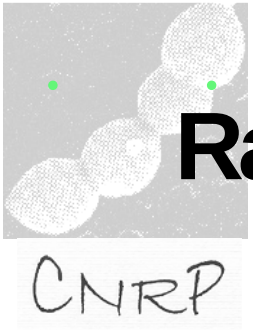
Laboratoire de Microbiologie
Hôpital Européen Georges Pompidou
20-40 rue Leblanc
75 908 Paris Cedex 15
01 56 09 39 67

Centre National de Référence des Pneumocoques



Rapport d'activité 2006

Epidémiologie 2005

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* : Sandra BOURDON, Michel BRUN, Blandine CATTIER, Gérard CHABANON, Hubert CHARDON, Patricia CLAVEL-BATTUT, Pierre-Yves DONNIO, Jacques CROIZE, Marie-Claude DEMACHY, Philippe DUPONT, Thierry FOSSE, Alain GRAVET, Bernadette GRIGNON, Marie-Laure JOLY-GUILLOU, Philippe LANOTTE, Geneviève LAURANS, Jeanne MAUGEIN, André PECHINOT, Marie-Cécile PLOY, Micheline ROUSSEL-DELVALLEZ, Pierre-Henri THOREUX, Michel VERGNAUD, Véronique VERNET-GARNIER et Michèle WEBER.
- ✓ Les laboratoires Glaxo-SmithKline : Ammar ZERRAR.

Les correspondants qui nous ont adressé des souches invasives :

G. ARLET, G. BLANCHARD, Dr BOIN, A. BUU HOI, S. COIGNARD, N. DESPLACES, C. DOIT, A. FERRONI, P. FONTAINE, F. GOLDSTEIN, M. GUIBERT, N. HIDRI, F. LE TURDU, J. LEGRIN, Dr LENEVEU, A. MICHEL, Dr MOISSENET & Dr VU THIEN, O. OULES, J. RAYMOND, Dr RICHARDIN-BERARDI, V. SIVADON-TARDY, et C. TOUCHARD.

L'Institut de Veille Sanitaire et particulièrement :

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

ACTIV et particulièrement :

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

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

Flavie BOYER, Sophie GRONDIN, Estelle MARCHAL, Sylvie SIMON et Séverine CASTELLAZ.

Sommaire

Table des illustrations **4**

Charte **9**

Organigramme du CNRP en 2006 ..... **11**

Activité **12**

Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2006 ..... *12*

Expertise biologique **12**

Confirmation de l'identification, sérotypage. *12*

Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage *13*

Participation à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage *13*

Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux *13*

Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques 14

Formation *14*

Contribution à la surveillance épidémiologique **16**

Composition du réseau de surveillance *16*

Définition de l'échantillon de souches isolées en 2005 ..... *18*

Surveillance de la distribution des sérotypes *21*

Remarque 21

Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture « sérotypique » 23

Evaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant 24

Surveillance de la résistance aux antibiotiques *26*

Résistance globale aux antibiotiques 26

Remarque 26

Résistance aux bêta-lactamines 26

A. Résultats globaux 26

B. Chez l'enfant (≤ 15 ans) 29

C. Chez l'adulte 30
Résistance aux macrolides et apparentés 30
Autres marqueurs de résistance 31
Résistances associées et multi-résistance 32
Résistance aux fluoroquinolones 33
Résistance aux antibiotiques et sérotypes 35
Surveillance des infections à S. pneumoniae *38*
Méningites à *S. pneumoniae* 38
Répartition géographique 39
Distribution temporelle 40
Répartition par classe d'âge 40
Surveillance des sérotypes 41
Activité comparée des bêta-lactamines 43
Activité des fluoroquinolones 45
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites 46
Bactériémies à *S. pneumoniae* 49
Répartition par classe d'âge chez l'enfant 49
Surveillance des sérotypes 49
Activité comparée des bêta-lactamines 52
Activité des fluoroquinolones 53
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies 53
Otites moyennes aiguës de l'enfant (OMA) 57
Répartition en fonction de l'âge 57
Surveillance des sérotypes 57
Activité comparée des bêta-lactamines 58
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés d'OMA 59
Infections respiratoires (hors bactériémies) 61
Répartition en fonction de l'âge 61
Surveillance des sérotypes 61
Activité comparée des bêta-lactamines 61
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires 63

Sérotypes des souches isolées de prélèvements respiratoires ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones. 66

Pleuro-pneumopathies 67

Répartition en fonction de l'âge 67

Répartition géographique 67

Surveillance des sérotypes 68

Activité comparée des bêta-lactamines 68

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de liquides pleuraux. 69

Etude comparée de la résistance aux antibiotiques dans les bactériémies, les méningites, les pleuro-pneumopathies et les OMA en 2005 71

Etude comparée dans le temps (2001 – 2005) de la résistance à différents antibiotiques 73

Participation à des réseaux internationaux de surveillance 74

Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques 74

Alerte 75

Conseil 75

L'essentiel de l'épidémiologie en 2005 76

Perspectives 79

Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP 81

Publications nationales 81

Publications internationales 81

Communications nationales 83

Communications internationales 85

Conférences sur invitation 86

Annexe A 88

Annexe B 89

Annexe C 91

Annexe D 92

Table des illustrations

Figures

Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques. *16*

*Figure 2 – Réseau des **O**bservatoires **R**égionaux du **P**neumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2005.* *17*

*Figure 3 – Distribution **comparée** des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'hémoculture et de LCR en 2001 (n=1968), en 2003 (n=1769) et en 2005 (n=1436).* *21*

*Figure 4 – Distribution des sérotypes des 1436 souches de S. pneumoniae isolées d'hémocultures, LCR, et d'OMA en 2005, **quelque soit l'âge**.* *22*

Figure 5 - Distribution des sérotypes de 754 souches de S. pneumoniae isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte (> 15 ans). *22*

*Figure 6 – Distribution des sérotypes de 682 souches isolées d'hémocultures, de LCR et d'OMA **chez l'enfant (≤15 ans)**.* *23*

*Figure 7 – Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin conjugué **heptavalent** (PnC-7v ■) et dans le vaccin polysaccharidique **23 valent** (Pn-23v ◆) des souches « invasives » (hémocultures et LCR) **chez l'enfant (n=482)**.* *23*

*Figure 8 - Distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées du **rhino-pharynx** au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410) et en 2005-2006 (n=466) quelque soit leur statut vaccinal.* *25*

*Figure 9 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2005 en fonction de leur CMI **de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime** (n=1436).* *27*

*Figure 10 - Comparaison de la sensibilité à **la pénicilline et à l'amoxicilline** de 1436 souches de S. pneumoniae isolées en 2005.* *28*

*Figure 11 - Comparaison de la sensibilité **à l'amoxicilline et au céfotaxime** de 1436 souches de S. pneumoniae isolées en 2005.* *28*

*Figure 12 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du **site d'isolement**.* *31*

*Figure 13 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du **site d'isolement**.* *31*

*Figure 14 – Sensibilité à la **lévofloxacine** et à la **moxifloxacine** de 1436 souches de S. pneumoniae isolées en 2005.* *34*

*Figure 15 - Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de S. pneumoniae (n=1436) isolés en 2005.* *35*

*Figure 16 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de S. pneumoniae (n=754) isolés **chez l'adulte (> 15 ans).*** *36*

*Figure 17 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de S. pneumoniae (n=682) isolés **chez l'enfant (≤15 ans)**.* *37*

Figure 18 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque en 2005 (n=430). *39*

Figure 19 – Origine du signalement des 430 cas de méningite à S. pneumoniae au CNRP en 2005.....39

Figure 20 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France en 2005.....40

Figure 21 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=430) ***en fonction de l'âge****.....40*

Figure 22 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge ***chez les enfants de moins de 3 ans*** *(n=86).....40*

Figure 23 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites en 2005 (n=430).....41

Figure 24 – Fréquence des sérotypes isolés de méningites ***chez l'adulte*** *(n=296).....41*

Figure 25 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites ***chez l'enfant (≤15 ans)*** *(n=134).....42*

Figure 26 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) dans les méningites entre 2001 et 2005 en fonction du groupe d'âge.....42

Figure 27 – Evolution de la distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites ***chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001 et 2005.*** *.....42*

Figure 28 – Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites ***chez l'enfant âgé de 2 à 15 ans*** *(n=56).....43*

Figure 29 – Evolution de la distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites ***chez l'adulte*** *entre 2001 et 2005.....43*

Figure 30 – Distribution des souches isolées de méningites (n=430) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....43

Figure 31 – Comparaison de la sensibilité à la ***pénicilline et à l'amoxicilline*** *des souches de S. pneumoniae isolées de méningites (n=430).....44*

Figure 32 - Comparaison de la sensibilité à ***l'amoxicilline et au céfotaxime*** *des souches de S. pneumoniae isolées de méningites (n=430).....45*

Figure 33 – Sensibilité aux ***fluoroquinolones*** *des souches de S. pneumoniae isolées de méningites (n=430).....45*

Figure 34 – Sensibilité à la ***pénicilline*** *des sérotypes isolés de méningite* ***chez l'enfant (≤15 ans)*** *(n=134).....46*

*Figure 35 - Sensibilité à l'****amoxicilline*** *des sérotypes isolés de méningite* ***chez l'enfant (≤15 ans)*** *(n=134).....46*

Figure 36 - Sensibilité au ***céfotaxime*** *des sérotypes isolés de méningite* ***chez l'enfant (≤15 ans)*** *(n=134).....47*

Figure 37 - Sensibilité à la ***pénicilline*** *des sérotypes isolés de méningites* ***chez l'adulte (> 15 ans)*** *(n=296).....47*

*Figure 38 - Sensibilité à l'****amoxicilline*** *des sérotypes isolés de méningites* ***chez l'adulte (> 15 ans)*** *(n=296).....48*

Figure 39 - Sensibilité au ***céfotaxime*** *des sérotypes isolés de méningites* ***chez l'adulte (> 15 ans)*** *(n=296).....48*

Figure 40 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par ***classe d'âge chez l'enfant****.....49*

Figure 41 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® dans les bactériémies entre 2001 et 2005 en fonction du groupe d'âge.....49

Figure 42 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies ***chez l'enfant de 0 à 23 mois entre 2001 et 2005.*** *.....50*

Figure 43- Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies ***chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2005.*** *.....50*

*Figure 44 – Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies **chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2005.*** 50

*Figure 45 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies **chez l'adulte en 2005 (n=458).*** 51

Figure 46 - Evolution de la distribution des sérotypes vaccinaux (A) et non vaccinaux (B) dans les bactériémies de l'adulte entre 2001(n=821), 2003 (n=631) et 2005 (n=458). 51

*Figure 47 - Distribution des souches isolées de **bactériémies en 2005** (n=806) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.* 52

*Figure 48 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies (n=806).* 52

*Figure 49 – Sensibilité aux **fluoroquinolones** des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies (n=806)* 53

*Figure 50 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=348)* 53

*Figure 51 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=348)* 54

*Figure 52 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=348).* 54

*Figure 53 - Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=458)* 55

*Figure 54 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=458)* 55

*Figure 55 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=458).* 56

*Figure 56 –Fréquence des OMA à pneumocoque **en fonction de l'âge** (n=200).* 57

Figure 57 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'OMA en 2005 (n=200). 57

*Figure 58 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'OMA **entre 2001 et 2005.*** 58

Figure 59 - Distribution des souches isolées d'OMA (n=200) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime. 58

*Figure 60 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées d'OMA (n=200).* 59

*Figure 61 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés d'OMA **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=200).* 59

*Figure 62 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés d'OMA **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=200).* 60

*Figure 63 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés d'OMA **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=200).* 60

*Figure 64 – Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires **en fonction de l'âge** (n=358).* 61

Figure 65 - Distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2005 (n=358) 61

Figure 66 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'enfant (n=57) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime. 62

Figure 67 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=301) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime. 62

*Figure 68 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées de prélèvements respiratoires (n=358).* 63

*Figure 69 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'enfant (≤ 15 ans)** (n=57).* 63

*Figure 70 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'enfant (≤ 15 ans)** (n=57).* 64

*Figure 71 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=57).* 64

*Figure 72 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=301).* 65

*Figure 73 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=301).* 65

*Figure 74 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=301).* 66

Figure 75 – Distribution des sérotypes des souches isolées de prélèvements respiratoires ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (n=13). 66

*Figure 76 – Distribution des cas de **pleuro-pneumopathies** en fonction des **groupes d'âges** (n=112).* 67

*Figure 77 – Distribution **régionale** des cas de **pleuro-pneumopathies** (n=112).* 67

*Figure 78 – Distribution des **sérotypes** des souches isolées de liquides pleuraux par **groupes d'âges.*** 68

Figure 79 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=112) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime. 69

*Figure 80 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de liquides pleuraux **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=37).* 69

*Figure 81 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de liquides pleuraux **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=75).* 70

Figure 82 - S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2005 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). 73

Figure 83 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'enfant de 2001 à 2005. 73

Figure 84 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'adulte de 2001 à 2005. 73

Figure 85 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS) 74

Tableaux

Tableau 1 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2006. ..... *15*

Tableau 2 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2005 ..... *17*

Tableau 3 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2005. ..... *18*

Tableau 4 - Origine des souches de S. pneumoniae isolées en 2005 effectivement adressées et étudiées au CNRP *19*

Tableau 5 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de S. pneumoniae (isolée de ***méningite)*** *dans le cadre de l'étude épidémiologique* ***en 2005****.* *20*

Tableau 6 – Couverture sérotypique du vaccin conjugué ***heptavalent*** *(PnC-7v) et du vaccin* ***23 valent*** *(Pn-23v) pour les souches « invasives » (hémocultures et LCR)* ***chez l'enfant.*** *24*

Tableau 7 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées en 2005 ..... *26*

Tableau 8 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines *27*

Tableau 9 - Description de souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines isolées de méningites *29*

Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'enfant en 2005. ..... *29*

Tableau 11 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'adulte en 2005. ..... *30*

Tableau 12 – Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs *32*

Tableau 13 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2005 ..... *33*

Tableau 14 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2005. ..... *33*

Tableau 15 – Evolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2005 ..... *38*

Tableau 16 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de S. pneumoniae responsables de méningites entre 2001 et 2005. ..... *44*

Tableau 17 – Sensibilité aux ***bêta-lactamines****, à l'****érythromycine*** *et aux* ***fluoroquinolones*** *des souches de pneumocoques isolées de* ***bactériémies****, de* ***méningites,*** *de* ***pleuro-pneumopathies*** *et d'****OMA chez l'enfant (≤15 ans)*** *et/ou* ***chez l'adulte*** *71*

Tableau 18 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches isolées chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection. *72*

Tableau 19 – Résumé de la surveillance de la ***résistance aux antibiotiques*** *de S. pneumoniae en 2005* *76*

Tableau 20 – Fréquence (%) des ***sérotypes prédominants (≥ 5%) chez l'adulte et chez l'enfant*** *en 2005.* *76*

Tableau 21 –Fréquence (%) des sérotypes des ***souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2005.*** *77*

Tableau 22 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de S. pneumoniae isolées ***chez l'enfant (≤ 15ans)*** *77*

Tableau 23 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de S. pneumoniae isolées ***chez l'adulte.*** *78*

Tableau 24 – Evolution de la couverture sérotypique (%) du vaccin conjugué 7-valent (PnC-7v), 10-valent (PnC-10v), 13-valent (PnC-13v) et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives entre 2001 et 2005. ..... *78*

Charte

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

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

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

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

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

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

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

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

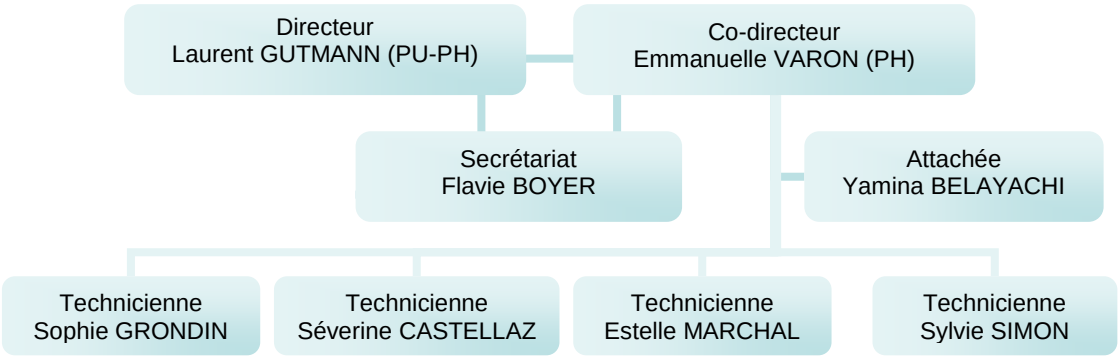
Un rapport annuel sera adressé aux autorités sanitaires.

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

Le rôle du conseil scientifique sera de :

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

Organigramme du CNRP en 2006



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

Activité

Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2006

Expertise biologique

Confirmation de l'identification, sérotypage.

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

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

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

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

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

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

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

Le sérotypage est une des principales activités du CNRP, où chaque année entre 2300 et 2900 souches sont sérotypées. **En 2006, 3151 souches de *S. pneumoniae* ont été sérotypées**, dont 2066 (+827 par rapport à l'année précédente) dans le cadre de l'étude épidémiologique du réseau de surveillance de *S. pneumoniae* (Tableau 1).

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

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

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

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

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

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

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

Le CNRP tient à disposition les souches de référence de sa collection, ainsi que des souches cliniques de phénotype et/ou de génotype bien caractérisés dont elle s'enrichit chaque année. Ces souches sont transmises à la demande et à titre gracieux.

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

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

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

- 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 1er mécanisme de résistance, étape préalable à la résistance de *S. pneumoniae* aux fluoroquinolones anti-pneumococciques mises sur le marché : la lévofloxacine et la moxifloxacine.

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

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

Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques

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

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

Formation

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

- Stages de formation de une ou deux semaines (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 2006 est résumé dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2006.

Activité	Etude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
Recherche de pneumocoque à partir de prélèvements rhino-pharyngés	Epidémiologie du portage[1]	**562**
Sérotypage	ORP[2] Autres correspondants Etude FQ[3] Epidémiologie du portage **Total**	2066 412 100 284 **3151**
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)		
Pénicilline	ORP & Etudes	3802
Amoxicilline	ORP & Etudes	3226
Céfotaxime	ORP & Etudes	3226
Ceftriaxone	ORP & Etudes	870
Vancomycine	ORP & Etudes	795
Erythromycine	Epidémiologie de portage et divers	579
Péfloxacine	ORP & Etude FQ	3276
Norfloxacine	ORP & Etude FQ	3276
Ciprofloxacine	ORP & Etude FQ	3276
Sparfloxacine	ORP & Etude FQ	3276
Lévofloxacine	ORP & Etude FQ	3276
Moxifloxacine	ORP& divers	3276
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistine, kétolide, glycopeptides, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.)	ORP & Etudes	**3274**
Biologie moléculaire	Etude de la résistance aux antibiotiques	
Extraction		70
PCR		285
Séquençage	sens et antisens	550
Typage moléculaire par MLST	Investigation de cas groupés d'infections pneumococciques en France en Février-Mars 2005 (5 souches) et au Niger (54 souches)	
Extraction		59
PCR (7 gènes)		413
Séquençage (Sens et antisens)		826
Formation	Technique de sérotypage : accueil d'un technicien (stage d'une semaine)	

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

Contribution à la surveillance épidémiologique

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

Composition du réseau de surveillance

Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, le CNRP a organisé un recueil de données cliniques et bactériologiques régulier et standardisé (Annexe C, Annexe D) à partir d'un réseau de laboratoires stable (Tableau 3) et représentatif :

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

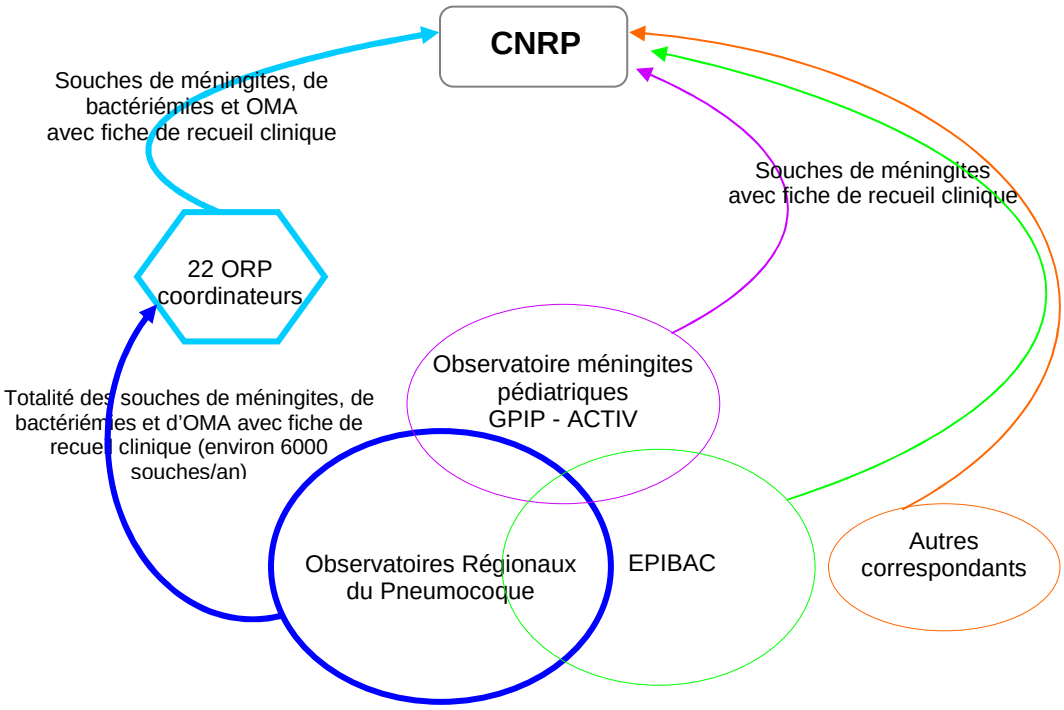


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Ainsi en 2005, le réseau de surveillance de *Streptococus pneumoniae* se compose de 22 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 3), auxquels participent 406 laboratoires dont :

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

Ceux-ci desservent,

- 448 établissements de santé
- 2 952 727 entrées totales en médecine

soit **une couverture de 61,7%** pour 2005, comparable à celle des années précédentes (Tableau 2). La couverture des ORP par région est illustrée par la Figure 2 (chaque losange représente un ORP)

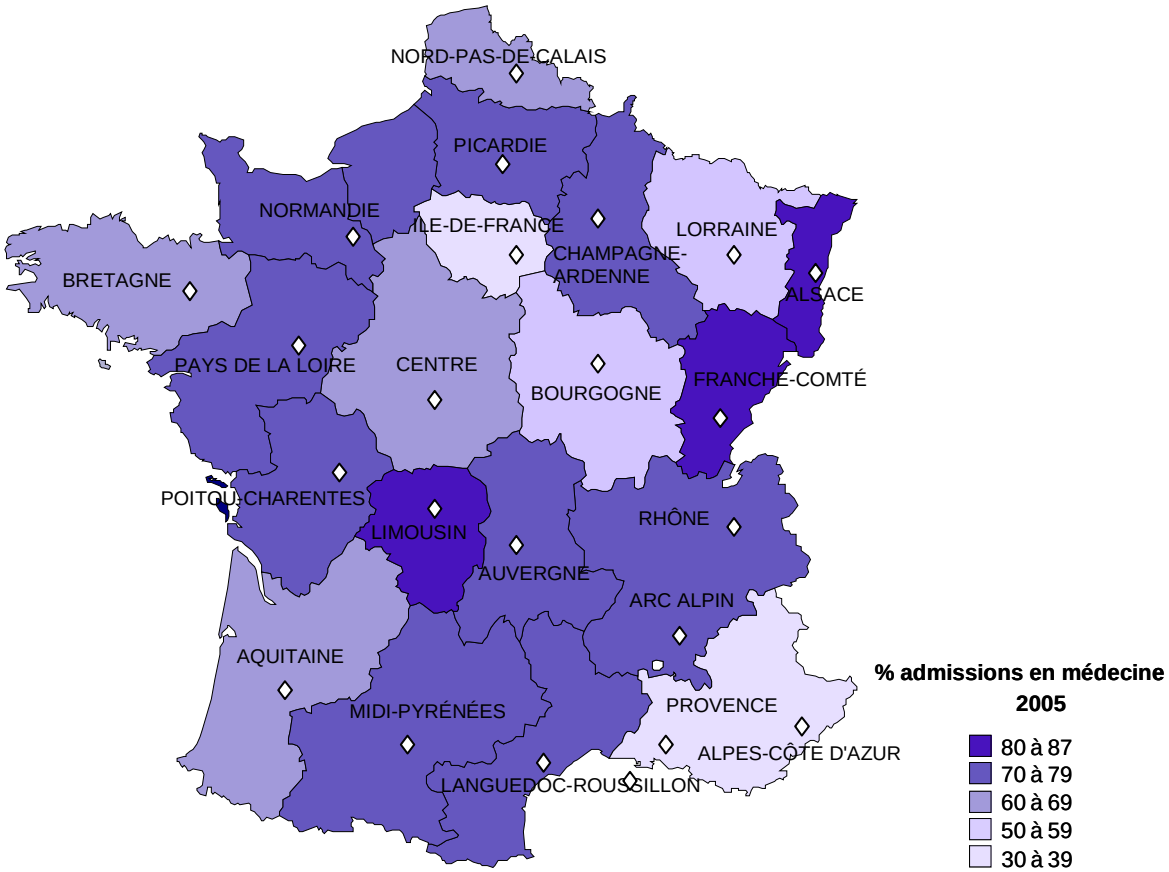


*Figure 2 – Réseau des **O**bservatoires **R**égionaux du **P**neumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2005.*

Tableau 2 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2005.

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

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

Pour ce qui concerne le recueil des cas de méningites, l'ensemble des laboratoires est invité à participer en particulier les laboratoires hospitaliers universitaires et non universitaires participant au réseau EPIBAC (Institut de Veille Sanitaire) ou à l'Observatoire des Méningites Bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV), ceci en raison de leur expérience et de leur motivation à participer à des réseaux de surveillance (Tableau 5).

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

Afin d'améliorer la couverture de ce réseau, qui prend en compte la diversité démographique (hôpitaux pédiatriques, services de longs séjours, maisons de retraite), un ORP Paris – Ile de France Ouest a été créé et sera opérationnel à partir de janvier 2007 (cf. § Perspectives).

Tableau 3 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2005.

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

Définition de l'échantillon de souches isolées en 2005

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

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

Enfin, en raison d'une **apparente augmentation du nombre des pleuro-pneumonies ces deux dernières années**, nous avons étendu notre étude à l'ensemble des souches isolées de liquide pleural en 2005.

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé de :

- Toutes les souches isolées de méningites sur le territoire français, chez l'adulte et chez l'enfant (environ 350-380 souches par an).
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤15 ans (environ 200 souches par an)
- Un échantillon (15%) de souches isolées d'hémocultures chez l'adulte >15 ans
- Un échantillon (20%) de souches isolées d'OMA chez l'enfant ≤15 ans.
- Un échantillon de souches provenant d'infections respiratoires à l'exclusion des souches d'hémoculture (les deux 1ères souches isolées chaque mois dans chacun des 22 laboratoires coordinateurs).

Il s'agit de souches non redondantes, doublons de prélèvements exclus.

Le nombre de souches effectivement transmises au CNRP est indiqué dans le Tableau 4.

Pour l'année 2005, la surveillance épidémiologique a porté sur 1907 souches parmi les 1942 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 4). La différence est représentée par 35 souches (1,8%), dont la sub-culture est restée négative.

En moyenne chaque ORP a adressé 83 souches au CNRP (médiane = 78 souches), les extrêmes allant de 47 à 176 souches.

Tableau 4 - Origine des souches de S. pneumoniae isolées en 2005 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCR		OMA	Liquides pleuraux		Respiratoires		Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	
ORP Alpes-Côte Azur	10	8	12	3	5	3		-	19	60
ORP Alsace	16 (1)	13	9	2	8	5	3	1	19 (2)	**76**
ORP Aquitaine	25 (1)	9 (1)	17	2	3	4	-	22	-	**82**
ORP Arc Alpin	15	22 (2)	17	10	7	11	3	17 (2)	3	**105**
ORP Auvergne	19	8	6	8	7	2	-	16	3	**69**
ORP Bourgogne	16 (1)	4	3	3	9	4	-	23	-	**62**
ORP Bretagne	16 (4)	13 (2)	14 (1)	8	7 (1)	-	-	-	-	**58**
ORP Centre	18	12	11	2	4	2	-	16	-	**65**
ORP Champagne-Ardennes	22	18 (1)	5	2	4	5	1	20	2	**79**
ORP Franche-Comté	14	7	8	1	3	1	2	10	1	**47**
ORP Ile de France-Est	43	35	31 (1)	15	22	6 (1)	4	-	-	**156**
ORP Languedoc-Roussillon	18	11	14	6	6	1	-	2	1	**59**
ORP Limousin	8	8	6	4	7	2	-	16	2	**53**
ORP Lorraine	19	15	8	4	5	2	1	18 (1)	5	**77**
ORP Midi-Pyrénées	18	17	15	1	4	5	-	19 (1)	1	**80**
ORP Nord-Pas de Calais	41	43	18 (1)	8	27	10	5	22	2	**176**

ORP	Hémocultures		LCR		OMA	Liquides pleuraux		Respiratoires		Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	
ORP Normandie	40	31	19	6	17	1	-	-	-	**114**
ORP Pays de La Loire	41 (2)	15	10	6	21	3	-	14	6	**116**
ORP Picardie	19	14	12	3	13	3	2	16 (1)	5	**87**
ORP Poitou-Charentes	20	5	9	3	7	-	-	6	5	**55**
ORP Provence	18	14	9	7	12	-	-	19 (2)	2	**81**
ORP Rhône-Forez	4	29 (1)	16	5	2	7 (1)	14	7	18	**102**
Autre (Méningites)	1	-	25	22	-	-	-	-	-	**48**
Total	**461**	**351**	**294**	**131**	**200**	**75**	**37**	**301**	**57**	**1907 (35)**

Le nombre de souches adressées par des correspondants ne participant habituellement pas aux ORP et nous ayant envoyé une ou plusieurs souche(s) de pneumocoque isolée(s) de méningites en 2005 est indiqué dans le Tableau 5.

*Tableau 5 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de S. pneumoniae (isolée de **méningite)** dans le cadre de l'étude épidémiologique **en 2005**.*

Laboratoires	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H.U. Nord, Marseille	Dr A. MICHEL	1
L.A.M.H. , Redon	Dr J. LEGRIN	1
C.H. Emile Roux, Le Puy en Velais	Dr Olivier OULES	1
C.H. de Pau	Dr BOIN	1
L.AB.M. Biolog, Ploërmel	Dr Paul FONTAINE	1
C.H.U. Hôtel-Dieu, Paris	Dr Alexandra DOLOY	1
C.H.U. HEGP, Paris	Dr A. BUU HOI & Dr E. VARON	2
C.H.U. Robert Debré, Paris	Dr Catherine DOIT	4
C.H.I. Sud Léman, St Julien en Genevois	Dr Christine TOUCHARD	4
G.H. Cochin-St Vincent de Paul, Paris	Dr Josette RAYMOND	4
C.H.U. Necker-Enfants-Malades, Paris	Dr Agnès FERRONI	4
C.H.U. Trousseau, Paris	Dr MOISSENET & Dr VU THIEN	3
Fondation Hôpital St Joseph, Paris	Dr Fred GOLDSTEIN	2
C.H.U. Tenon, Paris	Dr Guillaume ARLET	1
C.H. François Quesnay, Mantes-La-Jolie	Dr RICHARDIN-BERARDI	3
C.H. Poissy-St Germain en Laye	Dr Geneviève RAST	2
Hôpital de la Croix St Simon, Paris	Dr Nicole DESPLACES	1
C.H.U. Ambroise Paré, Boulogne	Dr Valérie SIVADON-TARDY	2
C.H.U. Antoine Béclère, Clamart	Dr Michèle GUIBERT	2
C.H.U. Louis Mourier, Colombes	Dr Nadia HIDRI	2
C.H. Victor Dupouy, Argenteuil	Dr Françoise LE TURDU	2
C.H. René Dubos, Pontoise	Dr Geneviève BLANCHARD	2
Total	**-**	**46**

Surveillance de la distribution des sérotypes

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

En 2006, 1907 souches adressées au CNRP ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2005.

Remarque

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

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

- Globalement, par comparaison avec les souches isolées en 2001 et 2003 (Figure 3)
- Après stratification
  - Par type de prélèvement : hémoculture, LCR, OMA (Figure 4)
  - En fonction de l'âge : adultes (> 15 ans) (Figure 5), enfants (≤ 15 ans) (Figure 6).
- Globalement (Figure 3), les sérotypes 14, 19A, 1, 19F et 3 sont les plus fréquents en 2005. La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge. Seules 4 souches étaient non typables (NT) en 2005.

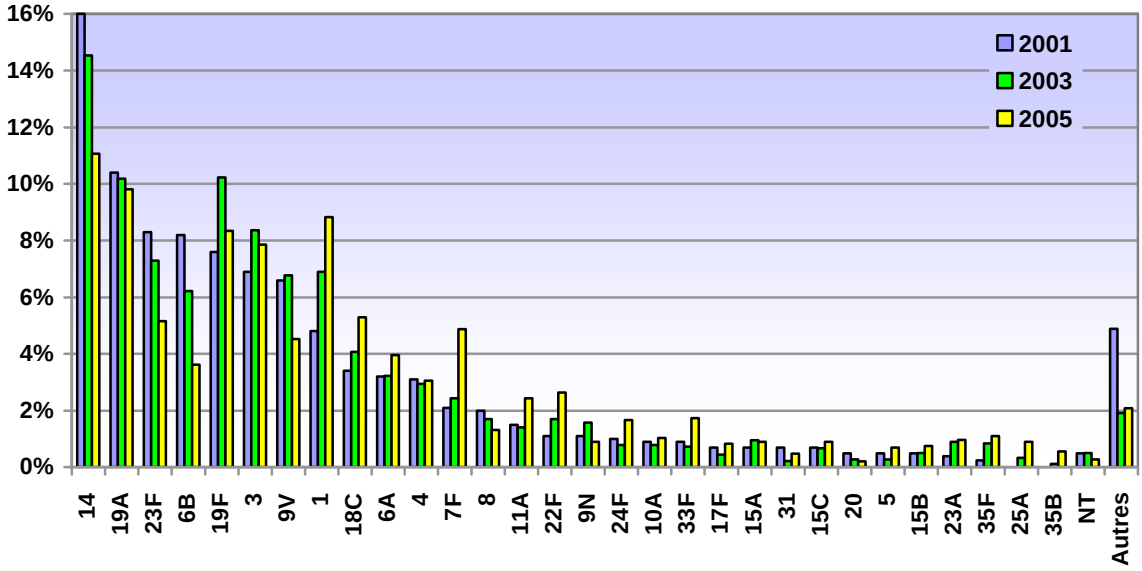


*Figure 3 – Distribution **comparée** des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'hémoculture, de LCR et d'OMA en 2001 (n=1968), en 2003 (n=1769) et en 2005 (n=1436).*

Dans les méningites, les sérotypes 14, 23F et 6B qui représentaient chacun plus de 10% en 2001 ont diminué nettement en 2005 (Figure 4). A l'inverse, le sérotype 3 a progressé (9,5% vs. 5,9%) et représente avec le sérotype 19F, les sérotypes prédominants.

Dans les hémocultures (Figure 4), deux sérotypes prédominent : 1 et 14 (>10%). Le sérotype 14, est cependant moins fréquent qu'en 2001 (12,3% vs 16,1%). Le sérotype 1, essentiellement isolé d'hémocultures, est en progression (7,6% en 2001 vs 11,4% en 2005). Ces tendances sont observées de façon très nette chez l'enfant mais pas chez l'adulte chez qui le sérotype 14 reste le 1er sérotype isolé d'hémoculture.

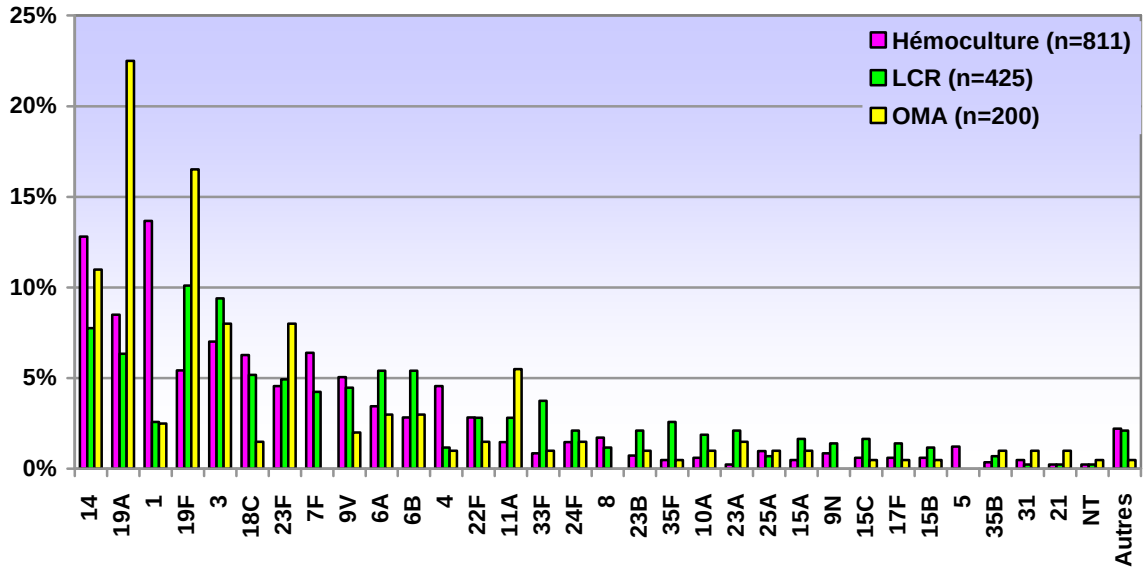


Figure 4 – Distribution des sérotypes des 1436 souches de S. pneumoniae isolées d'hémocultures, LCR, et d'OMA en 2005, ***quelque soit l'âge****.*

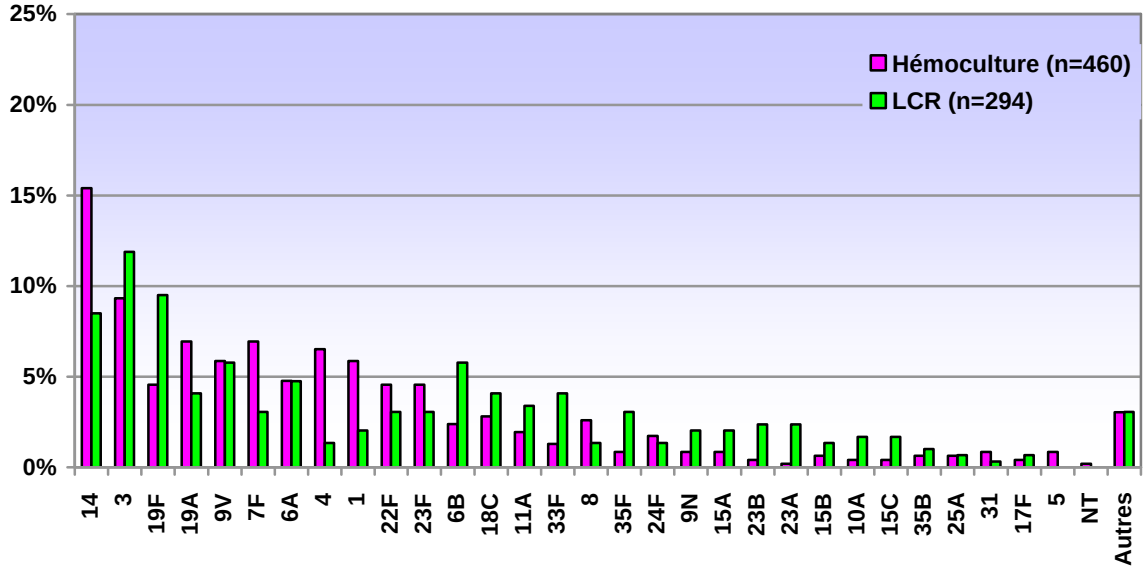


Figure 5 - Distribution des sérotypes de 754 souches de S. pneumoniae isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte (> 15 ans).

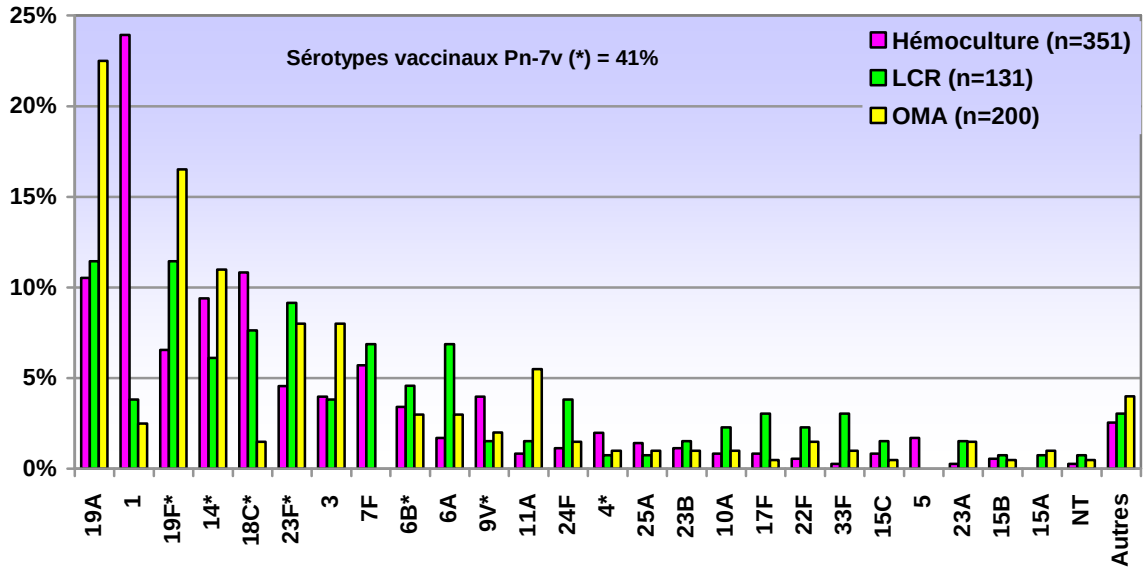


Figure 6 – Distribution des sérotypes de 682 souches isolées d'hémocultures, de LCR et d'OMA ***chez l'enfant (≤15 ans)****.*

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

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

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

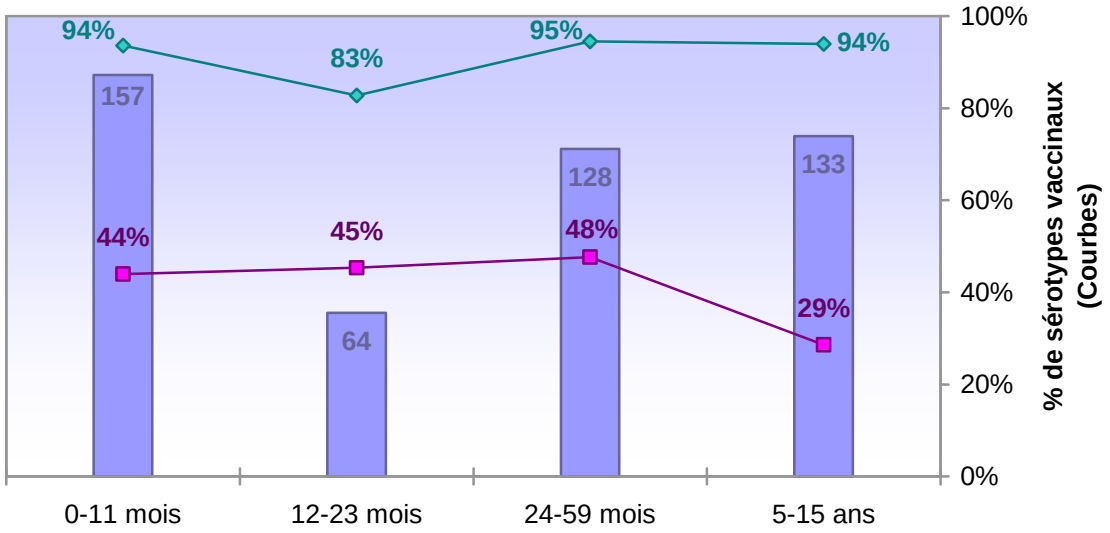


Figure 7 – Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin conjugué ***heptavalent*** *(PnC-7v ■) et dans le vaccin polysaccharidique* ***23 valent*** *(Pn-23v ◆) des souches « invasives » (hémocultures et LCR)* ***chez l'enfant (n=482)****. Le nombre de souches étudiées dans chaque classe d'âge est indiqué par les histogrammes.*

Entre 0 et 23 mois, la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent est ~45% pour les souches « invasives » puis elle diminue avec l'âge, pour atteindre 29% à 15 ans. Par rapport aux années précédentes, la proportion de sérotypes contenus dans le vaccin conjugué heptavalent a diminué dans le groupe d'âge 0-23 mois, passant de 64% en 2003 à 44% en 2005.

Tableau 6 – Couverture sérotypique du vaccin conjugué ***heptavalent*** *(PnC-7v) et du vaccin* ***23 valent*** *(Pn-23v) pour les souches « invasives » (hémocultures et LCR)* ***chez l'enfant.***

Groupe d'âge	Couverture sérotypique						Total
	LCR			Hémoculture			
	n	PnC-7v	Pn-23v	n	PnC-7v	Pn-23v	
0-11 mois	62	44%	93%	95	44%	91%	**157**
12-23 mois	16	38%	69%	48	48%	87%	**64**
2-5 ans	21	52%	90%	107	47%	96%	**128**
6-15 ans	35	37%	86%	98	25%	94%	**133**
Total	**134**	**42%**	**88%**	**348**	**40%**	**92%**	**482**

La couverture sérotypique du vaccin 23-valent est élevée : elle est le plus souvent proche de 90% (Tableau 6).

Chez l'adulte, la couverture sérotypique du vaccin 23-valent est de 82% pour les souches isolées de LCR, et de 91% pour les souches d'hémocultures, alors qu'elle est respectivement de 38% et 42% pour le vaccin conjugué heptavalent.

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

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

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

Depuis Septembre 2002, le CNRP participe à l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois. **Les sérotypes contenus dans le vaccin heptavalent représentaient 60% pour la période 2002-2003 dans une population qui comptait 8% d'enfants vaccinés, *vs.* 28% pour la période 2005-2006 dans une population où 90% des enfants sont vaccinés. <u>Cette diminution</u> s'accompagne d'une baisse significative du nombre de sérotypes 14, 6B, 23F et 19F. A l'inverse, le sérotype 19A tend à augmenter** (Figure 8).

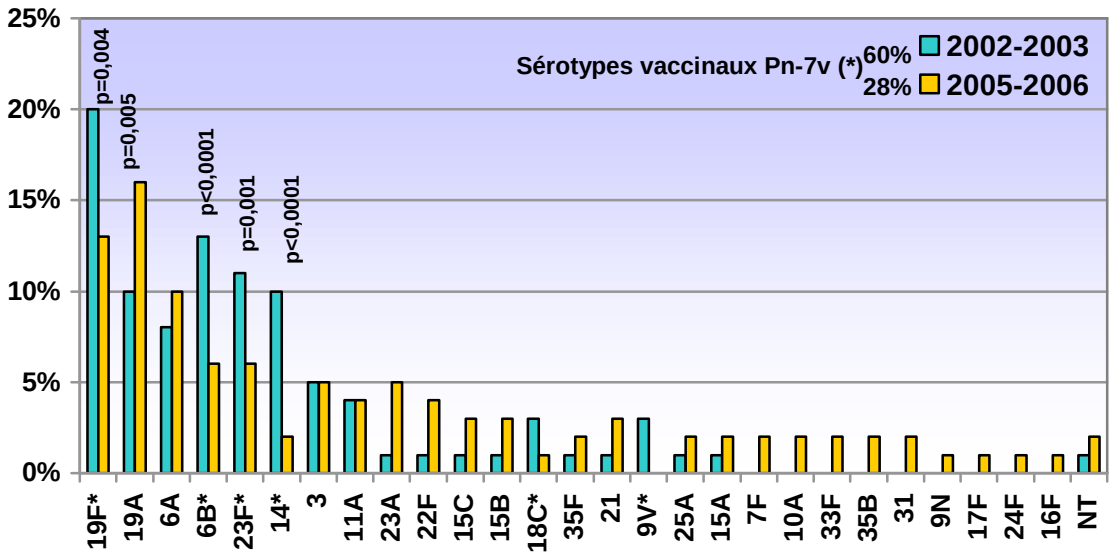


*Figure 8 - Distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées du **rhino-pharynx** au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410) et en 2005-2006 (n=466) quelque soit leur statut vaccinal.*

Surveillance de la résistance aux antibiotiques

Le CNRP réalise l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Annexe A). Un choix judicieux d'antibiotiques permet de détecter au moyen de l'antibiogramme les mécanismes de résistance connus. Cette étude est complétée par la détermination systématique de la CMI de la pénicilline, de l'amoxicilline, du céfotaxime et des fluoroquinolones considérées comme actives sur le pneumocoque, la lévofloxacine et la moxifloxacine (Tableau 7).

Résistance globale aux antibiotiques

En 2005, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance pour les souches isolées :

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

Remarque

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

Tableau 7 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées en 2005.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1436	62,2	34,0	3,8
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1436	80,1	18,8	1,1
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1436	93,2	6,7	0,1
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	1436	**99,6**	-	0,4
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1436	**99,6**	-	0,4
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	1436	58,3	2,2	39,5
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1436	62,6	15,1	22,3
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1436	100	-	-
Télithromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1424	**99,2**	0,8	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	1436	81,0	6,8	12,3
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	1436	99 ,9	-	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	1436	95,3	0,7	4,0
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	1436	78,7	4,6	16,7
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	1436	99,5	-	0,5
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1434	72,2	-	27,8
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	1436	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	1436	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2006

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats globaux

En 2005, 37,8% des souches étudiées sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 µg/ml). Les souches résistantes à la pénicilline (CMI > 1 µg/ml) représentent 3,8%. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 µg/ml) représentent respectivement 19,9% et 6,8% ; les

souches résistantes (CMI > 2 µg/ml) sont très peu fréquentes : 1,1% pour l'amoxicilline et 0,1% pour le céfotaxime. La CMI modale des trois molécules est à 0,016 µg/ml pour la population sensible. Pour les souches de sensibilité diminuée, la CMI modale de la pénicilline et de l'amoxicilline est à 1 µg/ml, et la CMI modale du céfotaxime est à 0,5 µg/ml (Figure 9).

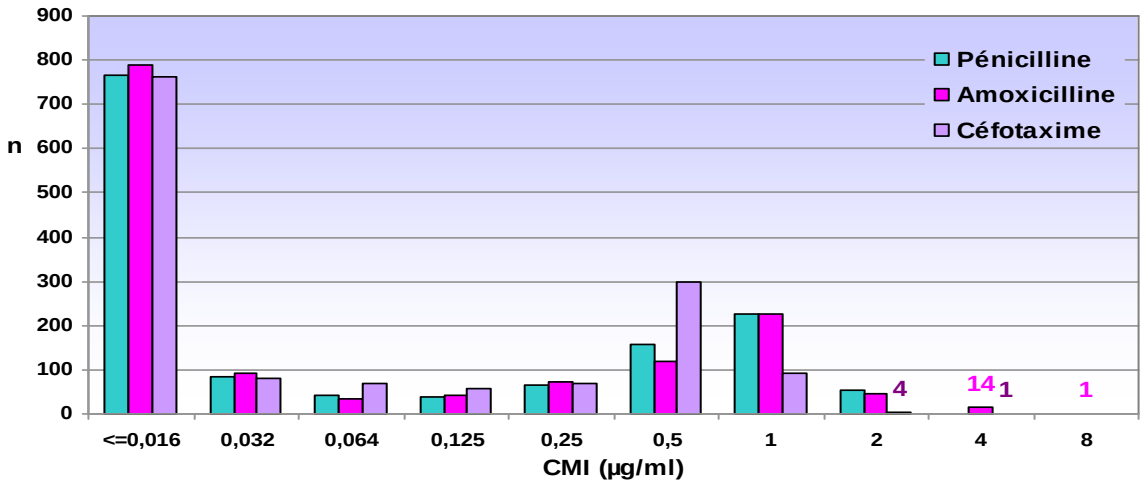


Figure 9 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2005 en fonction de leur CMI ***de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime*** *(n=1436).*Les CMI les plus élevées atteignent 8 µg/ml pour l'amoxicilline, et 4µg/ml pour la pénicilline et le céfotaxime. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 8.

Tableau 8 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines

n	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
1	<15 ans	9V	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	1	4	0,5	Co
2	1 mois	14	LCR	Centre	1	4	1	E, K
3	3 mois	19F	OMA	Limousin	1	4	0,5	E, T, K
4	5 mois	14	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	2	4	0,5	E
5	6 mois	6B	LCR	Auvergne	2	2	2	-
6	1 mois	14	OMA	Picardie	2	4	1	E, T, R, K, Co
7	3 ans	14	OMA	Midi-Pyrénées	2	4	4	E, K, Co
8	11 mois	23F	OMA	Poitou-Charentes	4	4	2	E, K
9	78 ans	14	Hémoculture	Centre	1	4	0,5	E, Te, K, Co
10	79 ans	14	Hémoculture	Pays de La Loire	1	1	2	E, Te, K, Co
11	91 ans	6B	Hémoculture	Bretagne	1	4	1	E, Chl, Co, Nor
12	98 ans	6B	Hémoculture	Pays de La Loire	1	4	0,5	E, Chl, Co
13	58 ans	19F	LCR	Limousin	2	4	1	E, Te, K, Co, Nor
14	72 ans	19F	Hémoculture	Arc Alpin	2	4	0,5	E, K
15	81 ans	23F	Hémoculture	Normandie	2	8	1	E, Chl, Co
16	85 ans	14	Hémoculture	Poitou-Charentes	2	4	1	Co
17	99 ans	14	Hémoculture	Champagne-Ardenne	2	4	1	E, T, K, Co

*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; Co, cotrimoxazole ; E, érythromycine ; K, kanamycine ; Te, tétracycline ; R, rifampicine ; Ch, chloramphénicol ; Nor, norfloxacine.

En 2005, les souches pour lesquelles la CMI d'amoxicilline dépasse la CMI de pénicilline représentent 10% des souches (n=150) (bulles rouges au-dessus de la droite dans la Figure 10). Ce phénomène, qui s'observe quelque soit la sensibilité aux bêta-lactamines, après être passé de 6,6% en 2001 à 12,5% en 2003, est stable en 2005. Il touche aussi souvent les adultes que les enfants et concerne tous les types de prélèvement.

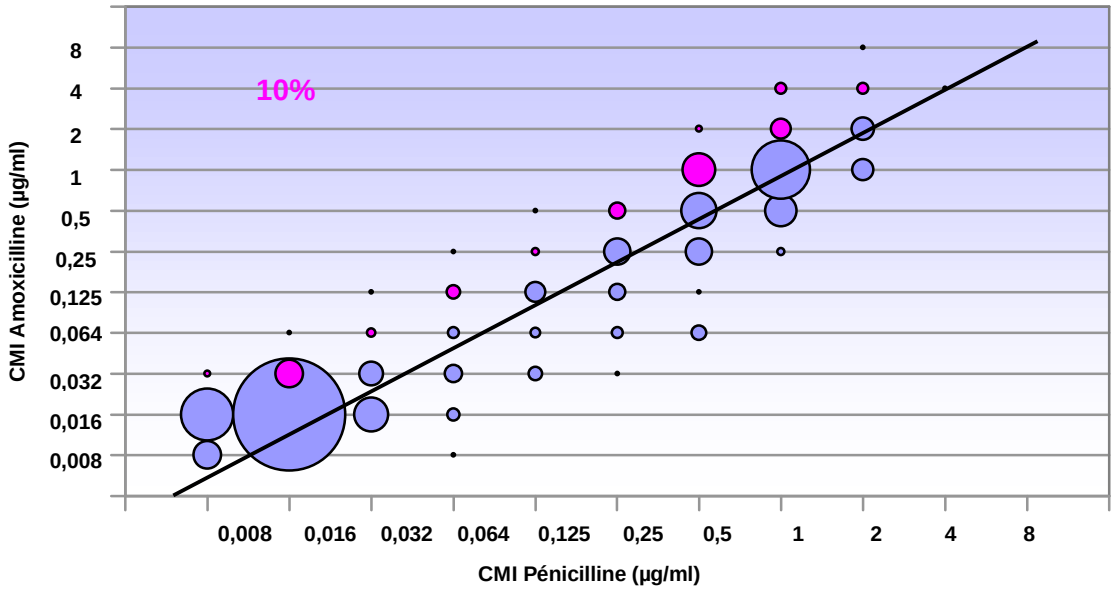


*Figure 10 - Comparaison de la sensibilité à **la pénicilline et à l'amoxicilline** de 1436 souches de S. pneumoniae isolées en 2005.*

Les rares souches plus résistantes aux céphalosporines injectables de 3ème génération qu'aux amino-pénicillines n'ont pas progressé en 2005 (n=32, 2%) par rapport à 2003 (n=39, 2%). Elles ont une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline et sont indiquées par les bulles rouges au-dessus de la droite sur la Figure 11. 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 6 de ces souches isolées de LCR figurent dans le Tableau 9.

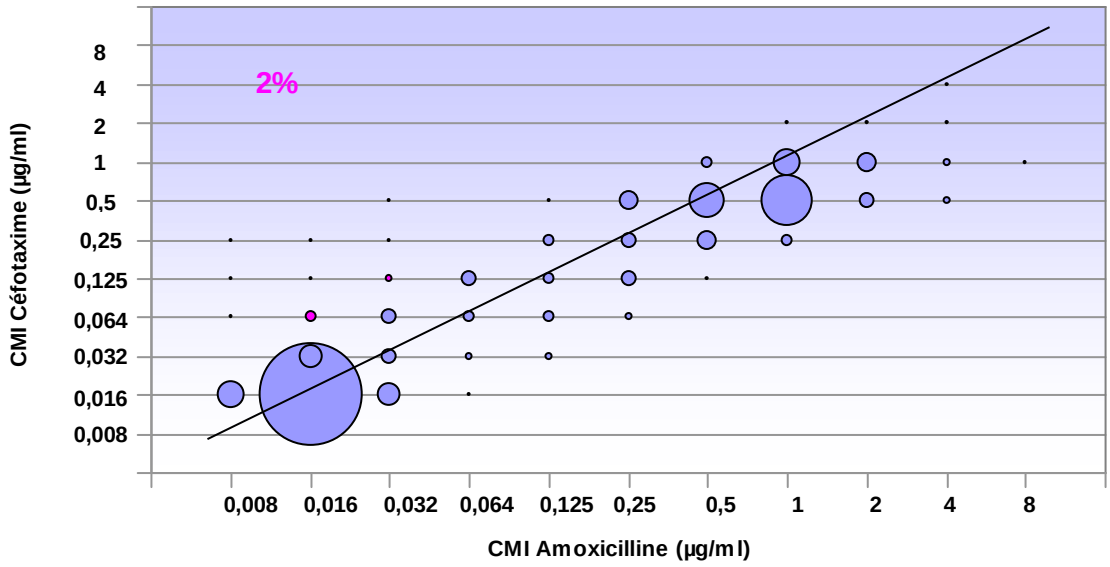


*Figure 11 - Comparaison de la sensibilité **à l'amoxicilline et au céfotaxime** de 1436 souches de S. pneumoniae isolées en 2005.*

Tableau 9 - Description de souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines isolées de méningites (n=6)

n	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) Associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
1	5 mois	23F	LCR	Ile-de-France Est	0,032	0,016	0,125	T
2	35 ans	6A	LCR	Arc Alpin	0,125	0,032	0,125	E, Chl, K
3	36 ans	15A	LCR	Nord - Pas de Calais	0,125	0,032	0,125	E, T, K
4	58 ans	19A	LCR	Aquitaine	0,008	0,008	0,125	-
5	58 ans	29	LCR	Aquitaine	0,008	0,008	0,125	-
6	97 ans	6B	LCR	Ile-de-France Est	0,032	0,032	0,125	E, K

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

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

B. Chez l'enfant (≤ 15 ans)

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) atteint 39,9% pour la pénicilline, 13,8% pour l'amoxicilline, et 7,0% pour le céfotaxime en 2005 (Tableau 10).

Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'enfant en 2005.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	682	60,1	36,5	3,4
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	682	79,6	12,6	1,2
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	682	93,0	6,9	0,1
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	682	**100**	-	-
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	682	**100**	-	-
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	682	58,0	2,6	39,4
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	682	61,8	16,2	22,0
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	682	100	-	-
Télithromycine	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	680	**99,4**	**0,6**	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	682	79,6	8,1	12,3
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	682	99,9	-	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	682	95,4	0,7	3,8
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	682	78,1	4,7	17,2
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	682	99,4	-	0,6
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	681	72,0	-	28,0
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	682	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	682	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2006

C. Chez l'adulte

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) est de 35,9% pour la pénicilline, 19,5% pour l'amoxicilline, et 6,5% pour le céfotaxime (Tableau 11).

Tableau 11 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'adulte en 2005.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	754	64,1	31,7	4,2
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	754	80,5	18,4	1,1
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	754	93,5	6,5	0,0
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	754	**99,2**	-	0,8
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	754	**99,2**	-	0,8
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	754	58,6	1,9	39,6
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	754	63,4	14,0	22,6
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	754	100	-	-
Télithromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	744	**99,1**	**0,9**	**-**
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	754	98,11	6,88	15
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	754	100		
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	754	92,76	1,41	5,83
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	754	77,23	3,97	18,8
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	754	99,56	-	0,44
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	753	70,79		29,21
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	754	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	754	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2006

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2005, le taux de résistance des pneumocoques aux macrolides est de 41,7% (Tableau 7). Il n'y pas de différence entre le pourcentage observé chez l'enfant (42%), et celui observé chez l'adulte (41,5%).

Il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type MLS_B (qui touche l'ensemble des **M**acrolides **L**incosamides et **S**treptogramine **B**), mais la résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) concerne 4,3% des souches étudiées en 2005 (3,8% des souches de l'enfant et 4,8% des souches chez l'adulte).

La résistance aux macrolides est la résistance le plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 88,9% sont résistantes aux macrolides (chez l'enfant 87,1%, chez l'adulte 90,8%).

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

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1424 souches, dont 41,7% étaient résistantes à l'érythromycine. Les 11 souches de sensibilité diminuée à la télithromycine ont été catégorisées intermédiaires à la télithromycine. Toutes ces souches sont résistantes aux macrolides avec un phénotype MLS_B.

Autres marqueurs de résistance

La Figure 12 (Enfant) et la Figure 13 (Adulte) permettent de comparer la fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol en fonction du type de prélèvement. La résistance à l'érythromycine reste le marqueur le plus fréquent, quelque soit l'âge et le type de prélèvement. Chez l'enfant, la résistance aux macrolides reste très élevée parmi les souches isolées d'OMA. A l'inverse, la résistance au chloramphénicol est beaucoup plus faible, de l'ordre de 5%. Cette situation est liée à la présence d'éléments mobiles porteurs de gènes de résistance présents chez *S. pneumoniae*, les transposons *tn1545* ou *tn916*. Alors que le chloramphénicol est un marqueur indépendant, les 4 autres marqueurs sont liés car les gènes de résistance à ces antibiotiques peuvent se trouver sur un même transposon et ainsi être co-sélectionnés et transmis ensemble (cf. chapitre Résistances associées et multi-résistance ci-dessous).

La résistance à la rifampicine est très faible (<0,5%).

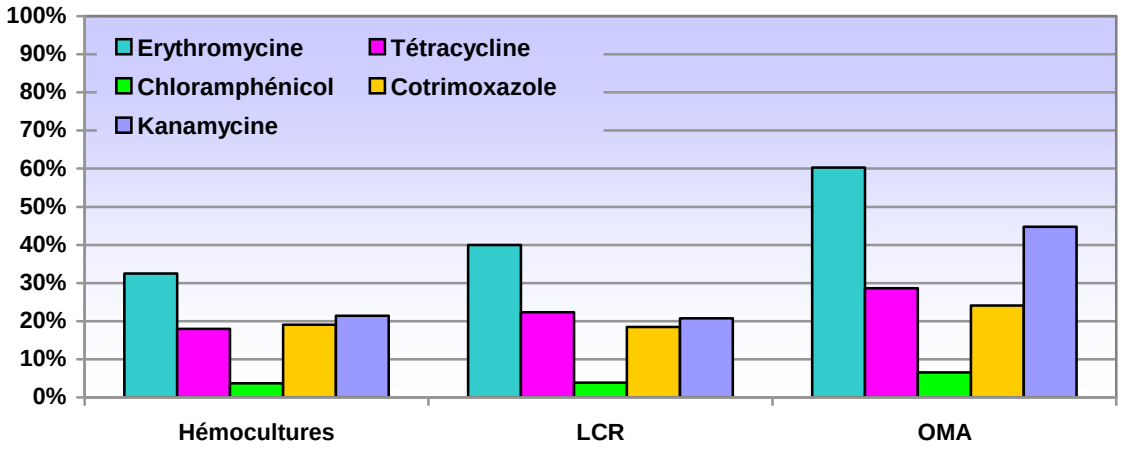


Figure 12 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du ***site d'isolement****.*

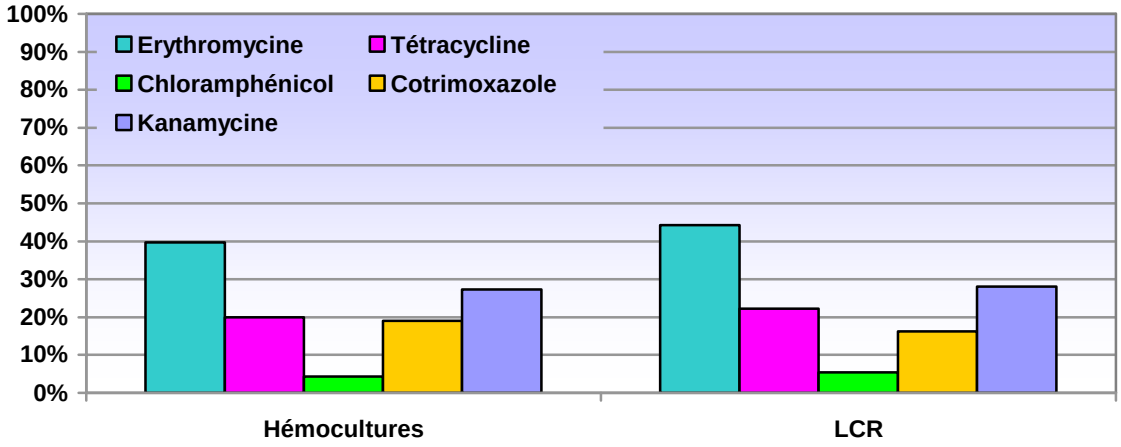


Figure 13 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du ***site d'isolement****.*

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 12. Sur les 1434 souches pour lesquelles l'ensemble des 6 marqueurs a été étudié, 736 (51,3% *vs.* 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant **un ou deux marqueurs de résistance** ne représentent que 15% (n=213) de l'ensemble (vs. 16% en 2003) et 30% des souches non sensibles (vs. 27% en 2003). La résistance isolée associée le plus souvent à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines est la résistance à l'érythromycine (phénotype PE, n=25), l'autre phénotype fréquent associant à la résistance à l'érythromycine la résistance à la kanamycine (n=27).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 34% (n=485) de l'ensemble des souches étudiées et 69% des souches non sauvages (*vs*. 73% en 2003). Près de 96% (n=668) des souches multi-résistantes sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides (*vs*. 95% en 2003).

Tableau 12 – Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1434 souches étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype°	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
1	P	21	15	**36**	**23F**, 35B, 19A
	E	15	15	**30**	**33F**
	Co	17	11	**28**	**18C**
	Divers	3	4	**7**	-
2	PE	11	14	**25**	**6A**
	EK	12	19	**31**	6A, 6B, 19F
	ET	10	17	**27**	**19F**, 6B
	PCo	11	8	**19**	**14, 9V**
	Divers	4	6	**10**	-
Total <3 marqueurs de résistance		**104**	**109**	**213**	
3	PEK	49	52	**101**	**14**, **19A**, 19F
	PET	21	24	**45**	**19F**
	PECo	17	8	**25**	**19F**, 14
	EKT	6	7	**13**	**19F, 15C**
	Divers	4	8	**12**	-
4	PETK	49	40	**89**	**19A**, **14**
	PEKCo	23	30	**53**	**14**, 19F
	PETCo	9	8	**17**	**19F, 19A**
	PECoCh	6	10	**16**	**23F**
	Divers	7	4	**11**	-
5	PETKCo	30	41	**71**	**9V**, **14**, 19A
	PEKCoCh	5	7	**12**	**23F**
	PETCoCh	4	1	**5**	6B, 23F
	PETKCh	1	4	**5**	6A, 19F, 23F, 35
6	PETKCoCh	8	2	**10**	**23F**
Total multi-résistance		**239**	**246**	**485**	

°P, pénicilline ; E, érythromycine ; K, kanamycine ; Co, cotrimoxazole ; T, tétracycline ; K, kanamycine ; Ch, chloramphénicol
*Le sérotype prédominant est indiqué en gras.

Résistance aux fluoroquinolones

L'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques ayant une indication dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) montre que la fréquence des souches résistantes reste faible en 2005, inférieure à 1% (Tableau 7). Cependant parmi les souches classées sensibles (CMI de lévofloxacine ≤ 2 µg/ml, CMI de moxifloxacine ≤ 0,5 µg/ml) il existe des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Il s'agit soit d'un efflux actif, soit d'une mutation dans la topoisomérase IV, une des deux cibles des fluoroquinolones. Ces mécanismes ne confèrent pas un phénotype de résistance à la lévofloxacine ni à la moxifloxacine, mais ils représentent une étape préalable à la sélection, en cours de traitement, de mutants de plus haut niveau de résistance. Ces mutants sont alors résistants à la lévofloxacine et la moxifloxacine, la résistance devenant effective quand il existe une mutation dans la seconde cible, la gyrase. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de pouvoir détecter correctement de telles souches à risque.

Dans ce but, nous avons mis au point un test de détection par l'antibiogramme des différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones. Il repose sur l'utilisation de la péfloxacine pour la détection des mutants de la topoisomérase IV (ParC ou ParE), de la ciprofloxacine et de la norfloxacine pour la détection de l'efflux (Efflux), et de la sparfloxacine pour la détection des mutants de la gyrase (GyrA). Ce protocole (détaillé en Annexe B), qui est réalisé au sein des ORP depuis juillet 2001, nous permet d'estimer la fréquence annuelle des différents mécanismes de résistance pour les souches étudiées (Tableau 13).

Tableau 13 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2005.

Phénotype	Prélèvements			Total n=1436	Niveau de résistance
	Hémoculture n=811	OMA n=200	LCR n=425		
ParC/E	4 (0,5%)	0 (-)	1 (0,2%)	**5 (0,3%)**	Bas ou inapparent
Efflux	2 (0,2%)	3 (1,5%)	5 (1,2%)	**10 (0,7%)**	Bas ou inapparent
GyrA	0 (-)	0 (-)	0 (-)	**0 (-)**	Bas ou inapparent
ParC/E + GyrA	4 (0,5%)	0 (-)	0 (-)	**4 (0,3%)**	Haut
Total	**10 (1,2%)**	**3 (1,5%)**	**6 (1,4%)**	**19 (1,3%)**	**-**

Sur les 1436 souches étudiées, 19 (1,3%) ont un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (Tableau 13). La plupart de ces souches ont été isolées d'infections respiratoires bactériémiques chez l'adulte. La plupart des souches isolées chez l'enfant ont un phénotype « efflux », de bas niveau de résistance.

Sur ces 19 souches, 14 sont classées sensibles à la lévofloxacine (CMI de 1 à 2 µg/ml) et à la moxifloxacine (CMI de 0,125 à 0,25 µg/ml). Si pour 10/19 souches (53%) il existe au moins une résistance associée, avec pour 9 souches une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines **et** une résistance aux macrolides, il faut souligner que 9 souches (47%) n'ont aucune autre résistance associée (Tableau 14).

Tableau 14 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2005.

Phénotype	Age	Sérotype	Site d'isolement°	Région	CMI (µg/ml)						Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	
Sauvage	-	-	-	-	8	4	1	0,25	1	0,125	-
Efflux	1 jour	NT	OMA	Poitou	8	32	4	0,25	2	0,25	PETK
Efflux	1 mois	3	Hémoculture	Arc Alpin	8	32	4	0,25	2	0,25	-
Efflux	8 mois	11A	OMA	Centre	16	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	2 ans	19A	OMA	Lorraine	8	32	4	0,25	1	0,125	P
Efflux	3 ans	19A	Hémoculture	Limousin	16	32	4	0,25	2	0,25	-
Efflux	15 ans	NT	LCR	Auvergne	16	32	4	0,5	1	0,25	-
Efflux	42 ans	3	LCR	Provence	16	32	4	0,5	2	0,25	-

Phénotype	Age	Sérotype	Site d'isolement°	Région	CMI (µg/ml)						Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	
Efflux	54 ans	11A	LCR	Provence	16	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	58 ans	3	LCR	Aquitaine	16	≥64	8	0,5	2	0,25	-
Efflux	58 ans	19F	LCR	Limousin	32	32	4	0,5	2	0,25	PETKCo
ParC	3 ans	19A	LCR	Nord	32	≥64	8	0,5	2	0,25	PET
ParC	57 ans	14	Hémoculture	Normandie	32	32	8	1	2	0,5	PE
ParC	71 ans	9V	Hémoculture	Pays de Loire	32	32	2	0,25	2	0,125	PETKCo
ParC	78 ans	19A	Hémoculture	Arc Alpin	32	32	8	0,5	4	0,25	PETK
ParC	91 ans	6B	Hémoculture	Bretagne	32	≥64	4	0,5	2	0,25	PEChCo
ParC+GyrA	57 ans	19F	Hémoculture	Nord	32	32	8	4	4	1	PChTKCo
ParC+GyrA	85 ans	14	Hémoculture	Nord	32	32	8	4	4	1	PEKCo
ParC+GyrA	90 ans	35F	Hémoculture	Languedoc	32	32	8	4	4	1	-
ParC+GyrA	100 ans	14	Hémoculture	Lorraine	32	≥64	≥16	≥8	≥8	≥2	PET

*PEF, péfloxacine ; NOR, norfloxacine ; CIP, ciprofloxacine ; SPX, sparfloxacine ; LVX, lévofloxacine ; MFX, moxifloxacine ; P, pénicilline ;E, érythromycine ; T, tétracycline ; K, kanamycine ; Co, cotrimoxazole ; Ch, chloramphénicol.
°LCR, liquide céphalo-rachidien ; OMA, otite moyenne aiguë.

La CMI modale de la lévofloxacine est de 1 µg/ml, celle de la moxifloxacine est de 0,25 µg/ml (Figure 14).

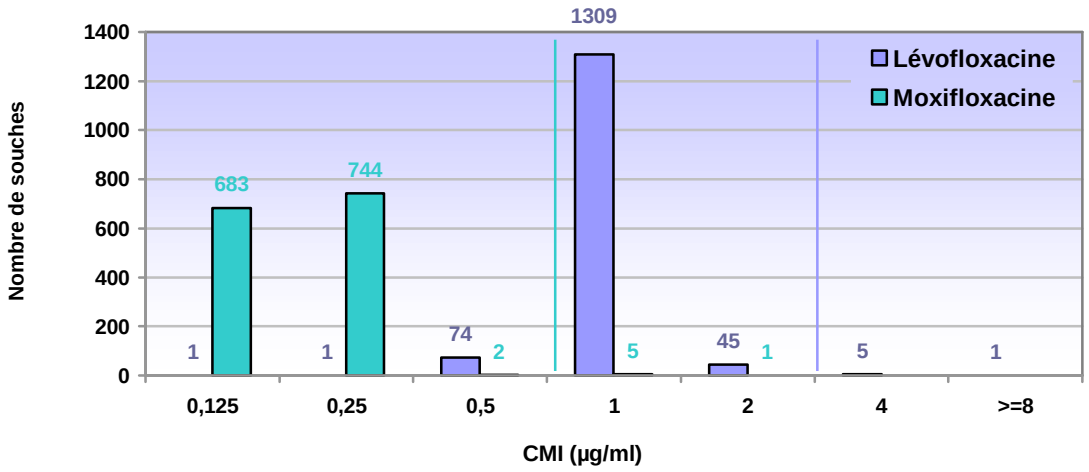


*Figure 14 – Sensibilité à la **lévofloxacine** et à la **moxifloxacine** de 1436 souches de S. pneumoniae isolées en 2005.*

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

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

Le CNRP, qui est associé à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) participe, pour ce qui est des pneumocoques, à la méthodologie de la surveillance de la résistance, à la démarche qualité, et à l'analyse des résultats obtenus par l'ONERBA. Après analyse, une sélection des résultats de l'année 2005 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 2005 est indiquée en Figure 15. Les sérotypes 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. Deux tiers des souches de sérotypes 6A et 6B sont sensibles aux bêta-lactamines. Ces sérotypes retrouvés aussi bien en portage qu'au cours d'infections, étaient les sérotypes prédominants chez l'enfant, surtout avant 2 ans. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ont un sérotype 14, 19A, 19F, 23F ou 9V. Comme les souches de sérotype 9V avaient la particularité d'être presque toujours de résistance intermédiaire à la pénicilline (CMI modale de 1 µg/ml), l'émergence de souches de sérotype 9V de haut niveau de résistance à la pénicilline pourrait s'expliquer par des échanges capsulaires avec des souches de sérotype 14 (switch capsulaire 14 → 9V ; Jefferies *et al.* J Clin Microbiol, 2005 ; 42:5681-8).

A l'inverse, d'autres sérotypes sont constamment sensibles à la pénicilline, comme par exemple : 1, 3, 7F, 4 et 8. Ces sérotypes sont responsables d'infections mais ne sont pratiquement jamais retrouvés en colonisation.

D'autres sérotypes plus rarement isolés sont aussi le plus souvent sensibles aux bêta-lactamines. Cependant certains font exception : les sérotypes 24F, 23B, 15A, 15B, 15C, et 35B. Parmi eux, les sérotypes 15A, 23B et 35B se composent **en majorité** de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (Figure 15). Ces particularités sont retrouvées chez l'adulte (Figure 16) et chez l'enfant (Figure 17).

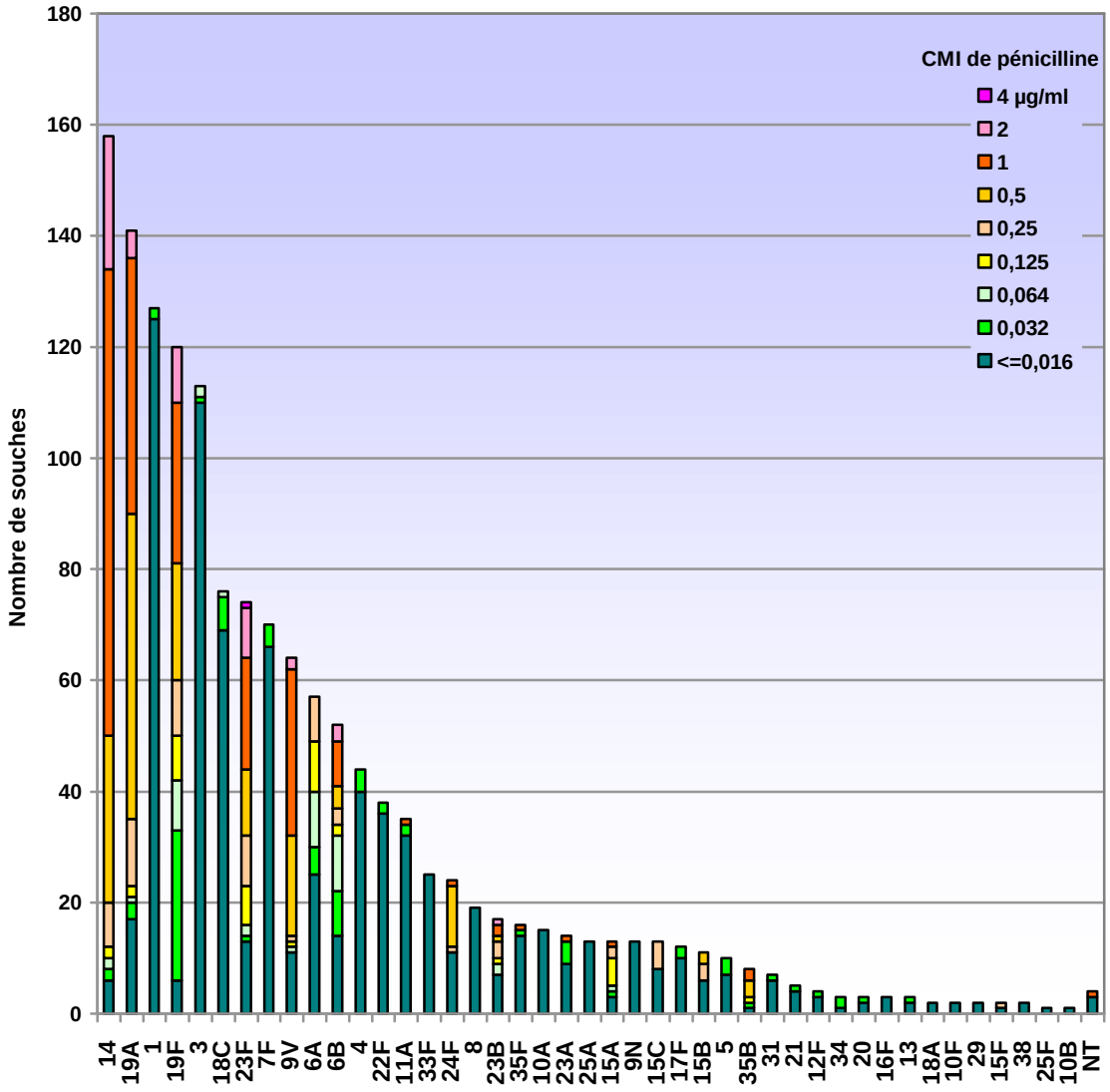


*Figure 15 - Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de S. pneumoniae (n=1436) isolés en 2005.*

L'émergence de certains de ces sérotypes de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines à l'origine d'infections invasives a été rapportée : il s'agit des sérotypes 24F en Italie (Pantosti *et al*. Clin Infect Dis, 2002 ;35 :205-8), 35B aux Etats-Unis (Beall et al. J Infect Dis, 2002 ;186 :118-22), et 15B, 15C, 21, 33F et 35B en Israël (Porat et al. J Infect Dis, 2004 ; 189 :385-92).

De plus, l'incidence des infections invasives liées à certains clones de sérotype 19A, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines voire multi-résistants, a augmenté aux USA entre 1999 et 2004. Dans les régions américaines où la couverture vaccinale atteint 80% des enfants de moins de 2 ans, ce sérotype est actuellement à l'origine de la majorité des infections invasives chez l'enfant de moins de 5 ans. Certains de ces clones pourraient résulter d'échanges capsulaires avec des souches de sérotype 9V ou 4 (Pai et al. J Infect Dis, 2005 ;192 :1988-95 ; Whitney et al. Lancet 2006; 368: 1495–502).

En France actuellement, toutes les souches de sérotype 33F sont sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,016 µg/ml). Par contre il convient de surveiller tout particulièrement les souches de sérotype non vaccinal 15A/B/C, 24F ou 35B dont la fréquence semble en progression. En effet, celles-ci pourraient représenter des sérotypes de remplacement avec un « avantage » sur les autres souches de sérotypes non vaccinaux, celui de posséder des gènes de résistance aux bêta-lactamines. L'étude du profil génétique de certaines de ces souches au moyen du MLST permettra de mettre en évidence d'éventuels échanges capsulaires qui pourraient expliquer la résistance aux antibiotiques parmi ces sérotypes dont la durée de portage est courte (« mauvais colonisateurs).

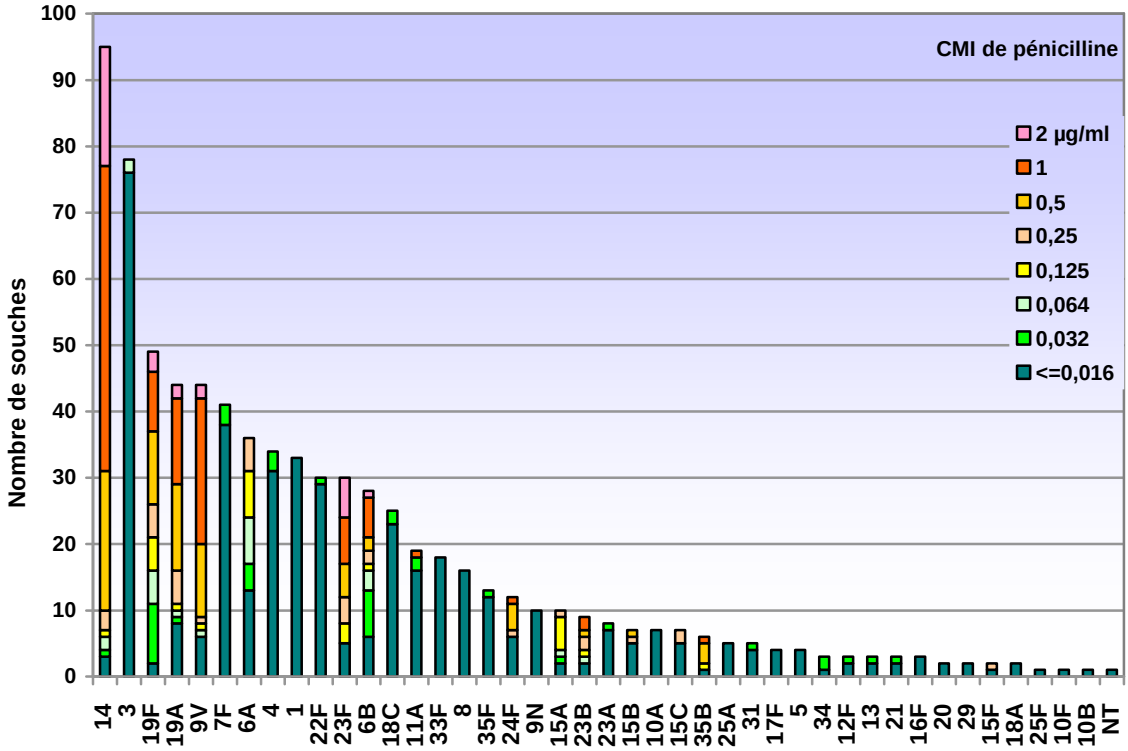


Figure 16 – Sensibilité à la ***pénicilline*** *des sérotypes de S. pneumoniae (n=754) isolés* ***chez l'adulte (> 15 ans).***

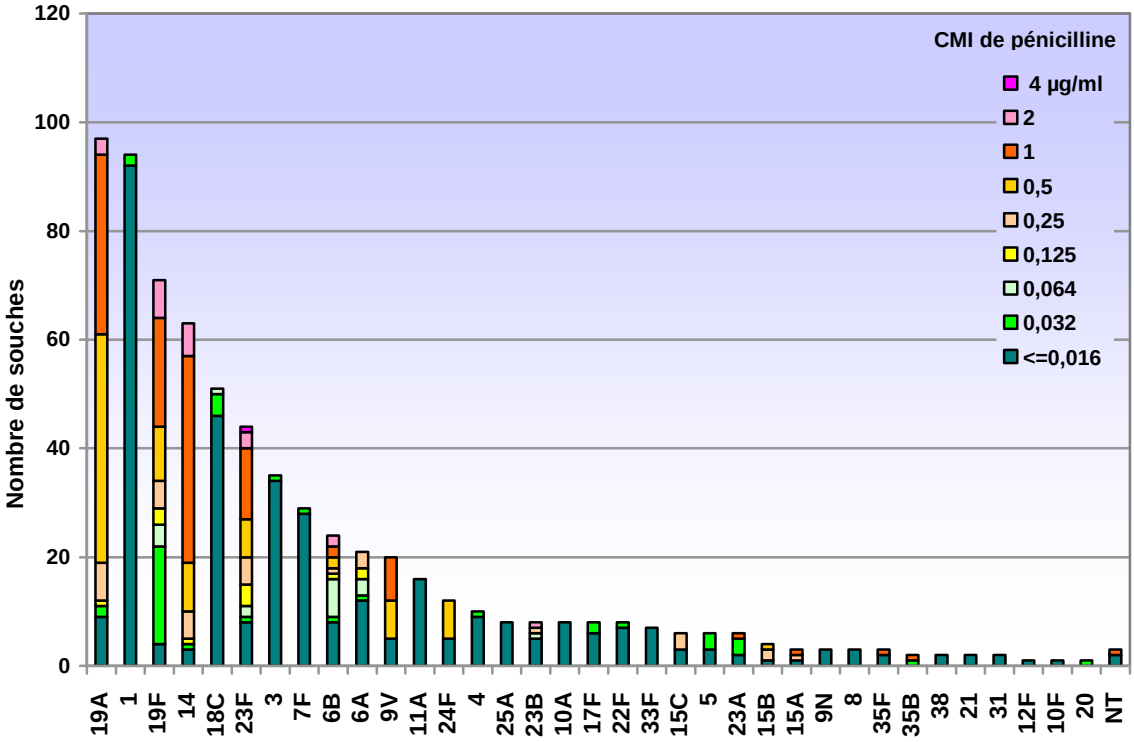


*Figure 17 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de S. pneumoniae (n=682) isolés **chez l'enfant (≤15 ans)**.*

Surveillance des infections à S. pneumoniae

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

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

Méningites à *S. pneumoniae*

En 2005, 430 cas de méningites ont été signalés au CNRP, dont 384 (89%) par les ORP.

L'exhaustivité du recueil des souches de méningites est très satisfaisante en 2005 chez l'enfant (93% et 100% avant 2 ans et >80% de 2 à 15 ans), et devrait pouvoir augmenter encore chez l'adulte (Tableau 15).

Tableau 15 – Evolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2005

Age	n cas étudiés au CNRP (% N cas estimés par InVS*)		
	2001	2003	2005
0-11 mois	70 (71%)	76 (69%)	62 (93%)
12-23 mois	17 (90%)	23 (72%)	16 (100%)
24-59 mois	18 (67%)	16 (62%)	21 (84%)
5-15 ans	21 (75%)	21 (55%)	35 (83%)
16-64 ans	134 (71%)	167 (69%)	195 (69%)
> 64 ans	79 (69%)	90 (64%)	101 (78%)
Total	**339 (71%)**	**393 (67%)**	**430 (76%)**

Les données d'incidence communiquées par l'InVS d'après les données du réseau EPIBAC (http//www.invs.sante.fr) indiquent qu'entre 1998-2002 et 2005, l'incidence des infections invasives à pneumocoque a diminué chez les enfants de moins de 2 ans :

- Pour les méningites de 11 à 7 cas/100 000 (-38%)
- Pour les bactériémies de 30 à 21 cas/100 000 (-28%)

Dans le même temps, l'incidence de ces infections a augmenté à partir de l'âge de 2 ans :

- Pour les méningites de 0,9 à 1,0 cas/100 000 (+19%)
- Pour les bactériémies de 10 à 11 cas/100 000 (+15%)

Répartition géographique

La répartition géographique des cas de méningites à *S. pneumoniae* en 2005 est indiquée ci-dessous. En moyenne 19 cas de méningites ont été observés dans la plupart des régions en 2005 (médiane = 15), les extrêmes allant de 7 en Champagne-Ardenne à 84 en Ile-de-France.

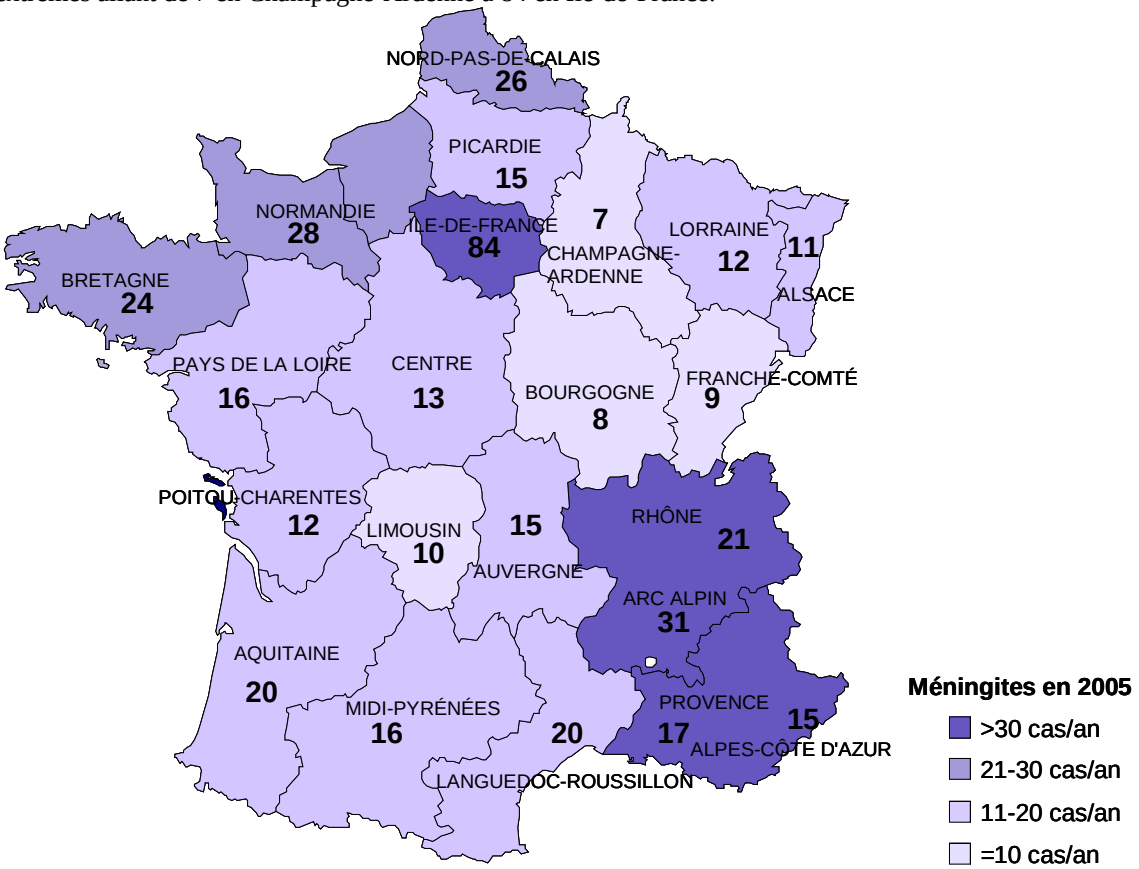


Figure 18 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2005 (n=430).

Le nombre de cas de méningite (n=46) signalés par les correspondants ne participant pas au réseau des ORP est stable par rapport aux années antérieures (Tableau 5, Figure 19). Dans 425 cas, la souche a été isolée dans le LCR et dans 5 cas à partir d'hémoculture.

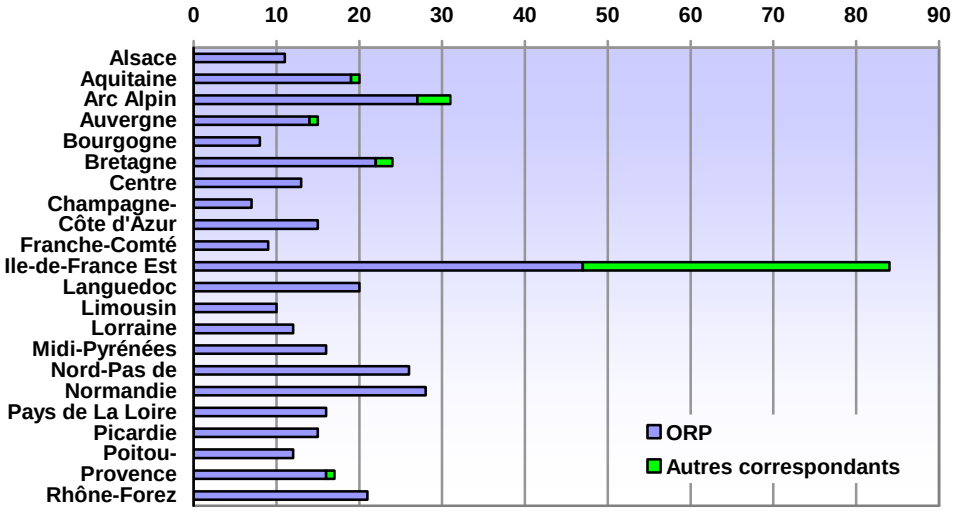


Figure 19 – Origine du signalement des 430 cas de méningite à S. pneumoniae au CNRP en 2005.

Distribution temporelle

La Figure 20 permet de comparer la répartition mensuelle entre 2001 et 2005 des cas de méningites dont la date de diagnostic était renseignée. C'est durant les mois de décembre à mars que sont enregistrés le plus de cas.

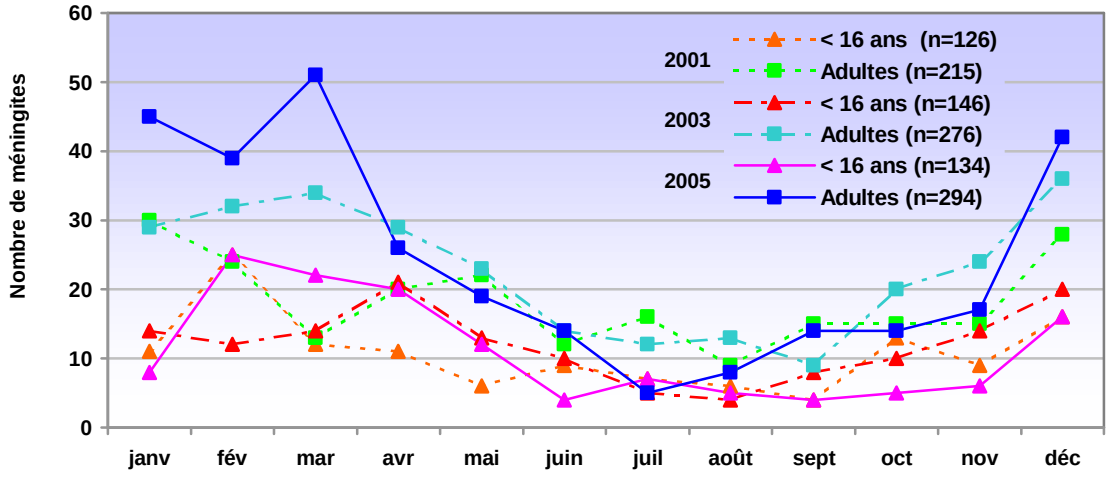


Figure 20 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France en 2005.

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 (pic à 4 mois), ainsi que les adultes après 30 ans (Figure 21, Figure 22).

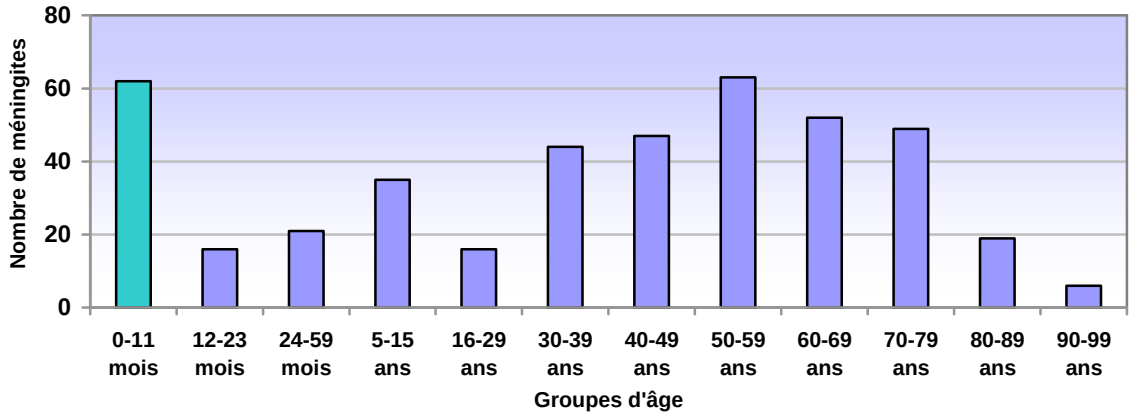


Figure 21 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=430) ***en fonction de l'âge****.*

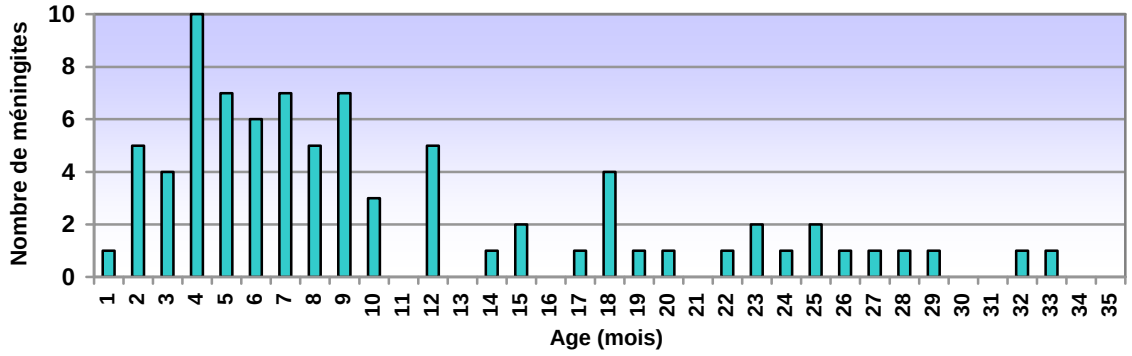


Figure 22 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge ***chez les enfants de moins de 3 ans*** *(n=86).*

Surveillance des sérotypes

Cette surveillance revêt un intérêt particulier en raison de l'introduction récente du vaccin conjugué heptavalent Prevenar® dans le programme vaccinal des nourrissons.
Les sérotypes des souches isolées de méningite en 2005 sont présentés dans la Figure 23. Seuls deux sérotypes représentent plus de 10% des souches de méningites : 19F et 3. Viennent ensuite les sérotypes 14 (8%), 19A (6%), 6B, 6A, 18C, et 23F (près de 5%) parmi lesquels le 19A et le 6A ne sont pas des sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®.
Chez l'adulte, la couverture sérotypique du vaccin 23-valent atteint 82% (Figure 24). Entre 2001 et 2005, les sérotypes 23F et 6B ont significativement diminué alors que le sérotype 3 a augmenté (Figure 29).
Chez l'enfant, tous âges confondus, la couverture sérotypique du vaccin conjugué est de 43% en 2005 (Figure 25). Entre 2001 et 2005, elle a diminué de façon significative chez les enfants de moins de 2 ans, mais pas dans les autres groupes d'âge (Figure 26). Chez l'enfant de moins de 2 ans, cette tendance s'accompagne d'une diminution significative de deux sérotypes : le sérotype 6B (p=0,004) et le sérotype 9V (p=0,01) (Figure 27). Parallèlement, le sérotype 7F (non contenu dans le Prevenar®) est en apparente augmentation (p=0,04).
Chez l'enfant de plus de 2 ans, la couverture sérotypique du vaccin 23-valent atteint 87% (Figure 28).

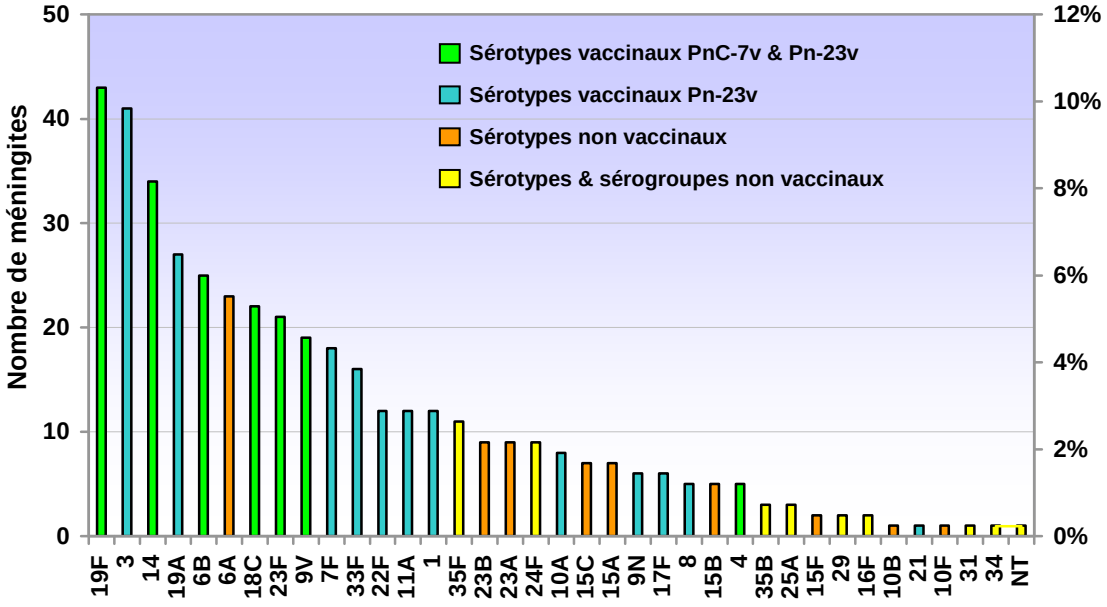


Figure 23 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites en 2005 (n=430)

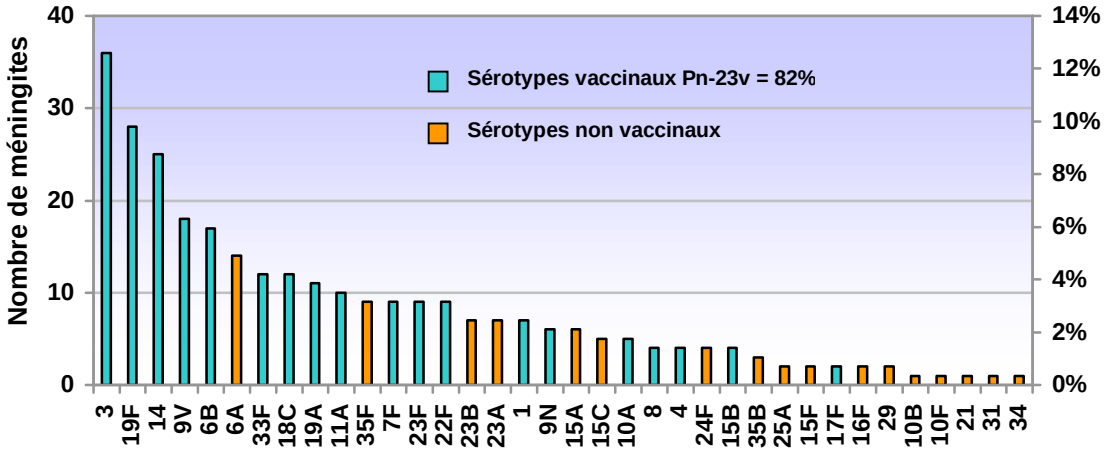


Figure 24 – Fréquence des sérotypes isolés de méningites ***chez l'adulte*** *(n=296)*

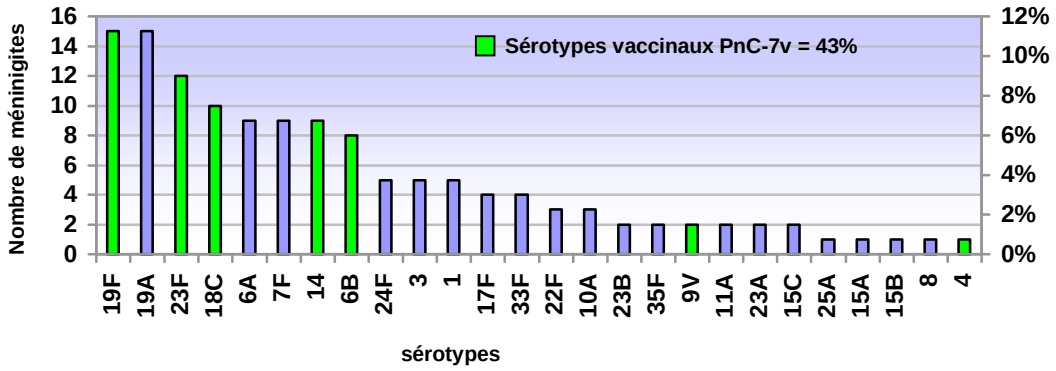


Figure 25 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites ***chez l'enfant (≤15 ans)*** *(n=134)*

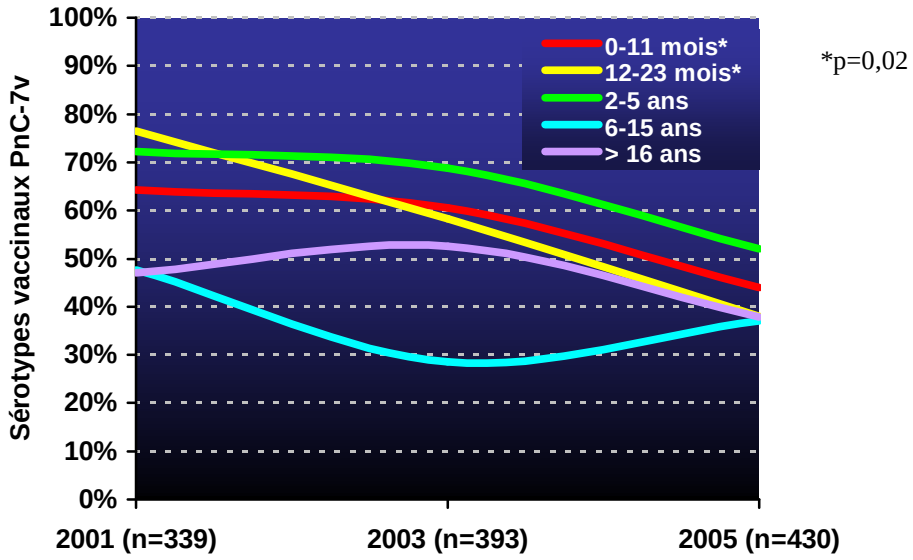


Figure 26 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) dans les méningites entre 2001 et 2005 en fonction du groupe d'âge.

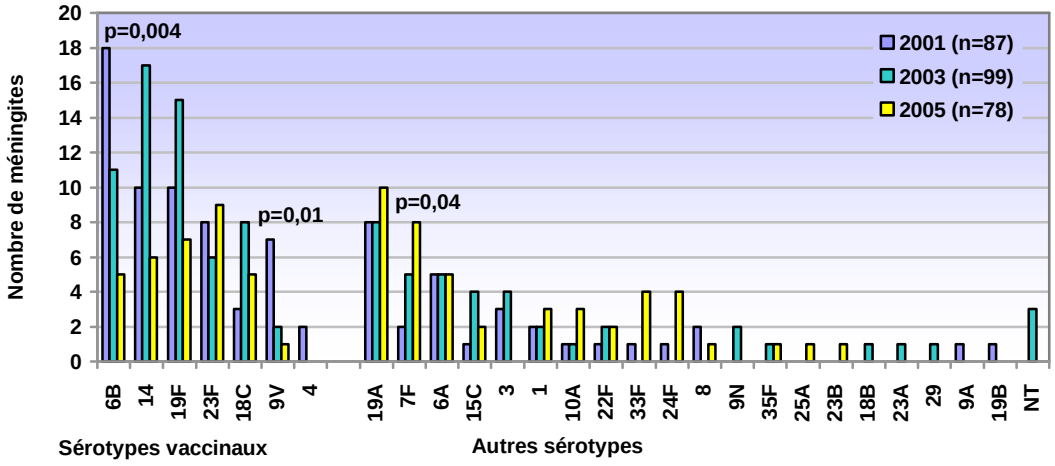


Figure 27 – Evolution de la distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites ***chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001 et 2005.***

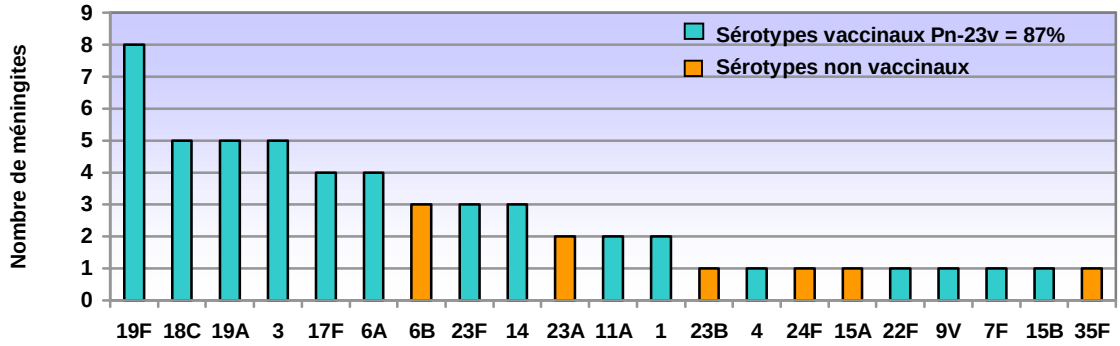


Figure 28 – Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites ***chez l'enfant âgé de 2 à 15 ans*** *(n=56).*

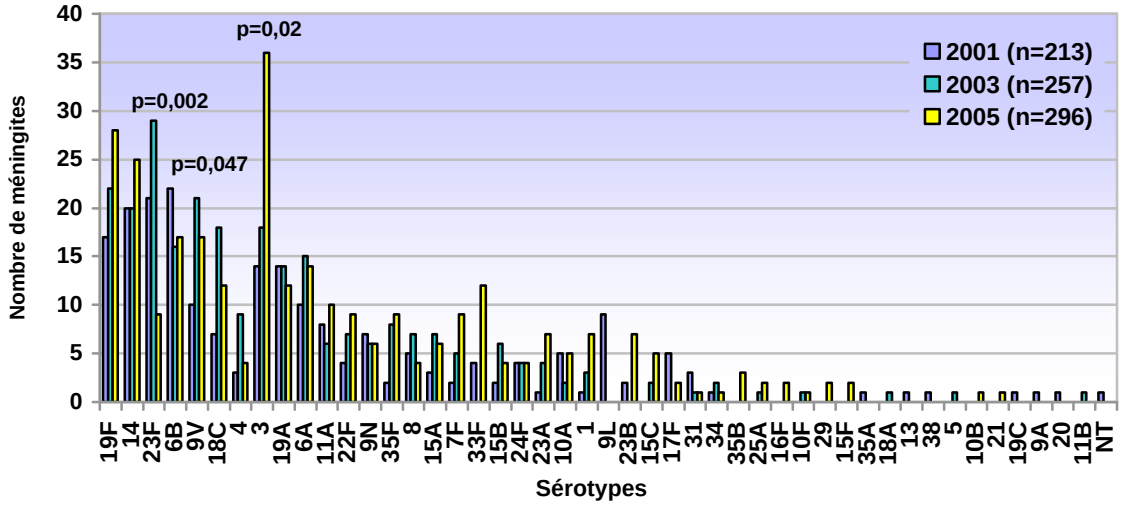


Figure 29 – Evolution de la distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites ***chez l'adulte*** *entre 2001 et 2005.*

Activité comparée des bêta-lactamines

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

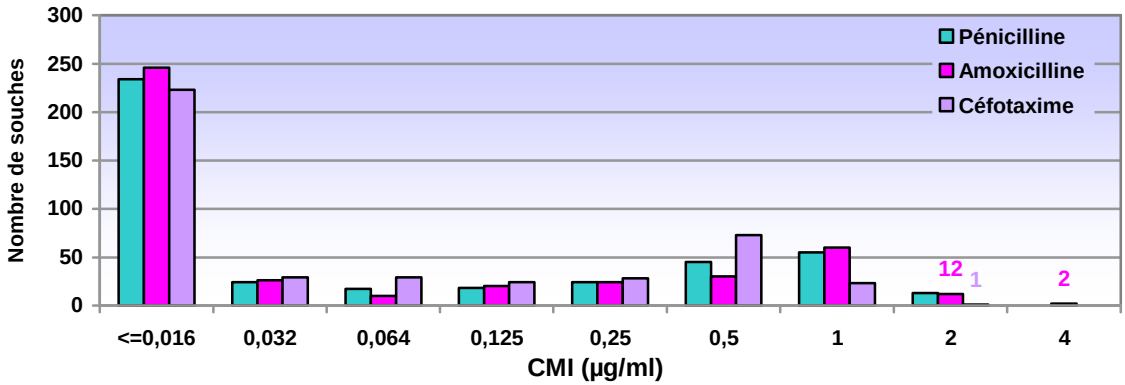


Figure 30 – Distribution des souches isolées de méningites (n=430) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Le nombre de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a diminué de façon significative par rapport à 2001 (Tableau 16). En ce qui concerne le céfotaxime, molécule recommandée en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, 6% des souches sont I, et donc à risque d'échec thérapeutique, vs 17% pour l'amoxicilline. Aucune souche résistante au céfotaxime n'a été isolée en 2005.

Tableau 16 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de S. pneumoniae responsables de méningites entre 2001 et 2005.

n (%)	2001 n=339			2003 n=393			2005 n=430			p*
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	
Pénicilline	171 (50)	135 (40)	33 (10)	227 (58)	148 (38)	18 (5)	276 (64)	141 (33)	13 (3)	<0,0001
Amoxicilline	241 (71)	90 (27)	8 (2)	308 (78)	82 (21)	3 (1)	357 (83)	71 (17)	2 (0)	<0,0001
Céfotaxime	291 (86)	47 (14)	1 (0)	358 (91)	34 (9)	1 (0)	406 (94)	24 (6)	0 (0)	<0,0001

*chi^2 de tendance (Mantel-Haenszel) S *vs.* I+R.

Pour les enfants, la tendance à la diminution de résistance est significative depuis 2001 pour la pénicilline l'amoxicilline et le céfotaxime (p<0,0001). Pour les adultes, la tendance à la diminution de résistance est significative pour le céfotaxime (p=0,007).

Les souches plus résistantes à l'amoxicilline qu'à la pénicilline représentent 10% des souches de méningite (Figure 31), alors que celles qui sont plus résistantes au céfotaxime qu'à l'amoxicilline représentent 4% des souches de méningites. Aucune souche n'a une CMI de céfotaxime supérieure à 1 µg/ml (Figure 32).

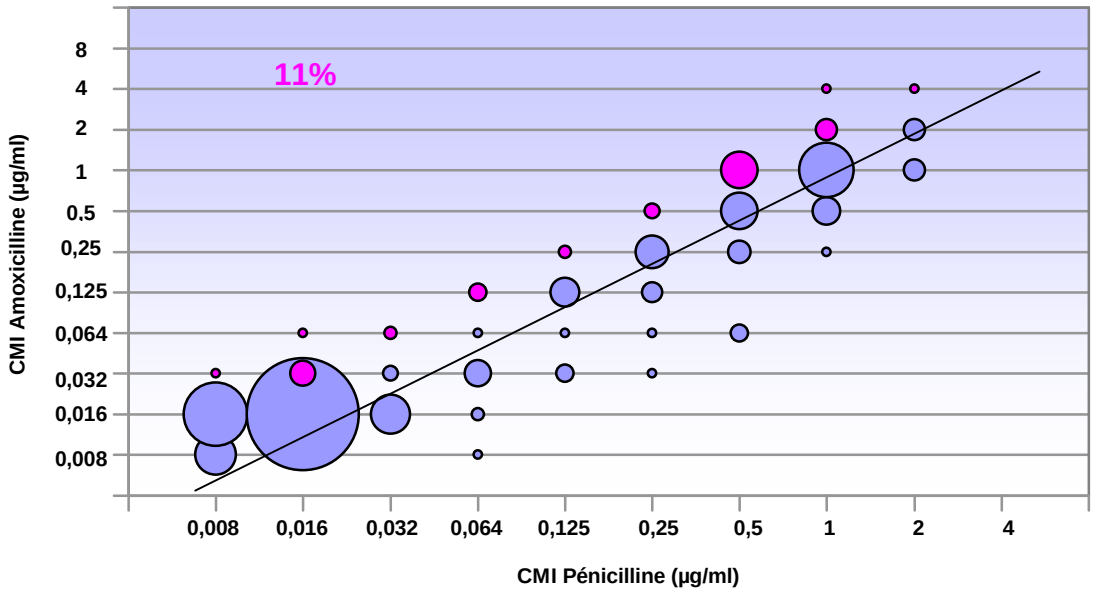


*Figure 31 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées de méningites (n=430). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline*

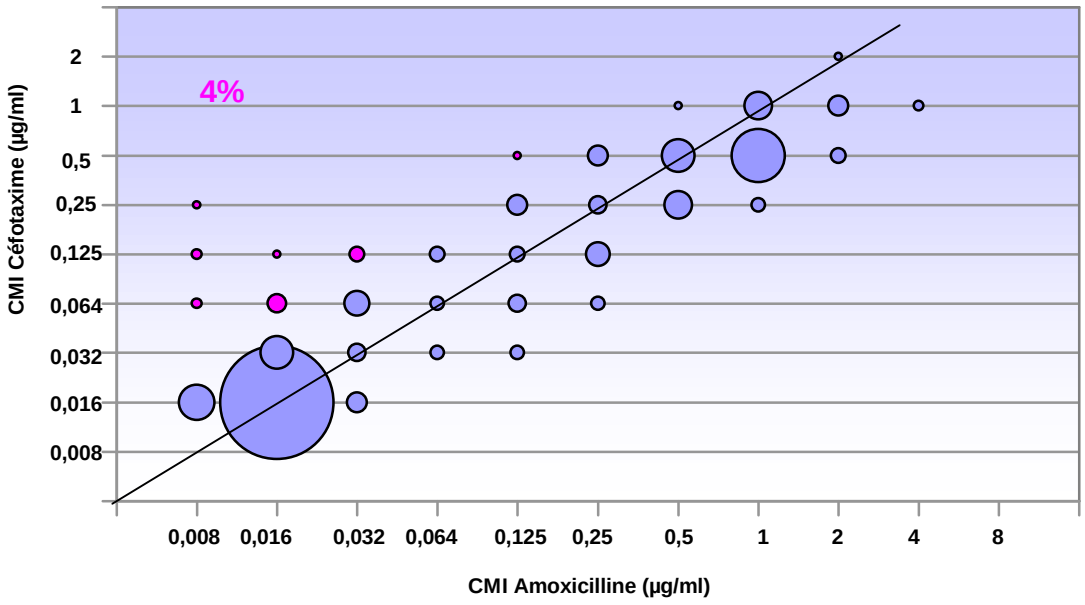


*Figure 32 - Comparaison de la sensibilité à **l'amoxicilline et au céfotaxime** des souches de S. pneumoniae isolées de méningites (n=430). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline.*

Activité des fluoroquinolones

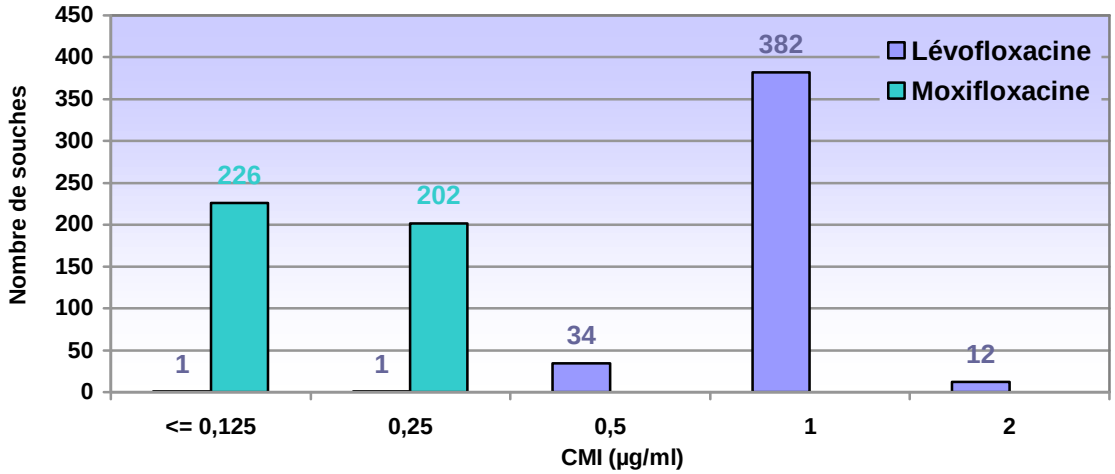


*Figure 33 – Sensibilité aux **fluoroquinolones** des souches de S. pneumoniae isolées de méningites (n=430).*

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 34 à la Figure 36 pour l'enfant, et de la Figure 37 à la Figure 39 pour l'adulte.

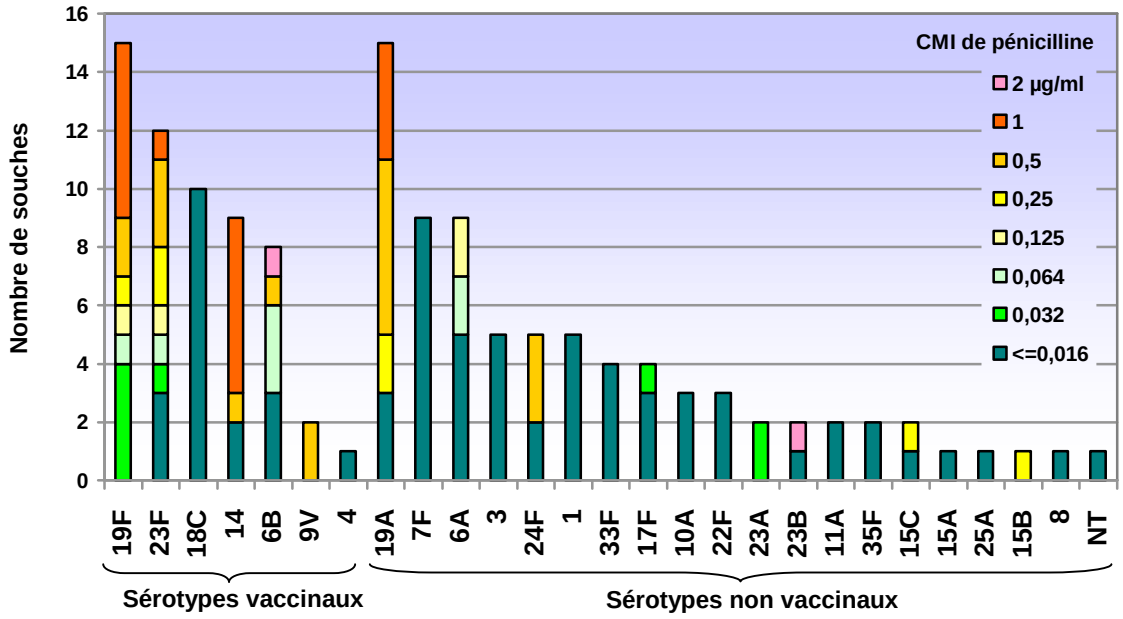


*Figure 34 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de méningite **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=134).*

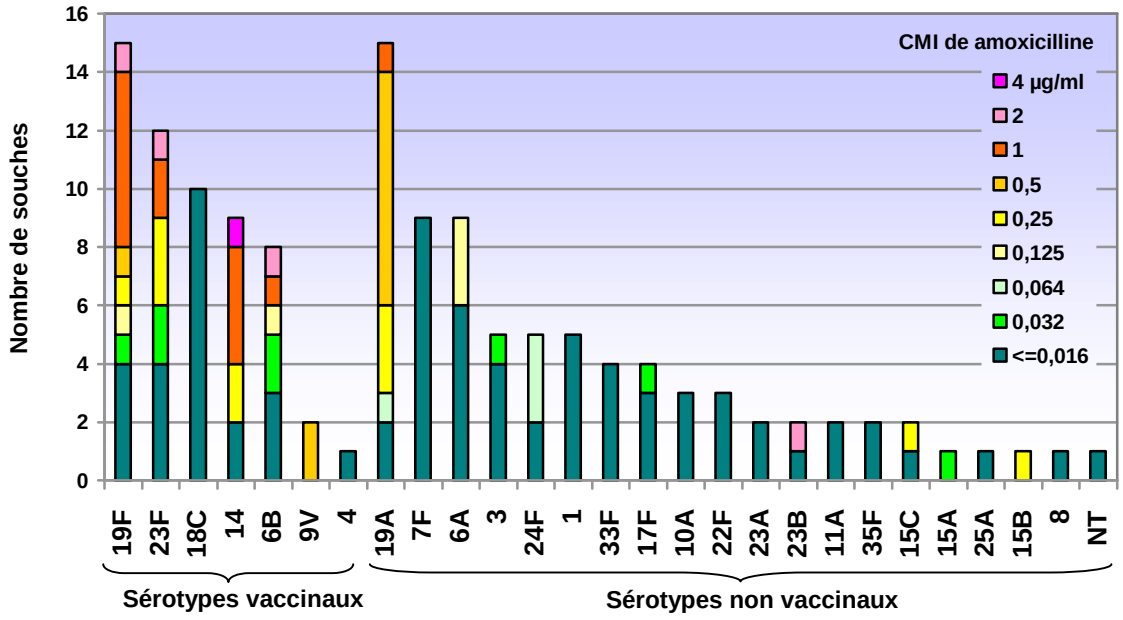


*Figure 35 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de méningite **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=134).*

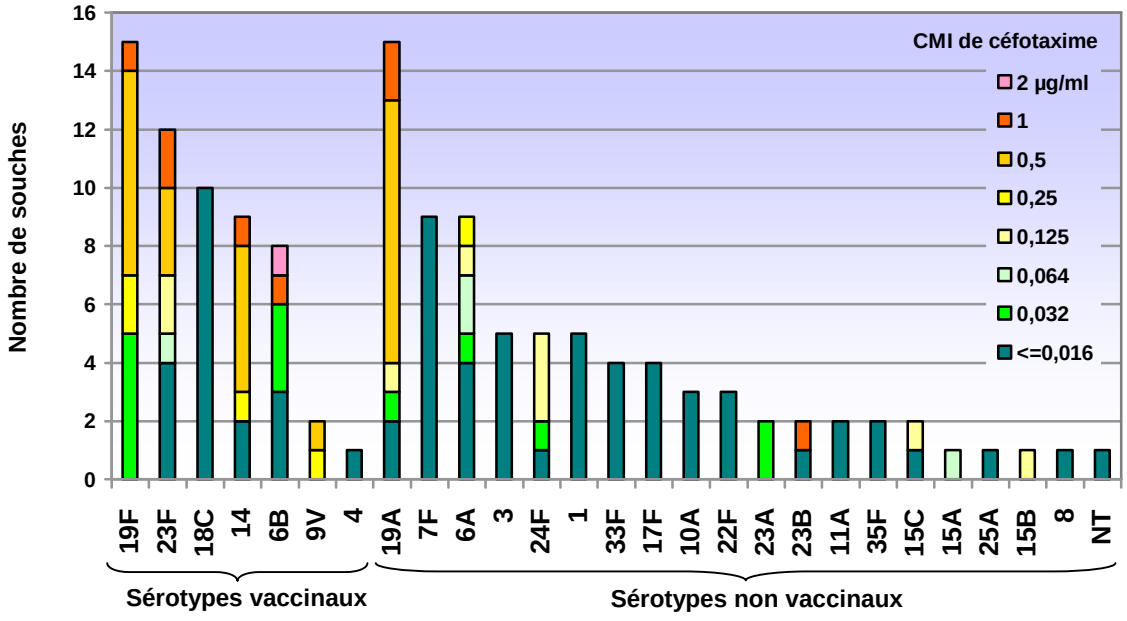


*Figure 36 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de méningite **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=134).*

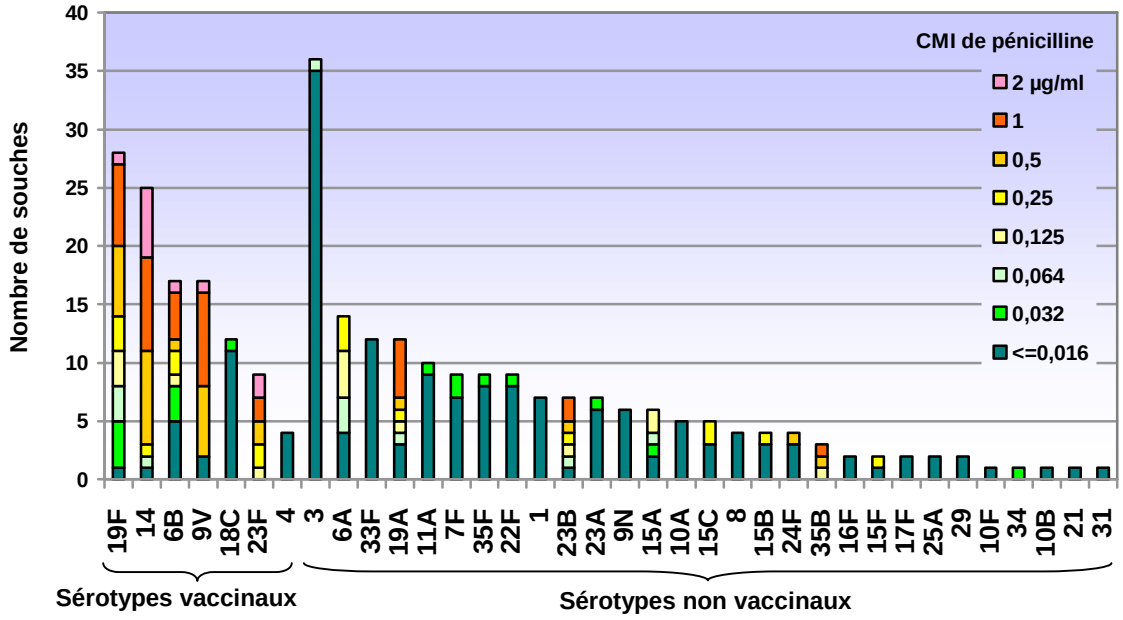


*Figure 37 - Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de méningites **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=296).*

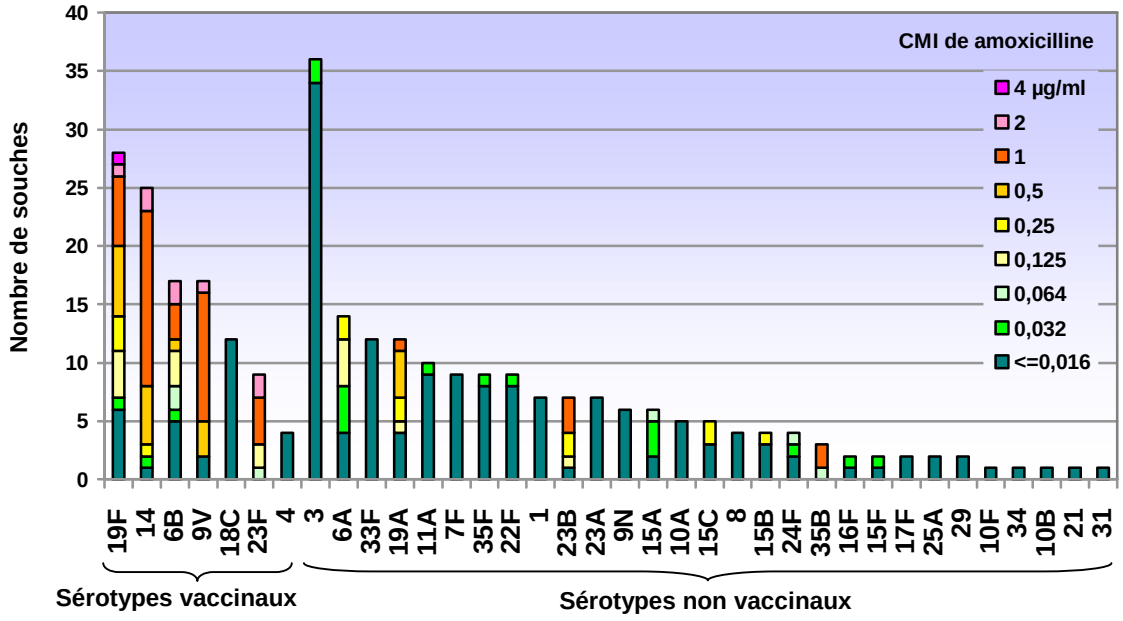


*Figure 38 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de méningites **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=296).*

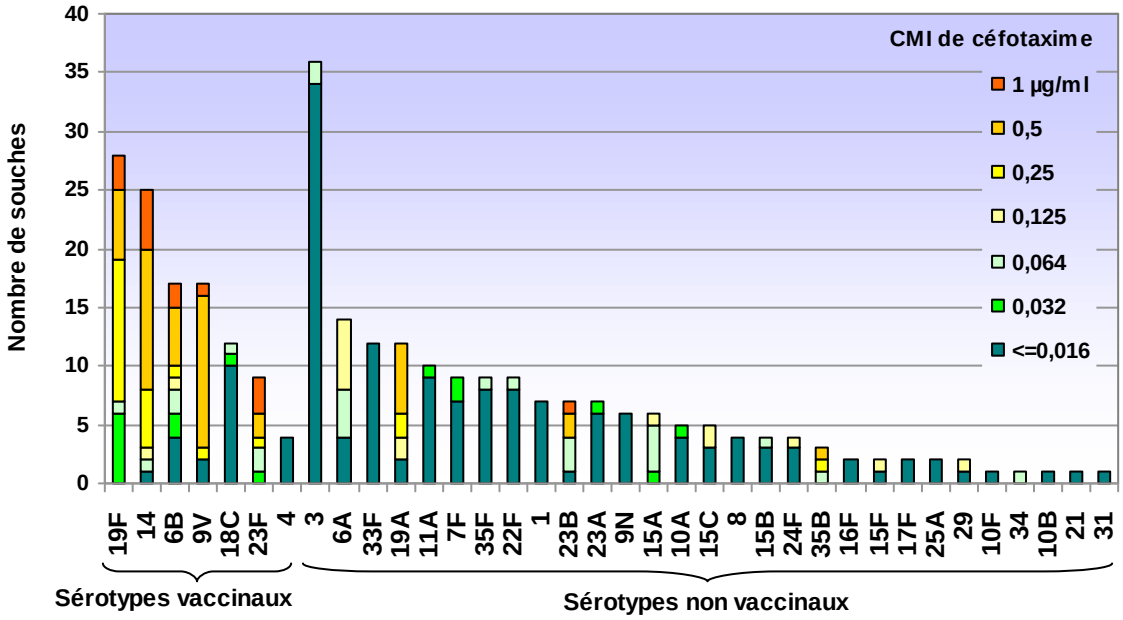


*Figure 39 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de méningites **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=296).*

Bactériémies à *S. pneumoniae*

Répartition par classe d'âge chez l'enfant.

Alors que les méningites sont plus fréquentes avant l'âge de 1 an, les bactériémies à pneumocoque sont plus fréquentes après 2 ans (Figure 40).

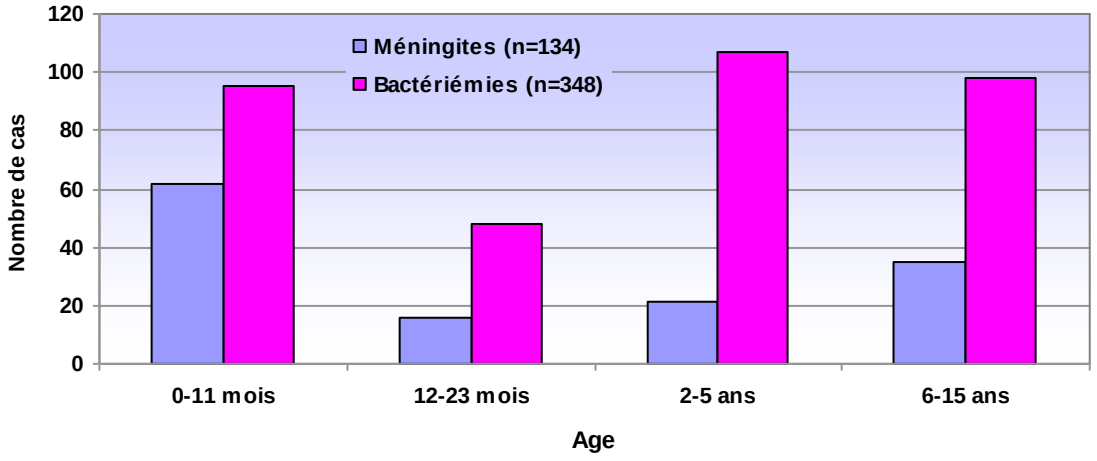


Figure 40 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par ***classe d'âge chez l'enfant****.*

Surveillance des sérotypes

La surveillance régulière de l'ensemble des souches de pneumocoques isolées de bactériémies chez l'enfant permet de suivre l'évolution de la distribution des sérotypes depuis 2001. Les sérotypes couverts par le Prevenar® (PnC-7v) ont significativement diminué (*) entre 2001 et 2005 chez les enfants âgés de 12 à 23 mois (p=0,004) et de 24 à 59 mois (p=0,048) (Figure 41).

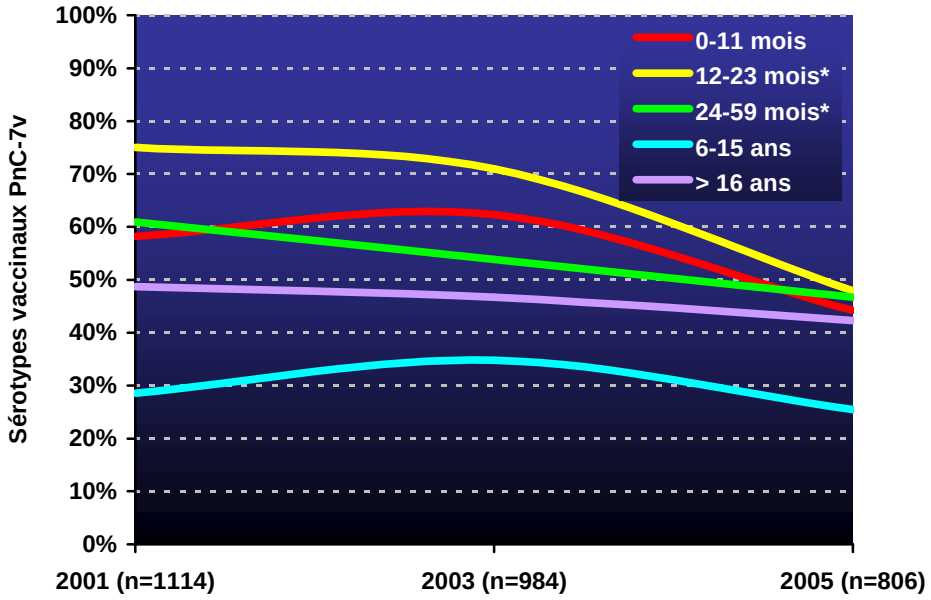


Figure 41 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® dans les bactériémies entre 2001 et 2005 en fonction du groupe d'âge (, tendance significative).*

Chez les enfants de moins de 2 ans, les sérotypes 14, 6B et 23F ont significativement diminué. A l'inverse, le sérotype 7F a significativement augmenté. Le sérotype 19A n'a pas progressé de façon significative. (Figure 42). Chez les enfants de 2 à 5 ans, c'est le sérotype 1 qui a progressé de façon significative.

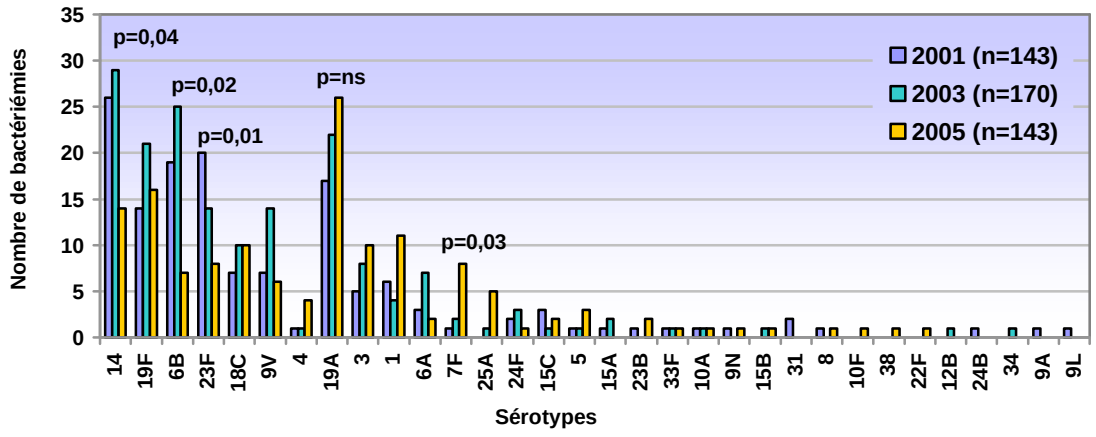


Figure 42 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies ***chez l'enfant de 0 à 23 mois entre 2001 et 2005.***

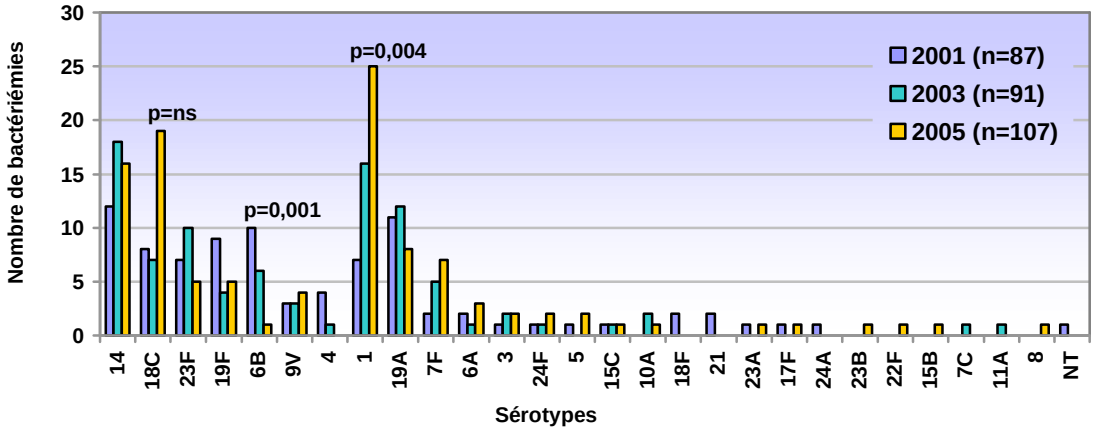


Figure 43- Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies ***chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2005.***

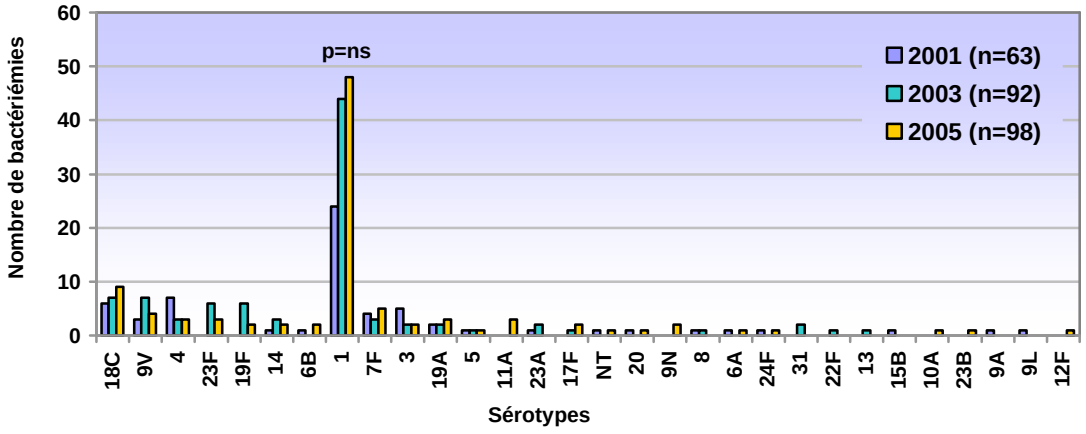


Figure 44 – Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies ***chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2005.***

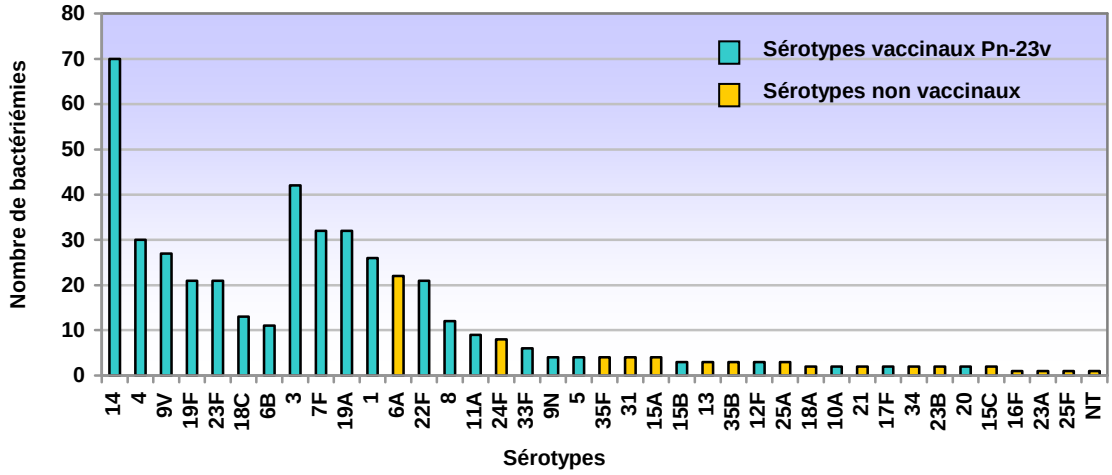


Figure 45 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies ***chez l'adulte en 2005 (n=458).***

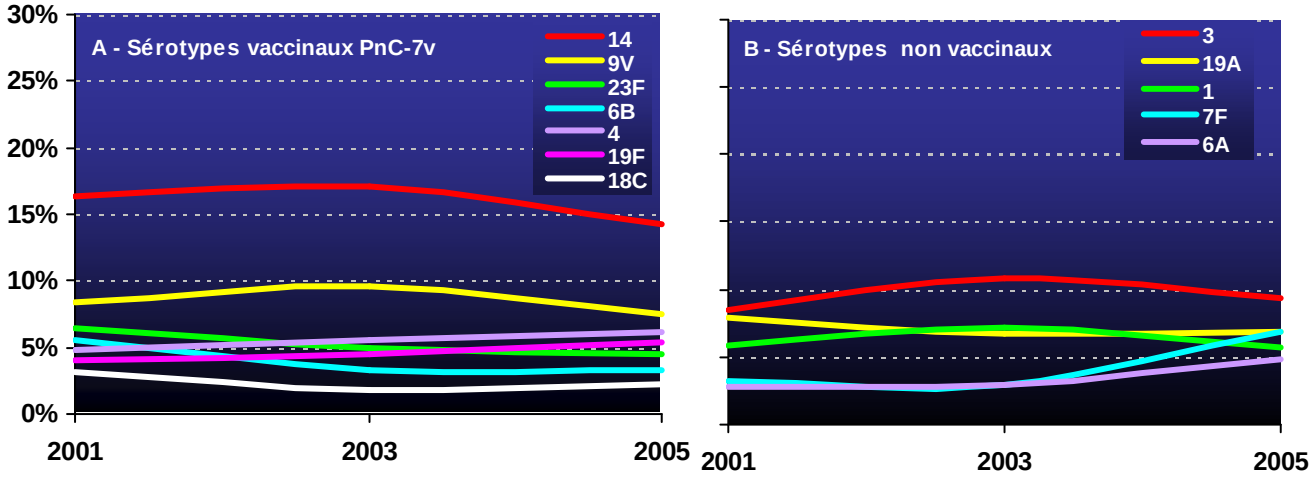


Figure 46 - Evolution de la distribution des sérotypes vaccinaux (A) et non vaccinaux (B) dans les bactériémies de l'adulte entre 2001(n=821), 2003 (n=631) et 2005 (n=458).

Chez l'adulte, aucune tendance significative n'a été observée entre 2001 et 2005 (Figure 46). La couverture sérotypique du Prevenar® est de 42%, et celle du vaccin polysaccharidique Pneumovax® est de 91%. Parmi les sérotypes non vaccinaux (Figure B), l'augmentation apparente du sérotype 7F est à la limite de la significativité (p=0,05). Le nombre de bactériémies à sérotype 1 a significativement chez les enfants âgés de 2 à 5 ans (Figure 43), alors qu'il n'a pas augmenté chez les moins de 23 mois ni chez les 5-15 ans (Figure 42 et Figure 44).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2005 est indiquée sur la Figure 47.

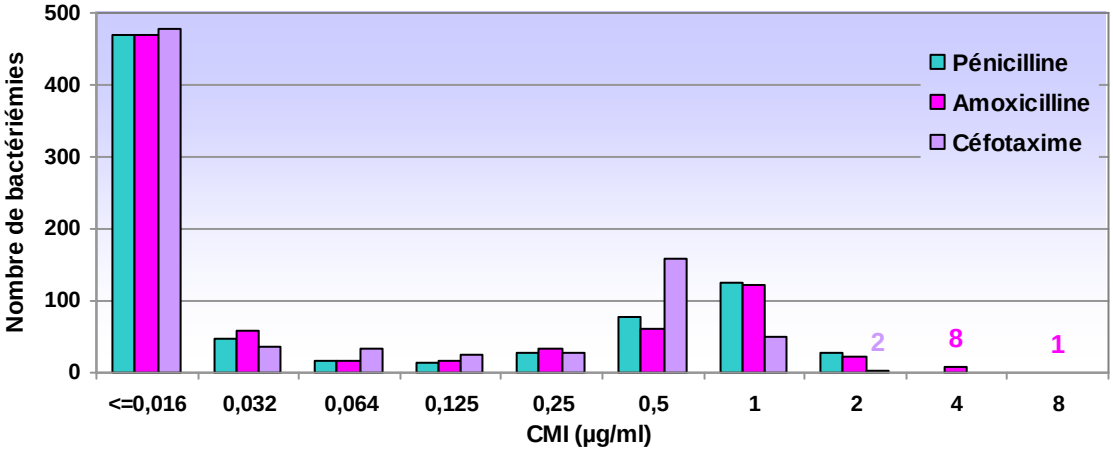


*Figure 47 - Distribution des souches isolées de **bactériémies en 2005** (n=806) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.*

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 11% des souches isolées de bactériémies ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 48). La fréquence de ce phénotype n'a pas augmenté par rapport à 2003, où elle était de 13%.

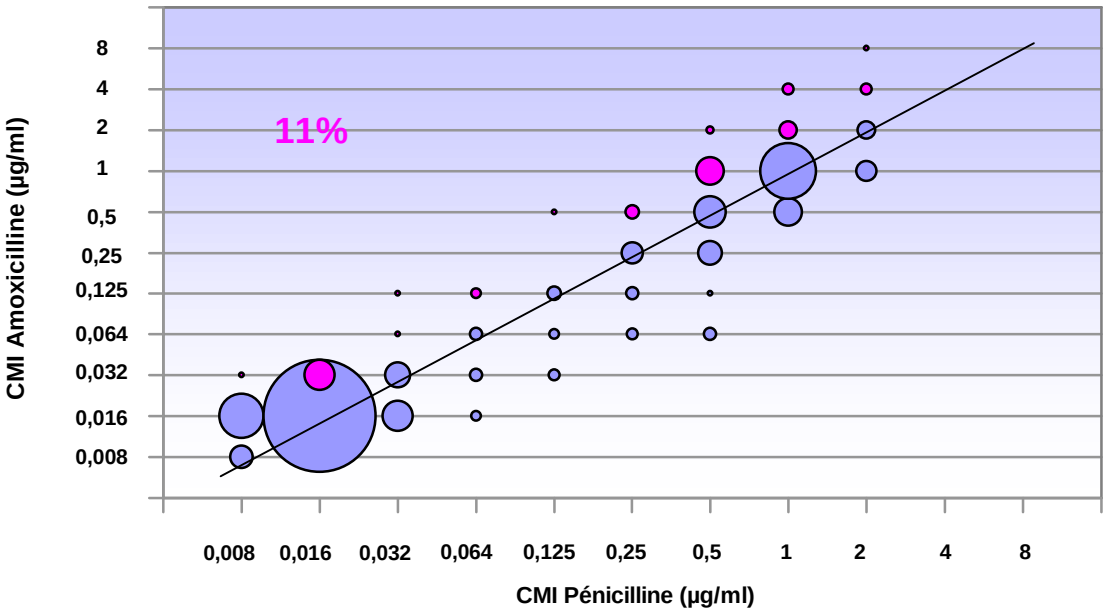


*Figure 48 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies (n=806). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline*

Activité des fluoroquinolones

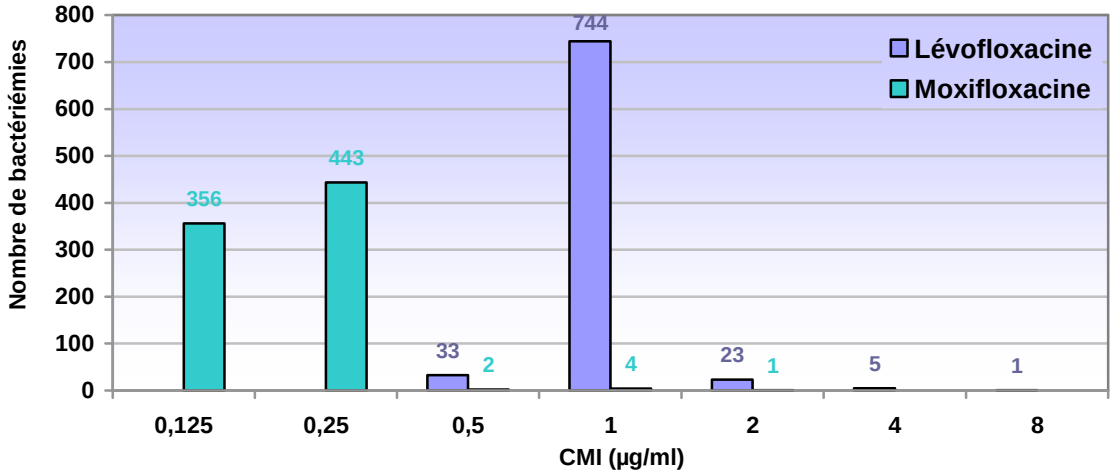


*Figure 49 – Sensibilité aux **fluoroquinolones** des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies (n=806)*

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 50 à la Figure 52 pour l'enfant, et de la Figure 53 à la Figure 55 pour l'adulte.

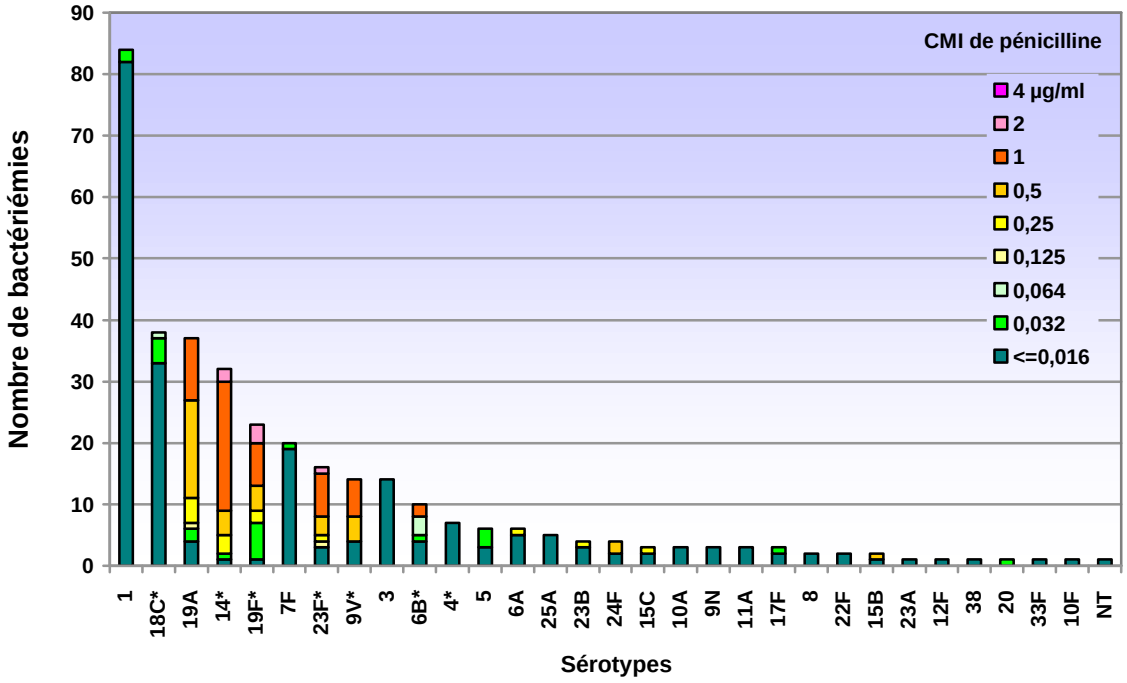


*Figure 50 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=348).*
*(*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

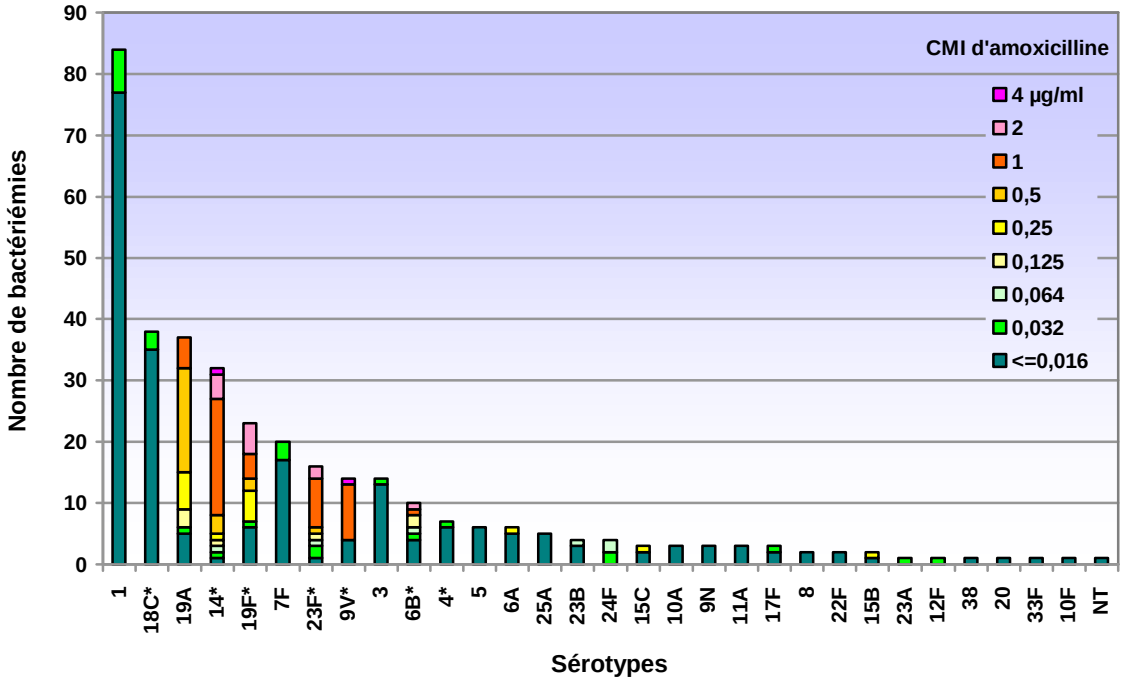


*Figure 51 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=348). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

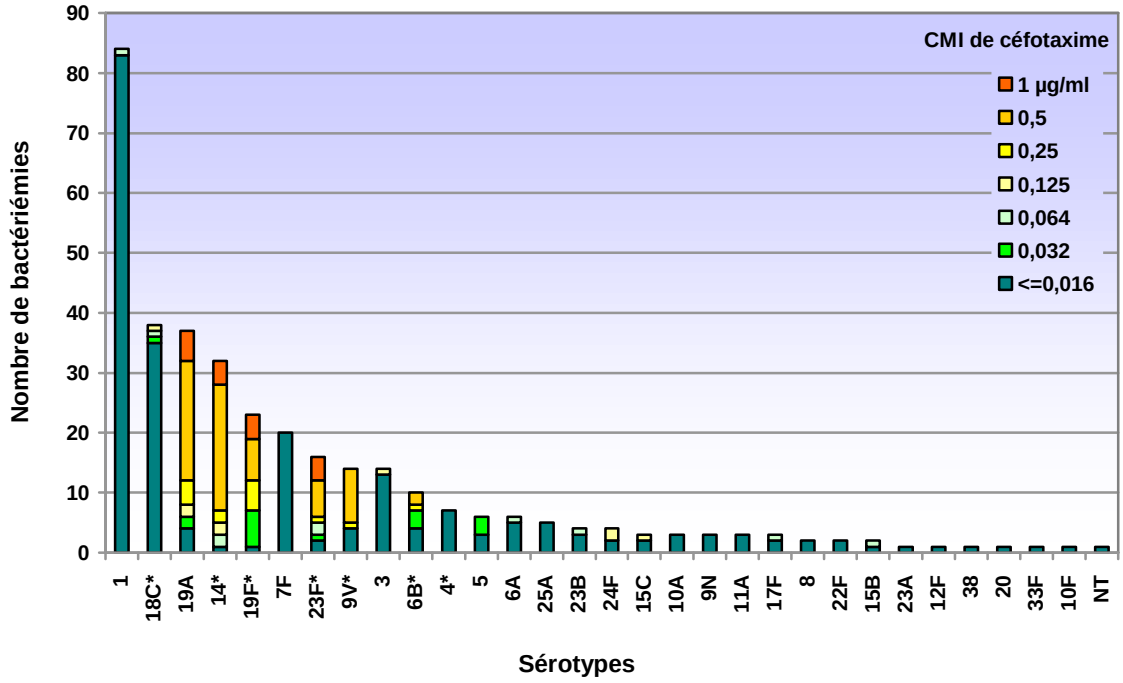


*Figure 52 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=348). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

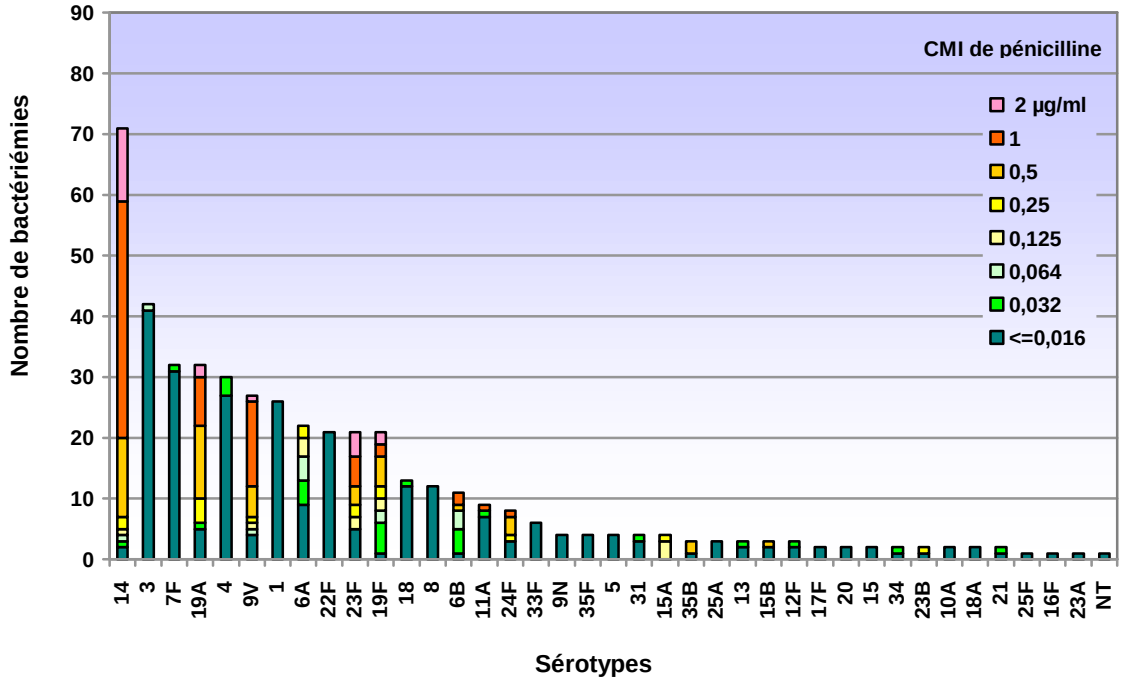


*Figure 53 - Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=458).*

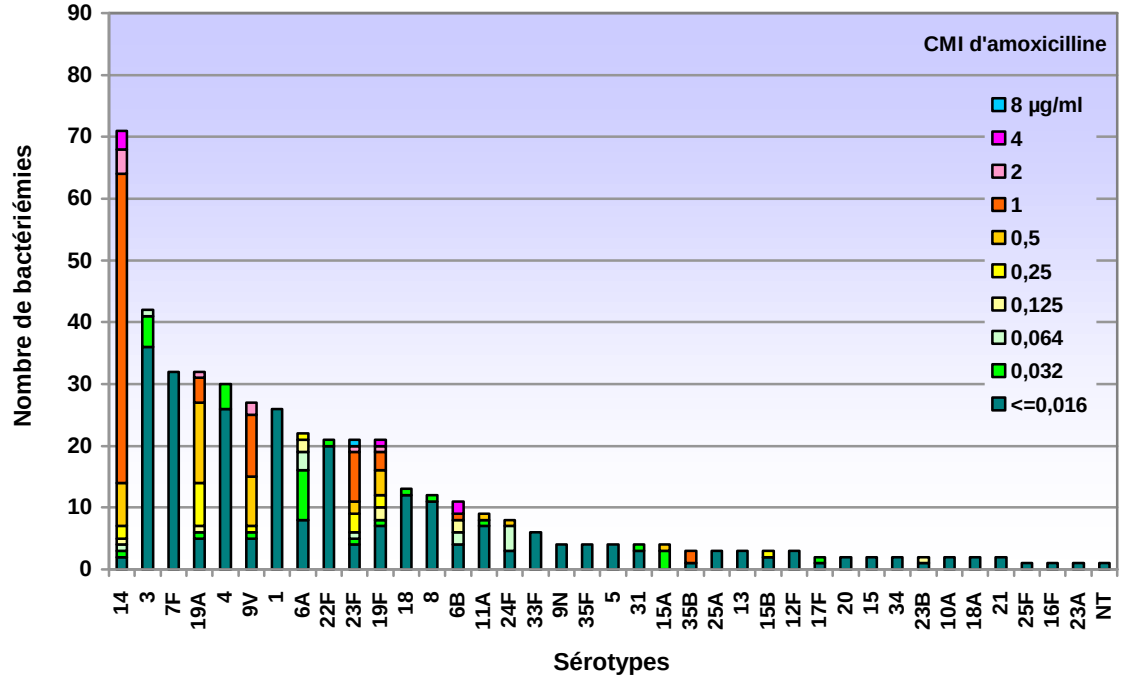


*Figure 54 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=458).*

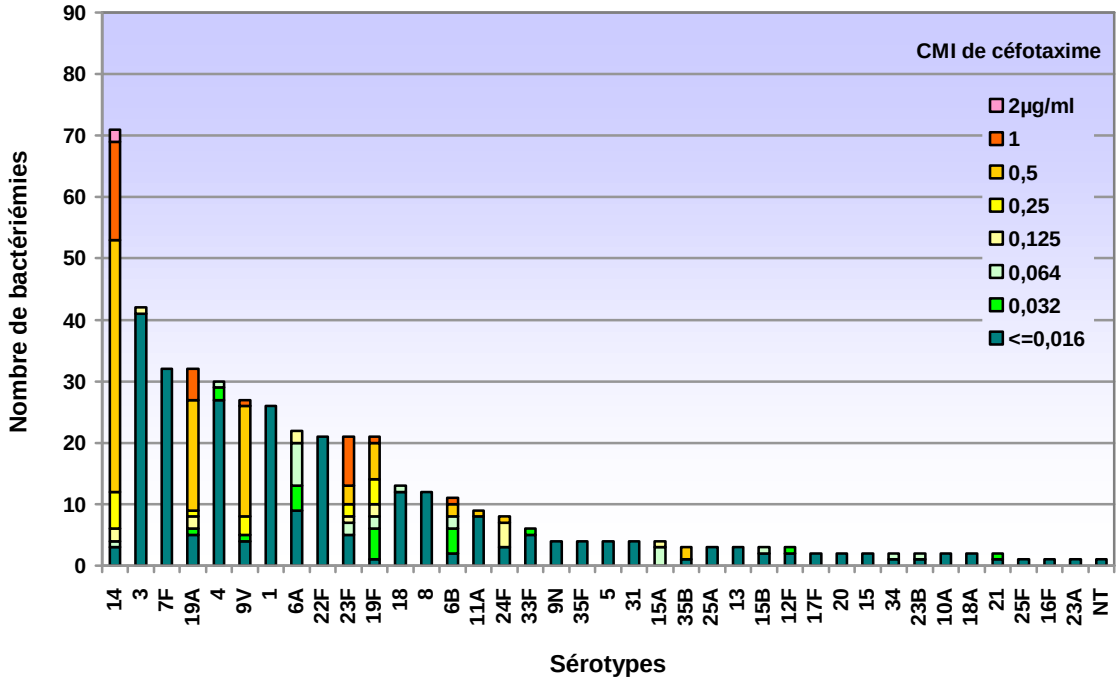


Figure 55 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies ***chez l'adulte (> 15 ans)*** *(n=458).*

Otites moyennes aiguës de l'enfant (OMA)

Répartition en fonction de l'âge

Les OMA à pneumocoque sont observées chez les plus jeunes enfants, particulièrement avant l'âge de 2 ans.

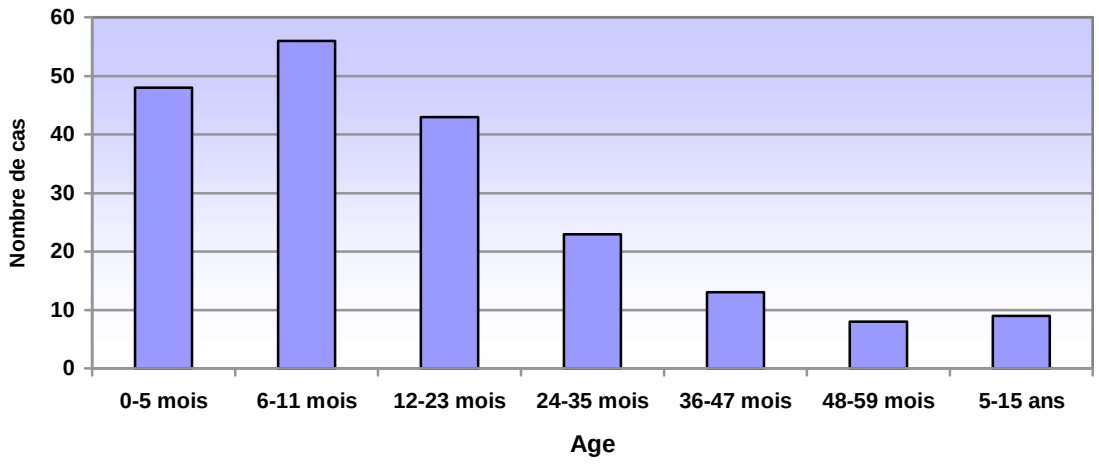


Figure 56 –Fréquence des OMA à pneumocoque ***en fonction de l'âge*** *(n=200).*

Surveillance des sérotypes

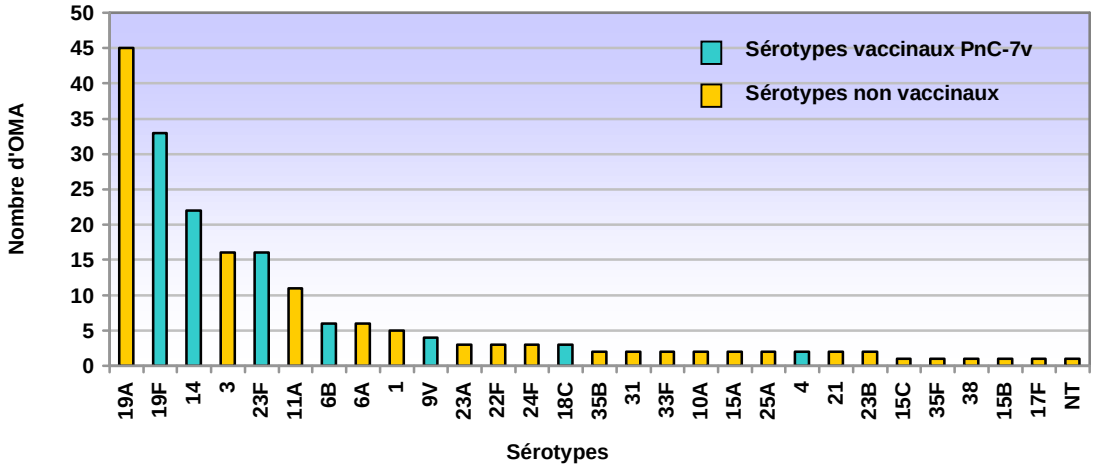


Figure 57 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'OMA en 2005 (n=200).

Les sérotypes 14 et 6B ont significativement diminué depuis 2001 (p=0,004). Les sérotypes 19A et 19F sont actuellement les deux sérotypes prédominants, représentant chacun plus de 15% des souches d'OMA. Parmi les sérotypes non vaccinaux, un seul est en apparente progression : le sérotype 11A (p=0,03) (Figure 58).

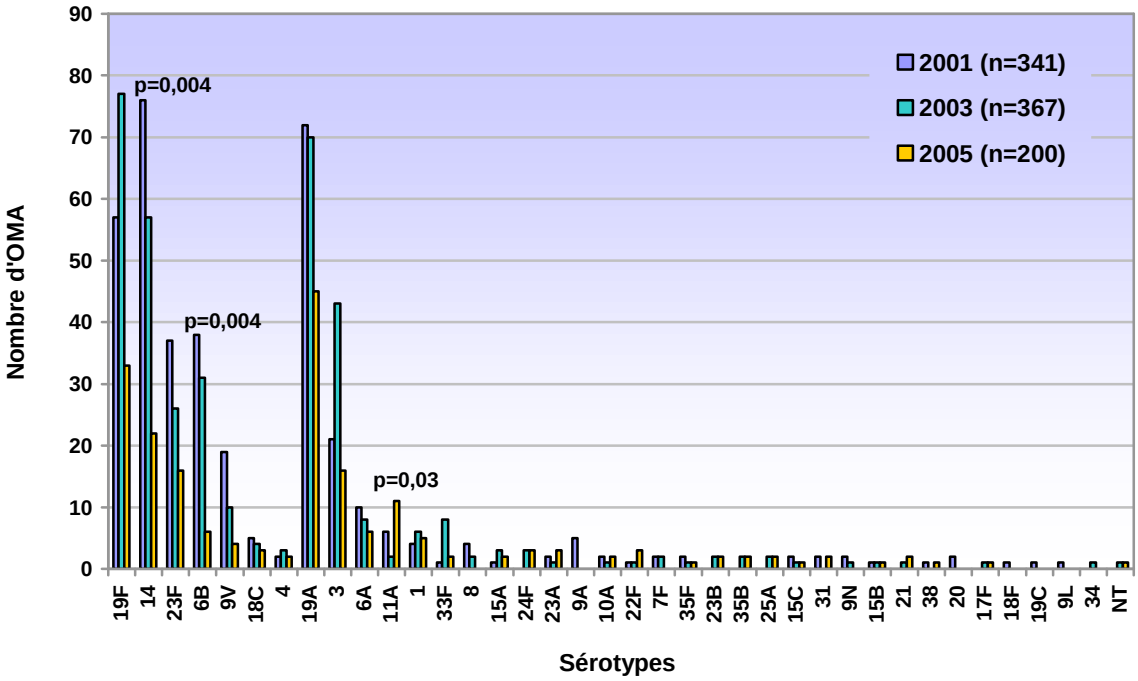


Figure 58 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'OMA ***entre 2001 et 2005.***

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 4 µg/ml pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime (Figure 59).

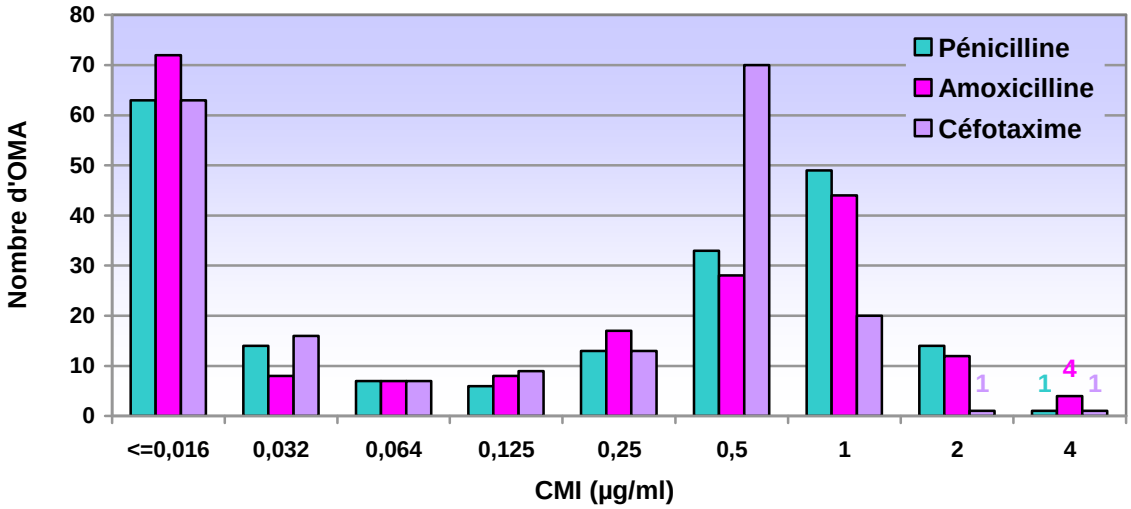


Figure 59 - Distribution des souches isolées d'OMA (n=200) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 13% des souches isolées d'OMA ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 60). Ce phénomène concerne plus particulièrement les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (18%). La fréquence de ce phénomène, qui est plus fréquent que pour les souches invasives (a progressé depuis 2001 où il était de 7,5%.

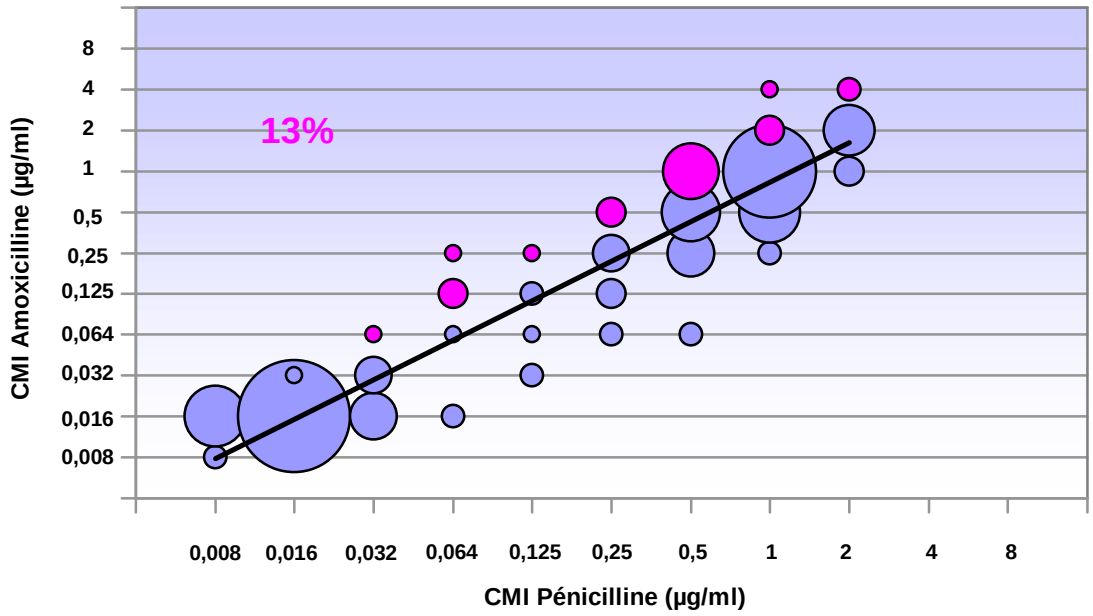


*Figure 60 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées d'OMA (n=200). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline*

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés d'OMA

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 61 à la Figure 63.

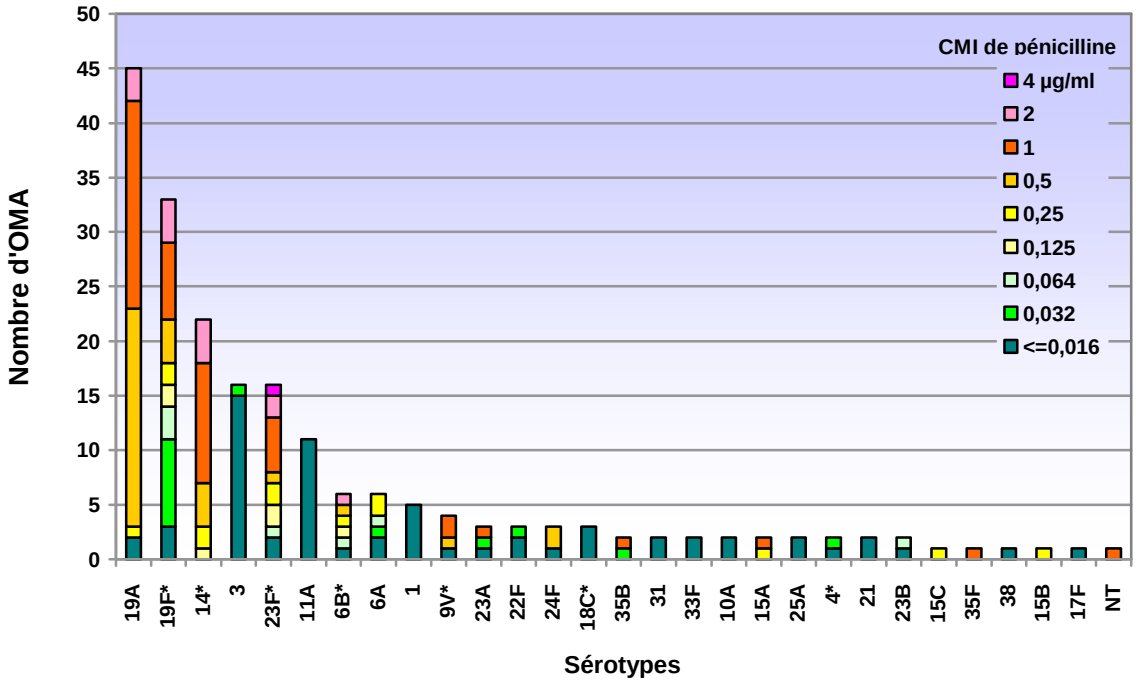


*Figure 61 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés d'OMA **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=200). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

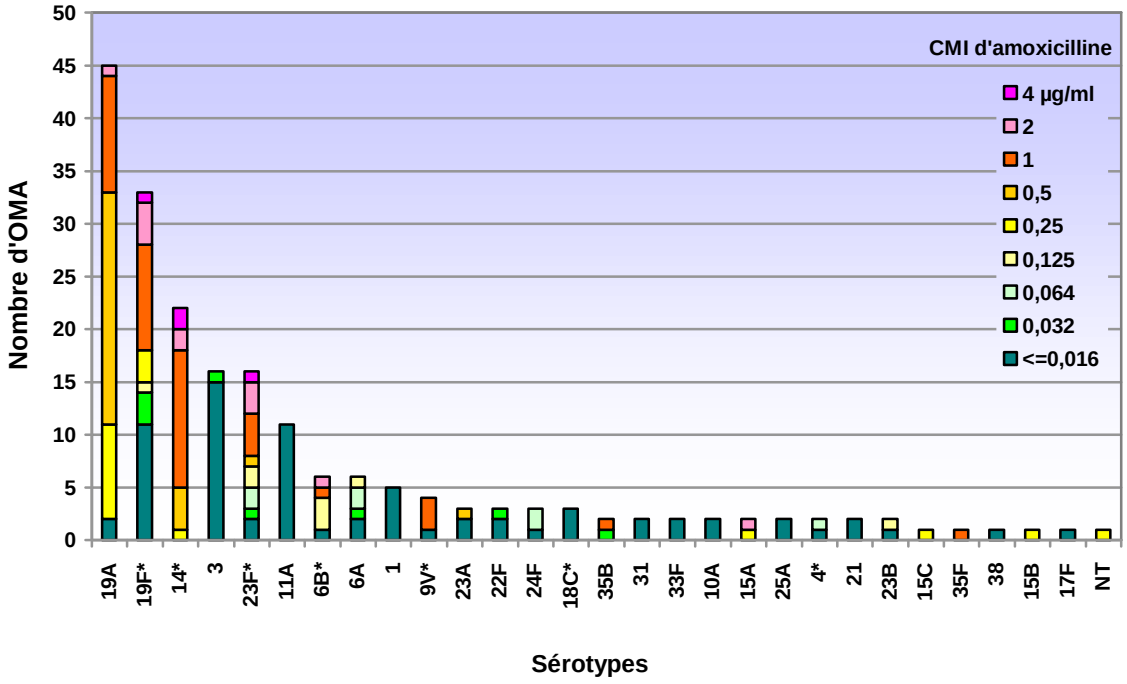


*Figure 62 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés d'OMA **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=200). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

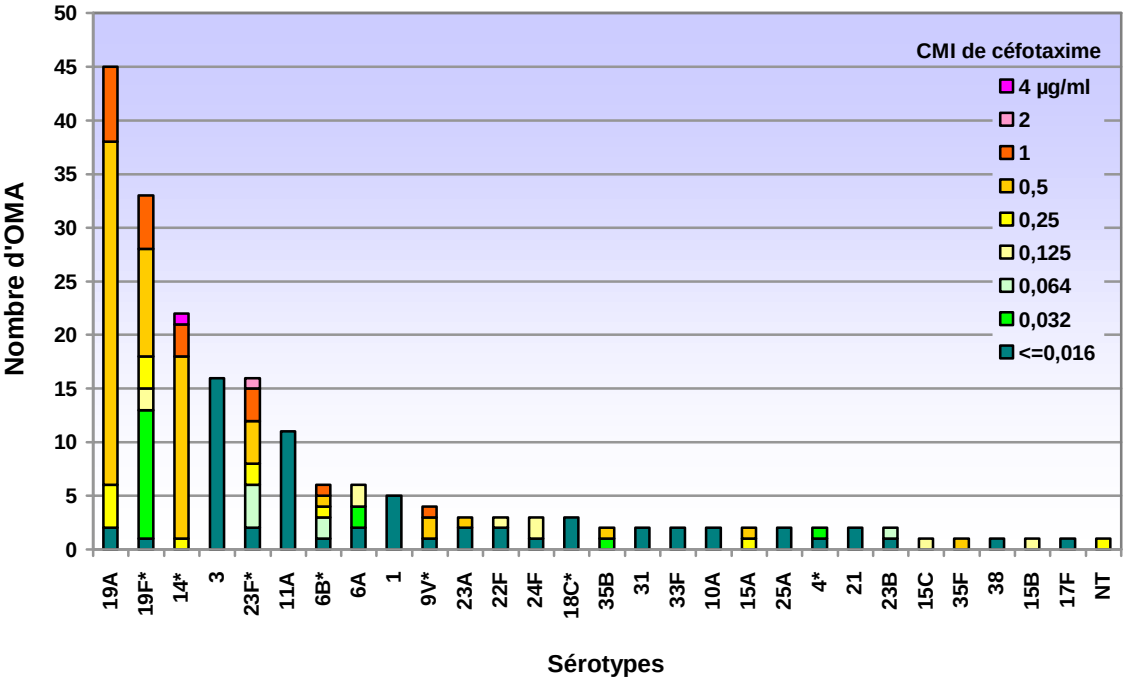


*Figure 63 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés d'OMA **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=200). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

Infections respiratoires (hors bactériémies)

En 2005, 19 des 22 des laboratoires coordonnateurs des ORP ont participé à l'étude des souches isolées de prélèvements respiratoires au cours d'infections respiratoires chez l'enfant (n=57) et l'adulte (n=301) (Tableau 4).

Répartition en fonction de l'âge

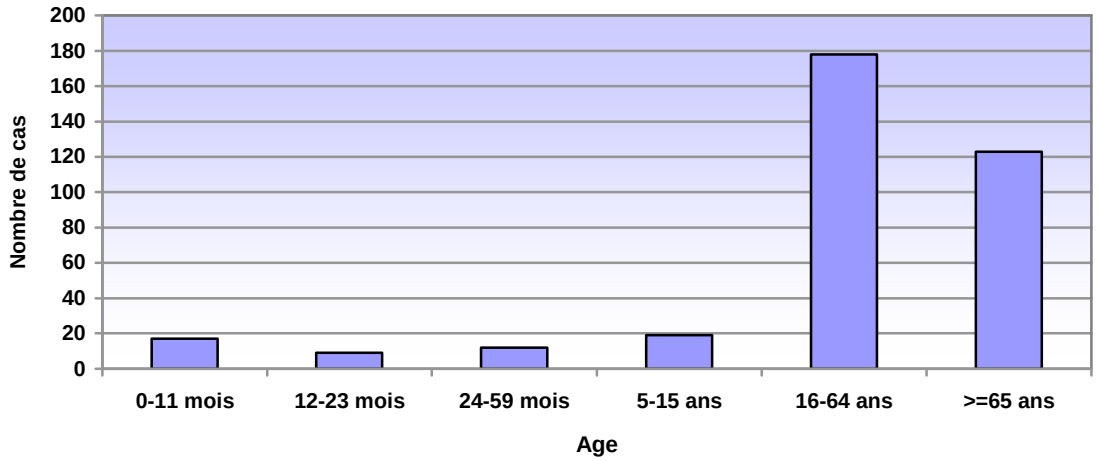


Figure 64 – Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires ***en fonction de l'âge*** *(n=358).*

Surveillance des sérotypes

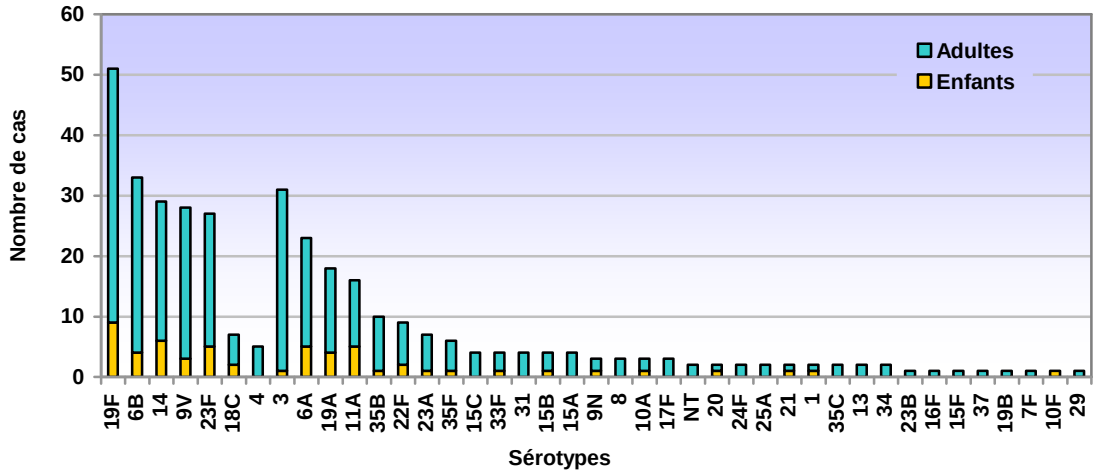


Figure 65 - Distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2005 (n=358)

Les sérotypes vaccinaux contenus dans le Prevenar® représentent 50% des sérotypes isolés, chez l'enfant comme chez l'adulte. Les sérotypes vaccinaux contenus dans le Pneumovax® représentent 84% de l'ensemble (91% chez l'enfant, 83% chez l'adulte).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont :

- Chez l'enfant : de 2 µg/ml pour la pénicilline et 4 µg/ml pour l'amoxicilline et de 1 µg/ml pour le céfotaxime, (Figure 66)
- Chez l'adulte : de 2 µg/ml pour la pénicilline et 8 µg/ml pour l'amoxicilline et de 4 µg/ml pour le céfotaxime, (Figure 67).

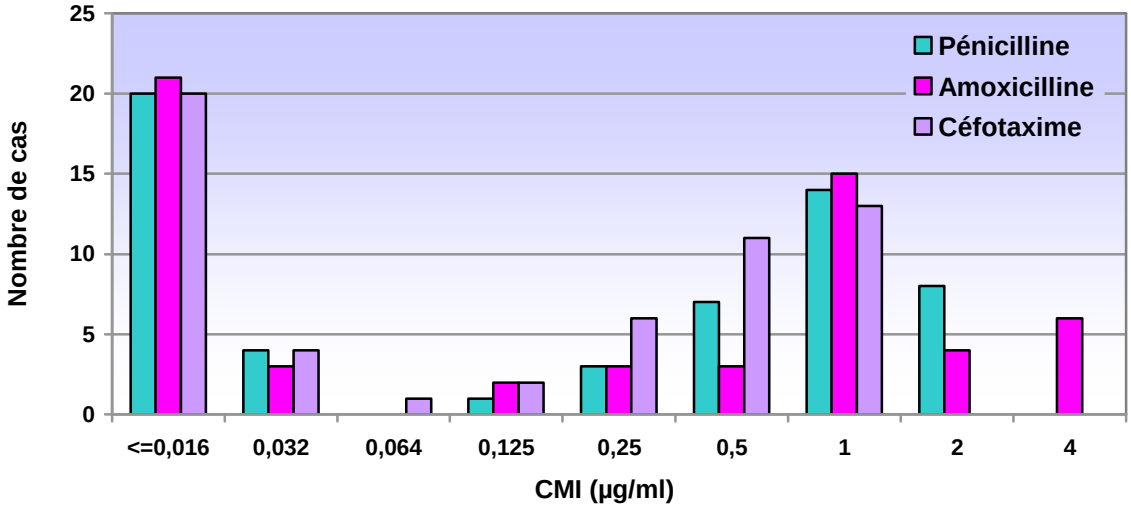


Figure 66 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'enfant (n=57) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

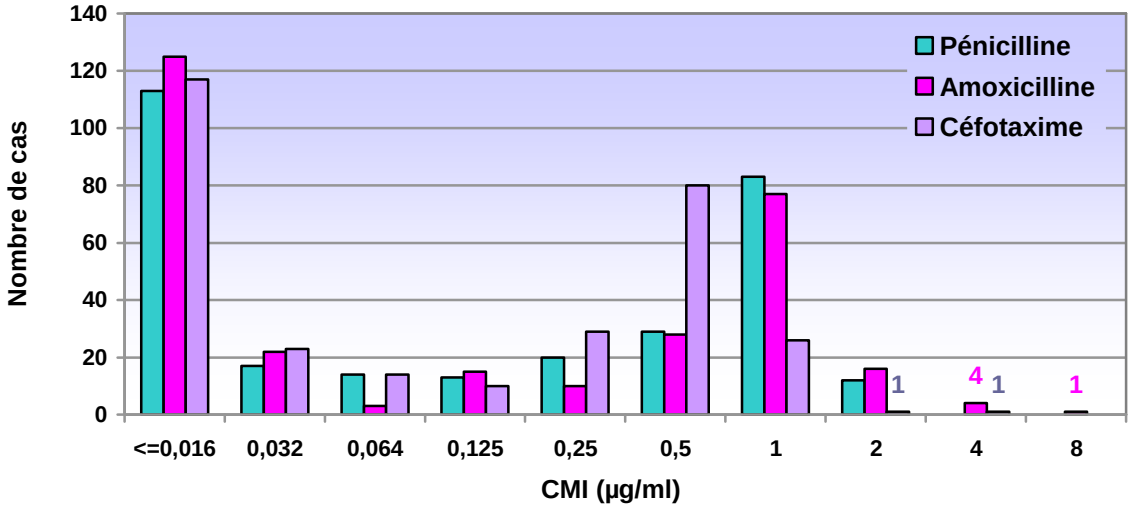


Figure 67 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=301) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 15% (52/358) des souches isolées d'infections respiratoires ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 68). Ce phénomène concerne plus particulièrement les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (23%). Cette fréquence est plus élevée que celle retrouvée pour les infections invasives (11%) dans les méningites (Figure 31) et les bactériémies(Figure 48), et proche de celle retrouvée dans les OMA (Figure 60).

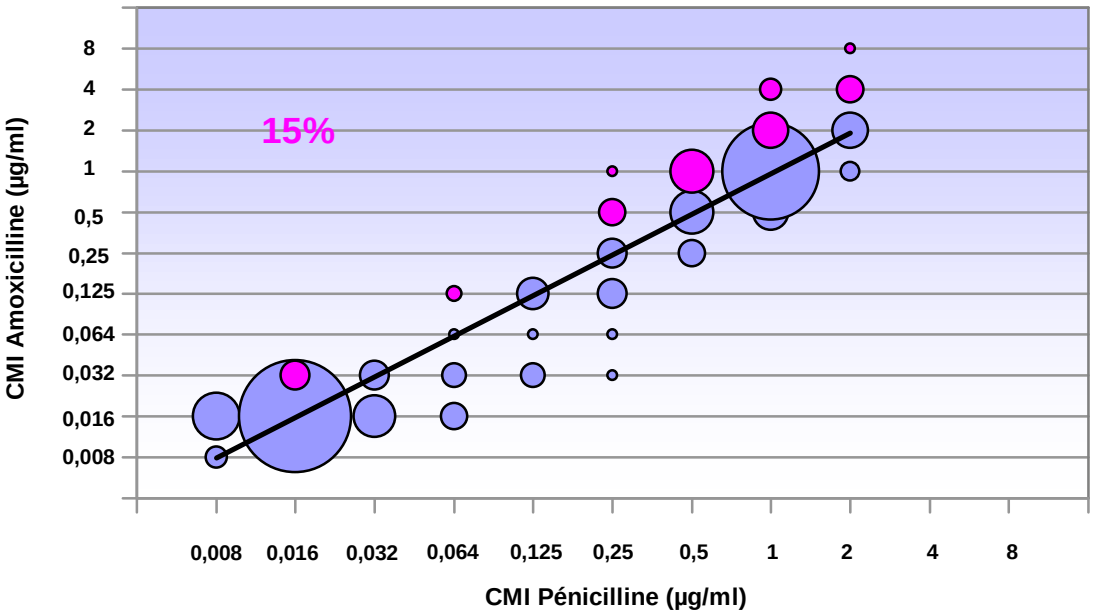


*Figure 68 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées de prélèvements respiratoires (n=358). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline.*

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires

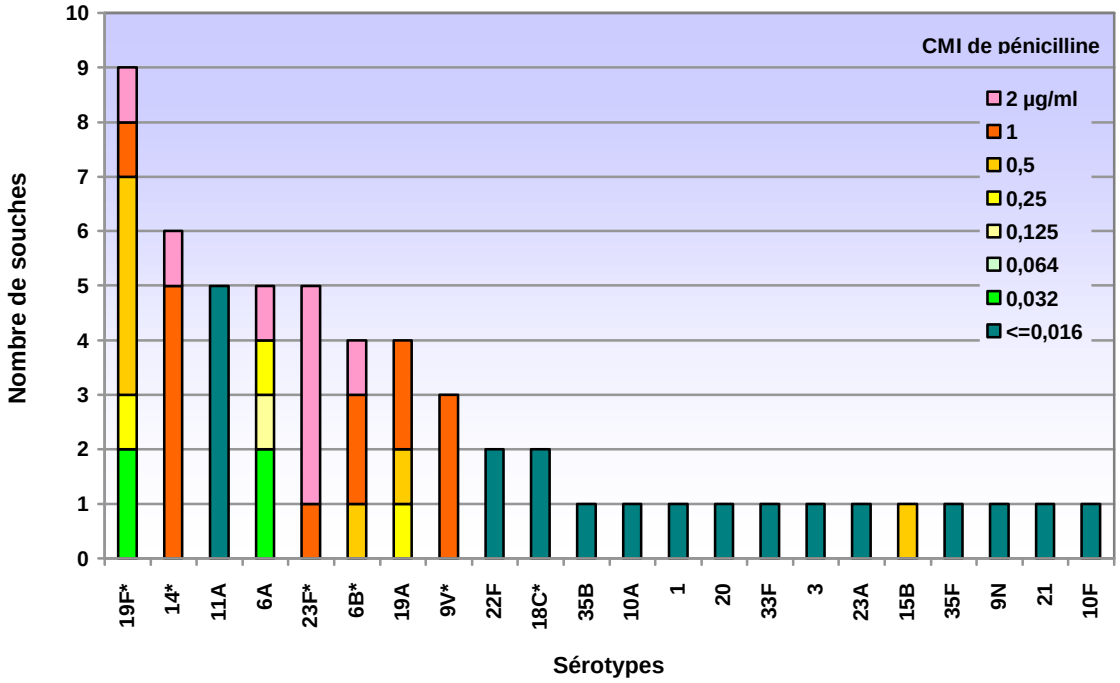


*Figure 69 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=57). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

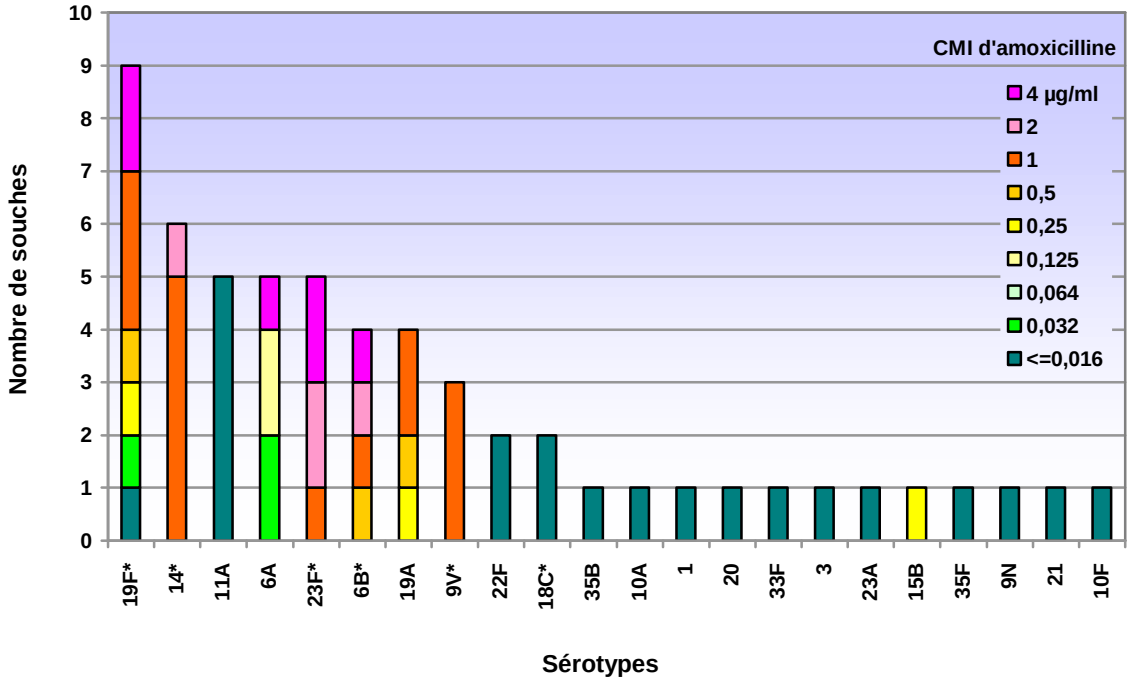


*Figure 70 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=57). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

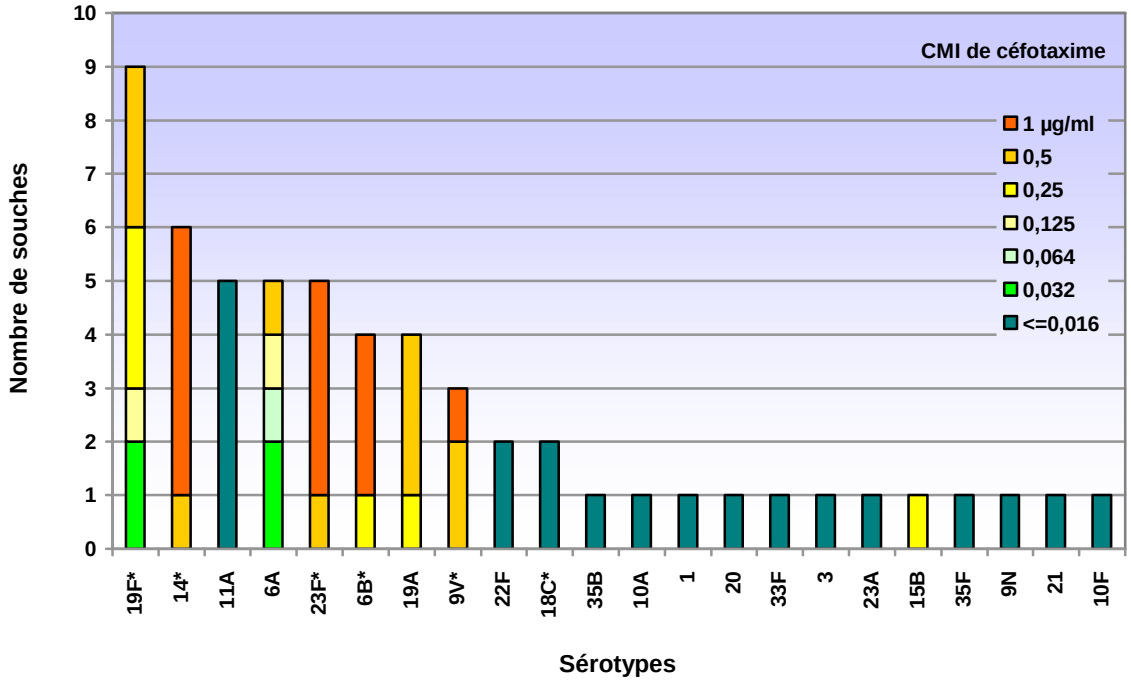


*Figure 71 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=57). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

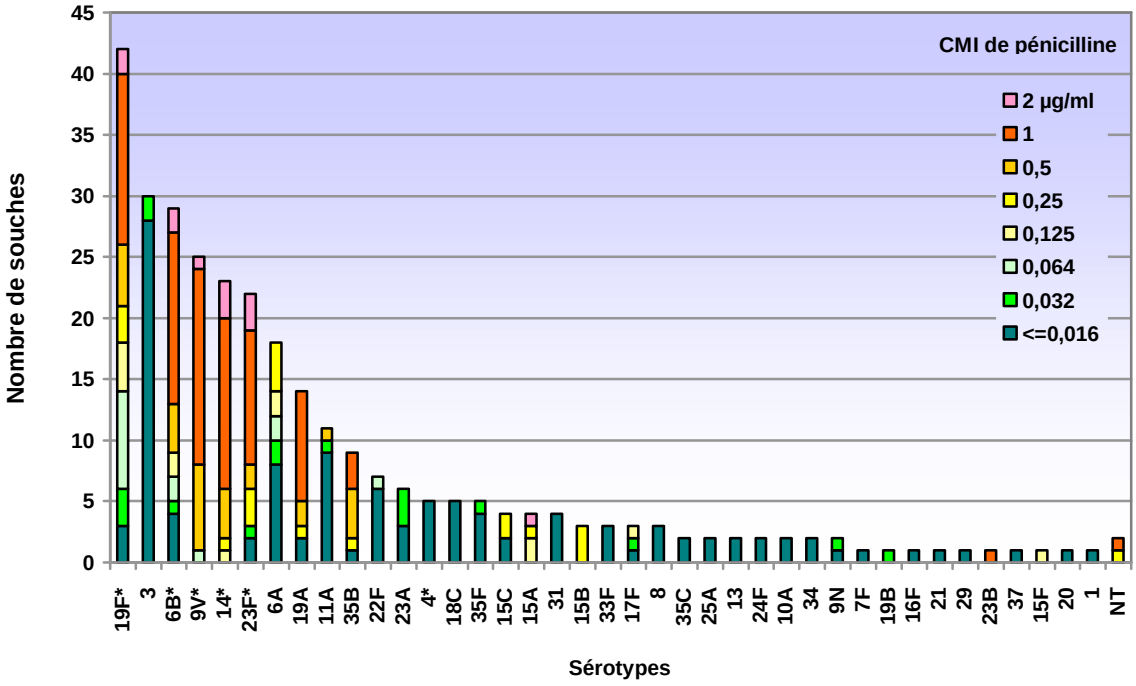


*Figure 72 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=301). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

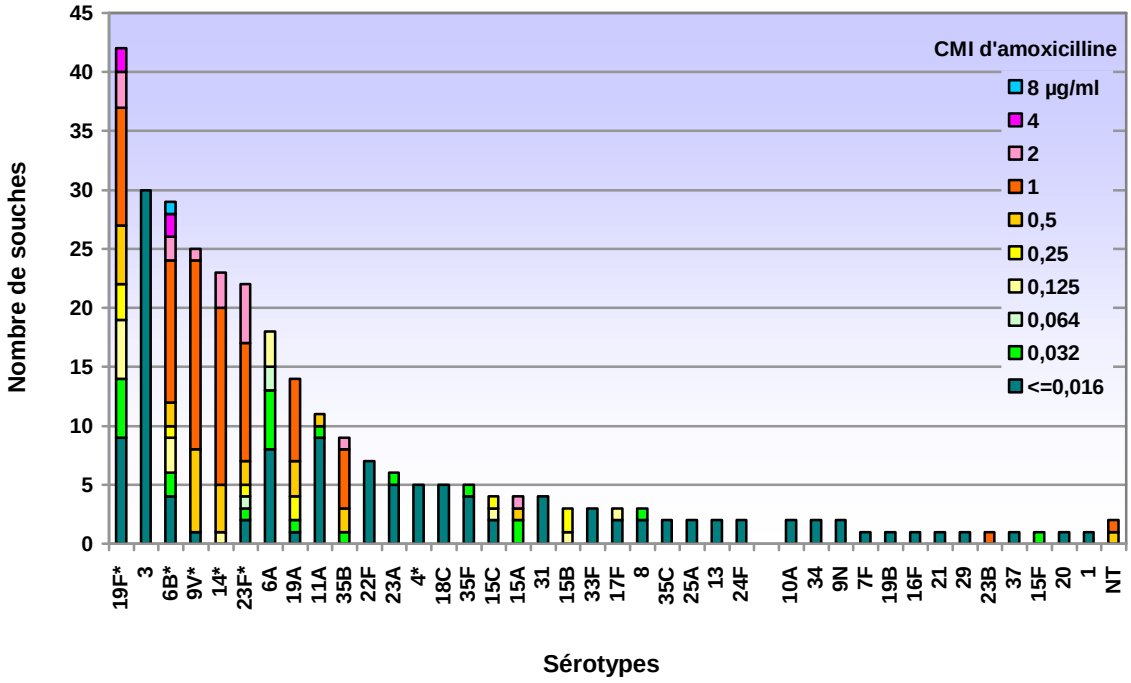


*Figure 73 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=301). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

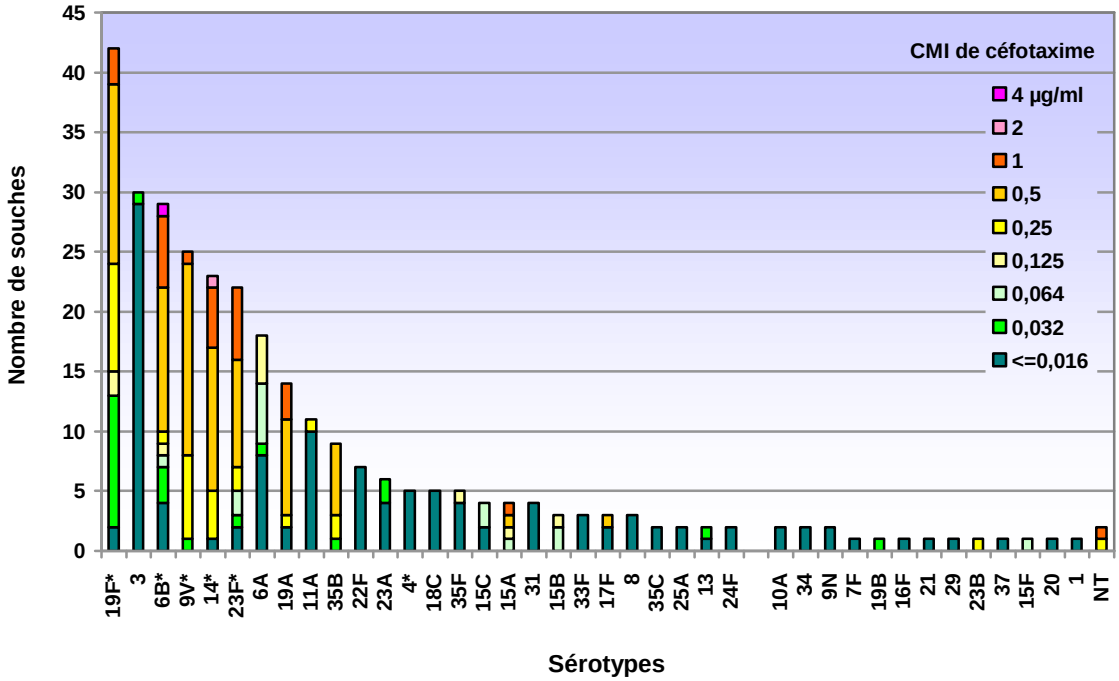


*Figure 74 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=301). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

Sérotypes des souches isolées de prélèvements respiratoires ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones.

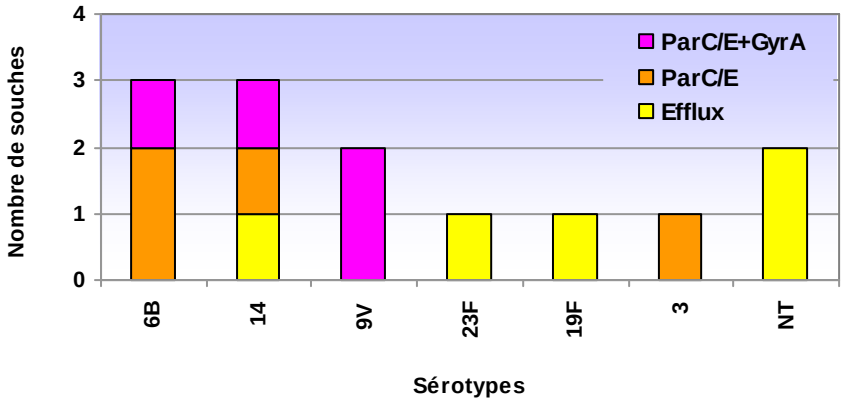


Figure 75 – Distribution des sérotypes des souches isolées de prélèvements respiratoires ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (n=13).

Parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires, 13 présentent un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones et toutes ont été isolées chez des adultes (âge moyen 64,7 ans, âge médian 66,4 ans).

Phénotype	Prélèvements respiratoires		Total n=358	Niveau de résistance
	Enfants n=57	Adultes n=301		
ParC/E	0 (-)	4	**4 (1,1%)**	Bas ou inapparent
Efflux	0 (-)	5	**5 (1,4%)**	Bas ou inapparent
ParC/E + GyrA	0 (-)	4	**4 (1,1%)**	Haut
Total	**0 (-)**	**13**	**13 (3,6%)**	**-**

Pleuro-pneumopathies

L'empyème pleural est une complication rare des pneumopathies communautaires.
L'étiologie microbienne des pleuro-pneumopathies n'est documentée que dans un cas sur deux au moyen des méthodes conventionnelles car l'isolement bactérien, qui nécessite l'obtention de plusieurs millilitres de liquide pleural, est souvent rendu difficile par l'antibiothérapie instaurée, à juste titre, devant les signes d'atteinte pulmonaire qui ont précédé. En France, le pneumocoque est responsable d'au moins 2/3 des cas, *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococccus aureus* représentant les principales autres étiologies (Le Monnier *et al.* Clin Infect Dis 2006 ;42 :1135-40).
En raison de leur apparente augmentation en France et dans différents pays, en particulier chez l'enfant, (Eastham *et al*. Thorax 2004 ; 59 :522-5 – Schultz *et al.* Pediatrics 2004 ; 113 :1735-40), le réseau des ORP a participé à la surveillance des pleuro-pneumopathies en collectant toutes les souches de *S. pneumoniae* isolées de liquide pleural en 2005. L'étude a porté sur 112 souches.

Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés sont survenus chez des adultes dans 75 cas (67%) et des enfants dans 37 cas (33%). Ce sont les enfants de plus de 2 ans, et particulièrement le groupe de 2 à 5 ans qui sont le plus concernés.

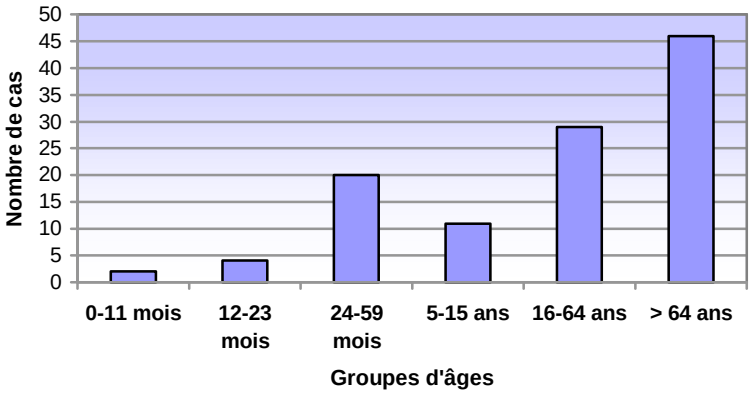


*Figure 76 – Distribution des cas de **pleuro-pneumopathies** en fonction des **groupes d'âges** (n=112).*

Répartition géographique

Les cas de pleuro-pneumopathies survenus en 2005 on surtout été enregistrés dans la région Rhône-Alpes et Nord Pas de Calais (Figure 77).

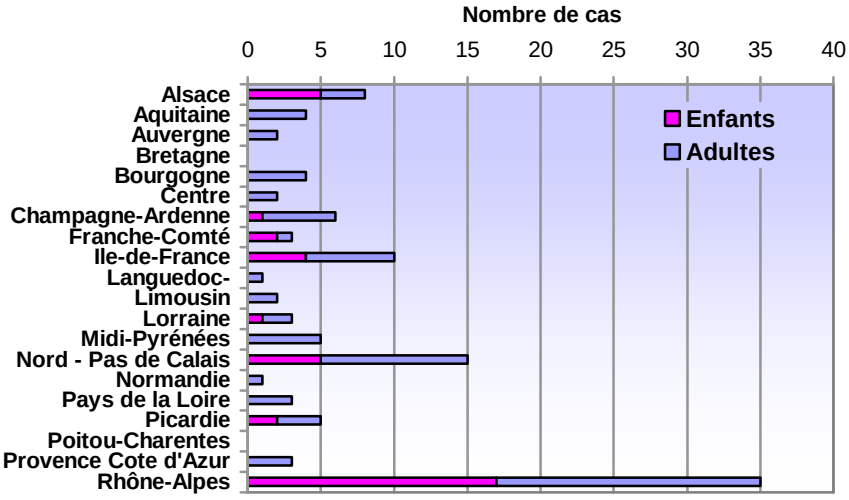


*Figure 77 – Distribution **régionale** des cas de **pleuro-pneumopathies** (n=112).*

Surveillance des sérotypes

Les pleuro-pneumopathies à sérotype 1 sont survenues après l'âge de 2 ans (Figure 78). Chez l'enfant, le sérotype 1 représente à lui seul 46% des souches isolées (14/37). Seules 4 souches sont de sérotype 19A, alors que ce sérotype apparaissait prédominant en France avec d'une part, 41% des souches de pleuro-pneumopathies entre 2001 et 2004 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, à Paris (Le Monnier *et al.* Clin Infect Dis 2006 ;42 :1135-40) et d'autre part, 27% dans une étude nationale rétrospective en 2003-2004 (Bekri *et al*., Arch. Ped. 2007 ;14 :239-43).

Sur les 22 souches de sérotype 1, 13 ont été isolées dans la région Rhône-Alpes (8 enfants, 5 adultes) et 5 dans le Nord (3 enfants, 2 adultes).

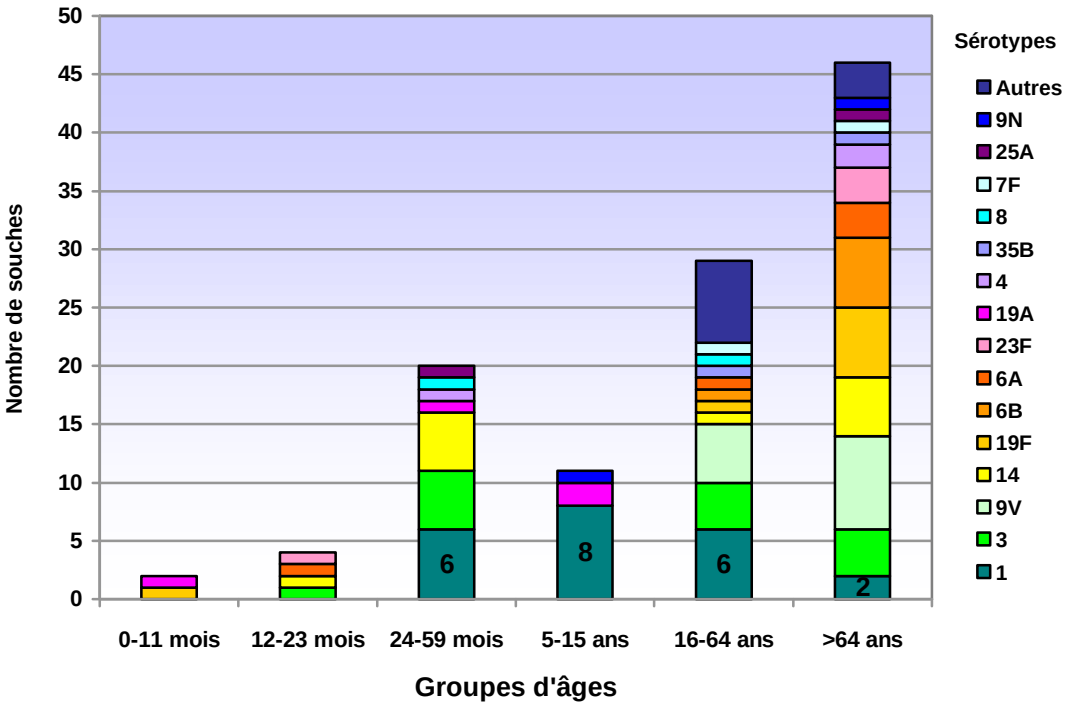


*Figure 78 – Distribution des **sérotypes** des souches isolées de liquides pleuraux par **groupes d'âges.***

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de liquides pleuraux en 2005 est indiquée sur la Figure 79. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 32% des souches (12/37) chez l'enfant, et 47% des souches (35/75) chez l'adulte.

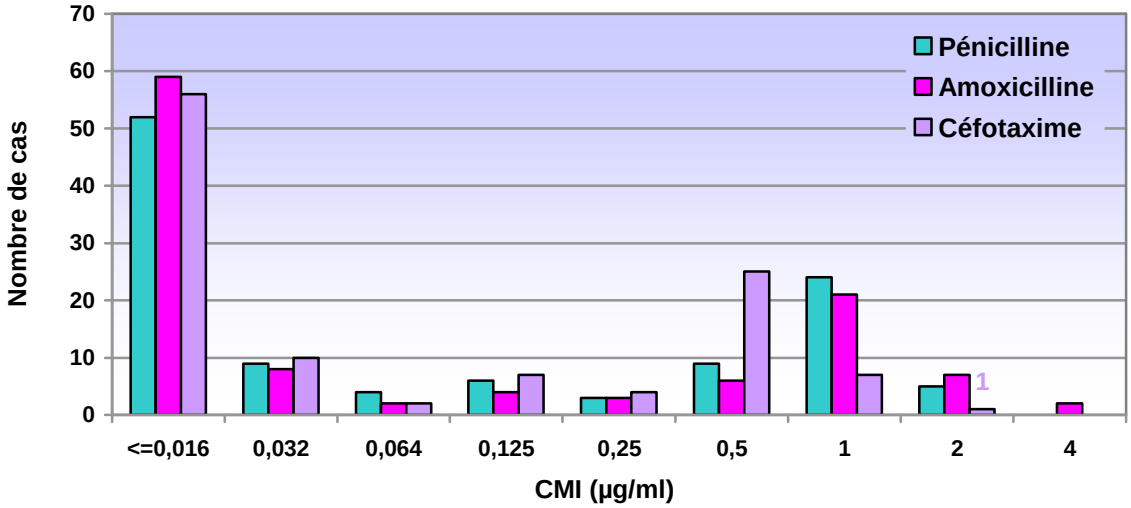


Figure 79 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=112) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de liquides pleuraux.

Les souches de sérotype 1, 3, 4, 8, 7F, 9N, 10A, 11A, 18A, et 25A qui sont sensibles à la pénicilline, sont aussi sensibles à l'ensemble des anitibiotiques.

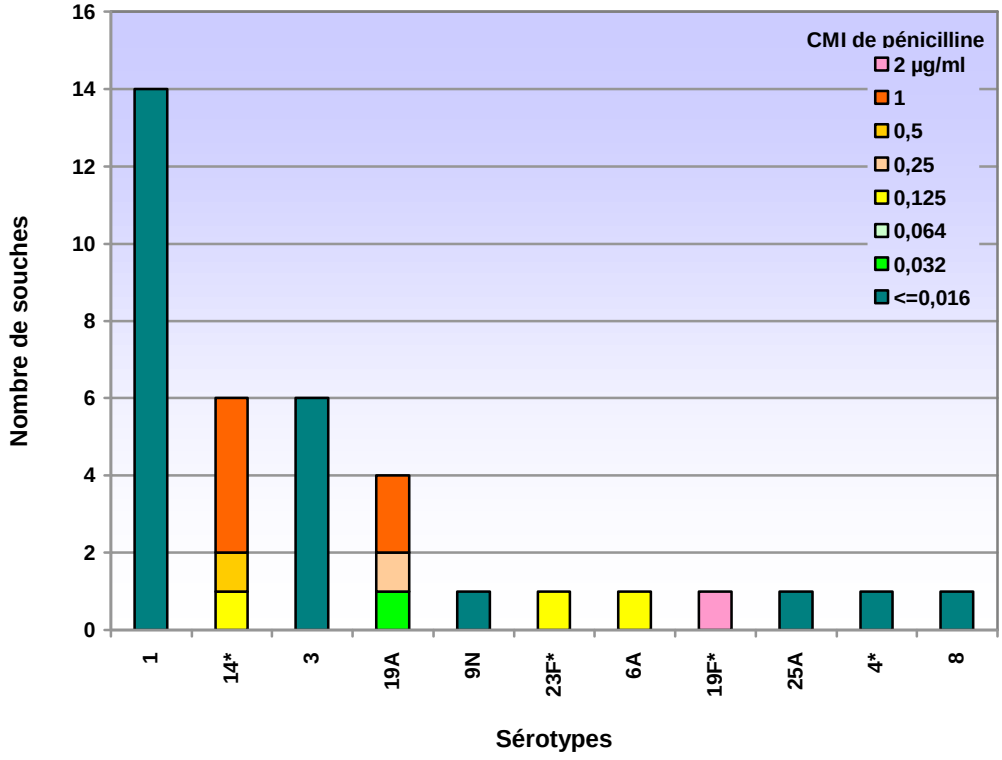


*Figure 80 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de liquides pleuraux **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=37). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

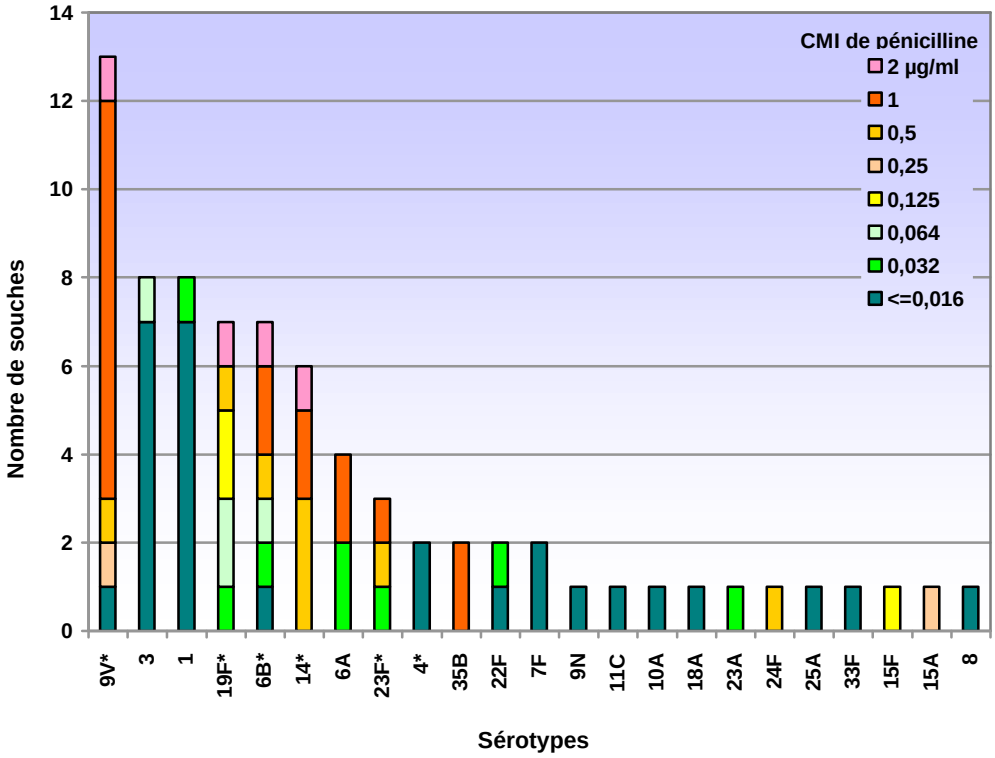


*Figure 81 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de liquides pleuraux **chez l'adulte (> 15 ans)** (n=75). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)*

Etude comparée de la résistance aux antibiotiques dans les bactériémies, les méningites, les pleuro-pneumopathies et les OMA en 2005

Les souches isolées d'OMA chez l'enfant restent celles qui sont le plus fréquemment de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. (Tableau 17). Parmi celles-ci, le pourcentage de sensibilité diminuée atteint 58,0% pour la pénicilline, 30,0% pour l'amoxicilline et 11% pour le céfotaxime. Près de 58% de ces souches sont résistantes aux macrolides, et parmi les souches sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, ce taux s'élève à 91%. Dans les infections invasives, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est comparable chez l'enfant et l'adulte, et se situe à environ 35% pour la pénicilline, 18% pour l'amoxicilline, et 6% pour le céfotaxime.

*Tableau 17 – Sensibilité aux **bêta-lactamines**, à l'**érythromycine** et aux **fluoroquinolones** des souches de pneumocoques isolées de **bactériémies**, de **méningites,** de **pleuro-pneumopathies** et d'**OMA chez l'enfant (≤15 ans)** et/ou **chez l'adulte**.*

% de souches par catégorie	Bactériémies		Méningites		OMA	Pleuropneumopathies	
	Enfant	Adulte	Enfant	Adulte	Enfant	Enfant	Adulte
Pénicilline	(n=348)	(n=458)	(n=134)	(n=296)	(n=200)	(n=37)	(n=75)
S	69,0	64,0	64,2	64,2	42,0	67,6	53,3
I	29,3	31,4	34,3	32,1	50,5	29,7	41,3
R	1,7	4,6	1,5	3,7	7,5	2,7	5,3
I+R	31,0	36,0	35,8	35,8	58,0	32,4	46,6
Amoxicilline							
S	82,8	79,7	85,8	81,8	70,0	83,8	68,0
I	16,7	18,8	13,4	17,9	27,5	13,5	30,7
R	0,6	1,5	0,7	0,3	2,5	2,7	1,3
I+R	17,3	20,3	14,1	18,2	30,0	16,2	32,0
Céfotaxime							
S	95,1	92,6	93,3	94,9	89,0	97,3	90,7
I	4,9	7,4	6,7	5,1	10,5	2,7	9,3
R	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,0
I+R	4,9	7,4	6,7	5,1	11,0	2,7	9,3
Erythromycine							
S	67,8	60,3	59,7	55,9	39,7	75,7	45,3
I	0,9	2,6	3,7	0,7	5,0	2,7	0,0
R	31,3	37,1	36,6	43,4	55,3	21,6	54,7
Fluoroquinolones							
S (sauvage)	99,4	98,2	98,5	98,7	98,5	91,9	98,7
I (ParC ou efflux)	0,6	0,9	1,5	1,3	1,5	5,4	1,3
R (ParC + GyrA)	0,0	0,9	0,0	0,0	0,0	2,7	0,0

Quelque soit l'âge et le type de prélèvement considéré, le pourcentage de souches résistantes à l'amoxicilline est faible: ~ 2%.
En ce qui concerne le céfotaxime, qui est l'antibiotique recommandé en 1ère intention dans le traitement des méningites, le pourcentage de souches sensibles est proche de 95%. En 2005 aucune souche résistante au céfotaxime n'a été retrouvée.

Le Tableau 18 permet de comparer la fréquence des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par classe d'âge.

Tableau 18 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches isolées chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.

Age		Bactériémies (n=348)			Méningites (n=134)			OMA (n=200)		
		PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX
0-11 mois	n	95			62			104		
	S	55 (58%)	75 (79%)	87 (92%)	40 (65%)	53 (86%)	56 (90%)	39 (38%)	71 (68%)	94 (90%)
	I	37 (39%)	18 (19%)	8 (8%)	20 (32%)	8 (13%)	6 (10%)	59 (57%)	31 (30%)	10 (10%)
	R	3 (3%)	2 (2%)	0	2 (3%)	1 (1%)	0	6 (5%)	2 (2%)	0
12-23 mois	n	48			16			43		
	S	28 (58%)	36 (75%)	44 (92%)	8 (50%)	12 (75%)	15 (94%)	16 (37%)	28 (65%)	38 (88%)
	I	17 (35%)	12 (25%)	4 (8%)	8 (50%)	4 (25%)	1 (6%)	22 (51%)	14 (33%)	5 (12%)
	R	3 (6%)	0	0	0	0	0	5 (12%)	1 (2%)	0
23-59 mois	n	107			21			44		
	S	72 (67%)	86 (80%)	104 (97%)	12 (57%)	16 (76%)	19 (90%)	20 (45%)	32 (73%)	37 (84%)
	I	35 (33%)	21 (20%)	3 (3%)	9 (43%)	5 (24%)	2 (10%)	20 (45%)	10 (23%)	6 (14%)
	R	0	0	0	0	0	0	4 (10%)	2 (5%)	1 (2%)
5-15 ans	n	98			35			9		
	S	85 (87%)	91 (93%)	96 (98%)	26 (74%)	34 (97%)	35 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)
	I	13 (14%)	7 (7%)	2 (2%)	9 (26%)	1 (3%)	0	0	0	0
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Etude comparée dans le temps (2001 – 2005) de la résistance à différents antibiotiques

Pour la 1ère fois depuis 1984 (Figure 82), nous assistons à une diminution de la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Cette évolution concerne aussi l'amoxicilline et le céfotaxime, et est particulièrement nette chez l'enfant, comme le montrent la Figure 83 et la Figure 84. Par comparaison, la résistance à l'érythromycine sur la même période 2001-2005 semble aussi en diminution. Deux mesures pouvant jouer un rôle dans cette évolution sont intervenues : le plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques fin 2001, et la mise à disposition du Prevenar® depuis 2003.

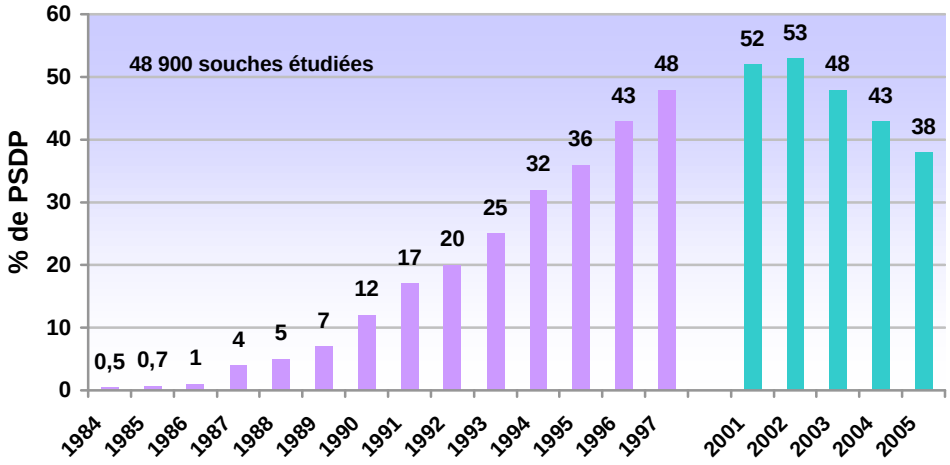


Figure 82 - S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2005 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann)

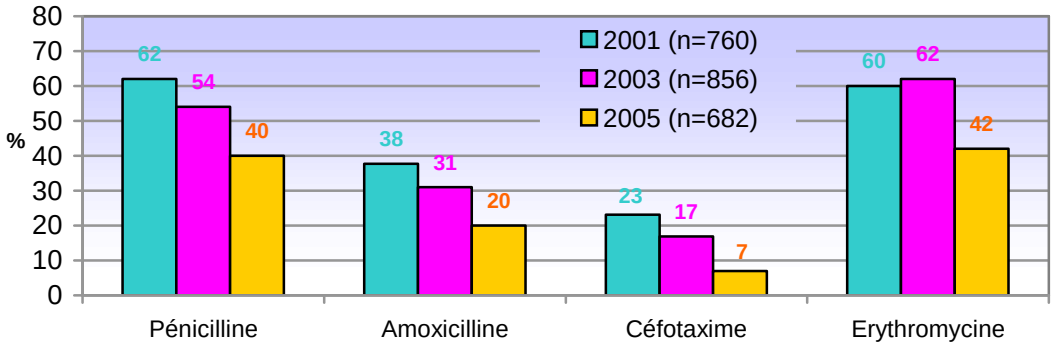


Figure 83 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'enfant de 2001 à 2005.

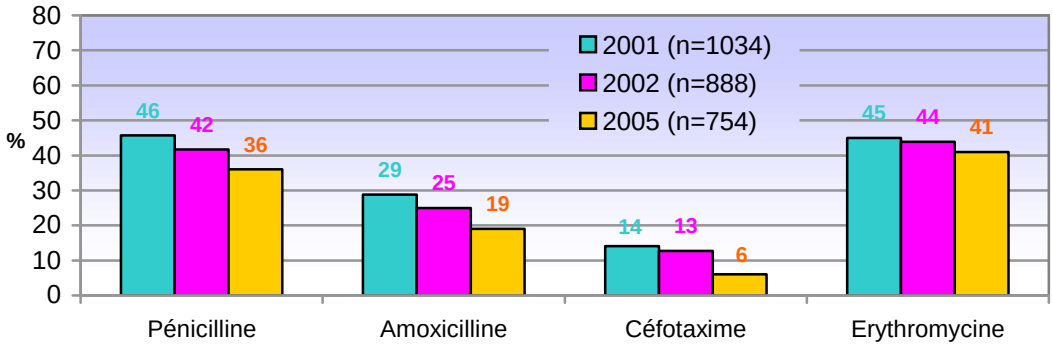


Figure 84 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'adulte de 2001 à 2005.

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.
En 2005, les données ont été fournies de **façon individualisée** pour chaque souche.
La diminution de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline observée en France, a été également observée en Espagne, au Portugal et en Italie. Dans le même temps, une augmentation du nombre de ces souches a été rapportée en Belgique.

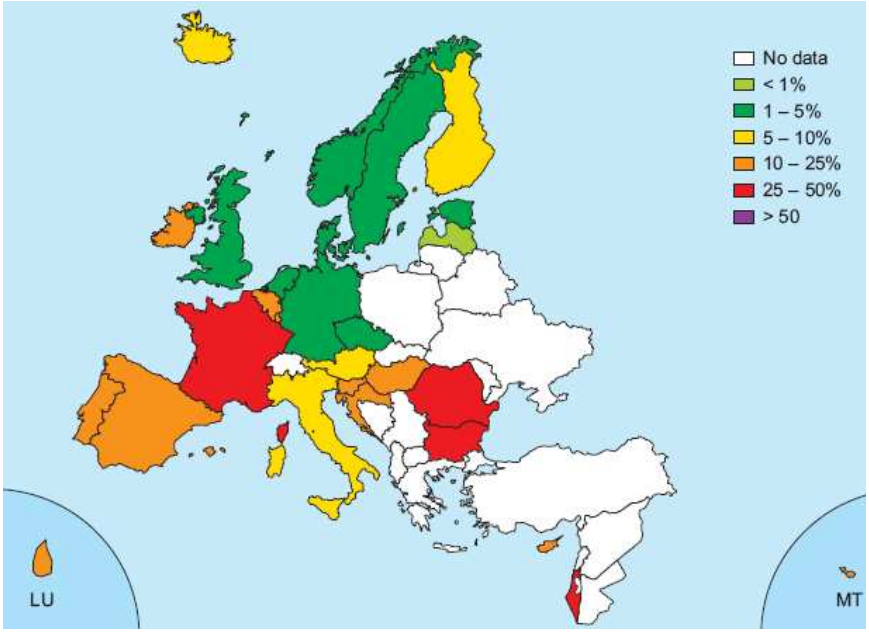


Figure 85 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS Annual report 2005, http://www.earss.rivm.nl.).

Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques

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

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

Au cours de l'année 2005, le CNRP a étudié 5 souches isolées de cas groupés d'infections communautaires invasives à pneumocoque :

Février – Mars 2005 : Infections invasives à souches de pneumocoque « muqueuses » : trois méningites, une pneumonie avec bactériémie et une appendicite. Il s'agissait d'infections communautaires survenues chez des patients qui n'avaient pas de lien entre eux. Sur les 5 souches étudiées, trois souches responsables de 2 des méningites et de la pneumonie étaient reliées, avec même antibiotype, de sérotype 3 et de séquence-type (MLST) 180. Les deux autres souches (un des cas de méningite et le cas d'appendicite) étaient différentes.

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

Etude épidémiologique des méningites survenues

- au Burkina Faso (Parent du Chatelet I. *et al*. Clin Infect Dis. 2005; 40(1):17-25),
- au Niger Pascal Boisier (Niamey) : 54 souches de méningites étudiées en 2005 (sensibilité aux antibiotiques, sérotypage et typage moléculaire par MLST).

Alerte

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

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

Conseil

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

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

L'essentiel de l'épidémiologie en 2005

*Tableau 19 – Résumé de la surveillance de la **résistance aux antibiotiques** de S. pneumoniae en 2005*

% I+R	Bactériémies (n=806)		Méningites (n=430)		OMA
	Enfant (≤15 ans) (n=348)	Adulte (n=458)	Enfant (≤15 ans) (n=134)	Adulte (n=296)	Enfant (≤15 ans) (n=200)
Pénicilline	31	36	36	36	58
Amoxicilline	17	20	14	18	30
Céfotaxime	5	7	7	5	11
Vancomycine	0	0	0	0	0
Rifampicine	0	0	0	0	0,5
Erythromycine	32	40	40	44	55
Cotrimoxazole	20	19	18	16	24
Fluoroquinolones*	0,6	0,9	1,5	1,3	1,5

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

*Tableau 20 – Fréquence (%) des **sérotypes prédominants (≥ 5%) chez l'adulte et chez l'enfant** en 2005.*

Sérotype	Bactériémies (n=806)		Méningites (n=430)		OMA	Total (n=1436)
	Enfant (≤15 ans) (n=348)	Adulte (n=458)	Enfant (≤15 ans) (n=134)	Adulte (n=296)	Enfant (≤15 ans) (n=200)	
14*	9,4	15,2	6,1	8,5	11,0	**11,0**
19A**	10,5	7,0	11,5	4,1	22,5	**9,8**
1**	23,9	5,9	3,8	2,0	2,5	**8,8**
19F*	6,6	4,6	11,5	9,5	16,5	**8,4**
3**	4,0	9,3	3,8	11,9	8,0	**7,9**
18C*	10,8	2,8	7,6	4,1	1,5	**5,3**
23F*	4,6	4,6	9,2	3,1	8,0	**5,2**
7F**	5,7	7,0	6,9	3,1	0,0	**4,9**

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

Tableau 21 –Fréquence (%) des sérotypes des ***souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2005.***

Sérotype	Bactériémies (n=273)		Méningites (n=154)		OMA	Total (n=543)
	Enfant (≤15 ans) (n=108)	Adulte (n=165)	Enfant (≤15 ans) (n=48)	Adulte (n=106)	Enfant (≤15 ans) (n=116)	
14*	28,4	40,0	12,8	21,7	19,0	**27,3**
19A**	28,4	15,8	25,5	7,5	37,1	**22,1**
19F*	14,7	7,9	21,3	18,9	16,4	**14,4**
23F*	11,9	9,7	14,9	8,5	11,2	**10,7**
9V*	9,2	13,3	4,3	14,2	2,6	**9,6**
6B*	1,8	1,8	4,3	8,5	3,4	**3,7**
6A	0,9	3,0	4,3	6,6	1,7	**3,1**
24F	1,8	3,0	6,4	0,9	1,7	**2,4**
23B	0,9	0,6	2,1	4,7	0,0	**1,5**
15A	0,0	2,4	0,0	1,9	1,7	**1,5**
35B	0,0	1,2	0,0	2,8	0,9	**1,1**
15C	0,9	0,0	2,1	1,9	0,9	**0,9**
15B**	0,9	0,6	2,1	0,9	0,9	**0,9**
23A	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	**0,2**
35F	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	**0,2**
11A**	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	**0,2**
15F	0,0	0,0	0,0	0,9	0,0	**0,2**
NT	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	**0,2**

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

Tableau 22 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de S. pneumoniae isolées ***chez l'enfant (≤ 15ans)***

	Antibiotique	CMI_{50}	CMI_{90}	CMI_{MOD1}	CMI_{MOD2}	CMI_{MAX}
		µg/ml				
Méningites (n=134)	Pénicilline	0,016	1	0,016	0,5	2
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
Bactériémies (n=348)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	1
OMA (n=200)	Pénicilline	0,25	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,25	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,25	1	0,016	0,5	4
Total (n=682)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	4

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

Tableau 23 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de S. pneumoniae isolées ***chez l'adulte.***

	Antibiotique	CMI_{50}	CMI_{90}	CMI_{MOD1}	CMI_{MOD2}	CMI_{MAX}
		µg/ml				
Méningites (n=296)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	1
Bactériémies (n=458)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
Total (n=754)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,064	0,5	0,016	0,5	2

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

Tableau 24 – Evolution de la couverture sérotypique (%) du vaccin conjugué 7-valent (PnC-7v), 10-valent (PnC-10v), 13-valent (PnC-13v) et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives entre 2001 et 2005.

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

*Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :
PnC-7v : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PnC-10v : **4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F** + 1, 5, 7F
PnC-13v : **4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F** + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

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

Perspectives

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

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

Pour les années 2007 et 2008 nous avons prévu de maintenir la surveillance épidémiologique vis-à-vis des infections sévères : méningites, pneumonies bactériémiques de l'adulte hospitalisé, bactériémies et OMA de l'enfant. Ce suivi permettra de comparer les données de chaque année et de dégager les tendances tant en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques, que l'évolution des sérotypes. En particulier, il sera intéressant de voir si la diminution de la résistance aux bêta-lactamines observée depuis trois années consécutives se poursuit. Cette surveillance nous permettra aussi de déceler l'émergence éventuelle de sérotypes de remplacement sous la pression immunitaire induite par le vaccin. Les sérotypes candidats au remplacement des sérotypes vaccinaux pourraient être certains des sérotypes non vaccinaux qui sont de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et/ou résistants aux macrolides ou aux fluoroquinolones. L'hypothèse est que certains clones de sérotypes vaccinaux, pour échapper à la pression immunitaire, puissent échanger leur capsule (« switch capsulaire »). Pour vérifier cette hypothèse, l'analyse de profils génétiques obtenus par MLST pour des souches de sérotypes rares et de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est actuellement en cours.
Nous continuerons aussi l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué par l'étude des souches isolées de **portage rhino-pharyngé** chez des enfants de 6 à 24 mois vaccinés par Prevenar®, qui reflètent le réservoir naturel de pneumocoques en circulation dans la population.

De mai 2002 à décembre 2005, le CNRP a participé 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 dont les résultats sont en cours d'analyse, précisera, la fréquence de la colonisation du rhino-pharynx par les pneumocoques comparativement chez les enfants et leur mère, et l'importance des échanges de pneumocoques entre adultes et enfants.

Pour compléter cette surveillance, comme en 2005, nous poursuivrons l'étude d'un échantillon de souches responsables d'infections respiratoires, puisque c'est parmi ces souches que l'on s'attend à voir émerger la résistance aux fluoroquinolones. Nous continuerons aussi la surveillance des souches responsables de pleuro-pneumopathies initiée en 2005.

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 continue de participer à l'étude prospective des méningites pédiatriques (Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique - ACTIV). Ces travaux, qui permettent d'estimer la mortalité et les séquelles attribuables à cette pathologie (Bingen *et al.*, Clin Infect Dis 2005;41(7):1059-63), contribuent également à l'évaluation de l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent Prevenar®.

Les infections pneumococciques étant principalement communautaires, une surveillance à partir d'un réseau de laboratoires de ville pourrait être envisagée. 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 (pédiatres, ORL et généralistes) répartis sur l'ensemble du territoire, ou encore par des réseaux de laboratoires de ville entraînés à cet exercice, comme ceux fédérés au sein de l'ONERBA.

Enfin, la couverture du réseau des ORP a été augmentée par la création d'un nouvel ORP «Paris - Ile de France Ouest ». Celui-ci est coordonné par le Dr Josette RAYMOND (Laboratoire de Bactériologie du Pr Claire POYART, groupe hospitalier Cochin St Vincent de Paul, Paris). Il est opérationnel depuis le 1er janvier 2007. Les laboratoires de Microbiologie partenaires de ce nouvel ORP sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Hôpital	Ville
C.H.U. Xavier Bichat	Paris
G.H. Cochin-St Vincent de Paul	Paris
C.H.U. Hôtel-Dieu	Paris
C.H.U. Lariboisière	Paris
Hôpital Necker-Enfants-Malades	Paris
C.H.U. Trousseau	Paris
G.H. Pitié-Salpêtrière	Paris
Hôpital Européen G. Pompidou	Paris
C.H.U. Robert Debré	Paris
C.H.U. St Louis	Paris
C.H.U. St Antoine	Paris
C.H.U. Tenon	Paris
C.H. François Quesnay	Mantes La Jolie
C.H.I.C. Meulan-Les Mureaux	Meulan
C.H. Poissy-St Germain en Laye	Poissy-St Germain en Laye
C.H.	Rambouillet
C.H.U. Beaujon	Clichy
Hôpital Ambroise Paré	Boulogne
Hôpital Antoine Béclère	Clamart
C.H. Louis Mourier	Colombes
C.H. Victor Dupouy	Argenteuil
C.H.I des Portes de l'Oise	Beaumont sur Oise
C.H.	Gonesse
C.H. René Dubos	Pontoise

Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP

Publications nationales

1. Varon E. Infections graves à pneumocoques : facteurs de pathogénicité. Arch Pediatr, 2001 ; 8 (S4) : 752-6.
2. Varon E, Gutmann L. Résistances de *Streptococcus pneumoniae* et du groupe viridans aux fluoroquinolones. Med Mal Infect, 2001 ; 31(5).
3. Varon E., Gutmann L. Epidémiologie des infections à pneumocoque; épidémiologie des résistances. Med Ther Ped, 2002 ; 5(2) : 20-5.
4. Chardon H., Varon E., Bensaïd T., Bellon O., Lagier E., Gutmann L. Epidémiologie de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques. Med Mal Infect, 2002 ; 32S1 :21-31.
5. Varon E., Gutmann L. Résistance aux antibiotiques : le modèle β-lactamine est-il transposable aux fluoroquinolones ? Med Mal Infect, 2002 ; 32S1 :45-49.
6. Varon E. Suivi des sérotypes des souches de pneumocoque isolées chez le sujet asplénique. Presse Med, 2003 ; 32(Suppl. 28) : 3S24-6.
7. Varon E., Chardon H. Pneumocoques et fluoroquinolones : tests *in vitro* et conséquences. 3ème actualité en thérapeutique anti-infectieuse. In B. Rouveix, J.M. Decazes. EDK, Paris 2003 : 155-60.
8. Varon E., Gutmann L. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques. Med Hyg, 2004 ; 62 : 623-6.
9. Trystram D., Varon E., Péan Y., Grundmann H., Gutmann L., Jarlier V., Aubry-Damon H. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France. BEH, 2004 ; 32-33 : 142-164.
10. Varon E. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques du pneumocoque chez l'enfant. Réalités pédiatriques, 2005 ;99 : 6-14.
11. Varon E. Quinolones et bactéries à Gram positif. *In* E. Bingen, R. Leclercq, P. Courvalin : Antibiogramme, Ed. ESKA, Paris, 2006: 247-62.
12. Varon E, Houssaye S. Resistance of infectious agents involved in low respiratory tract infections in France. Med Mal Infect. 2006 Nov-Dec;36(11-12):555-69.

Publications internationales

1. Varon E., Gutmann L. Mechanisms and spread of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Res Microbiol, 2000 ; 151 : 471-473
2. Varon E., Levy C., De La Rocque F., Boucherat M., Deforche D., Podglajen I., Navel M., Cohen R. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infections. Clin Infect Dis, 2000 ; 31 : 477-481.
3. Guerin F., Varon E., Buu Hoi A., Gutmann L., Podglajen I. Fluoroquinolone resistance associated with target mutations and active efflux in oropharyngeal colonizing isolates of viridans group streptococci. Antimicrob Agents Chemother, 2000 ; 44 : 2197-2200.

4. Janoir C., Varon E., Kitzis M. D., Gutmann L. New mutation in ParE in a pneumococcal *in vitro* mutant resistant to fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45: 952-955.

5. Varon E. The contribution of *in vitro* bacteriologic experiments. Clin Microbiol Infect, 2001; 7 suppl 5: 11-12.

6. Houssaye S., Gutmann L., Varon E. Topoisomerase mutations associated with *in vitro* selection of resistance to moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother, 2002; 46: 2712-5.

7. Grohs P., Houssaye S., Aubert A., Gutmann L., Varon E. *In vitro* activities of garenoxacin (BMS-284756) against *Streptococcus pneumoniae*, viridans group streptococci, and *Enterococcus faecalis* compared to those of six other quinolones. Antimicrob Agents Chemother, 2003; 47: 3542-7.

8. Sifaoui F., Lamour V., Varon E., Gutmann L. ATP-bound conformation of topoisomerase IV: a possible target for quinolones in *Streptococcus pneumoniae*. J Bacteriol, 2003; 185: 6137-46.

9. Parent du Chatelet I, Traore Y, Gessner BD, Antignac A, Naccro B, Njanpop-Lafourcade BM, Ouedraogo MS, Tiendrebeogo SR, Varon E, Taha MK. Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. Clin Infect Dis. 2005 ;40:17-25.

10. Guillemot D, Varon E, Bernede C, Weber P, Henriet L, Simon S, Laurent C, Lecoeur H, Carbon C. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis. 2005;41:930-8.

11. Bingen E, Levy C, de la Rocque F, Boucherat M, Varon E, Alonso JM, Dabernat H, Reinert P, Aujard Y, Cohen R and the Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial meningitis in children: a French prospective study. Clin Infect Dis. 2005 ;41:1059-63.

12. Koeck JL, Njanpop-Lafourcade BM, Cade S, Varon E, Sangare L, Valjevac S, Vergnaud G, Pourcel C. Evaluation and selection of tandem repeat loci for *Streptococcus pneumoniae* MLVA strain typing. BMC Microbiol. 2005 ;5:66.

13. Cauchemez S, Temime L, Valleron AJ, Varon E, Thomas G, Guillemot D, Boelle PY. *S. pneumoniae* transmission according to inclusion in conjugate vaccines: Bayesian analysis of a longitudinal follow-up in schools. BMC Infect Dis. 2006 Jan 30;6(1):14

14. Varon E, Houssaye S, Grondin S, Gutmann L; Groupe des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Nonmolecular test for detection of low-level resistance to fluoroquinolones in Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):572-9.

15. Le Monnier A, Carbonnelle E, Zahar JR, Le Bourgeois M, Abachin E, Quesne G, Varon E, Descamps P, De Blic J, Scheinmann P, Berche P, Ferroni A. Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. Clin Infect Dis. 2006 Apr 15;42(8):1135-40.

16. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E., Le Tulzo Y, Girault C, Mohammedi I, Renard B, Mourvillier B, Bruneel F, Ricard JD, Timsit JF. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. Crit Care Med. 2006 Nov;34(11):2758-65.

17. Cohen R, Levy C, de La Rocque F, Gelbert N, Wollner A, Fritzell B, Bonnet E, Tetelboum R, Varon E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2006 Nov;25(11):1001-7.

Communications nationales

1. Varon E. 3èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Session « Résistance aux antibiotiques en ville et à l'hôpital : la surveillance en réseau au service de la prescription. » Bactéries multi-résistantes aux antibiotiques : Quels indicateurs pour quelles décisions ? Grenoble, 2002.

2. Varon E., Drugeon H., Gutmann L. et le Groupe d'Etude Multicentrique. Détection de souches de *Streptococcus pneumoniae* de bas niveau de résistance aux fluoroquinolones en France en 2000-2001. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 170/C14.

3. Varon E., Levy C., Ovetchkine P., Bingen E., de La Rocque F., Boucherat M., Langue J., Cottard M., Tetelboum R., Cohen R. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France : first year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (7-VPnC) launch. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 169/C14.

4. Cambau E., Varon E., Lebourgeois F., Sahraoui L., Paute J., Gouot A., Rothan–Tondeur, V. Jarlier, J.Y. Beinis. Epidémie de pneumonies à pneumocoque dans un service de moyen et long séjour gériatrique. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 197/C18.

5. Haristoy X., Varon E., Bour J., Camberlein V., Charras M., Collot E., Deville E., Duchaine B., Dumur P., Emerique P. et al. Phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en Lorraine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 244/P2.

6. Aujard Y., de La Rocque F., Levy C., Bingen E., Floret D., Boucherat M., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Reinert P., Cohen R and National Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. First year of prospective surveillance network of childhood bacterial meningitis in France. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 72/C12.

7. Laurans G., Albertini M.T., Biendo M., Bouquigny M., Brocard A., Canarelli B., Daoudi F., Darchis J.P., Demange M., Duminy M., Lureau P., Heurté J., Lemaître P., Rousseau F., Sueur A., Thellier J.P., Thomas D., Varon E., Eb F. Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* de l'adulte et de l'enfant dans l'Observatoire Picardie entre 1995 et 2001. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 91/P1.

8. Varon E. 4èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Pneumocoques et fluoroquinolones. Lille, 2003.

9. Varon E., Drugeon H., Marchal E., Gutmann L. et le Groupe d'Etude Multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en France en 2002. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 16/3C

10. R. Cohen, F. de la Rocque, C. Levy, B. Fritzell, M. Cottard, R. Tetelboum, P. Reinert, M. Boucherat, E. Varon. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France : second year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine launch. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 179/36C.

11. Aujard Y., Levy C., de la Rocque F., Bingen E., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Cohen R., Pediatricians and Microbiologists Working group on bacterial meningitis. Pediatric bacterial meningitis in France : a two-year multicenter prospective survey. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 182/36C.

12. Nourry L., Goupil F., Philippo M., Marmonier A., Coignard B., Varon E., Piron Y., Girard S., Rivereau P., Lebas F.X. Epidémie nosocomiale à pneumocoque 23F résistant à la lévofloxacine. 8ème congrès de Pneumologie de Langue Française, Nice, 2004.

13. Cohen R., Levy C., de la Rocque F., Fritzell B., Cottard M., Tetelboum R.,Reinert P., Boucherat M., Varon E. French national survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among infants and toddlers suffering from acute otitis media in the third year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 86/19.

14. Aujard Y., de la Rocque F., Levy C., Bingen E., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Boucherat M., Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. Primitive bacterial meningitis in the newborn. A prospective study. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 202/46.

15. Bingen E., Levy C., de la Rocque F., Aujard Y., Varon E., Boucherat M., Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. Three-year multicenter pediatric surveillance of pneumococcal meningitis in France. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 203/46.

16. Vergnaud M., Cattier B., Bourdon S., Brun M., Chanal C., Chardon H., Chomarat M., Croisé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Gravet A., Grignon B., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ploy M.C.,Roussel –Delvallez. M, Thoreux P., Varon E., Vernet-Garnier V., Weber M., InVS. Antibiotic resistance and serogroup analysis of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolated in adults in France in 2001 and 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 303/68.

17. Demachy MC., Faibis F., Varon E. and the group of microbiologists of ORP Ile-de-France Est. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the Ile-de-France area in France between 2001 and 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 374/80.

18. Roussel–Delvallez. M, Vernet-Garnier V., Bourdon S., Brun M., Cattier B., Chanal C., Chardon H., Chomarat M., Croisé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Fosse T., Gravet A., Grignon B., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ploy M.C., Prere MF., Thoreux P., Vergnaud M., Weber M., Varon E., Gutmann L. Coignard B. Evolution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in 2003 from french children. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 376/80.

19. Croizé J., Recule C., Champelovier D., Bland S., Clergeau P., Delmas P., Fasquelle D., Gauduchon V., Giraud M., Mandjee A., Marthelet P., Sartre J., Tous J., Thoreux J., Varon E., Verger-Hirtz P., Vray I. Evolution of the antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in French Arc Alpin – Val de Rhône region in 2001 and 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 380/81.

20. Varon E., Drugeon H., Grondin S., Gutmann L., the Multicenter Group. In vitro activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and detection of fluoroquinolone-reduced susceptibility strains in France during 2003: third year of survey. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 382-/81.

21. Varon E., Péan Y., Gauzit R., Robert J., Lalaude O. In vitro susceptibility of Ertapenem (Invanz®) on community-acquired Gram positive cocci isolated from respiratory, abdominal and peritoneal specimen collected in 46 clinical bacteriology laboratories in France during 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 418/81.

22. Varon E., Drugeon H., Marchal E., Gutmann L., et le groupe d'étude multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en 2004 en France : 4ème année de surveillance. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2005. Abstract 349/63P.

23. Varon E., Drugeon H., Grondin S., Gutmann L., et le groupe d'étude multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine sur *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en 2005 en France : 5ème année de surveillance. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 400/67.

24. Bingen E., Levy C., Varon E., de la Rocque F., Lecuyer A., Aujard Y., Cohen R, et le groupe des pédiatres et microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Méningites à

pneumocoque : impact du vaccine heptavalent conjugué en pédiatrie en 2005 - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 198/47.

25. Cohen R., Levy C., Bonnet E., Koskas M., Migault P., Fritzell B., Lecuyer A., Simon S., Varon E. Portage rhino-pharyngé chez des enfants ayant une otite moyenne aiguë : 2537 prélèvements en 4 ans. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 271/52.

26. Roussel-Delvallez M., Chardon H., Baraduc R., Bourdon S., Brun M., Chabanon G., Croizé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Fosse T., Gravet A., Grignon B., Hadou T., Lanotte P., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ros A., Thoreux P.H., Vergnaud M., Vernet-Garnier V., Gutmann L., Varon E., Lepoutre A., Ploy M.C. Diminution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en France en 2005 : résultats des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 386/67.

27. Demachy M.C., Faibis F., Varon E., le groupe des microbiogistes de l'ORP Ile de France-Est. Evolution de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en Ile-de-France entre 2001 et 2005. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 389/67.

28. Croizé J., Recule C., Champelovier D., Bland S., Clergeau P., Delmas P., Fasquelle D., Gauduchon V., Giraud M., Mandjee A., Marthelet P., Sartre J., Tous J., Verger-Hirtz P., Vray I., Thoreux P.H., Varon E. Diminution de la résistance aux bêta-lactamines de *Streptococcus pneumoniae* observée depuis trois années (2001-2003-2005) dans la majorité des 13 centres de l'Observatoire Régional du Pneumocoque Arc Alpin-Val de Rhône. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 391/67.

29. Laurans G., Hamdad F., Albertini M.T., Biendo M., Bouquigny M., Brocard A., Canarelli B., Darchis J.P., Demange M., Duminy M., Lureau P., Heurté J., Lemaître P., Rousseau F., Sueur A., Thellier J.P., Thomas D., Varon E., Eb F. Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* de l'adulte et de l'enfant et des pus d'otite (enfant) : dix ans d'Observatoire du Pneumocoque en Picardie. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 399/67.

30. Hamdad F., Canarelli B., Rousseau F., Thomas D., Biendo M., Eb F., Varon E., Laurans G. Les méningites à pneumocoque au CHU d'Amiens de 1990 à 2005. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 424/71.

Communications internationales

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

2. Varon E., Houssaye S., Gutmann L. Topoisomerase mutations associated with *in vitro* selection of resistance to moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. 12th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, 2002. Abstract O-315.

3. Houssaye S., Gutmann L., Varon E. Activity of BMS284-756 against *Streptococcus pneumoniae* and viridans group streptococci. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002. Abstract E-63.

4. Varon E., Levy C., Ovetchkine P., Bingen E., de La Rocque F., Boucherat M., Langue J., Cottard M., Tetelboum R., Cohen R. Survey of nasopharyngeal (NP) carriage of *Streptococcus pneumoniae* (Sp) among young children with acute otitis media (AOM) in France: first year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (7-VPnC) launch. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002. Abstract G-838.

5. Aujard Y., de La Rocque F., Levy C., Bingen E., Boucherat M., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Reinert P., Cohen R. First year of prospective surveillance network of childhood bacterial meningitis in France. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002. Abstract G-1462.

6. Varon E., Drugeon H.B., Grondin S., Gutmann L. and the Multicenter Group. *In vitro* activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and detection of fluoroquinolone-reduced susceptibility strains in France during 2002. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract C2-108.

7. Bryskier A.J., Drugeon H.B., Juvin M., Varon E., Couturier C. Bacteriostatic and bactericidal activity of Wck1152a (a new fluoroquinolone) against fluoroquinolone resistant *Streptococcus pneumoniae*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract F-441.

8. Cohen R, de La Rocque F., Levy C., Fritzell B., Cottard M., Tetelboum R., Reinert P., Boucherat M., Varon E. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France: second year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine launch. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract G-892.

9. Aujard Y., Levy C., de La Rocque F., Bingen E., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. Pediatric bacterial meningitis in France : a two-year multicenter prospective survey. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract G-1559.

10. Varon E., Bourdon S., Brun M., Cattier B., Chanal C., Chardon H., Chomarat M., Croisé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Fosse T., Grignon B., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ploy M.C.,Roussel –Delvallez. M, Thoreux P., Trevoux A., Vergnaud M., Vernet-Garnier V., Weber M., InVS and Gutmann L. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* (Spn) Isolated from Meningitis during 2001-2002 in France. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, 2004. Abstract C2-8336.

11. Cohen R., Levy C., de La Rocque F., Bonnet E., Fritzell B., Tetelboum R., Boucherat M., Varon E. Comparison of *S. pneumoniae* (sp) carriage and penicillin resistance between vaccinated and non-vaccinated young children with acute otitis media (AOM). 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Alice Springs, 2006.

12. Cohen R., Levy C., de La Rocque F., Bonnet E., Fritzell B., Tetelboum R., Boucherat M., Varon E. Does 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) influence *Staphylococcus aureus* (SA) nasopharyngeal (NP) carriage in 6- to 24-month-old children with acute otitis media (AOM)? 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Alice Springs, 2006.

13. Varon E, Groupe des ORP, InVS, Gutmann L. Decreasing rate of drug resistant invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* between 2001 and 2004 in France. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006. Abstract C2-0426.

14. Cohen R., Levy C., DE LA Rocque F., Bonnet E., Fritzell B., Tetelboum R., Boucherat M., Simon S., Varon E. Does booster dose of 7-valent pneumococcal conjugated vaccine influence *Staphylococcus aureus* and *S. pneumoniae* nasopharyngeal carriage in young children with acute otitis media? 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006. Abstract G-614.

Conférences sur invitation

1. Varon E. Maurice Rapin Colloquium, « How to evaluate and predict the ecological impact of antibiotics» : *In vitro* studies. Les Baux de Provence, 2000.

2. Varon E. Colloque de la Société Française de Microbiologie, « Résistance et virulence des cocci à gram positif » : Acquisition interspécifique de la résistance aux bêta-lactamines et fluoroquinolones par *S. pneumoniae*. Institut Pasteur, Paris, 2000.

3. Varon E. Journées du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, « Infections graves à pneumocoques : facteurs de pathogénicité », Paris, 2001.

4. Varon E. Epidémiologie de la résistance des pneumocoques. 2ème journée Maurice Rapin, Paris, 2001.

5. Varon E. Epidémiologie de la résistance aux bêta-lactamines et aux macrolides des pneumocoques. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2001.

6. Varon E. Colloque « Un germe et sa pathologie : le pneumocoque » Résistance aux antibiotiques : le modèle β-lactamine est-il transposable aux fluoroquinolones ? Paris, 2002.

7. Varon E., Bédos J.P. 1ère Université d'Infectiologie Bayer. Atelier « Pneumonies à pneumocoque et déficit immunitaire de l'adulte », Munich, 2003.

8. H. Chardon, E. Varon. Pneumocoques et fluoroquinolones : tests in vitro et conséquences. Session de la Société Française de Microbiologie. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 134/26D.

9. Varon E. Epidémiologie et mécanismes de résistance du pneumocoque aux antibiotiques. 8ème congrès de Pneumologie de Langue Française, Nice, 2004.

10. Varon E. Résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes respiratoires : le pneumocoque. 6èmes journées de la Société Française de Microbiologie, Bordeaux, 2004.

11. Varon E. Colloque de la Société Française de Microbiologie « L'antibiogramme au XXIème siècle : quinolones et bactéries à Gram positif ». Institut Pasteur, Paris, 2004.

12. Varon E. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent : Résistance des agents infectieux impliqués dans les infections des voies respiratoires basses en France : état actuel, prospective. 15ème Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Institut Pasteur, Paris (2006).

Annexe A

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

Sérotypage

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

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

Etude de la sensibilité aux antibiotiques

- **Antibiogramme** : optochine, oxacilline (1µg), chloramphénicol, tétracycline, érythromycine, lincomycine, pristinamycine, télithromycine, cotrimoxazole, vancomycine, rifampicine, fosfomycine, kanamycine, streptomycine, gentamicine, péfloxacine, norfloxacine, ciprofloxacine, sparfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine.

- **Détermination des concentations 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, péfloxacine, norfloxacine, ciprofloxacine, sparfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine.

Annexe B

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

Antibiogramme par diffusion en gélose

- A partir d'une culture fraîche (18 heures), préparer un inoculum de 0,5 Mc Farland en eau physiologique stérile (15 à 20 colonies, selon la taille).
- Ensemencer une boîte ronde de MH + 5% de sang de cheval (ou de mouton) à l'écouvillon (ou par inondation : dans ce cas, diluer l'inoculum au 1/1O ; 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 CO_2

Antibiotiques à tester

Déposer sur MHS un disque (Biorad®) de :

Norfloxacine (détection des mutants de ParC ou ParE et d'efflux)

Péfloxacine (détection des mutants de ParC ou ParE)

Ciprofloxacine et sparfloxacine (détection des mutants de GyrA)

Lévofloxacine (détection des mutants ParC+GyrA

Souches de référence (fournies par le CNRP)

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

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

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

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

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

Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II).

Tableau II - Phénotypes de résistance aux fluoroquinolones (FQ) chez *S. pneumoniae*.

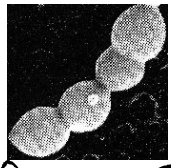
Mécanisme de résistance	Valeurs interprétatives*[1]			
	NOR	**LVX**	**PEF**	**SPX /CIP°**
	R <8 mm	**R* <17 mm**	R <8 mm	-°
ParC (ou ParE)	**R**	**S**	**R**	SPX>CIP
Efflux	**R**	**S**	S	SPX>CIP
GyrA	S	S	S	**SPX<CIP**
ParC (ou ParE) + GyrA	**R**	**I or R**	**R**	-°°

[1]Varon *et al.* Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(2):572-9
*L'antibiogramme minimum et les mécanismes de résistances qu'il permet de détecter sont indiqués en caractères bleus
° La comparaison des diamètres permet d'orienter vers le phénotype GyrA lorsque le diamètre de la sparfloxacine est inférieur à celui de la ciprofloxacine
°° Sans intérêt pour ce phénotype.

Annexe C

Fiche clinique et bactériologique 2005

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



CNRP

LABORATOIRE EXPEDITEUR :
(cachet)

Responsable de l'envoi : ……
Date de l'envoi : . . /. . /2005

Cadre réservé au CNRP **(ne pas remplir)**
Réf Souche :
Date de réception : . . /. . /2005
Date de réponse : . . /. . /2005

N° de souche : ……
Date du prélèvement : . . /. . /2005

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

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)……

DIAGNOSTIC
❑ Méningite
❑ Pneumopathie
❑ Pleuro-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 sérogroupe (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 transmises en 2005 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque

IDENTIFIANT
Nom de l'hôpital ou du laboratoire :
N° de souche ORP: ……
Nom (3 premières lettres) : _ _ _
Prénom (3 premières lettres) : _ _ _
Date de naissance : . . /. . /. . . .
Sexe : ❑**M** ❑**F**

SITE D'ISOLEMENT
❑ LCR
❑ Hémoculture
❑ Oreille moyenne
❑ Prélèvement respiratoire
❑ Liquide pleural

Date du prélèvement : . . /. . /2002
Hospitalisation : ❑
Consultation : ❑

Données recueillies auprès des correspondants :
Test d'identification des souches de S. pneumoniae :
- Optochine (Diamètre)

Sensibilité aux antibiotiques (*antibiogramme)* :
- Oxacilline 5 µg (Diamètre)
- Erythromycine (**S**ensible, **I**ntermédiaire, **R**ésistant)
- Cotrimoxazole (SIR)
- Pristinamycine (SIR)
- Rifampicine(SIR)
- Norfloxacine (SIR)

Données obtenues par chaque ORP :
Détermination des sérogroupes ou sérotypes suivants :
- 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 14, 15, 18, 19 et 23

CMI (dilution en gélose, µg/ml) pour les bêta-lactamines suivantes :
- Pénicilline
- Amoxicilline
- Céfotaxime