

• 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 2009

Epidémiologie 2008

Emmanuelle VARON
Claire JANOIR
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 :* Régine BARADUC, Michel BRUN, Gérard CHABANON, Hubert CHARDON, Jacques CROIZE, Marie-Claude DEMACHY, Pierre-Yves DONNIO, Philippe DUPONT, Thierry FOSSE, Alain GRAVET, Bernadette GRIGNON, Tahar HADOU, Farida HAMDAD, Marie-Laure JOLY-GUILLOU, Marie KEMPF, Jean Louis KOECK, Philippe LANOTTE, Geneviève LAURANS, Simon LE HELLO, Jeanne MAUGEIN, Sylvain MERMOND, André PECHINOT, Marie-Cécile PLOY, Josette RAYMOND, Alain ROS, Micheline ROUSSEL-DELVALLEZ, Christine SEGONDS, Michel VERGNAUD, Véronique VERNET-GARNIER.
- ✓ *Les laboratoires Glaxo-SmithKline :* Ammar ZERRAR, Telma LERY.

Les correspondants qui nous ont adressé des souches invasives :

C. CHAMOUX, P. DABI, V. DEROUIN, HP. DOERMANN, JL. GAILLARD, L. MOUGIN-JOUBERT, S. NEROME, B. PANGON, M. PEREZ, M. SANSOT, G. VORLET.

L'Institut de Veille Sanitaire et particulièrement :

Bruno COIGNARD, Jean-Claude DESENCLOS, Frédérique DORLEANS, Agnès LEPOUTRE, Daniel LEVY-BRUHL, Sylvie MAUGAT, Delphine RAHIB.

ACTIV et particulièrement :

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

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

Gaëlle BONNET, Flavie BOYER, Sophie GRONDIN, Laura HENRY, et Sylvie SIMON.

Sommaire

L'essentiel de l'épidémiologie en 2008.....	5
Organigramme du CNRP en 2009.....	10
Activité.....	11
<i>Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2009.....</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>11</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>11</i>
<i>Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux.....</i>	<i>12</i>
<i>Formation.....</i>	<i>12</i>
Contribution à la surveillance épidémiologique.....	14
<i>Composition du réseau de surveillance.....</i>	<i>14</i>
<i>Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2008.....</i>	<i>17</i>
<i>Surveillance de la distribution des sérotypes.....</i>	<i>19</i>
<i>Caractéristiques du nouveau sérotype 6C.....</i>	<i>22</i>
<i>Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture « sérotypique ».....</i>	<i>23</i>
<i>Evaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant.....</i>	<i>25</i>
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques.....</i>	<i>26</i>
<i>Résistance globale aux antibiotiques.....</i>	<i>26</i>
<i>Résistance aux bêta-lactamines.....</i>	<i>26</i>
<i>Résistance aux macrolides et apparentés.....</i>	<i>31</i>
<i>Autres marqueurs de résistance.....</i>	<i>31</i>
<i>Résistances associées et multi-résistance.....</i>	<i>32</i>
<i>Résistance aux fluoroquinolones.....</i>	<i>33</i>

Résistance aux antibiotiques et sérotypes	35
<i>Surveillance des infections à S. pneumoniae</i>	38
Méningites à <i>S. pneumoniae</i>	38
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i>	47
Données épidémiologiques de France ultra-marine - ORP de Nouvelle Calédonie	54
Résistance aux antibiotiques dans les infections invasives en 2008.....	56
Evolution de 2001 à 2008 de la résistance à la pénicilline des souches invasives selon la zone géographique.....	57
<i>Participation à des réseaux de surveillance</i>	59
Réseaux nationaux.....	59
Réseaux internationaux.....	59
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques</i>	59
Alerte	61
Conseil	61
Perspectives	62
Publications et communications réalisées en 2009 dans le cadre des missions du CNRP	64
<i>Publications nationales</i>	64
<i>Publications internationales</i>	64
<i>Communications nationales</i>	65
<i>Communications internationales</i>	65
<i>Conférences sur invitation</i>	65
Annexe A	66
Annexe B	67
Annexe C	69
Annexe D	70
Table des illustrations	71
<i>Figures</i>	71
<i>Tableaux</i>	73

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 2008

La proportion de souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines continue de diminuer et atteint 32% en 2008 (Figure 1). Cependant, on observe chez l'adulte et chez l'enfant une légère augmentation de la proportion de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime (Figure 2, Figure 3). Par comparaison, la résistance à l'érythromycine continue de diminuer en particulier chez l'adulte. Chez l'enfant, l'augmentation de la proportion de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline ou au céfotaxime s'explique par l'émergence de sérotypes de remplacement, en particulier le sérotype 19A qui représente à lui seul 25% des infections invasives (29% chez les enfants de moins de 2 ans) et 65% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (65% aussi chez les enfants de moins de 2 ans). Chez l'adulte, l'augmentation de la proportion des souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline ou au céfotaxime semble en rapport avec une augmentation de la CMI modale des souches de sérotype 19A ; cette tendance devra toutefois être confirmée.

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

- Chez l'enfant de moins de 2 ans, l'effet direct du vaccin heptavalent se traduit par :
 - une diminution régulière et marquée des sérotypes vaccinaux : de 66% en 2001 à 11% en 2008
 - l'émergence de sérotypes de remplacement, et particulièrement :
 - le sérotype 19A, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, qui représente désormais 28% des méningites et 30% des bactériémies
 - le sérotype 7F, sensible aux antibiotiques
- Chez l'enfant de 2 à 15 ans, alors que les infections invasives liées au sérotype 1, sensible aux antibiotiques, ont diminué, les infections liées au sérotype 19A ont progressé de façon importante, ainsi que dans une moindre mesure celles liées au sérotype 7F.
- Chez l'adulte, l'effet indirect de la vaccination est perceptible en 2008, avec une distribution des sérotypes nettement modifiée : les 7 sérotypes vaccinaux couverts par le vaccin conjugué ont diminué et ne représentent plus que 21% des souches invasives. Ceci s'accompagne du maintien des sérotypes 1, 3 et 6A ainsi que de l'augmentation des sérotypes 7F et 19A (Figure 6 à Figure 8 ; Tableau 2 et Tableau 3.)

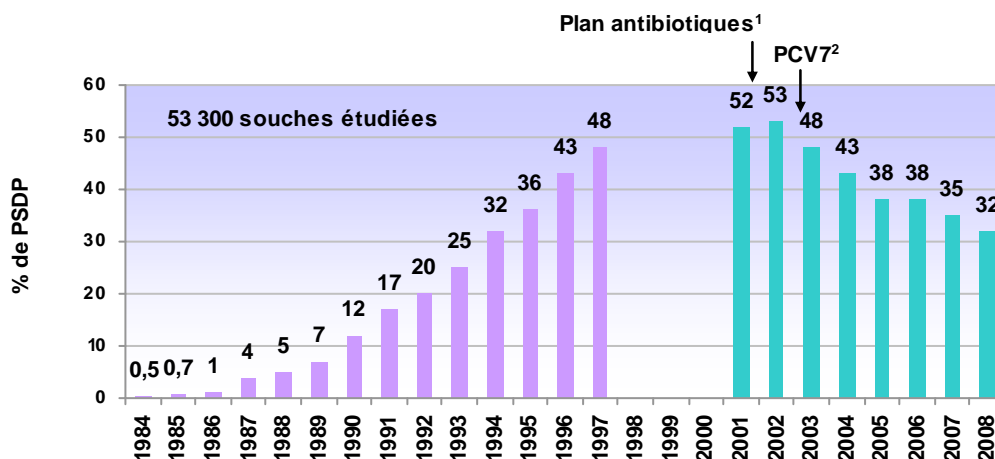


Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2007 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent Prevenar® (PCV7).

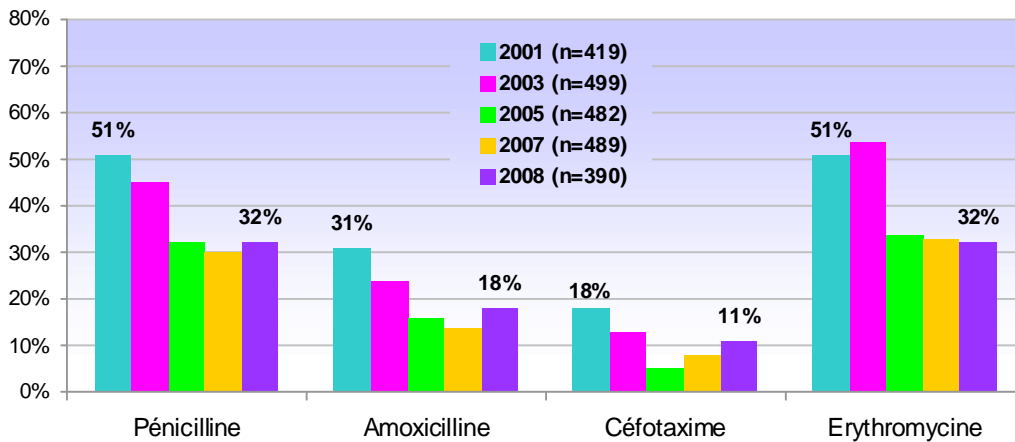


Figure 2 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant de 2001 à 2008.

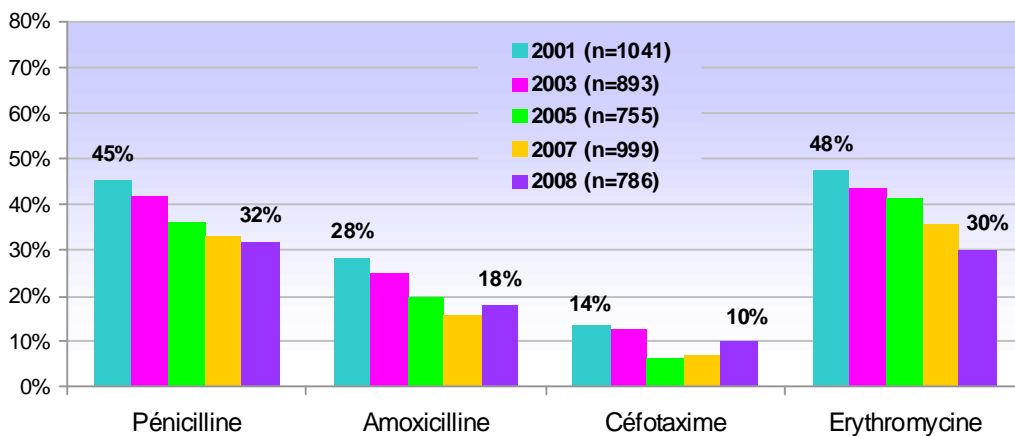


Figure 3 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2008.

- Entre 2000-2001 et 2006-2007, la consommation d'antibiotiques a baissé en France de 26,5% et chez les enfants de moins de cinq ans, le recul est de 30% (Sabuncu *et al.*, Plos Medecine, 2009).
- La couverture vaccinale du vaccin conjugué heptavalent s'améliore :
 - Depuis 2006, le vaccin conjugué heptavalent, 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 a atteint 75% en 2008, alors qu'elle était estimée à 44 % en 2006, et à 56 % en 2007. Cependant seuls 60% des enfants âgés de 16 à 24 mois ayant reçu une primo vaccination complète ont reçu une dose de rappel en 2008 (versus 44% en 2006 et 54% en 2007) (Gaudelus *et al.* Médecine et Enfance, 2009).

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la **résistance aux antibiotiques** de *S. pneumoniae* en 2008

% I+R	Bactériémies (n=796)		Méningites (n=380)	
	Enfant (≤15 ans) (n=254)	Adulte (n=542)	Enfant (≤15 ans) (n=136)	Adulte (n=244)
Pénicilline	30,3	33,2	35,3	28,7
Amoxicilline	17,3	20,1	18,4	14,3
Céfotaxime	9,4	11,3	13,2	5,7
Ceftriaxone	2,0	2,0	5,1	1,6
Vancomycine	0	0	0	0
Rifampicine	0	0,2	0	0,4
Erythromycine	31,5	32,3	33,1	25,0
Cotrimoxazole	18,9	21,2	15,4	13,1
Fluoroquinolones*	0	1,9	0	1,3

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

Tableau 2 – Fréquence (%) des **principaux sérotypes** (≥ 2%) dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2008

Sérotipe	Bactériémies (n=796)		Méningites (n=380)		Total (n=1176)
	Enfant (≤15 ans) (n=254)	Adulte (n=542)	Enfant (≤15 ans) (n=136)	Adulte (n=244)	
19A**	25,6	15,3	22,8	7,0	16,7
7F**	14,2	13,1	14,0	9,0	12,6
1**	23,6	8,7	2,2	1,6	9,7
3**	3,9	10,3	2,9	8,6	7,7
14*	2,4	5,7	1,5	2,5	3,8
24F	2,0	2,2	8,8	4,1	3,3
22F**	0,8	2,4	2,9	7,8	3,2
9V*	1,2	5,2	0,7	2,5	3,2
19F*	2,8	1,8	3,7	4,9	2,9
6A	1,2	3,7	0	3,7	2,7
18C*	1,6	1,5	7,4	2,9	2,5
23F*	0,8	3,0	1,5	2,9	2,3
9N**	1,2	2,8	0,7	2,9	2,2
11A**	2,0	2,4	0,7	2,9	2,2
4*	0	3,3	0	2,0	2,0

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

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

Tableau 3 –Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2008.

Sérotype	Bactériémies (n=257)		Méningites (n=118)		Total (n=375)
	Enfant (≤15 ans) (n=77)	Adulte (n=180)	Enfant (≤15 ans) (n=48)	Adulte (n=70)	
19A**	68,8	38,9	58,3	21,4	44,3
14*	6,5	16,7	4,2	8,6	11,5
9V*	2,6	12,2	2,1	5,7	7,7
19F*	7,8	4,4	10,4	14,3	7,7
15A	2,6	3,9	10,4	8,6	5,3
6A	2,6	4,4	-	11,4	4,8
23F*	1,3	5,0	4,2	4,3	4,0
35B	1,3	2,8	4,2	5,7	3,2
24F	1,3	3,3	4,2	4,3	3,2
15B**	1,3	2,8	-	1,4	1,9
6B*	2,6	1,7	-	1,4	1,6
9A	1,3	1,7	-	-	1,1
17F**	-	0,6	2,1	1,4	0,8
15C	-	-	-	2,9	0,5
12F**	-	-	-	1,4	0,3
18C*	-	-	-	1,4	0,3
22F**	-	-	-	1,4	0,3
23B	-	-	-	1,4	0,3
33F**	-	-	-	1,4	0,3
23A	-	0,6	-	-	0,3
NT	-	0,6	-	1,4	0,5

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

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

Pour la 1^{ère} fois en 2008, de rares souches de sérotypes habituellement tout à fait sensibles aux bêta-lactamines (en violet dans le Tableau 3) ont présenté une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Ceci pourrait résulter de la double pression de sélection vaccinale et antibiotique, cette dernière étant en rapport avec une consommation d'antibiotiques qui reste forte dans notre pays, malgré une réelle baisse enregistrée entre 2001 et 2007 (Sabuncu *et al.*, Plos Medecine, 2009).

Tableau 4 – Evolution de la couverture sérotypique (%) du vaccin conjugué 7-valent (PCV7), des futurs vaccins conjugués 10-valent (PCV10) et 13-valent (PCV13) et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2008.

Sérotypes vaccinaux (%)	Vaccin*	Enfants			Adultes
		0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	≥ 16 ans
2001	PCV7	66,1	62,9%	33,3%	48,4
	PCV10	71,3	73,3%	67,9%	56,6
	PCV13	89,1	88,6%	83,3%	75,4
	Pn-23v	93,0	89,5%	90,5%	88,9
2003	PCV7	64,3	56,1%	33,6%	48,4
	PCV10	69,5	75,7%	77,9%	57,0
	PCV13	89,6	93,5%	85,8%	76,7
	Pn-23v	92,6	96,3%	92,0%	91,4
2005	PCV7	44,3	47,7	28,6	40,5
	PCV10	59,3	75,0%	70,7%	50,8
	PCV13	83,3	88,3%	82,7%	71,8
	Pn-23v	90,5	94,5%	94,0%	87,1
2007	PCV7	16,4	16,4	18,9	27,4
	PCV10	35,8	52,1	72,1	43,5
	PCV13	73,3	73,3	79,3	67,6
	Pn-23v	82,8	84,3	85,6	82,5
2008	PCV7	10,7	9,4	16,7	20,7
	PCV10	33,7	46,7	62,8	39,2
	PCV13	67,8	77,6	75,6	65,4
	Pn-23v	80,5	84,1	83,3	80,8

*Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :

PCV7 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

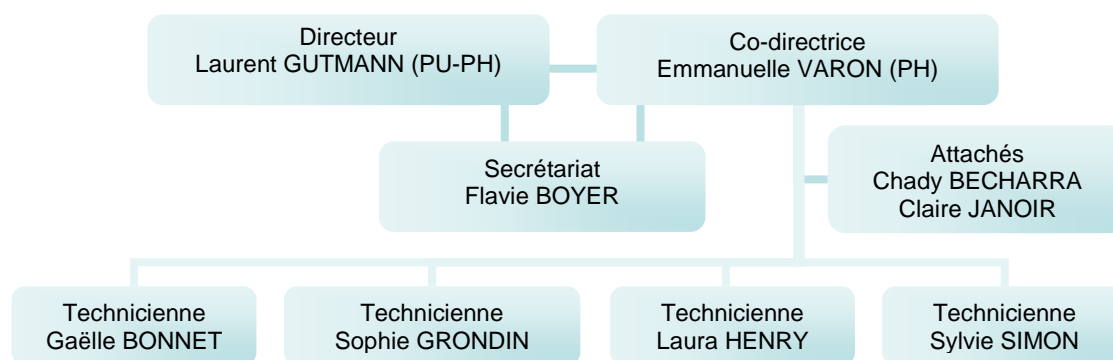
PCV10 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F

PCV13 : 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, 22F, 23F et 33F

Organigramme du CNRP en 2009



Le CNRP fonctionne avec trois techniciennes, une secrétaire et deux vacataires (3 vacations hebdomadaires) 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 2009

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.

Le sérotypage est une des principales activités du CNRP (Annexe A). En **2008, 2434 souches** ont été **sérotypées, dont 1281 souches** dans le cadre de l'étude épidémiologique du réseau de surveillance de *S. pneumoniae* (Tableau 5).

Détermination du nouveau sérotype 6C : ce nouveau sérotype décrit en 2007 ne peut être reconnu à l'aide des « factor sera » fabriqués par le Statens Serum Institute. Il s'agit d'un variant du sérotype 6A, par échange au niveau du polysaccharide capsulaire d'un résidu galactose par un résidu glucose (Park *et al.*, J Microbiol. Clin. 2007). Le changement de taille de la région codante correspondante est mise à profit pour le diagnostic (6C < 6A). Après amplification par PCR de cette région, une migration en gel d'agarose permet de distinguer 6A et 6C. Cette technique est actuellement utilisée en routine au CNRP et d'autres techniques (MALDI) sont en cours d'évaluation.

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.

Chaque année, certaines de ces souches sont transmises à la demande et à titre gracieux.

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. Depuis 2006, deux souches de référence (R6, souche sauvage et ATCC49619, souche de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines) sont 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 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).

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, Guide de l'ONERBA et rapport activité annuel de l'ONERBA.
- Enseignement :
 - Universitaire (différents DIU, M2Pro, DESC d'Infectiologie),
 - Hospitalier
 - Cours de Bactériologie Médicale de l'Institut Pasteur.
- Formation Médicale Continue : organisation et animation de la session interactive en partenariat avec la SFM, dans le cadre de la RICAI depuis 2007.
- 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 2008 est résumé dans le Tableau 5.

Tableau 5 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2008

Activité	Etude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
Recherche de <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i> et <i>Staphylococcus aureus</i> à partir de prélèvements rhino-pharyngés	Epidémiologie du portage ¹	495
Sérotypage	ORP ²	1281
	Autres correspondants	735
	Epidémiologie du portage ¹	418
	Total	2434
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)		
Pénicilline	ORP & Etudes	2150
Amoxicilline	ORP & Etudes	2150
Céfotaxime	ORP & Etudes	2150
Ceftriaxone	ORP & Etudes	2150
Cefixime	divers	145
Cefuroxime	divers	145
Cefpodoxime	divers	145
Vancomycine	ORP & Etudes	1323
Erythromycine	Epidémiologie de portage	306
Péfloxacin	ORP & Etude FQ ³	610
Norfloxacin	ORP & Etude FQ	610
Ciprofloxacine	ORP & Etude FQ	610
Sparfloxacine	ORP & Etude FQ	610
Lévofloxacine	ORP & Etude FQ	610
Moxifloxacine	ORP & Etude FQ	610
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistines, kétolide, vancomycine, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.	ORP & Etudes	1837
Biologie moléculaire		
Extraction	Détermination du sérotype 6C	92
PCR	Etude de la résistance aux antibiotiques	152
Analyse de taille des fragments		72
Séquences (Sens et antisens)		160
Typage moléculaire par MLST		
Extraction	Epidémiologie	258
PCR (7 gènes)		756
Séquences (Sens et antisens)		1512
Formation	Technique d'identification, 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 ; ³Etude FQ : épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones (FQ) parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte.

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 7) et représentatif :

- de l'ensemble du territoire : surveillance des différentes régions de France regroupées en 23 observatoires
- des différentes structures sanitaires : Centres Hospitaliers Universitaires, Centres Hospitaliers Généraux, cliniques...

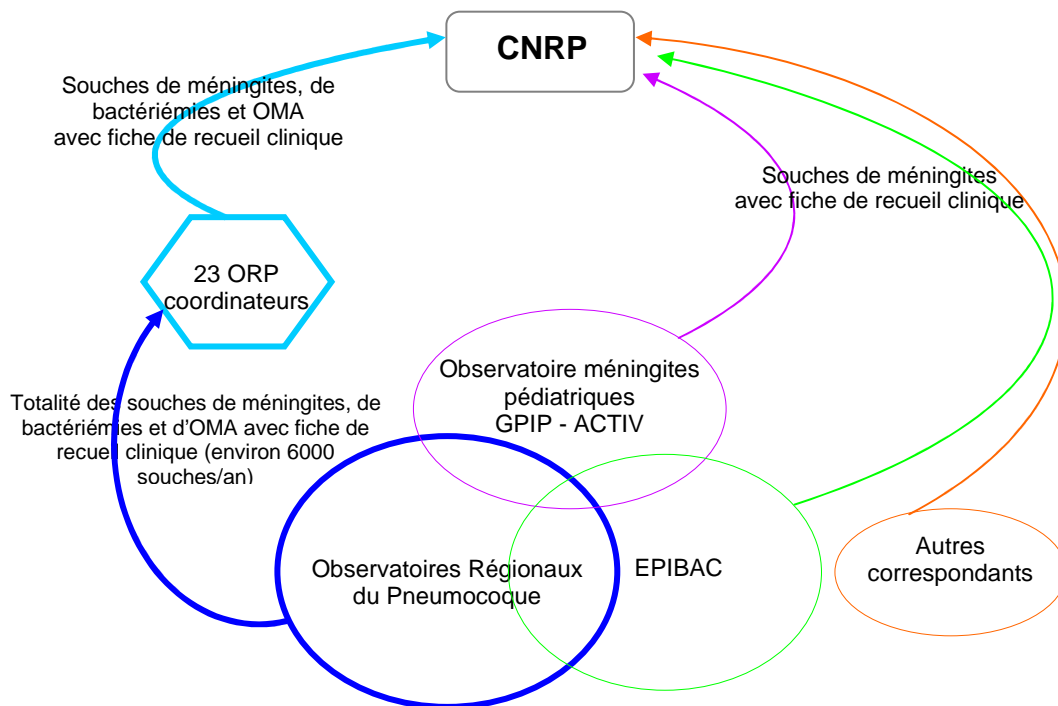


Figure 4 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Ainsi en 2008, le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* se compose de 23 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 7), auxquels participent 425 laboratoires dont :

- 320 (75%) laboratoires publics
- 105 (25%) laboratoires privés (LABM)

Ceux-ci desservent,

- 484 établissements de santé
- 3 716 336 entrées totales en médecine

soit **une couverture de 69,9%** pour 2008 (Tableau 6). La couverture des ORP par région est illustrée par la Figure 5 (chaque losange représente un ORP).

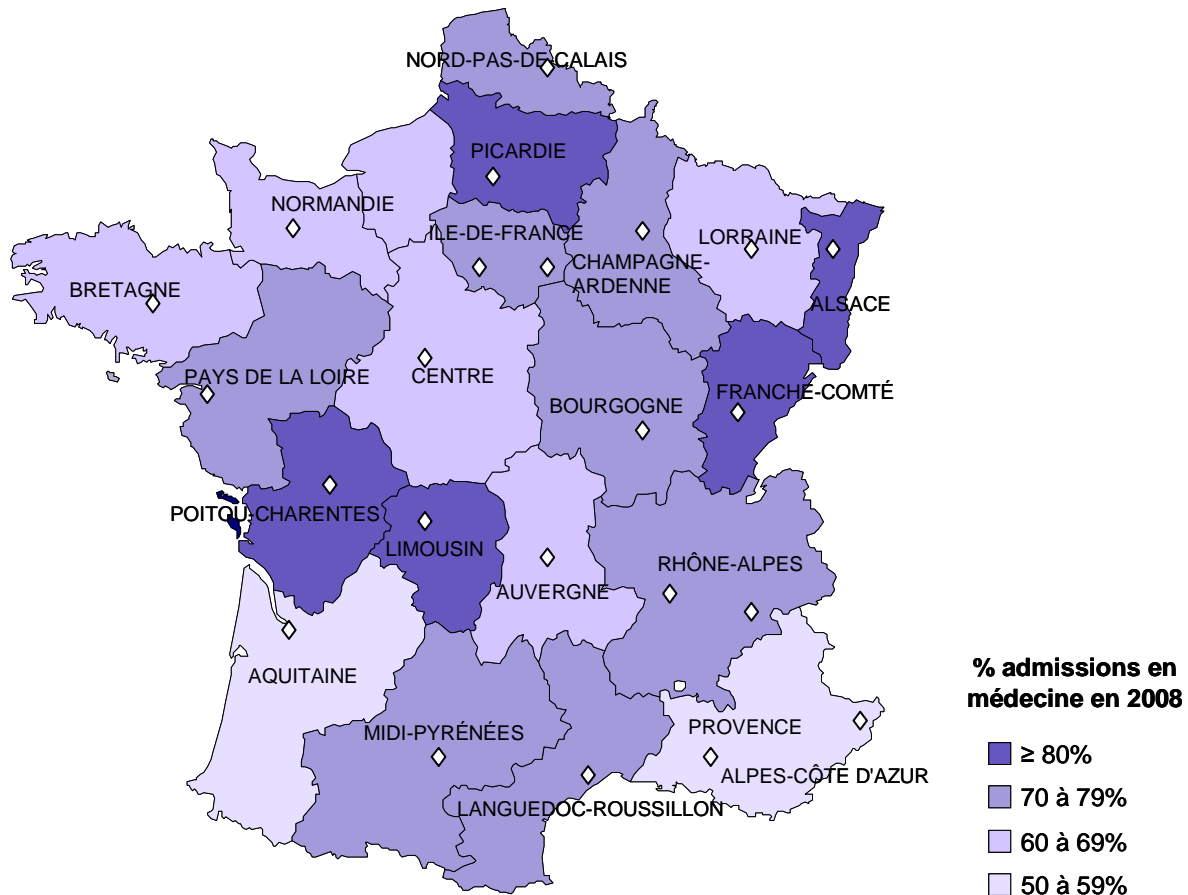


Figure 5 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2008.

Tableau 6 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2008.

		2003	2004	2005	2006	2007	2008
Laboratoires (n)	publics	299	284	290	290	306	320
	privés	104	54	116	116	124	105
Etablissements de santé couverts (n)	CHU, CHG, Cliniques,...	497	451	448	444	468	484
Admissions en médecine (n)*	Réseau ORP	2 948 867	3 054 765	2 952 727	3 036 126	4 117 827	3 716 336
	France métropolitaine	4 694 860	5 089 209	4 782 564	4 947 122	5 111 481	5 317 573
Couverture du réseau		62,8%	60,0%	61,7%	61,4%	80,6%	69,9%

*Données SAE 2008, <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 9).

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).

La couverture de ce réseau, qui prend en compte la diversité démographique (hôpitaux pédiatriques, services de longs séjours, maisons de retraite), a été améliorée par la création de l'ORP Paris – Ile de France Ouest (Coordonné par Josette RAYMOND) opérationnel depuis le 1er janvier 2007.

Tableau 7 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2008.

ORP	Coordinateur
ORP Alsace	Dr A. GRAVET
ORP Aquitaine	Dr J. MAUGEIN
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 Côte Azur	Dr T. FOSSE
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 C. SEGONDS
ORP Nord-Pas de Calais	Dr M. ROUSSEL-DELVALLEZ
ORP Normandie	Dr M. VERGNAUD
ORP Paris-Ile de France Ouest	Dr J. RAYMOND
ORP Pays de La Loire	Dr M. KEMPF
ORP Picardie	Dr F. HAMDAD
ORP Poitou-Charentes	Dr B. GRIGNON
ORP Provence	Dr H. CHARDON
ORP Rhône-Forez	Dr A. ROS
ORP Nouvelle-Calédonie	Dr S. LE HELLO

Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2008

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).

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-dessous, à l'exception des ORP Bretagne, Franche Comté, Lorraine et Rhône-Foréz qui n'en n'ont fourni qu'une partie. En dehors de ces derniers, en moyenne chaque ORP a adressé 59 souches au CNRP (médiane = 57 souches), les extrêmes allant de 29 à 106 souches.

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 2008.

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé en 2008 de :

- Toutes les souches isolées de méningites sur le territoire français, chez l'adulte et chez l'enfant (de 320 à 430 souches selon les années)
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤15 ans (de 200 à environ 350 souches selon les années)
- Un échantillon (17%) de souches isolées d'hémocultures chez l'adulte

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 8.

Pour l'année 2008, la surveillance épidémiologique a porté sur 1176 souches isolées en France métropolitaine parmi les 1197 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 8). La différence est représentée par 17 souches (1,4%), dont la sub-culture est restée négative et 4 souches isolées de liquides pleuraux qui n'ont pas été prises en compte pour l'analyse épidémiologique. L'ORP ultra-marin de Nouvelle-Calédonie nous a adressé 84 souches, parmi lesquelles 2 souches de sub-culture négative. Les données de cette surveillance sont rassemblées dans un chapitre spécifique.

Le CNRP a pris en charge l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI et/ou antibiogrammes) ainsi que la détermination complète des sérotypes.

Tableau 8 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2008 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCR		Liquides pleuraux		Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	
Alsace	35	16	7	2	-	-	60
Aquitaine	19	6	8	12	-	-	45
Arc Alpin	35	11(1)	10	7	-	-	63(1)
Auvergne	43	4	5	5	-	-	57
Bourgogne	27(6)	3	5(1)	1	-	1	37(7)
Bretagne	-	-	8	6	-	-	14
Centre	11(1)	13	16	2	-	-	42(1)
Champagne-Ardenne	34	19	7	1	-	-	61
Côte d'Azur	28	8	2	2	-	-	40
Franche-Comté	-	1	-	1	-	-	2
Ile de France-Est	13	47(1)	33	13	-	1	107(1)

ORP	Hémocultures		LCR		Liquides pleuraux		Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	
Languedoc-Roussillon	17(1)	12	10	7	-	-	46(1)
Limousin	26	6	3	1	-	-	36
Lorraine	4	1	7	-	-	-	12
Midi-Pyrénées	42	8	12	2	-	-	64
Nord-Pas de Calais	49(1)	20	23	15	-	-	107(1)
Normandie	24	7	6	4	-	-	41
Paris Ile-de-France Ouest	24	12	23	11	-	2	72
Pays de La Loire	43(2)	26(1)	16	10(1)	-	-	95(4)
Picardie	30	15	10	5	-	-	60
Poitou-Charentes	35(1)	6	7	2	-	-	50(1)
Provence	18	9	7	4	-	-	38
Rhône-Forez	2	14	5	9	-	-	30
Autre (Méningites)	-		10	8	-	-	18
France métropolitaine	559(12)	264(3)	240(1)	130(1)	0	4	1197(17)
Nouvelle-Calédonie	58(2)	23	-	3	-	-	84(2)
Total général	617(14)	287(3)	240(1)	133(1)	0	4	1281(19)

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 2008 est indiqué dans le Tableau 9.

Tableau 9 – 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 2008.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H.R., Marseille	Dr M. PEREZ	2
C.H. André Mignot, Le Chesnay	Dr B. PANGON	2
C.H.U. Hôpital Nord Laënnec, Nantes	Dr C. CHAMOIX	1
M.G.E.N. Clinique Médicale, Maisons-Laffitte	Dr V. DEROUIN	1
C.H.I., Toulon	Dr M. SANSOT	2
Hôpital Raymond Poincaré, Garches	Pr J.-L. GAILLARD	3
G.H. Eaubonne Montmorency	Dr S. NEROME	3
L.A.B.M. SELARL Bio Clinic, Villeneuve la Garenne	Dr P. DABI	1
L.A.B.M. Jorion, Paray le Monial	Dr L. MOUGIN-JOUBERT	1
L.A.B.M. Savoy – Schemitck, Albertville	Dr G. VORLET	1
L.A.B.M., Bergerac	Dr H.-P. DOERMANN	1
Total		18

Surveillance de la distribution des sérotypes

Depuis septembre 2001, le CNRP est en mesure de déterminer chacun des 91 sérotypes pneumococciques.

En 2009, 1176 souches ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2008 (France métropolitaine).

Remarque

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

- Globalement, par comparaison avec les souches isolées d'hémoculture et de LCR entre 2001-2002, 2003, 2005, 2007 et 2008 (Figure 6).
- Après stratification
 - Par année d'étude entre 2001-2002 et 2008 : enfants (≤ 15 ans) (Figure 7), adultes (> 15 ans) (Figure 8)
 - En 2008, par type de prélèvement : hémoculture et LCR
 - ✦ Globalement (Figure 9)
 - ✦ En fonction de l'âge : enfants (≤ 15 ans) (Figure 10) adultes (> 15 ans) (Figure 11).

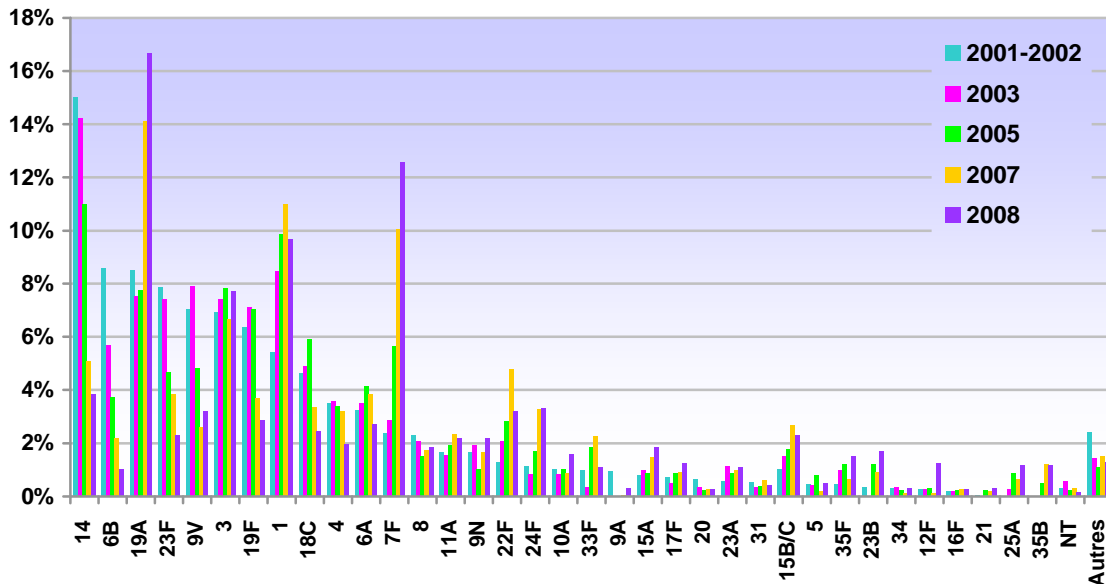


Figure 6 – Distribution **comparée** des sérotypes des souches **invasives** (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* **quelque soit l'âge** en 2001-2002 (n=2719), en 2003 (n=1390), 2005 (n=1236), 2007 (n=1489) et en 2008 (n=1176).

- Globalement (Figure 6 à Figure 8), le sérotype 19A reste prédominant dans les infections invasives, suivi des sérotypes 7F, 1 et 3. La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge. Seules 2 souches (0,2%) étaient non typables (NT) en 2008.
- Dans les hémocultures (Figure 9 à Figure 11), quatre sérotypes représentent à eux seuls 52% des souches invasives : 19A, 7F, 1 et 3, le sérotype 1 n'étant que rarement isolé de méningites (<2%).
- Dans les méningites, la diminution des sérotypes vaccinaux 14, 23F et 6B, qui représentaient chacun plus de 10% des cas en 2001 se confirme en 2008, avec moins de 3% pour chacun de ces sérotypes (Figure 9 à Figure 11). Le sérotype 19A est le sérotype prédominant. Les sérotypes 7F, 3 et 22F s'établissent désormais à la 2ème, 3ème et 4ème place.
- La distribution des sérotypes est différente selon le groupe d'âge. Le sérotype 19A prédomine désormais chez l'enfant dans les hémocultures et dans les méningites (Figure 10), et particulièrement avant 5 ans (29% vs 9% de 5 à 15 ans). Chez l'adulte, le sérotype 19A est prédominant dans les hémocultures, mais dans les méningites, les sérotypes les plus fréquents sont le 7F, le 3 et le 22F (Figure 11). Enfin, le sérotype 3 est plus fréquent chez l'adulte que chez l'enfant.

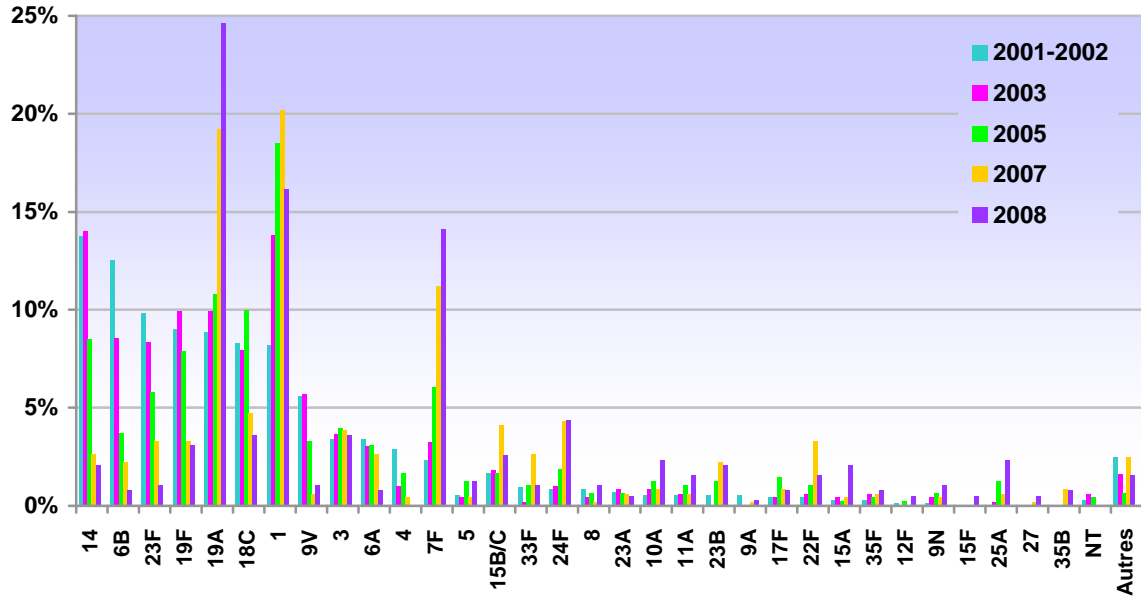


Figure 7 – Distribution **comparée** des sérotypes des souches **invasives** (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* de l'**enfant** (≤ 15 ans) en 2001-2002 (n=734), en 2003 (n=493), 2005 (n=482), 2007 (n=490) et en 2008 (n=390).

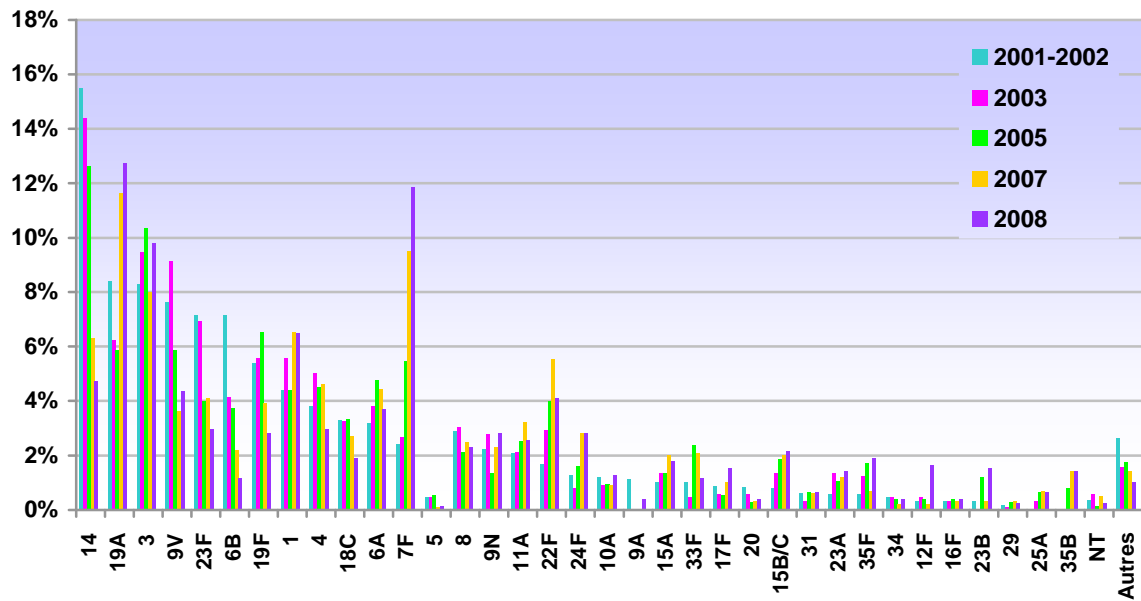


Figure 8 – Distribution **comparée** des sérotypes des souches **invasives** (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* de l'**adulte** en 2001-2002 (n=1985), en 2003 (n=897), 2005 (n=754), 2007 (n=999) et en 2008 (n=786).

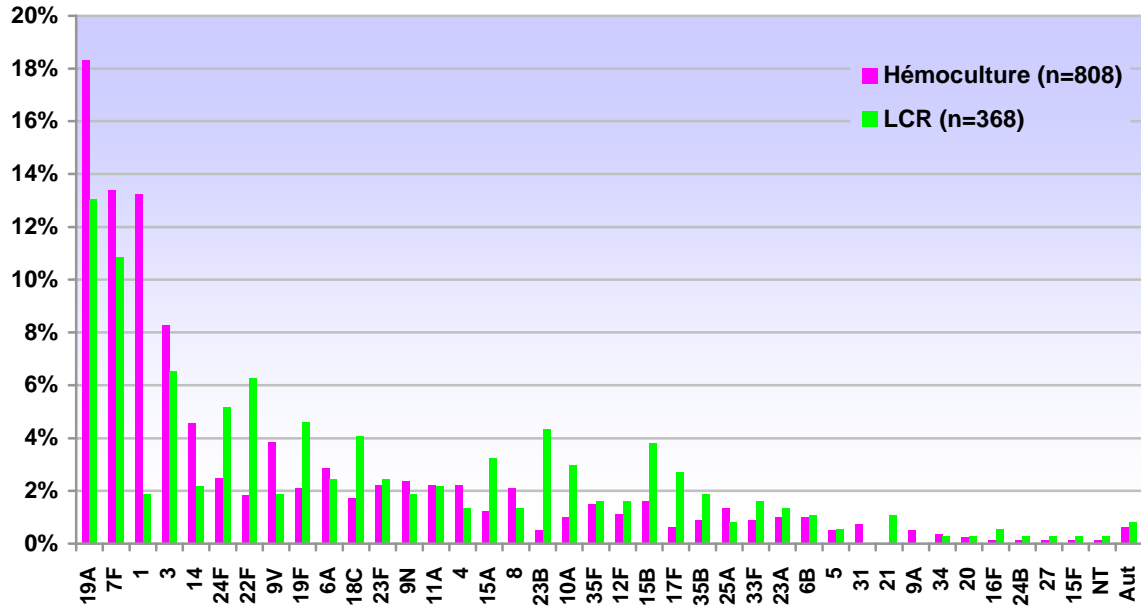


Figure 9- Distribution des sérotypes des 1176 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture ou de LCR en 2008, quelque soit l'âge.

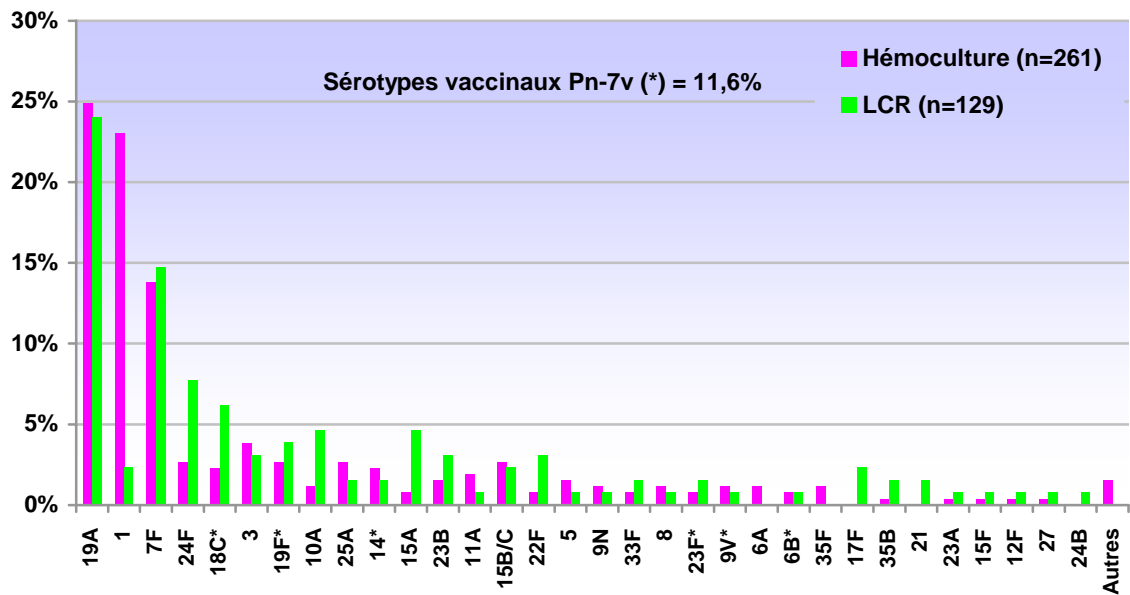


Figure 10 – Distribution des sérotypes de 390 souches isolées d'hémoculture et de LCR chez l'enfant (≤ 15 ans).

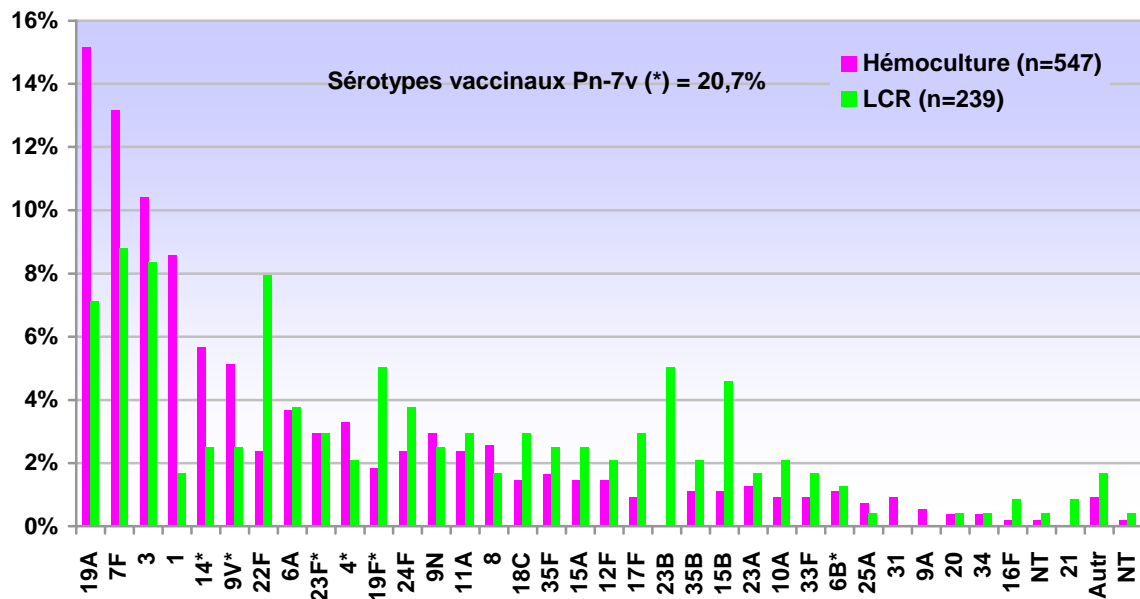


Figure 11 - Distribution des sérotypes des 786 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte (> 15 ans).

Caractéristiques du nouveau sérotype 6C

Nous avons recherché le sérotype 6C par PCR (cf. § Expertise biologique - sérotypage) pour l'ensemble des souches invasives isolées en 2007 (n=57) et en 2008 (n=32) identifiées sérotype 6A par le sérotypage conventionnel. Chez l'enfant les pneumocoques de sérotype 6C sont rares et aucune souche de ce sérotype n'a été isolée de méningite. Chez l'adulte, elles représentent 60% des souches identifiées comme 6A par le sérotypage conventionnel en 2008, et si les souches de sérotype 6A /*wcin6A* ont diminué entre 2007 et 2008, les souches de sérotype 6C (6A/*wcin6C*) se maintiennent (Figure 12). Ceci suggère une certaine immunogénicité croisée entre 6B et 6A (*wcin6A*) mais pas entre 6B et 6C.

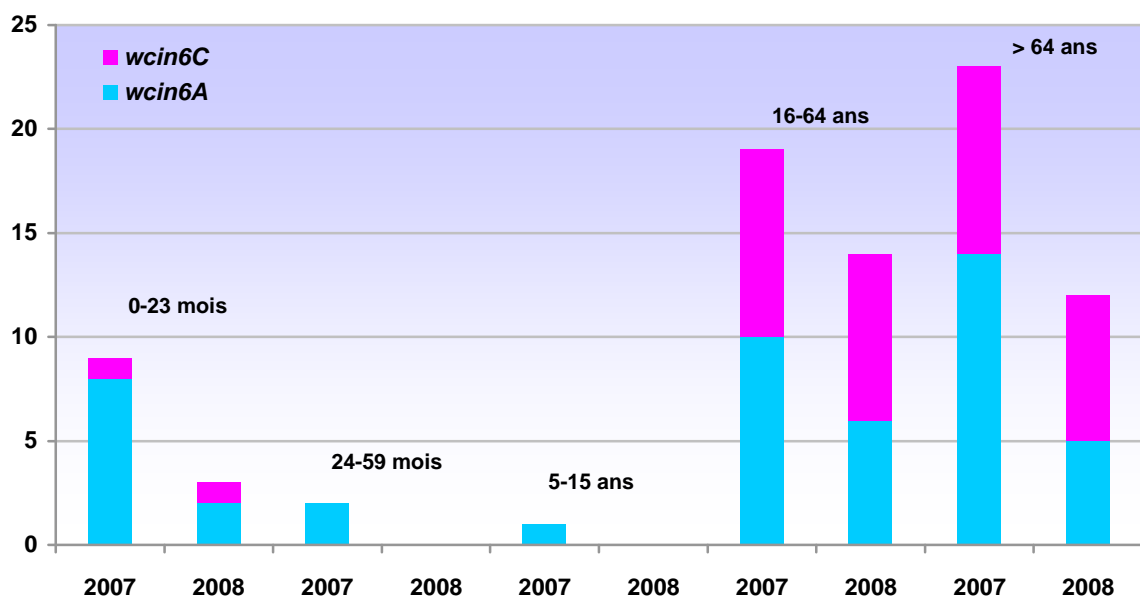


Figure 12 - Distribution du gène *wcin6A* spécifique du sérotype 6A et du gène *wcin6C* spécifique du sérotype 6C selon le groupe d'âge parmi les souches invasives de *S. pneumoniae* de sérotype 6A par sérotypage conventionnel.

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

La surveillance épidémiologique des sérotypes de portage et d'infections permet d'évaluer l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® (valences 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) introduit dans le calendrier vaccinal depuis 2003.

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, 22F, 23F et 33F) (Figure 13, Figure 14, Tableau 10).

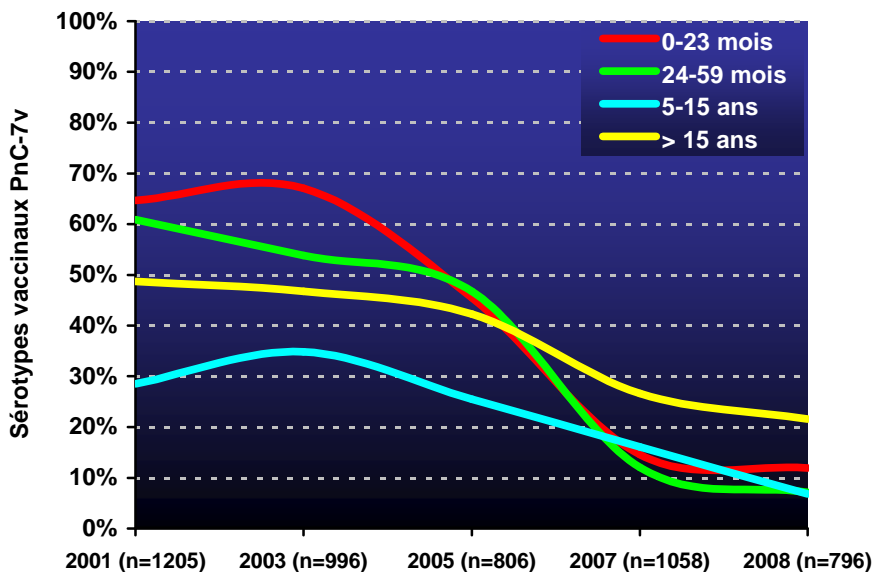


Figure 13 – Evolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent dans les **bactériémies** entre 2001 et 2008 en fonction du groupe d'âge.

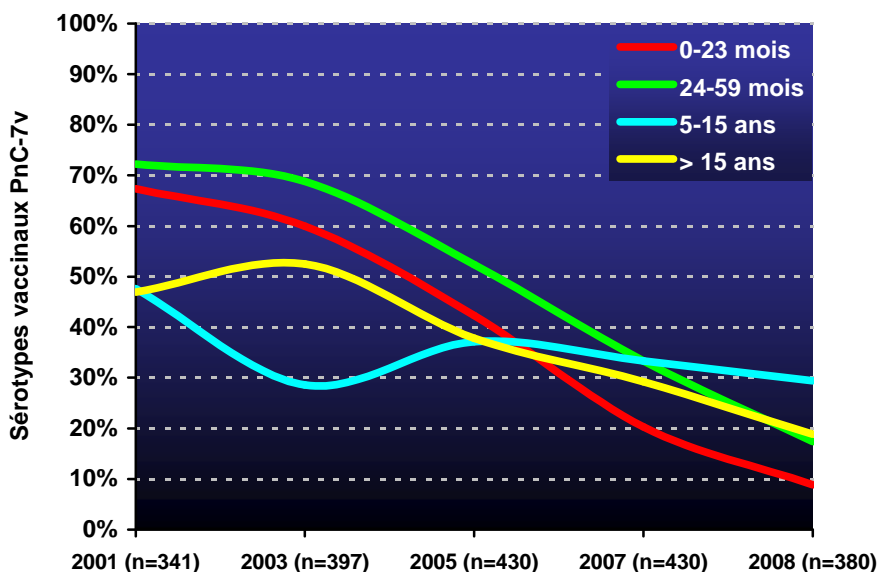


Figure 14 – Evolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent dans les **méningites** entre 2001 et 2008 en fonction du groupe d'âge.

La couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent pour les souches « invasives » n'est plus que de 9% chez les moins de 2 ans, de moins de 20% chez les 2-5 ans et les adultes, et de 30% chez les 5-15 ans. (Figure 13, Figure 14).

Tableau 10 – Couverture sérotypique du vaccin conjugué **heptavalent** (PCV7), des futurs vaccins conjugués 10 valent (PCV10) et 13 valent (PCV13), et du vaccin **23 valent** (Pn-23v) pour les souches « invasives » (hémocultures et LCR) chez l'enfant et l'adulte, en 2008.

Groupe d'âge	Couverture sérotypique									
	LCR					Hémoculture				
	n	PCV7	PCV10	PCV13	Pn-23v	n	PCV7	PCV10	PCV13	Pn-23v
0-23 mois	74	8,1%	31,1%	63,5%	79,7%	131	12,2%	35,1%	70,2%	80,9%
24-59 mois	23	17,4%	26,1%	52,2%	73,9%	84	7,1%	52,4%	84,5%	86,9%
5-15 ans	32	28,1%	40,6%	56,3%	65,6%	46	8,7%	78,3%	89,1%	95,7%
16-64 ans	145	13,8%	24,1%	48,3%	70,3%	262	18,3%	47,7%	72,1%	86,6%
>64 ans	94	27,7%	39,4%	51,1%	74,5%	285	24,2%	39,0%	72,6%	82,8%
Total	368	17,7%	31,0%	53,0%	73,1%	808	17,7%	44,8%	74,3%	84,9%

En 2008, la couverture sérotypique du vaccin polysaccharidique 23-valent est plus élevée pour les souches isolées d'hémoculture (85%) que pour celles isolées de LCR (73%) (Tableau 10).

Chez l'adulte (> 15 ans), la couverture sérotypique du vaccin 23-valent est de 72% pour les souches isolées de LCR, et de 85% pour les souches d'hémocultures, alors qu'elle est respectivement de 19% et 21% 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 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. 8% pour la période 2008-2009 dans une population dont 95% des enfants sont vaccinés. **La diminution significative des sérotypes vaccinaux s'accompagne d'une faible diminution du nombre d'enfants porteurs de pneumocoques (71% à 66%).** Parmi les sérotypes non vaccinaux qui avaient augmenté en 2006-2007 (19A, 35B, 15A/B/C et 23A/B), **seuls les sérotypes 19A, 15A et 15B/C, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, ont encore progressé en 2008-2009** (Figure 15).

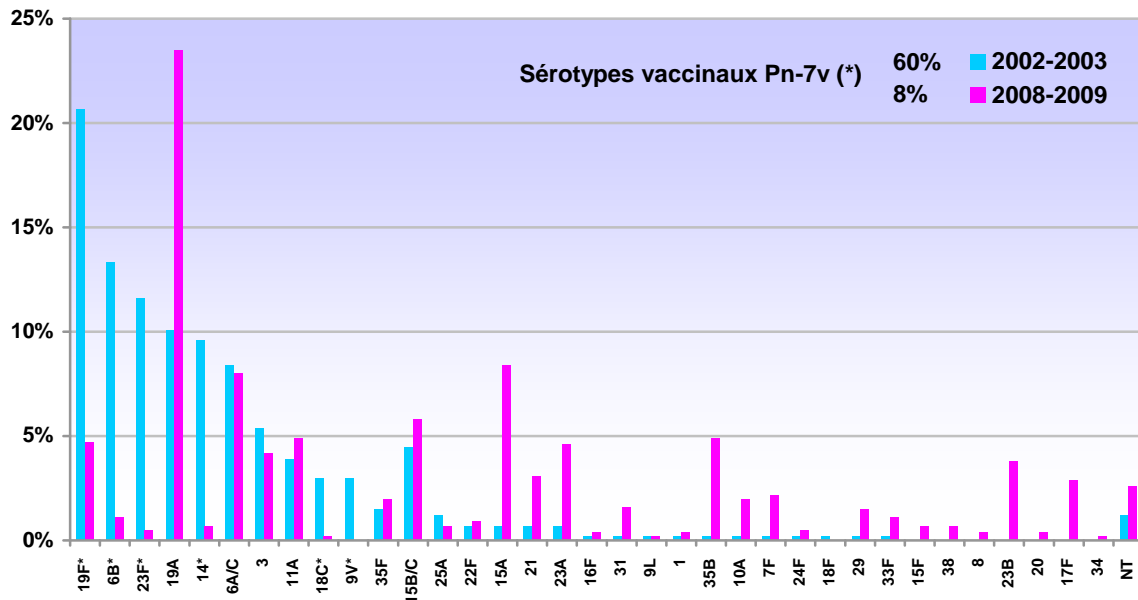


Figure 15 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du **rhino-pharynx** au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410) et en 2008-2009 (n=549) quelque soit leur statut vaccinal.

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 de la ceftriaxone. La CMI des fluoroquinolones considérées comme actives sur le pneumocoque, lévofloxacine et moxifloxacine, est déterminée pour les souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones détectées par l'antibiogramme (norfloxacine résistantes). (Résistance globale aux antibiotiques, Tableau 11)

Résistance globale aux antibiotiques

En 2008, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance pour les souches isolées d'infections sévères : méningites et bactériémies accompagnant ou non une pneumonie, et ayant conduit à une hospitalisation.

Pour l'analyse des tendances, se reporter aux chapitres spécifiques.

Tableau 11 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2008.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1176	68,1	23,8	8,1
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1176	81,9	17,5	0,6
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1176	90,0	9,8	0,2
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1176	97,7	2,3	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	1174	99,9	-	<0,1
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1174	99,9	-	<0,1
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	1176	69,3	0,4	30,3
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1176	100	-	-
Télithromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1176	99,9	<0,1	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	1176	81,6	10,0	8,4
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	1176	99,8	0,1	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	1174	96,7	1,8	1,5
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	1176	75,3	2,2	22,5
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	1176	99,7	-	0,3
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1174	82,5	<0,1	17,4
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	1176	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	1176	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2008

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats globaux

En 2008, 31,9% 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) sont en légère augmentation et représentent 8,1%. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 µg/ml) sont aussi en légère augmentation (d'environ 1,5%) et représentent désormais respectivement 18,1% et 10,0%; les souches résistantes (CMI > 2 µg/ml) restent très peu fréquentes : 0,6% pour l'amoxicilline et 0,2% 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 16).

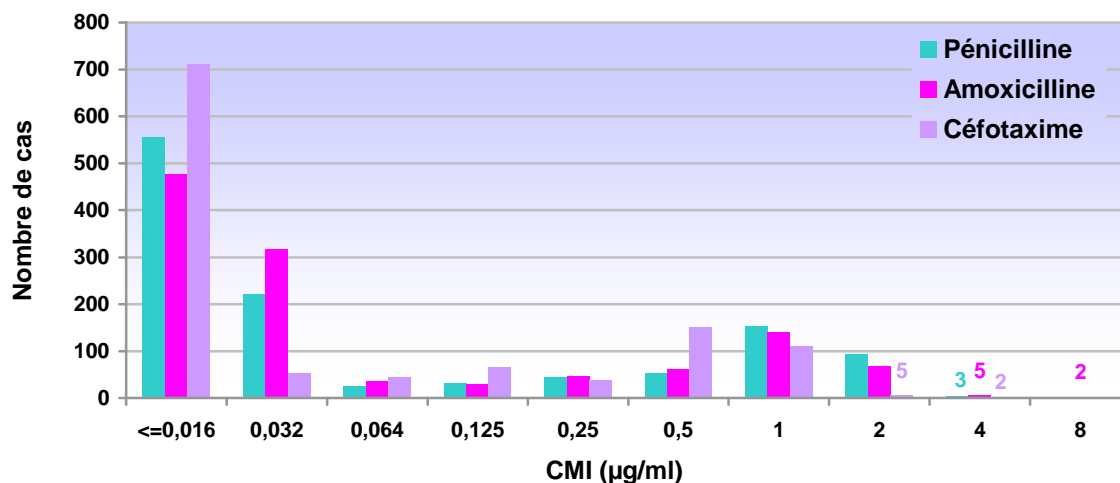


Figure 16 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2008 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1176).

Les CMI les plus élevées atteignent 4 µg/ml pour la pénicilline et le céfotaxime et 8 µg/ml pour l'amoxicilline. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 12.

Tableau 12 – 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*	CRO*	
1	1 mois	19F	LCR	Rhône-Forez	2	4	1	0,5	E-Co
2	4 mois	19F	Hémoculture	Aquitaine	4	4	0,5	0,5	E
3	3 ans	19A	LCR	Provence	4	2	1	1	E-T-Co
4	36 ans	19A	Hémoculture	Normandie	4	2	1	1	E-T-K
5	46 ans	23F	LCR	Midi-Pyrénées	2	2	4	2	E-Ch-T-K-Co-Fq
6	53 ans	9V	Hémoculture	Ile-de-France Est	2	8	1	0,5	Co
7	56 ans	15A	LCR	Centre	2	4	1	0,5	E-T
8	57 ans	9V	Hémoculture	Arc Alpin	2	8	1	1	Co
9	60 ans	9V	Hémoculture	Aquitaine	2	2	2	0,5	-
10	68 ans	19A	Hémoculture	Languedoc-Roussillon	2	2	4	2	E-T
11	69 ans	6B	Hémoculture	Midi-Pyrénées	2	2	2	1	E-T-K
12	78 ans	14	LCR	Midi-Pyrénées	2	2	2	1	E-T
13	88 ans	19F	LCR	Midi-Pyrénées	2	4	0,5	0,5	E-K-Co
14	91 ans	6B	Hémoculture	Limousin	2	4	1	0,5	E-K-Co
15	95 ans	14	Hémoculture	Picardie	2	2	2	1	E-K

*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; E, érythromycine ; Ch, chloramphénicol ; Co, cotrimoxazole ; K, kanamycine ; T, tétracycline ; Fq, fluoroquinolones, résistance de type ParC/E.

En 2008, les souches pour lesquelles la CMI d'amoxicilline dépasse la CMI de pénicilline représentent 8% des souches (bulles rouges au-dessus de la droite dans la Figure 17). Ce phénomène, qui s'observe quelque soit la sensibilité aux bêta-lactamines n'a pas progressé depuis 2006 (6,6% en 2001, 14% en 2006 et 11% en 2007).

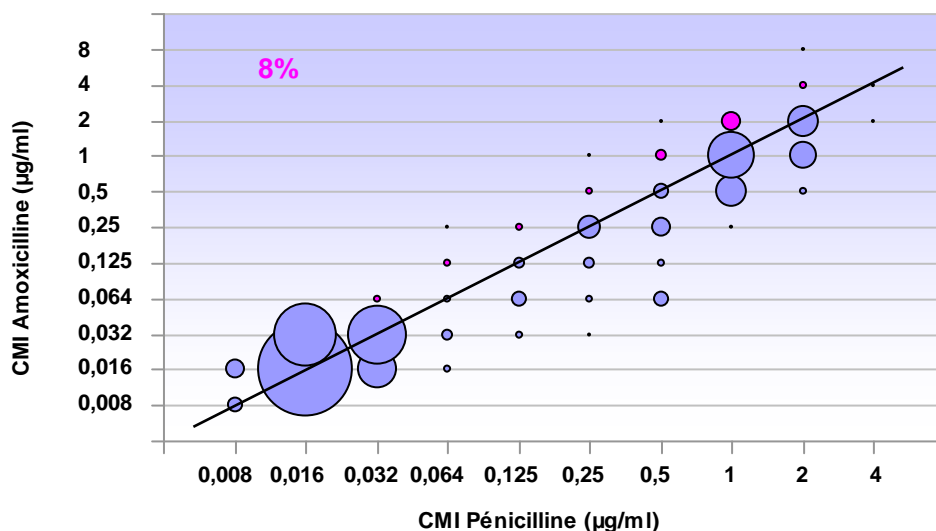


Figure 17 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1176 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2008.

Les caractéristiques des rares souches isolées de méningite plus résistantes aux céphalosporines injectables de 3ème génération qu'aux pénicillines sont décrites dans le Tableau 13.

Tableau 13 - Description des souches plus résistantes au céfotaxime (CMI > 0,016 µg/ml) qu'aux pénicillines isolées de méningites (n=10).

n	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)				Résistance(s) Associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	CRO*	
1	6 mois	24F	LCR	Provence	0,016	0,008	0,25	0,064	-
2	9 mois	7F	LCR	Nord - Pas de Calais	0,032	0,016	0,064	0,016	E-T
3	13 ans	21	LCR	Ile-de-France Est	0,016	0,008	0,125	0,064	-
4	31 ans	3	LCR	Pays de la Loire	0,064	0,064	0,25	0,125	-
5	47 ans	15A	LCR	Paris - Ile-de-France Ouest	0,125	0,032	0,125	0,064	E-T
6	54 ans	22F	LCR	Lorraine	0,032	0,032	0,25	0,125	-
7	58 ans	15C	LCR	Normandie	0,016	0,008	0,125	0,032	E
8	59 ans	35F	LCR	Centre	0,064	0,032	0,125	0,032	-
9	67 ans	11A	LCR	Champagne - Ardennes	0,032	0,032	0,125	0,064	-
10	85 ans	18C	LCR	Alsace	0,032	0,032	0,125	0,064	T-Co

*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; Te, tétracycline ; E, érythromycine ; Co, cotrimoxazole ; K, kanamycine ; Fq, fluoroquinolones, résistance de type ParC/E.

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, 17,7% pour l'amoxicilline, et 10,8% pour le céfotaxime en 2008 (Tableau 14).

Tableau 14 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2008.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	390	67,9	23,6	8,5
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	390	82,3	17,2	0,5
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	390	89,2	10,8	-
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	390	96,9	3,1	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	388	100	-	-
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	388	100	-	-
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	390	67,9	0,8	31,3
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	390	75,4	8,7	15,9
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	390	100	-	-
Télithromycine	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	390	100	-	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	390	82,3	11,0	6,7
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	390	100	-	-
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	388	97,7	1,8	0,5
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	390	71,5	2,3	26,2
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	390	99,7	-	0,3
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	388	80,4	-	19,6

* Selon le CA-SFM 2008

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

	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
		µg/ml				
Méningites (n=136)	Pénicilline	0,032	2	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	1	0,016	0,5	1
Bactériémies (n=254)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	1
Total (n=390)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	1	0,016	0,5	1

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

C. Chez l'adulte

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) est de 31,8% pour la pénicilline (en légère diminution par rapport à 2007), 18,3% pour l'amoxicilline, et 9,5% pour le céfotaxime (Tableau 16).

Tableau 16 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2008.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	786	68,2	23,9	7,9
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	786	81,7	17,7	0,6
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	786	90,5	9,3	0,2
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	786	98,1	1,9	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	786	99,9	-	0,1
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	786	99,9	-	0,1
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	786	70,0	0,2	29,8
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	786	74,0	5,9	20,1
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	786	100	-	-
Télithromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	786	99,9	0,1	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	786	81,3	9,4	9,3
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	786	99,8	0,1	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	786	96,2	1,8	2,0
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	786	77,2	2,2	20,6
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	786	99,7	-	0,3
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	786	83,6	0,1	16,3

* Selon le CA-SFM 2008

Tableau 17 - 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=244)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	4
Bactériémies (n=542)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	1	0,016	0,5	4
Total (n=786)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	8
	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.

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2008, le taux de résistance (I+R) des pneumocoques aux macrolides a encore diminué et s'est établi à 30,7% (32,1% chez l'enfant, et 30,0% chez l'adulte) (Figure 2 et Figure 3).

Il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type MLS_B (qui touche l'ensemble des **Macrolides Lincosamides et Streptogramine B**), mais la résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) concerne 5% des souches résistantes à l'érythromycine en 2008 (6% chez l'enfant et 4% chez l'adulte).

La résistance aux macrolides est la résistance la plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 85,0% sont résistantes aux macrolides (86,4% chez l'enfant, 84,3% chez l'adulte).

Aucune souche résistante à la pristinamycine n'a été isolée en 2008.

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1176 souches, dont 30,7% étaient résistantes à l'érythromycine. En 2008, une seule souche présente une sensibilité intermédiaire à la télithromycine (Tableau 11 et Tableau 16). Cette souche est résistante aux macrolides avec un phénotype MLS_B.

Autres marqueurs de résistance

La Figure 18 (Enfants) et la Figure 19 (Adultes) 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. 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 reste très faible en 2008 (deux souches soit 0,2%).

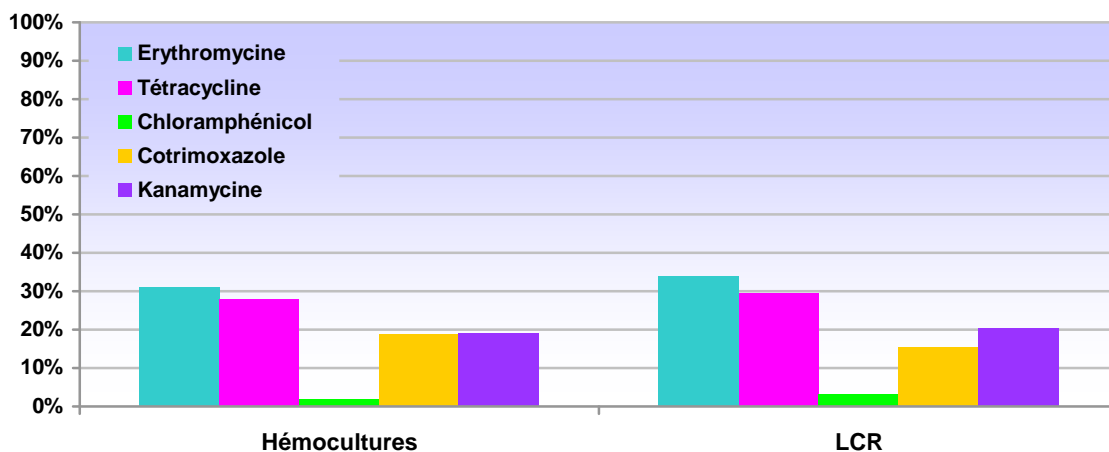


Figure 18 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement.

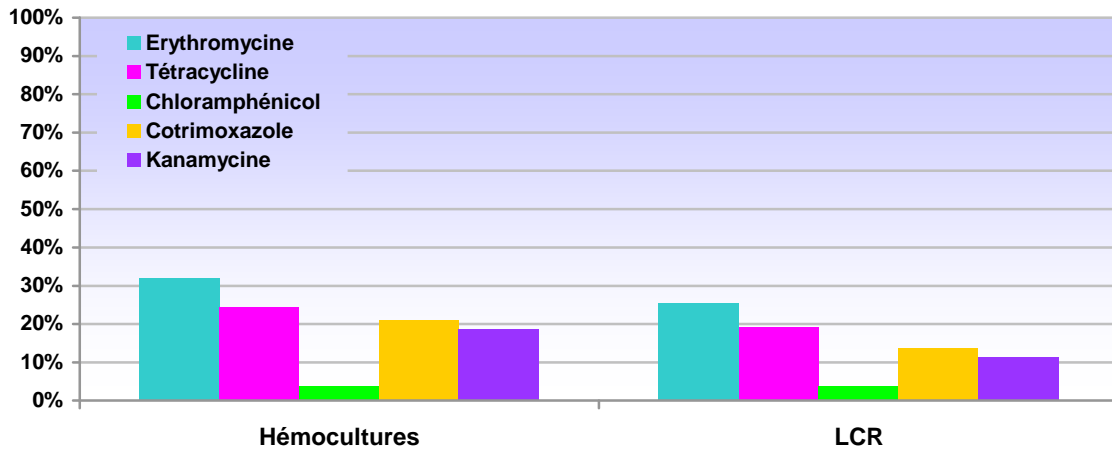


Figure 19 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement.

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 18. Sur les 1174 souches pour lesquelles l'ensemble des 6 marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) a été étudié, 696 soit 59% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant **un ou deux marqueurs de résistance** représentent un peu moins de 14% (n=161) 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 au cotrimoxazole (phénotype PCo, n=18), les deux autres phénotypes fréquents associant à la résistance à l'érythromycine, la résistance à la tétracycline (n=16) ou à la pénicilline (n=10).

La **multi-résistance**, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 27% (n=317) de l'ensemble des souches étudiées et 66% des souches non sauvages (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (94%, n=297) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides ; ce taux est stable depuis 2003.

Tableau 18 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1174 souches étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype°	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
1	P	10	28	38	35B , 6A, 23F, 15B
	Co	5	16	21	18C, 34, 6A
	E	6	14	20	33F , 15C
	Ch	4	7	11	24F, 7F
	Te	4	2	6	-
	K	-	-	-	-
2	PCo	2	16	18	14, 9V, 19A
	ET	5	11	16	7F, 6A
	PE	3	7	10	14, 24F
	EK	1	5	6	-
	PK	-	-	-	-
	Divers PénéS	6	9	15	-
Total <3 marqueurs de résistance		46	115	161	
3	PET	20	38	58	19F , 19A
	PEK	7	24	31	14
	PECo	2	5	7	-
	PCoT	5	4	9	19A
	EKT	3	1	4	-
	Divers	-	2	2	-
4	PETK	24	27	51	19A
	PETCo	10	25	35	19A , 9V
	PEKCo	4	11	15	14
	PECoCh	-	1	1	-
	ECoTK	-	4	4	6B
	Divers	1	1	2	-
5	PETKCo	36	49	85	19A , 9V
	PETCoCh	-	4	4	-
	PETKCh	-	1	1	-
	PEKCoCh	1	3	4	6B
6	PETKCoCh	-	4	4	23F
Total multi-résistance		113	204	317	

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

*Le sérotype prédominant dans chaque phénotype 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 2008, inférieure à 1% (Tableau 11). 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 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. Ce protocole (détaillé en Annexe B), nous permet d'estimer la fréquence annuelle des différents mécanismes de résistance pour les souches étudiées (Tableau 19).

Tableau 19 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2008.

Phénotype	Total (n=1796)		Niveau de résistance
	Hémoculture (n=808)	LCR (n=368)	
Efflux	6 (0,7%)	1 (0,3%)	Bas ou inapparent
GyrA	- (0%)	- (0%)	Bas ou inapparent
ParC/E	4 (0,5%)	1 (0,3%)	Bas ou inapparent
ParC/E + GyrA	1 (0,1%)	- (0%)	Haut
Total	11	2	

Sur les 1176 souches étudiées, 13 (1,1%) ont un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (Tableau 19). Toutes ces souches ont été isolées chez l'adulte, la plupart dans des hémocultures.

Sur ces 13 souches, 12 sont classées sensibles à la lévofloxacine (CMI de 1 à 2 µg/ml) et à la moxifloxacine (CMI de 0,125 à 0,5 µg/ml). Pour 8/13 souches (62%) il existe au moins une résistance associée, dont une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et une résistance aux macrolides ; 5 souches (38%) n'ont aucune autre résistance associée (Tableau 20).

Tableau 20 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2008.

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	0,12	-
Efflux	43 ans	20	Hémoculture	Alsace	8	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	54 ans	11A	Hémoculture	Midi-Pyrénées	8	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	56 ans	12F	Hémoculture	Paris- Ile de France Ouest	16	32	4	0,5	2	0,5	-
Efflux	58 ans	20	LCR	Alsace	4	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	78 ans	9V	Hémoculture	Limousin	8	32	4	0,5	2	0,25	PETCo
Efflux	85 ans	9V	Hémoculture	Limousin	8	32	8	0,5	2	0,25	PETKCo
Efflux	94 ans	9V	Hémoculture	Limousin	8	32	4	0,5	2	0,25	PETKCo
ParC/E	46 ans	23F	LCR	Midi-Pyrénées	16	≥64	4	0,5	2	0,25	PEChTKCo
ParC/E	57 ans	11A	Hémoculture	Pays de la Loire	16	≥64	8	1	2	0,25	-
ParC/E	76 ans	9V	Hémoculture	Limousin	64	≥128	16	1	2	0,5	PETKCo
ParC/E	84 ans	14	Hémoculture	Côte d'Azur	32	≥64	≥1	1	2	0,5	PE
ParC/E	89 ans	9V	Hémoculture	Limousin	32	≥128	16	1	2	0,5	PETKCo
ParC+GyrA	64 ans	14	Hémoculture	Provence	128	≥128	64	32	32	4	PECo

*PEF, péfloxacin ; NOR, norfloxacine ; CIP, ciprofloxacine ; SPX, sparfloxacine ; LVX, lévofloxacine ; MFX, moxifloxacine ; P, pénicilline ; E, érythromycine ; T, tétracycline ; K, kanamycine ; Co, cotrimoxazole ; Ch, chloramphénicol.

°LCR, liquide céphalo-rachidien.

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 (Annexe B).

Résistance aux antibiotiques et sérotypes

La sensibilité à la pénicilline des sérotypes des souches invasives isolées en 2008 est indiquée en Figure 20. Les sérotypes 19A, 19F, 14, 9V, 15A et 35B 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. La moitié des souches de sérotypes 23F, 6A, 24F et 6B sont sensibles aux bêta-lactamines. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ont un sérotype 19A, 19F, 14, 9V ou 23F. Parmi ces sérotypes, seul le sérotype 19A est retrouvé aussi bien au cours d'infections qu'en portage. A l'inverse, d'autres sérotypes sont constamment sensibles à la pénicilline, comme par exemple : 1, 7F, 4, 3 et 18C. Ces sérotypes sont responsables d'infections mais les sérotypes 1, 4, et 18C ne sont pratiquement jamais retrouvés en colonisation (Figure 15 et Figure 20).

Il existe des particularités en fonction de l'âge. Chez l'adulte, six sérotypes représentent plus de la moitié des souches invasives : le sérotype 19A, majoritaire, et les sérotypes 7F, 3, 1, 14 et 9V. Parmi ceux-ci, trois sont sensibles aux bêta-lactamines. Chez l'enfant, trois sérotypes prédominants représentent plus de 50% de l'ensemble des souches, les sérotypes 19A, 1 et 7F).

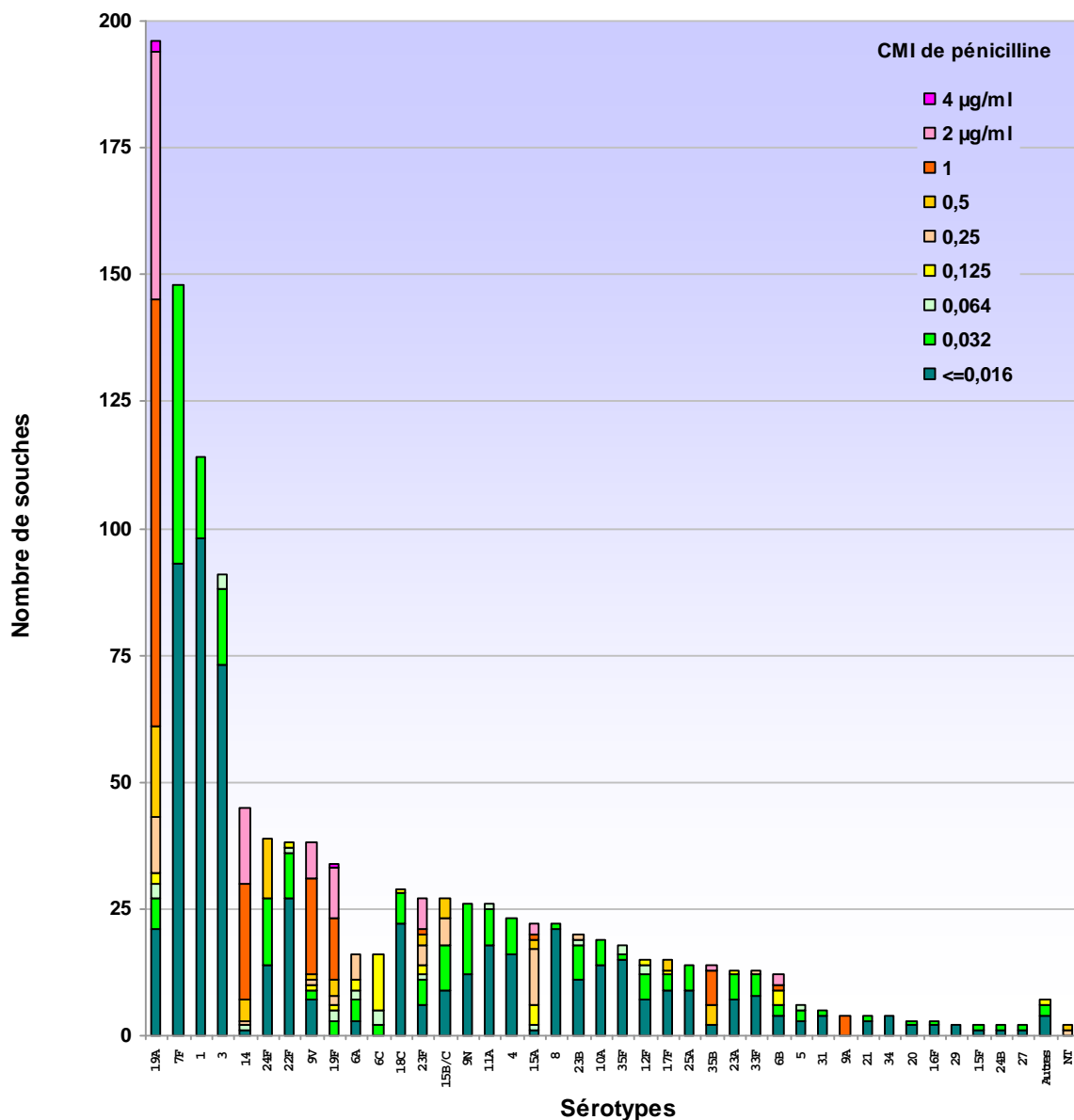


Figure 20 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1176) isolés en 2008.

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 séquence-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, l'émergence du sérotype 19A, qui représente à lui seul 17% des infections invasives tous âges confondus (29% chez l'enfant de moins de 5 ans, et autour de 10% après 5 ans) et 44% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (65% chez l'enfant de moins de 5 ans, 34% après 5 ans), explique en partie l'augmentation de la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Depuis 2001, la proportion de souches I+R est restée stable autour de 80% ; cependant la proportion de souches résistantes à la pénicilline (CMI > 1 mg/L) tend à augmenter.

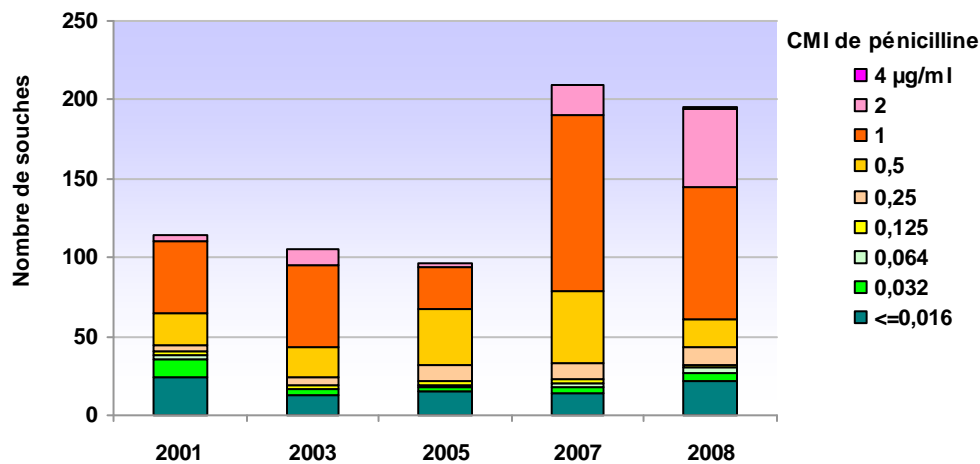


Figure 21 – Evolution de la sensibilité à la **pénicilline** des souches **invasives** de *S. pneumoniae* de **sérotype 19A** entre 2001 et 2008.

A l'inverse, les souches de sérotype 33F, dont seule une (1/13) présente une sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 µg/ml), sont pour la plupart d'entre elles résistantes à l'érythromycine (Figure 22). La proportion de souches de sérotype non vaccinal 15A/B/C, 24F ou 35B est stable. 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. L'étude de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois, révèle l'émergence des sérotypes 15A/B/C, 23A/B et 35B qui apparaissent comme de probables « bons colonisateurs » (Figure 15).

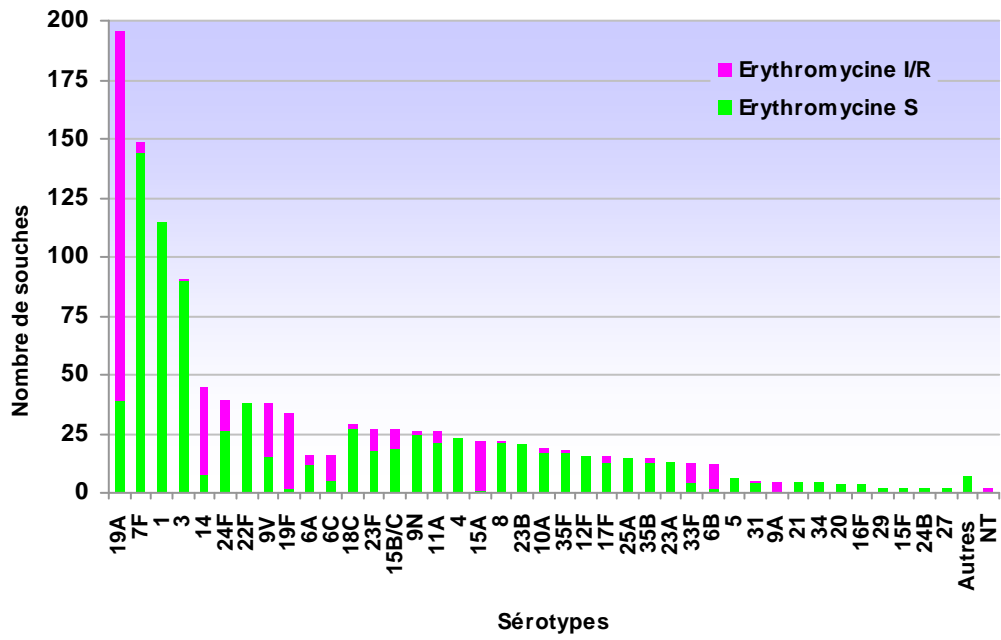


Figure 22 - Sensibilité à l'érythromycine des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1176) isolés en 2008.

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 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 Vaccin conjugué heptavalent 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 2008, 380 cas de méningites ont été signalés au CNRP, dont 362 (95%) par les ORP.

Le nombre de souches reçues de France métropolitaine au CNRP a été comparé au nombre N de cas de méningites redressés pour défaut de couverture et corrigés de la sous-notification (InVS, réseau EPIBAC). L'exhaustivité du recueil des souches de méningites sera évaluée pour 2008 dès que les données d'incidence seront disponibles. (Tableau 21).

En 2008, l'étude a porté sur 136 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant, et sur 244 souches isolées chez l'adulte (> 15 ans).

Tableau 21 – Evolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2008.

Année	n cas étudiés au CNRP (% N cas estimés par InVS*)						Total
	0-11 mois	12-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	16-64 ans	> 64 ans	
2001	70 (57%)	17 (71%)	18 (53%)	21 (58%)	134 (57%)	79 (55%)	339 (57%)
2002	58 (47%)	11 (29%)	15 (58%)	23 (79%)	142 (46%)	74 (40%)	323 (46%)
2003	76 (55%)	23 (58%)	16 (50%)	21 (44%)	167 (55%)	90 (51%)	393 (56%)
2004	62 (54%)	11 (29%)	25 (57%)	19 (58%)	127 (42%)	74 (49%)	318 (44%)
2005	62 (74%)	16 (76%)	21 (66%)	35 (67%)	195 (55%)	100 (61%)	430 (59%)
2006	51 (58%)	19 (63%)	17 (57%)	17 (51%)	133 (43%)	84 (50%)	321 (49%)
2007	64 (63%)	10 (63%)	30 (86%)	18 (53%)	189 (54%)	119 (58%)	430 (58%)
2008	70	9	23	34	150	94	380

*N, nombre de cas redressés pour défaut de couverture et corrigés de la sous-notification (en attente pour 2008)

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.

D'après les dernières données du réseau EPIBAC¹, la seule tranche d'âge où l'incidence des méningites à pneumocoque a diminué depuis 2001-2002 est celle des enfants âgés de moins de 2 ans, avec 4,87 cas / 100 000 en 2008 (vs. 8,03 cas / 100 000 en 2001-2002).

¹ <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm> EPIBAC

Répartition géographique

La répartition géographique des 380 cas de méningites à *S. pneumoniae* en 2008 est indiquée ci-dessous. En moyenne 19 cas de méningites ont été observés dans la plupart des régions en 2008 (médiane = 14), les extrêmes allant de 2 en Franche-Comté à 93 en Ile-de-France.

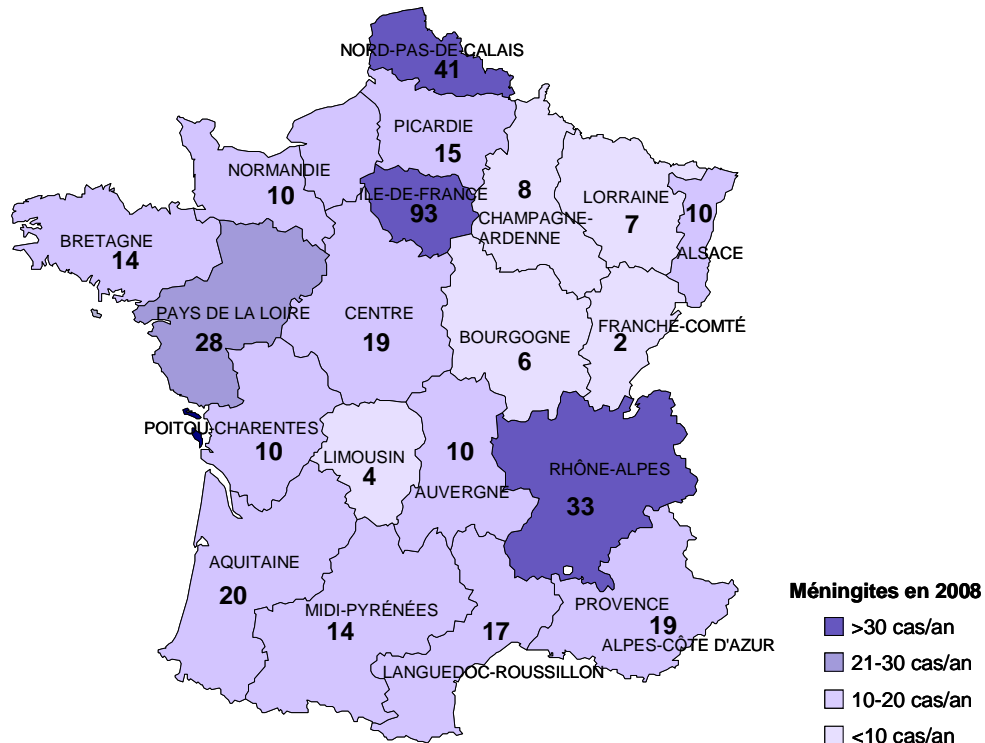


Figure 23 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2008 (n=380).

Dans 368 cas, la souche a été isolée dans le LCR et dans 12 cas à partir d'hémoculture. Le nombre de cas de méningite (n=18) signalés par les correspondants ne participant pas au réseau des ORP est comparable à celui de 2007.

Distribution temporelle

La Figure 24 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas de méningites cumulés de 2001 à 2008 dont la date de diagnostic était renseignée. C'est durant les mois de octobre à avril que sont enregistrés le plus de cas.

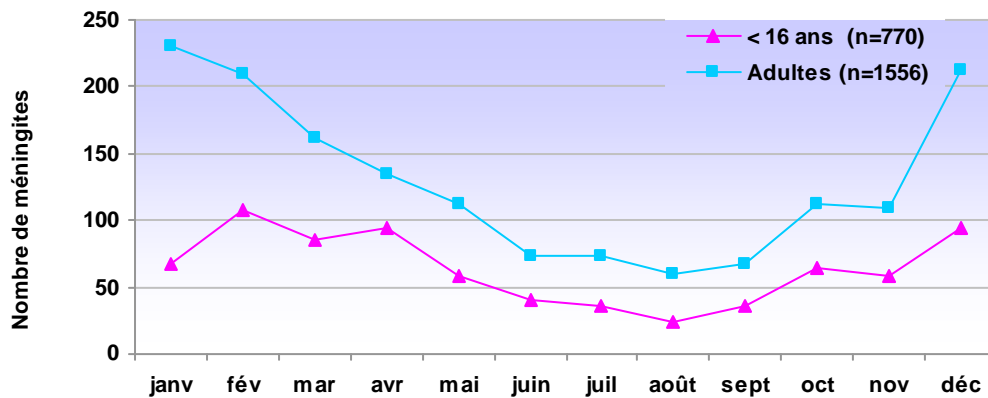


Figure 24 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2008.

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 25, Figure 26).

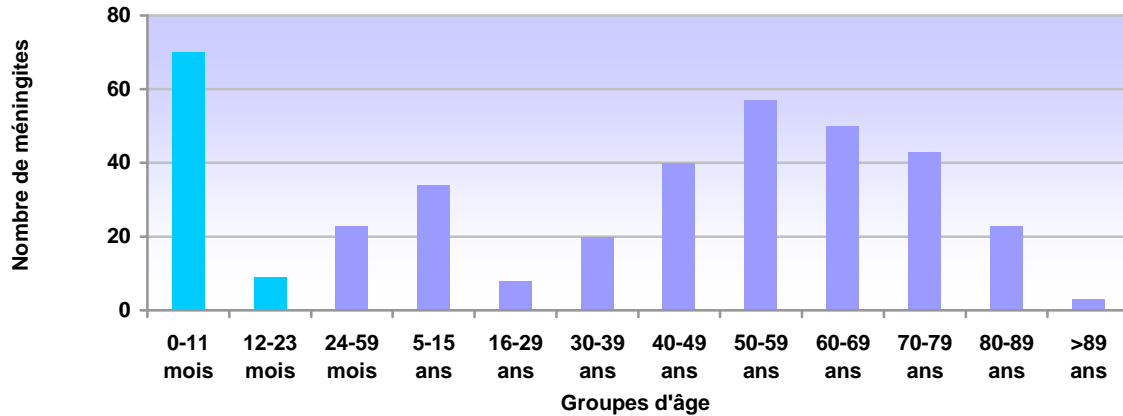


Figure 25 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=380) en fonction de l'âge.

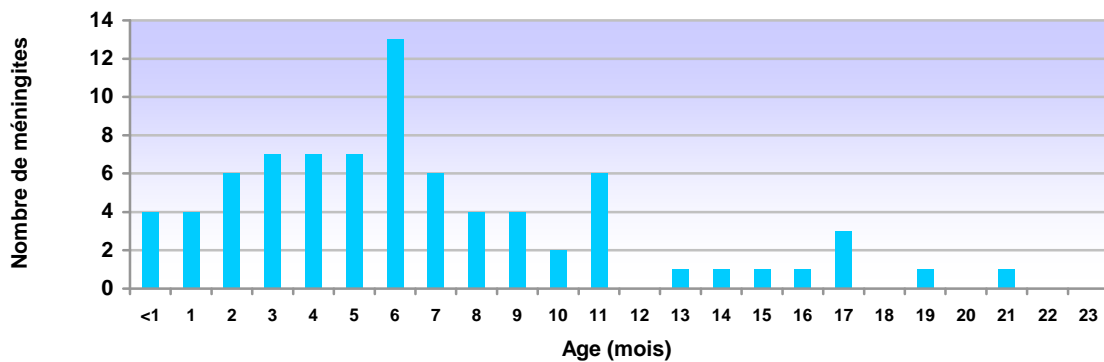


Figure 26 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans (n=79).

Surveillance des sérotypes

L'incidence des méningites par 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 27 permet de suivre l'évolution de l'incidence des méningites à sérotypes vaccinaux entre la période 2001-2002 (pré-vaccinale) et 2008.

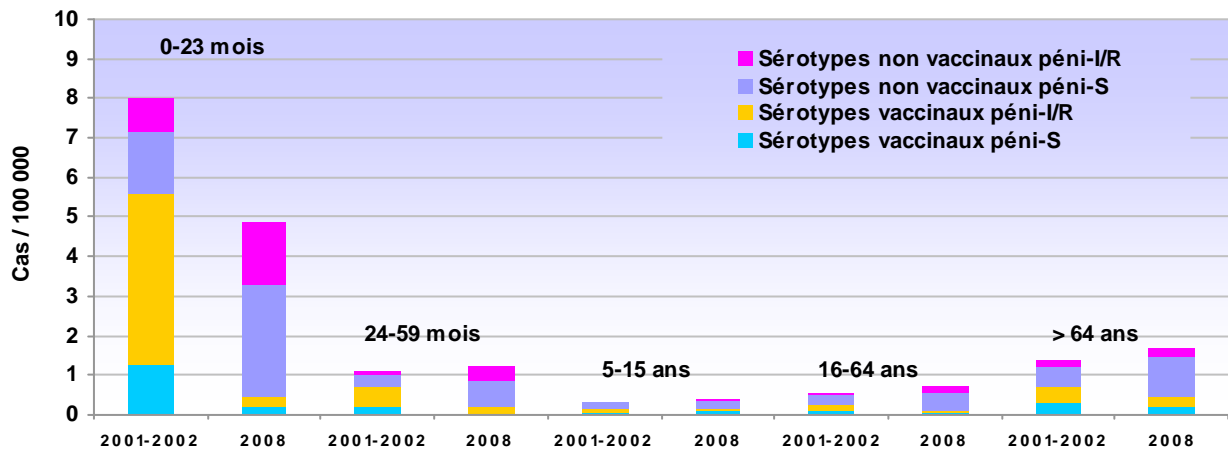


Figure 27 – Evolution de l'incidence des méningites à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.

Depuis 2001-2002, une diminution des sérotypes vaccinaux est observée dans tous les groupes d'âge. Chez l'enfant de moins de deux ans, la diminution significative des méningites à pneumocoques de sérotypes vaccinaux est partiellement compensée par l'augmentation des méningites à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux. Au-delà de l'âge de 2 ans, l'augmentation de l'incidence des méningites est liée à l'augmentation de sérotypes non

vaccinaux. D'une façon générale, une part importante du remplacement est liée à des souches de sérotypes non vaccinaux sensibles à la pénicilline.

L'évolution de l'incidence de chaque sérotype pour les enfants de moins de 2 ans est indiquée sur la Figure 29. Dans ce groupe d'âge, tous les sérotypes vaccinaux ont significativement diminué, voire n'ont pas été retrouvés (4 et 14). En 2008, les sérotypes non vaccinaux prédominants sont le 19A, le 7F, le 24F, le 10A et le 15A. Cependant leur dynamique d'évolution est différente : les sérotypes 19A et 24F n'ont pas progressé depuis 2007, alors que les sérotypes 7F, 10A et 15A ont significativement augmenté. Il est intéressant de noter que parmi ces sérotypes, seuls le 19A et le 15A regroupent essentiellement des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

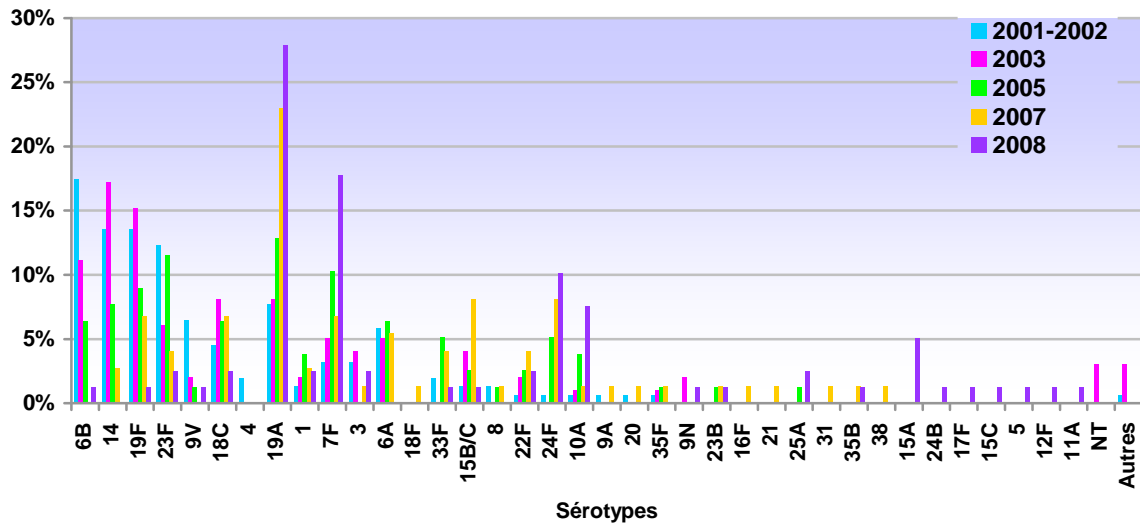


Figure 28 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de **méningites** chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=156), 2003 (n=99), 2005 (n=78), 2007 (n=74) et en 2008 (n=79)

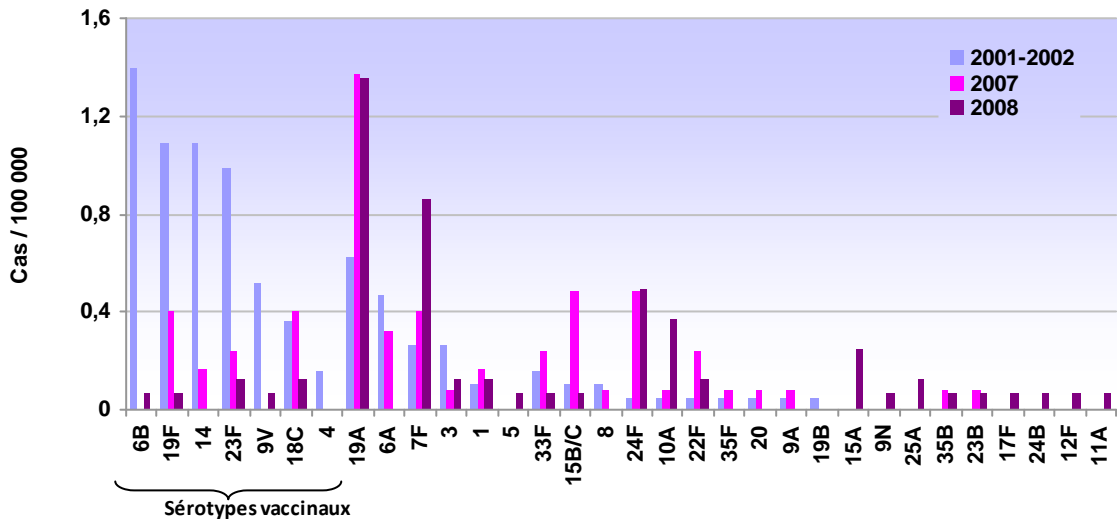


Figure 29 – Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2008.

Chez les enfants de 5 à 15 ans, où l'incidence des méningites tend à augmenter entre 2001-2002 et 2008 (InVS), seul un sérotype vaccinal se maintient : le 18C (Figure 31). Pour chacun des groupes d'âge, l'évolution de la fréquence de chaque sérotype est indiquée de la Figure 30 à la Figure 32. Chez l'adulte, une diminution significative des sérotypes vaccinaux est observée en 2008. Les sérotypes prédominants sont le 7F, le 3, le 22F et le 19A. Il est intéressant de noter que les sérotypes 19A et 3 ont diminué entre 2007 et 2008, et que le sérotype 7F est resté stable, alors que le 22F a sensiblement augmenté.

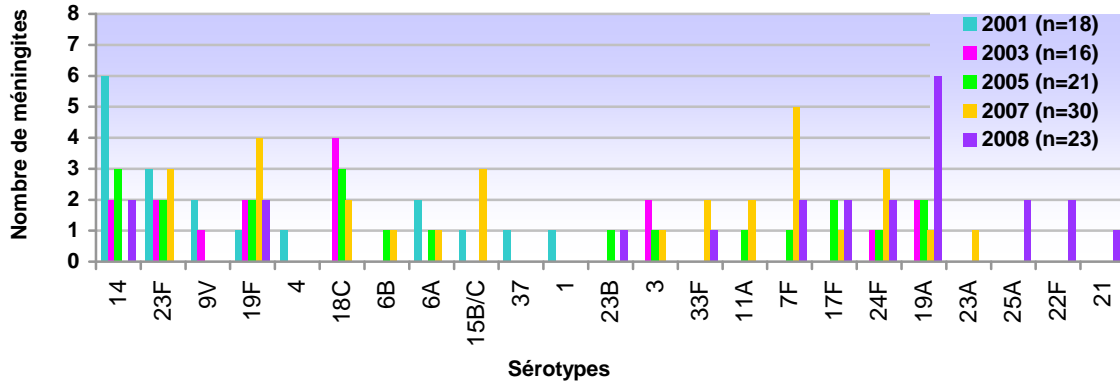


Figure 30 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de **méningites** chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001-2002 et 2008.

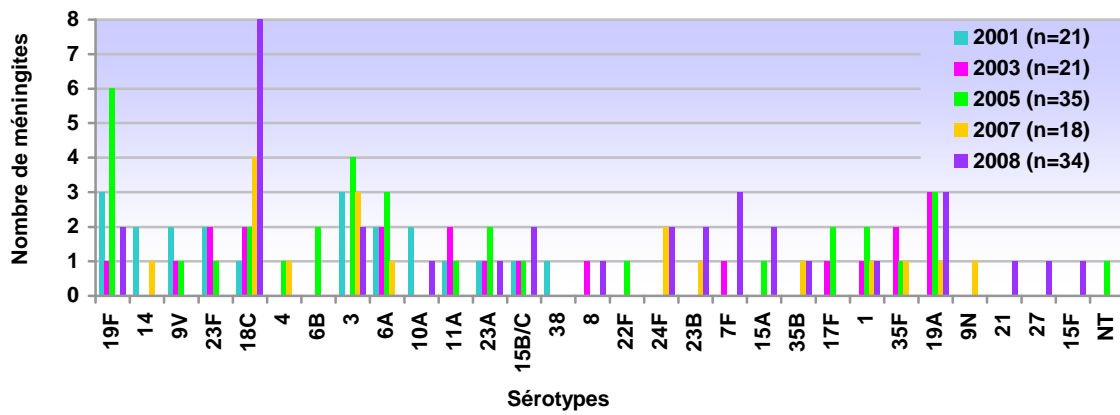


Figure 31 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de **méningites** chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001-2002 et 2008.

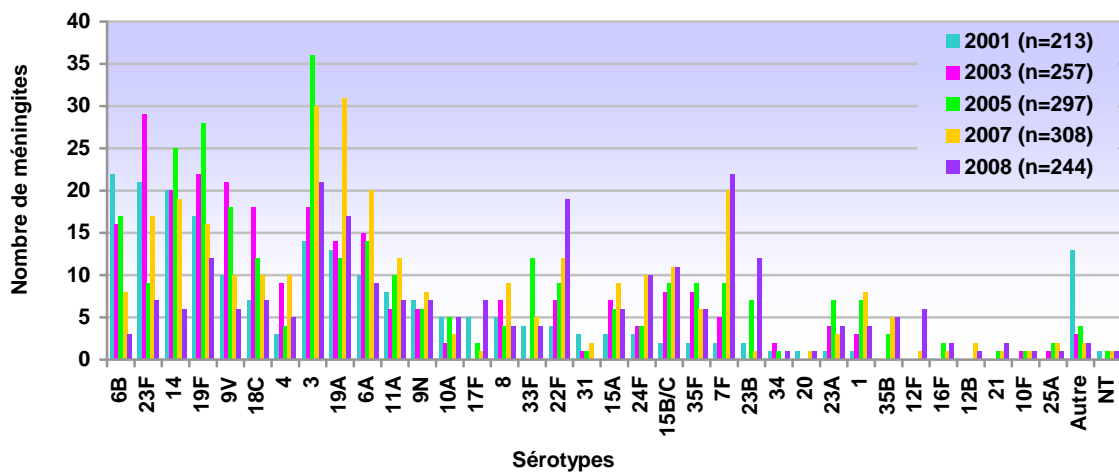


Figure 32 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de **méningites** chez l'adulte (> 15 ans) entre 2001 et 2008.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines est présentée sur la Figure 33.

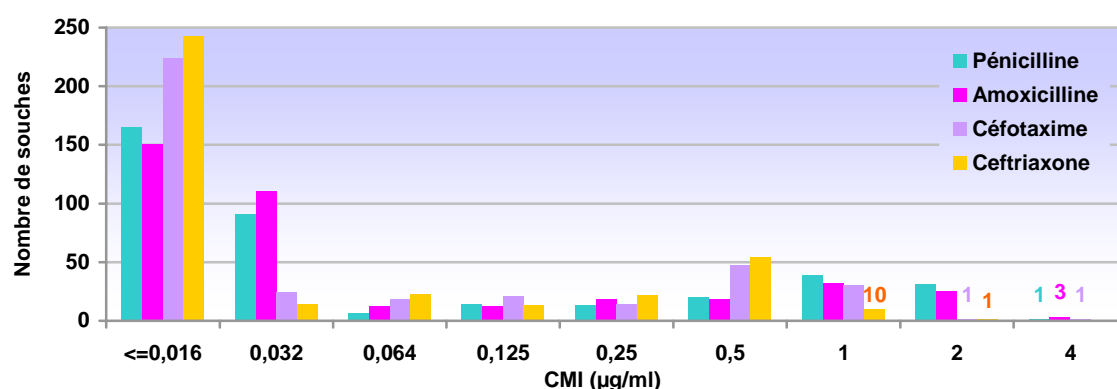


Figure 33 – Distribution des souches isolées de *méningites* (n=380) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

Le nombre de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines continue de diminuer (Tableau 22). Cependant, certaines souches présentent une CMI > 0,5 µg/ml vis à vis des céphalosporines de troisième génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, d'où un risque d'échec thérapeutique ; ainsi, 8% des souches ont une sensibilité diminuée vis à vis du céfotaxime et 3% vis à vis de la ceftriaxone (vs 16% vis à vis de l'amoxicilline). Une souche résistante au céfotaxime (CMI = 4 µg/ml) a été isolée en 2008 au cours d'une méningite chez un adulte (cf Tableau 12).

Tableau 22 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* responsables de méningites entre 2001 et 2008.

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=323)	177 (55)	122 (38)	24 (7)	249 (77)	70 (22)	4 (1)	288 (89)	35 (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=318)	193 (61)	102 (32)	22 (7)	258 (81)	59 (19)	1 (0)	310 (97)	8 (3)	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
2007 (n=430)	278 (65)	132 (31)	20 (5)	363 (84)	61 (14)	6 (1)	402 (93)	27 (6)	1 (0)
2008 (n=380)	262 (69)	86 (23)	32 (8)	320 (84)	57 (15)	3 (1)	348 (92)	31 (8)	1 (0)
p*	<10 ⁻⁵			<10 ⁻⁵			<10 ⁻³		

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

Entre 2001 et 2008, la tendance à la diminution de résistance est significative quelque soit le groupe d'âge considéré pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime (Tableau 22).

Les souches plus résistantes au céfotaxime qu'à l'amoxicilline représentent 4,2% des souches de méningites. (Figure 34). Nous avons également étudié la sensibilité à la ceftriaxone, autre céphalosporine de 3^{ème} génération injectable recommandée dans le traitement des méningites à pneumocoque. Si ces deux bêta-lactamines ont une activité

globalement comparable, 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 35).

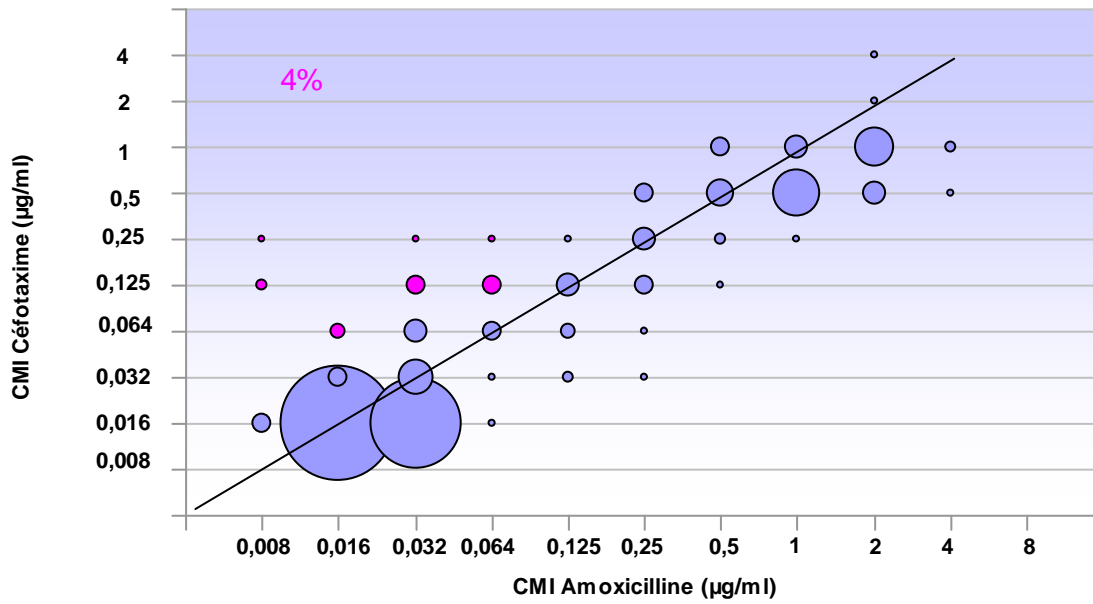


Figure 34 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=380). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline.

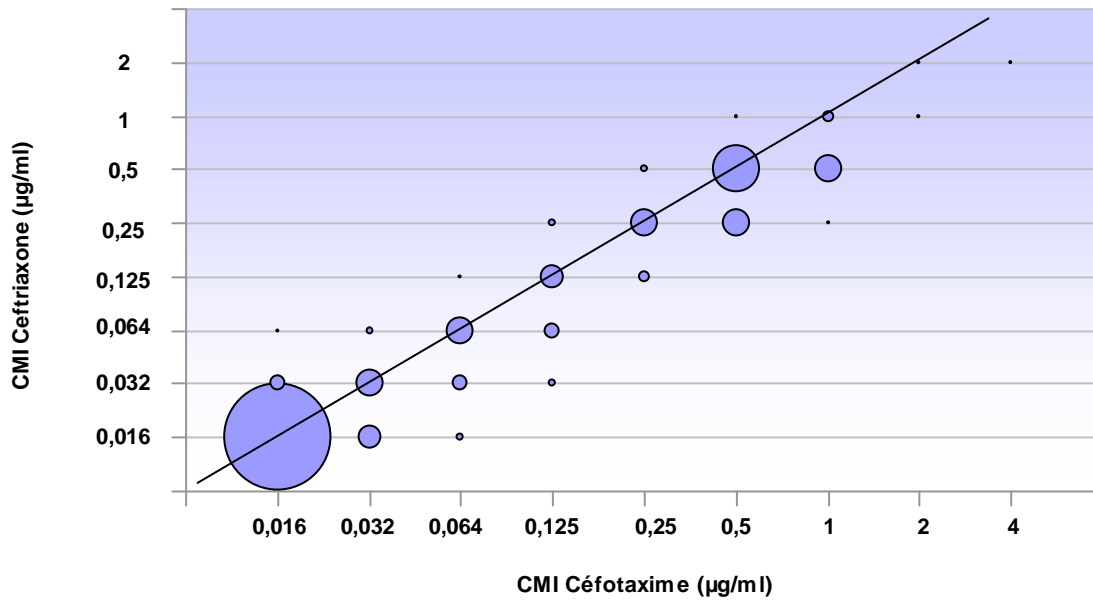


Figure 35 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites entre 2004 et 2008 (n=1830).

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 37 pour l'enfant, et de la Figure 38 à la Figure 39 pour l'adulte.

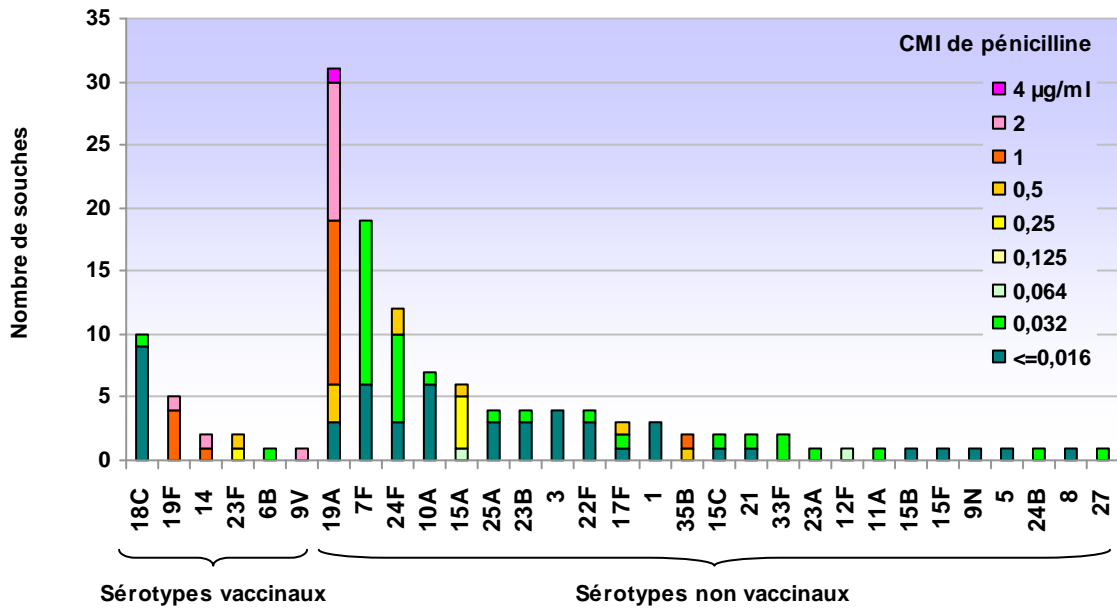


Figure 36 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=136).

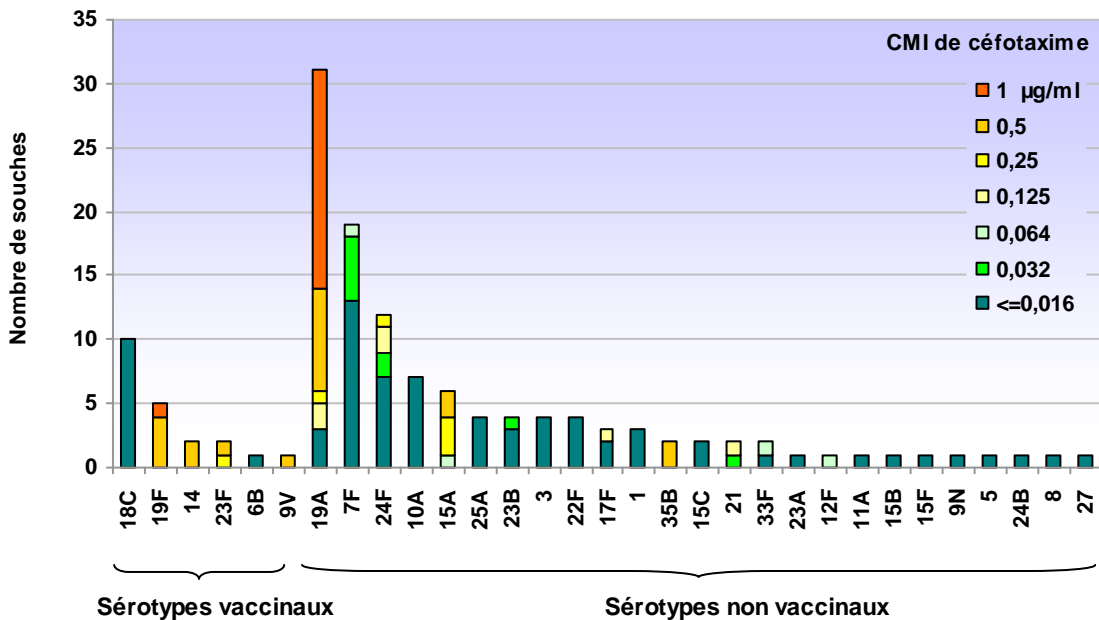


Figure 37 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=136).

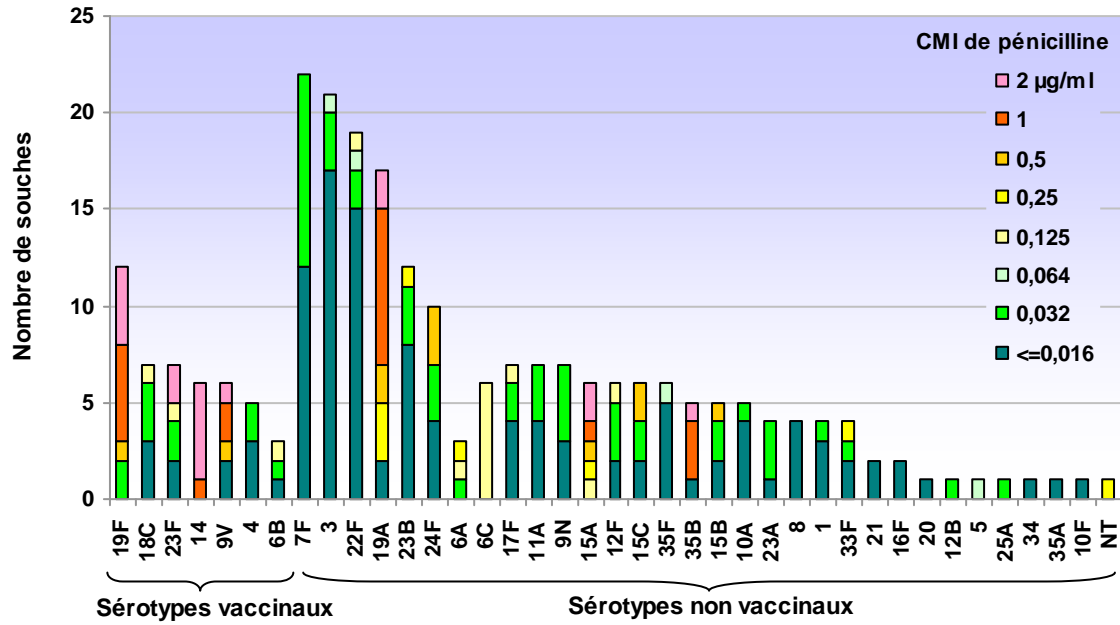


Figure 38 - Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de méningites **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=244).

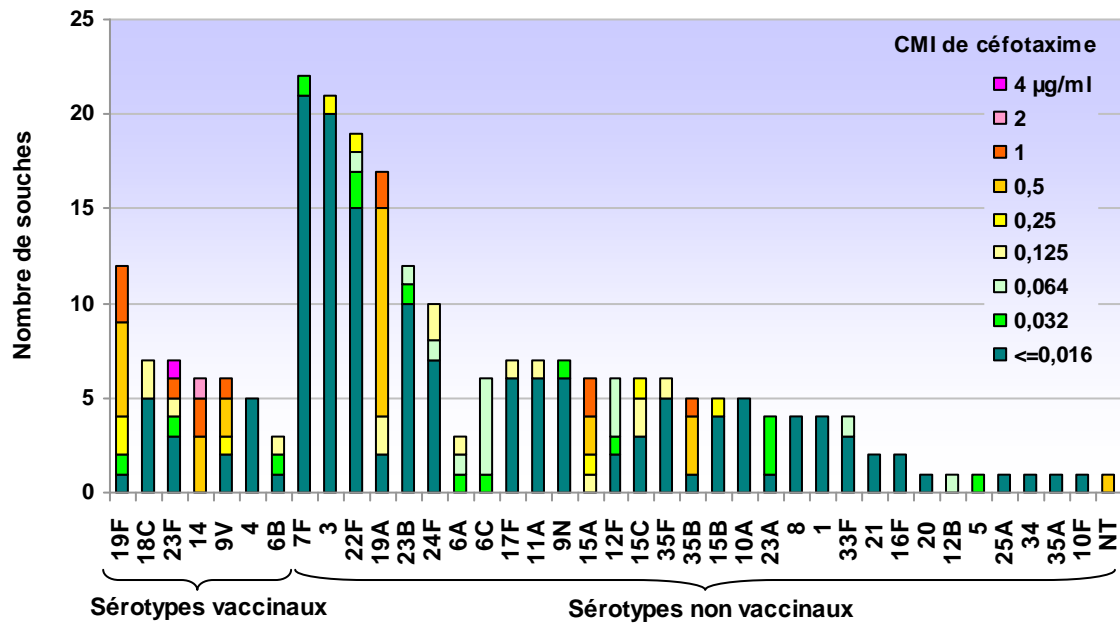


Figure 39 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de méningites **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=244).

Bactériémies à *S. pneumoniae*

Répartition par classe d'âge chez l'enfant.

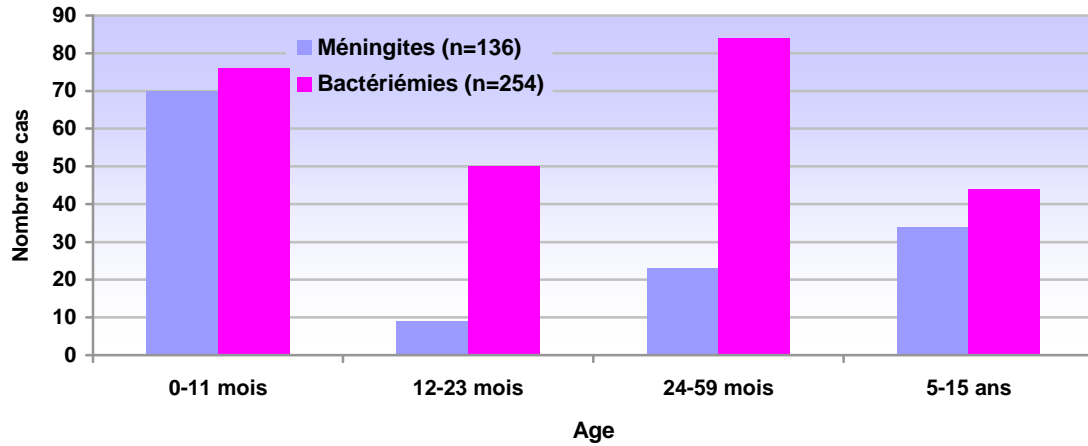


Figure 40 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.

Surveillance des sérotypes

Les sérotypes couverts par le vaccin conjugué heptavalent (PCV7) ont significativement diminué depuis 2001-2002 chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 13), mais aussi dans tous les autres groupes d'âges. Entre 2001-2002 et 2008, l'incidence des bactériémies à pneumocoque a significativement diminué chez les enfants de moins de 2 ans, tandis qu'elle a augmenté dans les autres groupes d'âges (réseau EPIBAC 2008, InVS). L'incidence des bactériémies selon le sérotype a été estimée en appliquant les proportions de chaque sérotype aux chiffres d'incidence. La Figure 41 permet de suivre l'évolution de l'incidence des bactériémies à sérotypes vaccinaux entre la période 2001-2002 (pré-vaccinale) et 2008. Comme dans les méningites, la diminution significative des bactériémies à pneumocoques de sérotypes vaccinaux est partiellement compensée par l'augmentation des bactériémies à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux chez l'enfant de moins de deux ans. Au-delà de cet âge, l'augmentation de l'incidence des bactériémies est aussi liée à l'augmentation des sérotypes non vaccinaux. D'une façon générale, une part importante du remplacement est liée à des souches de sérotypes non vaccinaux sensibles à la pénicilline.

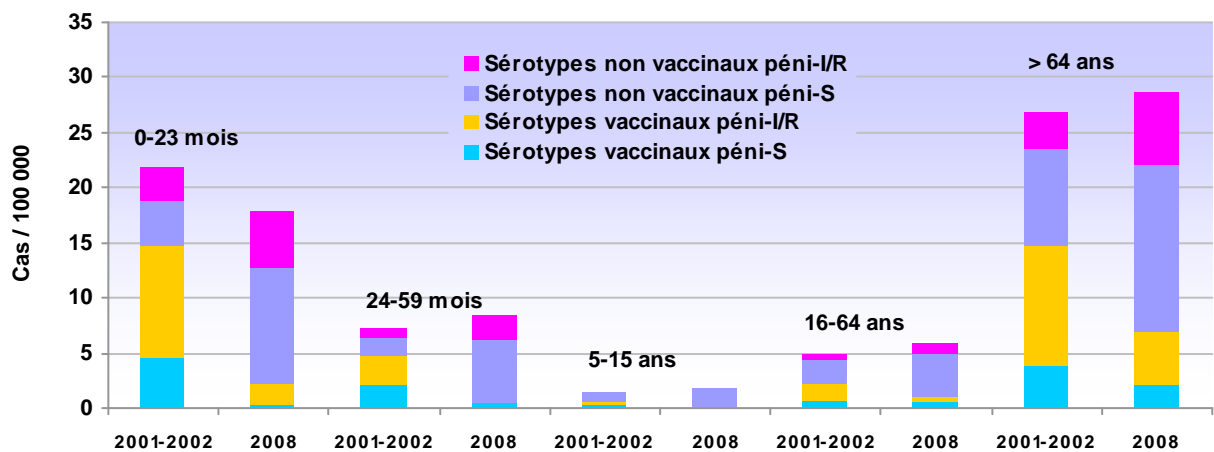


Figure 41 - Evolution de l'incidence des bactériémies à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.

Chez les enfants de moins de 2 ans, deux sérotypes restent prédominants en 2008 comme en 2007, 19A et 7F, qui représentent respectivement 30% et 13% des pneumocoques isolés dans ce groupe d'âge, mais leur incidence n'a pas augmenté (Figure 42 et Figure 43).

Chez les enfants de 24 à 59 mois, les principaux sérotypes isolés de bactériémies en 2008 sont, par ordre de fréquence, le sérotype 19A (27%), 1 (26%), et 7F (7%) (Figure 44). Chez l'enfant de 5 à 15 ans, le sérotype 1 reste prédominant (57% des souches en 2008).

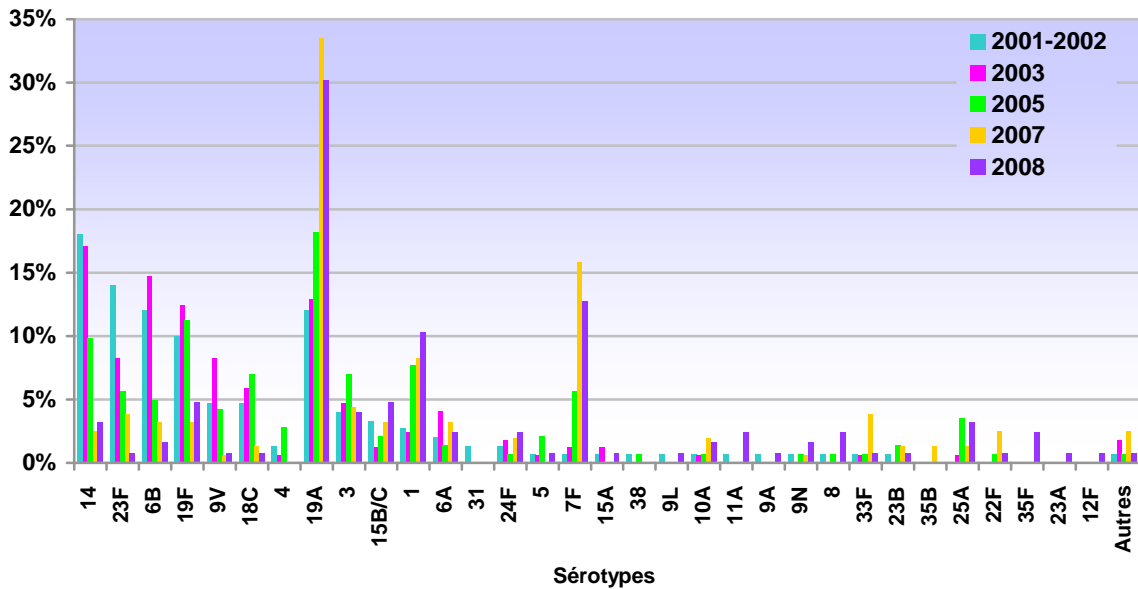


Figure 42 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=260), en 2003 (n=170), 2005 (n=143), 2007 (n=158), et en 2008 (n=126).

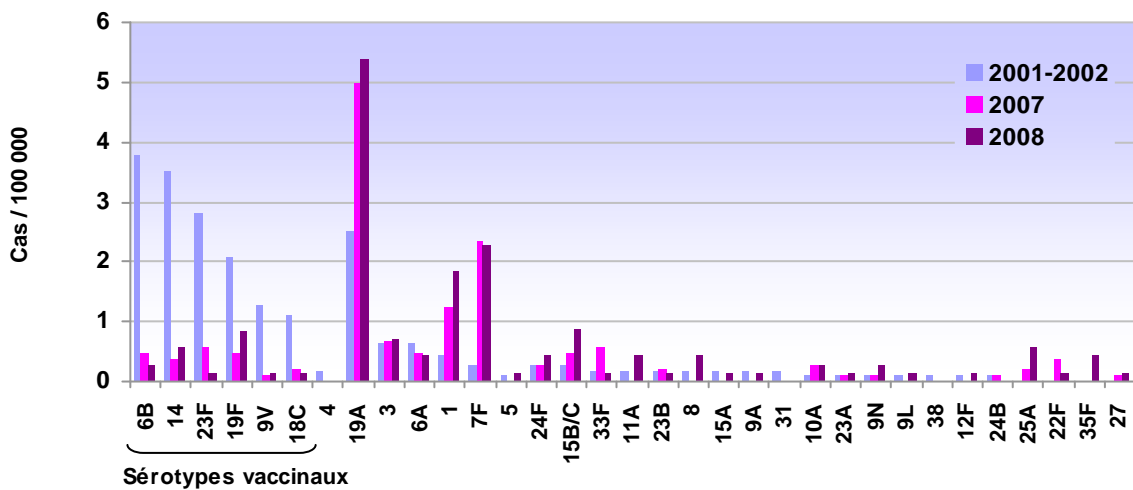


Figure 43 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2008.

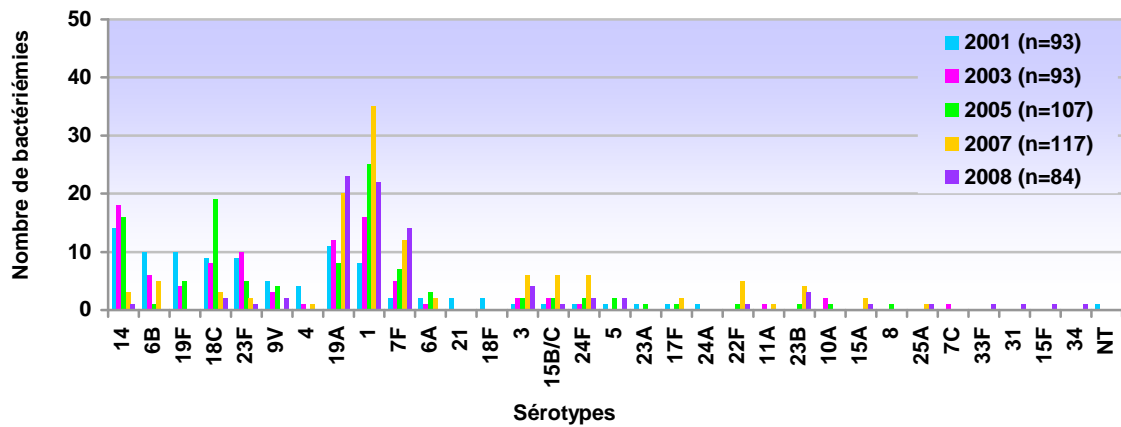


Figure 44- Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de **bactériémies** chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2008.

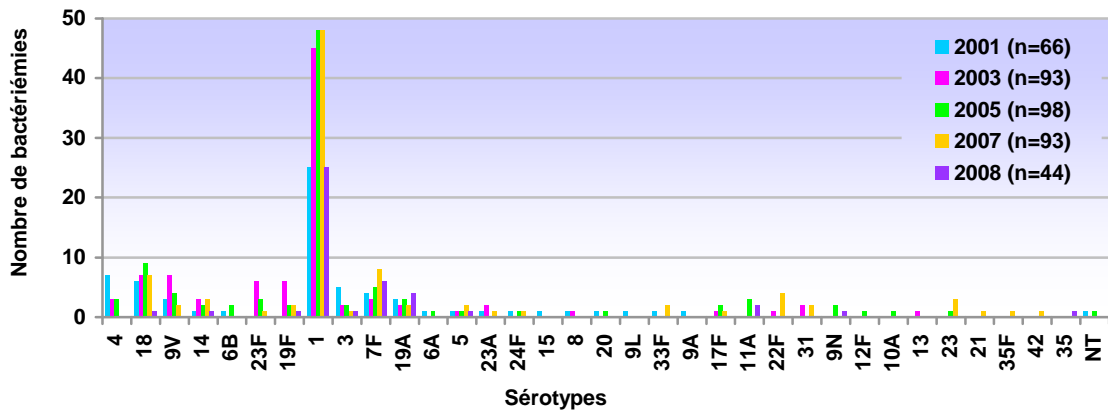


Figure 45 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de **bactériémies** chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2008.

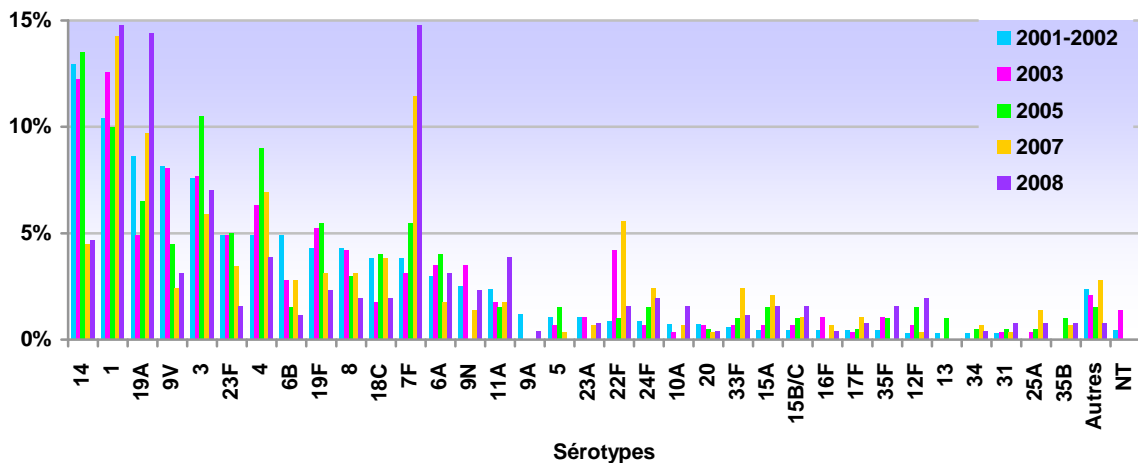


Figure 46 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de **bactériémies** chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=673), en 2003 (n=286), 2005 (n=200), 2007 (n=288), et en 2008 (n=257).

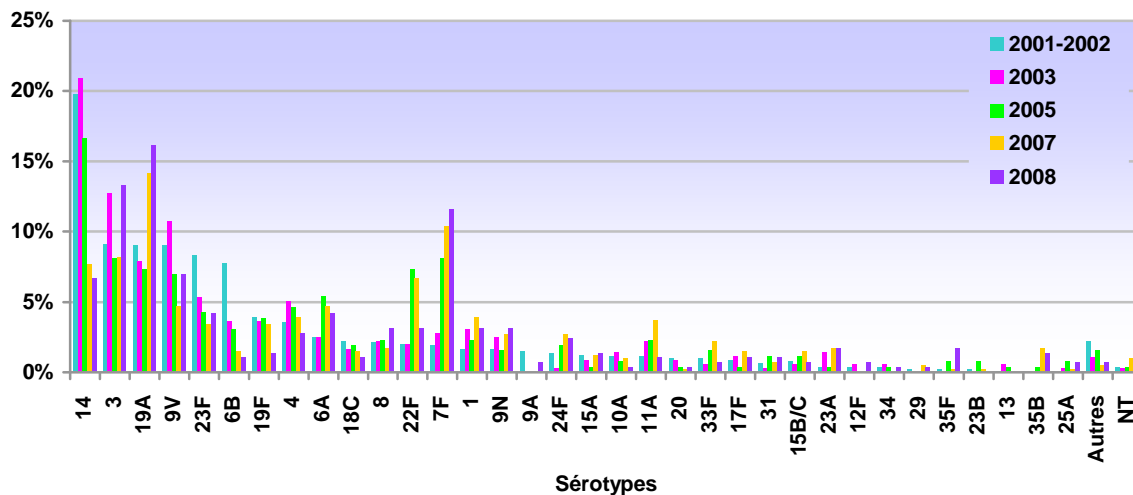


Figure 47 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=886), en 2003 (n=354), 2005 (n=258), 2007 (n=403), et en 2008 (n=287).

Chez l'adulte, la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent est de 22%, et celle du vaccin polysaccharidique Pneumo23® est de 85% en 2008. Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, les sérotypes vaccinaux 14, 23F, 6B et 19F ont nettement diminué par rapport à 2001-2002, tandis que les sérotypes 19A et 7F ont progressé et sont devenus avec le sérotype 3, les sérotypes prédominants (> 10% chacun). La distribution des sérotypes est différente chez les adultes âgés de 16 à 64 ans. Parmi les sérotypes vaccinaux, seul le sérotype 4 a peu diminué. Les sérotypes 1, 7F et 19A sont prédominants, et représentent chacun près de 15% des sérotypes isolés.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2008 est indiquée sur la Figure 48.

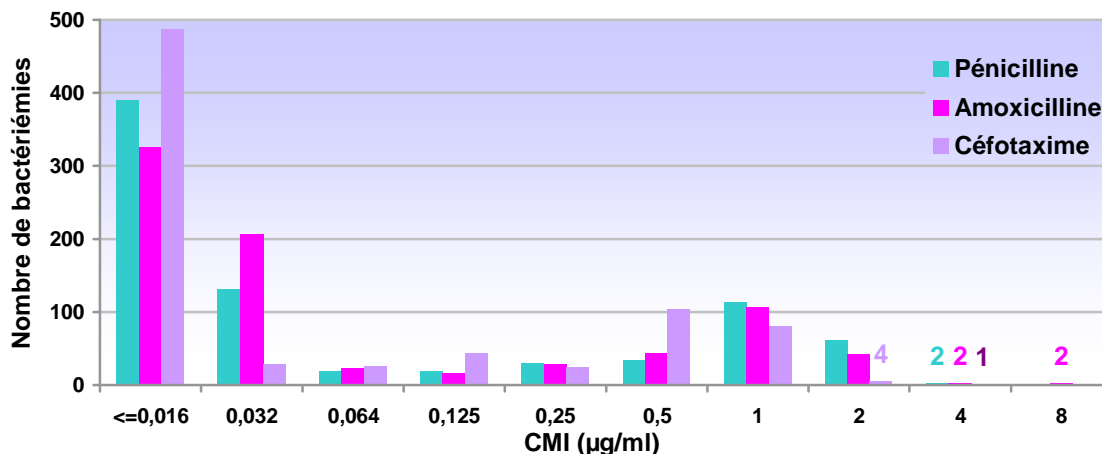


Figure 48 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2008 (n=796) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

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 49 à la Figure 51 pour l'enfant, et de la Figure 52 à la Figure 54 pour l'adulte.

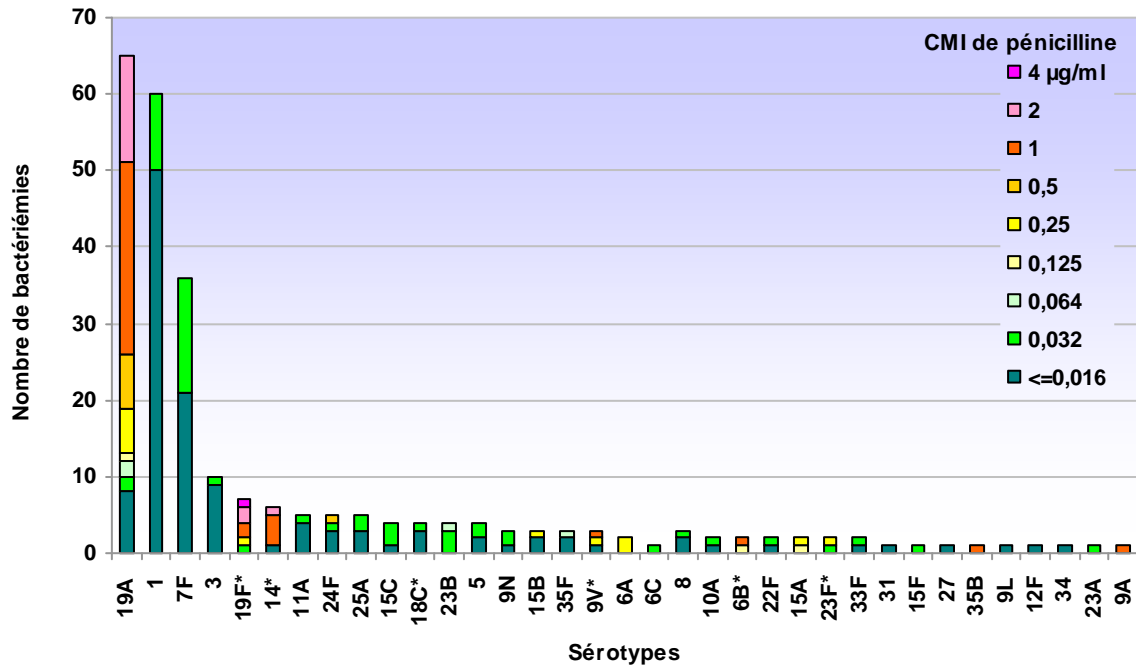


Figure 49 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant** (≤ 15 ans) ($n=254$). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué heptavalent)

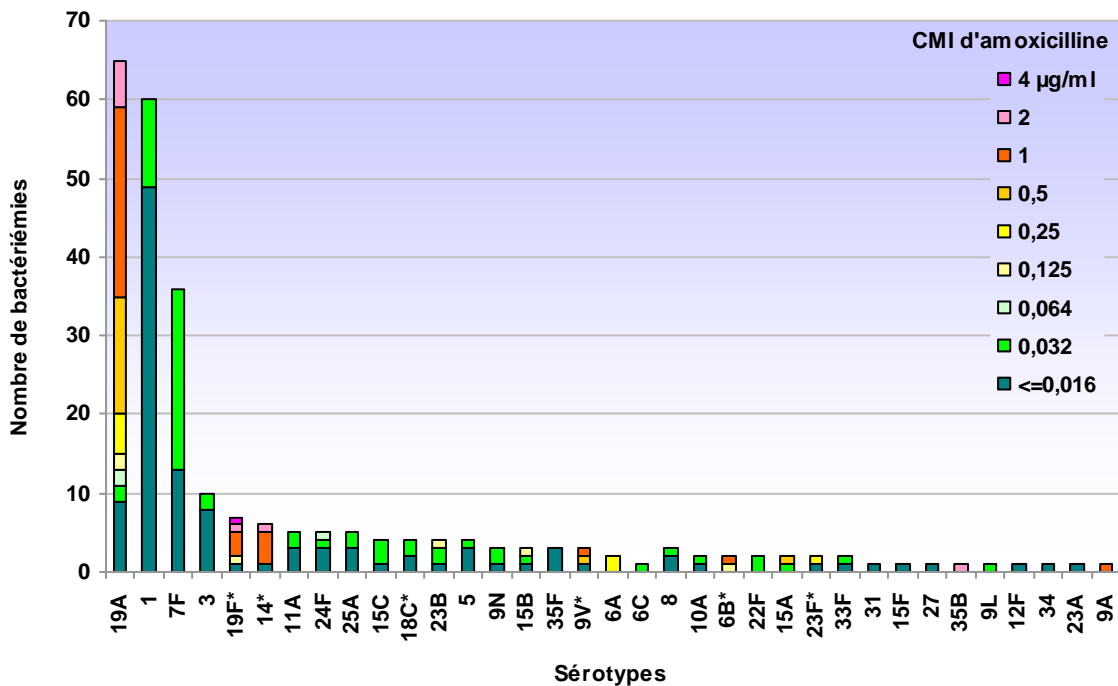


Figure 50 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant** (≤ 15 ans) ($n=254$). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué heptavalent)

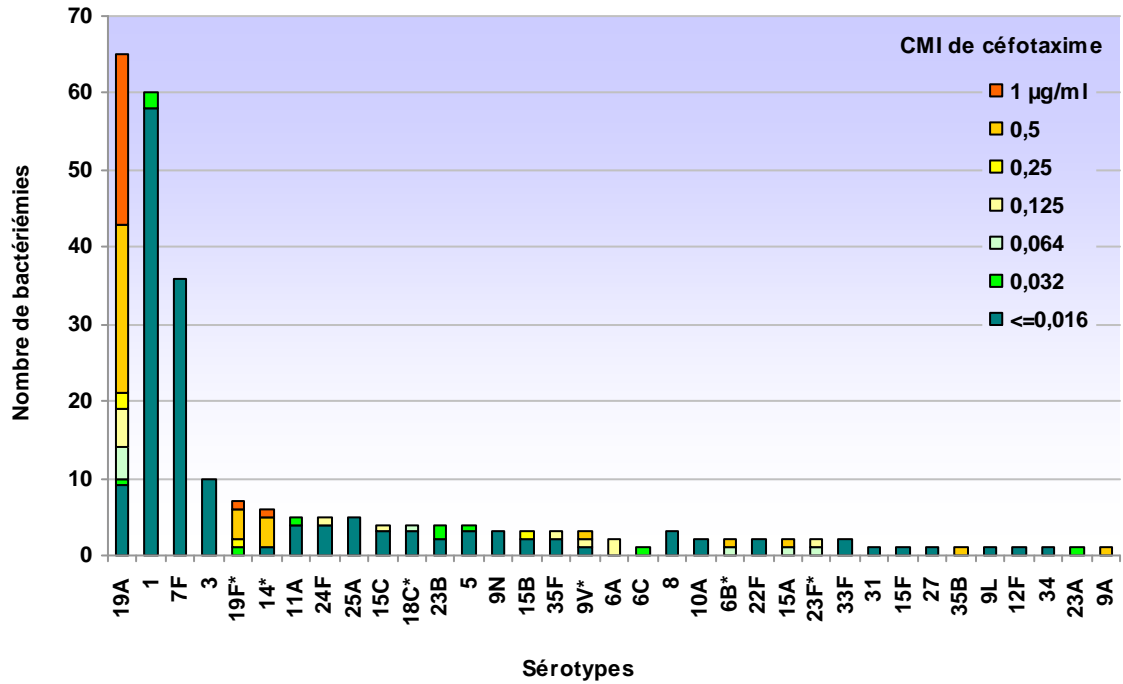


Figure 51 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant** (≤ 15 ans) (n=254). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué heptavalent)

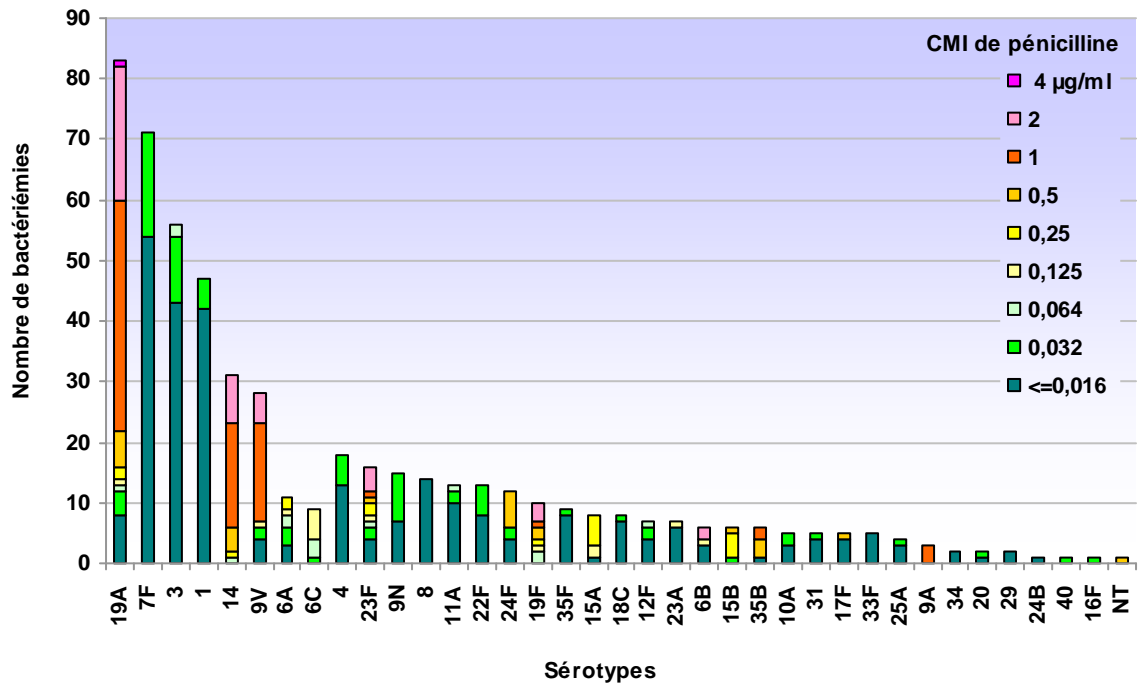


Figure 52 - Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'adulte** (> 15 ans) (n=542).

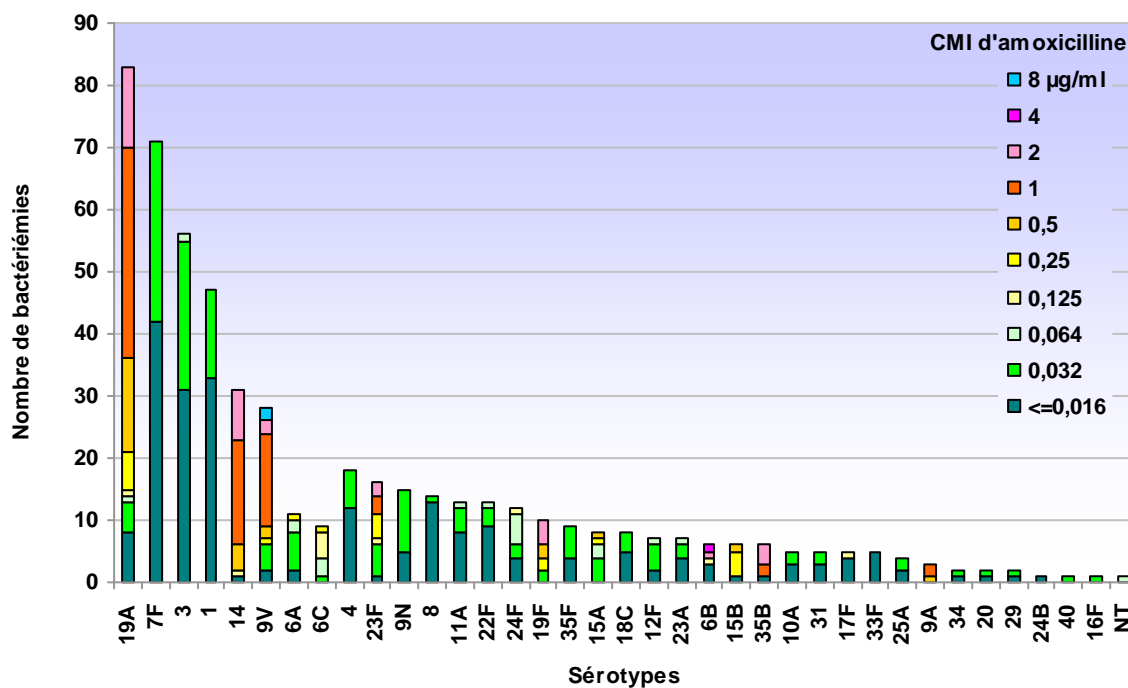


Figure 53 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=542).

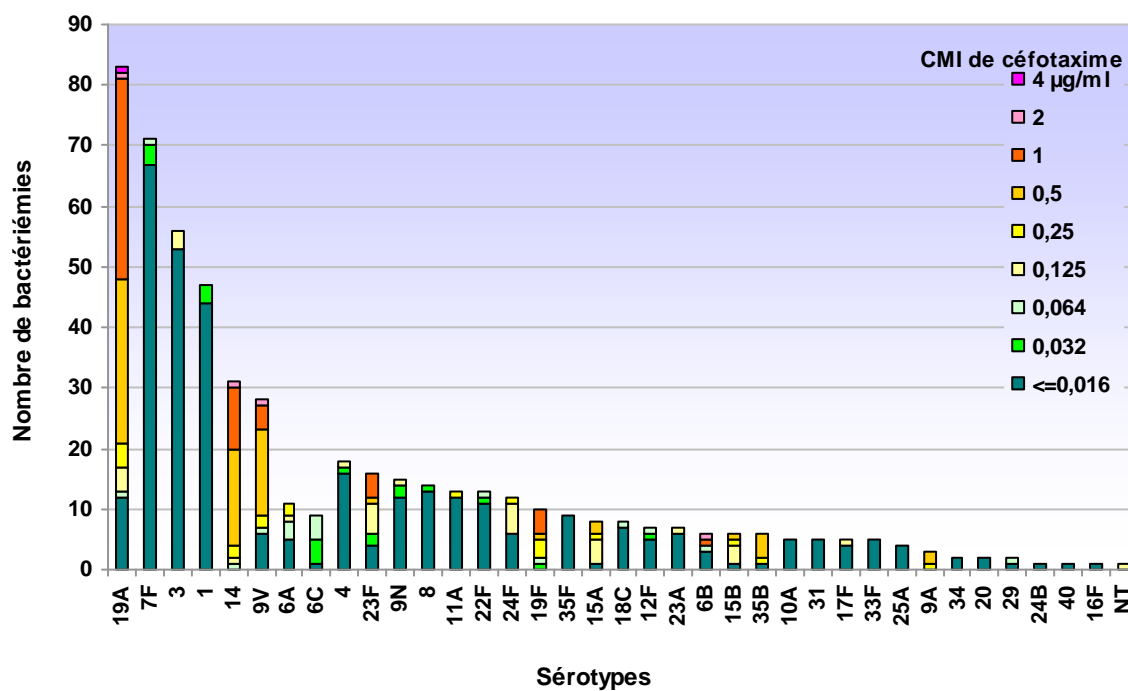


Figure 54 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=542).

Données épidémiologiques de France ultra-marine - ORP de Nouvelle Calédonie

Pour sa deuxième année de fonctionnement, l'ORP de Nouvelle Calédonie a adressé au CNR 84 souches (dont 2 souches sub-culture négative) isolées d'infections invasives chez l'enfant (26 souches) et chez l'adulte (56 souches).

Surveillance des sérotypes

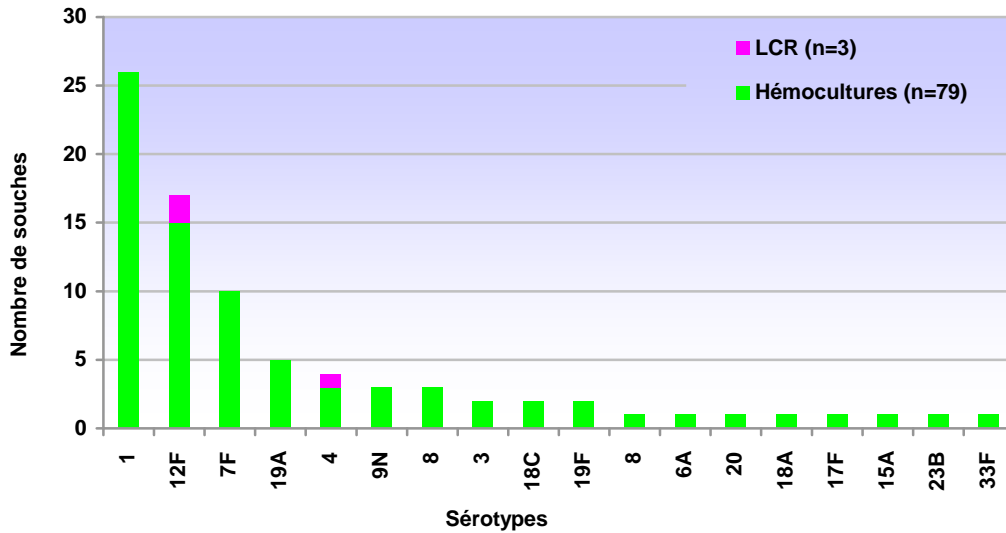


Figure 55 - Sérotypes des souches isolées en Nouvelle-Calédonie en fonction du site d'isolement.

Les sérotypes 1, 12F, et 7F sont prédominants.

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 2 µg/ml pour la pénicilline, et de 1 µg/ml pour l'amoxicilline et le céfotaxime (Figure 56). Sur 82 souches étudiées, 79 sont sensibles aux trois bêta-lactamines.

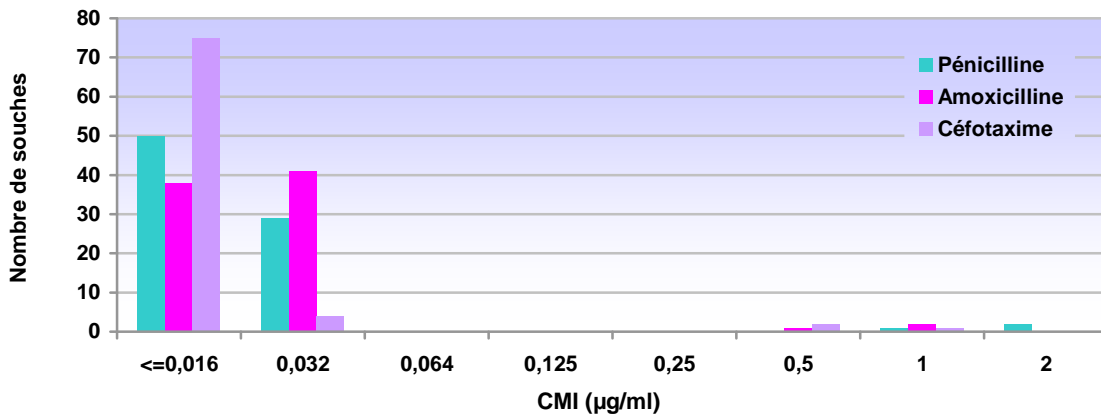


Figure 56 - Distribution des souches en Nouvelle-Calédonie en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux antibiotiques des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline et aux macrolides est présentée dans la Figure 57 et la Figure 58. Seules 3 souches de sérotypes 19A et 19F présentent une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines associée à une résistance à l'érythromycine. La résistance à l'érythromycine est portée par deux souches supplémentaires, dont une souche de sérotype 33 F.

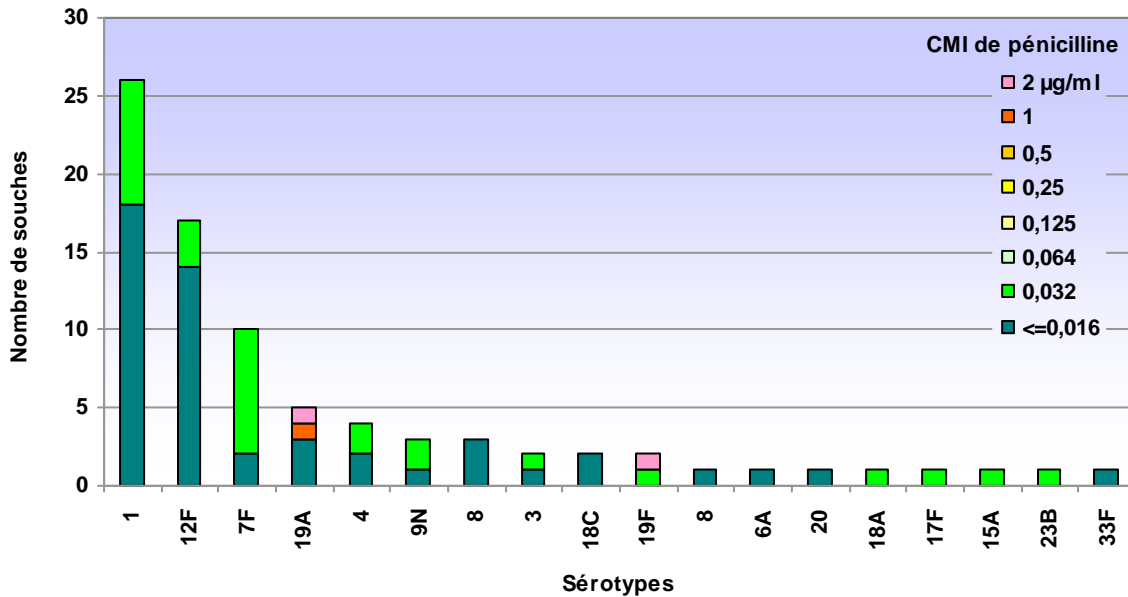


Figure 57 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=82).

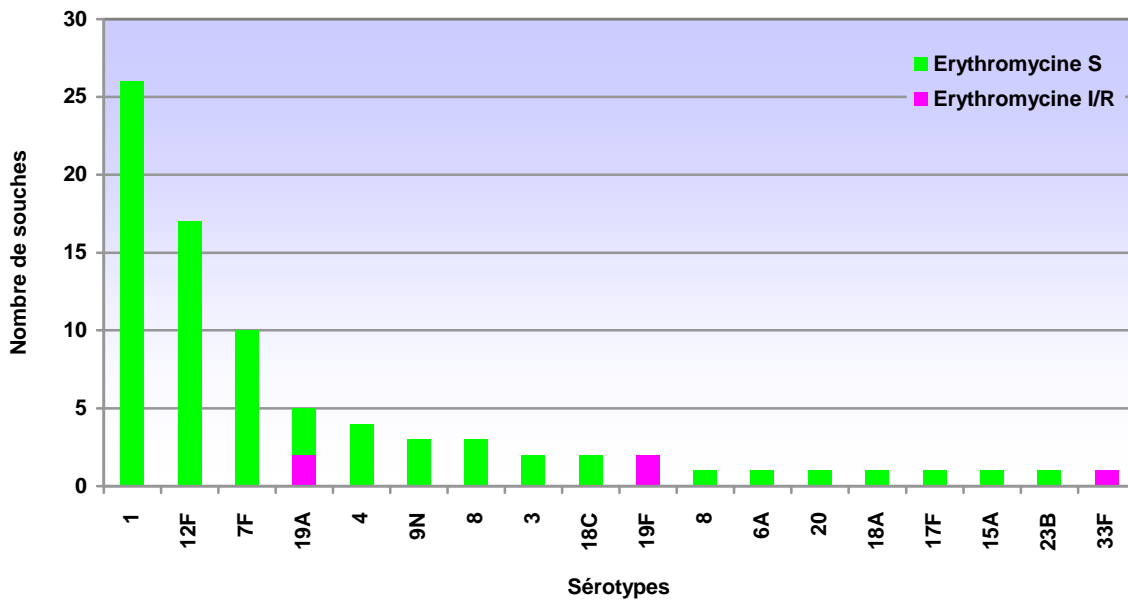


Figure 58 - Sensibilité aux **macrolides** des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=82).

Résistance aux antibiotiques dans les infections invasives en 2008

Parmi les souches isolées de méningites, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte (p=ns) (Tableau 23). Parmi les souches isolées chez l'enfant, le pourcentage de sensibilité diminuée atteint 35% pour la pénicilline, 18% pour l'amoxicilline, 13% pour le céfotaxime, 5% pour la ceftriaxone.

Tableau 23 – Sensibilité aux *bêta-lactamines* et aux *fluoroquinolones* des souches de pneumocoques isolées de *méningites* chez l'enfant (≤ 15 ans) et chez l'adulte.

% de souches par catégorie	Méningites	
	Adulte (n=244)	Enfant (n=136)
Pénicilline		
S	71,3	64,7
I	21,7	24,3
R	7,0	11,0
I+R	28,7	35,3
Amoxicilline		
S	85,7	81,6
I	13,5	17,6
R	0,8	0,7
I+R	14,3	18,4
Céfotaxime		
S	94,3	86,8
I	5,3	13,2
R	0,4	0,0
I+R	5,7	13,2
Ceftriaxone		
S	98,4	94,9
I	1,6	5,1
R	0,0	0,0
I+R	1,6	5,1
Fluoroquinolones		
S (sauvage)	98,7	100
I (ParC ou efflux)	1,3	0,0
R (ParC + GyrA)	0,0	0,0

Quelque soit l'âge le pourcentage de souches résistantes à l'amoxicilline est faible: < 1%.

En ce qui concerne le céfotaxime et la ceftriaxone, antibiotiques recommandés en 1^{ère} intention dans le traitement des méningites, la proportion de souches sensibles est pour l'adulte de 94 % et 99% respectivement, et de 87% et 95% pour l'enfant (p=ns).

La résistance aux fluoroquinolones reste faible en 2008 (< 1%).

Le Tableau 24 permet de comparer la fréquence des souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par classe d'âge, chez l'enfant.

Tableau 24 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives par groupe d'âge et type d'infection.

Age		Bactériémies (n=796)			Méningites (n=380)		
		PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX
0-23 mois	n	126			79		
	S	77 (61%)	97 (77%)	113 (90%)	49 (62%)	65 (82%)	65 (82%)
	I	39 (31%)	28 (22%)	13 (10%)	19 (24%)	13 (17%)	14 (18%)
	R	10 (8%)	1 (1%)	0	11 (14%)	1 (1%)	0
24-59 mois	n	84			23		
	S	62 (74%)	73 (87%)	75 (89%)	12 (52%)	16 (70%)	21 (91%)
	I	16 (19%)	11 (13%)	9 (11%)	8 (35%)	7 (30%)	2 (9%)
	R	6 (7%)	0	0	3 (13%)	0	0
5-15 ans	n	44			34		
	S	38 (86%)	40 (91%)	42 (95%)	27 (79%)	30 (88%)	32 (94%)
	I	4 (9%)	4 (9%)	2 (5%)	6 (18%)	4 (12%)	2 (6%)
	R	2 (5%)	0	0	1 (3%)	0	0

Evolution de 2001 à 2008 de la résistance à la pénicilline des souches invasives selon la zone géographique

Pour apprécier les variations régionales de la résistance aux antibiotiques, nous avons découpé le territoire selon les huit grandes zones d'études et d'aménagement (ZEAT), composées 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
- MEDITERRANEE : Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse.

Entre 2001 et 2008, la proportion des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline a baissé nettement dans toutes les régions (extrêmes -4% dans la région Centre-Est à -25% dans la région Ouest), mais il existe des disparités. Quatre régions présentent une fréquence inférieure ou égale à la fréquence nationale des souches pénicilline I+R (Région Parisienne, Est, Centre-Est, Ouest). Les autres régions ont une fréquence de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline légèrement supérieure à la fréquence nationale (33% à 37%).

Tableau 25 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) et du futur vaccin 13-valent (PCV13) pour les souches invasives entre 2001 et 2008 selon la zone géographique

Zone géographique	Année	N	%S	%I	%R	%PCV7	%PCV13
NORD	2001	109	52%	39%	8%	61%	83%
	2003	78	56%	35%	9%	46%	81%
	2005	110	65%	31%	4%	45%	85%
	2007	142	73%	20%	7%	18%	63%
	2008	106	66%	25%	8%	16%	63%
BASSIN PARISIEN	2001	322	50%	36%	14%	48%	79%
	2003	297	57%	36%	7%	50%	82%
	2005	262	61%	35%	3%	47%	78%
	2007	268	67%	29%	4%	28%	72%
	2008	233	65%	26%	9%	18%	70%
REGION PARISIENNE	2001	170	48%	47%	5%	55%	77%
	2003	197	60%	30%	10%	51%	77%
	2005	161	63%	35%	2%	40%	78%
	2007	240	65%	29%	6%	23%	66%
	2008	185	69%	28%	4%	11%	61%
EST	2001	148	55%	32%	13%	57%	80%
	2003	119	55%	36%	9%	52%	81%
	2005	116	72%	27%	2%	34%	66%
	2007	135	64%	30%	5%	27%	76%
	2008	74	70%	22%	8%	16%	74%
CENTRE-EST	2001	239	64%	28%	8%	41%	77%
	2003	206	62%	31%	7%	53%	86%
	2005	163	74%	23%	3%	36%	76%
	2007	198	73%	23%	4%	17%	69%
	2008	150	70%	23%	7%	21%	71%
OUEST	2001	170	54%	35%	11%	49%	76%
	2003	196	53%	34%	13%	51%	83%
	2005	162	64%	30%	6%	39%	76%
	2007	215	64%	32%	5%	25%	67%
	2008	155	79%	14%	7%	13%	65%
SUD-OUEST	2001	154	46%	38%	16%	57%	85%
	2003	128	59%	33%	9%	47%	78%
	2005	131	62%	33%	5%	39%	80%
	2007	149	70%	25%	5%	26%	74%
	2008	146	62%	23%	14%	22%	71%
MEDITERRANEE	2001	141	52%	35%	13%	53%	78%
	2003	156	55%	40%	4%	56%	81%
	2005	131	64%	35%	1%	40%	73%
	2007	141	71%	25%	4%	28%	74%
	2008	127	65%	28%	7%	24%	70%

Participation à des réseaux de surveillance

Réseaux nationaux

Le CNRP, qui est associé à l'Observatoire National de l'Épidémiologie 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 2008 concernant la sensibilité aux antibiotiques (distribution des CMI, % de sensibilité) seront disponibles sur le site WEB de l'ONERBA (<http://www.onerba.org>).

Réseaux internationaux

Le CNRP participe au réseau de surveillance européen EARSS 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. Pour 2008, les données de la surveillance des souches invasives de pneumocoques en Europe sont illustrées sur la Figure 59. La diminution de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline observée en France, est également observée en Belgique et en Israël. Dans le même temps, une augmentation du nombre de ces souches a été rapportée en Finlande et en Irlande. Le CNRP participe régulièrement depuis 2000 au contrôle de qualité annuel organisé par EARSS.

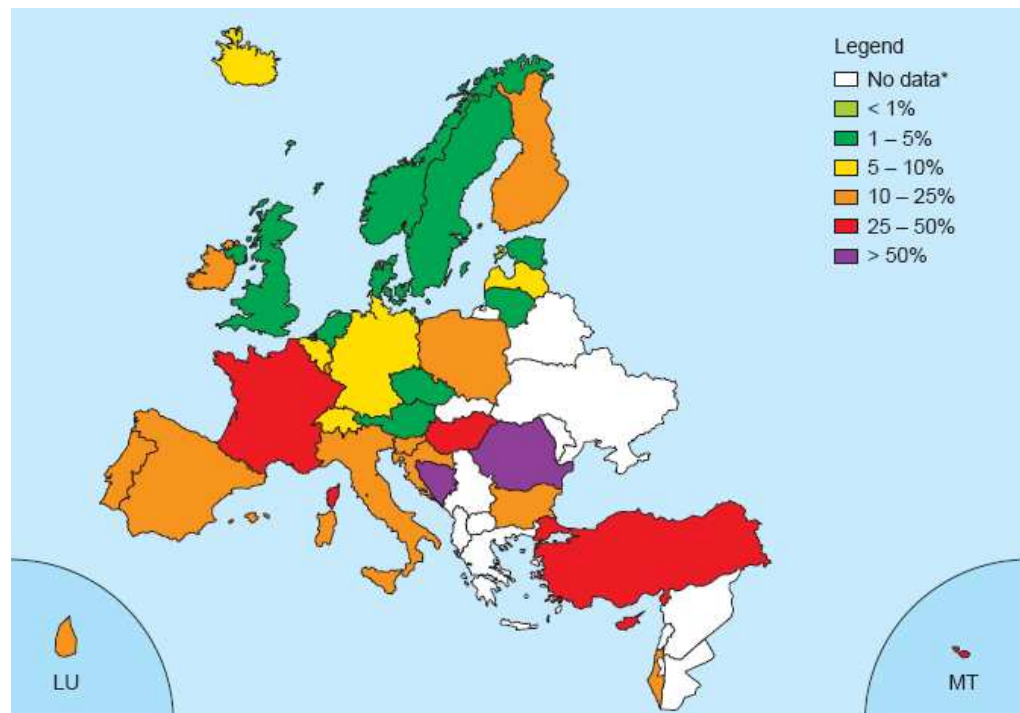


Figure 59 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS Annual report 2008, <http://www.rivm.nl/earss>).

Participation à l'investigation des phénomènes épidémiologiques

En cas de survenue de cas groupés d'infections pneumococciques, ou sur demande, l'étude du lien de clonalité entre plusieurs souches est réalisée par MLST. En effet, il s'agit d'une technique moléculaire discriminante, qui permet en particulier :

- D'affiner l'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à des clones largement répandus en France (exemple du sérotype 9V, retrouvé dans plusieurs épidémies investiguées en 2002, ou du sérotype 1 en 2008) : dans ce cas l'électrophorèse en champ pulsé après digestion enzymatique du chromosome a un pouvoir discriminant insuffisant, tous les profils apparaissant reliés.

- De repérer d'éventuels échanges capsulaires, déjà décrits chez *S. pneumoniae*, ce qui est très utile dans le cadre par exemple du suivi des vaccins conjugués anti-pneumococciques.

Au cours de l'année 2009, le CNRP n'a pas été sollicité pour l'étude de cas groupés d'infections à pneumocoque.

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-Brühl 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).
- Contrôle National de Qualité : en 2009, le CNRP a fourni deux souches de pneumocoque pour le contrôle national de qualité en bactériologie organisé par l'AFSSAPS.
- Conférences de consensus (SPILF) :
 - Infections respiratoires de l'adulte en 2006,
 - Méningites bactériennes aiguës communautaires en 2008.
- 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 heptavalent 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, puis en 2007-2008 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 financer 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 2010 et 2011 nous avons prévu :

- Le maintien de la surveillance épidémiologique vis-à-vis des infections sévères : méningites, pneumonies bactériémiques de l'adulte hospitalisé, bactériémies ainsi que vis-à-vis des 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 depuis 2003 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 double pression des vaccins conjugués heptavalent ou 13-valent et des antibiotiques. On peut s'attendre à une diminution de la fréquence du sérotype 19A, non contenu dans le vaccin heptavalent et principal sérotype de remplacement actuellement, en raison de sa présence dans la nouvelle formulation. Mais d'autres sérotypes pourraient émerger, parmi lesquels des sérotypes de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et/ou résistants aux macrolides, comme par exemple le 35B, les 15A/B/C, le 24F ou le 33F. 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. Les résultats de typage moléculaire des pneumocoques de sérotype 19A suggèrent qu'en France, il s'agit de l'expansion d'un clone pré-existant à l'introduction du vaccin (ST276) et distinct du clone majoritaire aux USA (Cohen R. *et al.*, Vaccine, 2009).
- L'évaluation de la fréquence du nouveau sérotype 6C en France se poursuit désormais de manière prospective sur toutes les souches de sérotype 6A.

- 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 vaccin conjugué heptavalent, qui reflètent le réservoir naturel de pneumocoques en circulation dans la population.
- L'étude de la résistance aux fluoroquinolones d'un échantillon de souches responsables d'infections respiratoires. Nous continuerons aussi la surveillance des souches responsables de pleuro-pneumopathies initiée en 2005.
- 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® et le futur Prevenar13®.
- Dans le cadre du PHRC national, le CNRP est partenaire des projets de recherche suivants :
 - « P2M » : analyse des facteurs associés au risque de pleurésies purulentes chez l'enfant (investigateur-coordonnateur Muriel LE BOURGEOIS, AP-HP Necker-Enfants Malades).
 - « Streptogène » : l'étude observationnelle génétique prospective multicentrique coordonnée par JP BEDOS CH Versailles, responsable Scientifique JP MIRA, AP-HP Cochin, INSERM U567, dont l'objectif est d'identifier les facteurs génétiques liés à l'hôte déterminant le pronostic des pneumonies à pneumocoque en réanimation.
- Enfin, le CNRP ainsi que des Observatoires Régionaux du Pneumocoque et le Collège de Bactériologie-Virologie-Hygiène des Hôpitaux ont accepté de participer à la création d'un **observatoire des méningites bactériennes de l'adulte**. Il s'agit d'une étude de cohorte nationale observationnelle prospective et exhaustive dans les centres participants. Ce projet piloté par Xavier DUVAL, Bruno HOEHN, Emmanuelle VARON, François CARON et Bruno MOURVILLIERS, a reçu le soutien de la SPILF et a fait l'objet d'une demande de PHRC national en décembre 2009.

Publications et communications réalisées en 2009 dans le cadre des missions du CNRP

Publications nationales

1. Varon E. Epidemiology of acute bacterial meningitis in adult patients in France. *Med Mal Infect.* 2009 Jul-Aug;39(7-8):432-44. Epub 2009 Apr 22.

Publications internationales

1. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Grondin S, Desvignes V, Lecuyer A, Fritzell B, Varon E. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France. *Vaccine.* 2009 May 30. [Epub ahead of print]
2. Debbache K, Varon E, Hicheri Y, Legrand P, Donay JL, Ribaud P, Cordonnier C. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in onco-haematology and haematopoietic stem cell transplant patients in France. Are the serotypes covered by the available anti-pneumococcal vaccines? *Clin Microbiol Infect.* 2009 Sep;15(9):865-8. Epub 2009 Jun 22.
3. Roussel-Delvallez M, Vernet-Garnier V, Bourdon S, Brun M, Cattier B, Chanal C, Chardon H, Chomarat M, Croizé J, Demachy MC, Donnio PY, Dupont P, Fosse T, Gravet A, Grignon B, Laurans G, Maugein J, Péchinot A, Prère MF, Thoreux PH, Vergnaud M, Weber M, Coignard B, Gutmann L, Varon E, Ploy MC. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from adults in France: evolution between 2001 and 2003. *Microb Drug Resist.* 2009 Sep;15(3):201-4.
4. Matta M, Kernéis S, Day N, Lescat M, Buu Hoï A, Varon E, Gutmann L, Mainardi JL. Do clinicians consider the results of Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen to adapt antibiotic regimen in pneumonia patients? *Clin Microbiol Infect.* 2009 Oct 20. [Epub ahead of print].

Communications nationales

1. Varon E. Résistance des pneumocoques responsables d'infections invasives : tendance à la baisse! 10^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, session en partenariat avec l'ONERBA, Lyon, 2009.
2. Conseil Scientifique de l'Onerba. Résistance aux antibiotiques en France : résultats 1998-2008 des réseaux fédérés dans l'ONERBA. Journée Nationales d'Infectiologie, Lyon, 2009.
3. Lepoutre A, Varon E., Dorléans F, Gutmann L., Lévy-Bruhl D. Evolution de l'incidence des sérotypes de pneumocoques isolés d'infection invasives en France – Session Formation professionnelle en partenariat avec la Société Française de Biologie Clinique. Journées Internationales de Biologie, Paris, 2009.
4. Levy C, Varon E., Bingen E, Lecuyer A, Aujard Y, Cohen R, Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'observatoire des méningites. Modification des caractéristiques des méningites à pneumocoque depuis l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) en France. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2009. Abstract 37/8_O.
5. Cohen R, Levy C, d'Athis P, Bonnet E, Boucherat M, Fritzell B, Derckx V, Bingen E, Varon E. *S. pneumoniae* de sérotype 19A : facteurs de risque de portage rhinopharyngé chez l'enfant après introduction du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2009. Abstract 39/8_O.
6. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lecuyer A, Boucherat M, Fritzell B, Bingen E, Varon E. Portage rhinopharyngé du pneumocoque : quels sont les sérotypes émergents depuis l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ?. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2009. Abstract 41/8_O.
7. Grohs P, Janoir C, Grondin S, Simon S, Bonnet G, Gutmann L, Varon E. Précision de la lecture automatique des CMI en milieu gélosé chez *S. pneumoniae* par le SIRSCAN. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2009. Abstract 362/74_A.

Communications internationales

1. Dortet L, Ploy MC, Varon E., Poyart C, Raymond J. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* infections in Paris area: predominance of serotype 19A. 27th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Bruxelles, 2009. Abstract P166.
2. Cohen R, Levy C, d'Athis P, Bonnet E, Boucherat M, Fritzell B, Derckx V, Bingen E, Varon E. Risk factors for *S. pneumoniae* serotype 19A nasopharyngeal carriage in children after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2009. Abstract G1-1538.
3. Levy C, Varon E., Bingen E, Lécuyer A, Aujard Y, Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working group on Bacterial Meningitis. Effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in French children. 6th World congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, Buenos Aires, 2009. Abstract 296.
4. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lécuyer A, Boucherat M, Fritzell B, Bingen E, Varon E. Does pneumococcal 7-valent conjugate vaccine continue to change nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae*? 6th World congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, Buenos Aires, 2009. Abstract 298.

Conférences sur invitation

1. Varon E. Actualité sur le pneumocoque. Journées de Biologie Clinique. Paris, 2009.
2. Varon E. Le pneumocoque : hier et aujourd'hui, qu'avons-nous appris ? 10^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, Lyon (2009).
3. Varon E. Epidémiologie des infections à pneumocoque. 14^{ème} colloque sur le contrôle épidémiologique des Maladies Infectieuses, Institut Pasteur, Paris.
4. Gutmann L. Actualités sur l'évolution des sérotypes et de la résistance du pneumocoque. Journée de Microbiologie, Tunis, 2009.

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 sérogroupes connus. Chaque souche est testée successivement avec les différents antisérums :

- Sérums 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 sérums (n = 64) : permettant de déterminer le sérotype dans un sérotype donné.
- Groupe sérums (n = 21) ou type sérums (n = 25) permettant de déterminer sérotype ou le sérotype dans un sérotype 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, lévofloxacin, moxifloxacin.
- 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, ceftriaxone ; vancomycine (souches isolées de méningite) ; péfloxacin, norfloxacin, ciprofloxacine, sparfloxacine, lévofloxacin, moxifloxacin (souches pour lesquelles la zone d'inhibition autour du disque de norfloxacin est inférieure à 10 mm).

Annexe B

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

Ce protocole repose sur l'utilisation de la péfloxacin 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).

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)
- Péfloxacin (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 2008



CNRP

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

Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir)

Réf Souche :
Date de réception : .. / .. / 2008
Date de réponse : .. / .. / 2008
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 sérogroupe (si déjà déterminé) :, Non effectué

CMI (Méthode : E-Test®, Dilution en gélose, Autre :

- Pénicilline G = µg/ml - Céfotaxime = 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 2008 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque

N° de souche ORP:

IDENTIFIANT

Nom de l'hôpital ou du laboratoire :

N° de dossier du centre d'origine :

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

Sexe : M F

Hospitalisation :

Consultation :

Date du prélèvement : .. / .. / 2008

Données microbiologiques :

Méthode et résultats des CMI de bêta-lactamines réalisées en routine :

Pénicilline

Amoxicilline

Céfotaxime

Sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme) :

- Oxacilline 5 µg (Diamètre)
- Erythromycine (Sensible, Intermédiaire, Résistant)
- Cotrimoxazole (SIR)
- Pristinamycine (SIR)
- Rifampicine (SIR)
- Norfloxacin (S/R)

SITE(S) D'ISOLEMENT

- LCR
- Hémoculture
- Pus d'oreille
- Prélèvement respiratoire
- Liquide pleural

Antigénurie pneumocoque positive/négative/ ?

Données cliniques :

- Pneumonie oui/non/ ?
- Méningite oui/non/ ?
- OMA oui/non/ ?

Table des illustrations

Figures

Figure 1 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP.	5
Figure 2 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant de 2001 à 2008.....	6
Figure 3 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2008.....	6
Figure 4 – 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).	14
Figure 5 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2008.....	15
Figure 6 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> quelque soit l'âge	19
Figure 7 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> de l'enfant	20
Figure 8 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> de l'adulte	20
Figure 9- Distribution des sérotypes des 1176 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémoculture ou de LCR en 2008, quelque soit l'âge	21
Figure 10 – Distribution des sérotypes de 390 souches isolées d'hémoculture et de LCR chez l'enfant (≤15 ans) . 21	
Figure 11 - Distribution des sérotypes des 786 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte (> 15 ans)	22
Figure 12 - Distribution du gène wcin6A spécifique du sérotype 6A et du gène wcin6C spécifique du sérotype 6C selon l'âge parmi les souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> de sérotype 6A par sérotypage conventionnel.....	22
Figure 13 – Evolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent dans les bactériémies entre 2001 et 2008 en fonction du groupe d'âge.....	23
Figure 14 – Evolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent dans les méningites entre 2001 et 2008 en fonction du groupe d'âge.....	23
Figure 15 - 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 2008-2009 quelque soit leur statut vaccinal	25
Figure 16 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2008 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime	27
Figure 17 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1176 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2008.....	28
Figure 18 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement	31

Figure 19 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement	32
Figure 20 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=1176) isolés en 2008.	35
Figure 21 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> de sérotype 19A entre 2001 et 2008.....	36
Figure 22 - Sensibilité à l'érythromycine des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=1176) isolés en 2008.....	37
Figure 23 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2008.	39
Figure 24 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2008.	39
Figure 25 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=380) en fonction de l'âge.	40
Figure 26 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans....	40
Figure 27 – 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.	40
Figure 28 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans.....	41
Figure 29 – Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2008.....	41
Figure 30 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001-2002 et 2008.....	42
Figure 31 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001-2002 et 2008.....	42
Figure 32 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'adulte (> 15 ans) entre 2001 et 2008.	42
Figure 33 – Distribution des souches isolées de méningites (n=380) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.....	43
Figure 34 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites.	44
Figure 35 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites entre 2004 et 2008.	44
Figure 36 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans)).	45
Figure 37 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans).....	45
Figure 38 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans).....	46
Figure 39 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans).	46
Figure 40 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.	47
Figure 41 - 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.	47
Figure 42 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans.....	48

Figure 43 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2008.	48
Figure 44- Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2008.....	49
Figure 45 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2008.....	49
Figure 46 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans.....	49
Figure 47 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans.....	50
Figure 48 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2008 (n=796) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	50
Figure 49 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans).....	51
Figure 50 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans).....	51
Figure 51 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans).....	52
Figure 52 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans).....	52
Figure 53 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans).	53
Figure 54 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans).....	53
Figure 55 - Sérotypes des souches isolées en Nouvelle-Calédonie en fonction du site d'isolement.	54
Figure 56 - Distribution des souches en Nouvelle-Calédonie en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	54
Figure 57 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie.....	55
Figure 58 - Sensibilité aux macrolides des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie.....	55
Figure 59 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS).	59

Tableaux

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques de <i>S. pneumoniae</i> en 2008.....	7
Tableau 2 – Fréquence (%) des principaux sérotypes ($\geq 2\%$) dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2008.....	7
Tableau 3 –Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2008.....	8
Tableau 4 – Evolution de la couverture sérotypique (%) du vaccin conjugué 7-valent (PCV7), des futurs vaccins conjugués 10-valent (PCV10) et 13-valent (PCV13) et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2008.....	9
Tableau 5 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2008.....	13
Tableau 6 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2008.....	15

Tableau 7 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2008.....	16
Tableau 8 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2008 effectivement adressées et étudiées au CNRP..	17
Tableau 9 – 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 2008	18
Tableau 10 – Couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7), des futurs vaccins conjugués 10 valent (PCV10) et 13 valent (PCV13), et du vaccin 23 valent (Pn-23v) pour les souches « invasives » (hémocultures et LCR) chez l'enfant et l'adulte, en 2008	24
Tableau 11 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2008.	26
Tableau 12 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines.....	27
Tableau 13 - Description des souches plus résistantes au céfotaxime (CMI > 0,016 µg/ml) qu'aux pénicillines isolées de méningites.....	28
Tableau 14 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2008.	29
Tableau 15 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant (≤15ans)	29
Tableau 16 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte en 2008.	30
Tableau 17 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte	30
Tableau 18 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1174 souches étudiées).	33
Tableau 19 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2008.	34
Tableau 20 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2008.	34
Tableau 21 – Evolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2008.	38
Tableau 22 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> responsables de méningites entre 2001 et 2008.	43
Tableau 23 – Sensibilité aux bêta-lactamines et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de méningites chez l'enfant (≤15 ans) et chez l'adulte	56
Tableau 24 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives par groupe d'âge et type d'infection.	57
Tableau 25 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) et du futur vaccin 13-valent (PCV13) pour les souches invasives entre 2001 et 2008 selon la zone géographique	58