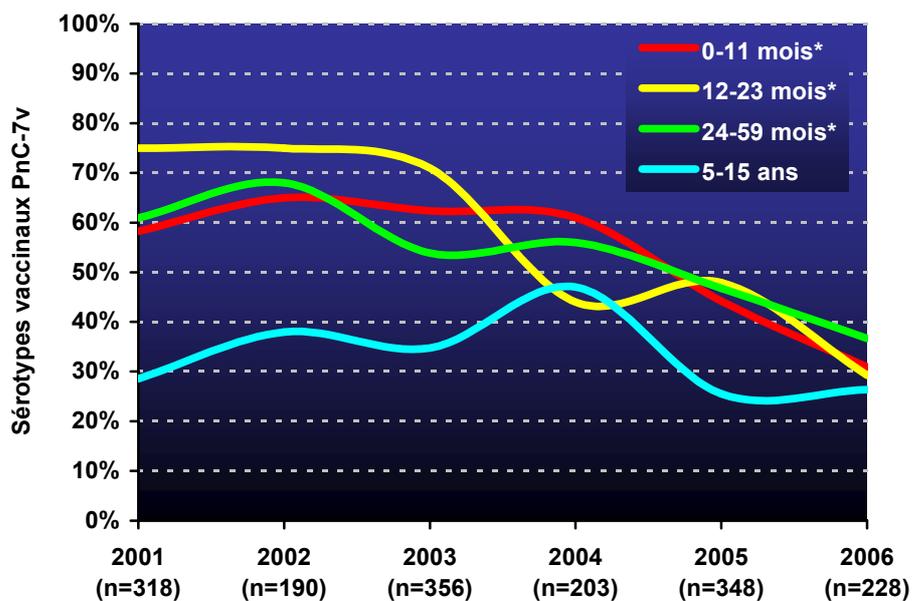


Figure 7 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® dans les bactériémies de l'enfant entre 2001 et 2006 en fonction du groupe d'âge (*, tendance significative).

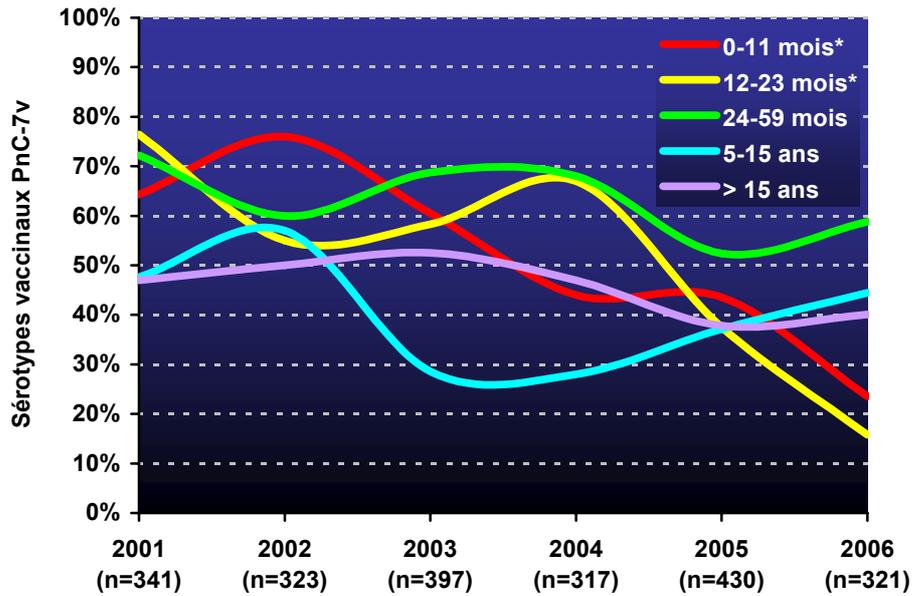


Figure 8 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® dans les *méningites* entre 2001 et 2006 en fonction du groupe d'âge (*, tendance significative).

La couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent pour les souches « invasives » est significativement plus basse que les années précédentes dans la tranche d'âge entre 0 et 23 mois. Pour les autres groupes d'âge, les tendances ne sont pas significatives (Figure 7, Figure 8).

Tableau 13 – Couverture sérotypique du vaccin conjugué *heptavalent* (PnC-7v) et du vaccin *23 valent* (Pn-23v) pour les souches « invasives » (hémocultures et LCR) chez l'enfant.

Groupe d'âge	Couverture sérotypique						Total
	LCR			Hémoculture			
	n	PnC-7v	Pn-23v	n	PnC-7v	Pn-23v	
0-11 mois	50	24,0%	88,0%	56	30,4%	85,7%	106
12-23 mois	17	17,7%	64,7%	43	27,9%	86,1%	60
24-59 mois	16	62,5%	75,0%	61	36,1%	90,2%	77
5-15 ans	17	47,1%	70,6%	72	25,3%	95,8%	89
Total	100	33,0%	79,0%	232	29,9%	90,0%	332

En 2006, la couverture sérotypique du vaccin 23-valent est plus élevée pour les souches isolées d'hémoculture (90%) que pour celles isolées de LCR (79%) (Tableau 13).

Chez l'adulte, la couverture sérotypique du vaccin 23-valent est de 77% pour les souches isolées de LCR, et de 87% pour les souches d'hémocultures, alors qu'elle est respectivement de 40% et 37% pour le vaccin conjugué heptavalent.

Evaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant

L'activité de sérotypage des souches isolées de **portage rhino-pharyngé** chez l'enfant de 6 à 24 mois dans le cadre d'études, est un complément indispensable à la surveillance des sérotypes en circulation dans la population. En effet, la surveillance des sérotypes isolés d'OMA (par paracentèse) est insuffisante car elle reflète essentiellement les sérotypes responsables des OMA en échecs de traitement, seule situation où une paracentèse est recommandée en France.

Dans ce cadre, le CNRP a participé entre décembre 2000 et mai 2003 à l'évaluation de l'impact d'un nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique nonavalent Wyeth (sérotypes 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F

et 23F) (phase III) sur le portage rhino-pharyngé des pneumocoques au cours d'un essai clinique comparatif (comparaison des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques isolés chez les enfants vaccinés ou non).

Depuis Septembre 2002, le CNRP participe à l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois. **Les sérotypes contenus dans le vaccin heptavalent représentaient 60% pour la période 2002-2003 dans une population qui comptait 8% d'enfants vaccinés, vs. 14% pour la période 2006-2007 dans une population dont 95% des enfants sont vaccinés. Cette diminution s'accompagne d'une diminution du nombre d'enfants porteurs de pneumocoques (71% à 62%) et d'une baisse significative du nombre de sérotypes 14, 6B, 23F, 9V et 19F. A l'inverse, les sérotypes 19A, 15A/B/C, 23A/B et 35B sont en augmentation.** (Figure 9).

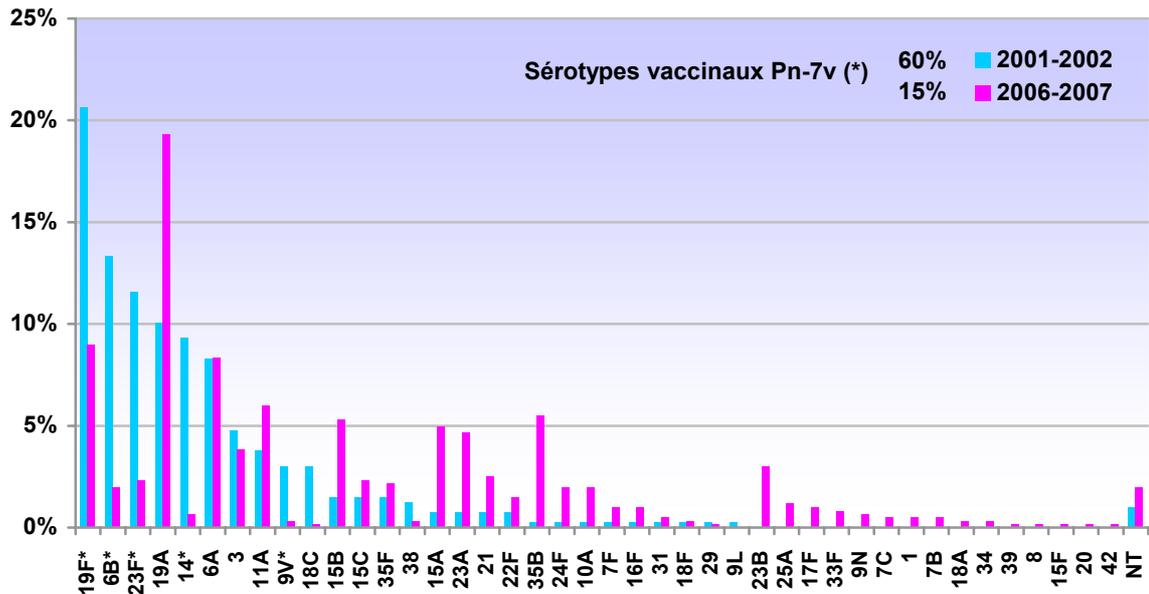


Figure 9 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du **rhino-pharynx** au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410) et en 2006-2007 (n=600) quelque soit leur statut vaccinal.

Surveillance de la résistance aux antibiotiques

Le CNRP réalise l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Annexe A). Un choix judicieux d'antibiotiques permet de détecter au moyen de l'antibiogramme les mécanismes de résistance connus. Cette étude est complétée par la détermination systématique de la CMI de la pénicilline, de l'amoxicilline, du céfotaxime et des fluoroquinolones considérées comme actives sur le pneumocoque, la lévofloxacine et la moxifloxacine (Résistance globale aux antibiotiques, Tableau 14)

Résistance globale aux antibiotiques

En 2006, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance pour les souches isolées :

- d'infections sévères : méningites, bactériémie accompagnant ou non une pneumonie, et ayant conduit à une hospitalisation
- d'infections respiratoires chez l'adulte.

Remarque

La comparaison avec les années précédentes ne peut être faite de façon globale car l'échantillon étudié en 2006 comporte :

- chez l'adulte des souches non invasives isolées de prélèvements respiratoires, qui sont habituellement plus résistantes
- chez l'enfant, exclusivement des souches invasives (pas de souche isolée d'OMA, habituellement plus résistantes).

Pour l'analyse des tendances se reporter aux chapitres spécifiques Méningites à *S. pneumoniae* et Bactériémies à *S. pneumoniae*.

Tableau 14 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2006.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1411	62,0	33,5	4,5
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1411	79,8	18,9	1,3
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1411	95,5	4,4	0,1
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	1403	99,5	-	0,5
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1403	99,6	-	0,4
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	1384	58,2	1,1	40,7
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1384	100	-	-
Téolithromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1384	99,7	-	0,3
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	1384	84,3	6,7	9,0
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	1384	99,9	-	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	1384	92,6	1,7	5,7
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	1384	76,7	5,8	17,6
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	573	99,5	-	0,5
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1384	77,4	0,1	22,5
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	573	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	1384	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2007

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats globaux

En 2006, 38,2% des souches étudiées sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 µg/ml). Les souches résistantes à la pénicilline (CMI > 1 µg/ml) représentent 4,5%. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 µg/ml) représentent respectivement 20,2% et 4,5% ; les souches résistantes (CMI > 2 µg/ml) sont très peu fréquentes : 1,2% pour l'amoxicilline et 0,1% pour le céfotaxime. La CMI modale des trois molécules est à 0,016 µg/ml pour la population sensible. Pour les souches de sensibilité diminuée, la CMI modale de la pénicilline et de l'amoxicilline est à 1 µg/ml, et la CMI modale du céfotaxime est à 0,5 µg/ml (Figure 10).

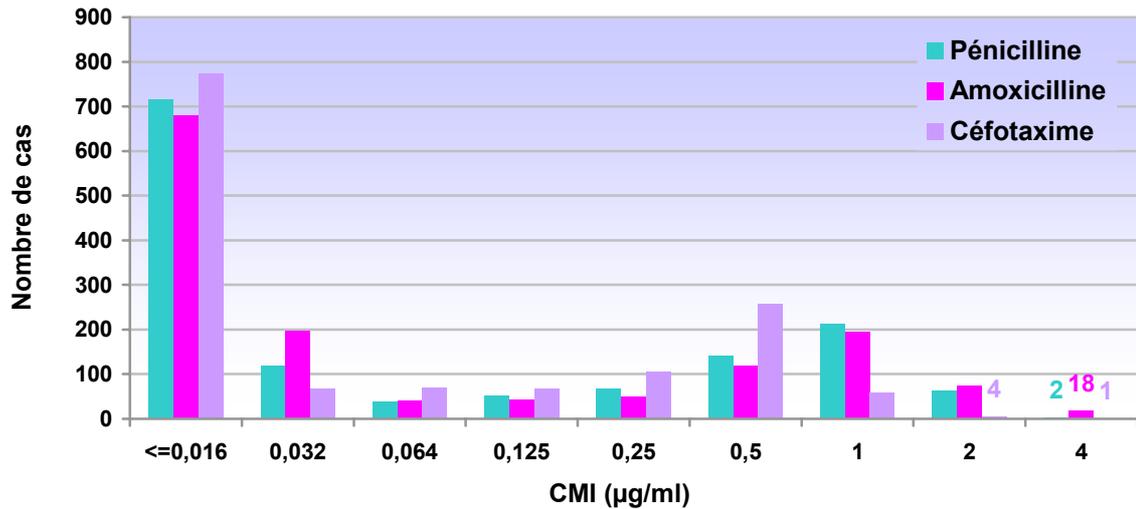


Figure 10 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2006 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1411).

Les CMI les plus élevées atteignent 4 µg/ml pour les 3 bêta-lactamines étudiées. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 15.

Tableau 15 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines

n	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
1	1 jour	14	LCR	Arc Alpin	2	4	0,5	E, K
2	6 mois	23F	Hémoculture	Champagne-Ardenne	2	4	2	E, T, K
3	6 ans	14	Hémoculture	Midi-Pyrénées	2	4	4	E, T
4	67 ans	-	Respiratoire	Poitou-Charentes	1	4	0,5	Ch
5	75 ans	-	Respiratoire	Aquitaine	1	4	1	E, T, K
6	80 ans	6B	Respiratoire	Midi-Pyrénées	1	4	0,5	E, Ch, T, Co
7	19 ans	-	Respiratoire	Alsace	2	4	2	E, T, Co
8	24 ans	-	Respiratoire	Rhône-Forez	2	4	1	E, T, K
9	37 ans	-	Respiratoire	Arc Alpin	2	4	0,5	E, T, K
10	52 ans	19F	LCR	Arc Alpin	2	4	0,5	E, T, K, Co, Fq
11	58 ans	-	Respiratoire	Lorraine	2	4	0,5	E
12	62 ans	23F	Respiratoire	Champagne-Ardenne	2	4	1	E, Ch, T, Co
13	76 ans	-	Respiratoire	Ile-de-France Est	2	4	1	E, T

n	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
14	80 ans	14	Hémoculture	Normandie	2	4	1	E, Ch, Co, Tel
15	84 ans	14	Hémoculture	Ile-de-France	2	4	1	E, T
16	85 ans	-	Respiratoire	Languedoc-Roussillon	2	4	0,5	E, Ch, K, Co
17	16 ans	19F	LCR	Ile de France	4	4	1	E, K
18	53 ans	19F	LCR	Poitou-Charentes	4	4	0,5	E, K, Co

*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; Co, cotrimoxazole ; E, érythromycine ; K, kanamycine ; T, tétracycline ; Ch, chloramphénicol ; Fq, fluoroquinolones, Tel, télichromycine.

En 2006, les souches pour lesquelles la CMI d'amoxicilline dépasse la CMI de pénicilline représentent 14% des souches (n=197) (bulles rouges au-dessus de la droite dans la Figure 11). Ce phénomène, qui s'observe quelque soit la sensibilité aux bêta-lactamines, était de 6,6% en 2001. Il touche aussi souvent les adultes que les enfants et concerne tous les types de prélèvement.

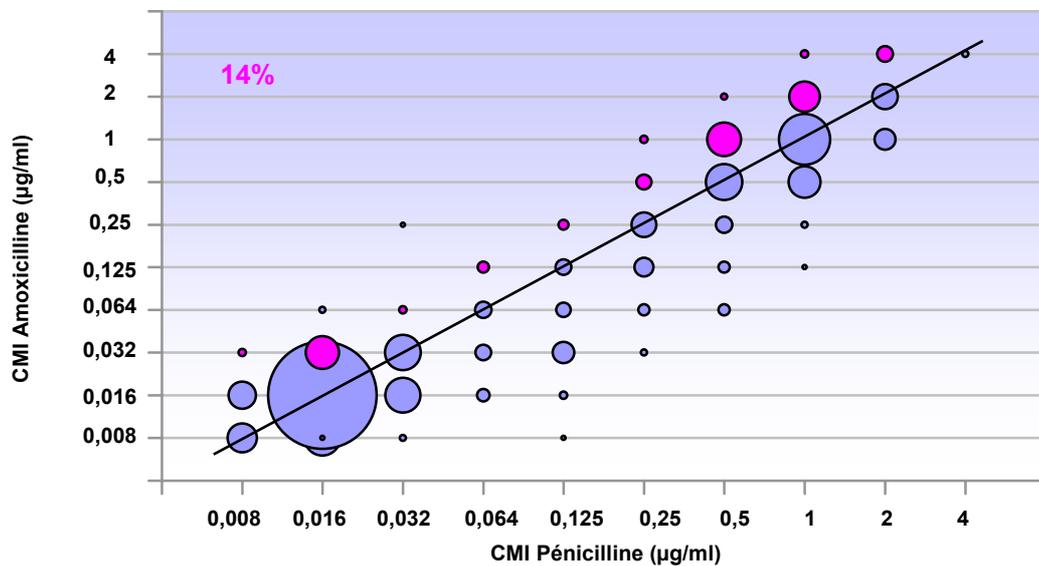


Figure 11 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1411 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2006.

Les rares souches plus résistantes aux céphalosporines injectables de 3^{ème} génération qu'aux aminopénicillines n'ont pas progressé en 2006 (n=32, 2%) par rapport à 2003 (n=39, 2%). Elles ont une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline et sont indiquées par les bulles rouges au-dessus de la droite sur la Figure 12. L'existence de telles souches souligne la nécessité de déterminer systématiquement la CMI d'une céphalosporine injectable de 3^{ème} génération si elle est indiquée. Les caractéristiques de 4 de ces souches isolées de LCR figurent dans le Tableau 16.

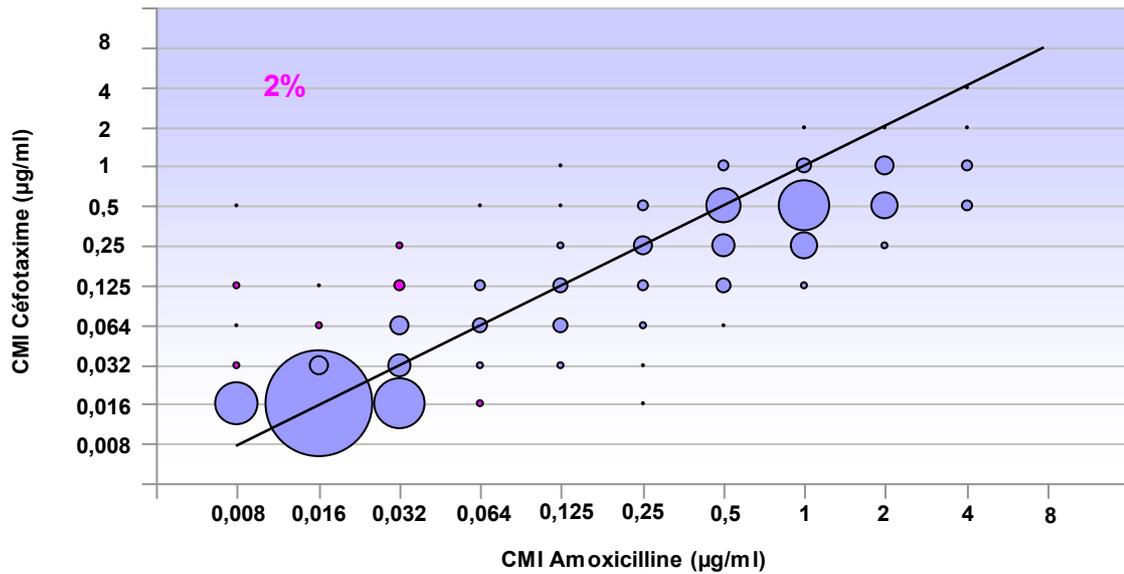


Figure 12 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime de 1411 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2006.

Tableau 16 - Description de souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines isolées de méningites (n=4)

n	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) Associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
1	41 ans	3	LCR	Pays de la Loire	0,008	0,008	0,125	E, Te, K, Co
2	41 ans	18C	LCR	Poitou-Charentes	0,032	0,016	0,064	-
3	61 ans	6A	LCR	Paris Ile de France	0,064	0,016	0,064	-
4	85 ans	9V	LCR	Franche-Comté	0,125	0,064	0,5	-

*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; Te, tétracycline ; E, érythromycine ; Co, cotrimoxazole ; K, kanamycine.

La prévalence de la résistance aux bêta-lactamines est différente selon la classe d'âge considérée.

B. Chez l'enfant (≤ 15 ans)

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) atteint 32,1% pour la pénicilline, 14,7% pour l'amoxicilline, et 3,6% pour le céfotaxime en 2006 (Tableau 17).

Tableau 17 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2006.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	333	67,9	29,1	3,0
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	333	85,3	13,8	0,9
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	333	96,4	3,3	0,3
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	331	99,7	-	0,3
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	331	100	-	-
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	327	61,3	0,3	38,2

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	327	66,6	10,4	23,0
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	327	100	-	-
Télithromycine	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	327	100	-	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	327	88,4	4,3	7,3
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	327	99,7	-	0,3
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	327	96,3	0,9	2,8
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	327	74,9	8,6	16,5
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	327	100	-	-
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	327	78,0	-	22,0
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	327	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	327	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2007

C. Chez l'adulte

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) est de 39,9% pour la pénicilline, 22,0% pour l'amoxicilline, et 4,7% pour le céfotaxime (Tableau 18).

Tableau 18 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2006.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1077	60,1	34,9	5,0
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1077	78,0	20,6	1,4
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1077	95,3	4,7	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	1072	99,4	-	0,6
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1072	99,5	-	0,5
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	1057	57,3	1,3	41,4
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1057	67,1	9,6	23,3
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1057	100,0	-	-
Télithromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1057	99,6	-	0,4
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	1057	83,0	7,5	9,6
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	1057	99,9	-	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	1057	91,5	1,9	6,6
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	1057	77,1	4,9	18,0
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	246	98,8	-	1,2
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1057	77,2	0,2	22,6
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	246	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	1057	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2007

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2006, le taux de résistance des pneumocoques aux macrolides est de 41,8% (38,5% chez l'enfant, et 42,7% chez l'adulte).

Il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type MLS_B (qui touche l'ensemble des **M**acrolides **L**incosamides et **S**treptogramine **B**), mais la résistance par efflux (phénotype **M**, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) concerne 2,5% des souches étudiées en 2006 (chez l'enfant comme chez l'adulte).

La résistance aux macrolides est la résistance le plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 87,4% sont résistantes aux macrolides (chez l'enfant 91,4%, chez l'adulte 86,4%).

La résistance à la pristinamycine reste rare : aucune souche en 2006 comme en 2005.

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1384 souches, dont 41,7% étaient résistantes à l'érythromycine. En 2006, quatre souches ont été catégorisées résistantes à la télithromycine. Ces souches sont résistantes aux macrolides avec un phénotype MLS_B .

Autres marqueurs de résistance

La Figure 13 (Enfant) et la Figure 14 (Adulte) permettent de comparer la fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol en fonction du type de prélèvement. La résistance à l'érythromycine reste le marqueur le plus fréquent, quelque soit l'âge et le type de prélèvement. C'est parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte que la résistance aux macrolides est plus élevée. Cette situation est liée à la présence d'éléments mobiles porteurs de gènes de résistance présents chez *S. pneumoniae*, les transposons *Tn1545* ou *Tn 916* ou apparentés. Alors que le chloramphénicol est un marqueur indépendant, les 4 autres marqueurs sont liés car les gènes de résistance à ces antibiotiques peuvent se trouver sur un même transposon et ainsi être co-sélectionnés et transmis ensemble (cf. chapitre Résistances associées et multi-résistance ci-dessous).

La résistance à la rifampicine est très faible (0,1% en 2006).

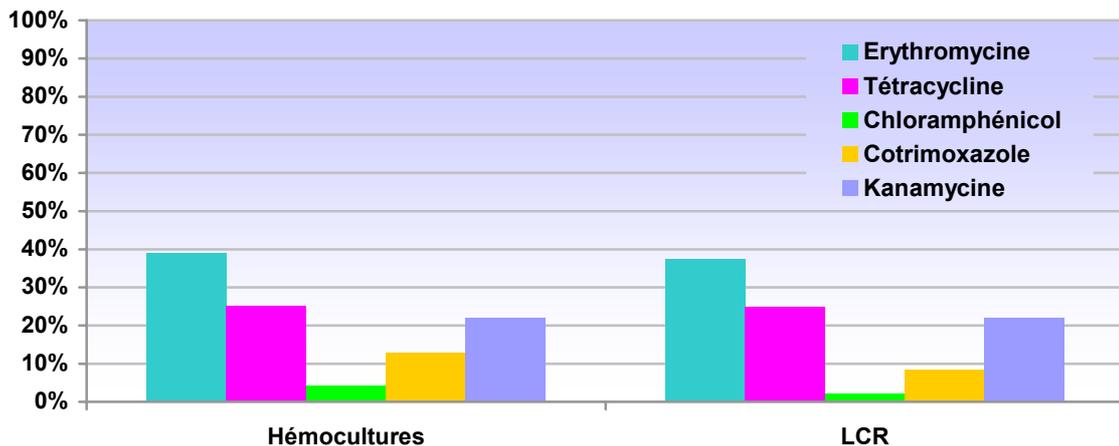


Figure 13 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement.

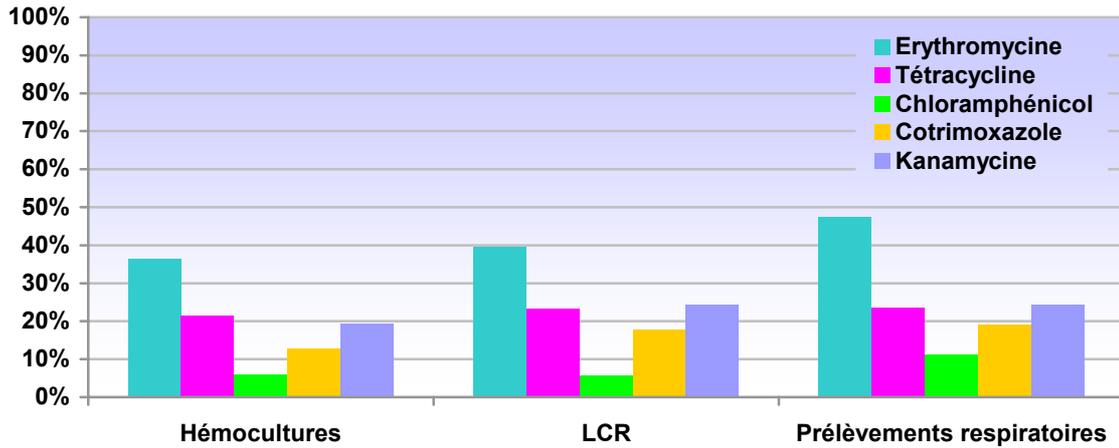


Figure 14 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement.

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 19. Sur les 1384 souches pour lesquelles l'ensemble des 6 marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) a été étudié, 702 (50,7% vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant **un ou deux marqueurs de résistance** représentent 17% (n=230) de l'ensemble (vs. 16% en 2003) et 34% des souches non sensibles (vs. 27% en 2003). La résistance isolée associée le plus souvent à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines est la résistance à l'érythromycine (phénotype PE, n=38), l'autre phénotype fréquent associant à la résistance à l'érythromycine, la résistance à la kanamycine (n=19).

La **multi-résistance**, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 33% (n=452) de l'ensemble des souches étudiées et 66% des souches non sauvages (vs. 73% en 2003). Près de 93% (n=421) des souches multi-résistantes sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides (vs. 95% en 2003).

Tableau 19 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1384 souches étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype°	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
1	P	8	38	46	23F
	E	9	32	41	33F
	Co	4	15	19	18C, 23F
	Te	3	5	8	-
	Ch	2	3	5	-
	K	1	1	2	-
2	PE	9	29	38	19F, 14
	ET	10	17	27	19F, 1
	EK	5	14	19	6B
	PCo	0	13	13	9V
	Divers Pénis	2	7	9	-
	Divers non Pénis	0	3	3	-
Total <3 marqueurs de résistance		53	177	230	
3	PET	14	58	72	19F, 19A
	PEK	11	52	63	14, 19A
	PECo	4	16	20	14
	EKT	1	10	11	-
	PECh	0	8	8	23F
	Divers	1	8	9	-
4	PETK	31	55	86	19A
	PEKCo	6	28	34	-
	PETCo	5	16	21	-
	PECoCh	1	15	16	23F
	PETCh	1	6	7	-
	Divers	5	12	17	-
5	PETKCo	8	34	42	9V, 14, 19A
	PEKCoCh	2	18	20	6B
	PETKCh	0	9	9	-
	PETCoCh	1	7	8	-
6	PETKCoCh	2	7	9	23F, 6B, 19A
Total multi-résistance		93	359	452	

°P, pénicilline ; E, érythromycine ; K, kanamycine ; Co, cotrimoxazole ; T, tétracycline ; K, kanamycine ; Ch, chloramphénicol

*Le sérotype prédominant est indiqué en gras.

Résistance aux fluoroquinolones

L'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques ayant une indication dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) montre que la fréquence des souches résistantes reste faible en 2006, inférieure à 1% (Tableau 14). Cependant parmi les souches classées sensibles (CMI de lévofloxacine $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, CMI de moxifloxacine $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$) il existe des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Il s'agit soit d'un efflux actif, soit d'une mutation dans la topoisomérase IV, une des deux cibles des fluoroquinolones. Ces mécanismes ne confèrent pas un phénotype de résistance à la lévofloxacine ni à la moxifloxacine, mais ils représentent une étape préalable à la sélection, en cours de traitement, de mutants de plus haut niveau de résistance. Ces mutants sont alors résistants à la lévofloxacine et la moxifloxacine, la résistance devenant effective quand il existe une mutation dans la seconde cible, la gyrase. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de pouvoir détecter correctement de telles souches à risque.

Dans ce but, nous avons mis au point un test de détection par l'antibiogramme des différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones. Il repose sur l'utilisation de la péfloxacinine pour la détection des mutants de

la topoisomérase IV (ParC ou ParE), de la ciprofloxacine et de la norfloxacine pour la détection de l'efflux (Efflux), et de la sparfloxacine pour la détection des mutants de la gyrase (GyrA). Ce protocole (détaillé en Annexe B), qui est réalisé au sein des ORP depuis juillet 2001, nous permet d'estimer la fréquence annuelle des différents mécanismes de résistance pour les souches étudiées (Tableau 20).

Tableau 20 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2006.

Phénotype	Prélèvements			Total (n=1403)	Niveau de résistance
	Respiratoires (n=552)	Hémoculture (n=541)	LCR (n=310)		
ParC/E	7 (1,2%)	3 (0,5%)	0	10 (0,7%)	Bas ou inapparent
Efflux	1 (0,2%)	2 (0,4%)	2 (0,6%)	5 (0,4%)	Bas ou inapparent
GyrA	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	Bas ou inapparent
ParC/E + GyrA	2 (0,4%)	2 (0,4%)	1 (0,3%)	5 (0,4%)	Haut
Total	10 (1,8%)	7 (1,3%)	3 (1,0%)	20 (1,4%)	-

Sur les 1403 souches étudiées, 20 (1,4%) ont un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (Tableau 20). La plupart de ces souches ont été isolées d'infections respiratoires chez l'adulte.

Sur ces 20 souches, 13 sont classées sensibles à la lévofloxacine (CMI de 1 à 2 µg/ml) et 15 à la moxifloxacine (CMI de 0,125 à 0,5 µg/ml). Pour 14/20 souches (70%) il existe au moins une résistance associée, et il faut souligner que 13 d'entre elles présentent une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et une résistance aux macrolides (Tableau 21).

Tableau 21 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2006.

Phénotype	Age	Sérotype	Site d'isolement°	Région	CMI (µg/ml)						Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	
Sauvage	-	-	-	-	8	4	1	0,25	1	0,125	-
Efflux	2 mois	17F	LCR	Rhône-Alpes	16	128	4	1	2	0,5	-
Efflux	23 mois	24F	Hémoculture	Normandie	16	32	4	0,5	2	0,25	PE
Efflux	52 ans	19F	LCR	Rhône-Alpes	16	32	4	0,5	2	0,5	PETKCo
Efflux	62 ans	11A	Respiratoire	Lorraine	16	32	4	0,5	2	0,5	-
Efflux	80 ans	19A	Hémoculture	Pays de Loire	8	32	4	0,25	1	0,125	PETK
ParC	19 mois	11A	Hémoculture	Ile-de-France	32	128	≥16	0,5	4	0,5	-
ParC	50 ans	31	Respiratoire	Limousin	32	32	4	0,5	2	0,5	-
ParC	58 ans	19F	Respiratoire	Lorraine	32	32	4	0,5	2	0,25	PETCo
ParC	61 ans	19F	Respiratoire	Rhône-Alpes	64	32	4	0,5	2	0,25	PET
ParC	64 ans	7F	Hémoculture	Alsace	64	64	8	1	2	0,5	-
ParC	71 ans	35B	Respiratoire	Champagne-Ardenne	128	128	≥16	0,5	4	0,25	PET
ParC	74 ans	NT	Respiratoire	Côte d'Azur	64	64	8	0,25	2	0,125	PETCh
ParC	78 ans	19F	Respiratoire	Lorraine	64	64	4	0,5	2	0,5	E
ParC	80 ans	23F	Respiratoire	Poitou-Charentes	32	64	8	0,5	2	0,25	PETCh
ParC	84 ans	19F	Hémoculture	Nord-Pas de Calais	32	32	4	0,5	2	0,25	PE
ParC+GyrA	62 ans	35B	Respiratoire	Normandie	128	≥128	128	128	32	8	PEChK
ParC+GyrA	64 ans	18C	LCR	Bourgogne	128	128	≥16	2	≥8	≥2	-

Phénotype	Age	Sérotype	Site d'isolement ^o	Région	CMI (µg/ml)						Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	
ParC+GyrA	68 ans	19F	Hémoculture	Bretagne	32	32	8	4	16	4	PETKCo
ParC+GyrA	71 ans	14	Hémoculture	Normandie	128	≥128	128	16	16	4	PECo
ParC+GyrA	84 ans	14	Respiratoire	Centre	128	128	128	16	32	4	PETK

*PEF, péfloxaciné ; NOR, norfloxacine ; CIP, ciprofloxacine ; SPX, sparfloxacine ; LVX, lévofloxacine ; MFX, moxifloxacine ; P, pénicilline ; E, érythromycine ; T, tétracycline ; K, kanamycine ; Co, cotrimoxazole ; Ch, chloramphénicol.
^oLCR, liquide céphalo-rachidien.

La CMI modale de la lévofloxacine est de 1 µg/ml, celle de la moxifloxacine est de 0,25 µg/ml (Figure 15).

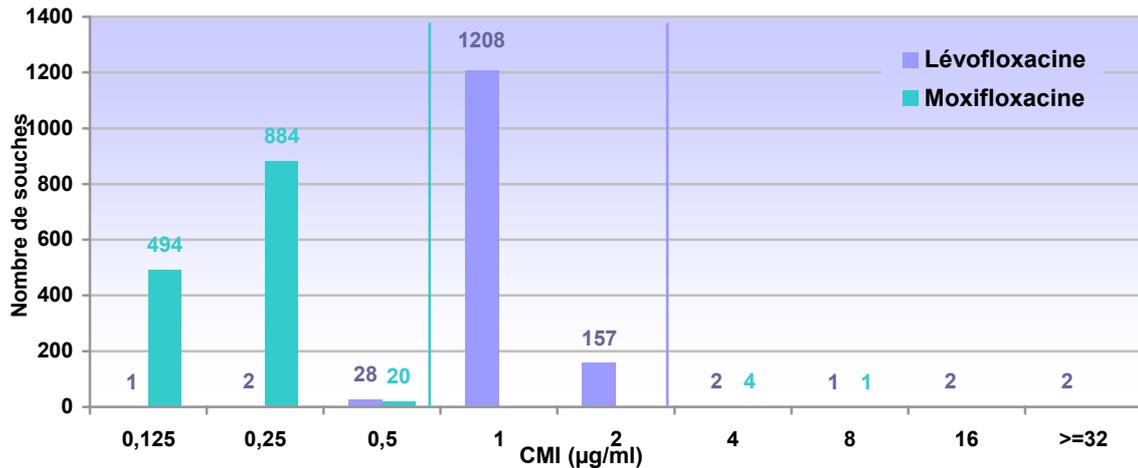


Figure 15 – Sensibilité à la lévofloxacine et à la moxifloxacine de 1403 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2006.

Le CNRP a participé à l'élaboration de recommandations pour tester la sensibilité des pneumocoques aux fluoroquinolones. Ces recommandations figurent dans le communiqué du Ca-SFM depuis 2004 :

- La détection des mutants de la topoisomérase IV et d'efflux se fait à l'aide d'un disque de norfloxacine (5µg) : si la zone d'inhibition est inférieure à 10 mm, le clinicien doit être averti du risque de sélection de mutant résistant à la lévofloxacine ou à la moxifloxacine sous traitement en cas d'utilisation de l'une de ces molécules. Pour les antibiogrammes en milieu liquide, la concentration critique est de 16 µg/ml.
- La détection des mutants de haut niveau de résistance (topoisomérase IV et gyrase) se fait à l'aide d'un disque de lévofloxacine (5µg) ou de moxifloxacine (5µg).

Le CNRP, qui est associé à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) participe, pour ce qui est des pneumocoques, à la méthodologie de la surveillance de la résistance, à la démarche qualité, et à l'analyse des résultats obtenus par l'ONERBA. Après analyse, une sélection des résultats de l'année 2006 concernant la sensibilité aux antibiotiques (distribution des CMI, % de sensibilité) seront disponibles sur le site WEB de l'ONERBA (<http://www.onerba.org>).

Résistance aux antibiotiques et sérotypes des souches invasives

La sensibilité à la pénicilline des sérotypes des souches invasives isolées en 2006 est indiquée en Figure 16. Les sérotypes 19A, 14, 19F, 23F et 9V sont le plus souvent de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et seule une petite proportion des souches de ces sérotypes a conservé sa sensibilité naturelle. Deux tiers des souches de sérotypes 6A et 6B sont sensibles aux bêta-lactamines. Ces sérotypes, retrouvés aussi bien en portage qu'au cours d'infections, étaient les sérotypes prédominants chez l'enfant, surtout avant 2 ans. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ont un sérotype 19F, 14, 19A, 23F, 9V ou 6B. Comme les souches de sérotype 9V avaient la particularité d'être presque toujours de résistance intermédiaire à la pénicilline (CMI modale de 1 µg/ml), l'émergence de souches de sérotype 9V de haut niveau de résistance à la pénicilline pourrait s'expliquer par des échanges capsulaires avec des souches de sérotype 14 (switch capsulaire 14 → 9V ; Jefferies *et al.* J Clin Microbiol, 2005 ; 42:5681-8).

A l'inverse, d'autres sérotypes sont constamment sensibles à la pénicilline, comme par exemple : 1, 7F, 3, 18C et 4. Ces sérotypes sont responsables d'infections mais ne sont pratiquement jamais ou rarement retrouvés en colonisation. En 2006, de rares souches de sérotype 3 (n=1) et 18C (n=4) sont de sensibilité diminuée à la pénicilline.

D'autres sérotypes plus rarement isolés sont aussi le plus souvent sensibles aux bêta-lactamines. Cependant certains font exception : les sérotypes 24F, 15A, 15B, 15C et 35B. Parmi eux, les sérotypes **15A et 35B** se composent **en majorité** de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (Figure 16).

Il existe des particularités en fonction de l'âge. Chez l'adulte (Figure 18), parmi les sérotypes prédominants, seuls le sérotype 3 et 7F sont sensibles aux antibiotiques, les sérotypes 14, 9V, 19F, 23F (vaccinaux) et le sérotype 19A occupant encore une place importante. Chez l'enfant (Figure 19), parmi les trois sérotypes prédominants, deux sont sensibles aux antibiotiques (1 et 7F). Le sérotype 19A est en 2006 le seul sérotype de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines dont la place est importante. La place des autres sérotypes de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, qui sont couverts par le Prévenar® est nettement moins importante (14, 6B, 19F, 23F et 9V). Quant au sérotype 3, il est beaucoup moins fréquent chez l'enfant que chez l'adulte.

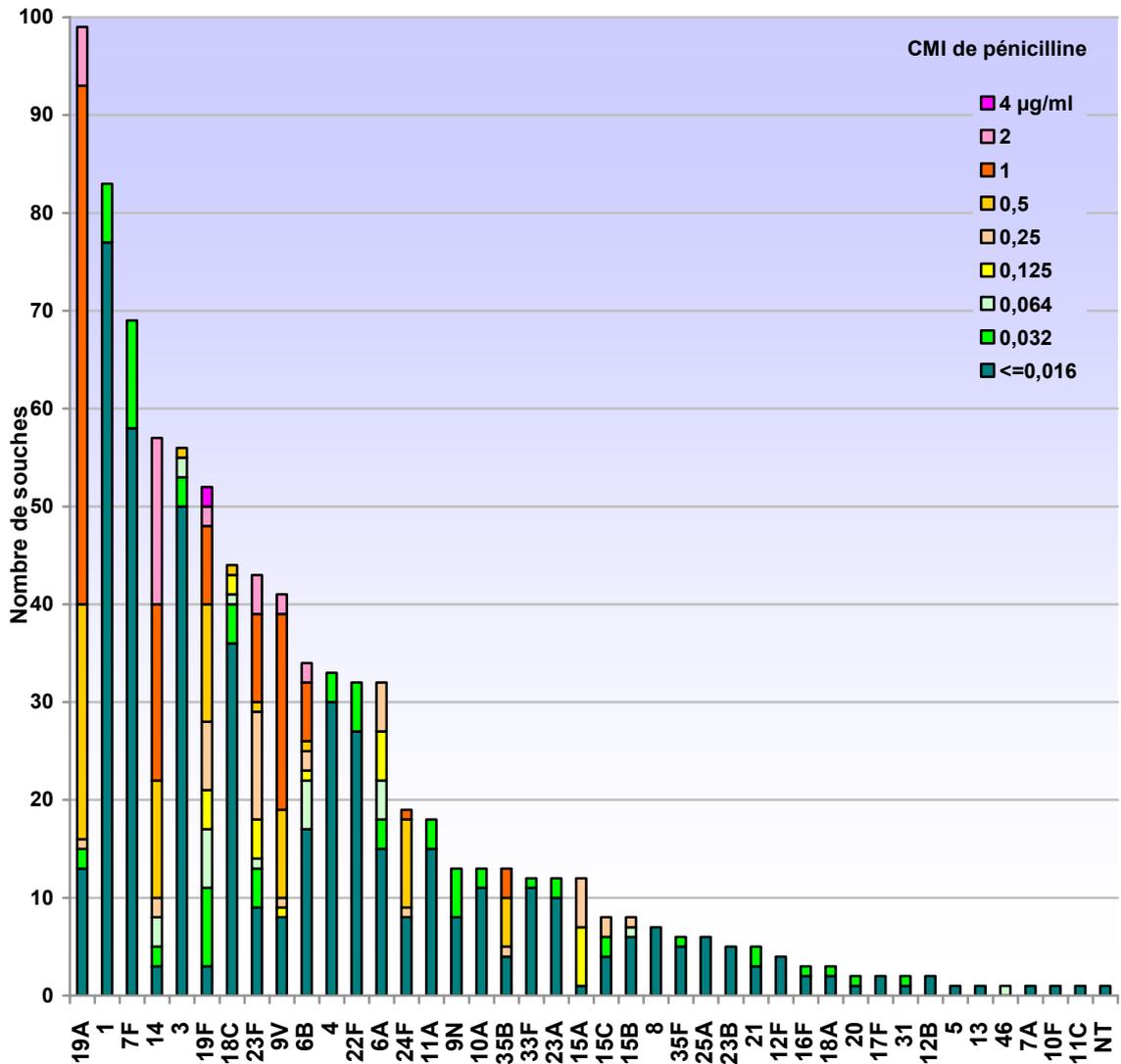


Figure 16 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=857) isolés en 2006.

L'émergence de certains de ces sérotypes de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines à l'origine d'infections invasives a été rapportée : il s'agit des sérotypes 24F en Italie (Pantosti *et al.* Clin Infect Dis,

2002 ;35 :205-8), 35B aux Etats-Unis (Beall et al. J Infect Dis, 2002 ;186 :118-22), et 15B, 15C, 21, 33F et 35B en Israël (Porat et al. J Infect Dis, 2004 ; 189 :385-92).

De plus, l'incidence des infections invasives liées à certains clones de sérotype 19A, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines voire multi-résistants, a augmenté aux USA depuis 1999. Dans les régions américaines où la couverture vaccinale atteint 80% des enfants de moins de 2 ans, ce sérotype est actuellement à l'origine de la majorité des infections invasives chez l'enfant de moins de 5 ans. Certains de ces clones pourraient résulter d'échanges capsulaires (Pai et al. J Infect Dis, 2005 ;192 :1988-95 ; Whitney et al. Lancet 2006; 368: 1495–502). Ceci a été récemment démontré pour les souches 19A de sequence-type 695 qui résultent d'un échange capsulaire entre une souche « receveuse » invasive, sensible aux antibiotiques et de sérotype 4, et une souche « donneuse » de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et de sérotype 19A. Lors de l'échange capsulaire, tout le locus codant pour la capsule 19A a été transféré ainsi que les deux régions flanquantes codant respectivement pour la PLP2x (qui était altérée) et la PLP1a (conservée) (Brueggemann et al. PLoS Pathog, 2007, 3(11) :e168). Un tel échange génétique confère un solide avantage car, en une seule étape, un pneumocoque peut échapper à l'immunité conférée par le vaccin conjugué et résister aux bêta-lactamines.

En France en 2006, toutes les souches de sérotype 33F sont sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,016 µg/ml), mais certaines d'entre elles sont résistantes à l'érythromycine (Figure 17). Par contre la proportion de souches de sérotype non vaccinal 15A/B/C, 24F ou 35B est en progression. Ces sérotypes sont de bons candidats au remplacement des sérotypes non vaccinaux, car ils ont l'« avantage » sur les autres sérotypes de posséder des gènes de résistance aux antibiotiques. L'étude du profil génétique de certaines de ces souches au moyen du MLST est en cours pour déterminer quels sont les clones circulants en France et mettre en évidence d'éventuels échanges capsulaires pour expliquer l'émergence de la résistance aux antibiotiques parmi ces sérotypes dont la durée de portage est peu connue. Celle-ci cependant se précise, en particulier grâce à l'étude de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois, qui montre que les sérotypes 15A/B/C, 23A/B et 35B pourraient être de « bons colonisateurs » (Figure 9).

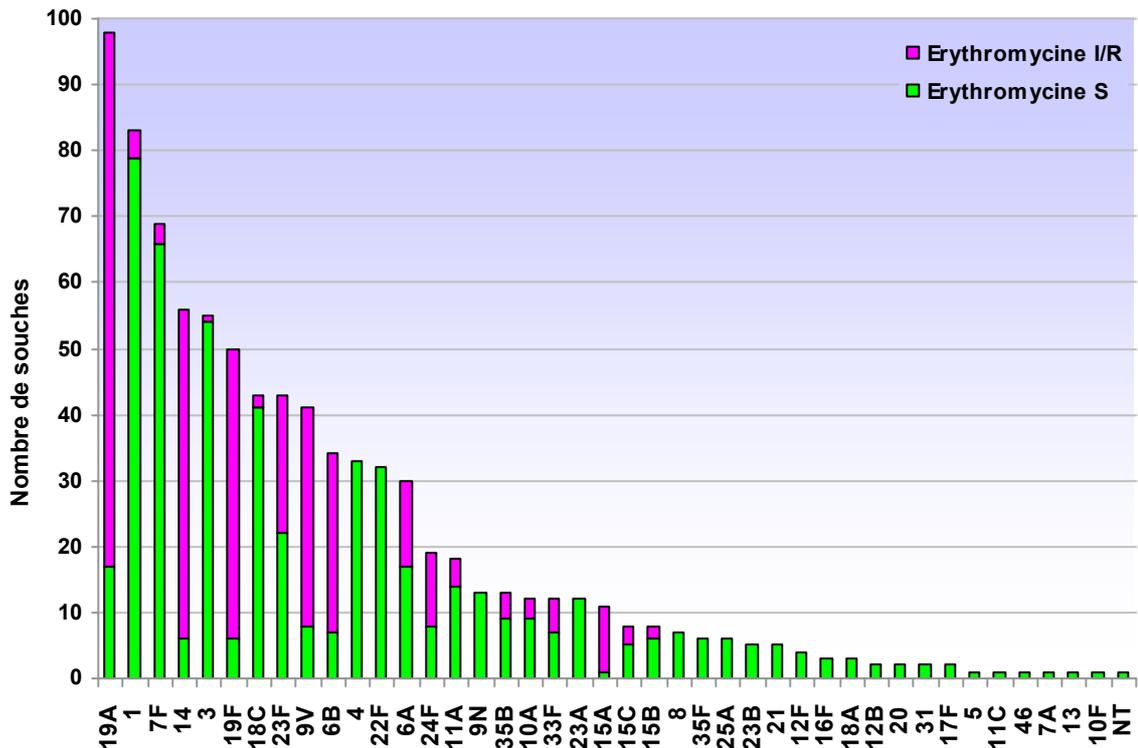


Figure 17 - Sensibilité à l'érythromycine des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=847) isolés en 2006.

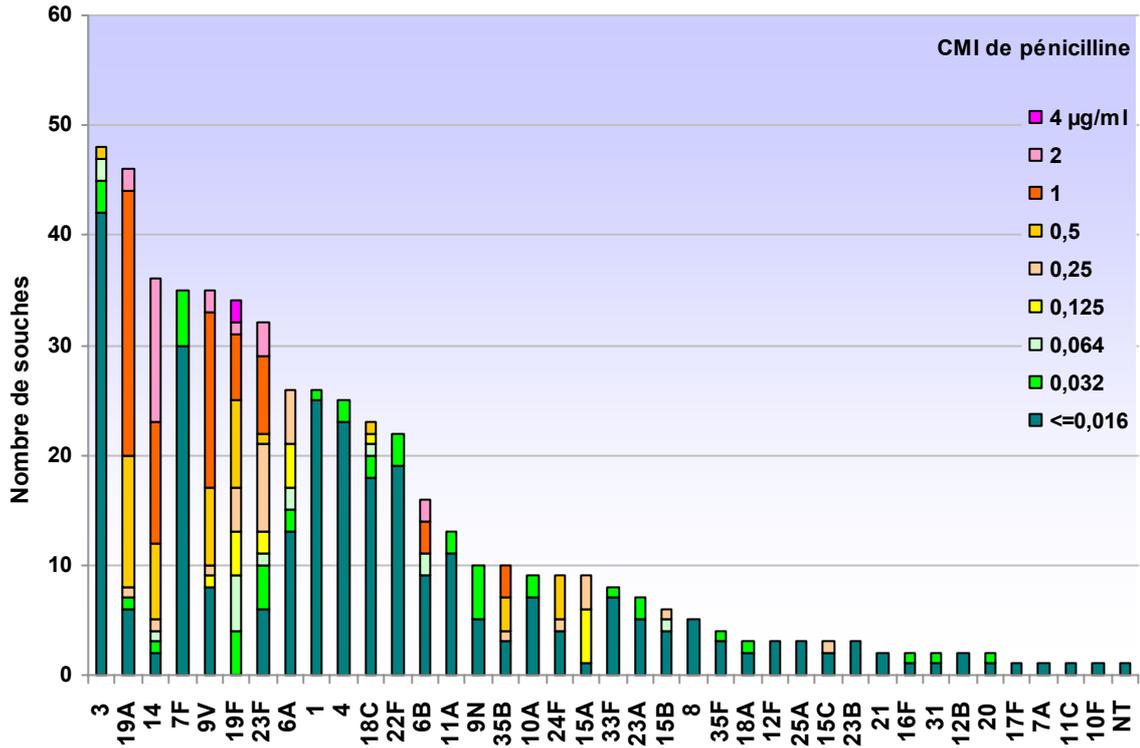


Figure 18 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=524) isolés chez l'adulte (> 15 ans).

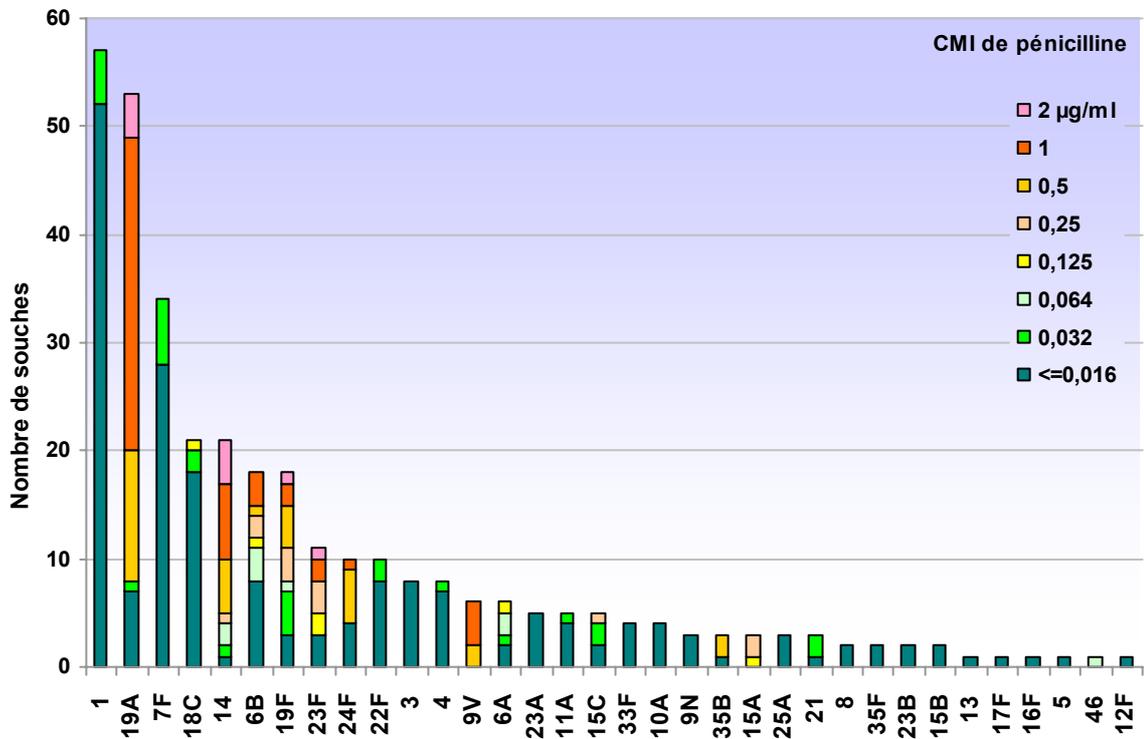


Figure 19 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=333) isolés chez l'enfant (≤15 ans).

Surveillance des infections à *S. pneumoniae*

Depuis 2001, notre effort s'est poursuivi pour estimer au mieux l'incidence des méningites et des infections pneumococciques sévères, encore appelées « invasives », par le recensement des cas d'isolement de souches de prélèvements d'interprétation univoque (liquides céphalo-rachidiens, hémocultures). Le nombre des cas enregistrés au CNRP nous permet cette année d'estimer, sur la base des données d'incidence du réseau EPIBAC (InVS), l'incidence des différents sérotypes impliqués dans ces infections, et ainsi d'évaluer l'impact de la vaccination par le Prevenar® des enfants de moins de 2 ans

L'ensemble des laboratoires est invité à participer au recueil des cas de méningites, en particulier les laboratoires hospitaliers universitaires et non universitaires participant au réseau EPIBAC (Institut de Veille Sanitaire), à l'Observatoire des Méningites Bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV), ceci en raison de leur expérience et de leur motivation à participer à des réseaux de surveillance.

Méningites à *S. pneumoniae*

En 2006, 322 cas de méningites ont été signalés au CNRP, dont 285 (89%) par les ORP et 1 cas sur l'île de la Réunion (enfant de 9 ans).

Le nombre de souches reçues de France métropolitaine au CNRP a été comparé au nombre de cas de méningites redressés pour défaut de couverture et corrigés de la sous-notification (InVS, réseau EPIBAC). En 2006, l'étude a porté sur 104 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant, et sur 217 souches isolées chez l'adulte (> 15 ans).

L'exhaustivité du recueil des souches de méningites est satisfaisante en 2006 chez l'enfant (environ 60% avant 5 ans) et comparable à la couverture du réseau ORP-CNRP. Elle est plus faible chez l'enfant à partir de 5 ans et chez l'adulte (près de 50%) (Tableau 22).

Tableau 22 – Evolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2005

Age	n cas étudiés au CNRP (% N cas estimés par InVS*)					
	2001	2002	2003	2004	2005	2006
0-11 mois	70 (57%)	58 (47%)	76 (55%)	62 (54%)	62 (74%)	51 (58%)
12-23 mois	17 (71%)	11 (29%)	23 (58%)	11 (29%)	16 (76%)	19 (63%)
24-59 mois	18 (53%)	15 (58%)	16 (50%)	25 (57%)	21 (66%)	17 (57%)
5-15 ans	21 (58%)	23 (79%)	21 (44%)	19 (58%)	35 (67%)	17 (51%)
16-64 ans	134 (57%)	142 (46%)	167 (55%)	127 (42%)	195 (55%)	133 (43%)
> 64 ans	79 (55%)	74 (40%)	90 (51%)	74 (49%)	100 (61%)	84 (50%)
Total	339 (57%)	323 (46%)	393 (56%)	318 (44%)	430 (59%)	321 (49%)

En 2005, les données du réseau Epibac avaient montré chez les enfants de moins de 2 ans une diminution de l'incidence des méningites (-38%) et des infections bactériémiques (-29%) à pneumocoque par rapport à la période pré-vaccinale (1998-2002). Chez les enfants plus âgés et les adultes, l'incidence des méningites et infections bactériémiques à pneumocoque n'avait pas diminué (BEH 05/2007). Ces résultats étaient très en faveur d'un impact positif de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent.

Les données d'incidence communiquées par l'InVS d'après les données du réseau EPIBAC¹ indiquent qu'entre 2005 et 2006 l'incidence des infections invasives à pneumocoque est de même niveau qu'en 2005 chez les enfants de moins de 2 ans :

- Pour les méningites : 6,0 cas/100 000 (vs 5,4/100 000 en 2005)
- Pour les bactériémies : 17,5 cas/100 000 (vs 17,1/100 000 en 2005)

Dans le même temps, l'incidence de ces infections au-delà de l'âge de 2 ans n'affiche aucune tendance significative, et ce depuis 2001 :

- Pour les méningites : 0,7/100 000 cas (vs 0,8/100 000 en 2005)
- Pour les bactériémies de 9,0 cas/100 000 (vs 9,1/100 000 en 2005)

¹ Lepoutre *et al.* Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque en France : Première analyse des données 2006. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index/pneumocoque>.

Toutefois, l'incidence des méningites et des infections bactériémiques chez le jeune enfant reste inférieure en 2006 à celle qui était observée pendant la période pré-vaccinale (-28%).

Répartition géographique

La répartition géographique des 321 cas de méningites à *S. pneumoniae* en 2006 est indiquée ci-dessous. En moyenne 14 cas de méningites ont été observés dans la plupart des régions en 2006 (médiane = 13), les extrêmes allant de 1 en Alsace à 57 en Ile-de-France.

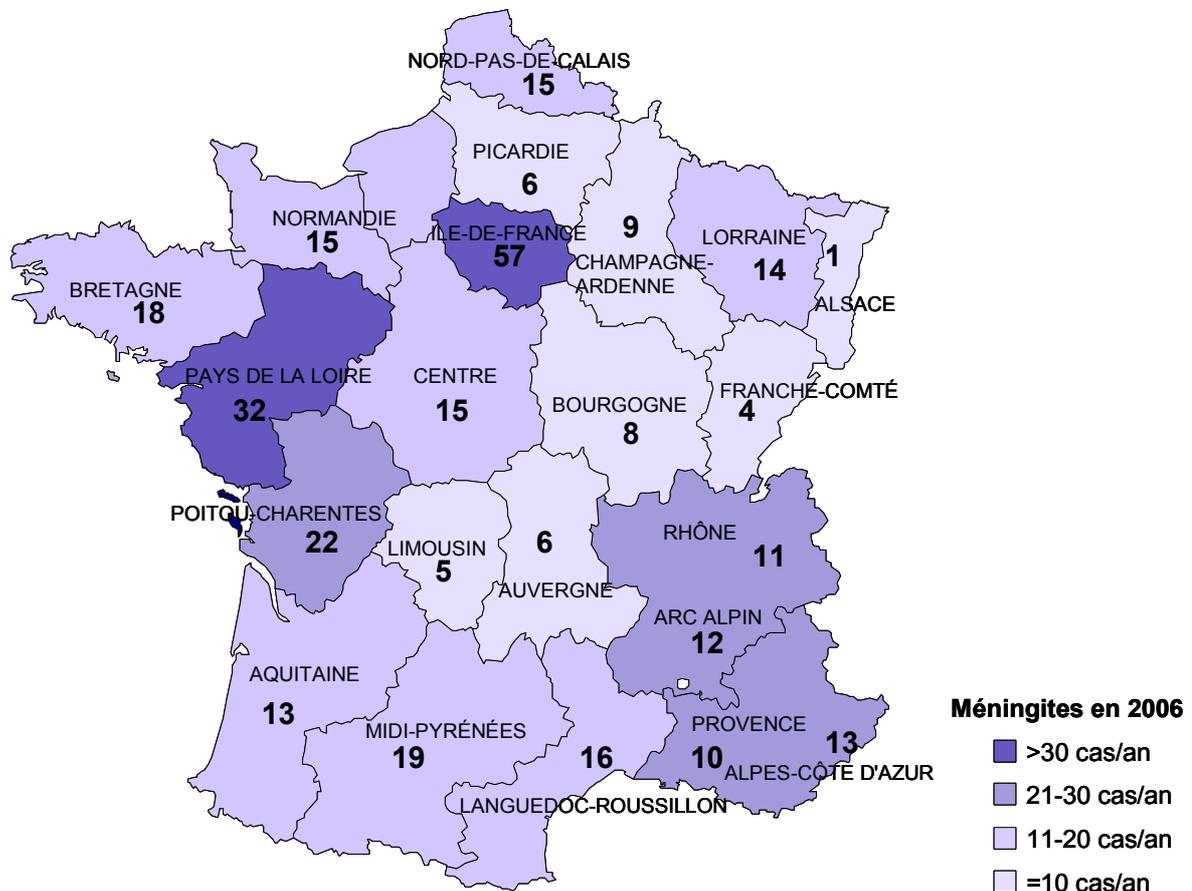


Figure 20 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2006 (n=321).

Le nombre de cas de méningite (n=36) signalés par les correspondants ne participant pas au réseau des ORP est stable par rapport aux années antérieures (Figure 21). Dans 315 cas, la souche a été isolée dans le LCR et dans 6 cas à partir d'hémoculture.

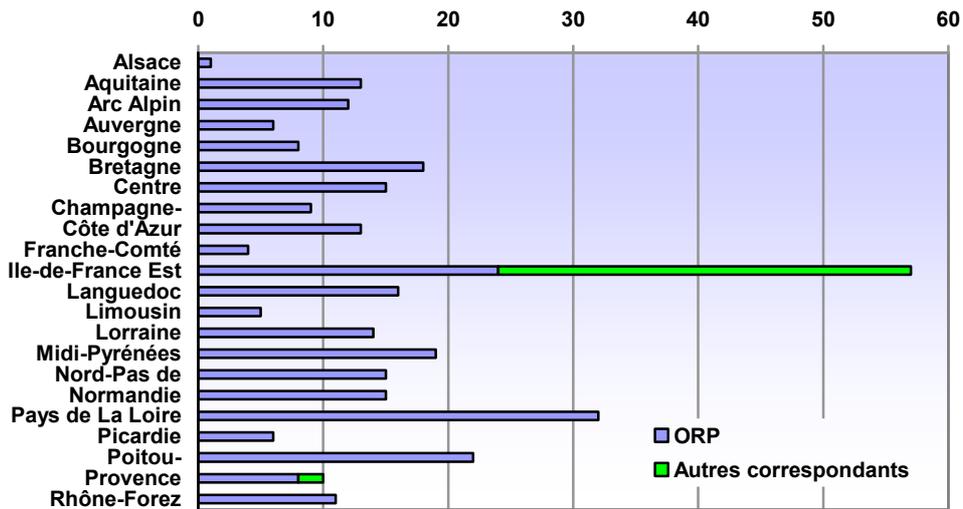


Figure 21 – Origine du signalement des 321 cas de méningite à *S. pneumoniae* au CNRP en 2006.

Distribution temporelle

La Figure 22 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas de méningites cumulés de 2001 à 2006 dont la date de diagnostic était renseignée. C'est durant les mois de décembre à avril que sont enregistrés le plus de cas.

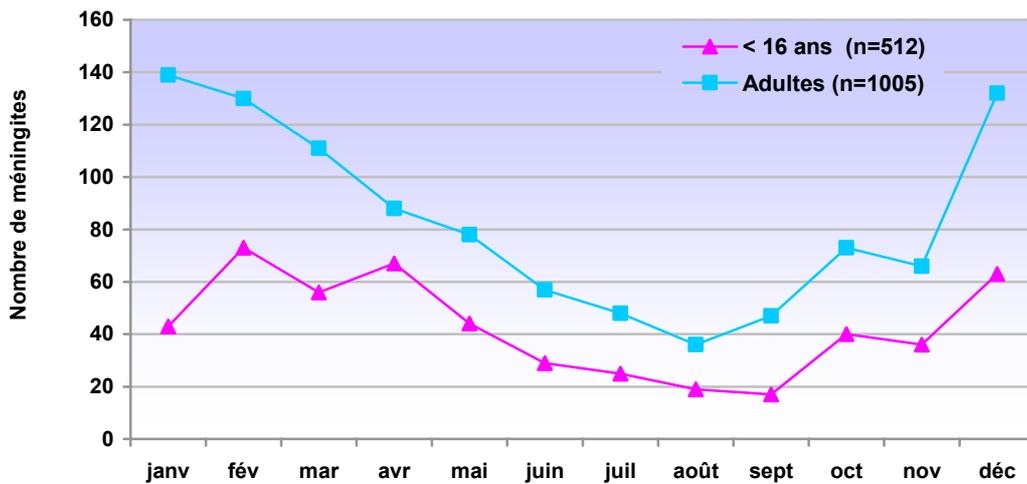


Figure 22 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2006.

Répartition par classe d'âge

Les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes enfants de moins de 12 mois, ainsi que les adultes après 40 ans (Figure 23, Figure 24).

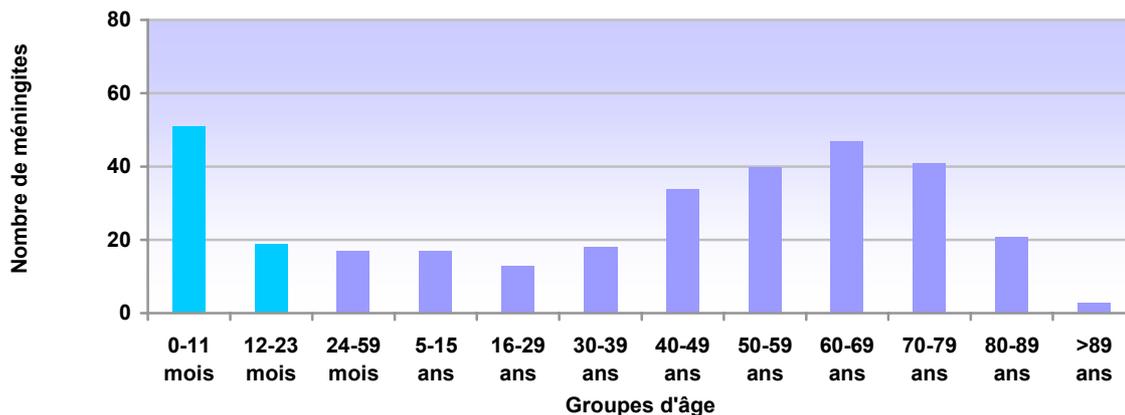


Figure 23 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=321) en fonction de l'âge.

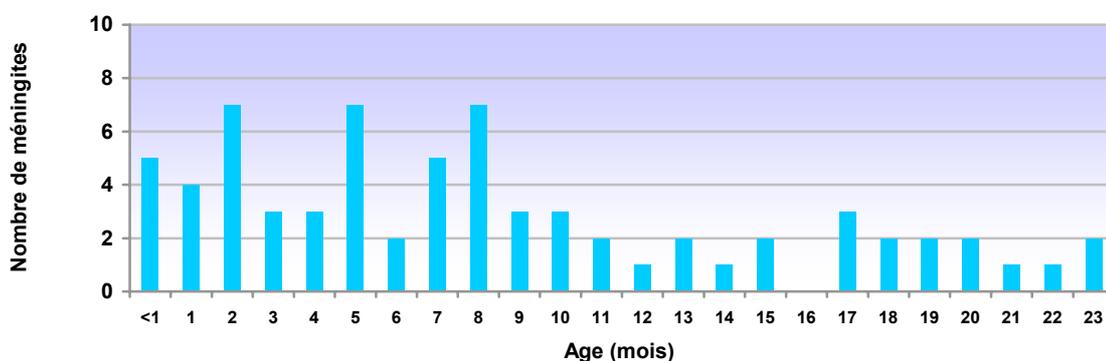


Figure 24 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans (n=70).

Surveillance des sérotypes

Cette surveillance revêt un intérêt particulier en raison de l'introduction récente du vaccin conjugué heptavalent Prevenar® dans le programme vaccinal des nourrissons.

L'incidence des méningites selon le sérotype peut être estimée en appliquant les proportions de chaque sérotype aux chiffres d'incidence calculés à partir des données du réseau EPIBAC (InVS). La Figure 25 permet de suivre l'évolution de l'incidence des méningites à sérotypes vaccinaux entre la période 2001-2002 (pré-vaccinale) et 2006.

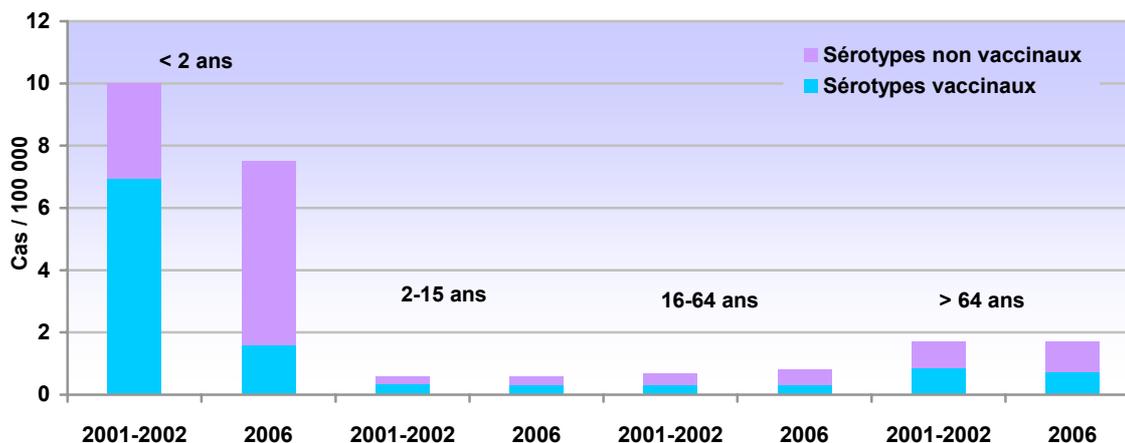


Figure 25 – Evolution de l'incidence des méningites à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.

Seul le groupe des moins de 2 ans est concerné par la diminution significative des sérotypes vaccinaux (de 6,9 à 1,6 cas /100 000). Dans ce groupe d'âge, l'évolution de l'incidence de chaque sérotype est indiquée sur

la Figure 27. Tous les sérotypes vaccinaux ont significativement diminué à l'exception du 18C, tandis que deux sérotypes non vaccinaux ont progressé : le sérotype 19A (+36%) et surtout le sérotype 7F (+75%). Il est intéressant de noter que le sérotype 6A est le seul sérotype non vaccinal (apparenté au 6B) à avoir nettement diminué.

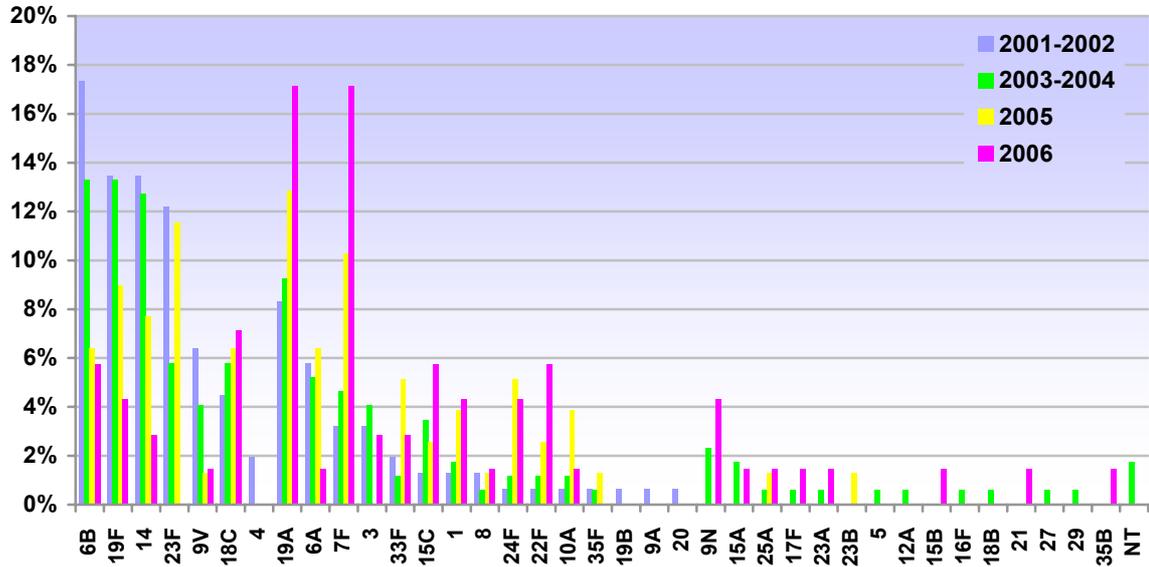


Figure 26 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de **méningites** chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=156), en 2003-2004 (n=173), 2005 (n=78), et en 2006 (n=70)

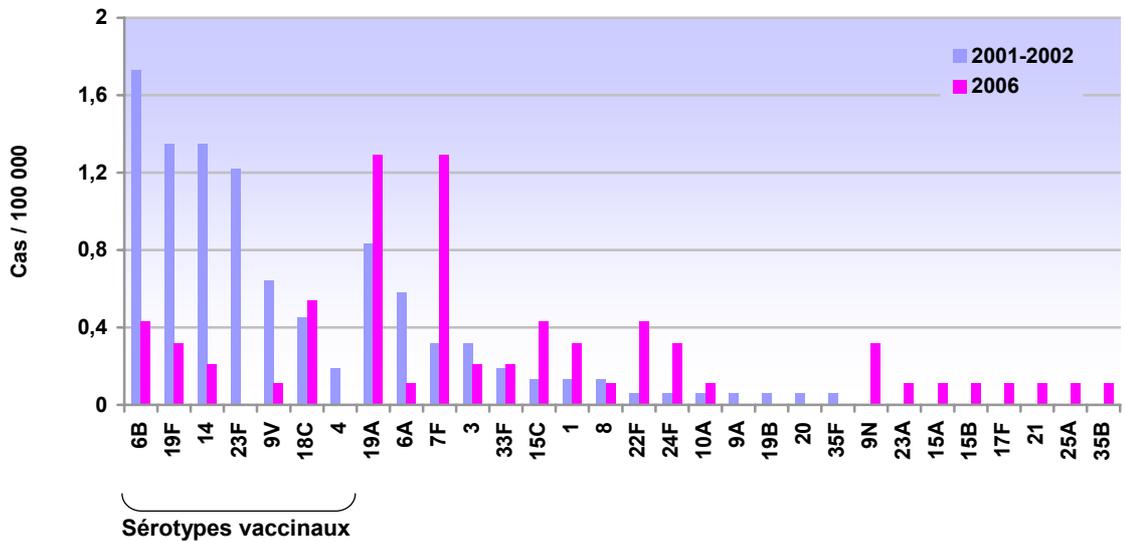


Figure 27 – Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2006.

Dans les autres groupes d'âge, où l'incidence des méningites est stable entre 2001-2002 et 2006 (InVS), la proportion de sérotypes vaccinaux n'a pas évolué de façon significative (Figure 25). Pour ces groupes d'âge, l'évolution de la fréquence de chaque sérotype est indiquée de la Figure 28 à la Figure 30. Chez l'adulte, le nombre de méningites à pneumocoque de sérotype 7F a progressé de façon significative depuis 2001 (p=0,002) alors que le nombre de méningite à sérotype 19A est stable. L'augmentation du nombre de cas de méningites à sérotype 3 observée en 2005 ne s'est pas poursuivie en 2006.

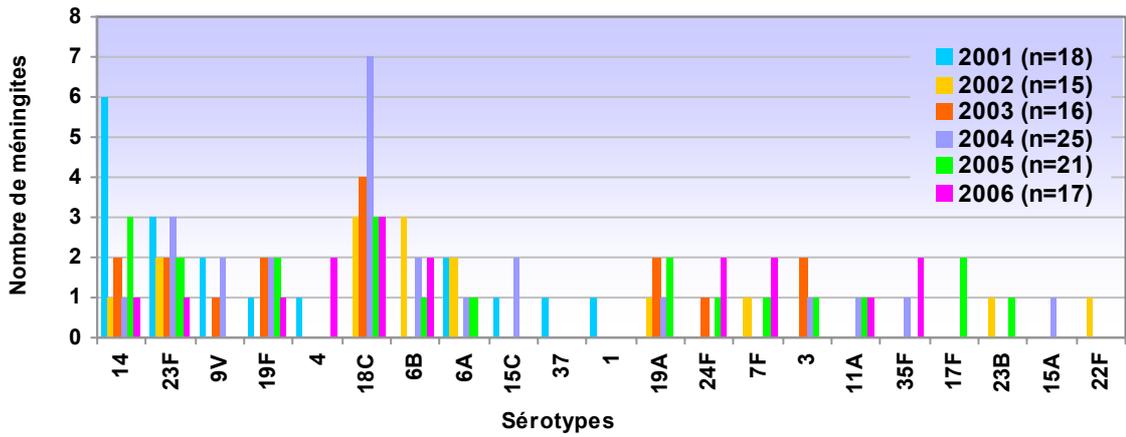


Figure 28 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de **méningites** chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2006.

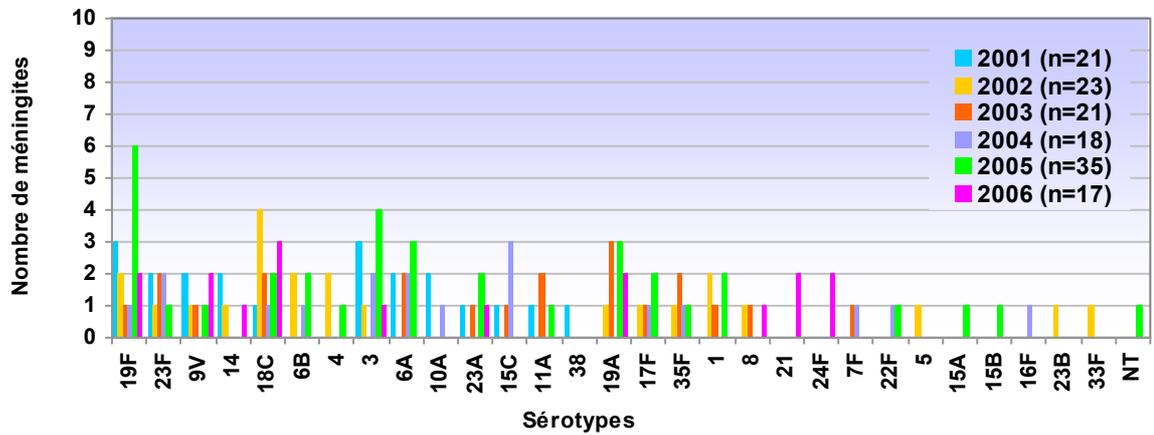


Figure 29 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de **méningites** chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2006

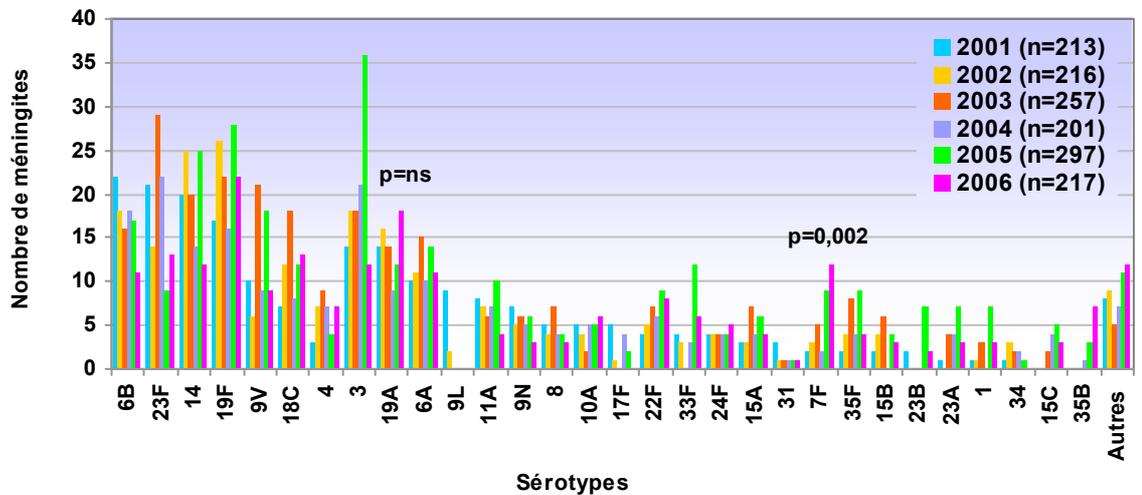


Figure 30 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de **méningites** chez l'adulte (> 15 ans) entre 2001 et 2006.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines est présentée sur la Figure 32.

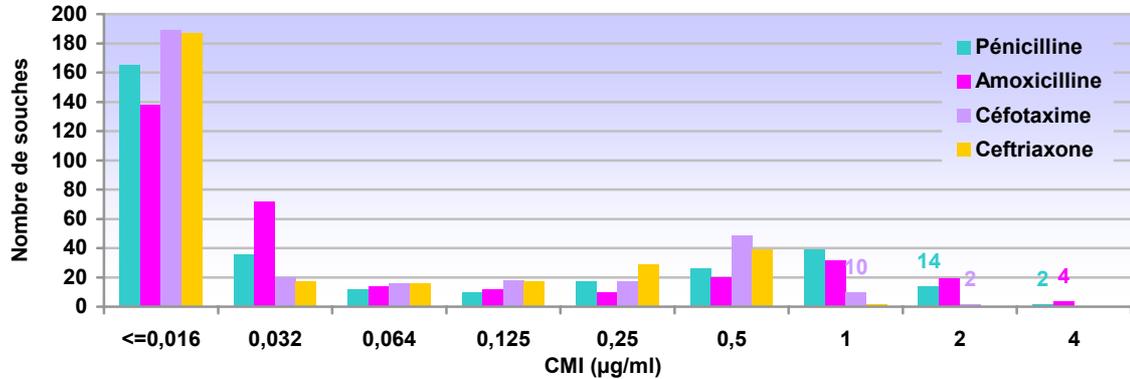


Figure 31 – Distribution des souches isolées de méningites (n=321) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

Le nombre de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a diminué de façon significative par rapport à 2001 (Tableau 23). En ce qui concerne le céfotaxime, molécule recommandée en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, 6% des souches sont I, et donc à risque d'échec thérapeutique, vs 17% pour l'amoxicilline. Aucune souche résistante au céfotaxime n'a été isolée en 2005.

Tableau 23 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* responsables de méningites entre 2001 et 2006.

Année	n (%)								
	Pénicilline			Amoxicilline			Céfotaxime		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
2001 (n=339)	171 (50)	135 (40)	33 (10)	241 (71)	90 (27)	8 (2)	291 (86)	47 (14)	1 (0)
2002 (n=326)	178 (55)	123 (38)	25 (8)	250 (77)	72 (22)	4 (1)	290 (89)	36 (11)	0
2003 (n=393)	227 (58)	148 (38)	18 (5)	308 (78)	82 (21)	3 (1)	358 (91)	34 (9)	1 (0)
2004 (n=330)	198 (60)	108 (33)	24 (7)	268 (81)	60 (18)	2 (1)	322 (91)	8 (9)	0
2005 (n=430)	276 (64)	141 (33)	13 (3)	357 (83)	71 (17)	2 (0)	406 (94)	24 (6)	0 (0)
2006 (n=321)	213 (66)	92 (29)	16 (5)	266 (83)	51 (16)	4 (1)	309 (96)	12 (4)	0
p*	<0,0001			<0,0001			<0,0001		

*chi² de tendance (Mantel-Haenszel) S vs. I+R.

Pour les enfants, la tendance à la diminution de résistance est significative depuis 2001 pour la pénicilline l'amoxicilline et le céfotaxime (p<0,0001). Pour les adultes, la tendance à la diminution de résistance est significative pour l'amoxicilline (p=0,03) et le céfotaxime (p<0,0001).

Les souches plus résistantes à l'amoxicilline qu'à la pénicilline représentent 16% des souches de méningite (Figure 32), alors que celles qui sont plus résistantes au céfotaxime qu'à l'amoxicilline représentent 1% des souches de méningites. Aucune souche n'a une CMI de céfotaxime supérieure à 2 µg/ml (Figure 33). Nous avons également étudié la sensibilité à la ceftriaxone, autre céphalosporine de 3^{ème} génération injectable utilisée dans le traitement des méningites à pneumocoque. Si ces deux bêta-lactamines ont une activité comparable le plus souvent, pour certaines souches de sensibilité diminuée, il peut exister des écarts de CMI de 1 voire 2 dilutions en faveur de l'une ou de l'autre (Figure 34).

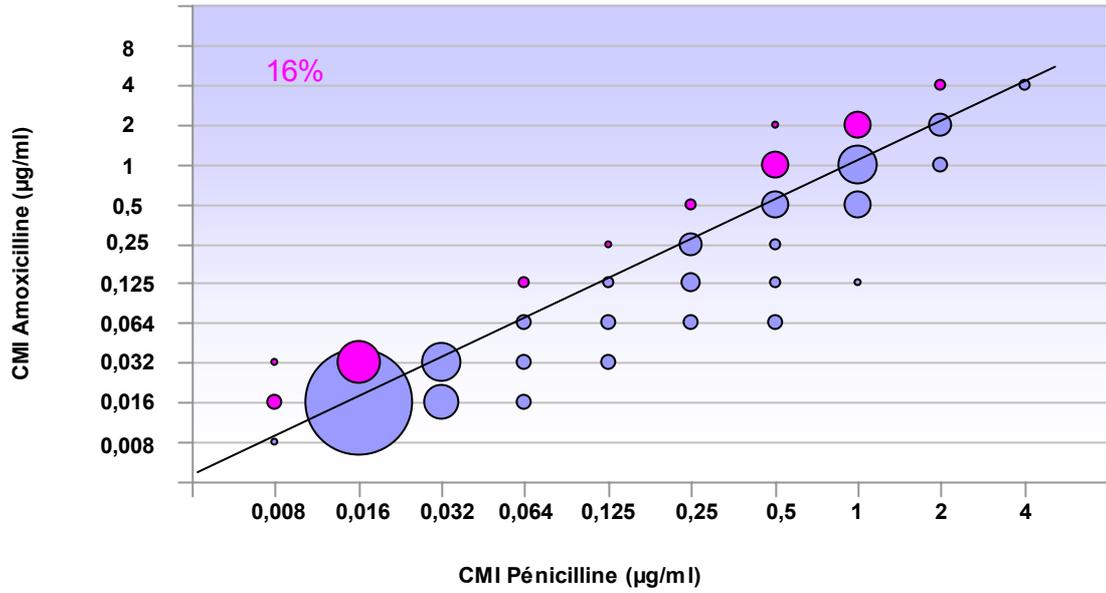


Figure 32 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline** et à l'**amoxicilline** des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=321). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

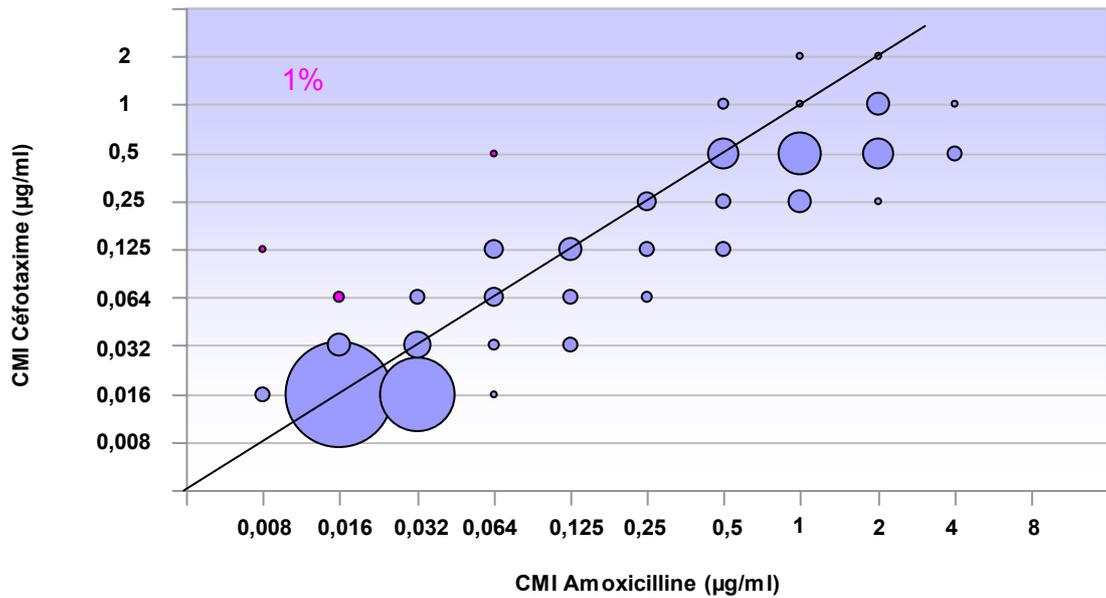


Figure 33 - Comparaison de la sensibilité à l'**amoxicilline** et au **céfotaxime** des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=321). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline.

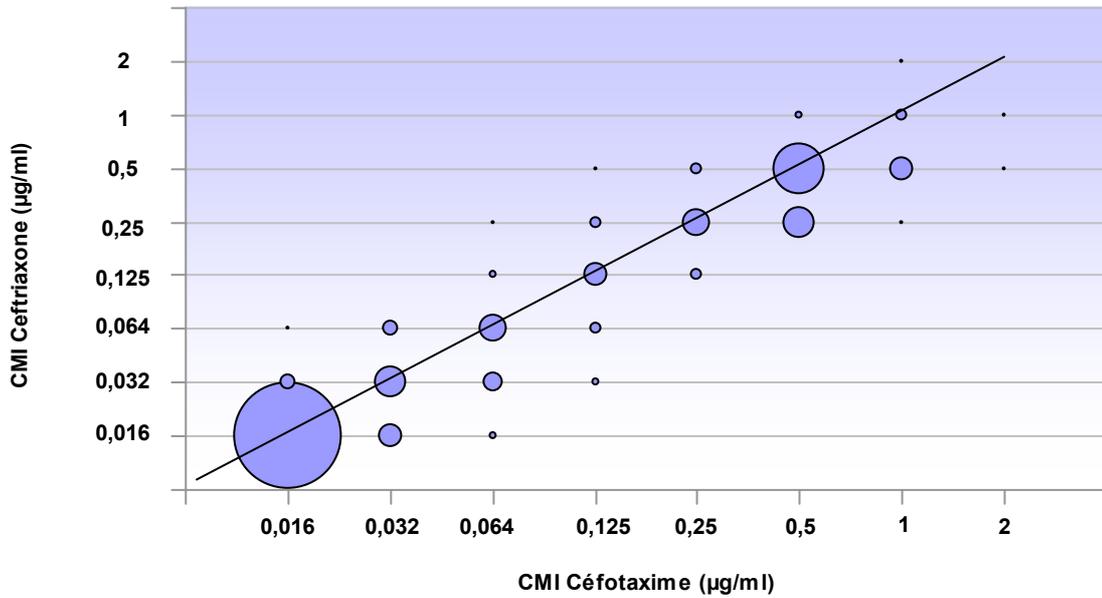


Figure 34 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites entre 2004 et 2006 (n=1027).

Activité des fluoroquinolones

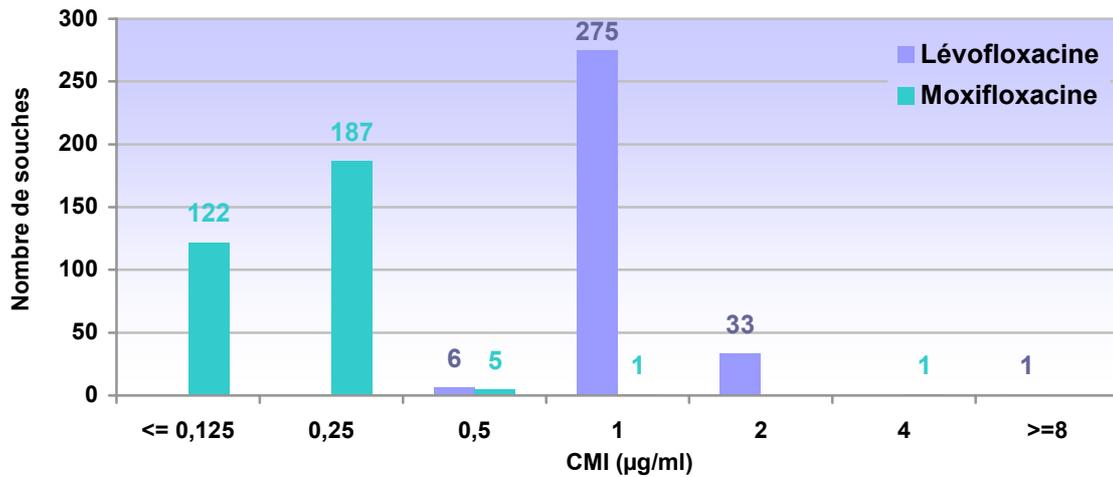


Figure 35 – Sensibilité aux **fluoroquinolones** des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=315).

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 36 à la Figure 38 pour l'enfant, et de la Figure 39 à la Figure 41 pour l'adulte.

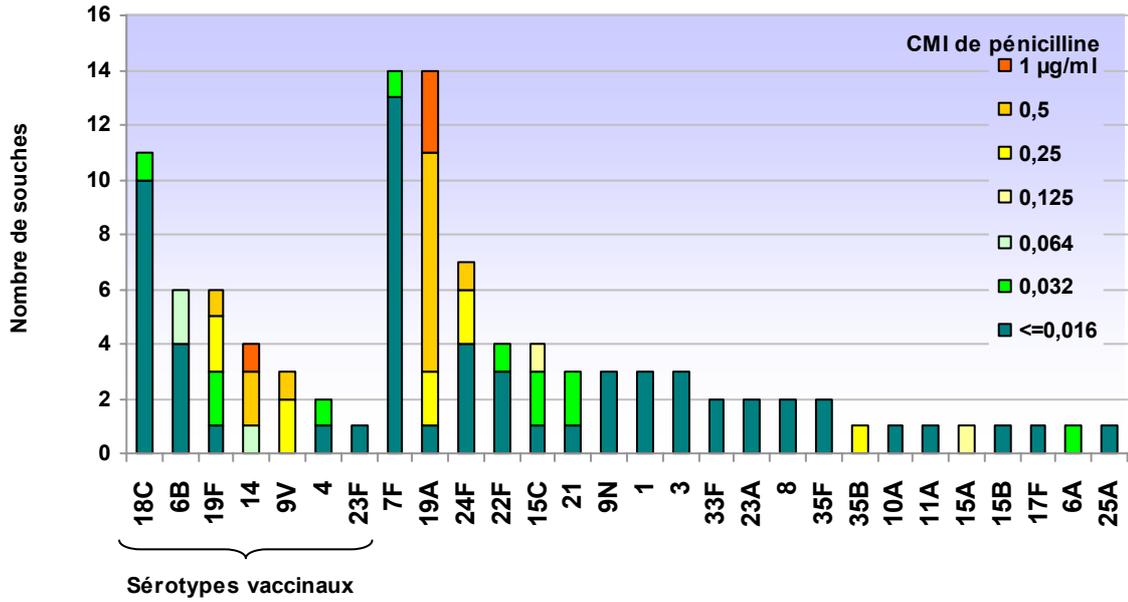


Figure 36 – Sensibilité à la *pénicilline* des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=104).

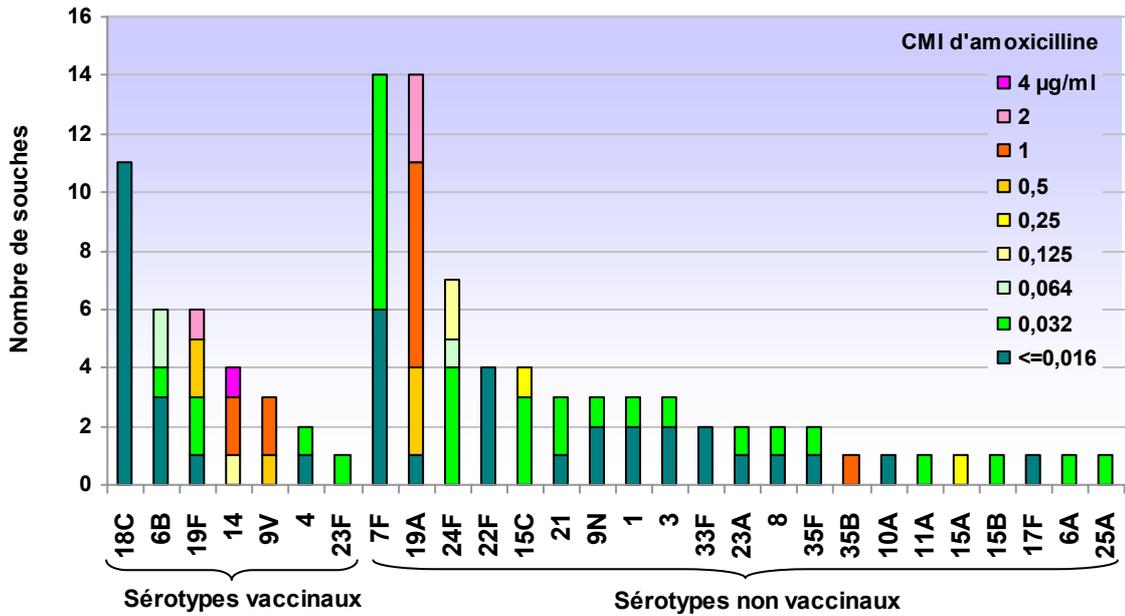


Figure 37 - Sensibilité à l'*amoxicilline* des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=104).

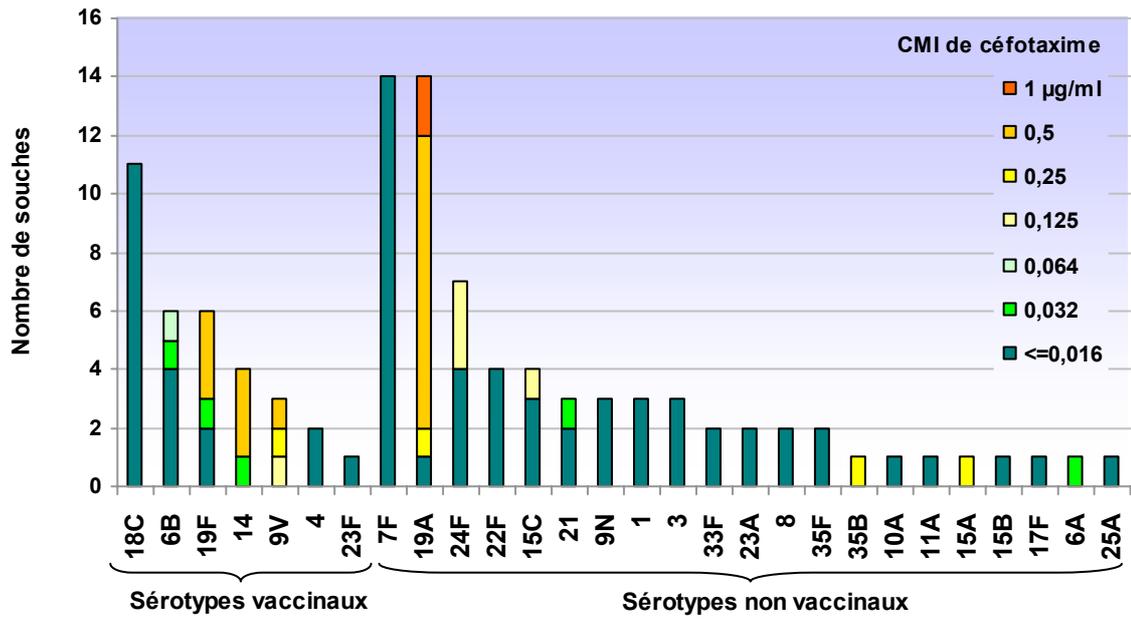


Figure 38 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de méningite **chez l'enfant** (≤ 15 ans) (n=104).

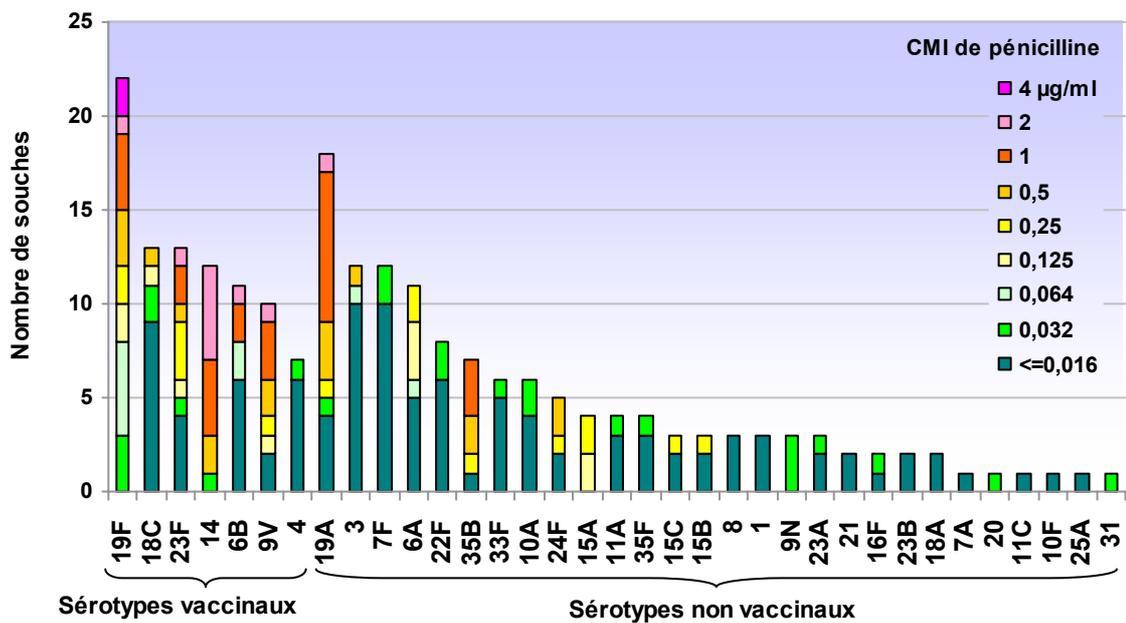


Figure 39 - Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de méningites **chez l'adulte** (> 15 ans) (n=217).

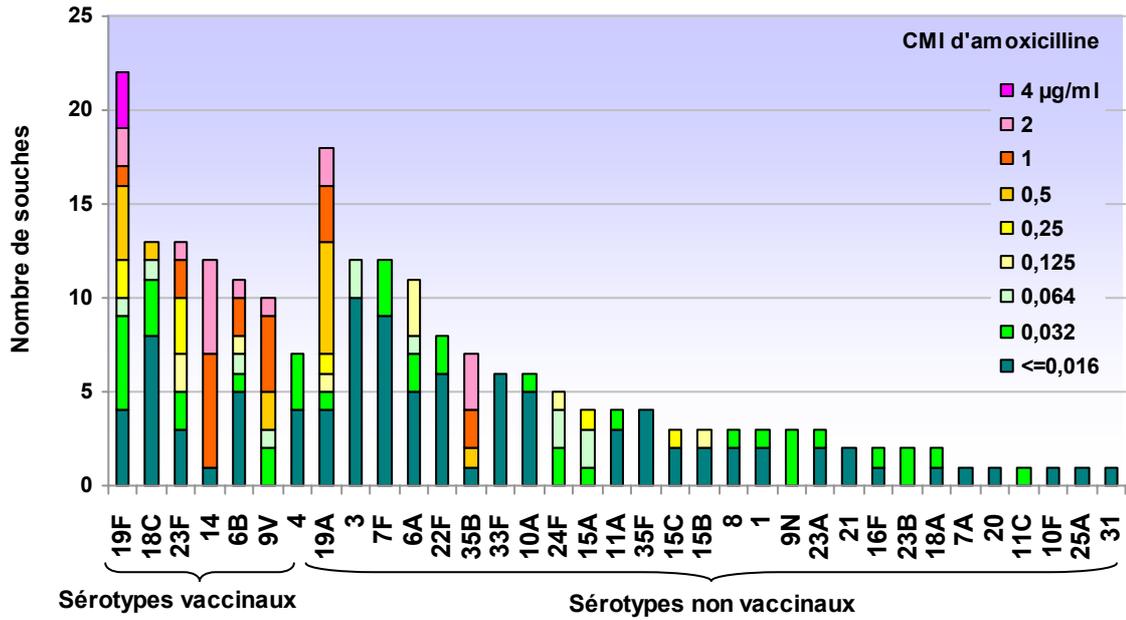


Figure 40 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=217).

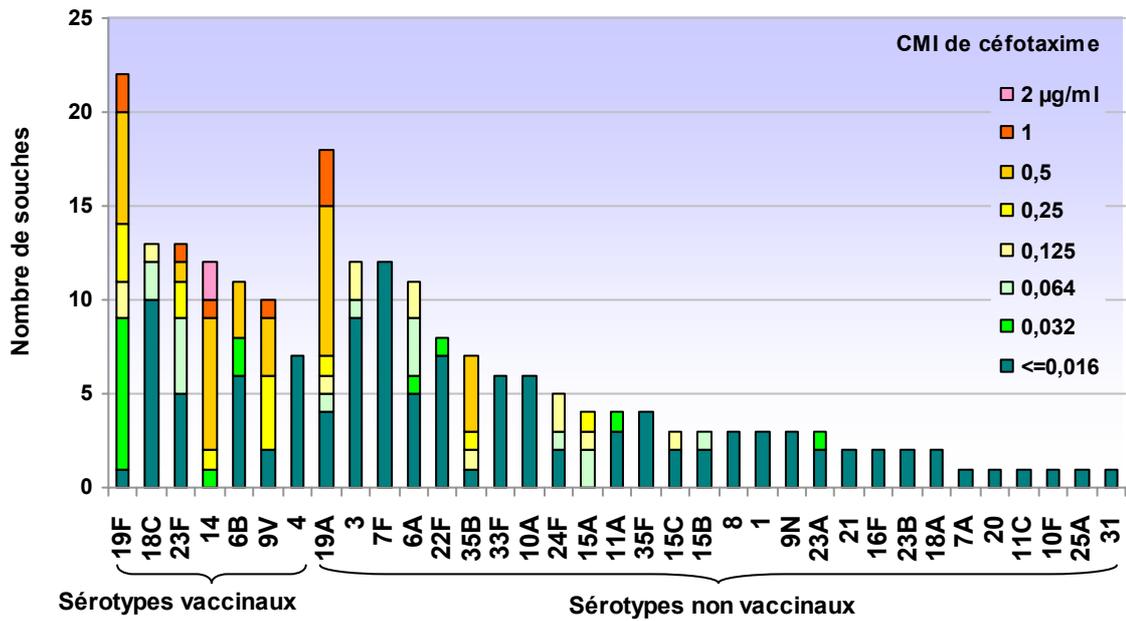


Figure 41 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=217).

Bactériémies à *S. pneumoniae*

Répartition par classe d'âge chez l'enfant.

Alors que les méningites sont plus fréquentes avant l'âge de 1 an, les bactériémies à pneumocoque sont relativement plus fréquentes après 2 ans (Figure 42).

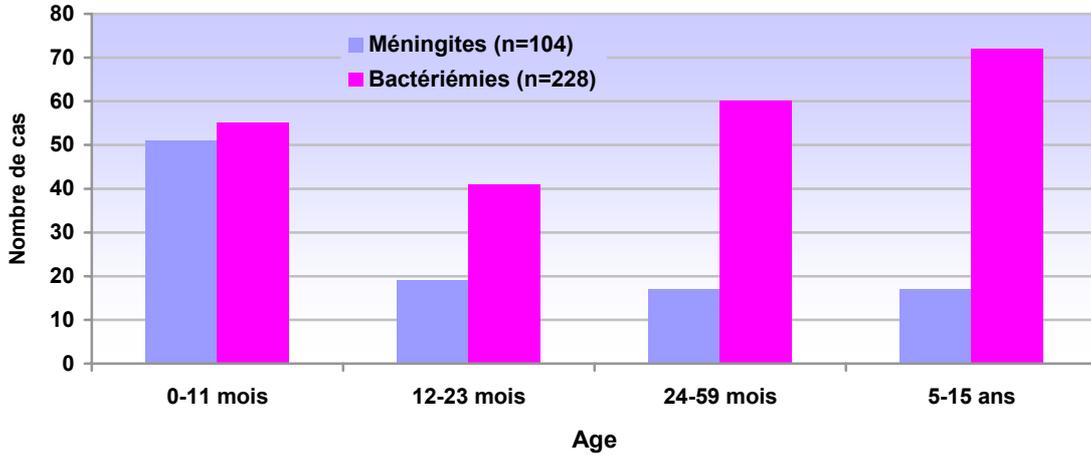


Figure 42 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.

Surveillance des sérotypes

La surveillance régulière de l'ensemble des souches de pneumocoques isolées de bactériémies chez l'enfant permet de suivre l'évolution de la distribution des sérotypes depuis 2001. Les sérotypes couverts par le Prevenar® (PnC-7v) ont significativement diminué depuis 2001 chez les enfants de moins de 5 ans (Figure 7). Aucune tendance significative n'est retrouvée au-delà de cet âge. L'incidence des bactériémies selon le sérotype peut être estimée en appliquant les proportions de chaque sérotype aux chiffres d'incidence (réseau EPIBAC, InVS). La Figure 43 permet de suivre chez l'enfant l'évolution de l'incidence des bactériémies à sérotypes vaccinaux entre la période 2001-2002 (pré-vaccinale) et 2006. Chez l'enfant de moins de deux ans, la diminution significative des bactériémies à pneumocoques de sérotypes vaccinaux est partiellement compensée par l'augmentation des bactériémies à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux. Au-delà de l'âge de 2 ans, l'augmentation de l'incidence des bactériémies est liée à des sérotypes non vaccinaux.

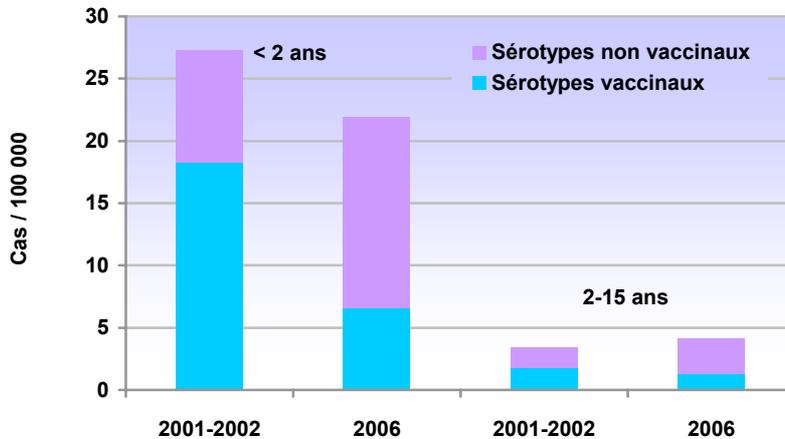


Figure 43 - Evolution de l'incidence des bactériémies à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.

Chez les enfants de moins de 2 ans, deux sérotypes parmi les sérotypes non vaccinaux, 19A et 7F, prédominent et représentent respectivement 28% et 10% des pneumocoques isolés dans ce groupe d'âge (Figure 44). L'évolution de l'incidence de chaque sérotype dans ce groupe d'âge est indiquée sur la Figure 45.

Chez les enfants de 23 à 59 mois, les principaux sérotypes isolés de bactériémies en 2006 sont, par ordre de fréquence, le sérotype 1 (20%), 19A (18%), 6B (13%), 7F (8%) (Figure 46). Chez l'enfant de 5 à 15 ans, le sérotype 1 reste largement prédominant (55% des souches en 2006).

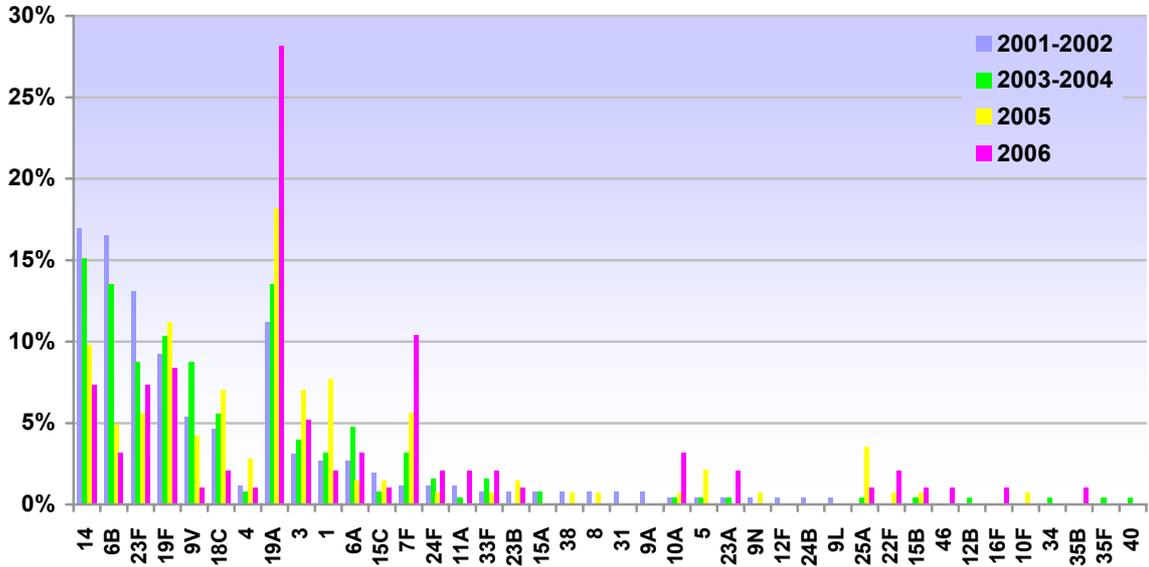


Figure 44 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=260), en 2003-2004 (n=252), 2005 (n=143), et en 2006 (n=96).

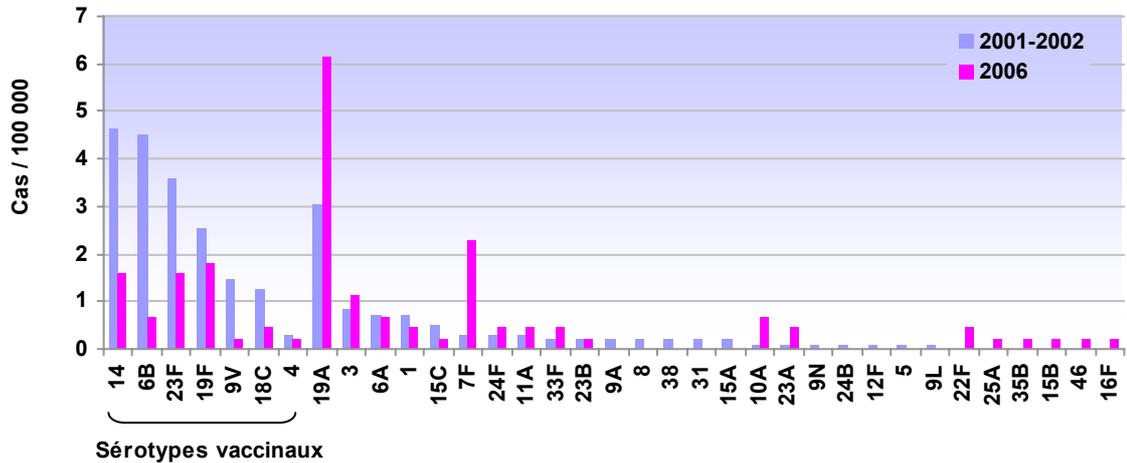


Figure 45 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2006

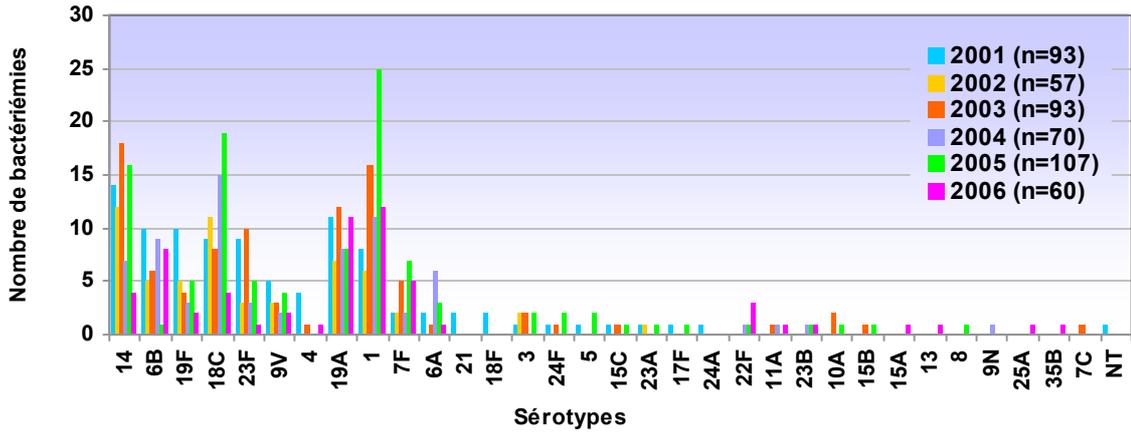


Figure 46- Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de **bactériémies** chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2006.

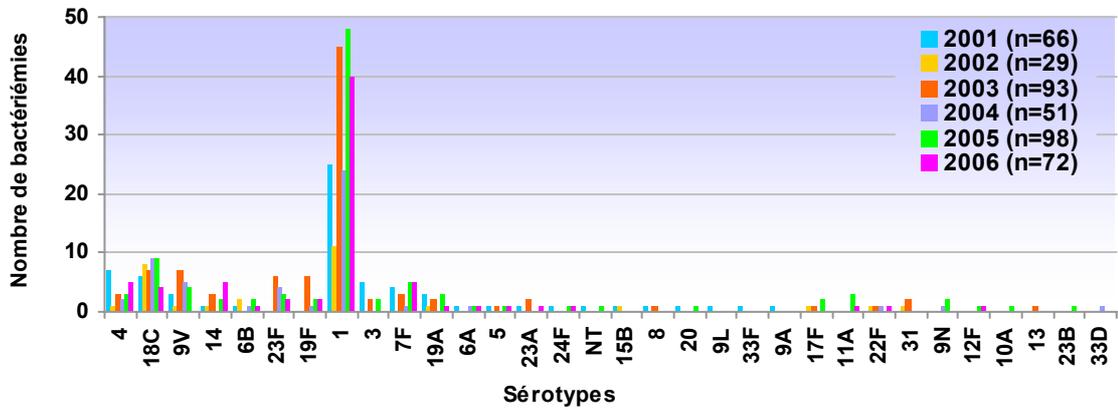


Figure 47 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de **bactériémies** chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2006.

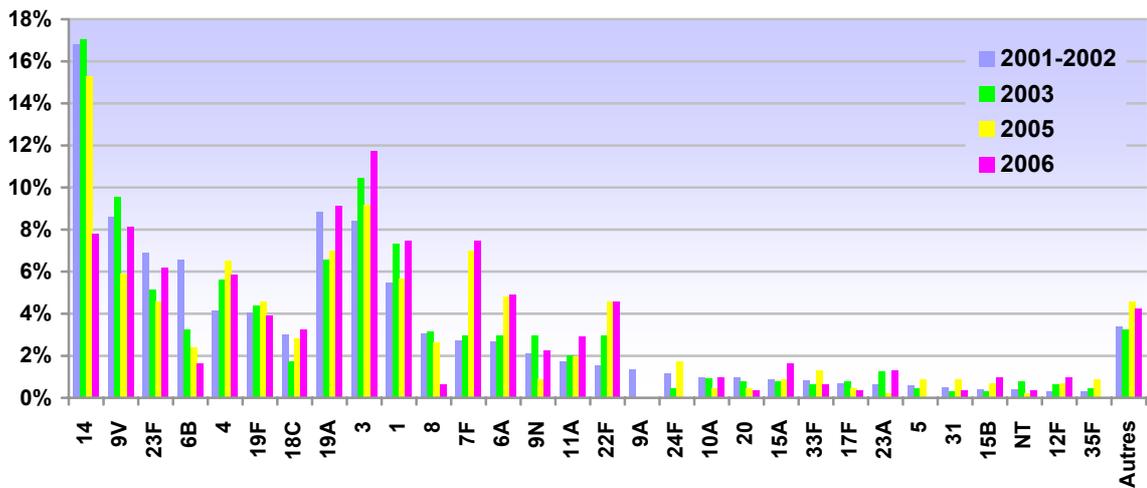


Figure 48 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de **bactériémies** chez l'adulte en 2001-2002 (n=1569), en 2003 (n=640), 2005 (n=458), et en 2006 (n=307)

Chez l'adulte la couverture sérotypique du Prevenar® est de 37%, et celle du vaccin polysaccharidique Pneumovax® est de 92% en 2006. Par rapport à 2005, les sérotypes 14 et 6B sont en apparente diminution ($p < 0,0001$), alors qu'il n'y a pas de progression significative pour les autres sérotypes, en particulier pour les sérotypes 3, 19A, et 1. Enfin, le sérotype 7F qui a augmenté de façon significative depuis 2001, se maintient parmi les 5 premiers sérotypes, au même niveau que le sérotype 1 (7,5%).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2006 est indiquée sur la Figure 49.

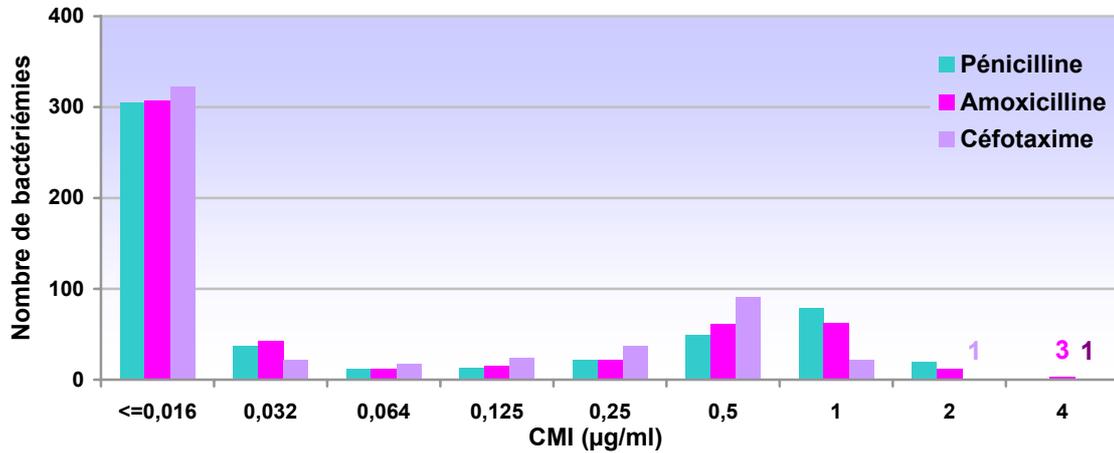


Figure 49 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2006 (n=535) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 12% des souches isolées de bactériémies ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 50). La fréquence de ce phénotype n'a pas augmenté par rapport à 2003, où elle était de 13%.

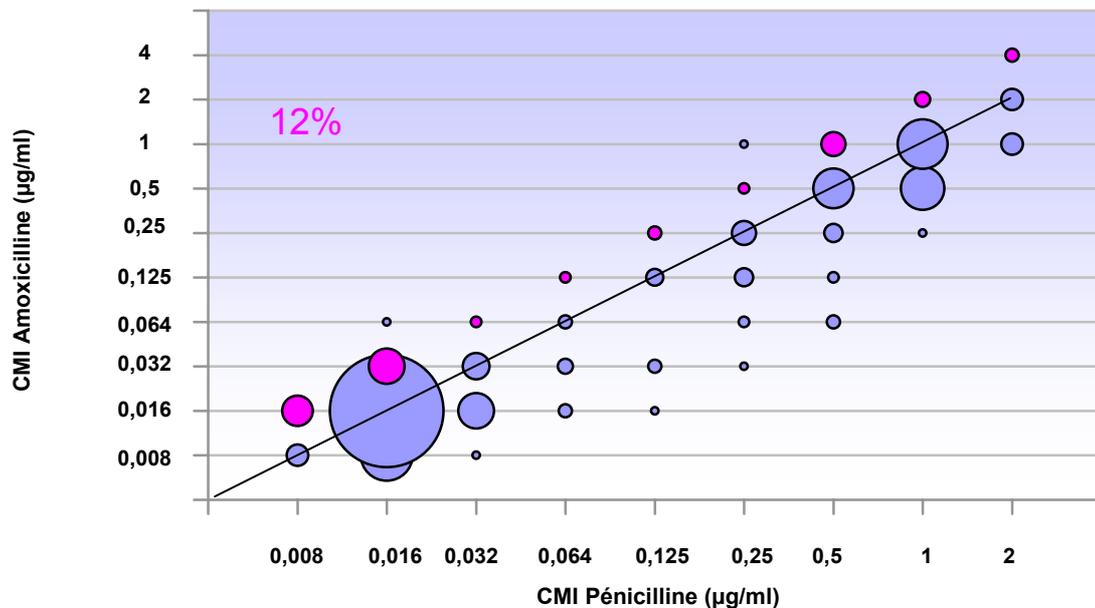


Figure 50 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies (n=535). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

Activité des fluoroquinolones

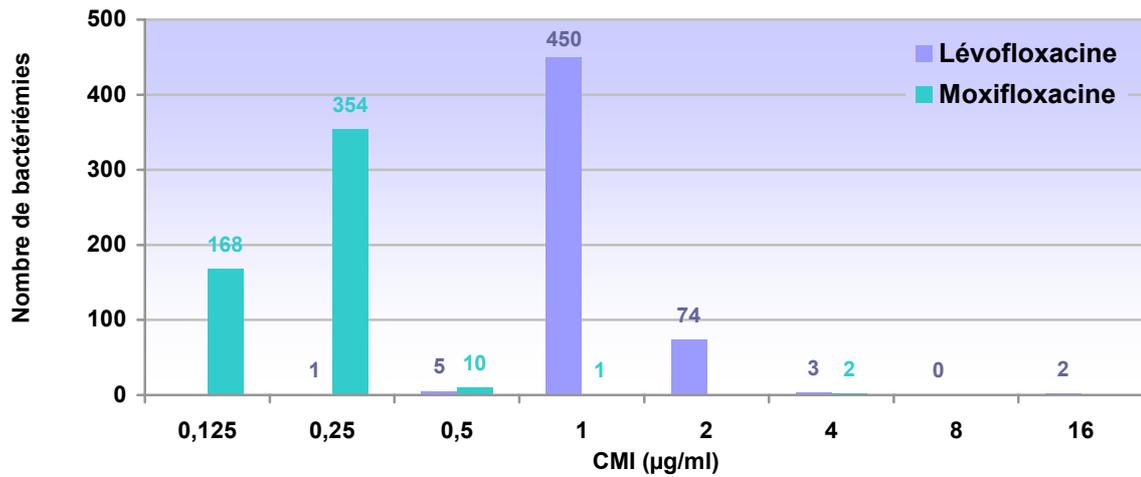


Figure 51 – Sensibilité aux **fluoroquinolones** des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies (n=535)

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 52 à la Figure 54 pour l'enfant, et de la Figure 55 à la Figure 57 pour l'adulte.

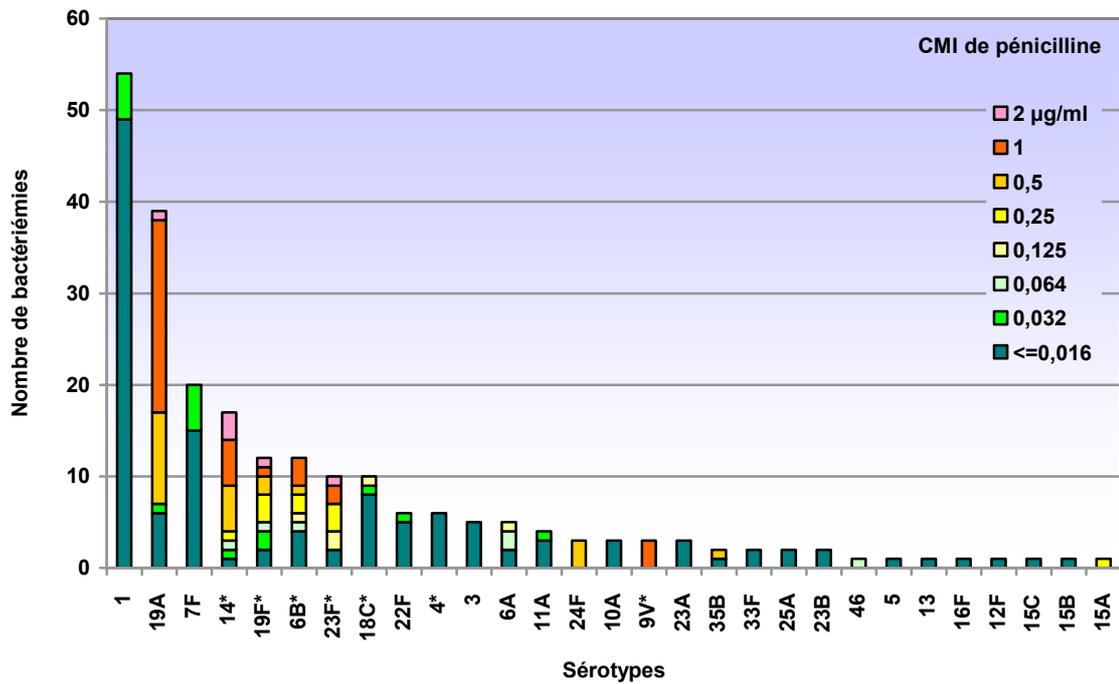


Figure 52 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=228). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

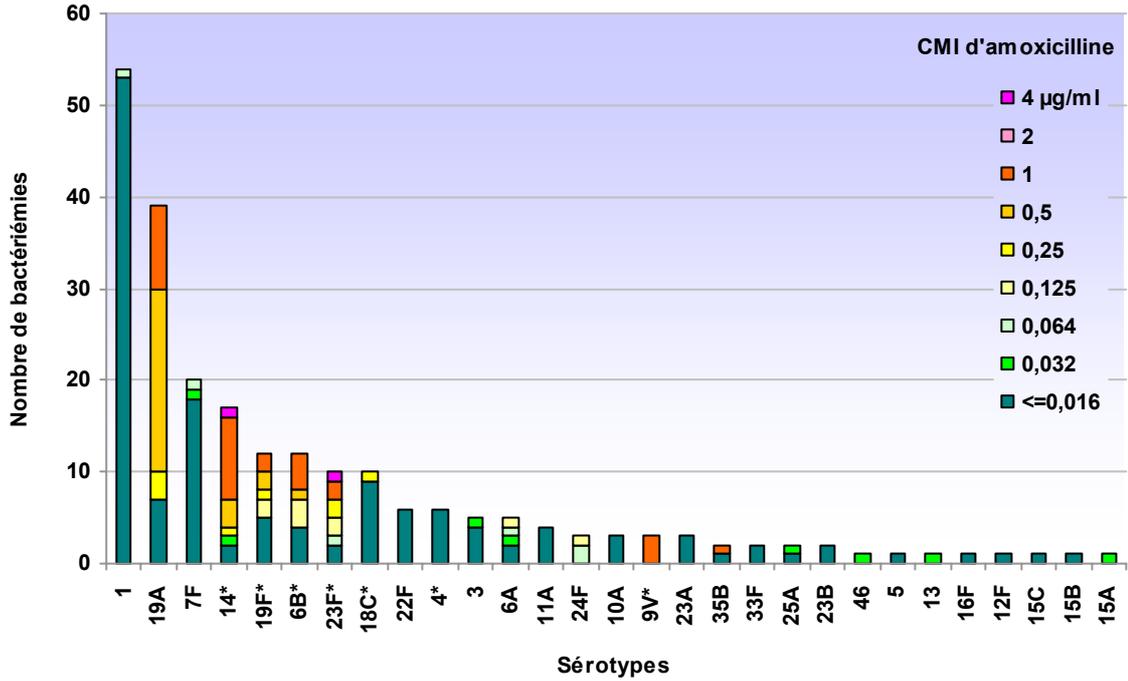


Figure 53 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=228). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

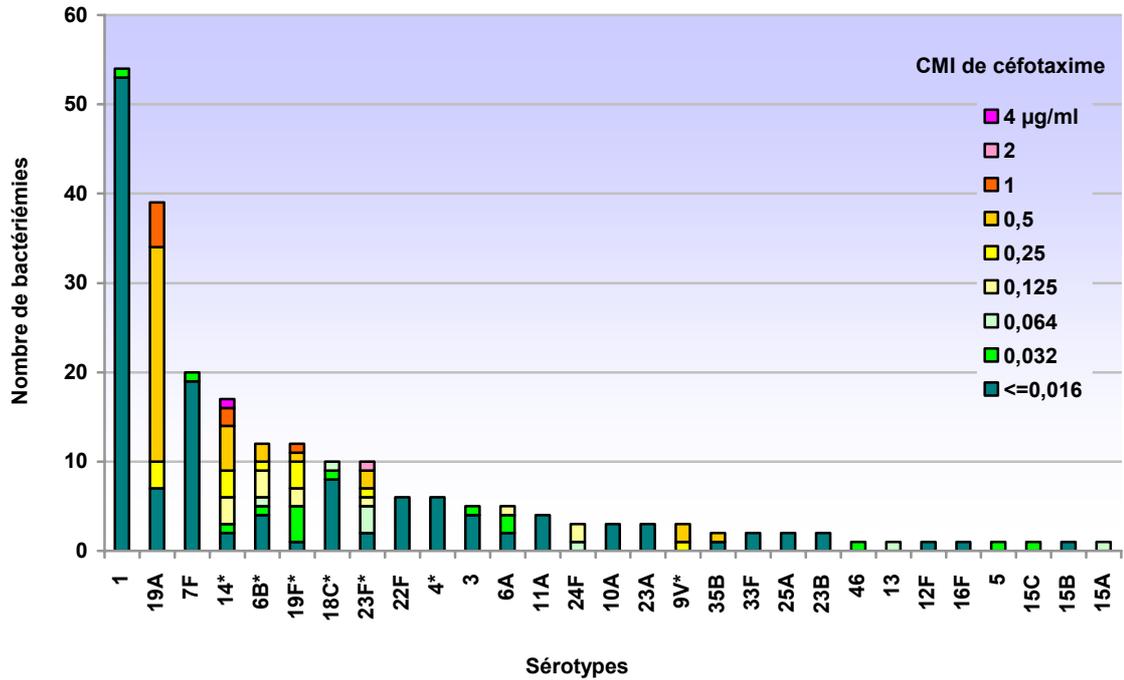


Figure 54 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=228). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

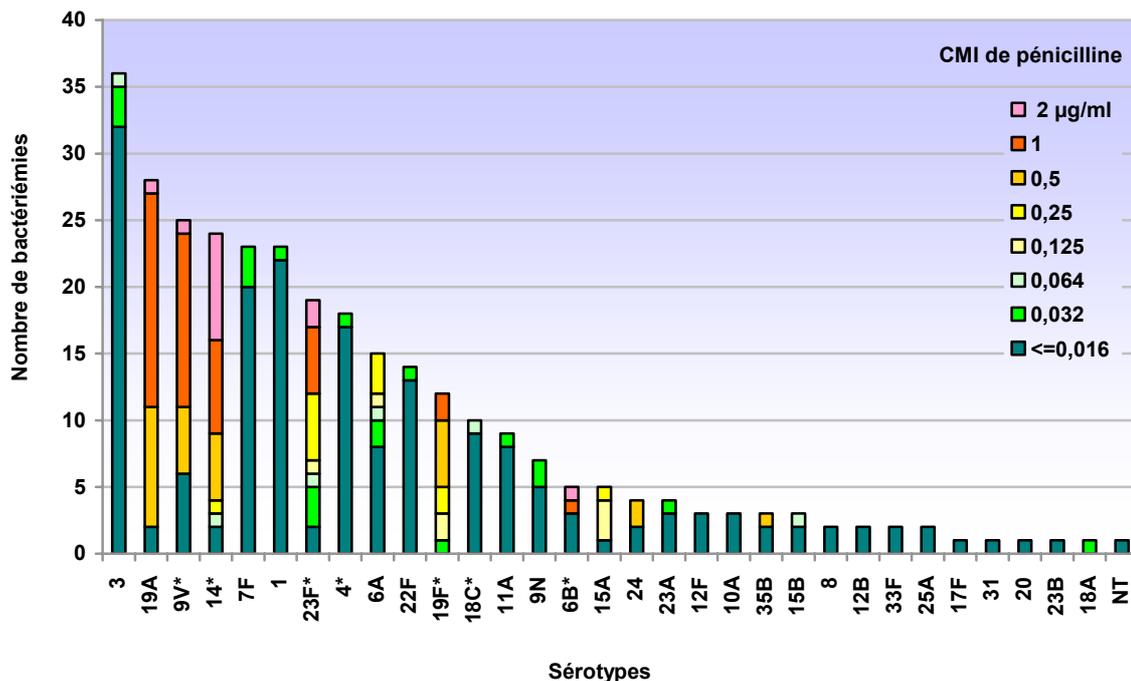


Figure 55 - Sensibilité à la *pénicilline* des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=307).

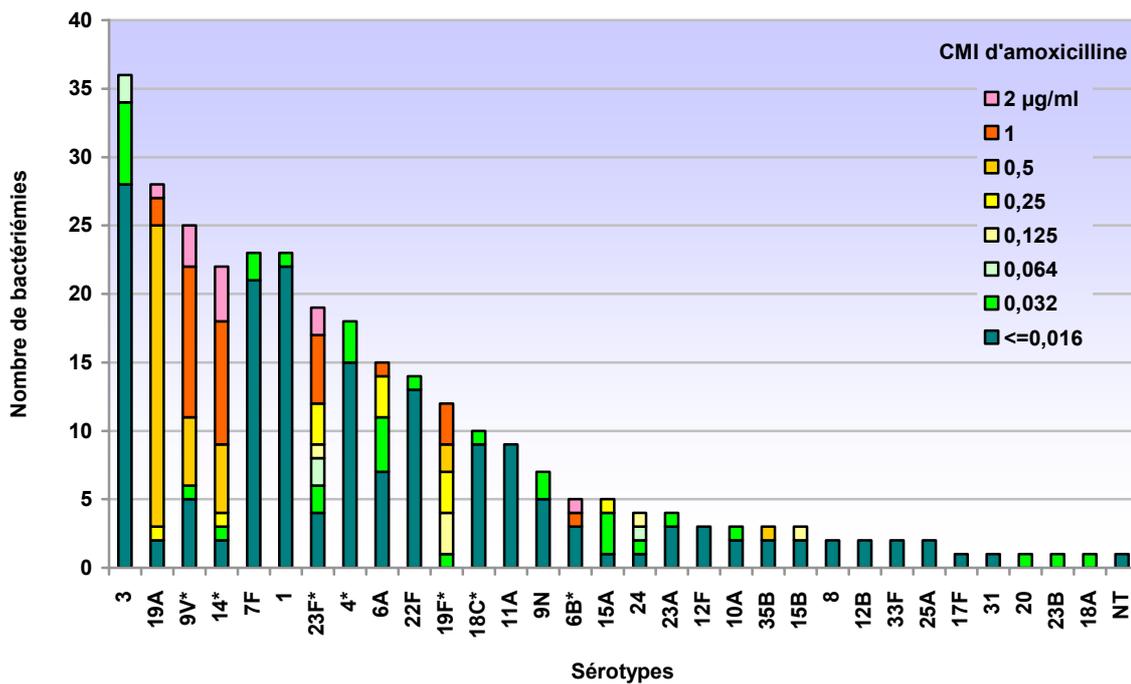


Figure 56 - Sensibilité à l'*amoxicilline* des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=307).

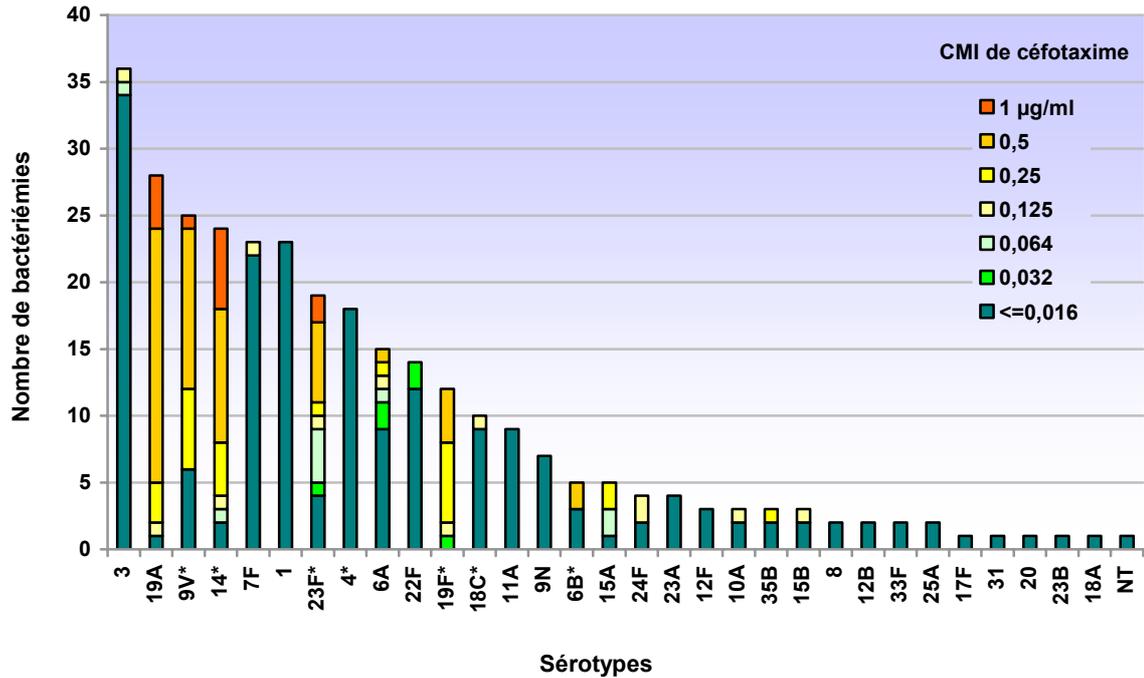


Figure 57 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=307).

Infections respiratoires (hors bactériémies)

En 2006, 21 des 22 laboratoires coordonnateurs des ORP ont participé à l'étude des souches isolées de prélèvements respiratoires au cours d'infections respiratoires chez l'adulte (n=554) (Tableau 11). Pour ces souches, nous avons étudié la sensibilité aux antibiotiques.

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales observées en 2006 sont de 2 µg/ml pour la pénicilline, 4 µg/ml pour l'amoxicilline et 2 µg/ml pour le céfotaxime (Figure 58).

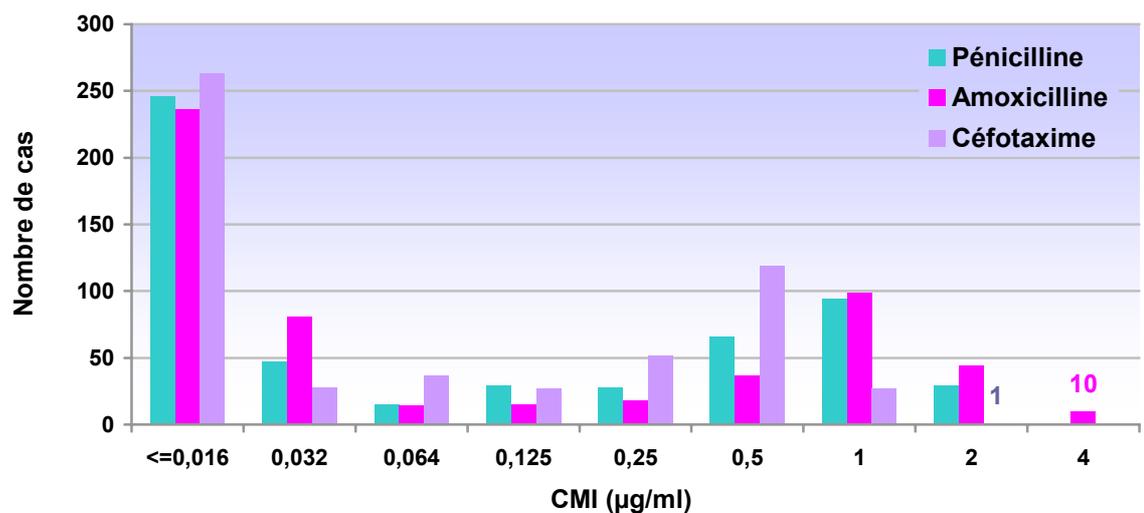


Figure 58 - Distribution des souches isolées de **prélèvements respiratoires chez l'adulte** (n=554) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 18% (98/554) des souches isolées d'infections respiratoires ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 59). Ce phénomène concerne plus particulièrement les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline. Cette fréquence est plus élevée que celle retrouvée pour les bactériémies (Figure 50) et proche de celle retrouvée dans les méningites (Figure 32).

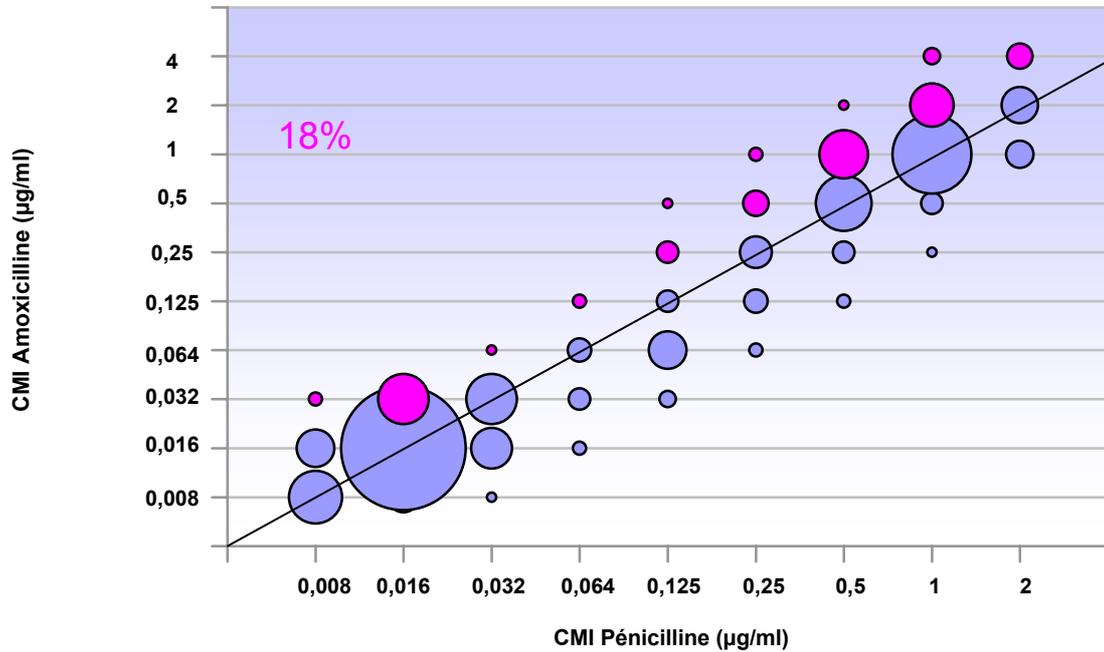


Figure 59 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline** et à l'**amoxicilline** des souches de *S. pneumoniae* isolées de prélèvements respiratoires (n=554). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline.

Parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires, 10 présentent un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (Tableau 20) (âge moyen 68 ans, âge médian 66,5 ans).

Etude comparée de la résistance aux antibiotiques dans les bactériémies, les méningites et les prélèvements respiratoires en 2006.

Les souches isolées de prélèvements respiratoires sont encore en 2006 plus fréquemment de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. (Tableau 24). Parmi celles-ci, le pourcentage de sensibilité diminuée atteint 44,4% pour la pénicilline, 27,6% pour l'amoxicilline et 5,1% pour le céfotaxime. Près de 47% de ces souches sont résistantes aux macrolides, et parmi les souches sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, ce taux s'élève à 85%. La proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines la plus faible est observée dans les méningites de l'enfant et se situe à 27% pour la pénicilline, 16% pour l'amoxicilline, et 2% pour le céfotaxime.

Tableau 24 – Sensibilité aux bêta-lactamines, à l'érythromycine et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de bactériémies, de méningites et d'infections respiratoires chez l'enfant (≤ 15 ans) et/ou chez l'adulte.

% de souches par catégorie	Bactériémies		Méningites		Respiratoires
	Enfant (n=229)	Adulte (n=306)	Enfant (n=104)	Adulte (n=217)	Adulte (n=554)
Pénicilline					
S	65,9	66,3	73,1	63,1	55,6
I	31,4	29,4	23,1	31,3	39,2
R	2,6	4,2	3,8	5,5	5,2
I+R	34,0	33,6	26,9	36,8	44,4
Amoxicilline					
S	86,0	85,3	83,7	82,5	72,4
I	13,1	14,1	15,4	16,1	25,8
R	0,9	0,7	1,0	1,4	1,8
I+R	14,0	14,8	16,4	17,5	27,6
Céfotaxime					
S	95,6	95,8	98,1	95,4	94,9
I	3,9	4,2	1,9	4,6	5,1
R	0,4	0,0	0,0	0,0	0,0
I+R	4,3	4,2	1,9	4,6	5,1
Erythromycine	(n=227)	(n=302)	(n=100)	(n=214)	(n=542)
S	60,5	63,6	64,7	60,5	52,6
I	0,0	1,3	1,0	1,4	1,3
R	39,5	35,1	34,3	38,1	46,1
I+R	39,5	36,4	35,3	39,5	47,4
Fluoroquinolones	(n=229)	(n=306)	(n=101)	(n=214)	(n=552)
S (sauvage)	99,1	98,3	99,0	99,0	98,2
I (ParC ou efflux)	0,9	1,0	1,0	0,5	1,4
R (ParC + GyrA)	0,0	0,7	0,0	0,5	0,4

Quelque soit l'âge et le type de prélèvement considéré, le pourcentage de souches résistantes à l'amoxicilline est faible: < 2%.

En ce qui concerne le céfotaxime, qui est l'antibiotique recommandé en 1^{ère} intention dans le traitement des méningites, la proportion de souches sensibles est supérieure à 95%. En 2006 une souche résistante au céfotaxime a été isolée d'une hémoculture chez un enfant de 6 ans. Il s'agit d'un pneumocoque de sérotype 14.

Le Tableau 25 permet de comparer la fréquence des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par classe d'âge.

Tableau 25 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches isolées chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.

Age		Bactériémies (n=228)			Méningites (n=104)		
		PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX
0-11 mois	n	55			51		
	S	31 (56%)	44 (80%)	50 (91%)	40 (78%)	42 (82%)	51 (100%)
	I	21 (38%)	10 (18%)	5 (9%)	9 (18%)	8 (16%)	0
	R	3 (5%)	1 (2%)	0	2 (4%)	1 (2%)	0
12-23 mois	n	41			19		
	S	19 (46%)	35 (85%)	39 (95%)	12 (63%)	15 (79%)	17 (89%)
	I	22 (54%)	6 (15%)	2 (5%)	5 (26%)	4 (21%)	2 (11%)
	R	0	0	0	2 (11%)	0	0
24-59 mois	n	60			17		
	S	40 (67%)	51 (85%)	58 (97%)	14 (82%)	16 (94%)	17 (100%)
	I	18 (30%)	9 (15%)	2 (3%)	3 (18%)	1 (6%)	0
	R	2 (3%)	0	0	0	0	0
5-15 ans	n	72			17		
	S	61 (85%)	67 (93%)	71 (99%)	10 (59%)	14 (82%)	17 (100%)
	I	10 (14%)	4 (5%)	0	7 (41%)	3 (18%)	0
	R	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0

Etude comparée dans le temps (2001 – 2006) de la résistance à différents antibiotiques

Après trois années de diminution régulière, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines n'a pas diminué en 2006 et est de 38%, comme en 2005 (Figure 60). En ce qui concerne les infections invasives, la tendance se maintient chez l'adulte (Figure 61), alors que chez l'enfant, il n'y a pas de tendance significative sur les deux dernières années (Figure 62). Par comparaison, la résistance à l'érythromycine suit les mêmes tendances. Chez l'enfant, cette évolution pourrait être expliquée par l'émergence de souches de remplacement, en particulier de sérotype 19A (de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines), qui représente 13% des méningites et 17% des bactériémies. Chez l'adulte, l'effet indirect de la vaccination n'est pas encore perceptible en 2006, mais la situation résulte d'une diminution nette des sérotypes 14 et 6B entre 2005 et 2006, alors que dans le même temps, les sérotypes 1, 3 et 7F (sensibles aux bêta-lactamines) se sont maintenus (Tableau 2 et Tableau 3).

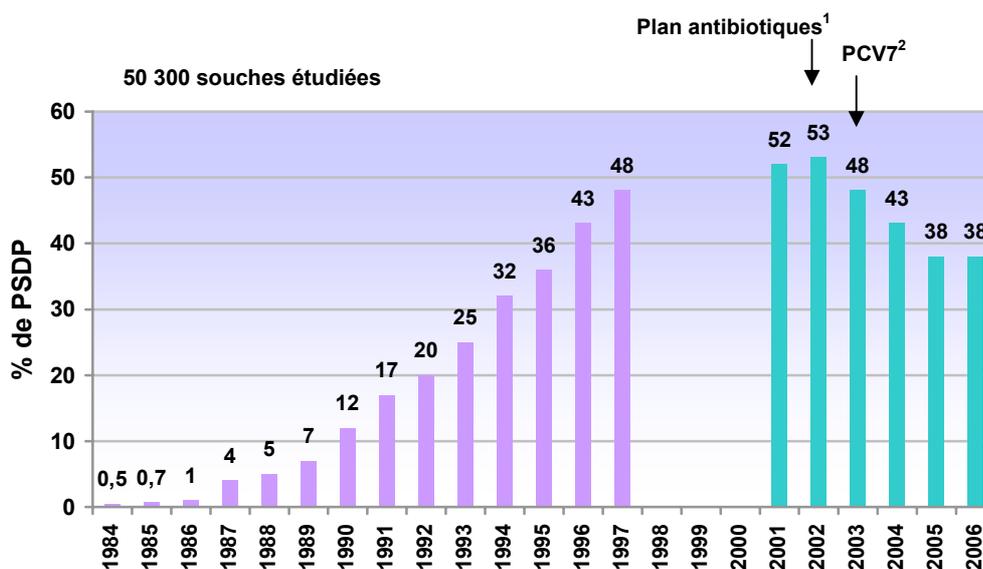


Figure 60 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2006 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent Prevenar® (PCV7).

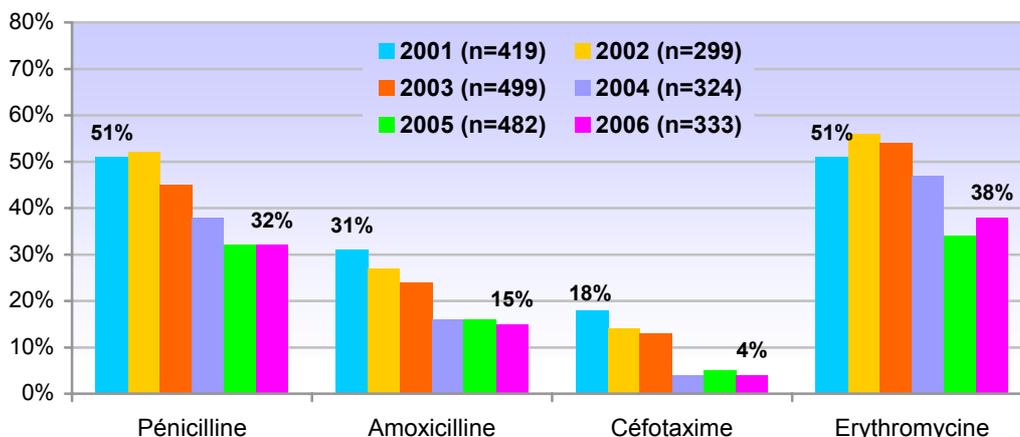


Figure 61 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant de 2001 à 2006.

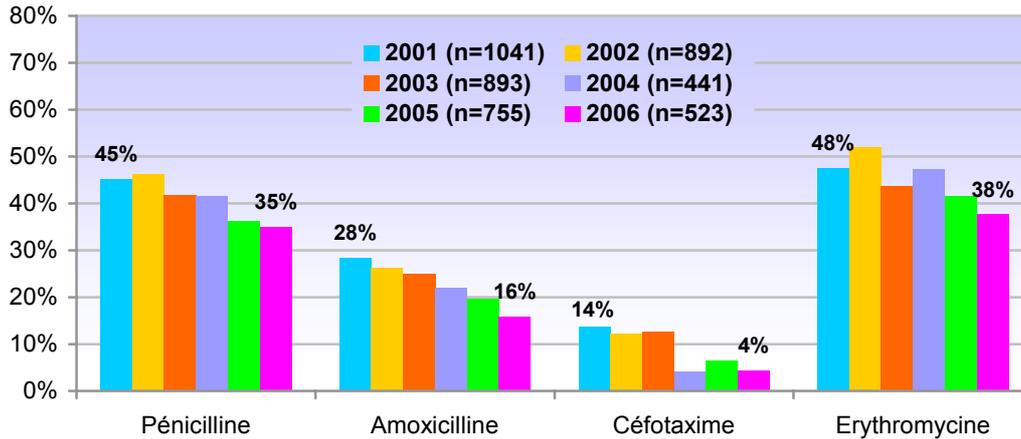


Figure 62 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2006.

Evolution de 2001 à 2006 de la résistance à la pénicilline des souches invasives selon la zone géographique

Pour pouvoir apprécier les éventuelles variations régionales de la résistance aux antibiotiques, nous avons découpé le territoire selon les huit grandes zones d'études et d'aménagement (ZEAT), qui chacune se compose de la (les) région(s) suivantes :

- REGION PARISIENNE : Ile de France
- BASSIN PARISIEN : Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Basse et Haute Normandie, Picardie
- NORD : Nord Pas-de-Calais
- EST : Alsace, Franche-Comté, Lorraine
- OUEST : Bretagne, Pays de la Loire, Poitou-Charentes
- SUD-OUEST : Aquitaine, Limousin, Midi-Pyrénées
- CENTRE-EST : Auvergne, Rhône-Alpes
- MEDITERRANEE : Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse.

Alors qu'en 2001, la proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline dépassait 50% dans le Bassin parisien, la région parisienne et le Sud-Ouest, en 2006 elle est inférieure à 32% dans 4 des 8 zones : Région parisienne, Méditerranée, Centre-Est et Est. Elle est encore de 40% dans l'Ouest. Parallèlement, la couverture sérotypique du Prevenar® a diminué dans toutes les régions

Tableau 26 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique du Prevenar® (PCV7) pour les souches invasives entre 2001 et 2006 selon la zone géographique

Zone géographique	Année	%S	%I	%R	%PCV7	Total
NORD	2001	53	39	8	58	112
	2002	58	37	5	42	103
	2003	56	35	9	46	78
	2004	-	-	-	-	-
	2005	65	31	4	45	110
	2006	-	-	-	-	-

Zone géographique	Année	%S	%I	%R	%PCV7	Total
BASSIN PARISIEN	2001	50	36	14	49	323
	2002	49	44	7	54	270
	2003	57	36	8	50	304
	2004	63	34	3	42	144
	2005	61	35	3	47	262
	2006	63	30	7	37	175
REGION PARISIENNE	2001	48	47	5	56	170
	2002	54	40	7	57	194
	2003	60	30	10	51	197
	2004	57	34	9	52	141
	2005	63	35	2	40	161
	2006	68	29	3	32	121
EST	2001	55	32	13	56	148
	2002	58	33	9	51	150
	2003	55	36	9	52	120
	2004	61	33	6	54	69
	2005	72	27	2	34	116
	2006	74	26	0	26	78
CENTRE-EST	2001	64	28	8	42	239
	2002	69	22	9	53	113
	2003	61	31	8	53	209
	2004	54	40	6	38	85
	2005	74	23	3	37	164
	2006	73	19	7	38	98
OUEST	2001	54	35	11	50	170
	2002	42	48	10	56	122
	2003	53	34	13	51	197
	2004	59	28	13	51	111
	2005	64	30	6	39	162
	2006	60	36	4	39	166
SUD-OUEST	2001	46	38	15	57	156
	2002	40	48	12	66	85
	2003	58	34	8	47	130
	2004	62	34	4	43	91
	2005	62	33	5	39	131
	2006	65	31	4	33	81
MEDITERRANEE	2001	53	35	13	51	142
	2002	51	40	9	64	155
	2003	55	41	4	56	158
	2004	60	32	8	50	107
	2005	64	36	1	40	132
	2006	68	31	1	30	104

Participation à des réseaux internationaux de surveillance

Le CNRP participe au réseau de surveillance européen EARSS. Le CNRP participe régulièrement depuis 2000 au contrôle de qualité annuel et fournit, depuis 2001, les données concernant la résistance à la pénicilline, au céfotaxime, à l'érythromycine et à la ciprofloxacine des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture et de méningites. Ces données qui étaient transmises sous une forme agrégée de 2001 à 2004, sont, depuis 2005, fournies de **façon individualisée** pour chaque souche.

La diminution de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline observée en France, a été également observée en Espagne, en Belgique et au Royaume Uni. Dans le même temps, une augmentation du nombre de ces souches a été rapportée en Finlande, en Suède et en Slovénie.

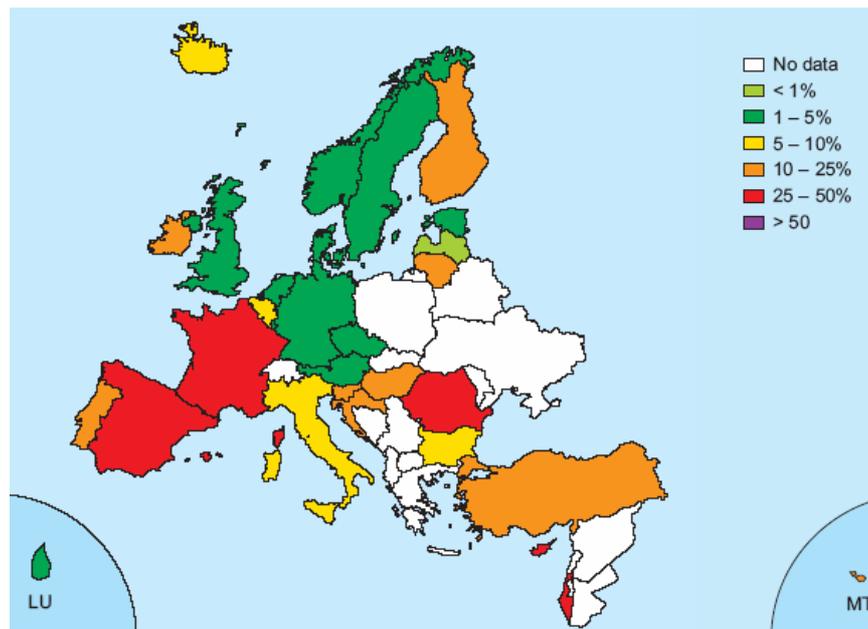


Figure 63 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS Annual report 2006, <http://www.earss.rivm.nl>).

Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques

En cas de survenue de cas groupés d'infections pneumococciques, ou sur demande, l'étude du lien de clonalité entre plusieurs souches est réalisée au moyen des méthodes de biologie moléculaires adaptées, et utilisées dans notre laboratoire :

- Amplification à l'aide de séquences aléatoires.
- Electrophorèse en champ pulsé après digestion enzymatique
- MLST : c'est actuellement la technique moléculaire la plus discriminante, et de ce fait celle que nous privilégions. Elle permet en particulier :
 - de repérer d'éventuels échanges capsulaires, déjà décrits chez *S. pneumoniae*, ce qui est très utile dans le cadre par exemple du suivi du nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique.
 - d'affiner l'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à des clones largement répandus en France comme dans le cas du sérotype 9V, retrouvé dans plusieurs épidémies investiguées en 2002 : dans ce cas l'électrophorèse en champ pulsé après digestion enzymatique du chromosome a un pouvoir discriminant insuffisant, tous les profils apparaissant reliés.

Au cours de l'année 2007, le CNRP a étudié 8 souches isolées de cas groupés d'infections à pneumocoque :

Janvier 2007 : Cas groupés d'infections nosocomiales à pneumocoque dans un service de psychiatrie : le 1^{er} cas était une méningite avec bactériémie, les 10 autres cas étant des infections respiratoires. Sur les 3 souches isolées (1 hémoculture et 2 expectorations), 2 étaient reliées (sérotype 23F, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et de même antibiotype (résistance MLS_B, tétracycline et chloramphénicol), de

séquence-type (MLST) 81. La 3^{ème} souche différait par son sérotype 22F et sa sensibilité aux bêta-lactamines. Elle possédait cependant les autres marqueurs de résistance et était d'un séquence-type proche de 81.

Début décembre 2007 : Cas groupés de méningites communautaires à pneumocoque dans la région Centre chez des personnes ne résidant pas en collectivité et sans lien direct. Les trois souches étudiées étaient différentes.

Fin décembre 2007 : Deux cas groupés de méningites communautaires à pneumocoque dont un cas secondaire. Dans les deux cas, il s'agissait d'une souche de sérotype 1 de séquence-type (MLST) 2084, retrouvé en France pour la 1^{ère} fois, mais décrit en Afrique lors d'une épidémie de méningites au Burkina Faso (Yaro *et al.* Clin Infect Dis 2006, 43 :693-700).

Epidémie de méningites en Afrique : Collaboration avec Jean Michel ALONSO (CNR des méningocoques, Institut Pasteur) et le Réseau International des Instituts Pasteur :

Etude épidémiologique des méningites survenues au Niger Pascal Boisier (Niamey) : 30 souches de méningites étudiées en 2007 (sensibilité aux antibiotiques, sérotypage et typage moléculaire par MLST).

Alerte

Lorsque que nous recevons l'information de la survenue de cas groupés d'infections invasives à pneumocoque, nous la transmettons par téléphone puis par courriel à Agnès Lepoutre (infections communautaires) ou à Bruno Coignard (infections nosocomiales), avec copie du courriel à Daniel Lévy-Brihl et Jean Claude Desenclos.

La surveillance exercée par le CNRP permet en outre le dépistage de :

- Emergence de sérotypes rares
- Antibiotypes nouveaux
- Cas groupés dans une région
- Diffusion de souches multi-résistantes

Conseil

L'ensemble des activités du CNRP permet d'assurer un conseil technique d'expert auprès de :

- La Direction Générale de la Santé :
 - Comité Technique des Vaccinations
 - Comité de Suivi de la Vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué Prévenar®.
 - Groupe de travail « Vaccination et cas groupés d'infections à pneumocoque ».
- Différents groupes de travail de l'AFSSAPS (GTA, Bonnes pratiques et Recommandations en antibiothérapie).
- Conseil scientifique de l'ONERBA, depuis 2000.
- Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie (membre depuis 2006).

Perspectives

La surveillance de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques s'inscrit dans le projet européen de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques, la résistance du pneumocoque à la pénicilline ayant été choisie par les experts comme l'un des cinq indicateurs de l'effet délétère de la consommation d'antibiotiques en Europe (Conférence "The Microbial Threat", Copenhague, septembre 1998). Ce projet s'intègre dans une politique d'ensemble de maîtrise de la consommation des antibiotiques. En France, des objectifs prioritaires ont été prévus dans le contrat d'objectifs et de moyens 2002-2003 passé entre l'InVS et le Ministère chargé de la Santé : suivre les tendances de la sensibilité aux antibiotiques pour certaines infections bactériennes prioritaires ; détecter l'émergence de nouvelles résistances pouvant limiter la prise en charge thérapeutique des patients ; contribuer à l'évaluation des politiques de contrôle et de prévention ; et participer au système de surveillance européen de la résistance aux antibiotiques (EARSS). En 2004, la proportion de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et de souches résistantes à la pénicilline, à l'érythromycine et aux fluoroquinolones, ainsi que l'incidence des infections graves (méningites, bactériémies) à ces pneumocoques résistants, ont été retenus comme indicateurs nécessaires au suivi de l'atteinte des objectifs de la loi relative à la politique de santé publique (Objectif 30 : « Maîtriser la progression de la résistance aux antibiotiques »). De plus, la mise à disposition pour l'enfant de moins de 2 ans d'un vaccin conjugué anti-pneumococcique (Prevenar®, Wyeth-Lederlé) depuis le printemps 2001 en France et dont la recommandation a été élargie à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans en juin 2006, a rendu nécessaire l'évaluation de son impact et de sa « couverture sérotypique ».

Un partenariat entre les ORP, le CNRP et l'InVS pour la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques du pneumocoque a été conclu pour une durée de 2 ans par la signature d'une charte commune en décembre 2002. Cette charte, qui a été renouvelée en 2005-2006, a donné naissance au « Réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* » (RSSP). Il s'agit d'un partenariat scientifique qui s'appuie sur un comité scientifique de pilotage composé de membres représentant les ORP, le CNRP, la DGS et l'InVS et d'experts invités le cas échéant où sont discutés les axes de surveillance et de recherche, les moyens et les méthodes. Ce partenariat est aussi financier : l'InVS engage chaque année un budget pour un financement le transport des souches entre les participants des ORP et le CNRP et ainsi favoriser le recueil et l'étude des pneumocoques.

L'ensemble des activités réalisées au CNRP sera poursuivi dans le cadre de ce partenariat.

Pour les années 2008 et 2009 nous avons prévu :

- Le maintien de la surveillance épidémiologique vis-à-vis des infections sévères : **méningites, pneumonies bactériémiques de l'adulte hospitalisé, bactériémies et OMA de l'enfant**. Ce suivi permettra de comparer les données de chaque année et de dégager les tendances tant en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques, que l'évolution des sérotypes. En particulier, il sera intéressant de voir si la diminution de la résistance aux bêta-lactamines observée pendant trois années consécutives connaît un simple ralentissement, ou si la tendance est sur le point de s'inverser. Cette surveillance nous permettra aussi de suivre l'émergence des sérotypes de remplacement sous la pression immunitaire induite par le vaccin. Les sérotypes candidats au remplacement des sérotypes vaccinaux pourraient être certains des sérotypes non vaccinaux qui sont de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et/ou résistants aux macrolides comme par exemple le 19A, le 35B, les 15A/B/C. L'hypothèse est que certains clones de sérotypes vaccinaux, pour échapper à la pression immunitaire, pourraient échanger leur capsule (« switch capsulaire »).
- L'analyse de profils génétiques obtenus par **MLST** pour des souches de sérotypes émergents rares et/ou de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines pour vérifier l'hypothèse précédente.
- Le maintien de l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué par l'étude des souches isolées de **portage rhino-pharyngé** chez des enfants de 6 à 24 mois vaccinés par Prevenar®, qui reflètent le réservoir naturel de pneumocoques en circulation dans la population.

- L'étude, comme en 2005, d'un échantillon de souches responsables d'infections respiratoires, puisque c'est parmi ces souches que l'on s'attend à voir émerger la résistance aux fluoroquinolones. Nous continuerons aussi la surveillance des souches responsables de pleuro-pneumopathies initiée en 2005.
- Dans le cadre du PHRC, le CNRP est partenaire de l'étude observationnelle génétique prospective multicentrique « Streptogène » (coordonnée par JP BEDOS CH Versailles, responsable Scientifique JP MIRA, AP-HP Cochin, INSERM U567) dont le but est d'identifier les facteurs génétiques liés à l'hôte déterminant le pronostic des pneumonies à pneumocoque en réanimation.
- Le CNRP continue de participer à l'étude prospective des méningites pédiatriques (Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique - ACTIV). Ces travaux, qui permettent d'estimer la mortalité et les séquelles attribuables à cette pathologie (Bingen *et al.* Clin Infect Dis 2005;41 (7):1059-63), contribuent également à l'évaluation de l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent Prevenar®.
- Depuis septembre 2007, le CNRP participe, avec l'Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne (Dr R. Cohen) et un réseau d'ORL à une étude **des échecs des otites moyennes aiguës**.
- Enfin, le réseau des ORP grandit :
 - La couverture du réseau a été augmentée par la création d'un nouvel ORP «Paris - Ile de France Ouest » coordonné par le Dr Josette RAYMOND (Laboratoire de Bactériologie du Pr Claire POYART, groupe hospitalier Cochin St Vincent de Paul, Paris). Il est opérationnel depuis le 1er janvier 2007.
 - Un ORP ultra-marin participe à la surveillance des infections à pneumocoque depuis le 1^{er} janvier 2007 : l'ORP Nouvelle-Calédonie est coordonné par Simon Le Hello (Institut Pasteur de Nouméa).

Les laboratoires de Microbiologie partenaires de ces nouveaux ORP sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

ORP	Hôpital	Ville	Correspondant
Paris-Ile de France Ouest	G.H. Cochin-St Vincent de Paul	Paris	Dr Josette RAYMOND
	C.H.U. Xavier Bichat	Paris	Dr Laurence ARMAND-LEFEVRE
	C.H.U. Hôtel-Dieu	Paris	Dr Alexandra DOLOY
	C.H.U. Lariboisière	Paris	Dr Laurent RASKINE
	Hôpital Necker-Enfants-Malades	Paris	Dr Agnès FERRONI
	C.H.U. Trousseau	Paris	Dr H. VU THIEN & Dr MOISSENET
	G.H. Pitié-Salpêtrière	Paris	Dr Laurence DRIEUX
	Hôpital Européen G. Pompidou	Paris	Dr Emmanuelle VARON
	Fondation Hôpital St Joseph	Paris	Dr Marie-Dominique KITZIS
	C.H.U. Robert Debré	Paris	Dr Catherine DOIT
	C.H.U. St Louis	Paris	Dr Isabelle CASIN
	C.H.U. St Antoine	Paris	Dr Jacques TANKOVIC
	C.H.U. Tenon	Paris	Pr Guillaume ARLET
	C.H. François Quesnay	Mantes La Jolie	Dr RICHARDIN-BERARDI
	C.H.I.C. Meulan-Les Mureaux	Meulan	Dr Michel LENEVEU
	C.H. Poissy-St Germain en Laye	Poissy	Dr Geneviève RAST
	C.H.	Rambouillet	Dr Christine BARTIZEL
	C.H.U. Beaujon	Clichy	Dr Véronique LEFLON-GUIBOUT
	Hôpital Ambroise Paré	Boulogne	Dr Valérie SIVADON-TARDY
	Hôpital Antoine Béclière	Clamart	Dr Michèle GUIBERT
C.H. Louis Mourier	Colombes	Dr Aurore COURTON	
C.H. Victor Dupouy	Argenteuil	Dr Françoise LE TURDU	
C.H.I des Portes de l'Oise	Beaumont sur Oise	Dr Emilie BENABIB	
C.H.	Gonesse	Dr Martine BINGEN	
C.H. René Dubos	Pontoise	Dr Geneviève BLANCHARD	
Nouvelle Calédonie	Institut Pasteur	Nouméa	Simon LE HELLO
	CH Koumac -Poindimié	Koumac	Sylvie TARDIEU
	LABM Quartier Latin	Nouméa	Nathalie BRINGUIER

Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP

Publications nationales

1. Varon E. Infections graves à pneumocoques : facteurs de pathogénicité. Arch Pediatr, 2001; 8 (S4): 752-6.
2. Varon E., Gutmann L. Résistances de *Streptococcus pneumoniae* et du groupe viridans aux fluoroquinolones. Med Mal Infect, 2001; 31(5).
3. Varon E., Gutmann L. Epidémiologie des infections à pneumocoque; épidémiologie des résistances. Med Ther Ped, 2002; 5(2): 20-5.
4. Chardon H., Varon E., Bensaïd T., Bellon O., Lagier E., Gutmann L. Epidémiologie de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques. Med Mal Infect, 2002; 32S1:21-31.
5. Varon E., Gutmann L. Résistance aux antibiotiques : le modèle β -lactamine est-il transposable aux fluoroquinolones ? Med Mal Infect, 2002; 32S1:45-49.
6. Varon E. Suivi des sérotypes des souches de pneumocoque isolées chez le sujet asplénique. Presse Med, 2003; 32(Suppl. 28): 3S24-6.
7. Varon E., Chardon H. Pneumocoques et fluoroquinolones : tests *in vitro* et conséquences. 3^{ème} actualité en thérapeutique anti-infectieuse. In B. Rouveix, J.M. Decazes. EDK, Paris 2003: 155-60.
8. Varon E., Gutmann L. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques. Med Hyg, 2004; 62: 623-6.
9. Trystram D., Varon E., Péan Y., Grundmann H., Gutmann L., Jarlier V., Aubry-Damon H. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France. BEH, 2004; 32-33: 142-164.
10. Varon E. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques du pneumocoque chez l'enfant. Réalités pédiatriques, 2005; 99: 6-14.
11. Varon E. Quinolones et bactéries à Gram positif. In E. Bingen, R. Leclercq, P. Courvalin: AntibioGramme, Ed. ESKA, Paris, 2006: 247-62.
12. Varon E., Houssaye S. Resistance of infectious agents involved in low respiratory tract infections in France. Med Mal Infect. 2006 Nov-Dec;36 (11-12):555-69.
13. Bekri H, Cohen R, Varon E., Madhi F, Gire R, Guillot F, Delacourt C. *Streptococcus pneumoniae* serotypes involved in children with pleural empyemas in France. Arch Pediatr. 2007 Mar;14 (3):239-43.
14. Hamdad F, Canarelli B, Rousseau F, Thomas D, Biendo M, Eb F, Varon E., Laurans G. *Streptococcus pneumoniae* meningitis in Amiens Hospital between 1990 and 2005. Bacteriological characteristics of strains isolated. Pathol Biol (Paris). 2007 Nov;55 (8-9):446-52.

Publications internationales

1. Varon E., Gutmann L. Mechanisms and spread of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Res Microbiol, 2000 ; 151 : 471-473

2. Varon E., Levy C., De La Rocque F., Boucherat M., Deforche D., Podglajen I., Navel M., Cohen R. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infections. *Clin Infect Dis*, 2000; 31: 477-481.
3. Guerin F., Varon E., Buu Hoi A., Gutmann L., Podglajen I. Fluoroquinolone resistance associated with target mutations and active efflux in oropharyngeal colonizing isolates of viridans group streptococci. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44: 2197-2200.
4. Janoir C., Varon E., Kitzis M. D., Gutmann L. New mutation in ParE in a pneumococcal *in vitro* mutant resistant to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45: 952-955.
5. Varon E. The contribution of *in vitro* bacteriologic experiments. *Clin Microbiol Infect*, 2001; 7 suppl 5: 11-12.
6. Houssaye S., Gutmann L., Varon E. Topoisomerase mutations associated with *in vitro* selection of resistance to moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; 46: 2712-5.
7. Grohs P., Houssaye S., Aubert A., Gutmann L., Varon E. *In vitro* activities of garenoxacin (BMS-284756) against *Streptococcus pneumoniae*, viridans group streptococci, and *Enterococcus faecalis* compared to those of six other quinolones. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003; 47: 3542-7.
8. Sifaoui F., Lamour V., Varon E., Gutmann L. ATP-bound conformation of topoisomerase IV: a possible target for quinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol*, 2003; 185: 6137-46.
9. Parent du Chatelet I, Traore Y, Gessner BD, Antignac A, Naccro B, Njanpop-Lafourcade BM, Ouedraogo MS, Tiendrebeogo SR, Varon E., Taha MK. Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:17-25.
10. Guillemot D, Varon E., Bernede C, Weber P, Henriet L, Simon S, Laurent C, Lecoer H, Carbon C. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:930-8.
11. Bingen E, Levy C, de la Rocque F, Boucherat M, Varon E., Alonso JM, Dabernat H, Reinert P, Aujard Y, Cohen R and the Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial meningitis in children: a French prospective study. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:1059-63.
12. Koeck JL, Njanpop-Lafourcade BM, Cade S, Varon E, Sangare L, Valjevac S, Vergnaud G, Pourcel C. Evaluation and selection of tandem repeat loci for *Streptococcus pneumoniae* MLVA strain typing. *BMC Microbiol*. 2005; 5:66.
13. Cauchemez S, Temime L, Valleron AJ, Varon E., Thomas G, Guillemot D, Boelle PY. *S. pneumoniae* transmission according to inclusion in conjugate vaccines: Bayesian analysis of a longitudinal follow-up in schools. *BMC Infect Dis*. 2006 Jan 30;6(1):14
14. Varon E., Houssaye S, Grondin S., Gutmann L.; Groupe des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Nonmolecular test for detection of low-level resistance to fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Feb;50(2):572-9.
15. Le Monnier A, Carbonnelle E, Zahar JR, Le Bourgeois M, Abachin E, Quesne G, Varon E., Descamps P, De Blic J, Scheinmann P, Berche P, Ferroni A. Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 15;42(8):1135-40.
16. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E., Le Tulzo Y, Girault C, Mohammedi I, Renard B, Mourvillier B, Bruneel F, Ricard JD, Timsit JF. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2006 Nov;34 (11):2758-65.
17. Cohen R, Levy C, de La Rocque F, Gelbert N, Wollner A, Fritzell B, Bonnet E, Tetelboum R, Varon E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Nov;25 (11):1001-7.

18. Cohen R, Levy C, Thollot F, de La Rocque F, Koskas M, Bonnet E, Fritzell B, Varon E. Pneumococcal conjugate vaccine does not influence *Staphylococcus aureus* carriage in young children with acute otitis media. Clin Infect Dis. 2007 Dec 15;45(12):1583-7.

Communications nationales

1. Varon E. 3èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Session « Résistance aux antibiotiques en ville et à l'hôpital : la surveillance en réseau au service de la prescription. » Bactéries multi-résistantes aux antibiotiques : Quels indicateurs pour quelles décisions ? Grenoble, 2002.
2. Varon E., Drugeon H., Gutmann L. et le Groupe d'Etude Multicentrique. Détection de souches de *Streptococcus pneumoniae* de bas niveau de résistance aux fluoroquinolones en France en 2000-2001. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 170/C14.
3. Varon E., Levy C., Ovetchkine P., Bingen E., de La Rocque F., Boucherat M., Langue J., Cottard M., Tetelboum R., Cohen R. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France : first year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (7-VPnC) launch. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 169/C14.
4. Cambau E., Varon E., Lebourgeois F., Sahraoui L., Paute J., Gouot A., Rothan-Tondeur, V. Jarlier, J.Y. Beinis. Epidémie de pneumonies à pneumocoque dans un service de moyen et long séjour gériatrique. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 197/C18.
5. Haristoy X., Varon E., Bour J., Camberlein V., Charras M., Collot E., Deville E., Duchaine B., Dumur P., Emerique P. et al. Phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en Lorraine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 244/P2.
6. Aujard Y., de La Rocque F., Levy C., Bingen E., Floret D., Boucherat M., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Reinert P., Cohen R and National Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. First year of prospective surveillance network of childhood bacterial meningitis in France. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 72/C12.
7. Laurans G., Albertini M.T., Biendo M., Bouquigny M., Brocard A., Canarelli B., Daoudi F., Darchis J.P., Demange M., Duminy M., Lureau P., Heurté J., Lemaître P., Rousseau F., Sueur A., Thellier J.P., Thomas D., Varon E., Eb F. Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* de l'adulte et de l'enfant dans l'Observatoire Picardie entre 1995 et 2001. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 91/P1.
8. Varon E. 4èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Pneumocoques et fluoroquinolones. Lille, 2003.
9. Varon E., Drugeon H., Marchal E., Gutmann L. et le Groupe d'Etude Multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en France en 2002. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 16/3C
10. R. Cohen, F. de la Rocque, C. Levy, B. Fritzell, M. Cottard, R. Tetelboum, P. Reinert, M. Boucherat, E. Varon. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France: second year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine launch. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 179/36C.
11. Aujard Y., Levy C., de la Rocque F., Bingen E., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Cohen R., Pediatricians and Microbiologists Working group on bacterial meningitis. Pediatric bacterial meningitis in France : a two-year multicenter prospective survey. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 182/36C.
12. Nourry L., Goupil F., Philippo M., Marmonier A., Coignard B., Varon E., Piron Y., Girard S., Rivereau P., Lebas F.X. Epidémie nosocomiale à pneumocoque 23F résistant à la lévofloxacine. 8^{ème} congrès de Pneumologie de Langue Française, Nice, 2004.
13. Cohen R., Levy C., de la Rocque F., Fritzell B., Cottard M., Tetelboum R., Reinert P., Boucherat M., Varon E. French national survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among infants and toddlers suffering from acute otitis media in the third year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 86/19.

14. Aujard Y., de la Rocque F., Levy C., Bingen E., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Boucherat M., Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. Primitive bacterial meningitis in the newborn. A prospective study. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 202/46.
15. Bingen E., Levy C., de la Rocque F., Aujard Y., Varon E., Boucherat M., Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. Three-year multicenter pediatric surveillance of pneumococcal meningitis in France. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 203/46.
16. Vergnaud M., Cattier B., Bourdon S., Brun M., Chanal C., Chardon H., Chomar M., Croisé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Gravet A., Grignon B., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ploy M.C., Roussel-Delvallez. M, Thoreux P., Varon E., Vernet-Garnier V., Weber M., InVS. Antibiotic resistance and serogroup analysis of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolated in adults in France in 2001 and 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 303/68.
17. Demachy MC., Faibis F., Varon E. and the group of microbiologists of ORP Ile-de-France Est. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the Ile-de-France area in France between 2001 and 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 374/80.
18. Roussel-Delvallez. M, Vernet-Garnier V., Bourdon S., Brun M., Cattier B., Chanal C., Chardon H., Chomar M., Croisé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Fosse T., Gravet A., Grignon B., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ploy M.C., Prere MF., Thoreux P., Vergnaud M., Weber M., Varon E., Gutmann L. Coignard B. Evolution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in 2003 from french children. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 376/80.
19. Croizé J., Recule C., Champelovier D., Bland S., Clergeau P., Delmas P., Fasquelle D., Gauduchon V., Giraud M., Mandjee A., Marthelet P., Sartre J., Tous J., Thoreux J., Varon E., Verger-Hirtz P., Vray I. Evolution of the antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in French Arc Alpin – Val de Rhône region in 2001 and 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 380/81.
20. Varon E., Dugeon H., Grondin S., Gutmann L., the Multicenter Group. In vitro activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and detection of fluoroquinolone-reduced susceptibility strains in France during 2003: third year of survey. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 382-/81.
21. Varon E., Péan Y., Gauzit R., Robert J., Lalaude O. In vitro susceptibility of Ertapenem (Invanz®) on community-acquired Gram positive cocci isolated from respiratory, abdominal and peritoneal specimen collected in 46 clinical bacteriology laboratories in France during 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 418/81.
22. Varon E., Dugeon H., Marchal E., Gutmann L., et le groupe d'étude multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en 2004 en France : 4^{ème} année de surveillance. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2005. Abstract 349/63P.
23. Varon E., Dugeon H., Grondin S., Gutmann L., et le groupe d'étude multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine sur *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en 2005 en France : 5^{ème} année de surveillance. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 400/67.
24. Bingen E., Levy C., Varon E., de la Rocque F., Lecuyer A., Aujard Y., Cohen R, et le groupe des pédiatres et microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Méningites à

- pneumocoque : impact du vaccin heptavalent conjugué en pédiatrie en 2005 - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 198/47.
25. Cohen R., Levy C., Bonnet E., Koskas M., Migault P., Fritzell B., Lecuyer A., Simon S., Varon E. Portage rhino-pharyngé chez des enfants ayant une otite moyenne aiguë : 2537 prélèvements en 4 ans. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 271/52.
 26. Roussel-Delvallez M., Chardon H., Baraduc R., Bourdon S., Brun M., Chabanon G., Croizé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Fosse T., Gravet A., Grignon B., Hadou T., Lanotte P., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ros A., Thoreux P.H., Vergnaud M., Vernet-Garnier V., Gutmann L., Varon E., Lepoutre A., Ploy M.C. Diminution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en France en 2005 : résultats des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 386/67.
 27. Demachy M.C., Faibis F., Varon E., le groupe des microbiologistes de l'ORP Ile de France-Est. Evolution de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en Ile-de-France entre 2001 et 2005. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 389/67.
 28. Croizé J., Recule C., Champelovier D., Bland S., Clergeau P., Delmas P., Fasquelle D., Gauduchon V., Giraud M., Mandjee A., Marthelet P., Sartre J., Tous J., Verger-Hirtz P., Vray I., Thoreux P.H., Varon E. Diminution de la résistance aux bêta-lactamines de *Streptococcus pneumoniae* observée depuis trois années (2001-2003-2005) dans la majorité des 13 centres de l'Observatoire Régional du Pneumocoque Arc Alpin-Val de Rhône. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 391/67.
 29. Laurans G., Hamdad F., Albertini M.T., Biendo M., Bouquigny M., Brocard A., Canarelli B., Darchis J.P., Demange M., Duminy M., Lureau P., Heurté J., Lemaître P., Rousseau F., Sueur A., Thellier J.P., Thomas D., Varon E., Eb F. Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* de l'adulte et de l'enfant et des pus d'otite (enfant) : dix ans d'Observatoire du Pneumocoque en Picardie. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 399/67.
 30. Hamdad F., Canarelli B., Rousseau F., Thomas D., Biendo M., Eb F., Varon E., Laurans G. Les méningites à pneumocoque au CHU d'Amiens de 1990 à 2005. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 424/71.
 31. Cohen R, Levy C, Bonnet E, de La Rocque F, Fritzell B, Donikian-Pujol I, Corrad F, Varon E. Impact du vaccin anti-pneumococcique conjugué sur le portage rhino-pharyngé d'enfants sains ou ayant une otite moyenne aiguë. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 163/33 o.
 32. Varon E., Levy C, Bonnet E, Koskas M, Migault P, Fritzell B, Lecuyer A, Simon S., Cohen R, Groupe des pédiatres ACTIV et AFPA. Résultats de la surveillance en France du portage rhino-pharyngé du pneumocoque chez des nourrissons ayant une otite moyenne aiguë : 2001 à 2006. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 164/33o.
 33. Levy C, Bingen E, de La Rocque F, Varon E., Alonso JM, Dabernat H, Aujard Y, Cohen R, GPIP, Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Méningites bactériennes de l'enfant : données de l'Observatoire national de 2001 à 2007. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 251/56 p.
 34. Bingen E, Levy C, Varon E., Lecuyer A, Aujard Y, Cohen R, GPIP, Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Impact du vaccin anti-pneumococcique heptavalent conjugué (PCV7) sur les méningites à pneumocoque : données de l'Observatoire national des méningites bactériennes. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 252/56 p.

Communications internationales

1. Varon E., Gutmann L. Mechanisms and spread of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. 17th European Meeting on Bacterial Transformation & 5th European Meeting on the Molecular Biology of the Pneumococcus, Kaiserslautern, 2000.

2. Varon E., Houssaye S., Gutmann L. Topoisomerase mutations associated with *in vitro* selection of resistance to moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, 2002. Abstract O-315.
3. Houssaye S., Gutmann L., Varon E. Activity of BMS284-756 against *Streptococcus pneumoniae* and viridans group streptococci. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002. Abstract E-63.
4. Varon E., Levy C., Ovetchkine P., Bingen E., de La Rocque F., Boucherat M., Langue J., Cottard M., Tetelboum R., Cohen R. Survey of nasopharyngeal (NP) carriage of *Streptococcus pneumoniae* (Sp) among young children with acute otitis media (AOM) in France: first year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (7-VPnC) launch. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002. Abstract G-838.
5. Aujard Y., de La Rocque F., Levy C., Bingen E., Boucherat M., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Reinert P., Cohen R. First year of prospective surveillance network of childhood bacterial meningitis in France. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002. Abstract G-1462.
6. Varon E., Drugeon H.B., Grondin S., Gutmann L. and the Multicenter Group. *In vitro* activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and detection of fluoroquinolone-reduced susceptibility strains in France during 2002. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract C2-108.
7. Bryskier A.J., Drugeon H.B., Juvin M., Varon E., Couturier C. Bacteriostatic and bactericidal activity of Wck1152a (a new fluoroquinolone) against fluoroquinolone resistant *Streptococcus pneumoniae*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract F-441.
8. Cohen R, de La Rocque F., Levy C., Fritzell B., Cottard M., Tetelboum R., Reinert P., Boucherat M., Varon E. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France: second year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine launch. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract G-892.
9. Aujard Y., Levy C., de La Rocque F., Bingen E., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. Pediatric bacterial meningitis in France: a two-year multicenter prospective survey. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract G-1559.
10. Varon E., Bourdon S., Brun M., Cattier B., Chanal C., Chardon H., Chomar M., Croisé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Fosse T., Grignon B., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ploy M.C., Roussel –Delvallez. M, Thoreux P., Trevoux A., Vergnaud M., Vernet-Garnier V., Weber M., InVS and Gutmann L. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* (Spn) Isolated from Meningitis during 2001-2002 in France. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, 2004. Abstract C2-8336.
11. Cohen R., Levy C., de La Rocque F., Bonnet E., Fritzell B., Tetelboum R., Boucherat M., Varon E. Comparison of *S. pneumoniae* (sp) carriage and penicillin resistance between vaccinated and non-vaccinated young children with acute otitis media (AOM). 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Alice Springs, 2006.
12. Cohen R., Levy C., de La Rocque F., Bonnet E., Fritzell B., Tetelboum R., Boucherat M., Varon E. Does 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) influence *Staphylococcus aureus* (SA) nasopharyngeal (NP) carriage in 6- to 24-month-old children with acute otitis media (AOM)? 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Alice Springs, 2006.
13. Varon E., Groupe des ORP, InVS, Gutmann L. Decreasing rate of drug resistant invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* between 2001 and 2004 in France. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006. Abstract C2-0426.
14. Cohen R., Levy C., de La Rocque F., Bonnet E., Fritzell B., Tetelboum R., Boucherat M., Simon S., Varon E. Does booster dose of 7-valent pneumococcal conjugated vaccine influence *Staphylococcus aureus* and *S. pneumoniae* nasopharyngeal carriage in young children with acute

- otitis media? 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006. Abstract G-614.
15. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D and EPIBAC microbiologists. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease incidence in children in France. 25th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Porto, 2007.
 16. Bingen E, Levy C, Varon E, Aujard Y, Lecuyer A, Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working group on BM. Pneumococcal meningitis in children vaccinated by the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. 25th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Porto, 2007.
 17. Grohs P, Varon E, Podglajen I, Poyart C, Trieu-Cuot P, and Gutmann L. Discrepancy between tetracycline susceptibility and presence of the *tetM* gene in *Streptococcus pneumoniae*. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2007. Abstract D901.
 18. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lecuyer A, Fritzell B, Donikian-Pujol I, Corrad F, Varon E. Comparative effect of pneumococcal conjugate vaccine on carriage of healthy children and children with acute otitis media. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2007. Abstract G1002.

Conférences sur invitation

1. Varon E. Maurice Rapin Colloquium, « How to evaluate and predict the ecological impact of antibiotics » : *In vitro* studies. Les Baux de Provence, 2000.
2. Varon E. Colloque de la Société Française de Microbiologie, « Résistance et virulence des cocci à gram positif » : Acquisition interspécifique de la résistance aux bêta-lactamines et fluoroquinolones par *S. pneumoniae*. Institut Pasteur, Paris, 2000.
3. Varon E. Journées du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, « Infections graves à pneumocoques : facteurs de pathogénicité », Paris, 2001.
4. Varon E. Epidémiologie de la résistance des pneumocoques. 2^{ème} journée Maurice Rapin, Paris, 2001.
5. Varon E. Epidémiologie de la résistance aux bêta-lactamines et aux macrolides des pneumocoques. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2001.
6. Varon E. Colloque « Un germe et sa pathologie : le pneumocoque » Résistance aux antibiotiques : le modèle β -lactamine est-il transposable aux fluoroquinolones ? Paris, 2002.
7. Varon E, Bédos J.P. 1^{ère} Université d'Infectiologie Bayer. Atelier « Pneumonies à pneumocoque et déficit immunitaire de l'adulte », Munich, 2003.
8. H. Chardon, E. Varon. Pneumocoques et fluoroquinolones : tests in vitro et conséquences. Session de la Société Française de Microbiologie. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 134/26D.
9. Varon E. Epidémiologie et mécanismes de résistance du pneumocoque aux antibiotiques. 8^{ème} congrès de Pneumologie de Langue Française, Nice, 2004.
10. Varon E. Résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes respiratoires : le pneumocoque. 6^{èmes} journées de la Société Française de Microbiologie, Bordeaux, 2004.
11. Varon E. Colloque de la Société Française de Microbiologie « L'antibiogramme au XXI^{ème} siècle : quinolones et bactéries à Gram positif ». Institut Pasteur, Paris, 2004.
12. Varon E. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent : Résistance des agents infectieux impliqués dans les infections des voies respiratoires basses en France : état actuel, prospective. 15^{ème} Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Institut Pasteur, Paris (2006).
13. Varon E. « Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques ». 7^{èmes} journées de la Société Française de Microbiologie, Nantes (2007).

14. Varon E. « Epidémiologie des pneumocoques à l'ère de la vaccination : nouvelles tendances »
8^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, Dijon (2007).
15. Varon E. Infections à pneumocoque : où, quand et comment rechercher l'antigène. XXXVI^{ème}
Colloque National des Biologistes des Hôpitaux, Dijon (2007).

Annexe A

Protocole d'étude du CNRP pour chaque souche de l'échantillon dans le cadre de l'étude épidémiologique

Sérotypage

Un ensemble de sérums et de « factor sérums », fournis par le Statens Serum Institut de Copenhague, permet de déterminer les 90 sérotypes ou sérogroupe connus. Chaque souche est testée successivement avec les différents antisérums :

- Factor sérum (n = 60) : permettant de déterminer le sérotype dans un sérogroupe donné.
- Serum poolés “ A ” à “ I ” et “ P ” à “ T ”: chacun des 14 pools d'antisérum se compose d'un mélange de 7 à 11 anticorps. L'ensemble des 14 pools couvre les 90 sérogroupe et sérotypes connus.
- Factor sérum (n = 60) : permettant de déterminer le sérotype dans un sérogroupe donné.
- “ Omni-sérum ” : antisérum contenant un mélange d'anticorps de lapins dirigés contre tous les antigènes capsulaires pneumococciques connus.
- Les souches ne réagissant ni avec le sérum “ Omni-sérum ”, ni avec aucun des 14 pools d'antisérums sont déclarées “ non typables ”.

Etude de la sensibilité aux antibiotiques

- **Antibiogramme** : optochine, oxacilline (1µg), chloramphénicol, tétracycline, érythromycine, lincomycine, pristinamycine, télithromycine, cotrimoxazole, vancomycine, rifampicine, fosfomycine, kanamycine, gentamicine, péfloxacin, norfloxacin, ciprofloxacine, sparfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine.
- **Détermination des concentrations moyennes inhibitrices (CMI)** par la méthode de dilution en gélose, selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie : Pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, péfloxacin, norfloxacin, ciprofloxacine, sparfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine.

Annexe B

*Protocole de détection des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones chez *S. pneumoniae* par la méthode de l'antibiogramme*

Antibiogramme par diffusion en gélose

- A partir d'une culture fraîche (18 heures), préparer un inoculum de 0,5 Mc Farland en eau physiologique stérile (15 à 20 colonies, selon la taille).
- Ensemencer une boîte ronde de MH + 5% de sang de cheval (ou de mouton) à l'écouvillon (ou par inondation : dans ce cas, diluer l'inoculum au 1/10 ; 15 à 20 minutes de séchage sont nécessaires).

NB. Compte tenu des variations des diamètres d'inhibition observées pour les souches cliniques (cf. tableau II), il est important de veiller à utiliser un inoculum standardisé.

Incuber 18 heures à 37°C sous 5% de CO₂

Antibiotiques à tester

Déposer sur MHS un disque (Biorad®) de :

- Norfloxacine (détection des mutants de ParC ou ParE et d'efflux)
- Péfloxacine (détection des mutants de ParC ou ParE)
- Ciprofloxacine et sparfloxacine (détection des mutants de GyrA)
- Lévofloxacine (détection des mutants ParC+GyrA)

Souches de référence (fournies par le CNRP)

A utiliser comme contrôles de qualité internes (CQI) (Cf caractéristiques Tableau I).

Tableau I - Caractéristiques des souches de référence (CQI)
(Transformants de R6, Varon *et al.*, AAC, 1999 ;43 ;302-306)

Souche	Mutation(s)		CMI µg/ml (diamètre mm)			
	ParC ^a	GyrA ^b	PEF	CIP	SPX	NOR
R6-WT	-	-	8 (16)	1 (25)	0,25 (26)	4 (18)
Ref ParC	Ser79Tyr	-	64 (6)	4 (19)	0,5 (24)	64 (6)
Ref GyrA	-	Ser81Phe	8 (16)	2 (21)	1 (18)	4 (17)
Ref ParC+GyrA	Ser79Tyr	Glu85Lys	128 (6)	32 (6)	32 (6)	64 (6)
Ref Efflux	-	-	8 (16)	8 (16)	0.25 (26)	16 (9)

^a Position d'après Pan *et al.* J. Bacteriol., 1996 ; 178 : 4060-4069

^b Position d'après Balas *et al.* J. Bacteriol., 1998 ; 180 : 2854-2861

Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II).**Tableau II - Phénotypes de résistance aux fluoroquinolones (FQ) chez *S. pneumoniae*.**

Mécanisme de résistance	Valeurs interprétatives* ¹			
	NOR	LVX	PEF	SPX /CIP [°]
	R <8 mm	R* <17 mm	R <8 mm	- [°]
ParC (ou ParE)	R	S	R	SPX>CIP
Efflux	R	S	S	SPX>CIP
GyrA	S	S	S	SPX<CIP
ParC (ou ParE) + GyrA	R	I or R	R	- ^{°°}

¹Varon *et al.* Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(2):572-9

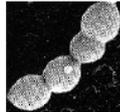
*L'antibiogramme minimum et les mécanismes de résistances qu'il permet de détecter sont indiqués en caractères bleus

[°] La comparaison des diamètres permet d'orienter vers le phénotype GyrA lorsque le diamètre de la sparfloxacine est inférieur à celui de la ciprofloxacine

^{°°} Sans intérêt pour ce phénotype.

Annexe C

Fiche clinique et bactériologique 2007



CNRP

(A joindre pour toute souche de pneumocoque adressée au CNRP)

Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir)

Réf Souche :
Date de réception : .. / .. / 2007
Date de réponse : .. / .. / 2007
Sérotype :

Souche envoyée dans le cadre d'un protocole

- non oui Si oui, lequel :
- Observatoires Régionaux du Pneumocoque
 Observatoire Méningites Pédiatriques

Nom (3 premières lettres) : _ _ _
Prénom (3 premières lettres) : _ _ _
Date de naissance : .. / .. / ..

Sexe : M F

Service :

Hospitalisation Consultation

SITE D'ISOLEMENT

- LCR
 Hémo-culture
 Liquide pleural
 Prélèvement distal protégé, brosse
 Expectoration, asp. bronchique
 Oreille moyenne
 Sinus
 Conjonctive
 Autre (préciser) :

LABORATOIRE EXPEDITEUR :
(cachet)

Responsable de l'envoi :
Date de l'envoi : .. / .. / ..

Votre référence :

Date du prélèvement : .. / .. / ..

DIAGNOSTIC

- Méningite
 Pneumopathie
 Pleuro-Pneumopathie
 Otite Moyenne Aiguë
 Sinusite
 Syndrome Hémolytique et Urémique
 Autre (préciser) :

TERRAIN

- HIV Drépanocytose
 Splénectomie

VACCINATION : oui non ?

- Polysaccharidique (23 valences)
 Conjugué (7 valences)
Date : - 1^{ère} injection : .. / .. / ..
 - 2^{ème} injection : .. / .. / ..
 - 3^{ème} injection : .. / .. / ..
 - Rappel : .. / .. / ..

Notion de CAS GROUPÉS

- non oui

BACTÉRIOLOGIE

Sérotype ou séro-groupe (si déjà déterminé) :, Non effectué
CMI (Méthode : E-Test®, Dilution en gélose, Autre :)
- Pénicilline G = µg/ml - Céfoxitaxime = µg/ml
- Amoxicilline = µg/ml - Ceftriaxone = µg/ml

Cette souche présente-t-elle une particularité ? (identification, sensibilité...) :

- non
 oui (précisez) :

Joindre une copie de l'antibiogramme, SVP

Centre National de Référence des Pneumocoques

Lab. de Microbiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15
Tél : 01 56 09 39 67 Fax : 01 56 09 24 46

Annexe D

Données transmises en 2006 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque

IDENTIFIANT

Nom de l'hôpital ou du laboratoire :

N° de dossier du centre d'origine :

N° de souche ORP:

Date de naissance : . . . / . . . /

Sexe : M F

Date du prélèvement : . . . / . . . / 2006

Hospitalisation :

Consultation :

Données recueillies auprès des correspondants :

Test d'identification des souches de S. pneumoniae :

- Optochine (Diamètre)

Sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme) :

- Oxacilline 5 µg (Diamètre)
- Erythromycine (Sensible, Intermédiaire, Résistant)
- Cotrimoxazole (SIR)
- Pristinamycine (SIR)

SITE D'ISOLEMENT

LCR

Hémoculture

Pus d'oreille

Prélèvement respiratoire

Liquide pleural

- Rifampicine(SIR)
- Norfloxacin (SIR)

Table des illustrations

Figures

Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).	15
Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2006.....	16
Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> en 2001-2002, en 2003-2004, 2005, et en 2006.....	20
Figure 4 – Distribution des sérotypes des 856 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémoculture et de LCR en 2006, quelque soit l'âge	21
Figure 5 - Distribution des sérotypes de 523 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte	21
Figure 6 – Distribution des sérotypes de 333 souches isolées d'hémoculture et de LCR chez l'enfant	22
Figure 7 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® dans les bactériémies de l'enfant entre 2001 et 2006 en fonction du groupe d'âge	22
Figure 8 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® dans les méningites entre 2001 et 2006 en fonction du groupe d'âge	23
Figure 9 - Distribution des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 et en 2006-2007 quelque soit leur statut vaccinal.....	24
Figure 10 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2006 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime	26
Figure 11 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1411 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2006.....	27
Figure 12 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime de 1411 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2006.....	28
Figure 13 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement	30
Figure 14 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement	31
Figure 15 – Sensibilité à la lévofloxacine et à la moxifloxacine de 1403 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2006.....	34
Figure 16 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés en 2006.....	35
Figure 17 - Sensibilité à l' érythromycine des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés en 2006.....	36
Figure 18 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés chez l'adulte	37
Figure 19 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés chez l'enfant	37
Figure 20 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2005.	39

Figure 21 – Origine du signalement des 321 cas de méningite à <i>S. pneumoniae</i> au CNRP en 2006.	40
Figure 22 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2006.	40
Figure 23 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=321) en fonction de l'âge.	41
Figure 24 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans....	41
Figure 25 – Evolution de l'incidence des méningites à sérotype vaccinal ou non vaccinal selon le groupe d'âge. .	41
Figure 26 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, en 2003-2004, 2005, et en 2006	42
Figure 27 – Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2006.....	42
Figure 28 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2006.....	43
Figure 29 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2006.....	43
Figure 30 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'adulte entre 2001 et 2006.....	43
Figure 31 – Distribution des souches isolées de méningites en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	44
Figure 32 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites.	45
Figure 33 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites.	45
Figure 34 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites entre 2004 et 2006.	46
Figure 35 – Sensibilité aux fluoroquinolones des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites.....	46
Figure 36 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant.....	47
Figure 37 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant.....	47
Figure 38 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant.	48
Figure 39 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte.....	48
Figure 40 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte.	49
Figure 41 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte.....	49
Figure 42 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.	50
Figure 43 - Evolution de l'incidence des bactériémies à sérotype vaccinal ou non vaccinal selon le groupe d'âge.....	50
Figure 44 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, en 2003-2004, 2005 et en 2006.....	51
Figure 45 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2006	51

Figure 46- Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2006.....	52
Figure 47 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2006.....	52
Figure 48 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte en 2001-2002, en 2003, 2005, et en 2006	52
Figure 49 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2006 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	53
Figure 50 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l' amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies	53
Figure 51 – Sensibilité aux fluoroquinolones des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies	54
Figure 52 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	54
Figure 53 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	55
Figure 54 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	55
Figure 55 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	56
Figure 56 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	56
Figure 57 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	57
Figure 58 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	57
Figure 59 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l' amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de prélèvements respiratoires	58
Figure 60 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline en France d'après les données du CNRP.	61
Figure 61 - Evolution de la résistance aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant de 2001 à 2006.	61
Figure 62 - Evolution de la résistance aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2006.	62
Figure 63 - Souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe.	64

Tableaux

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques de <i>S. pneumoniae</i> en 2006.....	5
Tableau 2 – Fréquence des sérotypes prédominants dans les infections invasives en 2006.	6
Tableau 3 –Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2006	6
Tableau 4 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant	7
Tableau 5 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte	7
Tableau 6 – Evolution de la couverture sérotypique (%) du vaccin conjugué 7-valent, 10-valent, 13-valent et du vaccin polysaccharidique 23-valent en fonction de l'âge dans les infections invasives entre 2001 et 2006.	8

Tableau 7 - Sérotypes isolés d'infections invasives chez l'enfant en 2006 selon le groupe d'âge.....	8
Tableau 8 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2006.....	14
Tableau 9 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2006.	16
Tableau 10 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2006.....	17
Tableau 11 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2006 effectivement adressées et étudiées au CNRP	18
Tableau 12 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de <i>S. pneumoniae</i> (isolée de méningite) dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2006.....	19
Tableau 13 – Couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent et du vaccin 23 valent pour les souches « invasives » chez l'enfant	23
Tableau 14 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2006.	25
Tableau 15 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines.....	26
Tableau 16 - Description de souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines isolées de méningites	28
Tableau 17 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2006.	28
Tableau 18 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte en 2006.	29
Tableau 19 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs.	32
Tableau 20 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2006.	33
Tableau 21 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2006.	33
Tableau 22 – Evolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2005	38
Tableau 23 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> responsables de méningites entre 2001 et 2006.	44
Tableau 24 – Sensibilité aux bêta-lactamines , à l' érythromycine et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de bactériémies , de méningites et d' infections respiratoires	59
Tableau 25 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.....	60
Tableau 26 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique du Prevenar® pour les souches invasives entre 2001 et 2006 selon la zone géographique.....	62