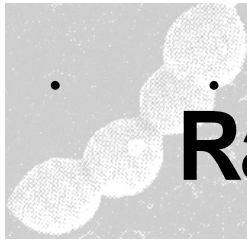


•
• Laboratoire de Microbiologie
• Hôpital Européen Georges Pompidou
• 20-40 rue Leblanc
• 75 908 Paris Cedex 15
• 01 56 09 39 67

Centre National de Référence des Pneumocoques



CNRP

Rapport d'activité 2003

Epidémiologie 2002

Emmanuelle VARON

Laurent GUTMANN

Remerciements

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

Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque, et particulièrement :

- ✓ *Les coordinateurs régionaux :* Michel BRUN, Blandine CATTIER, Catherine CHANAL, Hubert CHARDON, Marie-Laure JOLY-GUILLOU, Jacques CROIZE, Marie-Claude DEMACHY, Philippe DUPONT, Thierry FOSSE, Bernadette GRIGNON, Geneviève LAURANS, Jeanne MAUGEIN, André PECHINOT, Marie-Cécile PLOY, Micheline ROUSSEL-DELVALLEZ, Pierre-Henri THOREUX, André TREVOUX, Michel VERGNAUD, Véronique VERNET-GARNIER et Michèle WEBER.
- ✓ Les laboratoires Glaxo-SmithKline : Isabelle BOUCOT et Ammar ZERRAR.

Les correspondants qui nous ont adressé des souches de méningites :

A. ANDREMONT, G. ARLET, A. BAILLY, M. C. BARBEY, E. BENABID, G. BLANCHARD, A. BOUVET, L. BRET, A. M. CANZI, G. CHABANON, M. CHOMARAT, C. DOIT, P. Y. DONNIO, G. DORCHE, J. ETIENNE, F. GEOFFROY, F. GOLDSTEIN, B. HEYM, N. HIDRI, C. HOLLER, L. JOUBERT, Dr LARROUY, Dr LENEVEU, M. N. LETOUZEY, Dr MALHERRE, Dr MANDJEE, A. MICHEL, D. PASQUIER, G. RAST, J. RAYMOND, F. RICHARDIN, Dr SENECHAL, J. TANKOVIC, F. VANDENESCH, J. VAUCEL, H. VU THIEN.

L'Institut de Veille Sanitaire et particulièrement :

Hélène AUBRY-DAMON, Bruno COIGNARD, Jean-Claude DESENCLOS, Daniel LEVY-BRUHL et Anne PERROCHEAU.

ACTIV et particulièrement :

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

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

Nacer AIT-BACHIR, Cindy AUGUSTIN, Sophie GRONDIN, Estelle MARCHAL et Sylvie SIMON.

Sommaire

Table des illustrations.....	4
Charte	8
Activités	10
<i>Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2003</i>	<i>10</i>
Expertise biologique	10
<i>Confirmation de l'identification, sérotypage.....</i>	<i>10</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>11</i>
<i>Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques.....</i>	<i>12</i>
<i>Formation.....</i>	<i>12</i>
<i>Organigramme du CNRP en 2003.....</i>	<i>14</i>
Contribution à la surveillance épidémiologique	15
<i>Composition du réseau de surveillance.....</i>	<i>15</i>
<i>Définition de l'échantillon de souches isolées en 2002.....</i>	<i>16</i>
<i>Surveillance de la distribution des sérotypes.....</i>	<i>20</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 et sa mère :</i>	<i>24</i>
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques.....</i>	<i>25</i>
<i>Résistance globale aux antibiotiques</i>	<i>25</i>
<i>Résistance aux bêta-lactamines.....</i>	<i>25</i>
<i>A. Résultats globaux</i>	<i>25</i>
<i>B. Chez l'enfant (<16 ans).....</i>	<i>29</i>
<i>C. Chez l'adulte</i>	<i>30</i>
<i>Résistance aux macrolides et apparentés</i>	<i>31</i>

Autres marqueurs de résistance.....	31
Résistances associées et multirésistance.....	32
Résistance aux fluoroquinolones.....	33
Résistance aux antibiotiques et sérotypes.....	36
<i>Surveillance des infections à S. pneumoniae</i>	38
Méningites à <i>S. pneumoniae</i>	38
Répartition géographique	38
Distribution temporelle.....	39
Répartition par classe d'âge	40
Surveillance des sérotypes.....	40
Activité comparée des bêta-lactamines.....	43
Activité des fluoroquinolones	44
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites	44
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i>	48
Répartition par classe d'âge	48
Surveillance des sérotypes.....	49
Activité comparée des bêta-lactamines.....	50
Activité des fluoroquinolones	51
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies	52
Otites moyennes aiguës (OMA)	55
Répartition des OMA par classes d'âges.....	55
Surveillance des sérotypes.....	55
Activité comparée des bêta-lactamines.....	56
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés d'OMA.....	57
Etude de la résistance aux antibiotiques	59
<i>Participation à des réseaux internationaux de surveillance</i>	61
Conseil.....	61
L'essentiel de l'épidémiologie en 2002	62
Perspectives	64
Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP	65
<i>Publications</i>	65

<i>Communications</i>	66
Annexe A	68
Annexe B	69
Annexe C	71
Annexe D	72

Table des illustrations

Figures

Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France.....	15
Figure 2 – Distribution comparée des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2001 et en 2002.....	20
Figure 3 – Distribution des sérotypes des 1492 souches de <i>S pneumoniae</i> isolées d'hémocultures, LCR et OMA en 2002, quelque soit l'âge	21
Figure 4 - Distribution des sérotypes des souches de <i>S pneumoniae</i> isolées d'hémocultures, LCR et OMA chez l'enfant	21
Figure 5 - Distribution des sérotypes des souches de <i>S pneumoniae</i> « invasives » isolées chez l'enfant	22
Figure 6 – Distribution des sérotypes des souches de <i>S pneumoniae</i> « invasives » isolées chez l'adulte	22
Figure 7 – Distribution comparée des sérotypes des souches « invasives » et des sérotypes des souches isolées d'OMA chez l'enfant	22
Figure 8 – Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin heptavalent des souches « invasives » et des souches isolées d'OMA chez l'enfant de 0 à 35 mois	23
Figure 9 - Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin 23 valent des souches « invasives » et des souches isolées d'OMA chez l'enfant à partir de 18 mois	23
Figure 10 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2002 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime	26
Figure 11 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2002.....	27
Figure 12 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2002.....	28
Figure 13 – Distribution des souches de pneumocoques isolées chez l'enfant en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	29
Figure 14 – Distribution des souches de pneumocoques isolées chez l'adulte en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	31
Figure 15 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement	32
Figure 16 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement	32
Figure 17 – Sensibilité à la lévofloxacine et à la moxifloxacine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2002.....	35
Figure 18 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés en 2002.....	36
Figure 19 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés chez l'adulte (= 16 ans)	37

Figure 20 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=592) isolés chez l'enfant	37
Figure 21 – Répartition régionale cas de méningites à pneumocoque signalés au CNRP en 2001 et 2002 .	38
Figure 22 – Origine du signalement des cas de méningite à <i>S. pneumoniae</i> au CNRP en 2002.	39
Figure 23 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France en 2002.....	39
Figure 24 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge	40
Figure 25 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants < 3 ans	40
Figure 26 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites en 2002	41
Figure 27 – Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte	41
Figure 28 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'enfant	42
Figure 29 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant âgé de moins de 36 mois	42
Figure 30 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant âgé de 3 à 15 ans	42
Figure 31 – Distribution des souches isolées de méningites en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	43
Figure 32 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l' amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites	43
Figure 33 - Comparaison de la sensibilité à l' amoxicilline et au céfotaxime des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites	44
Figure 34 – Sensibilité aux fluoroquinolones des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites.....	44
Figure 35 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant	45
Figure 36 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant	45
Figure 37 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant	46
Figure 38 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte	46
Figure 39 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte	47
Figure 40 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte	47
Figure 41 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge	48
Figure 42 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 3 ans	48
Figure 43 – Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	49
Figure 44 - Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	49
Figure 45 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de moins de 36 mois	49
Figure 46 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de 3 à 15 ans	50

Figure 47 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'enfant en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	50
Figure 48 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'adulte en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	50
Figure 49 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies	51
Figure 50 – Sensibilité aux fluoroquinolones des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies.....	51
Figure 51 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	52
Figure 52 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	52
Figure 53 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	53
Figure 54 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	53
Figure 55 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	54
Figure 56 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	54
Figure 57 – Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge	55
Figure 58 - Fréquence des sérotypes isolés d'OMA en 2002.....	55
Figure 58 - Distribution des souches isolées d' OMA chez l'enfant en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	56
Figure 59 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d' OMA	57
Figure 60 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant	57
Figure 61 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant	58
Figure 62 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant	58

Tableaux

Tableau 1 – Activités du CNR des Pneumocoques en 2002.....	13
Tableau 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2002.....	16
Tableau 3 – Mode de recueil de l'échantillon théorique des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémocultures chez l'adulte et d'OMA.....	17
Tableau 4 – Correspondants ne participant pas aux ORP, ou n'ayant pas participé aux ORP de façon exceptionnelle en 2002 et ayant adressé au moins une souche de <i>S. pneumoniae</i> isolée de méningite en 2002	17
Tableau 5 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> adressées et étudiées au CNRP.....	19
Tableau 6 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2002.....	25
Tableau 7 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines.....	26
Tableau 8 - Description de souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines	28
Tableau 9 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2002.....	29
Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte en 2002.....	30
Tableau 11 – Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs.....	33
Tableau 12 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2002.	34
Tableau 13 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2002.....	34
Tableau 15 – Sensibilité aux bêta-lactamines , à l' érythromycine et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de bactériémies, méningites et OMA chez l'enfant et chez l'adulte	59
Tableau 16 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches isolées chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.....	60
Tableau 17 – Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques de <i>S. pneumoniae</i> en 2002.....	62
Tableau 18 – Fréquence (%) des principaux sérotypes par type de prélèvement chez l'adulte et chez l'enfant.....	62
Tableau 19 –Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines	63
Tableau 20 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant	63
Tableau 21 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte	63

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 juin 2001).

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.*

Activités

Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2003

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. L'appartenance à l'espèce *S. pneumoniae* de ces souches (résistantes à l'optochine et/ou non typables par exemple) peut être vérifiée par différentes méthodes moléculaires. Nous avons mis en place l'identification moléculaire par PCR d'un fragment de 2 gènes dont la présence conjointe est quasi-spécifique de *Streptococcus pneumoniae* :

- ✓ le gène codant pour l'autolysine principale
- ✓ le gène de la pneumolysine,

Dans les cas douteux (présence d'un seul des 2 gènes précédemment cités par exemple), un fragment du gène de la superoxyde dismutase *sodA* sera séquencé et comparé à une banque génomique (collaboration avec Claire POYART, Cochin).

Le sérotypage (Annexe A) est réalisé à l'aide d'antisérums fournis par le Statens Serum Institut de Copenhague, Danemark (SSI).

L'investigation des phénomènes épidémiques, qui repose sur l'étude du lien de clonalité entre plusieurs souches, a été réalisée au moyen des méthodes de biologie moléculaires adaptées, et utilisées dans notre laboratoire : amplification à l'aide de séquences aléatoires (RAPD), et électrophorèse en champ pulsé.

1. **Février – Juin 2002** : Epidémie de pneumonies à pneumocoque dans un service de moyen et long séjour gériatrique (24 cas). Onze souches ont été étudiées, isolées de 10 malades entre le 1^{er} mars 2000 et le 1^{er} mai 2002. L'épidémie était liée à un clone de sérotype 9V, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines : CMI de pénicilline et d'amoxicilline, CMI de céfotaxime). Les onze souches étudiées avaient des profils semblables (RAPD et électrophorèse en champ pulsé).
2. **Juin 2002** : Epidémie de pneumonies à pneumocoque dans une unité de soins de longue durée (6 cas). L'étude a porté sur trois souches isolées entre le 10 et le 20 juin 2002 d'hémoculture chez trois malades. L'épidémie était liée à un clone de sérotype 9V. Les trois souches avaient des profils semblables (RAPD et électrophorèse en champ pulsé). Si l'étude de la sensibilité aux bêta-lactamines n'a pas révélé de particularité (CMI habituelles pour ce sérotype : CMI de pénicilline et d'amoxicilline à 1 µg/ml, CMI de céfotaxime à 0,5 µg/ml), l'étude des fluoroquinolones a révélé qu'il s'agissait de souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones. Le séquençage des 4 gènes impliqués dans la résistance aux fluoroquinolones chez *S. pneumoniae* a révélé la même mutation dans le gène *parC* (Ser79Phe) pour les trois souches.

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

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

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.

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

En 2002 - 2003, le CNRP a mis au point la technique de typage moléculaire par séquençage d'un panel de 7 gènes représentatifs et conservés de *Streptococcus pneumoniae* ou MLST (Multi Locus Sequence Typing). Un tel outil devrait nous permettre:

- de repérer, entre autre, d'éventuels échanges capsulaires déjà décrits chez *S. pneumoniae*, dans le cadre par exemple du suivi du nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique
- d'affiner l'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à des clones largement répandus, comme c'est par exemple le cas pour le sérotype 9V en France, sérotype retrouvé dans les deux épidémies investiguées en 2002.

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).

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

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

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

Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques

L'activité des nouveaux antibiotiques proposés pour le traitement des infections pneumococciques ou des infections respiratoires en général doit être évaluée vis-à-vis de *S. pneumoniae*. Notre laboratoire a, dans ce domaine, une longue expérience. En 2002-2003, le CNRP a étudié l'activité de nouvelles fluoroquinolones (la moxifloxacinine et la garenoxacinine), mettant à profit la large collection de souches d'origine clinique, et de souches de référence hébergeant toute une gamme de mécanismes de résistance identifiés au niveau moléculaire que notre laboratoire a déjà constituée. Cette activité permettra de fournir des données au CA-SFM, qui a la responsabilité de définir le spectre d'activité des antibiotiques et les valeurs critiques utilisées pour la catégorisation clinique des souches (" sensible ", " intermédiaire " ou " résistant ").

Formation

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

- Stages de formation (Travaux pratiques : Etude des souches atypiques, antibiogramme, sérotypage) pour biologistes et techniciens.
- Publication de recommandations techniques : Cf. les recommandations du Ca-SFM
- Enseignement (Facultés, Hôpitaux)
- Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française (cf. liste des communications et publications).

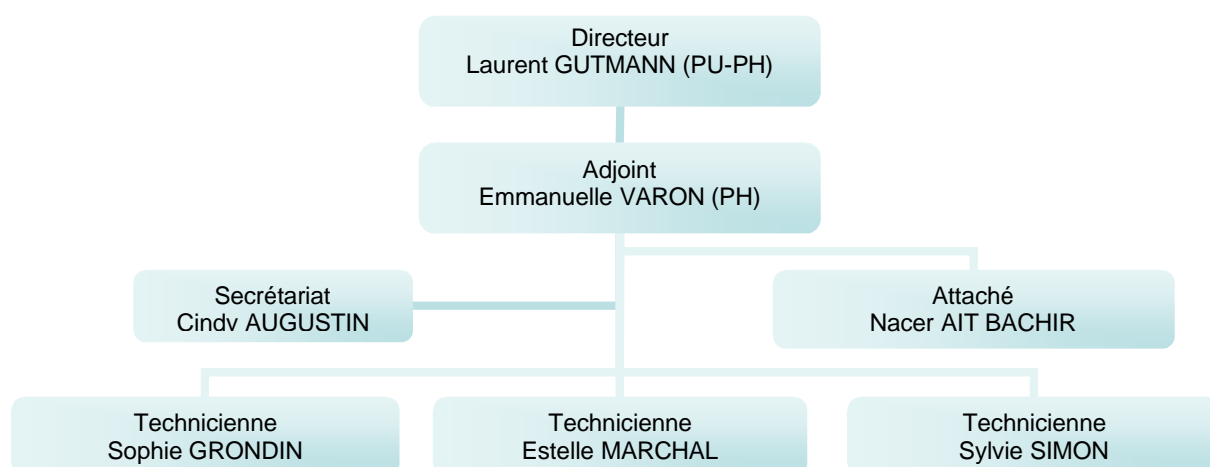
L'ensemble des activités réalisées au Centre National de Référence des Pneumocoques en 2003 est résumé dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Activités du CNR des Pneumocoques en 2003.

Activité	Etude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
Recherche de pneumocoque à partir de prélèvements rhino-pharyngés	Epidémiologie du portage ¹	1812
Sérotypage	ORP ² ORP hors échantillon Autres correspondants Epidémiologie du portage Total	1439 85 66 485 2327
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)		
Pénicilline	ORP & Epidémiologie du portage	1865
Amoxicilline	ORP	1492
Céfotaxime	ORP	1692
Erythromycine	Epidémiologie de portage	250
Péfloxacin	ORP & Etude FQ ³	2560
Norfloxacine	ORP & Etude FQ	2560
Ciprofloxacine	ORP & Etude FQ	2560
Sparfloxacine	ORP & Etude FQ	2560
Lévofloxacine	ORP & Etude FQ	2560
Moxifloxacine	ORP & divers	2500
Gatifloxacine	ORP & divers	2500
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistine, kétolide, glycopeptides, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.)	ORP & divers	1617
Biologie moléculaire	Etude de la résistance aux FQ	
Extraction		83
PCR	4 gènes	332
Séquençage	sens et antisens	664
Typage moléculaire	1 - Investigation de cas groupés d'infections pneumococciques : Février – Mai 2002 Epidémie Juin 2002 2 - Divers 2002	11 3 2

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

Organigramme du CNRP en 2003



Depuis octobre 2003, le CNRP fonctionne avec deux techniciennes, une secrétaire et un attaché (3 vacations hebdomadaires) dont le salaire est payé grâce à la subvention de la Direction Générale de la Santé. Etant donné l'activité à prendre en charge (Tableau 1), nous avons engagé une troisième technicienne dont le salaire est payé sur des fonds propres (expertises).

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, la surveillance repose sur un recueil de données cliniques et bactériologiques régulier et standardisé et sur un réseau de laboratoires stable et représentatif :

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

Ainsi en 2002, le réseau de surveillance (Figure 1) se compose de :

1. 296 laboratoires qui participent aux 19 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 2),
2. Pour ce qui concerne le recueil des cas de méningites, de l'ensemble des laboratoires avec 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 4).

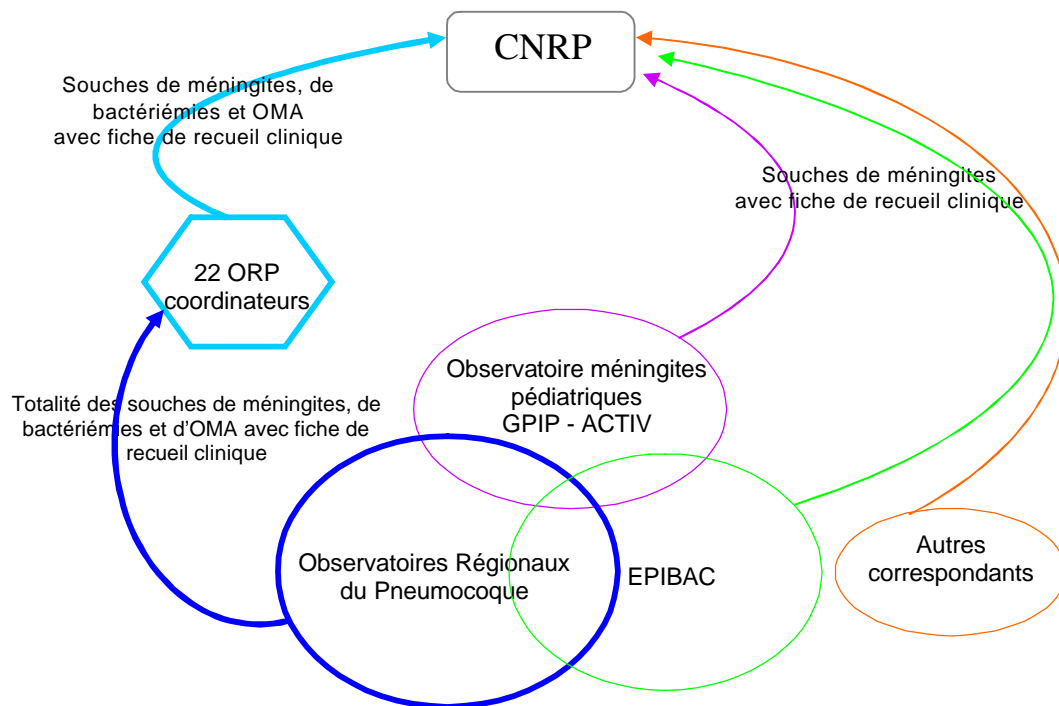


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Chaque souche reçue au CNRP est accompagnée d'une fiche de recueil standardisée (Annexe C, Annexe D).

Ce réseau de laboratoires qui prend en compte la diversité géographique et démographique (hôpitaux pédiatriques, services de longs séjours, maisons de retraite), pourra ensuite être modifié pour être plus représentatif de l'ensemble du territoire national (cf. § Perspectives).

Tableau 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2002.

ORP	Coordinateur
ORP Ile de France-Est	Dr MC DEMACHY
ORP Nord-Pas de Calais	Dr M. ROUSSEL-DELVALLEZ
ORP Normandie	Dr M. VERGNAUD
ORP Lorraine	Dr M. WEBER
ORP Pays de La Loire	Pr M.L. JOLY-GUILLOU
ORP Arc Alpin	Dr J. CROIZE
ORP Centre	Dr B. CATTIER
ORP Aquitaine	Dr J. MAUGEIN
ORP Alpes-Côte Azur	Pr T. FOSSE
ORP Languedoc-Roussillon	Dr BRUN
ORP Provence	Dr H. CHARDON
ORP Poitou-Charentes	Dr B. GRIGNON
ORP Picardie	Dr G. LAURANS
ORP Champagne-Ardennes	Dr V. VERNET-GARNIER
ORP Alsace	Dr A. TREVOUX
ORP Franche-Comté	Dr P. DUPONT
ORP Bourgogne	Dr PECHINOT
ORP Auvergne	Dr C. CHANAL
ORP Limousin	Dr M. C. PLOY
Total ORP	

Définition de l'échantillon de souches isolées en 2002

Etant donné la fréquence très élevée d'isolement des pneumocoques dans les laboratoires de microbiologie, notre effort a porté, en 2002 comme en 2001, sur l'estimation de l'incidence des méningites et des infections pneumococciques sévères, encore appelées « invasives », par le recensement des cas d'isolement de souches de prélèvements d'interprétation univoque (liquides céphalo-rachidiens, hémocultures). De plus, un échantillon de souches de pneumocoques isolés d'OMA a été étudié car, en raison de la mise à disposition du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® chez les enfants de moins de 2 ans, il est important de pouvoir suivre également l'évolution des sérotypes et de la résistance aux antibiotiques de ces souches non « invasives ».

L'ensemble des souches isolées en 2002 sur lesquelles porte l'étude épidémiologique se compose de :

- Toutes les souches isolées de méningites sur le territoire français, chez l'adulte et chez l'enfant
- La totalité des souches isolées d'hémocultures chez l'enfant (< 16 ans)
- Un échantillon des souches isolées d'hémocultures chez l'adulte
- Un échantillon de souches provenant d'OMA. En France, les paracentèses sont pratiquées en cas d'échec thérapeutique : les souches isolées de pus d'oreille au cours d'otites sont donc représentatives des OMA en échec

Pour les souches isolées d'hémocultures chez l'adulte et d'OMA, seules les **n** premières souches du trimestre reçues par chacun des coordinateurs des ORP sont envoyées au CNRP. Le nombre théorique de souches devant être envoyé par ORP pour l'année 2002 est indiqué dans le Tableau 3.

Tableau 3 – Mode de recueil de l'échantillon théorique des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémocultures chez l'adulte et d'OMA.

ORP	Nombre de souches à adresser au CNRP	
	Hémoculture (>15 ans)	OMA (<16 ans)
	Annuel	Annuel
ORP Ile de France - Est	108	80
ORP Nord - Pas de Calais	60	20
ORP Normandie	48	24
ORP Lorraine	40	20
ORP Pays de La Loire	48	16
ORP Arc Alpin	44	20
ORP Centre	40	20
ORP Aquitaine	40	16
ORP Alpes-Côte d'Azur	32	12
ORP Languedoc-Roussillon	24	12
ORP Provence	28	20
ORP Poitou-Charentes	32	12
ORP Picardie	32	16
ORP Champagne-Ardenne	28	4
ORP Alsace	56	16
ORP Franche-Comté	32	8
ORP Bourgogne	32	20
ORP Auvergne	20	12
ORP Limousin	16	8
Total	760	356

Au total, cet échantillon est composé de 1116 souches non redondantes de pneumocoque, dont 760 isolées d'hémoculture chez l'adulte et 356 isolées d'OMA. Ces « quotas » ont été calculés d'après l'activité habituelle des ORP, c'est-à-dire un recueil des pneumocoques les années impaires, les ORP ne collectant pas de pneumocoques les années paires. Cependant, dans le but de maintenir une surveillance annuelle, tous les ORP ont accepté de transmettre les pneumocoques selon les mêmes modalités qu'en 2001, à l'exception des ORP Bretagne, Midi-Pyrénées et Rhône. Ces derniers ont toutefois participé à la surveillance des méningites : le nombre de souches de méningite adressées par les correspondants de ces ORP (*) ainsi que par les correspondants ne participant pas aux ORP est indiqué dans le Tableau 4.

En 2002, le nombre de correspondants ne participant habituellement pas aux ORP et nous ayant envoyé une ou plusieurs souche(s) de pneumocoque isolée(s) de méningites est en progression.

Tableau 4 – Correspondants ne participant pas aux ORP, ou n'ayant pas participé aux ORP de façon exceptionnelle en 2002 (*) et ayant adressé au moins une souche de *S. pneumoniae* isolée de **méningite en 2002**.

Laboratoires	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H. Montluçon	Dr D. PASQUIER	1
C.H.U. Nord Marseille	Dr A. MICHEL	1

Laboratoires	Correspondant	Souches adressées (n)
* C.H. St Brieuc	Dr J. VAUCEL	2
C.H. Romans	Dr MANDJEE	1
* C.H. Quimperlé	Dr SENECHAL	1
* C.H. Quimper	Dr F. GEOFFROY	2
* C.H.U. Rangueil, Toulouse	Pr G. CHABANON	1
* C.H.R.U. Pontchaillou	Dr P.Y. DONNIO	1
* C.H.R.U. de Bellevue, St Etienne	Dr G. DORCHE	3
C.H.R. Orléans	Dr L. BRET	1
C.H. de la Côte Basque	Dr LARROUY	1
* C.H. Debrousse	Dr M.C. BARBEY	4
* C.H. Edouard Herriot, Lyon	Pr J. ETIENNE	1
* Hôpital Neuro-cardiologique, Bron	Pr F. VANDENESCH	2
* C.H. Lyon Sud	Dr M. CHOMARAT	3
* C.H. Villefranche sur Saône	Dr M.N. LETOUZEY	2
C.H. Paray Le Monial	Dr L. JOUBERT	1
C.H.U. Bichat-Claude Bernard, Paris	Pr A. ANDREMONT	4
C.H.U. Hôtel-Dieu, Paris	Pr A. BOUVET	1
C.H.U. HEGP, Paris	Dr E. VARON	1
C.H.U. Trousseau, Paris	Dr H. VU THIEN	2
C.H.U. Robert Debré, Paris	Dr C. DOIT	2
Fondation Hôpital St Joseph, Paris	Dr F. GOLDSTEIN	1
C.H.U. St Antoine, Paris	Dr J. TANKOVIC	2
C.H.U. St Vincent de Paul, Paris	Dr J. RAYMOND	3
C.H.U. Tenon, Paris	Pr G. ARLET	3
C.H. Dieppe	Dr MALHERRE	1
C.H. Mantes-La-Jolie	Dr RICHARDIN	2
C.H.I. Meulan-Les Mureaux	Dr LENEVEU	1
C.H. Poissy - St Germain-en-Laye	Dr G. RAST	3
C.H. Rambouillet	Dr C. HOLLER	1
* C.H. Albi	Dr A. BAILLY	2
C.H.U. Ambroise Paré, Boulogne	Dr B. HEYM	3
C.H.U. Louis Mourier, Colombes	Dr HIDRI	3
Hôpital N.D. du Perpétuel Secours, Levallois	Dr A.M. CANZI	1
C.H.I. Les Portes de l'Oise, Beaumont	Dr BENABID	1
C.H. René Dubos, Pontoise	Dr G. BLANCHARD	1
Total	-	66

Contrairement à leur fonctionnement habituel, les coordinateurs des ORP n'ont pas déterminé les CMI de bêta-lactamines, ni les sérogroupes. Le CNRP a pris en charge l'étude complète de la sensibilité aux antibiotiques (CMI et antibiogrammes) ainsi que la détermination des sérotypes complets pour l'ensemble des souches isolées en 2002.

Pour l'année 2002, la surveillance épidémiologique a porté sur 1492 souches parmi les 1504 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 5). Pour 12 souches (0,8%), les sub-cultures sont restées négatives.

En moyenne chaque ORP a adressé 75 souches au CNRP, les extrêmes allant de 22 à 238 souches. L'échantillonnage des souches isolées d'hémoculture chez l'adulte et d'OMA chez l'enfant représente respectivement 90% et 83% du quota annuel. Ceci s'explique par le fait que certains ORP ont collecté les pneumocoques d'un moins grand nombre d'établissements de santé que durant les années impaires.

Les données sur la représentativité du réseau de surveillance seront communiquées dès que son évaluation, qui est actuellement en cours (Dr Bruno Coignard, InVS), sera terminée.

Tableau 5 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2002 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont n souches sub-cultures négatives indiquées par le chiffre entre parenthèses).

ORP	Hémoculture		LCR		OMA	Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	≤15 ans	
ORP Ile de France-Est	102	30	18	10	78	238
ORP Nord-Pas de Calais	59	18	18	10	17	122
ORP Normandie	49	14	12	9	26	110
ORP Lorraine	44	18	7	9	18	96
ORP Pays de La Loire	50 (2)	6 (1)	15 (2)	9	15 (1)	95
ORP Arc Alpin	43	14	12	3	19	91
ORP Centre	39	11	14	1	17	82
ORP Aquitaine	38	11	10	4	16	79
ORP Alpes-Côte Azur	32	12	10	4	12	70
ORP Languedoc-Roussillon	25	10	10	7	12	64
ORP Provence	28 (1)	4 (1)	13 (1)	3	13	61
ORP Poitou-Charentes	25	10	7	3	12	57
ORP Picardie	31	5	7	1	11	55
ORP Champagne-Ardennes	27	14	8	2	3	54
ORP Alsace	28	6	2	6	11	53
ORP Franche-Comté	19	6	3	2	3	33
ORP Bourgogne	19 (2)	1	5	3	1	29
ORP Auvergne	18	2	2	-	5	27
ORP Limousin	11	1	4	-	6	22
Autre	4	1	41 (1)	20	-	66
Total	691	194	218	106	295	1504 (12)

Surveillance de la distribution des sérotypes

Depuis septembre 2001, le CNRP est en mesure de déterminer chacun des 90 sérotypes pneumococciques. Le sérotypage représente l'activité principale du CNRP.

La technique de sensibilisation de particules de latex avec les antisérums fabriqués par le Statens Serum Institute de Copenhague, actuellement utilisée au CNRP, est adaptée du procédé mis au point dans le laboratoire de Marc LEPORTIER, avec l'aide de Joëlle MORGAND (département Recherche et Développement, bioMérieux, Marcy-l'Etoile).

Le CNRP a participé au contrôle de qualité externe de sérotypage organisé en 2001 par le Statens Serum Institute dans le cadre du projet européen « Invasive Bacterial Infections Surveillance in the European Union ».

En 2003, 1492 souches adressées au CNRP ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2002. La fréquence relative des différents sérotypes et l'analyse de leur distribution a été réalisée :

- Globalement, par comparaison avec la distribution des souches isolées en 2001 (Figure 2)
- Après stratification
 - Par type de prélèvement : hémoculture, LCR, OMA (Figure 3)
 - En fonction de l'âge : enfants (< 16 ans) (Figure 4), adultes (Figure 6)
 - En fonction du caractère « invasif » (hémoculture et LCR) (Figure 5) ou non « invasif » (OMA) des souches isolées chez l'enfant (Figure 7).

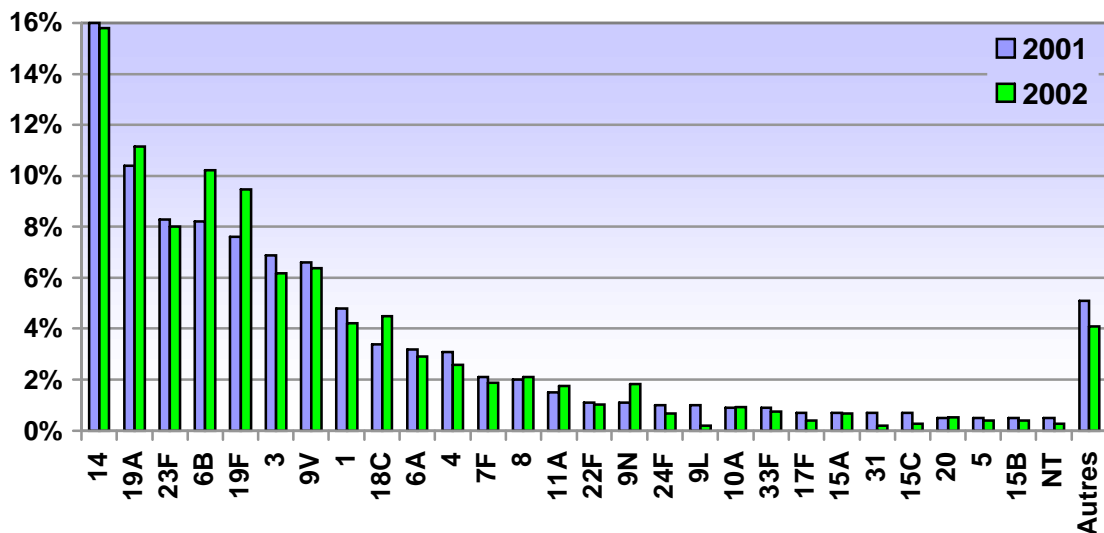


Figure 2 – Distribution *comparée* des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2001 (n=1968) et en 2002 (n=1492).

- Globalement (Figure 2), les sérotypes 14, 19A, 6B, 19F, 23F, 9V et 3 représentent 67% des pneumocoques étudiés, le sérotype 14 étant prédominant en 2002 comme en 2001 et représentant 16% des souches à lui seul. Le seul sérotype ayant progressé de façon significative est le 6B (p=0.02). La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge. Seules 4 souches (isolées d'hémoculture) sont non typables (NT).
- Dans les méningites (Figure 3), les sérotypes 6B et 23F étaient en 2001 aussi fréquents que le sérotype 14. En 2002, les sérotypes les plus fréquents sont le 19F (12%), le 14 (11%) et le 6B (10%). Le sérotype 23F est moins fréquent qu'en 2001 (8%).
- Dans les bactériémies (Figure 3), le sérotype 14 est nettement prédominant (17%). Le sérotype 19F, qui est le 1^{er} sérotype isolé de méningites, ne représente que 5% des bactériémies. A l'inverse, le sérotype 1 (et dans une proportion moindre sérotype 9V) est plus souvent isolé de bactériémies (6%) que de méningites (1%).
- Dans les OMA (Figure 3), cinq sérotypes représentent à eux seuls 77% des souches : 19F, 19A, 14, 6B, et 23F. Ils sont contenus dans le vaccin conjugué heptavalent, à l'exception du sérotype 19A, et tous sont contenus dans le vaccin polysaccharidique 23 valences.

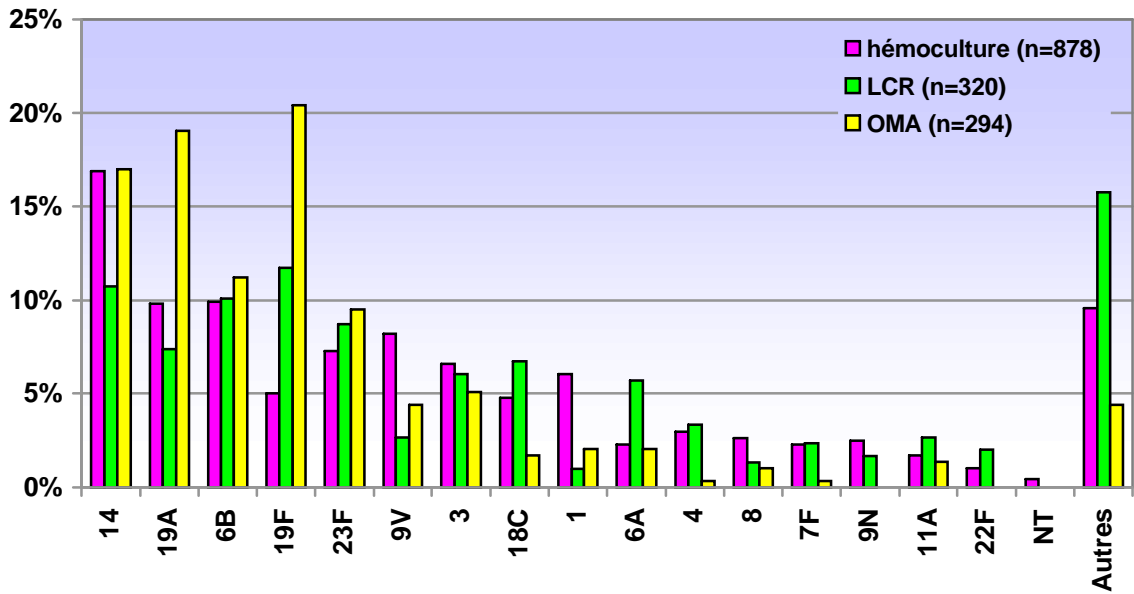


Figure 3 – Distribution des sérotypes des 1492 souches de *S pneumoniae* isolées d'hémocultures, LCR et OMA en 2002, quelque soit l'âge.

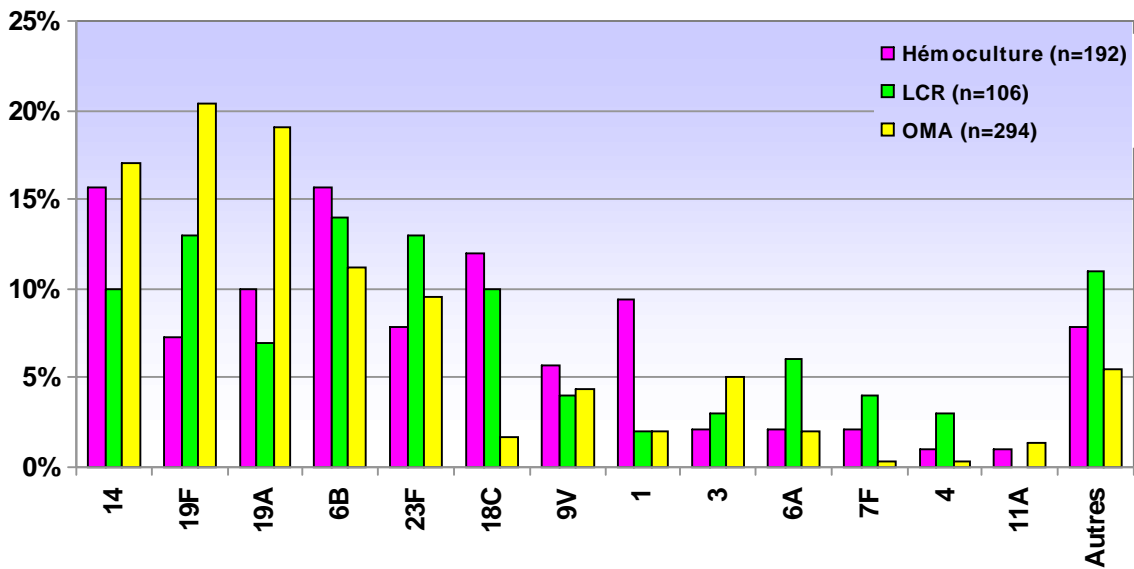


Figure 4 - Distribution des sérotypes de 592 souches de *S pneumoniae* isolées d'hémocultures, LCR et OMA chez l'enfant (< 16 ans).

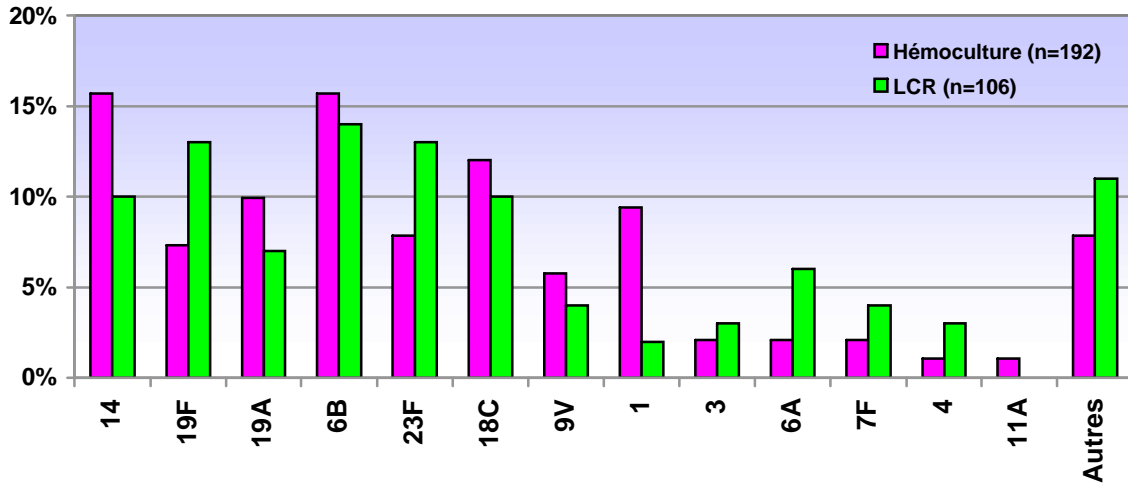


Figure 5 - Distribution des sérotypes de 298 souches de *S pneumoniae* « invasives » (isolées d'hémocultures et de LCR) chez l'enfant (< 16 ans).

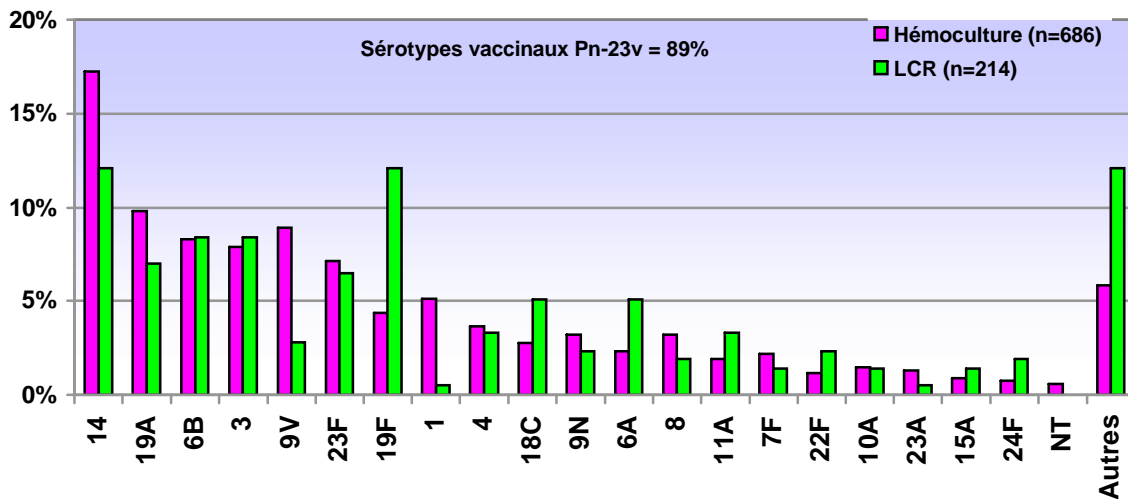


Figure 6 - Distribution des sérotypes de 900 souches de *S pneumoniae* « invasives » (isolées d'hémocultures et de LCR) chez l'adulte (≥ 16 ans).

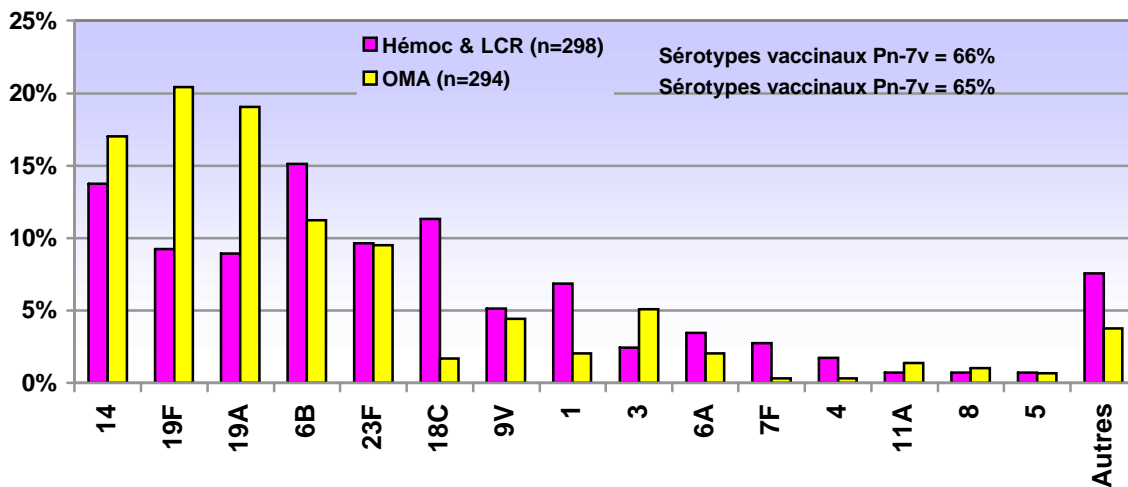


Figure 7 - Distribution comparée des sérotypes des souches « invasives » (hémocultures et LCR) et des sérotypes des souches isolées d'OMA chez l'enfant (< 16 ans).

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

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

Par son activité de sérotypage des souches invasives (méningites et bactériémies) et des souches d'otites moyennes aiguës, le CNRP contribue à l'évaluation de la couverture « sérotypique » (% souches ayant un sérotype contenu dans le vaccin) pour le nouveau vaccin conjugué heptavalent Prevenar® (Figure 8), et pour le vaccin polysaccharidique 23-valent Pneumovax® (valences 1, 2, 3, 4, 5, **6B**, 7F, 8, 9N, **9V**, 10A, 11A, 12F, **14**, 15B, 17F, **18C**, 19A, **19F**, 20, 22, **23F** et 33F) (Figure 9).

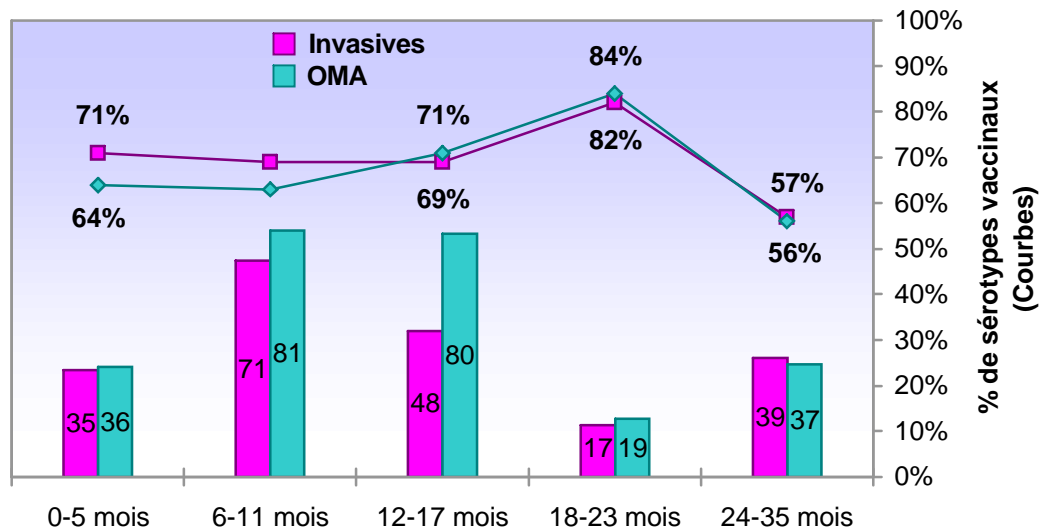


Figure 8 – Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin **heptavalent** des souches « invasives » (hémocultures et LCR) et des souches isolées d'OMA chez l'enfant de 0 à 35 mois (n=462). Le nombre de souches étudiées dans chaque classe d'âge est indiqué par les histogrammes.

Pour tous les enfants sauf 10, l'âge était indiqué, la date de naissance étant renseignée pour tous les enfants de moins de 3 ans sauf 1. Entre 0 et 23 mois, la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent passe de 71% à 82% pour les souches « invasives » et de 64 à 84% pour les souches d'OMA, puis amorce ensuite une diminution qui reflète, à partir de cet âge, la diversification des sérotypes isolés (Figure 8).

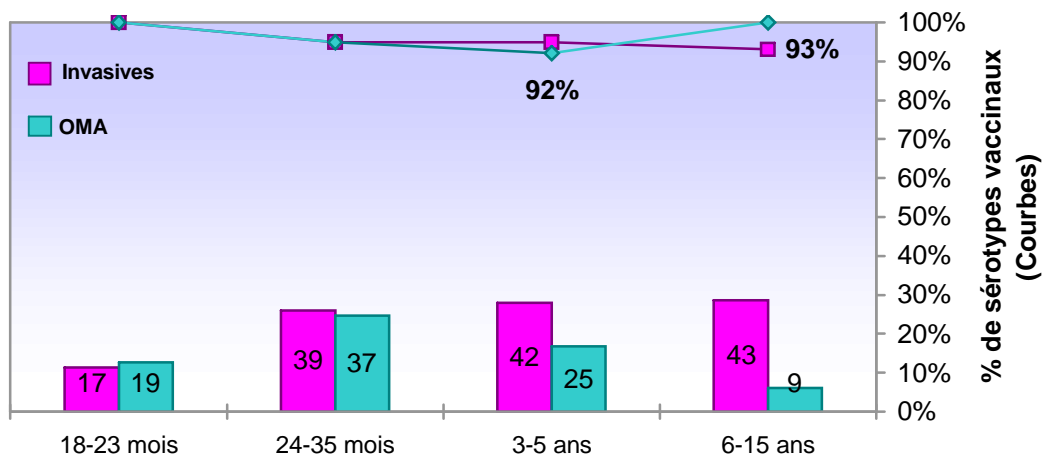


Figure 9 - Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin **23 valent** des souches « invasives » (hémocultures et LCR) et des souches isolées d'OMA chez l'enfant à partir de 18 mois. Le nombre de souches étudiées dans chaque classe d'âge est indiqué par les histogrammes.

A partir de 2 ans, la couverture sérotypique du vaccin 23-valent très élevée : elle est supérieure à 90% pour les souches isolées de bactériémies et de méningites (Figure 9). Le très bon niveau de couverture sérotypique assuré par le vaccin 23-valent pourrait justifier son utilisation chez l'enfant de plus de 2 ans, en relais de la vaccination par le Prévenar®, en mettant à profit l'effet booster de ce dernier.

L'étude complète des sérotypes effectuée par le CNRP permettra de mettre en évidence l'émergence de nouveaux sérotypes et de suivre leur sensibilité aux antibiotiques.

Evaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant et sa mère :

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 cette population. En effet, la surveillance des sérotypes isolés d'OMA (par paracentèse) est insuffisante car elle reflète essentiellement les sérotypes responsables des OMA en échecs de traitement, seule situation où une paracentèse est recommandée en France.

Dans ce cadre, le CNRP a participé entre décembre 2000 et mai 2003 à l'évaluation de l'impact d'un nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique **nonavalent** Wyeth (sérotypes 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) (phase III) sur le portage rhino-pharyngé des pneumocoques au cours d'un essai clinique comparatif (comparaison des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques isolés chez les enfants vaccinés ou non). Depuis Septembre 2002, le CNRP participe à l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique **heptavalent** Prévenar® sur le portage rhino-pharyngé des pneumocoques au cours des OMA.

Depuis mai 2002, le CNRP participe à une étude du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez de jeunes enfants âgés de moins de 18 mois et leur mère (ACTIV). Cette étude, qui devrait se terminer fin 2004, a pour objectif d'évaluer comparativement chez les enfants et leur mère la fréquence de la colonisation du rhino-pharynx par les pneumocoques (le portage des pneumocoques ayant peu été étudié chez les adultes) et l'importance des échanges de pneumocoques entre adultes et enfants.

Surveillance de la résistance aux antibiotiques

Le CNRP réalise une étude complète de la sensibilité aux antibiotiques (Annexe A). Un choix judicieux d'antibiotiques permet de détecter au moyen de l'antibiogramme les mécanismes de résistance connus. Cette étude est complétée par la détermination systématique de la CMI de la pénicilline, de l'amoxicilline, du céfotaxime et des fluoroquinolones considérées comme actives sur le pneumocoque, la lévofloxacine et la moxifloxacine (Tableau 6).

Résistance globale aux antibiotiques

En 2002, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance pour les souches isolées :

- d'infections sévères : méningites et pneumopathies avec bactériémie ayant conduit à une hospitalisation
- d'OMA chez l'enfant.

Tableau 6 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2002.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1492	47,0	43,4	9,6
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1492	69,4	29,4	1,2
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1492	84,3	15,7	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L	1492	99,8	-	0,2
Moxifloxacine	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L	1492	99,8	0,1	0,1
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	1477	41,5	1	57,5
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1477	50,7	-	49,3
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1477	99,9	-	0,1
Télithromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	704	98,7	1,3	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	1477	58,1	11,4	30,5
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	1477	99,7	0,2	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	1477	87,1	1,9	11,1
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	1477	65,4	7,7	26,9
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	1477	99,1	-	0,9
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1477	56,1	0,1	43,8
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	1477	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	1477	100	-	-

* Selon le CA-SFM

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats globaux

En 2002, 53% des souches étudiées sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 µg/ml). Les souches résistantes à la pénicilline (CMI ≥ 2 µg/ml) représentent 9,6%, et sont significativement (p=0,0008) moins fréquentes qu'en 2001 (13,3%). Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 µg/ml) représentent respectivement 30,6% et 15,7% ; les souches résistantes (CMI ≥ 2 µg/ml) sont très peu fréquentes : 1,2% pour l'amoxicilline et aucune souche résistante au céfotaxime. La CMI modale des trois molécules est à 0,016 µg/ml pour la population sensible. Pour les

souches de sensibilité diminuée, la CMI modale de la pénicilline et de l'amoxicilline est à 1 µg/ml, et la CMI modale du céfotaxime est à 0,5 µg/ml (Figure 10).

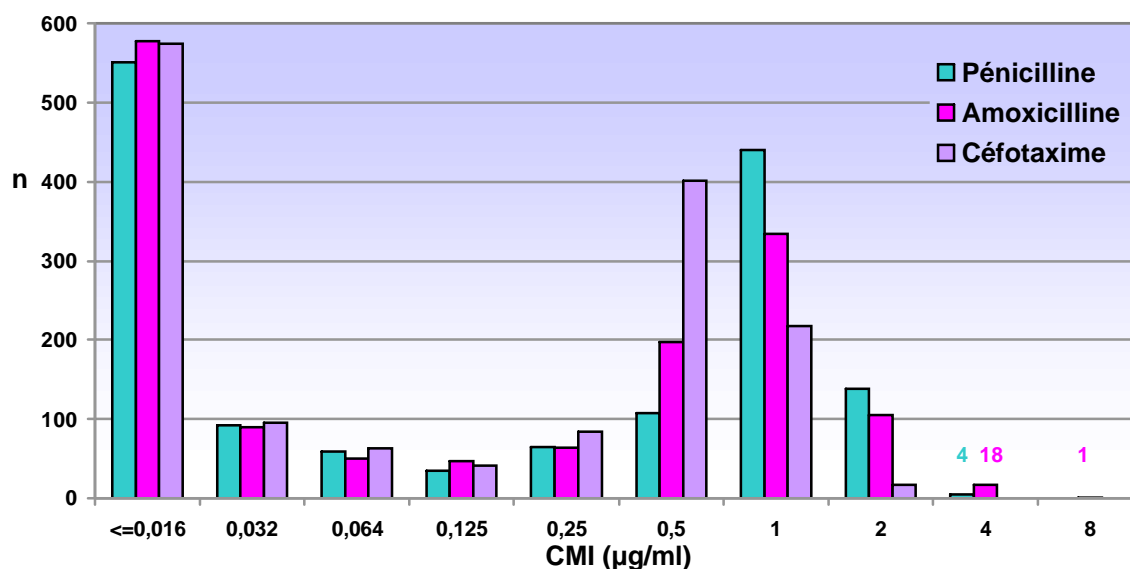


Figure 10 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2002 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1492).

Les CMI les plus élevées sont observées avec l'amoxicilline (8 µg/ml) pour une souche. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 7.

Tableau 7 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines

n	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
1	0,5	14	LCR	Poitou	2	4	1	E, Te, K, Co
2	1	14	OMA	Languedoc	2	4	1	E, Te, K, Co
3	2	14	OMA	Aquitaine	1	4	1	E, Te, Co
4	40	14	LCR	Lorraine	2	4	1	E, Te, Co
5	52	14	Hémoculture	Ile de France	2	4	1	E, Te, K, Co, Ri
6	79	14	Hémoculture	Champagne	2	4	0,5	Co
7	86	14	Hémoculture	Aquitaine	2	4	1	E, Te, K, Co, Fq
8	89	14	Hémoculture	Limousin	1	4	2	E, Te, K, Co
9	>16	14	Hémoculture	Lorraine	4	2	1	E, Te, K, Co, Ri
10	0,17	19F	Hémoculture	Poitou	2	4	1	E, K, Co
11	0,92	19F	LCR	Ile de France	2	4	0,5	E, K
12	1	19F	Hémoculture	Languedoc	4	4	1	E, Te, K, Co
13	1	19F	OMA	Normandie	2	8	1	E
14	2	19F	OMA	Pays de Loire	4	4	1	E, Te, K, Co, Fq
15	87	19F	Hémoculture	Côte Azur	1	4	1	E, Te, Co
16	1	23F	OMA	Ile de France	2	4	1	E, Te, K, Co, Ch

n	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
17	76	23F	Hémoculture	Pas de Calais	2	4	2	Co
18	0,67	6B	Hémoculture	Bretagne	1	4	0,5	Ch, Co
19	34	6B	Hémoculture	Pays de Loire	1	4	0,5	E, Te, K, Co, Ch
20	27	9V	Hémoculture	Normandie	2	4	0,5	Co
21	28	9V	LCR	Alsace	2	4	0,5	-
22	66	NT	Hémoculture	Languedoc	4	2	1	E, Te, K, Co, Ch

*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; E, érythromycine ; K, kanamycine ; Co, cotrimoxazole ; Te, tétracycline ; K, kanamycine ; Ch, chloramphénicol ; Ri, rifampicine ; Fq, fluoroquinolones.

Cette année, les souches pour lesquelles la CMI d'amoxicilline dépasse la CMI de pénicilline représentent 10% des souches (bulles rouges au-dessus de la droite de régression dans la Figure 11). Ce phénomène, qui est en progression par rapport à 2001 (6,6%), s'observe quelque soit la sensibilité aux bêta-lactamines. Il touche plus souvent les enfants (14%) que les adultes (9%) et plus de la moitié de ces souches sont isolées d'OMA chez l'enfant.

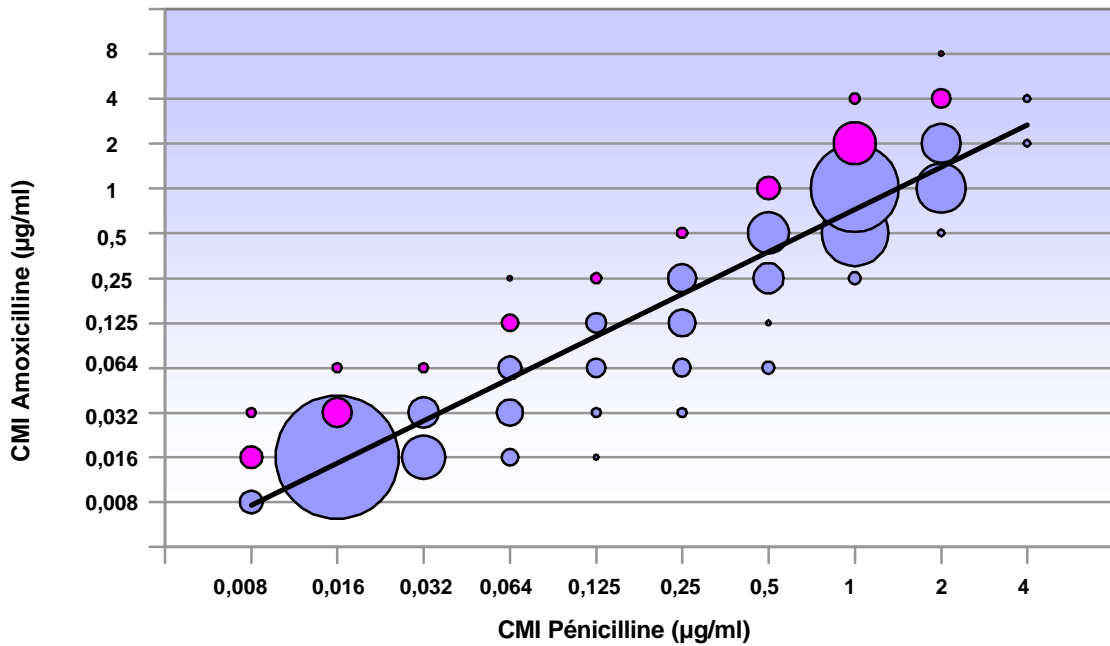


Figure 11 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1492 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2002.

Comme en 2001, seules de rares souches (n=16, 1,1%) plus résistantes aux céphalosporines injectables de 3ème génération qu'aux amino-pénicillines ont été isolées en 2002. Elles ont une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline et sont indiquées par les bulles rouges au-dessus de la droite de régression sur la Figure 12. L'existence de telles souches souligne la nécessité de déterminer systématiquement la CMI d'une céphalosporine injectable de 3ème génération si elle est indiquée. Les caractéristiques de quelques unes de ces souches figurent dans le Tableau 8.

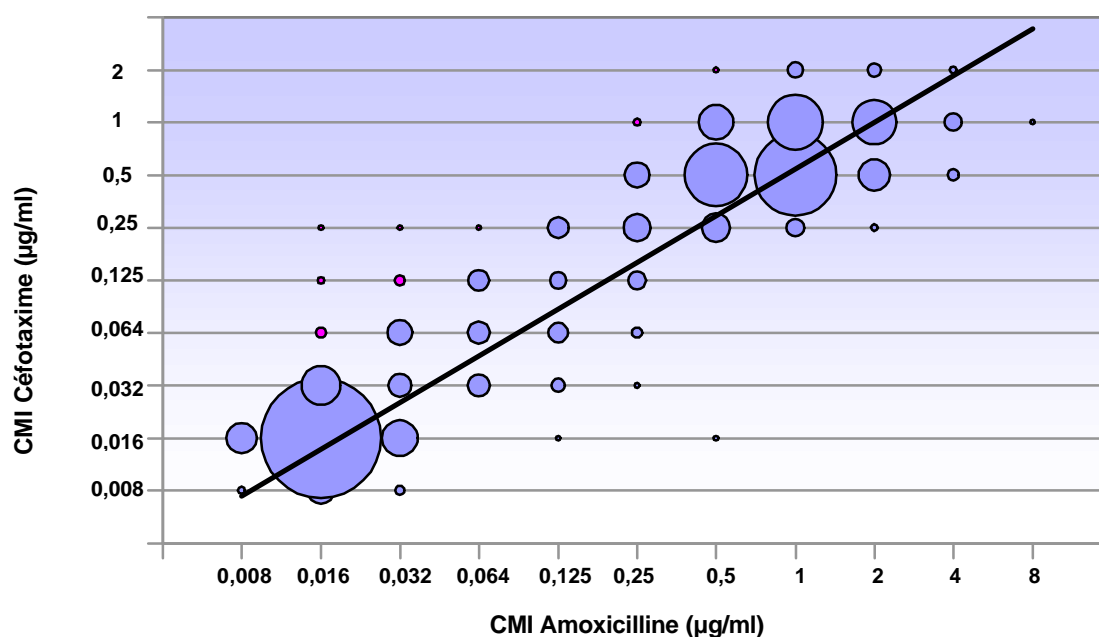


Figure 12 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime de 1492 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2002.

Tableau 8 - Description de souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines

n	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) Associée(s)
					Péni*	AMX*	CTX*	
1	0,5	6A	LCR	Pas de Calais	0,064	0,125	0,125	E, K, Co
2	0,5	19A	OMA	Pays de Loire	0,032	0,032	0,125	-
3	1,17	6B	OMA	Aquitaine	0,032	0,032	0,125	-
4	2	6B	OMA	Languedoc	0,064	0,032	0,5	E, K
5	33	23A	hémoculture	Languedoc	0,016	0,064	0,125	-
6	33	23F	hémoculture	Ile de France	0,064	0,016	0,25	Te
7	34	34	LCR	Ile de France	0,064	0,016	0,125	-
8	51	15A	LCR	Ile de France	0,064	0,032	0,125	-
9	90	19A	hémoculture	Centre	0,064	0,016	0,125	E, Co

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

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

B. Chez l'enfant (<16 ans)

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) atteint 62% pour la pénicilline, 37,7% pour l'amoxicilline, et 23,1% pour le céfotaxime (Tableau 9).

Tableau 9 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2002.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	592	37,3	50,0	12,7
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	592	63,0	35,5	1,5
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	592	79,2	20,8	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L	592	100	-	-
Moxifloxacine	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L	592	100	-	-
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	592	32,1	1	66,9
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	592	36,8	11	52,2
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	592	99,8	-	0,2
Télicycline	≥ 21 mm	< 17 mm	272	98,5	1,5	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	592	51,5	16,3	32,2
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	592	99,8	-	0,2
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	592	81,9	2,7	15,4
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	592	60,3	8,0	31,7
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	592	99,2	-	0,8
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	592	46,4	0,2	53,4
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	592	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	592	100	-	-

* Selon le CA-SFM

La répartition bimodale des CMI indique pour la population sensible une CMI modale à 0,016 µg/ml pour les trois molécules et pour la population résistante, une CMI modale à 1 µg/ml pour la pénicilline et l'amoxicilline, et à 0,5 µg/ml pour le céfotaxime (Figure 13).

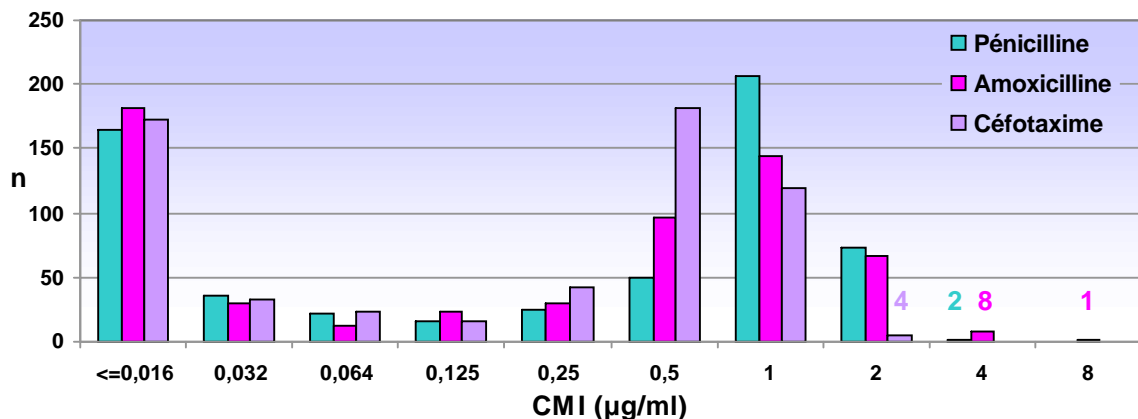


Figure 13 – Distribution des souches de pneumocoques isolées chez l'enfant (< 16 ans) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=592).

Les CMI maximales sont de 2 µg/ml le céfotaxime, 4 µg/ml pour la pénicilline et 8 µg/ml pour l'amoxicilline. C'est chez l'enfant que les souches les plus résistantes à l'amoxicilline sont isolées.

C. Chez l'adulte

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) est de 46,7% pour la pénicilline, 28,8% pour l'amoxicilline, et 14,1% pour le céfotaxime (Tableau 10).

Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2002.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	900	53,3	39,1	7,6
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	900	73,6	25,4	1,0
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	900	87,7	12,3	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L	900	99,7	-	0,3
Moxifloxacine	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L	900	99,7	0,1	0,2
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	885	47,7	0,8	51,5
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	885	51,6	8,7	39,7
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	885	99,9	-	0,1
Télicycline	≥ 21 mm	< 17 mm	432	98,8	1,2	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	885	63,6	11,7	24,7
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	885	99,6	0,2	0,2
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	885	90,4	1,4	8,2
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	885	68,6	7,4	24,0
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	885	99,0	-	1,0
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	885	62,6	-	37,4
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	885	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	885	100	-	-

* Selon le CA-SFM

Comme chez l'enfant, pour la population sensible, la CMI modale est à 0,016 µg/ml, pour les trois molécules et pour la population résistante, la CMI modale est à 1 µg/ml pour la pénicilline et l'amoxicilline, et à 0,5 µg/ml pour le céfotaxime (Figure 14).

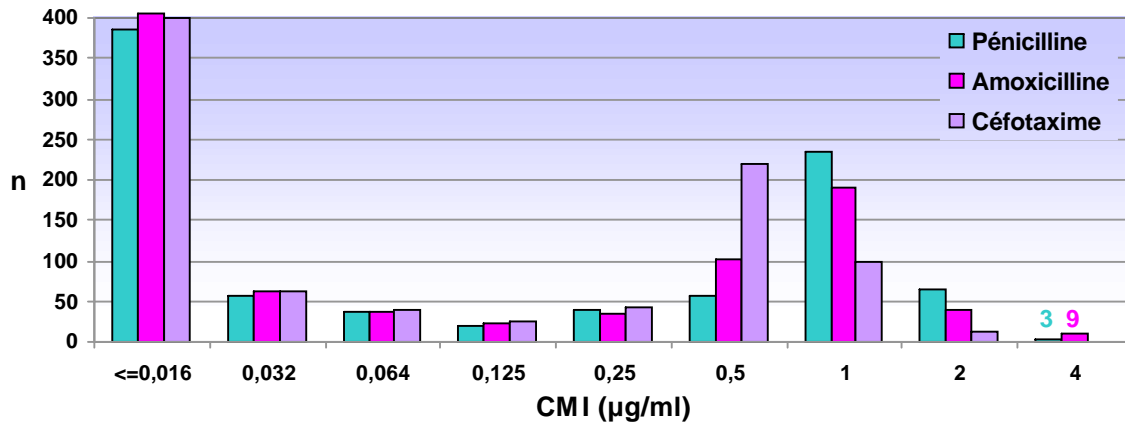


Figure 14 – Distribution des souches de pneumocoques isolées chez l'adulte (≥ 16 ans) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=900).

Les CMI de céfotaxime sont au maximum de 2 µg/ml, celles de pénicilline ou d'amoxicilline sont de 4 µg/ml. Pour l'amoxicilline, elles sont inférieures d'une dilution à celles des pneumocoques isolés chez l'enfant.

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2002, le taux de résistance des pneumocoques aux macrolides est de 58,6% (Tableau 6), en progression par rapport à 2001 (51%). Cette augmentation est nette chez l'enfant, où ce pourcentage atteint 68% (vs. 60% en 2001) comme chez l'adulte 52% (vs. 45% en 2001).

Il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type MLS_B (qui touche l'ensemble des **M**acrolides **L**incosamides et **S**treptogramine **B**), mais la résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) semble en progression et concerne, en 2002, 5% des souches étudiées (chez l'enfant 5%, chez l'adulte 4,5%).

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 704 souches. Aucune souche n'est résistante à la télithromycine mais 9 souches (1,3%) sont intermédiaires. Toutes ces souches sont résistantes aux macrolides et de phénotype MLS_B .

La résistance aux macrolides est la résistance le plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 92,5% sont résistantes aux macrolides (chez l'enfant 95%, chez l'adulte 90%).

La résistance à la pristinaamycine est rare (0,1%).

Autres marqueurs de résistance

La Figure 15 (Enfant) et la Figure 16 (Adulte) permettent de comparer la fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au chloramphénicol, au cotrimoxazole et à la kanamycine. Après l'érythromycine, ce sont la résistance à la kanamycine (65% des souches isolées d'OMA) et la résistance au cotrimoxazole qui sont les plus fréquentes. La résistance au chloramphénicol est inférieure à 20%. La résistance à la rifampicine est très faible (<1%), touchant 0,5% des souches isolées d'hémoculture, 0,3% des souches isolées d'OMA, et aucune souche de LCR.

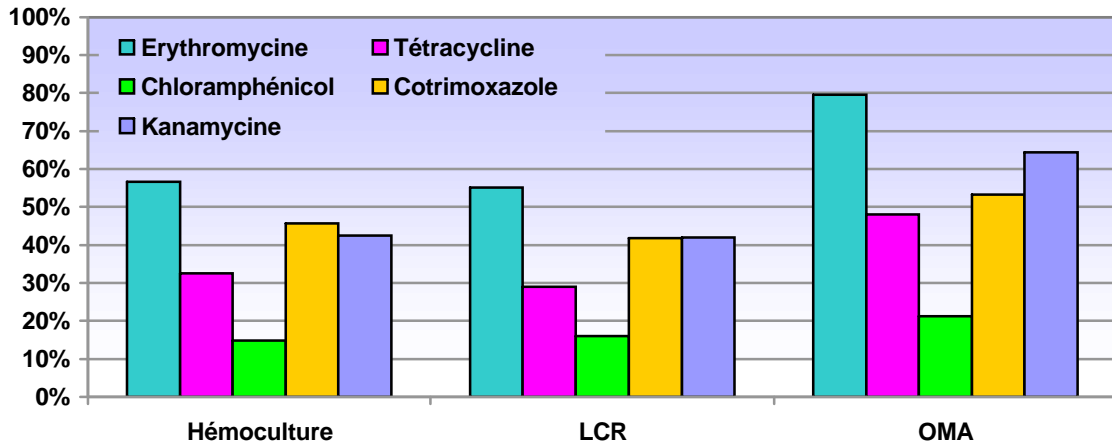


Figure 15 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant (n=592) en fonction du site d'isolement.

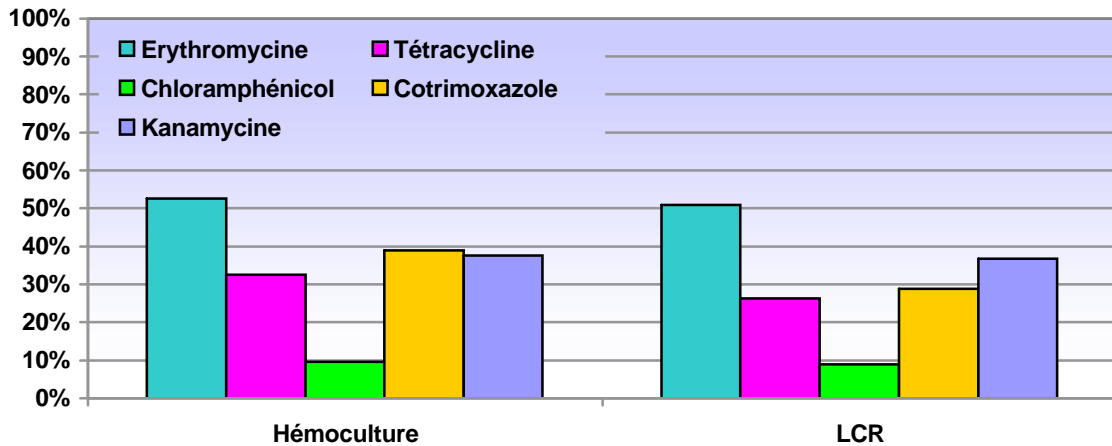


Figure 16 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte (n=885) en fonction du site d'isolement.

(La sensibilité au cotrimoxazole a été testée sur gélose MH au sang lysé).

Résistances associées et multirésistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 11. Sur les 1479 souches étudiées, 477 (32,3% vs. 34,4% en 2001) n'ont aucun marqueur de résistance. Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance ne représentent que 16% (n=236) de l'ensemble (vs. 17% en 2001) et 24% des souches non sauvages (vs. 27% en 2001). A la diminution de sensibilité aux bêta-lactamines s'ajoute alors le plus souvent la résistance au cotrimoxazole (phénotype PCo, 16%), l'autre phénotype fréquent associant résistance aux macrolides et à la kanamycine (16%).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 50% de l'ensemble des souches étudiées, près de trois quart (73%) des souches non sauvages, et plus de 90% des souches multi-résistantes sont de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides.

Tableau 11 – Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1479 souches étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype	Enfant	Adulte	Total	Sérotypes*
1	Co	21	33	54	1, 18C, 23F, 6A, 11A, 9N
	E	8	16	24	33F, 10A, 14, 6B, 19F
	P	4	10	14	23F, 14, 6B, 15C
	T	7	-	7	
	Ch	1	1	2	
	K	1	-	1	
2	PCo	13	25	38	19F, 14, 6A
	EK	17	21	38	9V, 14
	ET	10	22	32	6B, 19F
	PE	6	12	18	6B, 19F
	Divers	3	5	8	
Total <3 marqueurs de résistance		91	145	236	
3	PEK	27	41	68	14, 19A, 19F
	PET	15	21	36	19F, 14, 19A
	PECo	7	17	24	14, 19F
	EKT	3	9	12	6B, 19A, 19F
	EKCo	3	4	7	
	Divers	6	6	12	
4	PETK	51	51	102	14, 19A, 6B, 19F
	PECoK	44	46	90	14, 19F, 19A, 6B
	PETCo	15	17	32	14, 19F, 19A
	PECoCh	17	15	32	23F, 6B
	Divers	6	7	13	
5	PETKCo	83	92	175	19A, 9V, 14, 19F, 6B
	PEKCoCh	36	21	57	6B, 23F
	PETCoCh	3	8	11	23F, 23A
	PETKCh	6	1	7	19F, 14
6	PETKCoCh	35	30	65	23F, 6B, 19F, 19A, 14, 9V
Total multirésistance		357	386	743	

*Le sérotype prédominant est indiqué en gras.

Résistance aux fluoroquinolones

L'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques ayant une indication dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) montre que la fréquence des souches résistantes reste faible en 2002, inférieure à 1% (Tableau 6). Cependant parmi les souches classées sensibles (CMI de lévofloxacine $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, CMI de moxifloxacine $\leq 1 \mu\text{g/ml}$) il existe des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Il s'agit soit d'un efflux actif, soit d'une mutation dans la topoisomérase IV, une des deux cibles des fluoroquinolones. Ces mécanismes ne confèrent pas de résistance à la lévofloxacine ni à la moxifloxacine, mais ils représentent une étape préalable à la sélection, en cours de traitement, de mutants 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 nous a paru indispensable de pouvoir détecter correctement de telles souches à risque.

Dans ce but, à partir de nos travaux de recherche, nous avons mis au point un test de détection par l'antibiogramme des différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones. Il repose sur l'utilisation de la péfloxacinine pour la détection des mutants de la topoisomérase IV (ParC ou ParE), de la ciprofloxacine et de la norfloxacine pour la détection de l'efflux (Efflux), et de la sparfloxacine pour la détection des mutants de la gyrase (GyrA). Ce protocole (détaillé en Annexe B), qui est réalisé par l'ensemble des ORP depuis juillet 2001, nous permet d'estimer la fréquence des différents mécanismes de résistance pour les souches étudiées (Tableau 12).

Tableau 12 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2002.

Phénotype	Prélèvement			Total n=1492	Niveau de résistance
	Bactériémies n=878	OMA n=294	Méningites n=320		
ParC/E	5 (0,6%)	1 (0,3%)	0 (-)	6 (0,4%)	Bas ou inapparent
Efflux	7 (0,8%)	2 (0,7%)	3 (0,9%)	12 (0,8%)	Bas ou inapparent
GyrA	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	Bas ou inapparent
ParC/E + GyrA	3 (0,3%)	0 (-)	0 (-)	3 (0,2%)	Haut
Total	15 (1,7%)	3 (1%)	3 (0,9%)	21 (1,4%)	-

Sur les 1492 souches étudiées, 21 (1,4%) ont un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (Tableau 13). La plupart de ces souches ont été isolées d'hémoculture, et 16 ont été isolées chez l'adulte (âge moyen de 60 ans). Cinq souches ont été isolées chez des enfants de 1 à 4 ans : il s'agit de souches de phénotype « efflux » ou « ParC/E », de bas niveau de résistance. Sur ces 21 souches, 18 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). Si pour 14 souches il existe au moins une résistance associée avec pour 10 d'entre elles une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et une résistance aux macrolides, il faut souligner que 7 souches (33%) n'ont pas d'autre résistance associée (Tableau 13).

Tableau 13 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2002.

Phénotype	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement*	Région	CMI (µg/ml)						Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	
Sauvage	-	-	-	-	8	4	1	0,25	1	0,125	-
Efflux	0,92	11A	Hémoc	Lorraine	16	32	4	0,5	1	0,25	Co
Efflux	1	19A	OMA	Lorraine	16	32	4	0,5	1	0,25	P,E,T,K,Co
Efflux	1,4	6A	LCR	Alsace	8	32	4	0,25	2	0,125	E,K
Efflux	4	19A	OMA	Normandie	8	32	4	0,25	2	0,125	P,E,K
Efflux	33	5	Hémoc	Nord	8	32	4	0,5	1	0,125	-
Efflux	35	31	Hémoc	Nord	8	64	8	0,5	2	0,25	-
Efflux	39	20	Hémoc	Normandie	8	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	44	19A	Hémoc	Lorraine	8	32	4	0,25	2	0,25	P,E,T,K,Co
Efflux	46	11A	LCR	Centre	16	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	46	9N	Hémoc	Normandie	16	32	4	0,5	2	0,25	Co
Efflux	55	18C	Hémoc	Auvergne	16	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	76	24F	LCR	Pays de Loire	16	32	4	0,5	1	0,25	P,E,T
ParC/E [§]	2	19F	OMA	Pays de Loire	32	64	4	0,5	2	0,5	P,E,T,K,Co
ParC/E	55	14	Hémoc	Nord	64	64	8	0,5	2	0,5	P,Co
ParC/E	77	23F	Hémoc	Aquitaine	64	64	8	0,5	2	0,25	P,E,T,K,Co,Ch
ParC/E	80	14	Hémoc	Lorraine	32	64	4	0,5	2	0,25	P,E,T,Co,R
ParC/E	84	9V	Hémoc	Normandie	32	64	4	0,5	2	0,25	P,E,T,K,Co
ParC/E	86	14	Hémoc	Aquitaine	64	128	4	0,5	2	0,25	-

Phénotype	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement ^o	Région	CMI (µg/ml)						Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	
ParC/E+GyrA	71	11B	Hémoc	Côte Azur	128	128	64	8	16	4	-
ParC/E+GyrA	72	4	Hémoc	Arc Alpin	64	64	16	8	8	2	P,E,T,Co
ParC/E+GyrA	77	14	Hémoc	Côte Azur	128	128	128	16	16	4	P,E,T,K,Co

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

^oHémoc, hémoculture ; LCR, liquide céphalo-rachidien ; OMA, otite moyenne aiguë.

[§]ParC/E, phénotype ParC ou phénotype ParE.

La CMI modale de la lévofloxacine est de 1 µg/ml, celle de la moxifloxacine est de 0,25 µg/ml (Figure 17).

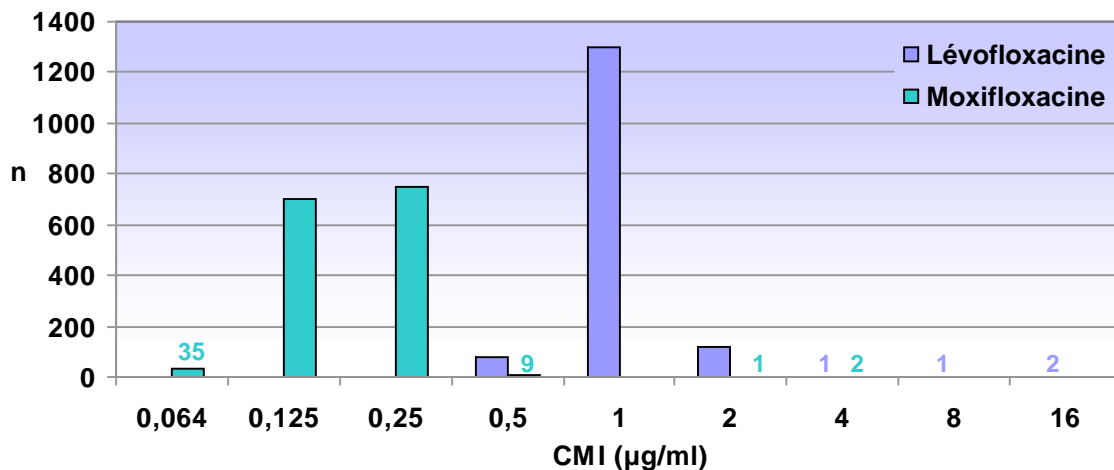


Figure 17 – Sensibilité à la **lévofloxacine** et à la **moxifloxacine** de 1492 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2002.

A la demande du Comité l'Antibiogramme – Société Française de Microbiologie (CA-SFM), le CNRP a participé à l'élaboration de recommandations pour tester la sensibilité des pneumocoques aux fluoroquinolones. Ces recommandations ont été présentées à la Réunion Interdisciplinaire en décembre 2003 et figurent dans le communiqué du CA-SFM 2004 :

- La détection des mutants de la topoisomérase IV et d'efflux se fait à l'aide d'un disque de **norfloxacine** (5µ) : si la zone d'inhibition est inférieure à 10 mm, le clinicien doit être averti du risque de sélection de mutant résistant à la lévofloxacine ou à la moxifloxacine sous traitement en cas d'utilisation de l'une de ces molécules. Pour les antibiogrammes en milieu liquide, la concentration critique est de 16 µg/ml.
- La détection des mutants de haut niveau de résistance (topoisomérase IV et gyrase) se fait à l'aide d'un disque de lévofloxacine (5µg) ou de moxifloxacine (5µg) selon les diamètres et concentrations critiques suivantes (CA-SFM, 2004) :

Antibiotique	Charge du disque	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
		S	R	S	R
Norfloxacine	5 µg	≤ 16	-	≥ 10	-
Lévofloxacine	5 µg	≤ 2	> 4	≥ 17	< 15
Moxifloxacine	5 µg	≤ 1	> 2	≥ 21	< 18

Le CNRP, qui est associé à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) participe, pour ce qui est des pneumocoques, à la méthodologie de la surveillance de la résistance, à la démarche qualité, et à l'analyse des résultats obtenus par l'ONERBA. Après analyse, une sélection des résultats de l'année 2002 concernant la sensibilité aux antibiotiques (distribution des CMI, % de sensibilité) seront disponibles sur le site WEB de l'ONERBA (<http://www.onerba.org>).

Résistance aux antibiotiques et sérotypes

La sensibilité à la pénicilline des sérotypes des pneumocoques isolés en 2002 est indiquée en Figure 18. Les sérotypes 6B, 14, 19A, 19F, 23F et 9V sont le plus souvent de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et seule une petite proportion des souches de ces sérotypes a conservé sa sensibilité naturelle. Ces sérotypes sont retrouvés aussi bien en portage qu'au cours d'infections et sont les sérotypes prédominants chez l'enfant, surtout avant 2 ans. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines sont de sérotype 14 ou 19F. Les souches de sérotype 9V ont la particularité d'être presque toujours de résistance intermédiaire à la pénicilline (CMI modale de 1 µg/ml).

A l'inverse, d'autres sérotypes sont constamment sensibles à la pénicilline : 1, 3, 4, 7F et 8. Ces sérotypes sont responsables d'infections mais ne sont pratiquement jamais retrouvés dans les études de portage.

Enfin, certains sérotypes ne sont que rarement isolés. Ceux-ci sont le plus souvent sensibles aux bêta-lactamines. Cependant certains font exception : les sérotypes 24F, 15A, 15B, 15C, 15F, 23B, et 37 se composent en majorité de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (Figure 18). Ceux-ci sont retrouvés aussi bien chez l'adulte (Figure 19) que chez l'enfant (

Figure 20).

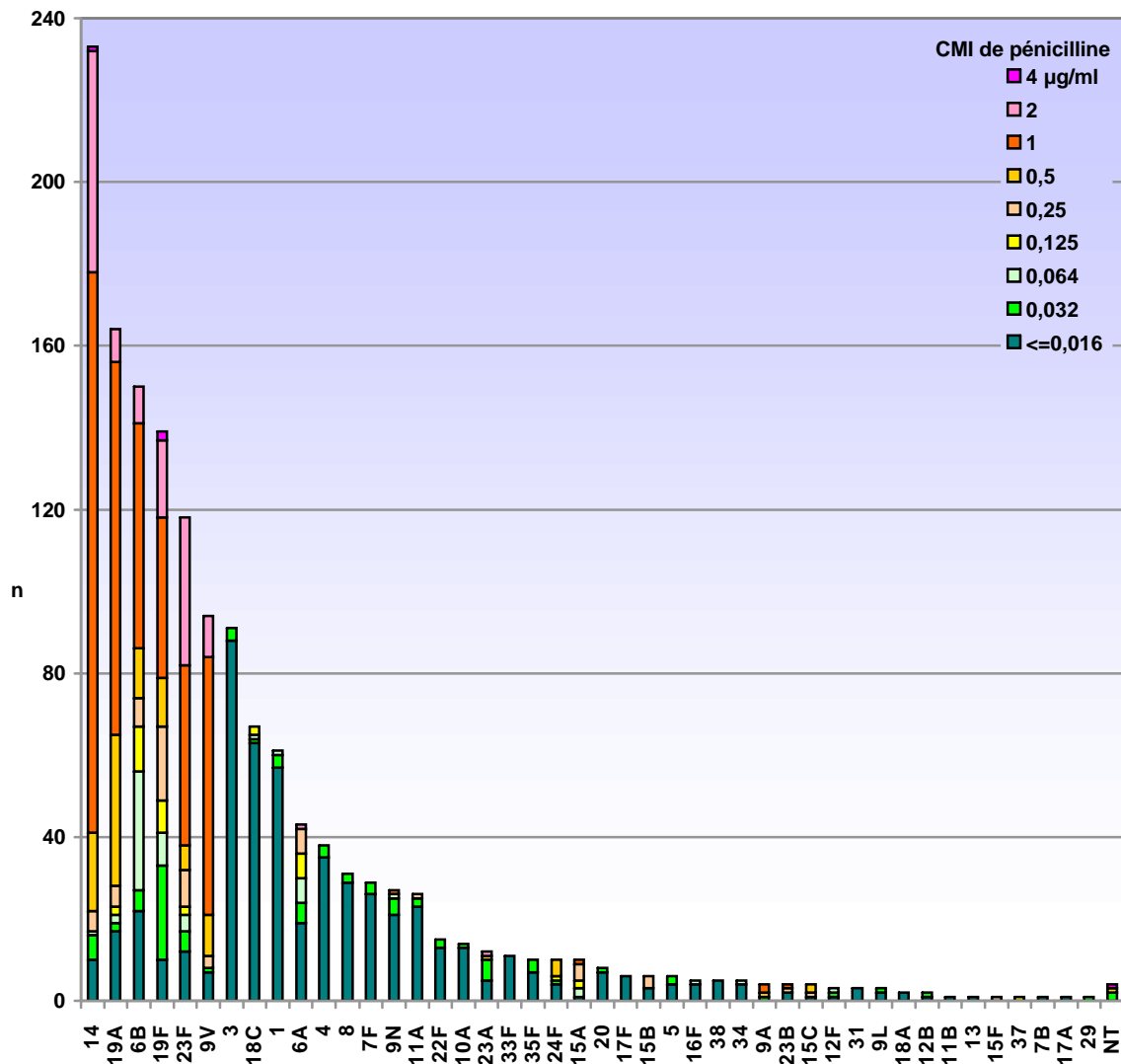


Figure 18 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1492) isolés en 2002

L'émergence de sérotypes non vaccinaux de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a été rapportée récemment : 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).

En France actuellement, toutes les souches de sérotype 33F sont sensibles à la pénicilline (CMI $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$). Nous n'avons pas isolé de sérotype 21 ni 35B. Par contre il convient de surveiller tout particulièrement les souches de sérotype non vaccinal 15A/B/C/F, 24F ou 37 ainsi que les souches de sérotype 9A/N et 23A/B (sérogroupes vaccinaux).

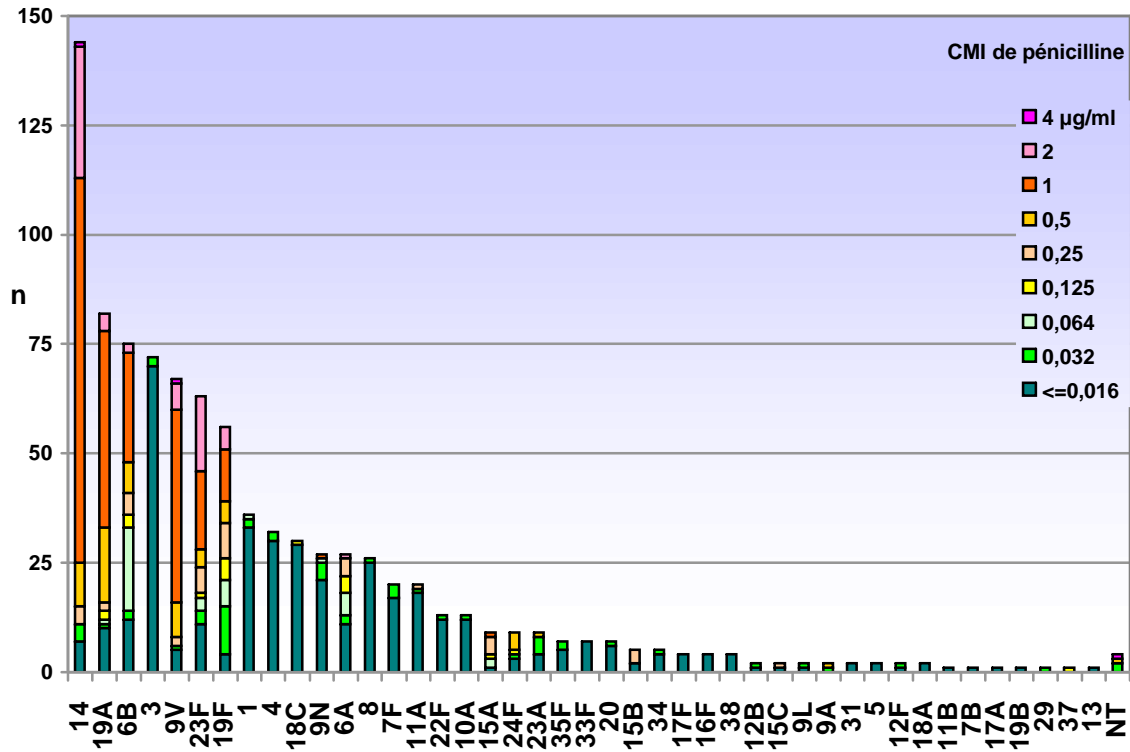


Figure 19 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=900) isolés chez l'adulte (= 16 ans).

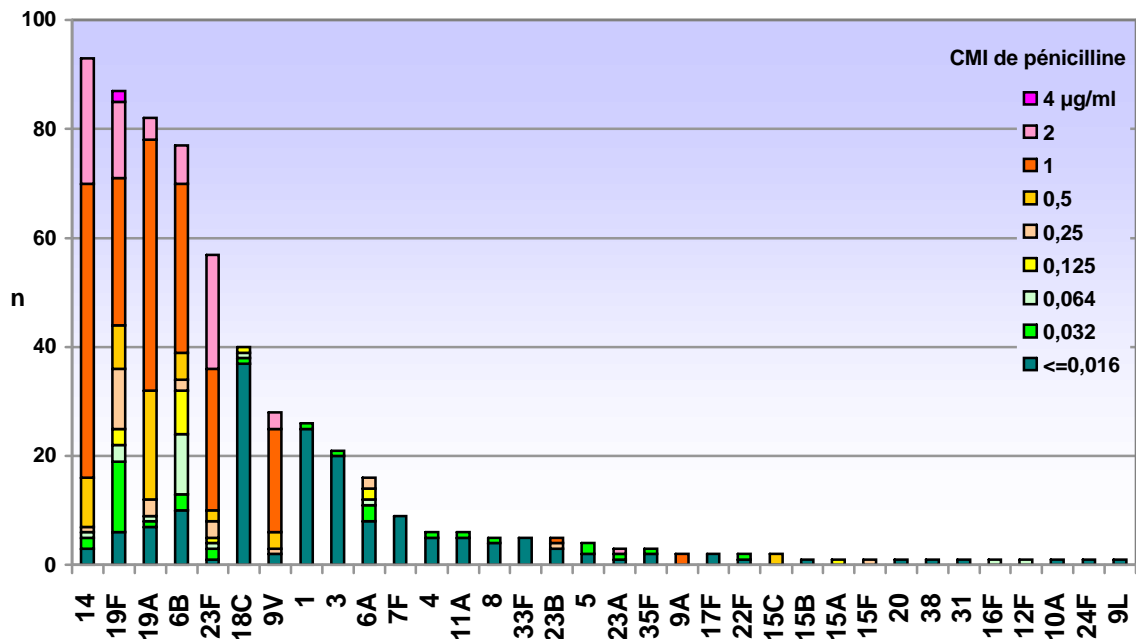


Figure 20 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=592) isolés chez l'enfant (< 16 ans).

Surveillance des infections à *S. pneumoniae*

Pour l'année 2002, notre effort s'est poursuivi comme en 2001 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 de ces cas enregistrés au CNRP, permettra d'estimer sur la base des données sanitaires existant (PMSI, InVS, ...) le nombre de cas d'infections et leur incidence. A cet effet, une étude par la méthode « capture – recapture » (InVS) est actuellement en cours à partir des données de trois réseaux participant à la surveillance des méningites de l'enfant : le réseau CNRP-ORP, le réseau EPIBAC (InVS) et l'Observatoire des Méningites Pédiatriques (GPIP-ACTIV).

Méningites à *S. pneumoniae*

En 2002, 330 cas de méningites ont été signalés au CNRP et 326 souches de *S. pneumoniae* isolées au cours de ces méningites ont été transmises et étudiées. Sur les deux années d'étude 2001-2002, le nombre de souches de pneumocoque isolées de méningite chez l'enfant et étudiées au CNRP (n=127 en 2001, n=107 en 2002) recouvre 59% des cas annuels de méningites à pneumocoque en France (InVS).

Répartition géographique

La répartition géographique des cas de méningites à *S. pneumoniae* en 2001 et 2002 est indiquée ci-dessous. En moyenne 16 cas de méningites ont été observés dans la plupart des régions en 2002 (médiane = 13), les extrêmes allant de 3 en Auvergne et Midi-Pyrénées à 63 en Ile-de-France.

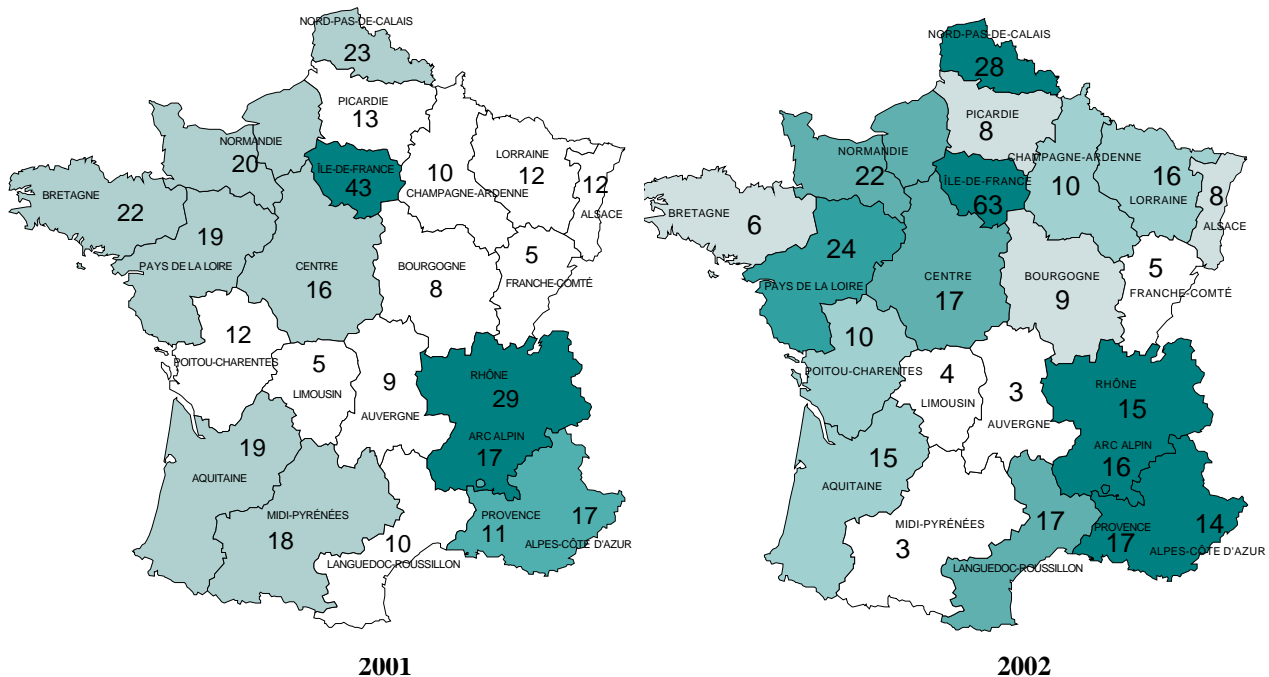


Figure 21 – Répartition régionale cas de méningites à pneumocoque signalés au CNRP en 2001 (n=350) et en 2002 (n=330).

Par rapport à 2001, moins de cas ont été signalés en Bretagne, Auvergne, Picardie, Alsace, Rhône et Midi-Pyrénées, ce qui est sans doute en rapport avec un nombre plus faible de participants à chacun de ces ORP (Cf. § Définition de l'échantillon 2002). Dans les autres régions, le nombre de cas s'est maintenu, voire a augmenté comme en Languedoc-Roussillon, Provence, Pays de La Loire, Lorraine, Nord-Pas de Calais et Ile-de-France.

Dans leur majorité, ces cas de méningite ont été signalés au CNRP par les laboratoires participant aux ORP (n=288). Par rapport à 2001, le nombre de cas de méningite (n=26) signalés par les correspondants ne participant pas à ce réseau s'est accru, en particulier à Paris (n=9) et en région parisienne (n=9) (Tableau 4, Figure 22). Dans 324 cas, la souche avait été isolée dans le LCR et dans 6 cas à partir d'hémoculture.

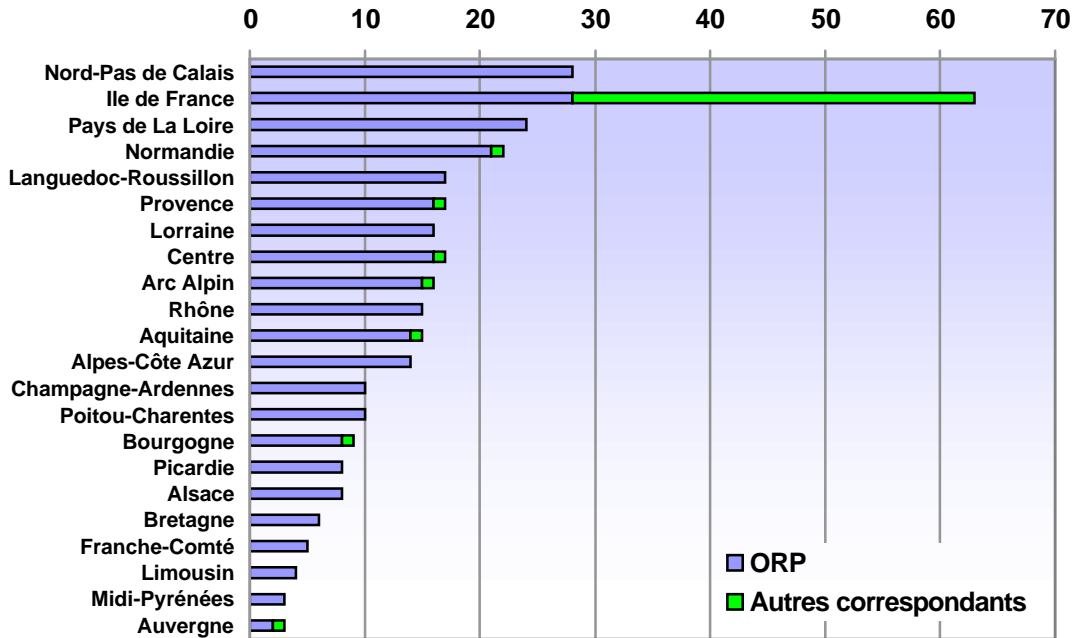


Figure 22 – Origine du signalement des 330 cas de méningite à *S. pneumoniae* au CNRP en 2002.

Distribution temporelle

La Figure 23 permet d'apprécier la répartition sur l'année de 327 cas de méningites à pneumocoque dont la date de diagnostic était renseignée. C'est durant les mois de janvier, février, mars, avril et décembre qu'ont été enregistrés le plus de cas.

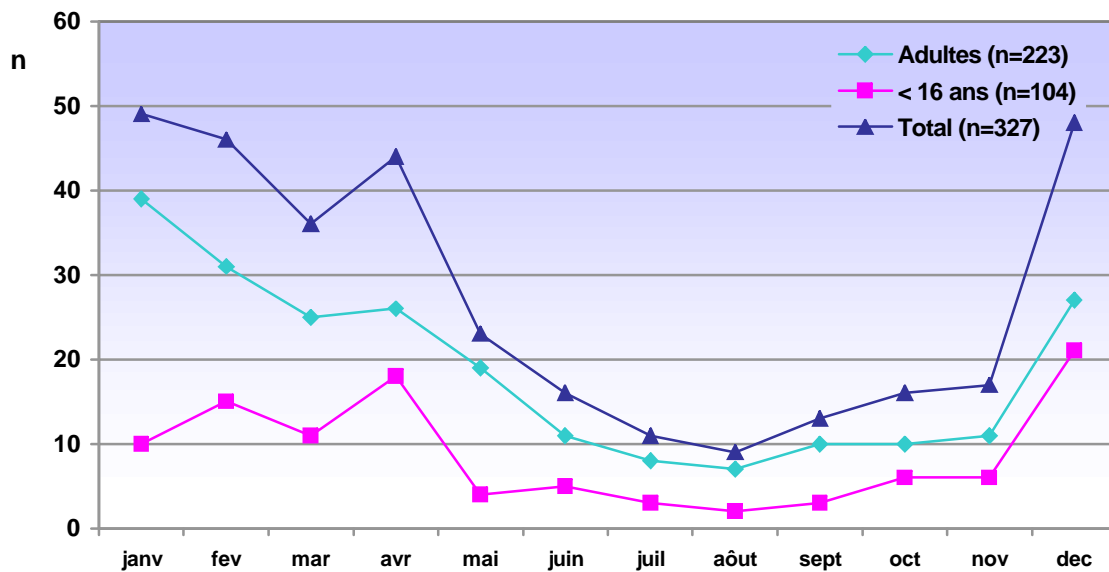


Figure 23 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France en 2002.

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 30 ans (Figure 24, Figure 25).

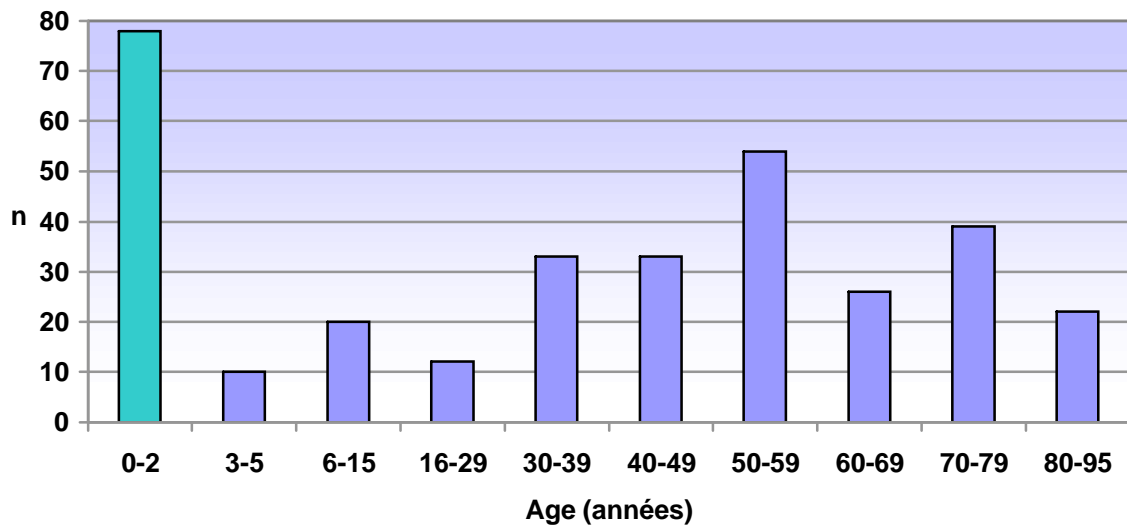


Figure 24 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=327) en fonction de l'âge.

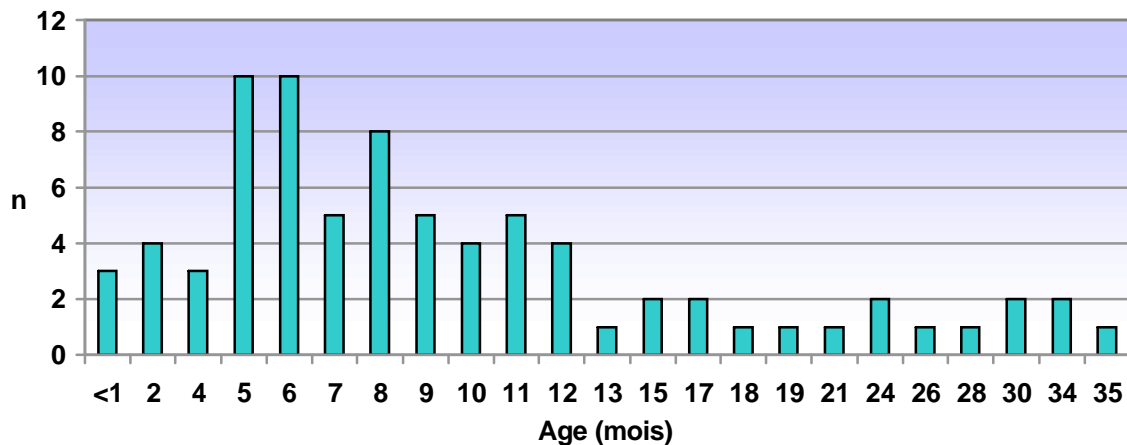


Figure 25 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 3 ans (n=78).

Surveillance des sérotypes

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

Au total, le CNRP a reçu 326 souches cultivables de *S. pneumoniae* isolées de méningites en 2002. Les sérotypes de ces souches sont présentés dans la Figure 26. Quatre sérotypes prédominent, chacun représentant près de 10% des souches de méningites : 14, 19F, 6B, et 23F. Viennent ensuite les sérotypes 19A, 18C, 3, et 6A (près de 6%) parmi lesquels seul le 6A n'est pas un sérotype vaccinal. Par rapport à 2001, il y a une progression du sérotype 19F et surtout du 18C, et une diminution du 9V, du 6B et du 23F, mais ces différences ne sont pas significatives.

La couverture sérotypique du vaccin 23-valent atteint 84% chez l'adulte (Figure 27), et 90% chez l'enfant à partir de 2 ans (Figure 30). Chez l'enfant de moins de 24 mois, la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent atteint près de 64% (Figure 29).

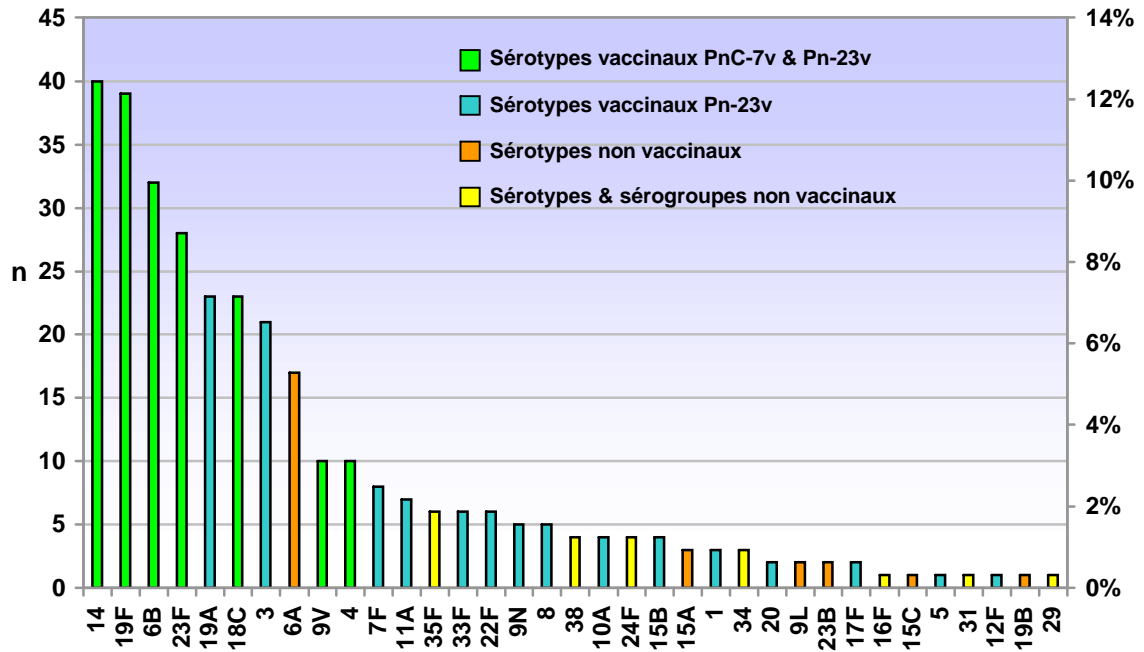


Figure 26 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites en 2002 (n=326)

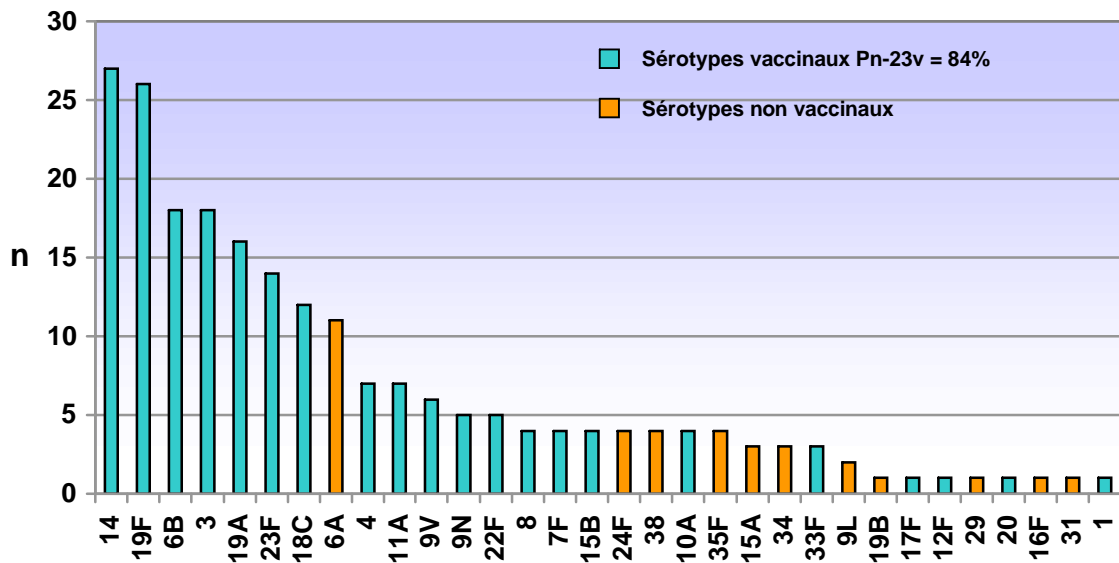


Figure 27 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (n=219)

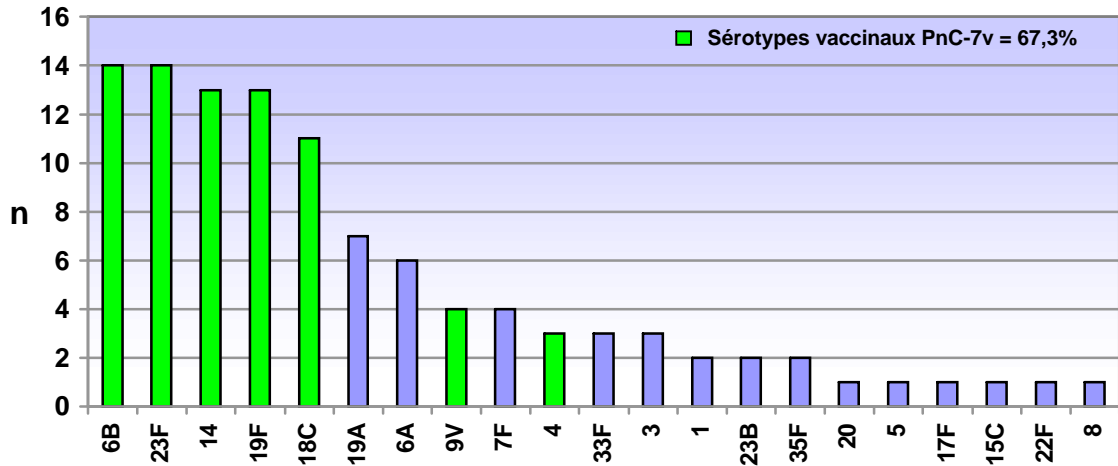


Figure 28 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'enfant (< 16 ans) (n=107)

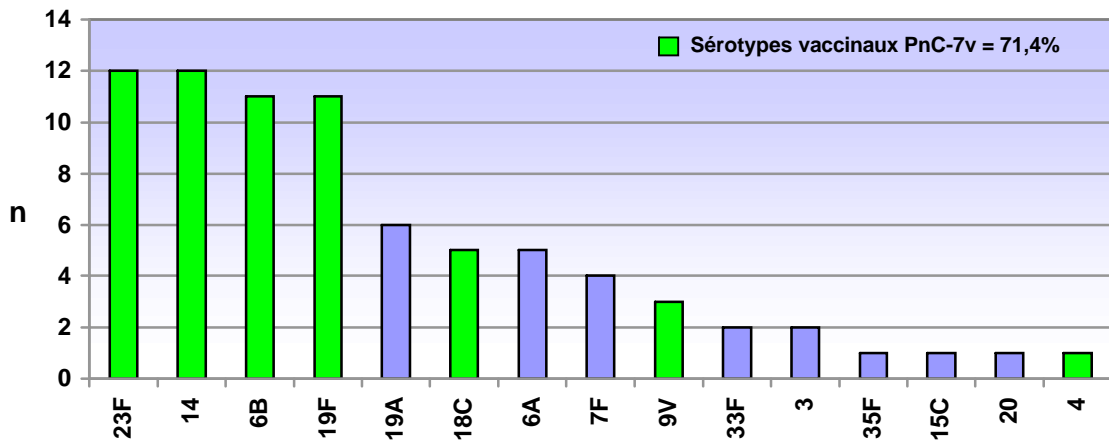


Figure 29 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant âgé de moins de 36 mois (n=77).

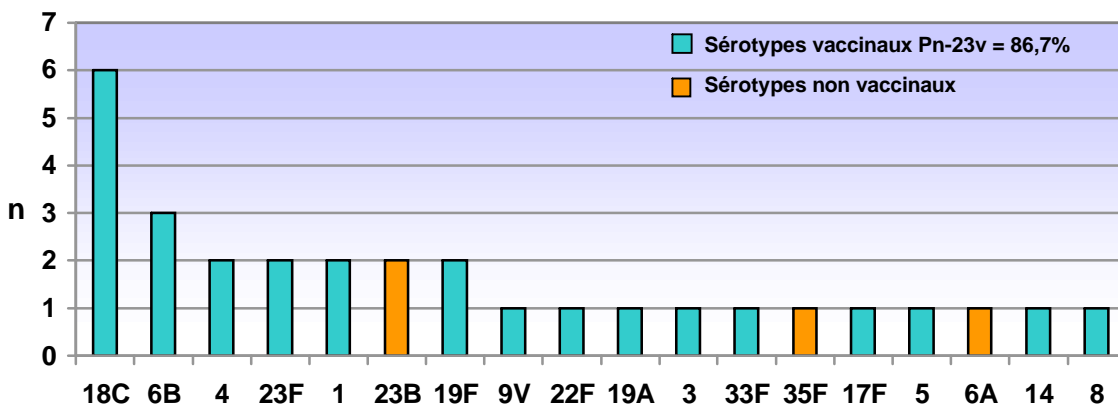


Figure 30 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant âgé de 3 à 15 ans (n=30).

Activité comparée des bêta-lactamines

La Figure 31 montre la distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines.

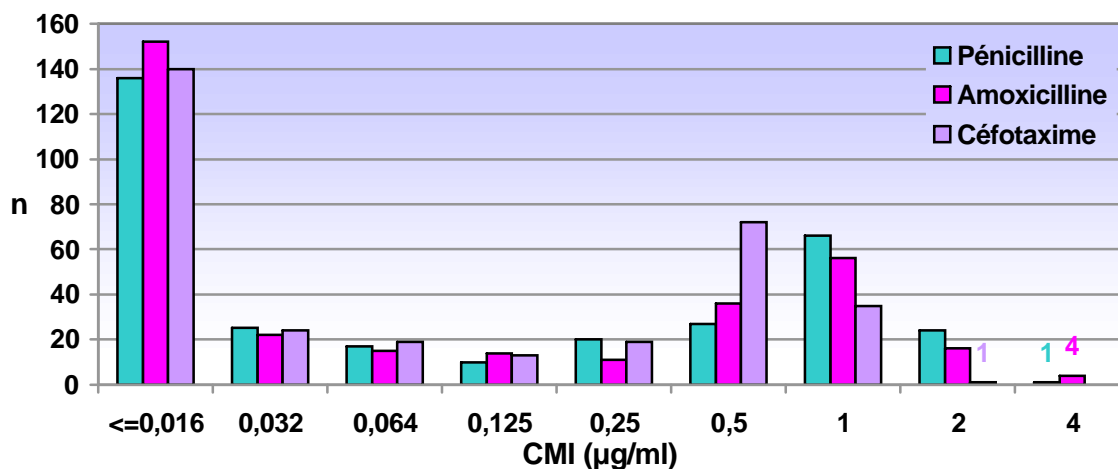


Figure 31 – Distribution des souches isolées de méningites (n=326) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

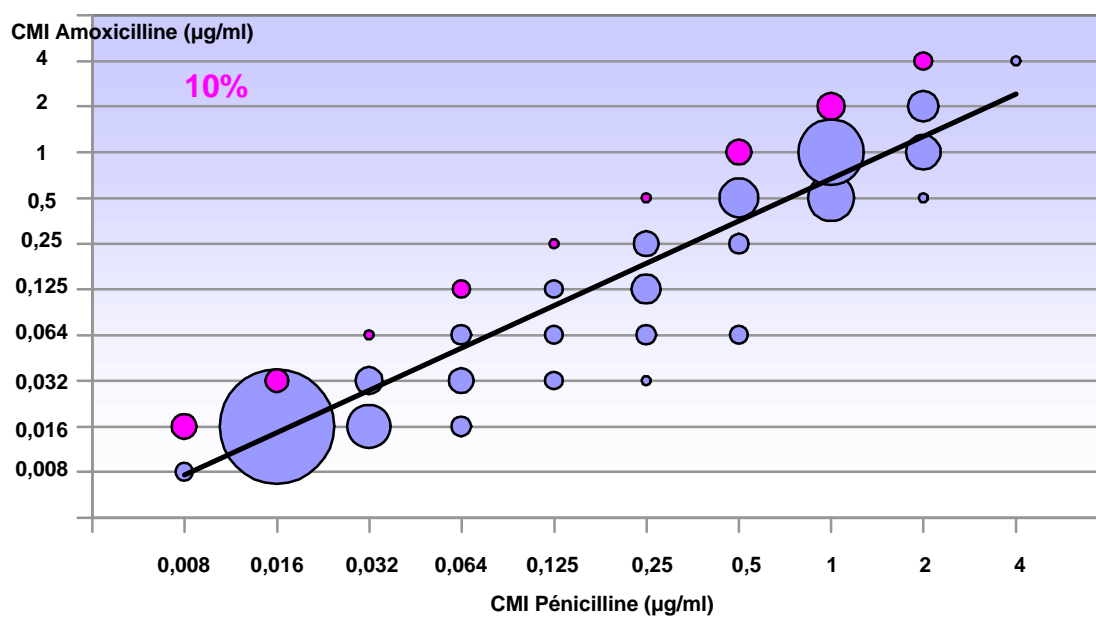


Figure 32 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline** et à l'**amoxicilline** des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=326). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

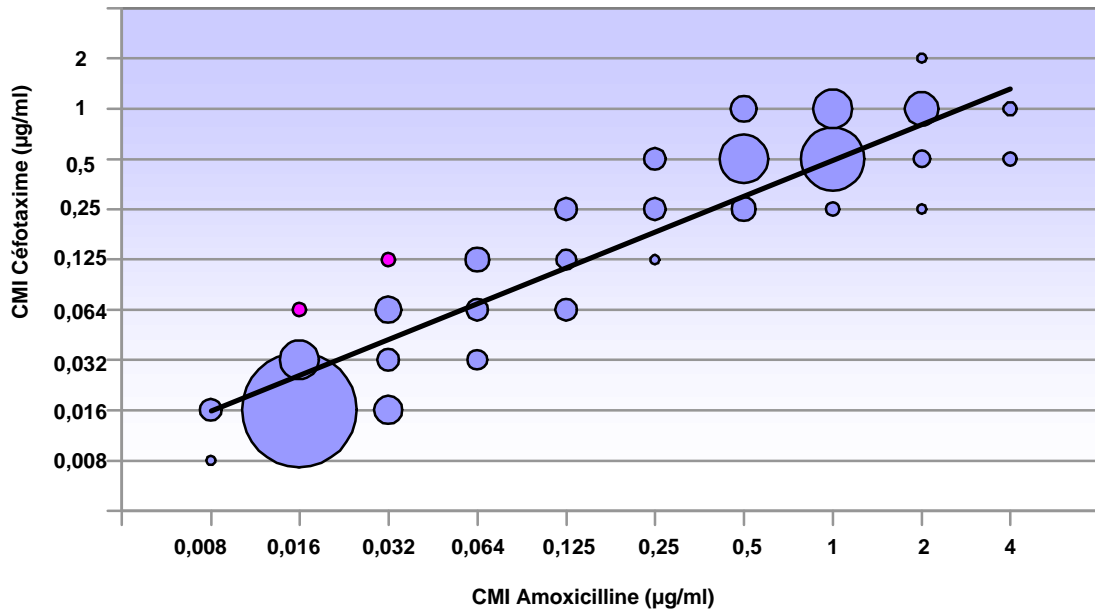


Figure 33 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=326). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline

Activité des fluoroquinolones

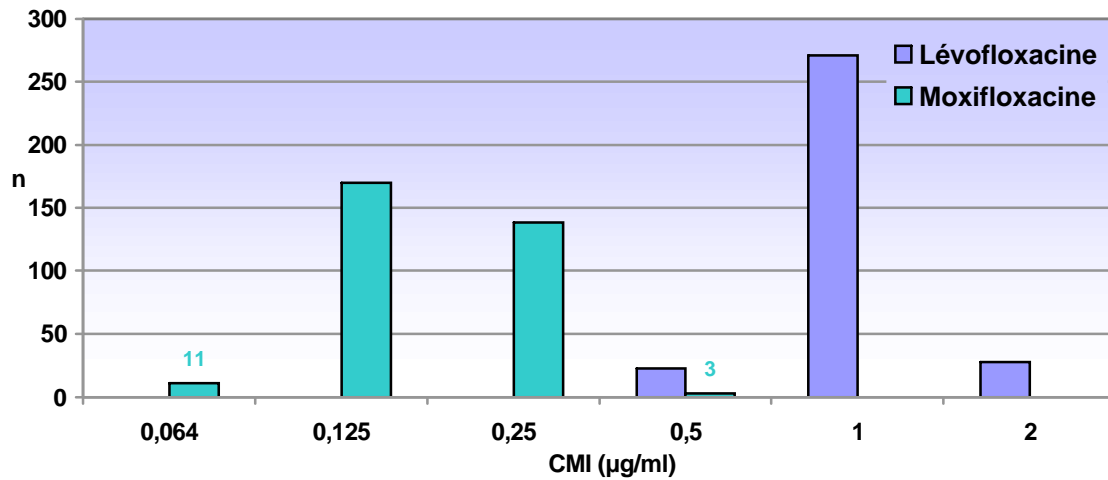


Figure 34 – Sensibilité aux fluoroquinolones des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=322)

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 35 à la Figure 37 pour l'enfant, et de la Figure 38 à la Figure 40 pour l'adulte.

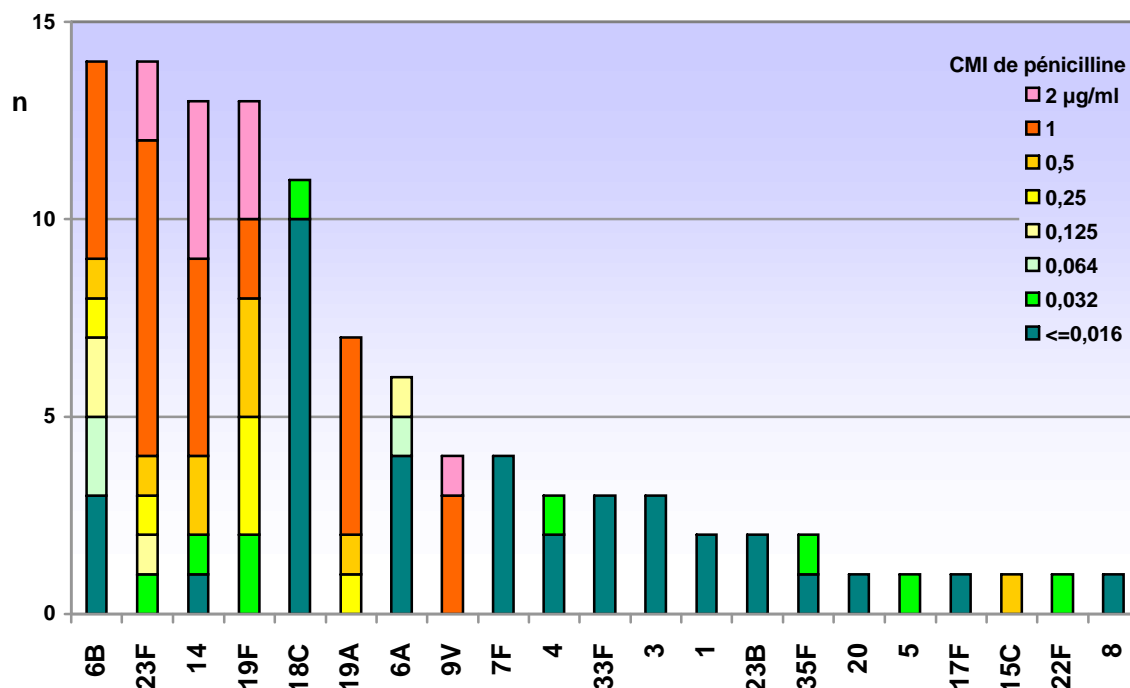


Figure 35 – Sensibilité à la *pénicilline* des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (< 16 ans) (n=107).

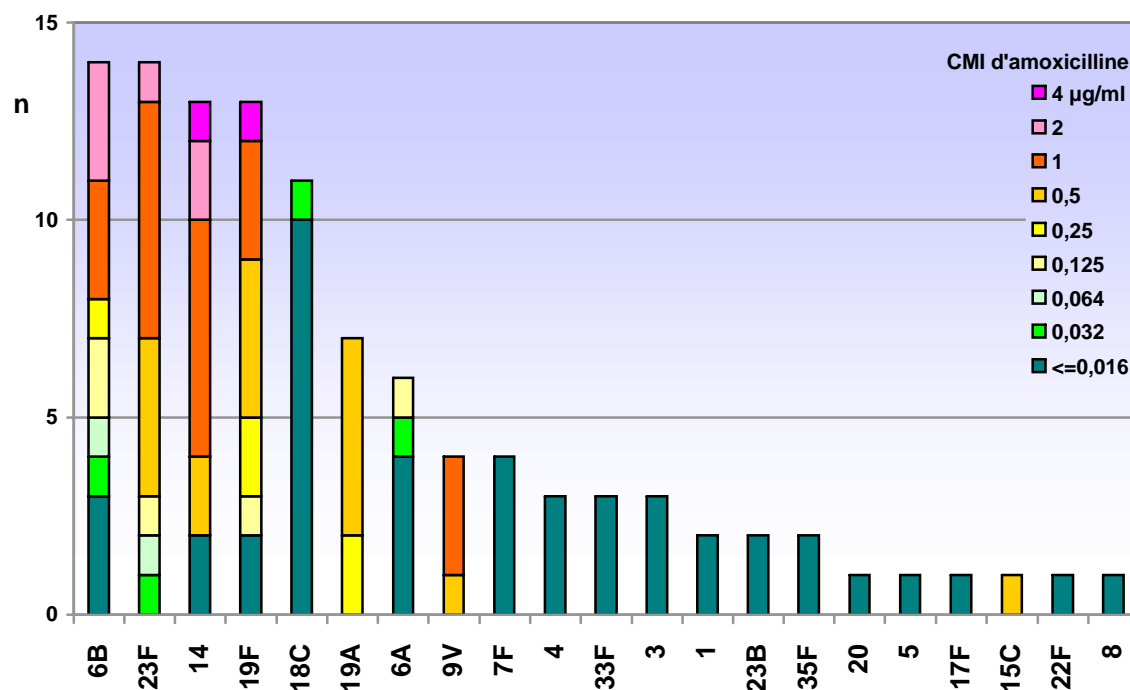


Figure 36 - Sensibilité à l'*amoxicilline* des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (< 16 ans) (n=107).

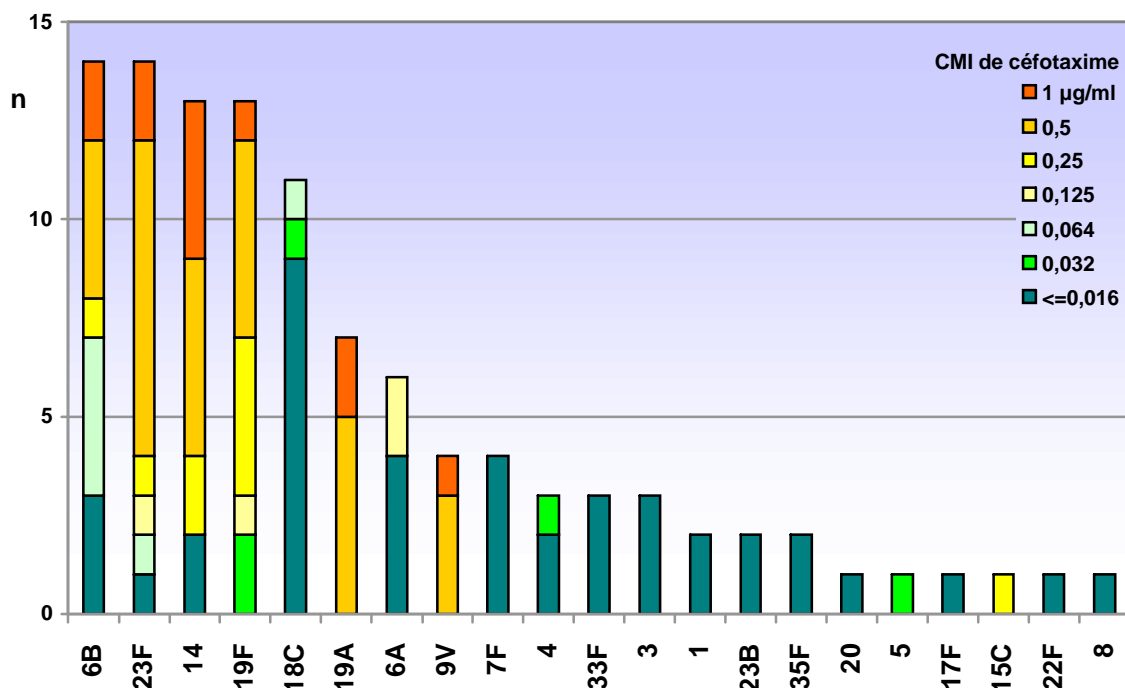


Figure 37 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (< 16 ans) (n=107).

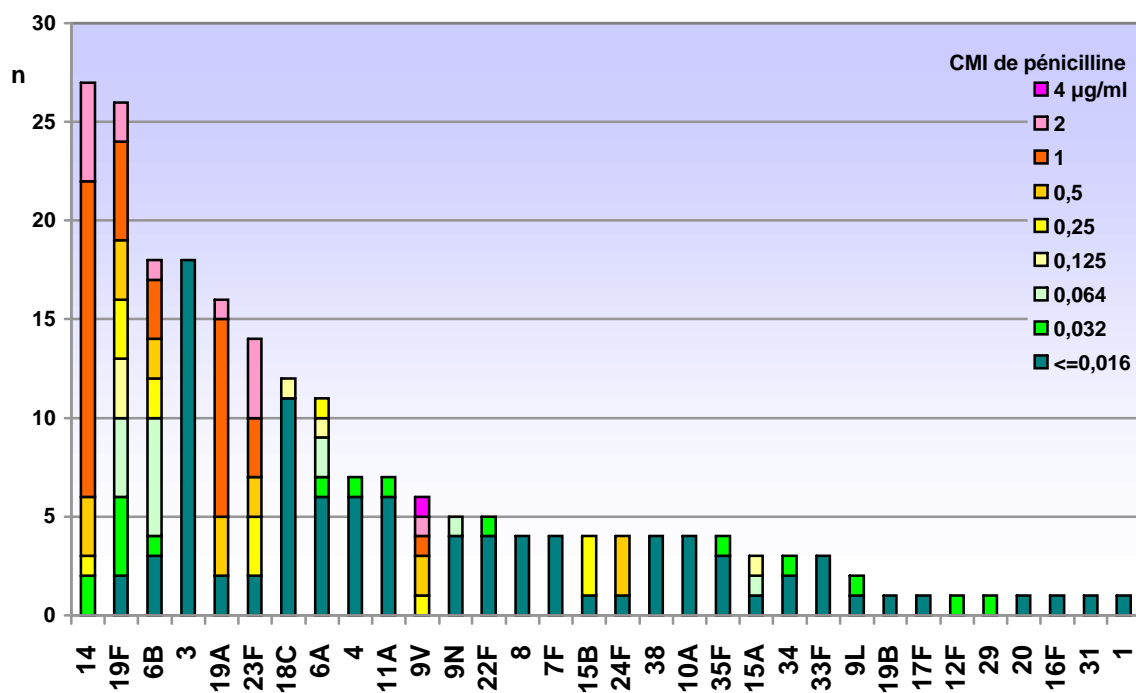


Figure 38 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=219).

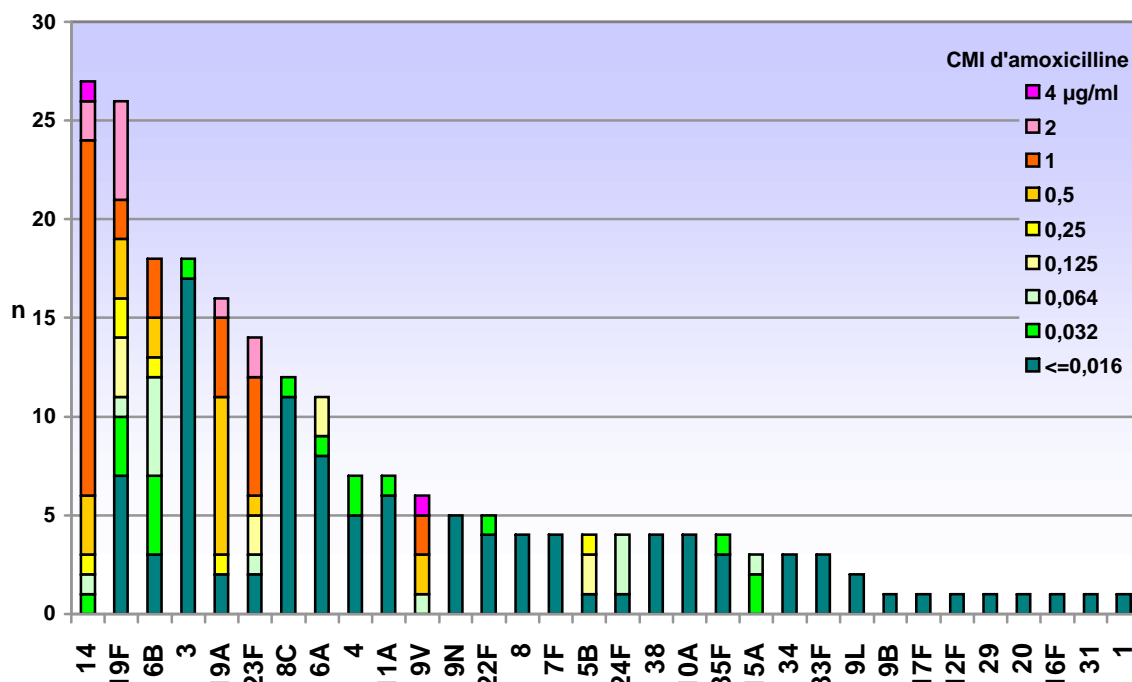


Figure 39 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=219).

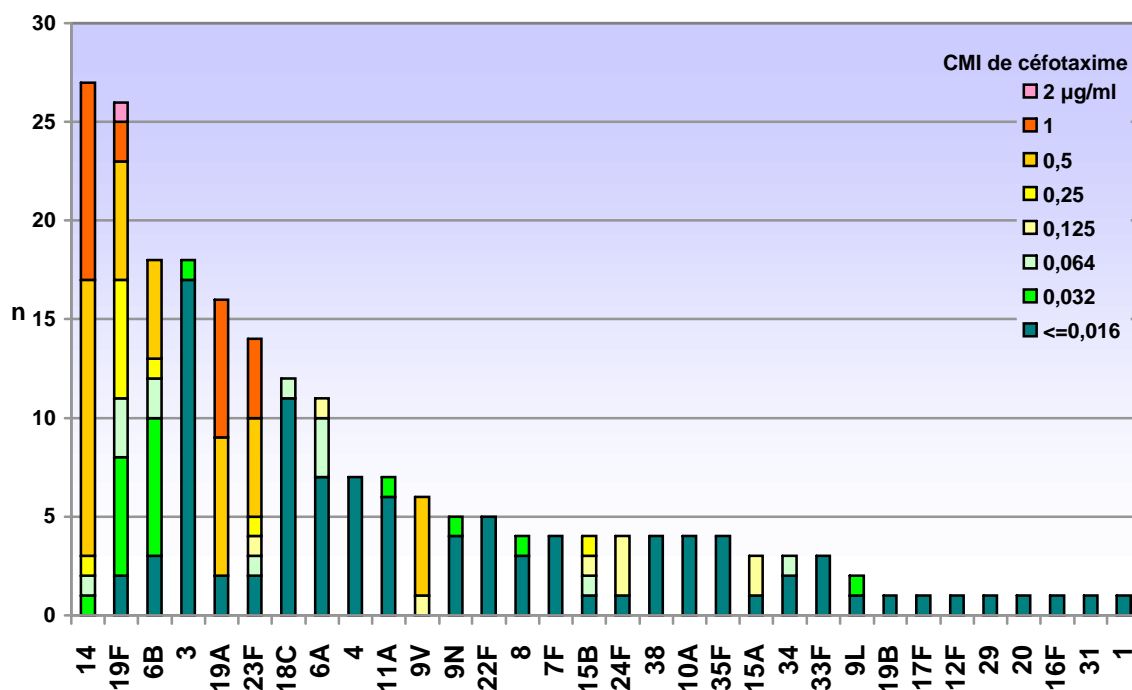


Figure 40 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=219).

Bactériémies à *S. pneumoniae*

Répartition par classe d'âge

Les bactériémies à pneumocoque sont surtout observées chez les jeunes enfants de moins de 3 ans (dans la tranche 6-18 mois), et chez les adultes après 50 ans (Figure 41,

Figure 42).

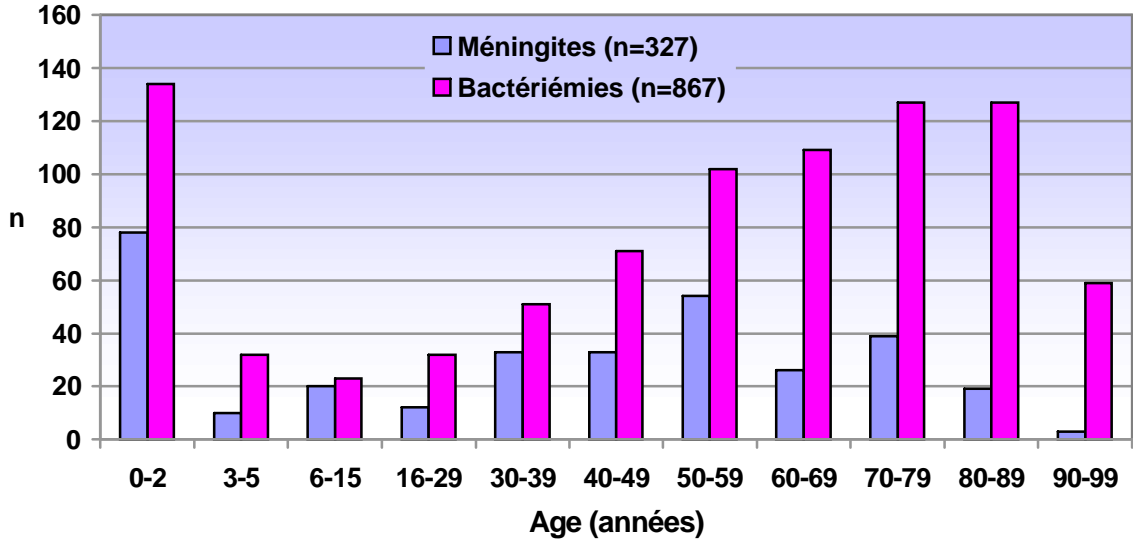


Figure 41 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge.

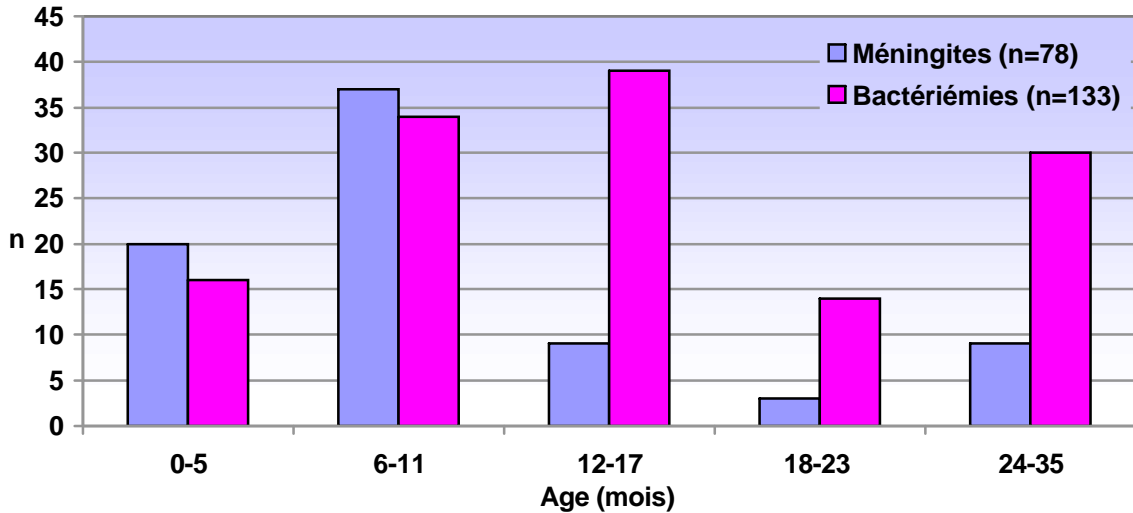


Figure 42 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 3 ans.

Surveillance des sérotypes

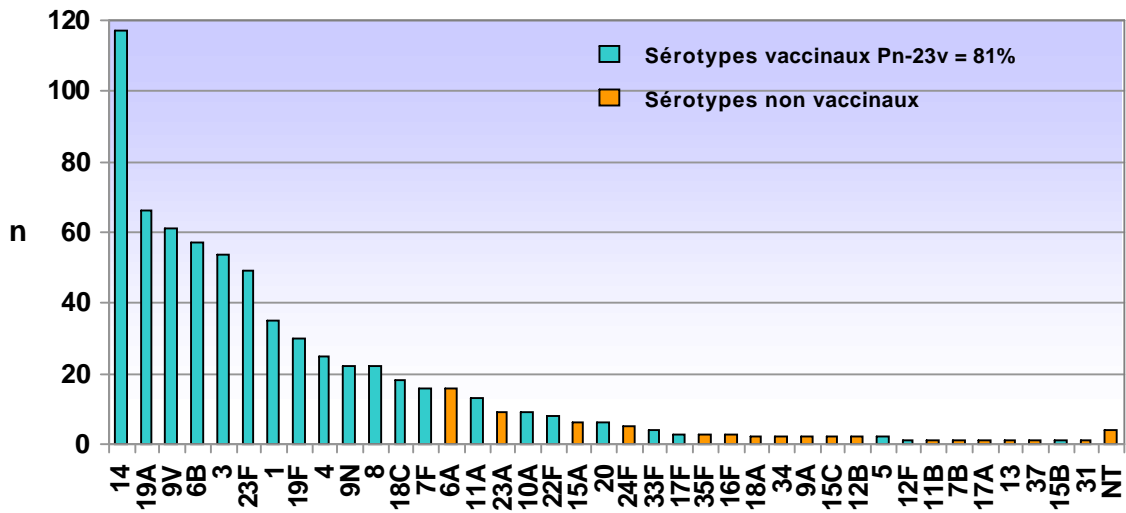


Figure 43 – Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (n=681)

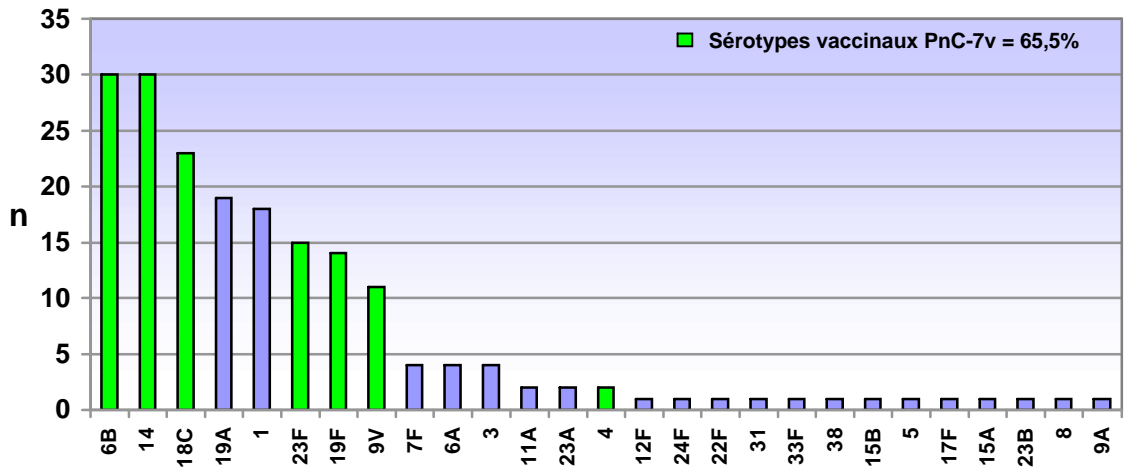


Figure 44 - Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=191)

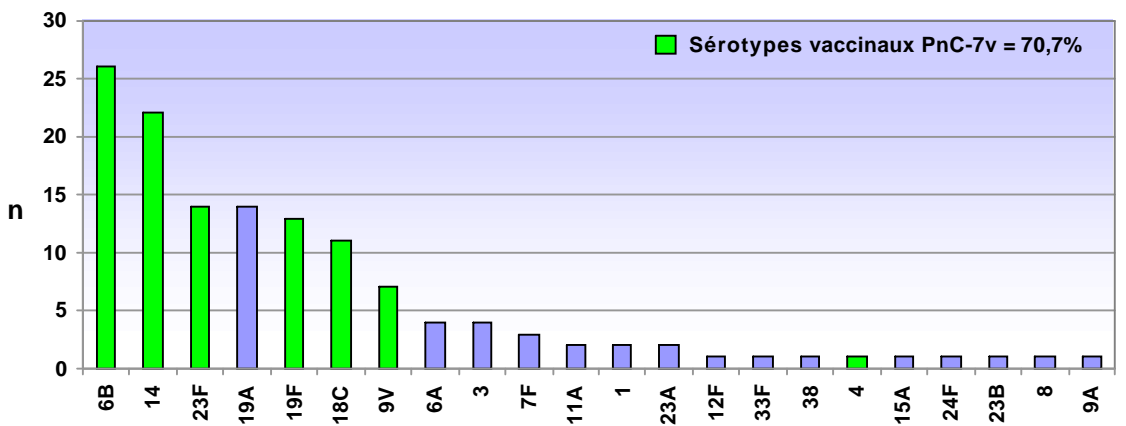


Figure 45 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de moins de 36 mois (n=133).

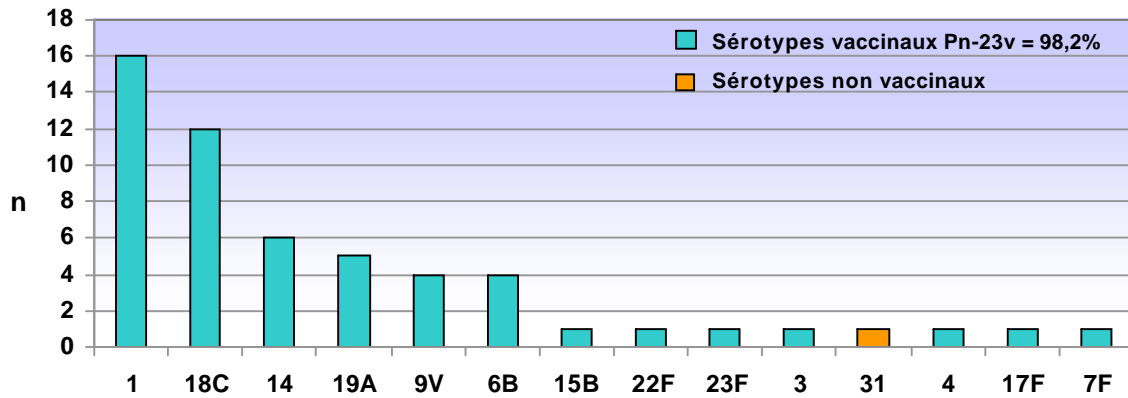


Figure 46 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de 3 à 15 ans (n=55).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies est indiquée sur la Figure 47 pour les enfants et sur la Figure 48 pour les adultes.

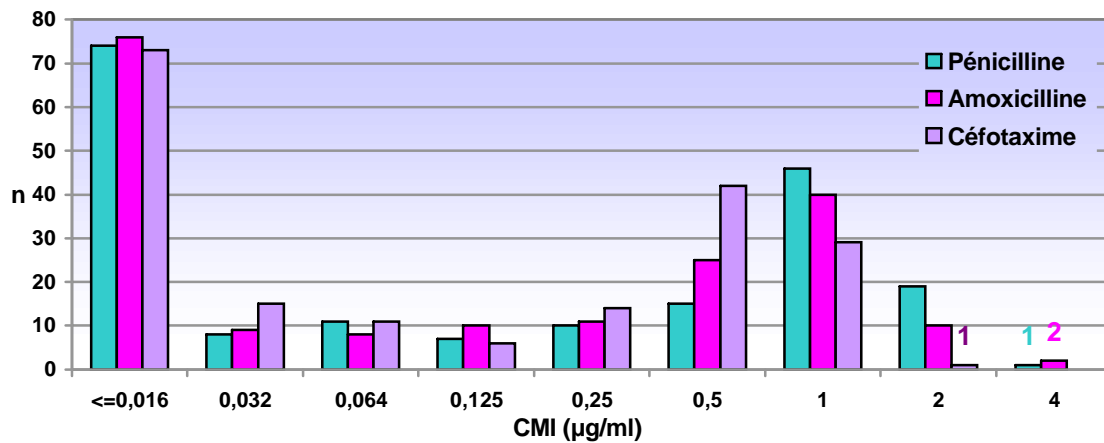


Figure 47 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'enfant (n=191) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

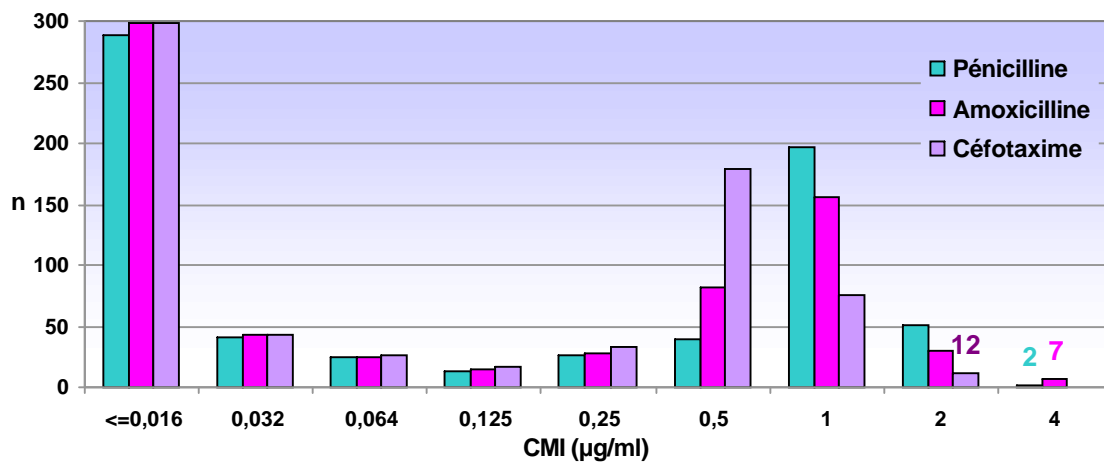


Figure 48 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'adulte (n=681) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime

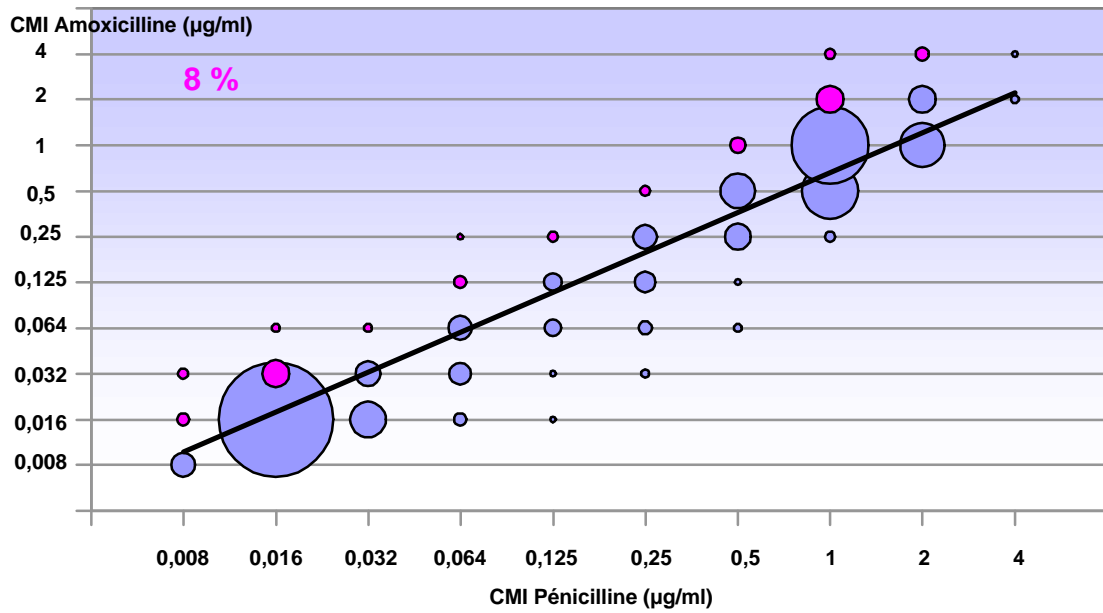


Figure 49 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline** et à l'**amoxicilline** des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies (n=872). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

Activité des fluoroquinolones

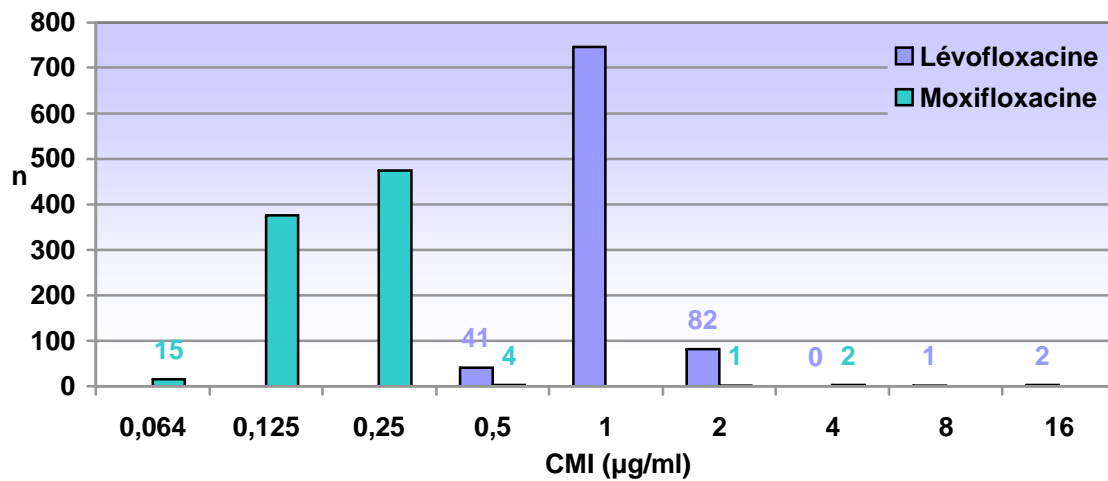


Figure 50 – Sensibilité aux **fluoroquinolones** des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies (n=872)

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies

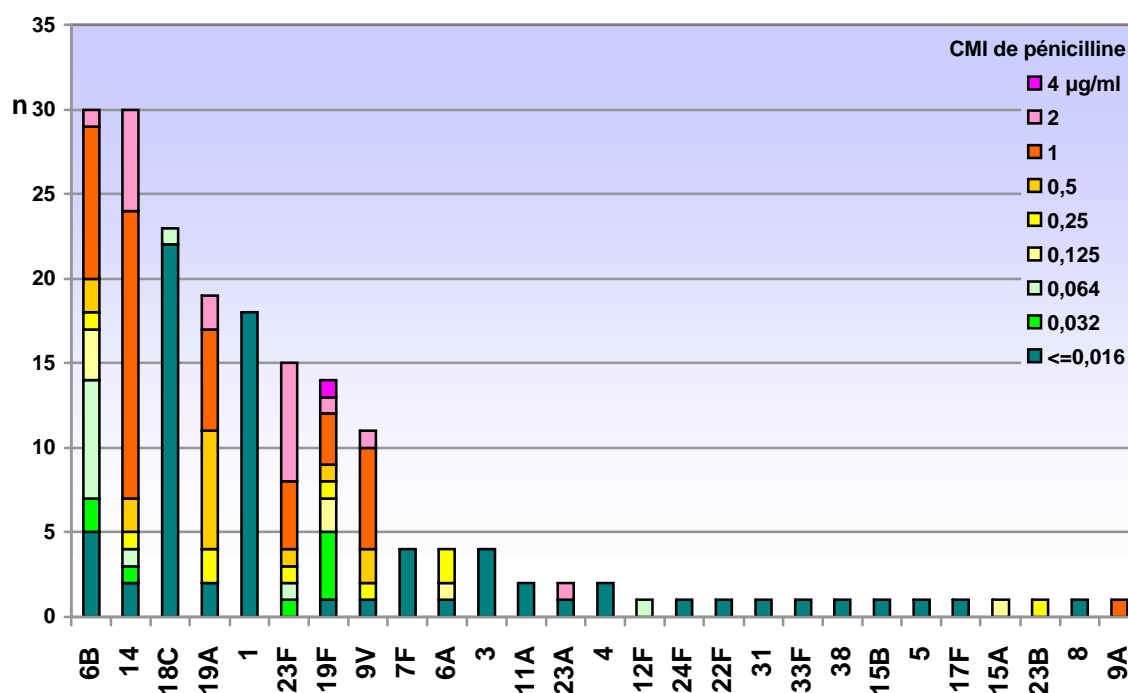


Figure 51 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=191).

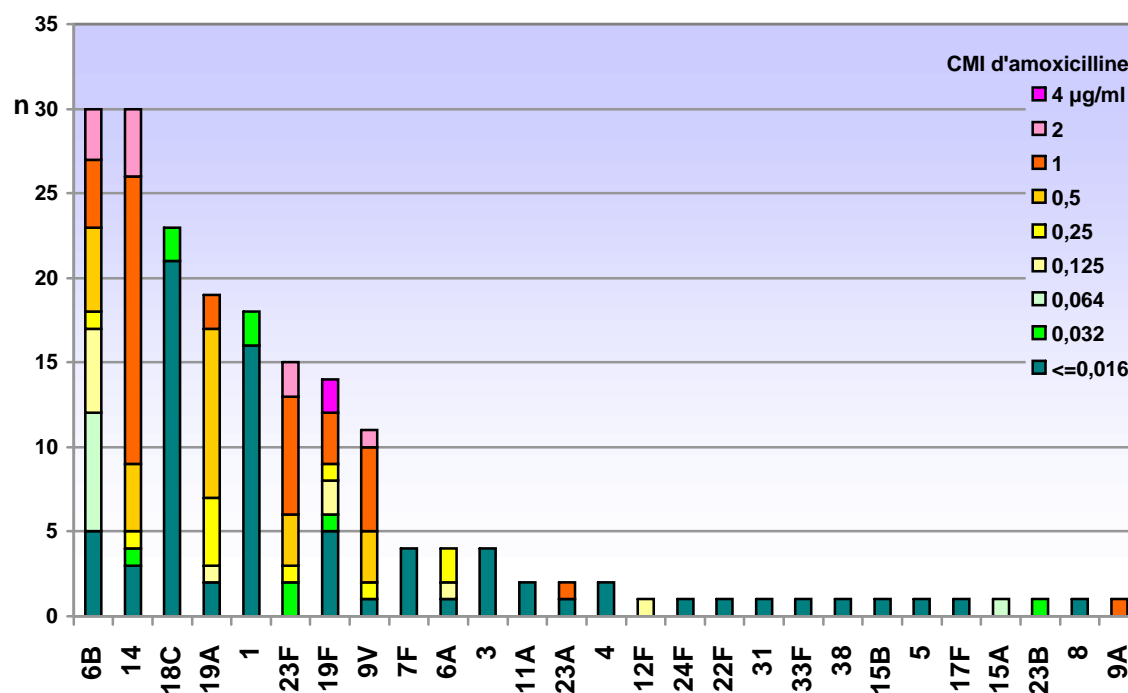


Figure 52 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=191).

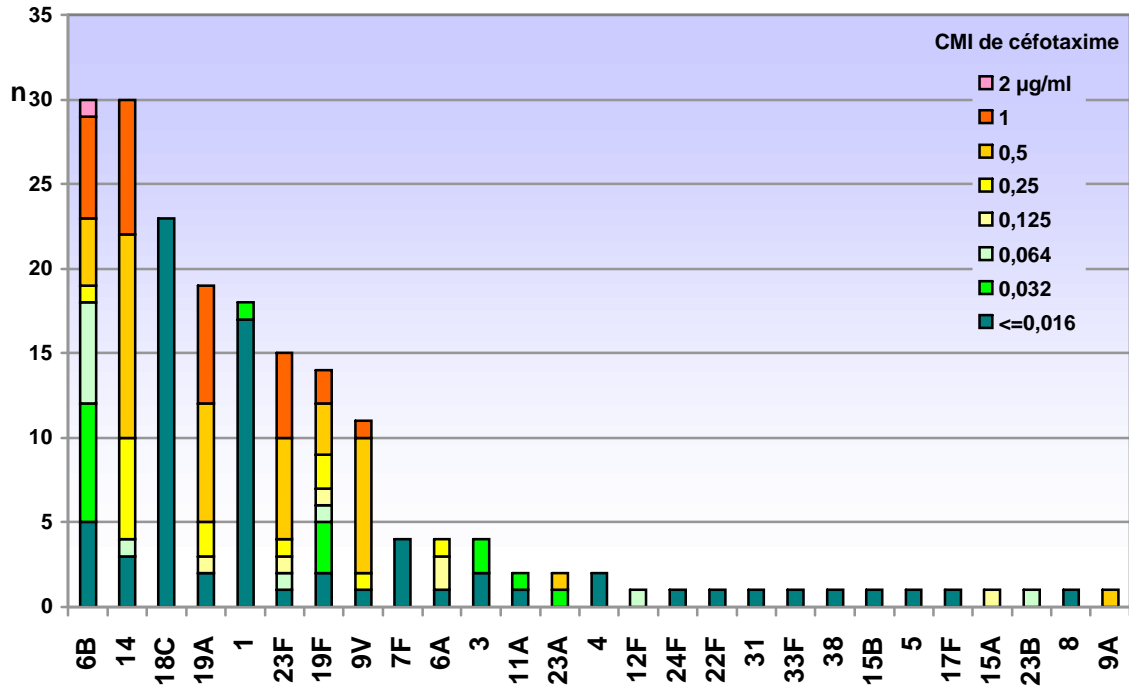


Figure 53 - Sensibilité au *céfotaxime* des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=191).

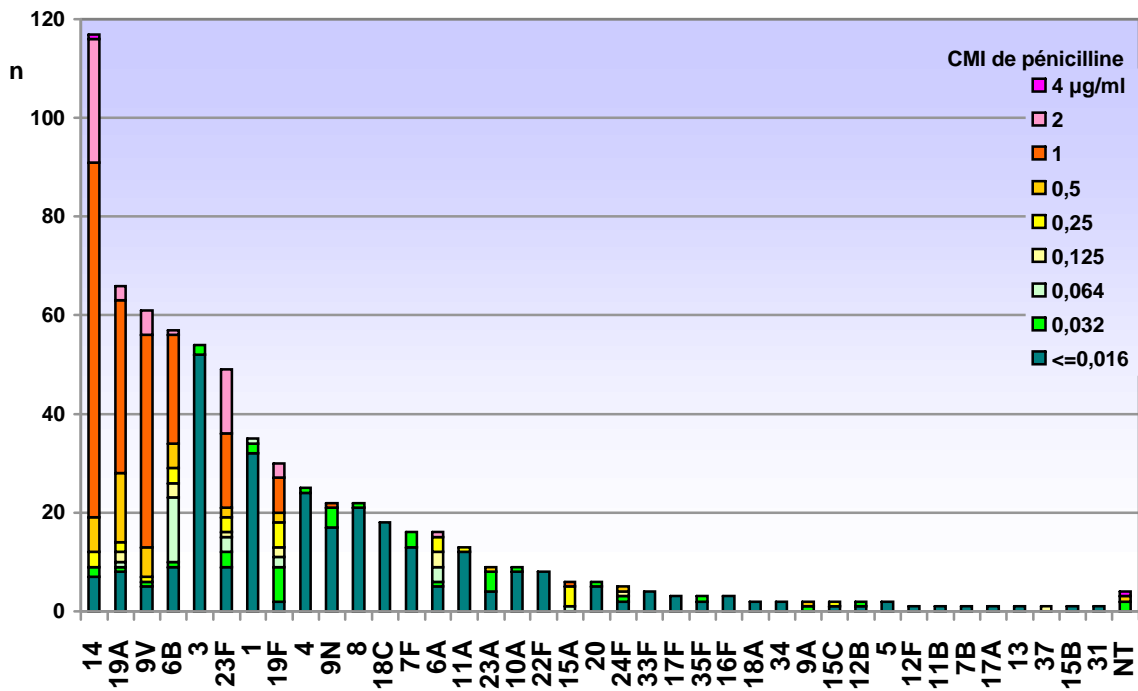


Figure 54 - Sensibilité à la *pénicilline* des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=681).

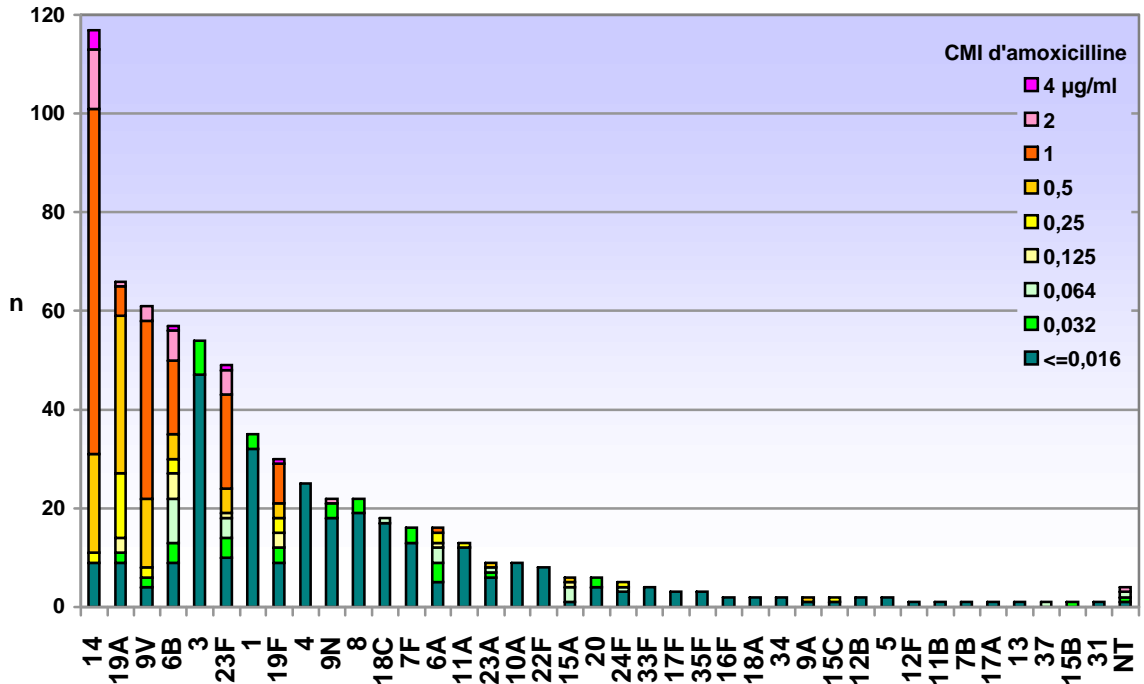


Figure 55 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=681).

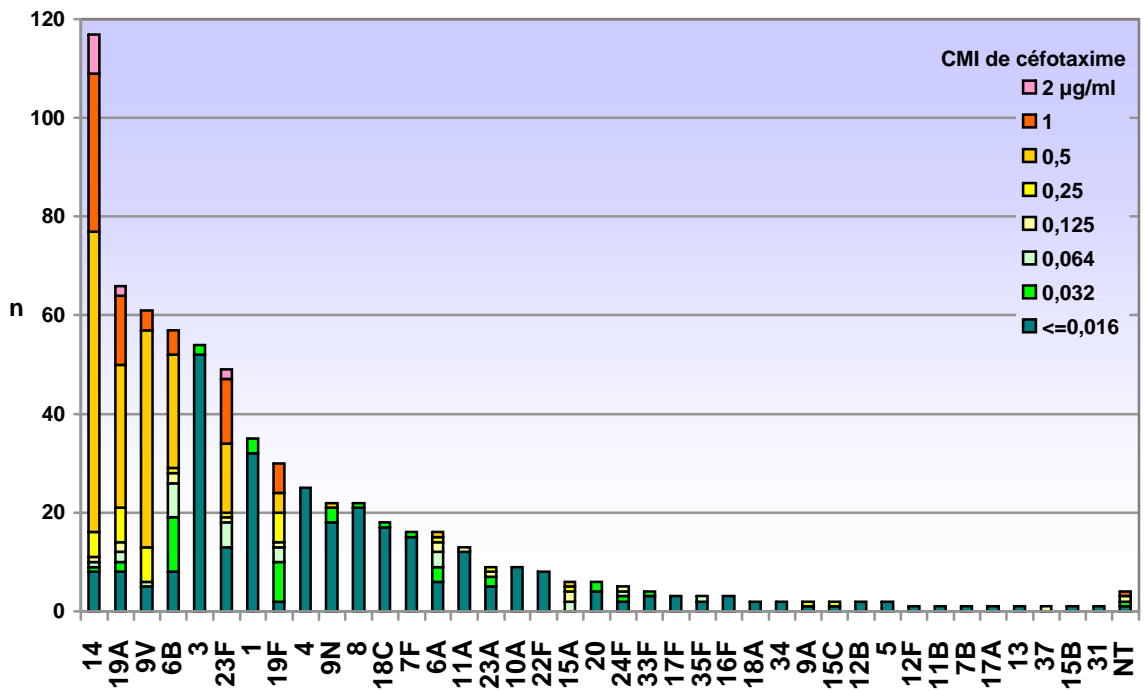


Figure 56 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=681).

Otitis moyennes aiguës (OMA)

Répartition des OMA par classes d'âges

Les OMA à pneumocoque sont observées chez les plus jeunes enfants, particulièrement entre 5 mois et 24 mois (Figure 57).

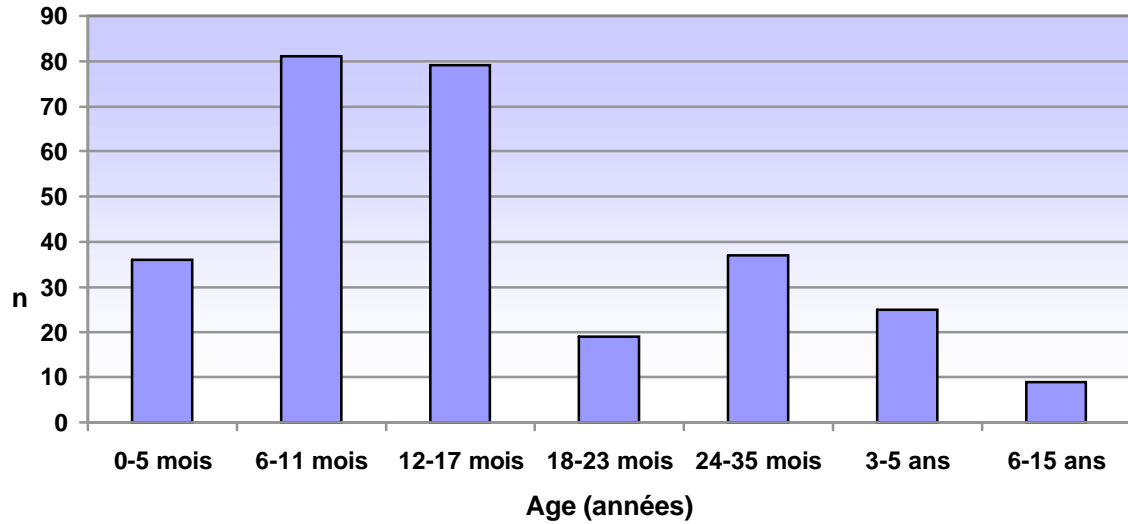


Figure 57 – Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge (n=286).

Surveillance des sérotypes

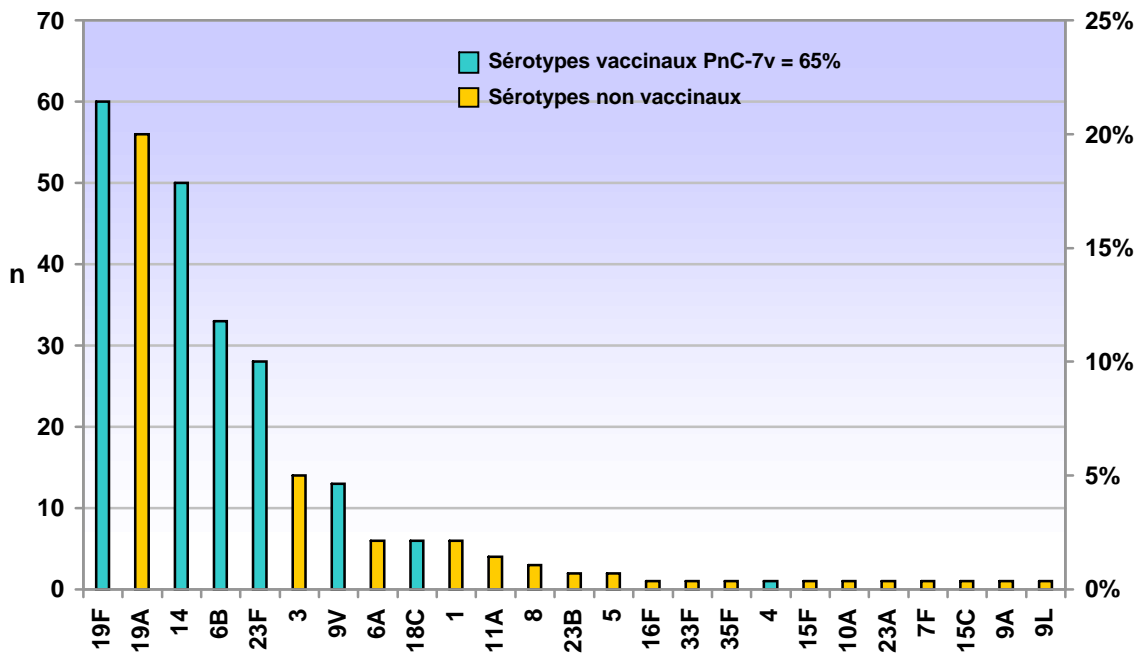


Figure 58 - Fréquence des sérotypes isolés d'OMA en 2002 (n=294)

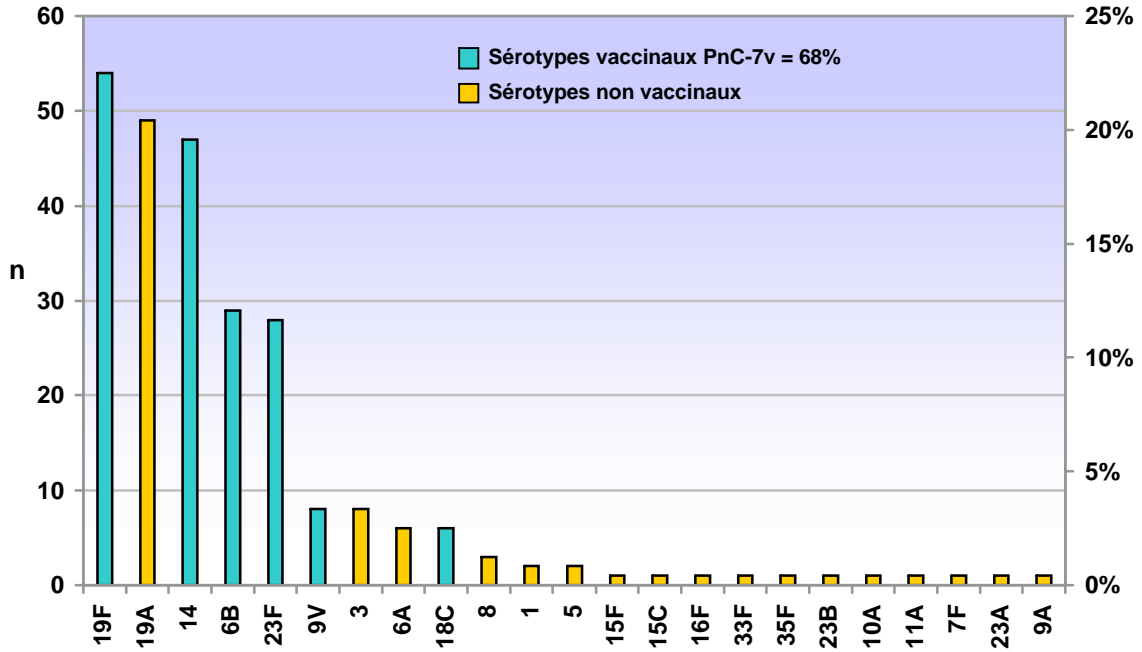


Figure 59 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées d'OMA chez l'enfant âgé de moins de 36 mois (n=253).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI extrêmes vont jusqu'à 8 µg/ml pour l'amoxicilline, jusqu'à 4 µg/ml pour la pénicilline et jusqu'à 2 µg/ml pour le céfotaxime (Figure 60).

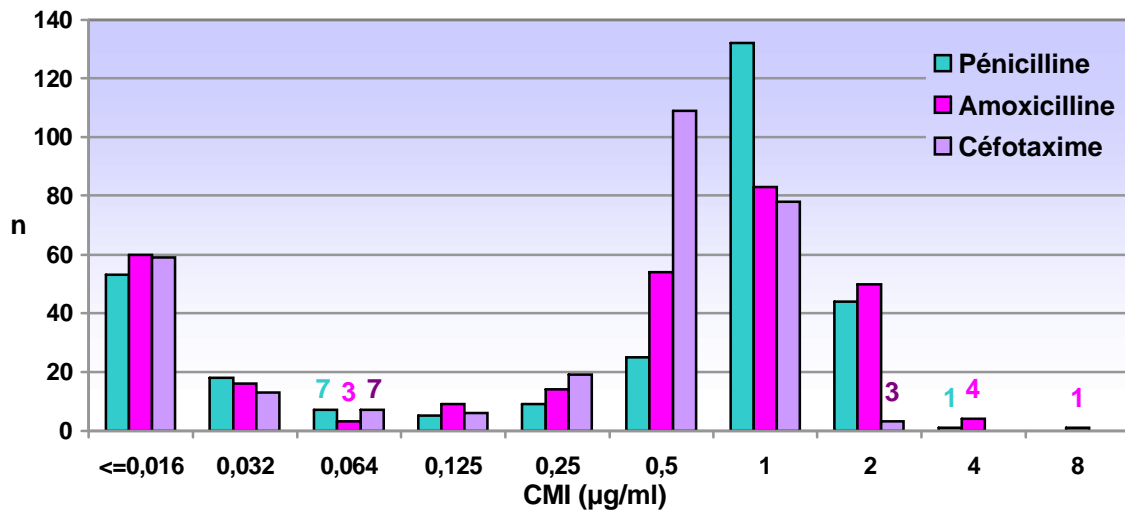


Figure 60 - Distribution des souches isolées d'OMA chez l'enfant (n=294) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline pour une souche donnée montre que 15,3% des souches isolées d'OMA ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline. Ce phénomène concerne plus particulièrement les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline : 38/216, soit 17,6% vs. 7/78, soit 9% des souches sensibles (

Figure 61). C'est parmi les souches isolées d'OMA que l'on trouve le plus de pneumocoques ayant un tel profil de résistance aux bêta-lactamines, celui-ci étant en progression par rapport à 2001 où il représentait 7,5% (26/345) des OMA.

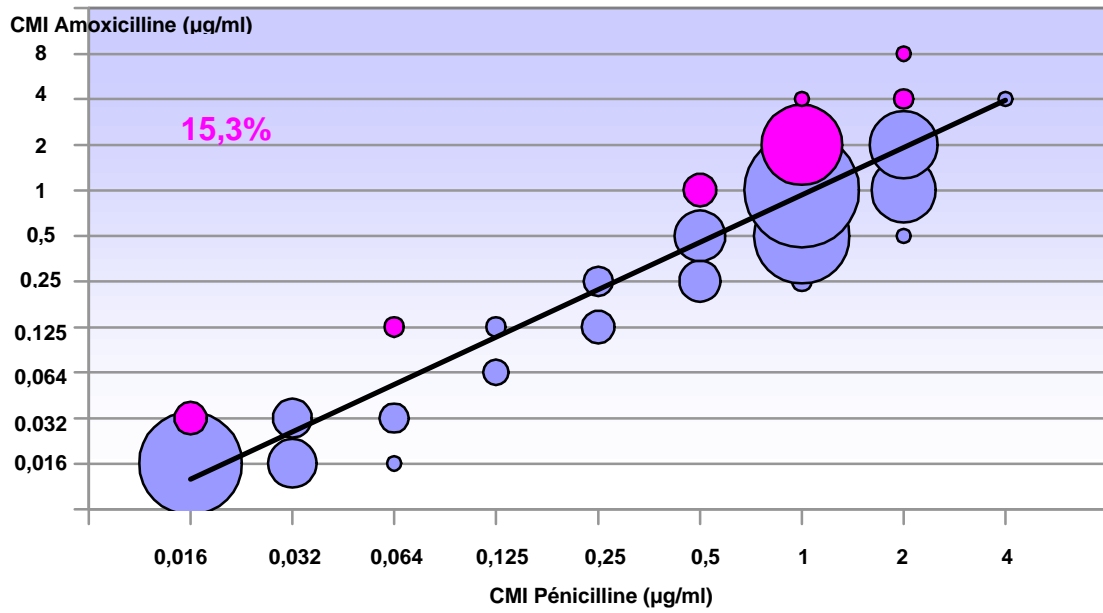


Figure 61 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline** et à l'**amoxicilline** des souches de *S. pneumoniae* isolées d'**OMA** (n=294). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés d'OMA

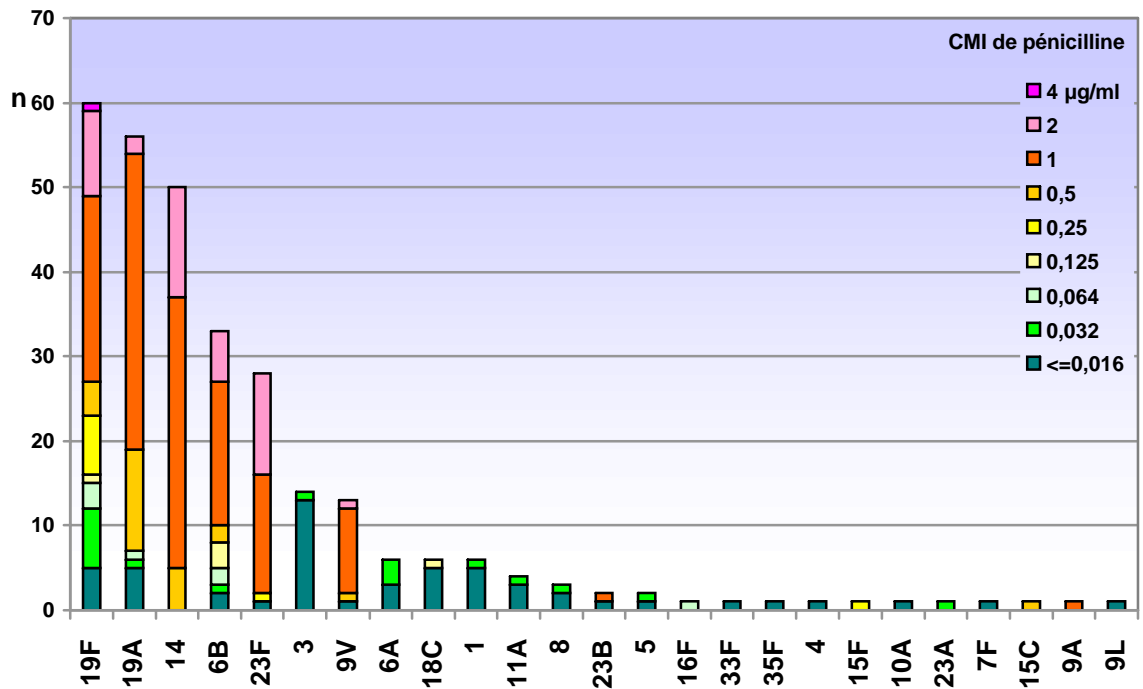


Figure 62 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés d'**OMA** chez l'enfant (< 16 ans) (n=294).

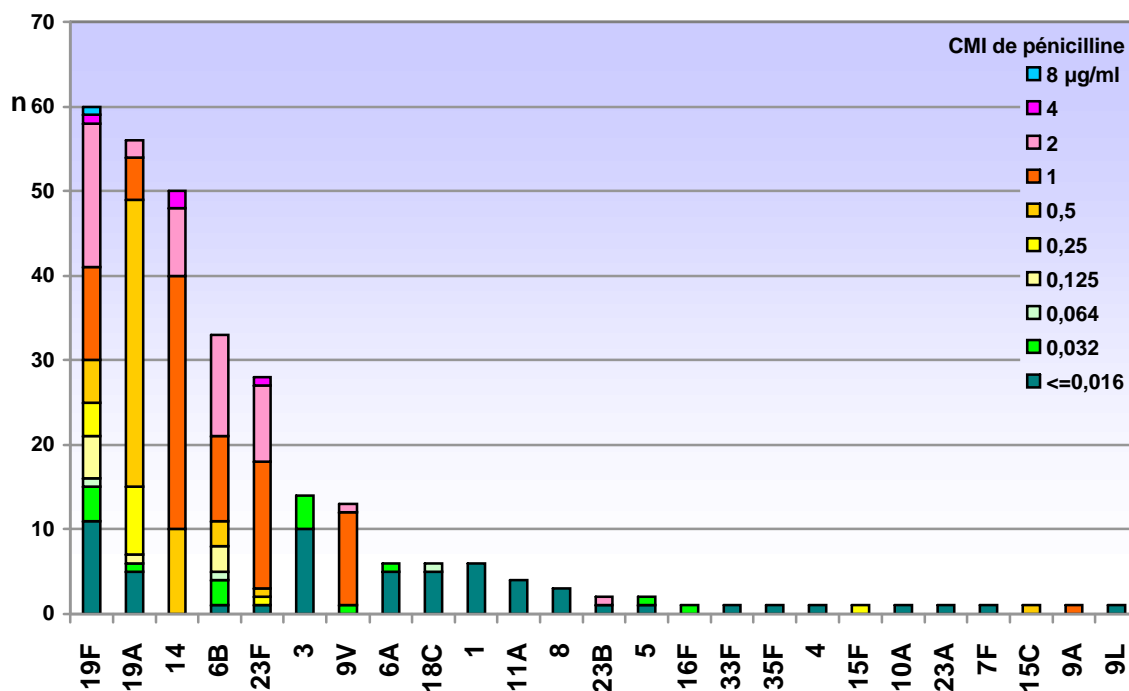


Figure 63 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (< 16 ans) (n=294).

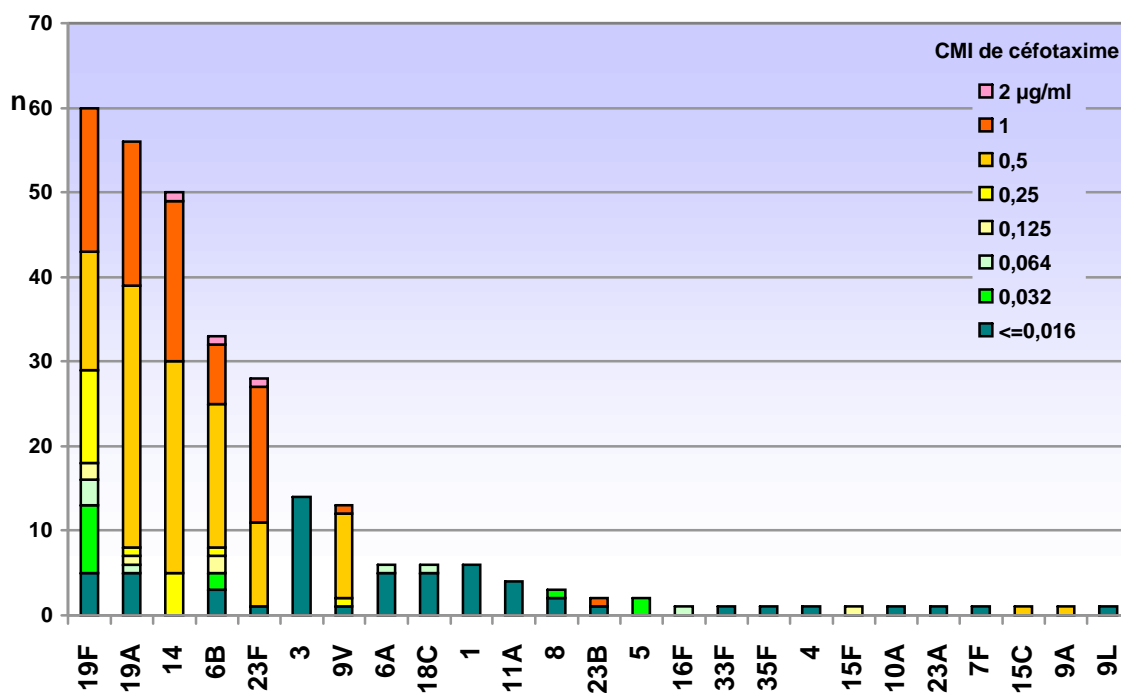


Figure 64 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (< 16 ans) (n=294).

Etude de la résistance aux antibiotiques

Ce sont les souches isolées d'OMA qui sont les plus résistantes aux antibiotiques (Tableau 14). Les principales raisons en sont :

- la pression de sélection : c'est chez les enfants de moins de 3 ans que le volume de prescription d'antibiotiques, bêta-lactamines et macrolides, est le plus important
- c'est dans cette classe d'âge que l'on isole le plus souvent des pneumocoques
- il s'agit, dans la très grande majorité des cas, de souches responsables d'un échec thérapeutique qui a justifié une paracentèse pour examen bactériologique du pus d'oreille.

Ainsi pour les souches isolées d'OMA, la fréquence de sensibilité diminuée atteint 73,5% pour la pénicilline, 46,9% pour l'amoxicilline et 27,6% pour le céfotaxime. Près de 80% des souches isolées d'OMA sont résistantes aux macrolides et parmi les souches sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 98,6% sont résistantes aux macrolides (Tableau 14). La fréquence des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est un peu plus faible pour les souches isolées de méningites que pour celles isolées d'hémoculture chez l'adulte (40,8% vs 48,2%). La tendance est inversée chez l'enfant (53,3% vs 51,3%) (Tableau 14).

Tableau 14 – Sensibilité aux bêta-lactamines, à l'érythromycine et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de bactériémies, méningites et OMA chez l'enfant (< 16 ans) et chez l'adulte (≥ 16 ans).

Résistance	Bactériémies				Méningites				OMA	
	Adulte		Enfant (<16 ans)		Adulte		Enfant (<16 ans)		Enfant (<16 ans)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Pénicilline	(n=681)		(n=191)		(n=219)		(n=107)		(n=294)	
S	353	51,8%	93	48,7%	128	58,2%	50	46,7%	78	26,5%
I	275	40,4%	78	40,8%	76	34,9%	47	43,9%	171	58,2%
R	53	7,8%	20	10,5%	15	6,9%	10	9,4%	45	15,3%
I+R	328	48,2%	98	51,3%	91	40,8%	57	53,3%	216	73,5%
Amoxicilline	(n=681)		(n=191)		(n=219)		(n=107)		(n=294)	
S	490	72,0%	139	72,8%	172	78,5%	78	72,9%	156	53,1%
I	184	27,0%	50	26,2%	45	20,6%	27	25,2%	133	45,2%
R	7	1%	2	1,0%	2	0,9%	2	1,9%	5	1,7%
I+R	191	28,0%	52	27,2%	47	21,5%	29	27,1%	138	46,9%
Céfotaxime	(n=681)		(n=191)		(n=219)		(n=107)		(n=294)	
S	594	87,2%	161	84,3%	195	89,0%	95	88,8%	213	72,4%
I	87	12,8%	30	15,7%	24	11,0%	12	11,2%	81	27,6%
R	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
I+R	87	12,8%	30	15,7%	24	11,0%	12	11,2%	81	27,6%
Erythromycine	(n=674)		(n=190)		(n=213)		(n=107)		(n=294)	
S	319	47,3%	82	43,1%	104	48,8%	47	43,9%	61	20,5%
I	3	0,5%	3	1,6%	4	1,9%	3	2,8%	0	-
R	352	52,2%	105	55,3%	105	49,3%	57	53,3%	233	79,5%
Fluoroquinolones	(n=681)		(n=191)		(n=219)		(n=107)		(n=294)	
S (sauvage)	667	98%	190	99,5%	217	99,1%	106	99,1%	291	99,0%
I (ParC ou efflux)	11	1,6%	1	0,5%	2	0,9%	1	0,9%	3	1,0%
R (ParC + GyrA)	3	0,4%	0	-	0	-	0	-	0	-

Par rapport à 2001, les souches de sensibilité diminuée ont globalement peu progressé, et le nombre de souches résistantes tend à diminuer.

En ce qui concerne l'amoxicilline, 21,5% des souches de méningite sont de sensibilité diminuée chez l'adulte (vs 28% dans les bactériémies) et ce chiffre atteint 27% chez l'enfant aussi bien dans les méningites que dans les bactériémies. Quelque soit l'âge, le pourcentage de souches de bactériémies ou de méningites résistantes à l'amoxicilline reste faible : moins de 2% chez l'enfant comme chez l'adulte. Il est intéressant de noter que ce pourcentage est moins élevé en 2002 qu'en 2001, particulièrement pour les souches responsables d'OMA (1,7% vs. 4,6%).

En ce qui concerne le céfotaxime, qui est l'antibiotique recommandé en 1^{ère} intention dans le traitement des méningites, le pourcentage de souches sensibles est proche de 90%. En 2002 il n'a pas été retrouvé de souche résistante au céfotaxime.

Le Tableau 15 permet de comparer la fréquence des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par classe d'âge pour les enfants dont l'âge est renseigné (n=287).

Tableau 15 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches isolées chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.

Age		Bactériémies (n=188)			Méningites (n=107)			OMA (n=287)		
		PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0-11 mois	n	51			56			118		
	S	18 (35)	33 (15)	45 (88)	20 (36)	36 (64)	48 (86)	37 (31)	69 (58)	93 (79)
	I	28 (55)	17 (33)	6 (12)	28 (50)	18 (32)	8 (14)	65 (55)	49 (42)	25 (21)
	R	5 (10)	1 (2)	-	8 (14)	2 (14)	-	16 (14)	-	-
12-23 mois	n	48			12			89		
	S	22 (46)	35 (73)	35 (73)	6	9	10	13 (15)	38 (43)	57 (64)
	I	18 (38)	12 (25)	13 (27)	5	3	2	58 (65)	48 (54)	32 (36)
	R	8 (17)	1 (2)	-	1	-	-	18 (20)	3 (3)	-
23-35 mois	n	34			9			46		
	S	15 (44)	22 (65)	29 (85)	4	6	7	10 (22)	23 (50)	29 (63)
	I	14 (41)	12 (35)	5 (15)	4	3	2	27 (59)	21 (46)	17 (37)
	R	5 (15)	-	-	1	-	-	9 (19)	2 (4)	-
3-5 ans	n	32			10			25		
	S	17 (53)	27 (84)	27 (84)	5	7	10	9 (36)	13 (52)	22 (88)
	I	13 (41)	5 (16)	5 (16)	5	3	-	15 (60)	12 (48)	3 (12)
	R	2 (6)	-	-	-	-	-	1 (4)	-	-
6-15 ans	n	23			20			9		
	S	20 (87)	21 (91)	23 (100)	15 (75)	20 (100)	20 (100)	8	9	8
	I	3 (13)	2 (9)	-	5 (25)	-	-	1	-	1
	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Participation à des réseaux internationaux de surveillance

Le CNRP participe au réseau de surveillance européen EARSS. Le CNRP participe régulièrement depuis 2000 au contrôle de qualité annuel et fournit, sous une forme agrégée chaque année 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.

Conseil

L'ensemble des activités du CNRP permet d'assurer un conseil technique d'expert.

A la demande du Directeur Général de la Santé, le CNRP est :

- Membre du Comité de Suivi de la Vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué Prévenar®
- Membre du groupe de travail du Comité Technique des Vaccinations « Vaccination et cas groupés d'infections à pneumocoque ».

L'essentiel de l'épidémiologie en 2002

Tableau 16 – Résumé de la surveillance de la **résistance aux antibiotiques** de *S. pneumoniae* en 2002

% I+R	Bactériémies (n=872)		Méningites (n=326)		OMA
	Adulte (n=681)	Enfant (<16 ans) (n=191)	Adulte (n=219)	Enfant (<16 ans) (n=107)	Enfant (<16 ans) (n=294)
Pénicilline	48	51	41	53	74
Amoxicilline	28	27	22	27	47
Céfotaxime	13	16	11	11	28
Vancomycine	0	0	0	0	0
Rifampicine	0,6	0	0	0	0,3
Erythromycine	52	55	49	53	80
Cotrimoxazole	38	48	31	41	53
Fluoroquinolones*	2,1	0,5	1,4	0,9	1,4

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

Tableau 17 – Fréquence (%) des **principaux sérotypes** par type de prélèvement chez l'adulte et chez l'enfant.

Sérotype	Bactériémies (n=872)		Méningites (n=326)		OMA	Total (n=1492)
	Adulte (n=681)	Enfant (<16 ans) (n=191)	Adulte (n=219)	Enfant (<16 ans) (n=107)	Enfant (<16 ans) (n=294)	
14*	17,2%	15,7%	12,3%	12,1%	17,0%	15,9%
19A**	9,7%	9,9%	7,3%	6,5%	19,0%	11,0%
6B*	8,4%	15,7%	8,2%	13,1%	11,2%	10,2%
19F*	4,4%	7,3%	11,9%	12,1%	20,4%	9,6%
23F*	7,2%	7,9%	6,4%	13,1%	9,5%	8,0%
9V*	9,0%	5,8%	2,7%	3,7%	4,4%	6,4%
3**	7,9%	2,1%	8,2%	2,8%	4,8%	6,2%
18C*	2,6%	12,0%	5,5%	10,3%	2,0%	4,7%
1**	5,1%	9,4%	0,5%	1,9%	2,0%	4,2%
6A	2,3%	2,1%	5,0%	5,6%	2,0%	2,9%
4*	3,7%	1,0%	3,2%	2,8%	0,3%	2,5%

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

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

Tableau 18 – Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

Sérotype	Bactériémies (n=872)		Méningites (n=326)		OMA	Total (n=1492)
	Adulte (n=681)	Enfant (<16 ans) (n=191)	Adulte (n=219)	Enfant (<16 ans) (n=107)	Enfant (<16 ans) (n=294)	
14*	32,9%	26,5%	27,5%	19,3%	23,1%	27,8%
19A**	17,1%	17,3%	15,4%	12,3%	22,7%	18,1%
19F*	5,8%	9,2%	17,6%	19,3%	20,8%	12,7%
23F*	10,4%	13,3%	13,2%	22,8%	12,5%	12,5%
6B*	10,4%	16,3%	8,8%	15,8%	13,0%	12,0%
9V*	16,8%	10,2%	6,6%	7,0%	5,6%	11,0%
6A	2,1%	3,1%	2,2%	1,8%	0%	1,6%

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

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

Tableau 19 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant (< 16 ans)

	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
		µg/ml				
Méningites (n=107)	Péni	0,125	1	0,016	1	2
	AMX	0,125	1	0,016	1	4
	CTX	0,125	1	0,016	0,5	1
Bactériémies (n=191)	Péni	0,125	2	0,016	1	4
	AMX	0,125	1	0,016	1	4
	CTX	0,064	1	0,016	0,5	2
OMA (n=294)	Péni	1	2	0,016	1	4
	AMX	0,5	2	0,016	1	8
	CTX	0,25	1	0,016	0,5	2
Total (n=592)	Péni	0,5	2	0,016	1	4
	AMX	0,5	2	0,016	1	8
	CTX	0,5	2	0,016	0,5	2

Tableau 20 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte (≥ 16 ans)

	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
		µg/ml				
Méningites (n=219)	Péni	0,032	1	0,016	1	4
	AMX	0,032	1	0,016	1	4
	CTX	0,032	1	0,016	0,5	2
Bactériémies (n=681)	Péni	0,064	1	0,016	1	4
	AMX	0,032	1	0,016	1	4
	CTX	0,032	1	0,016	0,5	2
Total (n=900)	Péni	0,064	1	0,016	1	4
	AMX	0,032	1	0,016	1	4
	CTX	0,032	1	0,016	0,5	2

CMI_{MOD}, CMI modale.

Perspectives

Pour les années 2003, 2004, et 2005 nous avons prévu de maintenir la surveillance épidémiologique vis-à-vis des infections sévères : méningites, pneumopathies bactériémiques hospitalisées et OMA. 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. De plus, nous avons prévu d'étudier en 2003 un échantillon de souches responsables d'infections respiratoires chez l'adulte, puisque c'est parmi ces souches que l'on s'attend à voir émerger la résistance aux fluoroquinolones. La surveillance systématique de la résistance aux antibiotiques devra être complétée par des enquêtes dont le but sera d'identifier des facteurs de risque d'acquisition d'une souche résistante, ou encore de mesurer l'impact de la résistance (morbidité, mortalité). Un tel projet concernant l'impact de la résistance dans les méningites est actuellement à l'étude en collaboration avec Didier Guillemot (Institut Pasteur).

En ce qui concerne la surveillance des méningites, le CNRP participe à deux études prospectives. D'une part chez l'enfant, l'Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique - ACTIV), d'autre part, pour les années 2002-2003, l'étude « PneumoRéa » (Société Française de Réanimation de Langue Française) portant sur les méningites à pneumocoques hospitalisées dans les services français de Réanimation. Ces travaux devraient permettre d'estimer la mortalité et les séquelles attribuables à cette pathologie dans ces deux populations.

Dans un second temps, les infections pneumococques étant principalement communautaires, un réseau de laboratoires de ville pourrait être constitué. Toutefois, les infections à pneumocoque donnant rarement lieu à un prélèvement microbiologique en particulier lorsqu'elles sont peu sévères et non récidivantes, l'appréciation de la fréquence des principaux sérotypes ainsi que des principaux phénotypes de résistance dans la communauté ne pourra se faire qu'à l'aide d'enquêtes spécifiques. Le CNRP pourra être aidé dans ce domaine par le réseau des ORP qui comporte des laboratoires d'analyses de Biologie Médicale, l'Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne (Dr R. Cohen) qui coordonne un réseau de médecins (généralistes, pédiatres et ORL) répartis sur l'ensemble du territoire, ou encore par des réseaux de laboratoires de ville entraînés à cet exercice, fédérés au sein de l'ONERBA.

Après 2 années de fonctionnement, l'exhaustivité et la représentativité du réseau de correspondants du CNRP sont actuellement en cours d'évaluation en croisant les données avec celles issues du réseau EPIBAC (Institut de Veille Sanitaire), à l'aide d'approches statistiques appropriées (capture-recapture) en collaboration avec l'Institut de Veille Sanitaire.

Enfin, 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, donnant naissance au « Réseau national de surveillance de la sensibilité aux antibiotiques du pneumocoque ». 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 constitué au début de l'année 2003. Ce partenariat est aussi financier : l'InVS a engagé un budget pour un financer le transport des souches entre les participants des ORP et le CNRP.

Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP

Publications

1. Varon E., Gutmann L. Mechanisms and spread of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Res Microbiol, 2000 ; 151 : 471-473
2. Varon E., Levy C., De La Rocque F., Boucherat M., Deforche D., Podglajen I., Navel M., Cohen R. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infections. Clin Infect Dis, 2000 ; 31 : 477-481.
3. Guerin F., Varon E., Buu Hoi A., Gutmann L., Podglajen I. Fluoroquinolone resistance associated with target mutations and active efflux in oropharyngeal colonizing isolates of viridans group streptococci. Antimicrob Agents Chemother, 2000 ; 44 : 2197-2200.
4. Janoir C., Varon E., Kitzis M. D., Gutmann L. New mutation in ParE in a pneumococcal *in vitro* mutant resistant to fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45: 952-955.
5. Varon E., Gutmann L. Epidémiologie des infections à pneumocoque ; épidémiologie des résistances. Med Ther Ped, 2001.
6. Varon E. Infections graves à pneumocoques : facteurs de pathogénicité. Arch Pediatr, 2001 ; 8 (S4) : 752-6.
7. Gutmann L., Varon E. Epidémiologie de la résistance. Med Mal Infect, 2001.
8. Varon E. The contribution of *in vitro* bacteriologic experiments. Clin Microbiol Infect, 2001; 7 suppl 5: 11-12.
9. Chardon H., Varon E., Bensaïd T., Bellon O., Lagier E., Gutmann L. Epidémiologie de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques. Med Mal Infect, 2002 ; 32S1 :21-31.
10. Varon E., Gutmann L. Résistance aux antibiotiques : le modèle β -lactamine est-il transposable aux fluoroquinolones ? Med Mal Infect, 2002 ; 32S1 :45-49.
11. Houssaye S., Gutmann L., Varon E. Topoisomerase mutations associated with *in vitro* selection of resistance to moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother, 2002; 46: 2712-5.
12. Grohs P., Houssaye S., Aubert A., Gutmann L., Varon E. *In vitro* activities of garenoxacin (BMS-284756) against *Streptococcus pneumoniae*, viridans group streptococci, and *Enterococcus faecalis* compared to those of six other quinolones. Antimicrob Agents Chemother, 2003; 47: 3542-7.
13. Sifaoui F., Lamour V., Varon E., Gutmann L. ATP-bound conformation of topoisomerase IV: a possible target for quinolones in *Streptococcus pneumoniae*. J Bacteriol, 2003; 185: 6137-46.
14. Varon E. Suivi des sérotypes des souches de pneumocoque isolées chez le sujet asplénique. Presse Med, 2003 ; 32(Suppl. 28) : 3S24-6.
15. Varon E., Chardon H. Pneumocoques et fluoroquinolones : tests *in vitro* et conséquences. 3^{ème} actualité en thérapeutique anti-infectieuse. In B. Rouveix, J.M. Decazes. EDK, Paris 2003 : 155-60.

Communications

1. Varon E., Gutmann L. Mechanisms and spread of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. 17th European Meeting on Bacterial transformation & 5th European Meeting on the Molecular Biology of the Pneumococcus, Kaiserslautern, 2000.
2. Varon E. Maurice Rapin Colloquium, « How to evaluate and predict the ecological impact of antibiotics » : *In vitro* studies. Les Baux de Provence, 2000.
3. Varon E. Colloque de la Société Française de Microbiologie, « Résistance et virulence des cocci à gram positif » : Acquisition interspécifique de la résistance aux bêta-lactamines et fluoroquinolones par *S. pneumoniae*. Institut Pasteur, Paris, 2000.
4. Varon E. Journées du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, « Infections graves à pneumocoques : facteurs de pathogénicité », Paris, 2001.
5. Varon E. Epidémiologie de la résistance des pneumocoques. 2ème journée Maurice Rapin, Paris, 2001.
6. Varon E. Epidémiologie de la résistance aux bêta-lactamines et aux macrolides des pneumocoques
Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2001.
7. Varon E. Colloque « Un germe et sa pathologie : le pneumocoque » Résistance aux antibiotiques : le modèle β -lactamine est-il transposable aux fluoroquinolones ? Paris, 2002.
8. Varon E. 3èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Session « Résistance aux antibiotiques en ville et à l'hôpital : la surveillance en réseau au service de la prescription. » Bactéries multi-résistantes aux antibiotiques : Quels indicateurs pour quelles décisions ? Grenoble, 2002.
9. Varon E., Houssaye S., Gutmann L. Topoisomerase mutations associated with *in vitro* selection of resistance to moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, 2002. Abstract O-315.
10. Houssaye S., Gutmann L., Varon E. Activity of BMS284-756 against *Streptococcus pneumoniae* and viridans group streptococci. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002. Abstract E-63.
11. Varon E., Levy C., Ovetchkine P., Bingen E., de La Rocque F., Boucherat M., Langue J., Cottard M., Tetelboum R., Cohen R. Survey of nasopharyngeal (NP) carriage of *Streptococcus pneumoniae* (Sp) among young children with acute otitis media (AOM) in France: first year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (7-VPnC) launch. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002. Abstract G-838.
12. Aujard Y., de La Rocque F., Levy C., Bingen E., Boucherat M., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Reinert P., Cohen R. First year of prospective surveillance network of childhood bacterial meningitis in France. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002. Abstract G-1462.
13. Varon E., Drugeon H., Gutmann L. et le Groupe d'Etude Multicentrique. Détection de souches de *Streptococcus pneumoniae* de bas niveau de résistance aux fluoroquinolones en France en 2000-2001. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 170/C14.
14. Varon E., Levy C., Ovetchkine P., Bingen E., de La Rocque F., Boucherat M., Langue J., Cottard M., Tetelboum R., Cohen R. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France : first year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (7-VPnC) launch. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 169/C14.
15. Cambau E., Varon E., Lebourgeois F., Sahraoui L., Paute J., Gouot A., Rothan-Tondeur, V. Jarlier, J.Y. Beinis. Epidémie de pneumonies à pneumocoque dans un service de moyen et long séjour gériatrique. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 197/C18.

16. Haristoy X., Varon E., Bour J., Camberlein V., Charras M., Collot E., Deville E., Duchaine B., Dumur P., Emerique P. et al. Phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en Lorraine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 244/P2.
17. Aujard Y., de La Rocque F., Levy C., Bingen E., Floret D., Boucherat M., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Reinert P., Cohen R and National Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. First year of prospective surveillance network of childhood bacterial meningitis in France. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 72/C12.
18. Laurans G., Albertini M.T., Biendo M., Bouquigny M., Brocard A., Canarelli B., Daoudi F., Darchis J.P., Demange M., Duminy M. et al. Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* de l'adulte et de l'enfant dans l'Observatoire Picardie entre 1995 et 2001. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 91/P1.
19. Varon E. 4èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Pneumocoques et fluoroquinolones. Lille, 2003.
20. Varon E., Bédos J.P. 1^{ère} Université d'Infectiologie Bayer. Atelier « Pneumonies à pneumocoque et déficit immunitaire de l'adulte », Munich, 2003.
21. Varon E., Drugeon H.B., Grondin S. Gutmann L. and the Multicenter Group. *In vitro* activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and detection of fluoroquinolone-reduced susceptibility strains in France during 2002. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract C2-108.
22. Bryskier A.J., Drugeon H.B., Juvin M., Varon E., Couturier C. Bacteriostatic and bactericidal activity of Wck1152a (a new fluoroquinolone) against fluoroquinolone resistant *Streptococcus pneumoniae*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract F-441.
23. Cohen R, de La Rocque F., Levy C., Fritzell B., Cottard M., Tetelboum R., Reinert P., Boucherat M., Varon E. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France: second year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine launch. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract G-892.
24. Aujard Y., Levy C., de La Rocque F., Bingen E., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. Pediatric bacterial meningitis in France : a two-year multicenter prospective survey. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract G-1559.
25. Varon E., Drugeon H., Marchal E., Gutmann L. et le Groupe d'Etude Multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en France en 2002. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 16/3C
26. H. Chardon, E. Varon. Pneumocoques et fluoroquinolones : tests in vitro et conséquences. Session de la Société Française de Microbiologie. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 134/26D.
27. R. Cohen, F. de la Rocque, C. Levy, B. Fritzell, M. Cottard, R. Tetelboum, P. Reinert, M. Boucherat, E. Varon. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France : second year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine launch. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 179/36C.
28. Aujard Y., Levy C., de la Rocque F., Bingen E., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Cohen R., Pediatricians and Microbiologists Working group on bacterial meningitis. Pediatric bacterial meningitis in France : a two-year multicenter prospective survey. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 182/36C.

Annexe A

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

Sérotypage

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

- “Omni-sérum” : antisérum contenant un mélange de 83 anticorps de lapins dirigés contre les 83 antigènes capsulaires pneumococciques connus.
- Serum poolés “A” à “I” et “P” à “T” : chacun des 14 pools d'antisérum se compose d'un mélange de 7 à 11 anticorps. L'ensemble des 14 pools couvre les 90 sérogroupe et sérotypes connus.
- Les souches ne réagissant ni avec le sérum “Omni-sérum”, ni avec aucun de ces 14 pools d'antisérums sont déclarées “non typables” (NT).
- Factor sérum (n = 60) : permettant de déterminer le sérotype dans un sérogroupe donné.

Etude de la sensibilité aux antibiotiques

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

Annexe B

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

Antibiogramme par diffusion en gélose

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

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

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

Antibiotiques à tester

Déposer sur MHS un disque (Biorad®) de :

- Péfloxacine (détection des mutants de ParC)
- Ciprofloxacine (détection des mutants de ParC et d'efflux)
- Sparfloxacine (détection des mutants de GyrA)
- Norfloxacine (détection des mutants de ParC et d'efflux)

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*.**

Phénotype		Diamètre d'inhibition (mm)			
		PEF	CIP	SPX	NOR
R6	WT	16	25	26	18
Spn*	FQ-WT	10-26	19-30	20-33	10-23
BNR	ParC	C (ou<10)	↘	→	C
	GyrA	→	→	↘	→
	Efflux	→	↘	→	C (ou<10)
HNR	ParC+GyrA	C	C	↘↘ ou C	C

*2750 souches étudiées en 2000, 2001 et 2002

WT : Wild-type

BNR : bas niveau de résistance (sensibilité apparente à lévofloxacine et moxifloxacine)

HNR : haut niveau de résistance (résistance à lévofloxacine et moxifloxacine)

→ : pas de changement par rapport à une souche sauvage

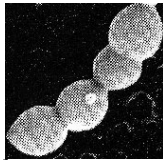
↘ : diminution (↘↘ diminution marquée) du diamètre d'inhibition par rapport à une souche sauvage

C : croissance au contact du disque.

Annexe C

Fiche clinique et bactériologique 2002

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



CNRP

Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir)

Réf Souche :

Date de réception : . . . / . . . / 2002

Date de réponse : . . . / . . . / 2002

Nom (3 premières lettres) : _ _ _

Prénom (3 premières lettres) : _ _ _

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

Ou âge : _ _ _

Sexe : M F

Service :

Hospitalisation Consultation

SITE D'ISOLEMENT

- LCR
- Hémoculture
- 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 : . . . / . . . / 2002

N° de souche :

Date du prélèvement : . . . / . . . / 2002

DIAGNOSTIC

- Méningite
- Pneumopathie
- Otite Moyenne Aiguë
- Bronchite
- Sinusite
- Conjonctivite
- Autre (préciser) :

TERRAIN

- HIV Drépanocytose
- Splénectomie

VACCINATION : oui non ?

- Polysaccharidique (23 valences)
- Conjugué (7 valences)

Notion de CAS GROUPÉS

- non oui

BACTÉRIOLOGIE

Sérotype ou séro groupe (si déjà déterminé) :, Non effectué

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

- Pénicilline G = µg/ml - Céfotaxime = µg/ml

- Amoxicilline = µg/ml - = 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 recueillies en 2002 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque

IDENTIFIANT

N° de souche :

Nom (3 premières lettres) : _ _ _

Prénom (3 premières lettres) : _ _ _

Date de naissance : . . / . . /

Ou âge : _ _ _

Sexe : M F

Date du prélèvement : . . / . . / 2002

SITE D'ISOLEMENT

LCR

Hémoculture

Oreille moyenne

Sensibilité aux antibiotiques

Résultats de l'antibiogramme pour les antibiotiques suivants :

- Oxacilline (Diamètre)
- Erythromycine (Sensible, Intermédiaire, Résistant)
- Tétracycline (SIR)
- Chloramphénicol (SIR)
- Cotrimoxazole (SIR)
- Rifampicine (SIR)