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

Centre National de Référence des Pneumocoques



Epidémiologie 2007

Emmanuelle VARON Claire JANOIR Laurent GUTMANN

Remerciements

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

Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque, et particulièrement :

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

Les correspondants qui nous ont adressé des souches invasives :

AM. CANZI, JD. CAVALLO, JL. GAILLARD, M. LARROUY, B. PANGON, M. PERENNOU, M. PEREZ, J.M. PEREZ, M. SANSOT, M. VALAYER.

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.

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

Flavie BOYER, Sophie GRONDIN, Laetitia MALLEK, Marie Christine LIENAFA et Sylvie SIMON.

Sommaire

Charte	3
L'essentiel de l'épidémiologie en 2007	5
Organigramme du CNRP en 2008	10
Activité	11
Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2008	11
Expertise biologique	11
Confirmation de l'identification, sérotypage.	11
Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage.	12
Participation à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage	12
Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux	12
Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques	13
Evaluation d'un nouveau dispositif pour la détermination des CMI par diffusion en gélose	13
Formation	14
Contribution à la surveillance épidémiologique	16
Composition du réseau de surveillance	16
Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2007	19
Surveillance de la distribution des sérotypes	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	25
Surveillance de la résistance aux antibiotiques	26
Résistance globale aux antibiotiques	26
Résistance aux bêta-lactamines	27
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	39
Méningites à S. pneumoniae	39
Bactériémies à S. pneumoniae	51
Otites moyennes aiguës de l'enfant (OMA)	59
Infections respiratoires (hors bactériémies)	63
Pleuro-pneumopathies	67
Données épidémiologiques de France ultra-marine - ORP de Nouvelle Calédonie	71
Etude comparée de la résistance aux antibiotiques dans les bactériémies, les méningites et les OMA en 2007	74
Etude comparée dans le temps (2001 – 2007) de la résistance à différents antibiotiques	76
Evolution de 2001 à 2007 de la résistance à la pénicilline des souches invasives selon la zone géographique	77
Participation à des réseaux internationaux de surveillance	78
Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques	79
Alerte	80
Conseil	80
Perspectives	81
Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP	83
Publications nationales	83
Publications internationales	84
Communications nationales	86
Communications internationales	89
Conférences sur invitation	91
Annexe A	93
Annexe B	94
Annexe C	96
Annexe D	97
Table des illustrations	98
Figures	98
Tableaux	101

Charte

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

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

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

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

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

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

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

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

Un rapport annuel sera adressé aux autorités sanitaires.

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

Le rôle du conseil scientifique sera de :

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

L'essentiel de l'épidémiologie en 2007

En 2007, la diminution de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline s'est poursuivie, mais semble ralentir. Cette évolution survient alors que :

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

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

- Thez l'enfant de moins de 2 ans, nous enregistrons :
 - Une diminution significative des sérotypes vaccinaux dans les infections invasives, en majorité de sensibilité diminuée, qui sont passés de 66% en 2001-2002 à 16% en 2007 : ceci est en faveur d'un effet direct du Prevenar®
 - L'émergence de souches de remplacement, particulièrement de sérotype 19A de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, qui représentent 23% des méningites et 33% des bactériémies
 - L'émergence depuis 2003-2004, du sérotype 7F, sensible aux antibiotiques, qui a encore progressé en 2007 dans les bactériémies, mais pas dans les méningites.
- Les infections invasives (bactériémies) liées au sérotype 1, sensible aux antibiotiques, ont progressé de façon significative chez les enfants de 24 à 59 mois, et restent stables mais toujours largement prédominantes chez les enfants de 5 à 15 ans.
- Chez l'adulte :
 - Les sérotypes vaccinaux 14, 9V, 23F et 6B ont significativement diminué en 2007 chez les adultes de plus de 64 ans. Leur diminution est moins nette dans le groupe des 16-64 ans.
 - Les sérotypes 19A et 7F ont progressé de façon significative, alors que les sérotypes 1 et 3 (sensibles aux antibiotiques) sont restés stables

Dans la population adulte non vaccinée, la distribution des sérotypes s'est nettement modifiée entre 2001 et 2007 : la diminution des sérotypes 14, 6B, 23F et 9V, s'accompagne du maintien des sérotypes 1, 3 et 7F (sensibles aux bêta-lactamines) et de l'augmentation du sérotype 19A. Ceci pourrait résulter de la modification des sérotypes circulants dans la communauté par modification du portage chez les enfants de moins de 2 ans sous l'effet du vaccin PCV7 (effet indirect), mais aussi de la pression antibiotique. A cela s'ajoutent peut-être des fluctuations ou « vagues séculaires », en particulier de certains sérotypes relativement rares chez l'enfant comme le sérotype 7F, favorisées par une faible immnunité de la population vis-à-vis de ces sérotypes.

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la **résistance aux antibiotiques** de S. pneumoniae en 2007

Bactériémies		n=1058)	Méningites (r	ОМА	
% I+R	Enfant (≤15 ans) (n=367)	Adulte (n=691)	Enfant (≤15 ans) (n=122)	Adulte (n=308)	Enfant (n=308)
Pénicilline	28,9	31,5	33,6	36,0	51,9
Amoxicilline	13,9	16,1	15,6	15,6	20,5
Céfotaxime	7,6	7,4	7,4	6,2	14,3
Vancomycine	0	0	0	0	0
Rifampicine	0,3	0,2	0	0	0
Erythromycine	31,3	34,5	36,9	39,3	53,9
Cotrimoxazole	15,5	17,3	20,5	17,2	24,0
Fluoroquinolones*	0,8	2,0	0,8	1,3	1,3

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

Tableau 2 – Fréquence (%) des sérotypes prédominants (≥ 1%) dans les infections invasives en 2007.

24	Bactériémies (n=1058)		Méningites (n	=430)	OMA	Total
Sérotype	Enfant (≤15 ans) (n=367)	Adulte (n=691)	Enfant (≤15 ans) (n=122)	Adulte (n=308)	Enfant (≤15 ans) (n=308)	(n=1796)
19A**	20,4	12,3	15,6	10,1	34,7	17,7
1**	26,2	8,3	2,5	2,6	2,3	9,5
7F**	12,3	10,9	8,2	6,5	4,2	9,1
3**	3,8	7,2	4,1	9,7	16,9	8,4
19F*	1,9	3,3	7,4	5,2	10,7	4,9
14*	2,7	6,4	2,5	6,2	2,3	4,6
22F**	3,5	6,2	2,5	3,9	0,7	4,1
6A	1,9	3,5	4,9	6,5	2,6	3,6
23F*	2,5	3,5	4,9	5,5	1,6	3,4
18C*	3,3	2,5	9,0	3,3	1,0	3,0
24F	2,7	2,6	9,0	3,3	1,0	2,9
4*	0,3	5,2	0,8	3,3	1,0	2,8
11A**	0,3	2,9	1,6	3,9	2,6	2,4
9V*	0,8	3,8	-	3,3	-	2,2
6B*	2,7	2,0	0,8	2,6	2,0	2,2
33F**	2,2	2,3	4,1	1,6	1,0	2,1
15B**	1,9	0,9	5,7	2,3	1,6	1,8
15A	0,5	1,6	-	2,9	1,6	1,5
9N**	0,3	2,2	0,8	2,6	0,3	1,5
8	-	2,3	0,8	2,9	-	1,5
35B	0,5	1,3	1,6	1,6	2,3	1,4
NT	-	0,6	-	0,3	0,3	0,3

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

Tableau 3 – Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2007.

Sérotype	Bactériémies (n=323)		Bactériémies (n=323) Méningites (n=152)			Total
Serviyee	Enfant (≤15 ans) (n=105)	Adulte (n=218)	Enfant (≤15 ans) (n=41)	Adulte (n=111)	Enfant (≤15 ans)	(n=635)
19A**	63,8	35,3	43,9	25,2	62,5	45,7
14*	5,7	19,7	7,3	17,1	4,4	12,3
19F*	4,8	5,5	19,5	9,0	18,1	10,1
23F*	5,7	7,3	12,2	10,8	3,1	6,9
9V*	2,9	9,6	-	7,2	-	5,0
15A	1,9	4,6	-	7,2	3,1	3,9
6A	1,9	5,1	-	7,2	1,9	3,8
24F	3,8	3,7	7,3	4,5	1,3	3,5
35B	-	3,2	4,9	4,5	3,1	3,0
6B*	3,8	2,8	2,4	1,8	0,6	2,2
15B**	1,9	0,5	2,4	3,6	0,6	1,4
9N**	-	0,9	-	-	0,6	0,5
15C	1,0	0,5	-	0,9	-	0,5
17F**	-	0,9	-	-	-	0,3
23B	1,0	-	-	-	-	0,2
24B	1,0	-	-	-	-	0,2
3**	-	-	-	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 4 – 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}
	Antibiotique			μg/ml		
	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
Méningites (n=122)	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	4
, ,	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
Bactériémies (n=367)	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
	Pénicilline	0,125	1	0,016	1	2
OMA (n=308)	Amoxicilline	0,125	1	0,016	0,5	4
` ,	Céfotaxime	0,125	1	0,016	0,5	2
Total (n=797)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	0,5	4
	Céfotaxime	0,016	1	0,016	0,5	2

 $\mathrm{CMI}_{\mathrm{MOD1}}$, CMI modale de la population sauvage ; $\mathrm{CMI}_{\mathrm{MOD2}}$, CMI modale de la population de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

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

	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
	Antibiotique			μg/ml		
	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
Méningites (n=308)	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	8
(555)	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	4
	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
Bactériémies (n=691)	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	4
, ,	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
Total (n=999)	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	4

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

Tableau 6 – Evolution de la couverture sérotypique (%) du vaccin conjugué 7-valent (PCV7), 10-valent (PCV10), 13-valent (PCV13) et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2007.

Sérotypes			Enfants					
vaccinaux (%)	vaccinaux Vaccin* (%)	0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	≥ 16 ans			
	PCV7	66,1	62,9%	33,3%	48,4			
2001	PCV10	71,3	73,3%	67,9%	56,6			
2001	PCV13	89,1	88,6%	83,3%	75,4			
	Pn-23v	93,0	89,5%	90,5%	88,9			
	PCV7	64,3	56,1%	33,6%	48,4			
2003	PCV10	69,5	75,7%	77,9%	57,0			
2000	PCV13	89,6	93,5%	85,8%	76,7			
	Pn-23v	92,6	96,3%	92,0%	91,4			
	PCV7	44,3	47,7	28,6	40,5			
2005	PCV10	59,3	75,0%	70,7%	50,8			
2003	PCV13	83,3	88,3%	82,7%	71,8			
	Pn-23v	90,5	94,5%	94,0%	87,1			
	PCV7	16,4	16,4	18,9	27,4			
2007	PCV10	35,8	52,1	72,1	43,5			
2301	PCV13	73,3	73,3	79,3	67,6			
	Pn-23v	82,8	84,3	85,6	82,5			

^{*}Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :

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

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

PCV13: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

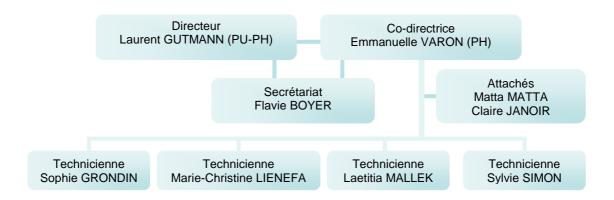
Sérotypes contenus dans le vaccin polysaccharidique :

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

Tableau 7 - Sérotypes isolés d'infections invasives chez l'enfant en 2007 selon le groupe d'âge

		Máningita	es (n=122)			Bactériém	ios (n_36	7\	
Sérotype	0-11	12-23	24-59	5-15	0-11	12-23	24-59	5-15	Total
	mois	mois	mois	ans	mois	mois	mois	ans	
1	2	-	-	1	5	8	35	48	99
19A	15	2	1	1	26	27	20	2	94
7F	5	-	5	-	17	8	12	8	55
18C	3	2	2	4	-	2	3	7	23
24F	5	1	3	2	1	2	6	1	21
3	1	-	1	3	5	2	6	1	19
19F	4	1	4	-	4	1	-	2	16
22F	3	-	-	-	1	3	5	4	16
23F	1	2	3	-	6	-	2	1	15
15B	4	-	3	-	3	1	3	-	14
14	2	-	-	1	3	1	3	3	13
6A	4		1	1	2	3	2	-	13
33F	2	1	2	-	5	1	-	2	13
6B	-	-	1	-	4	1	5	-	11
23B	1	-	-	1	-	2	4	3	11
15C	2	-	-	-	1	-	3	-	6
10A	1	-	-	-	2	1	-	-	4
17F	-	-	1	-	-	-	2	1	4
35B	1	-	-	1	1	1	-	-	4
9V	-	-	-	-	1	-	-	2	3
11A	-	-	2	-	-	-	1	-	3
31	1	-	-	-	-	-	-	2	3
25A	-	-	-	-	1	1	1	-	3
35F	1	-	-	1	-	-	-	1	3
23A	-	-	1	-	-	1	-	1	3
4	-	-	-	1	-	-	1	-	2
21	1	-	-	-	-	-	-	1	2
15A	-	-	-	-	-	-	2	-	2
5	-	-	-	-	-	-	-	2	2
9N	-	-	-	1	1	-	-	-	2
9A	1	-	-	-	-	-	-	-	1
8	-	1	-	-	-	-	-	-	1
27	-	-	-		1	-	-	-	1
16F	1	-	-	-	-	-	-	-	1
18F	1	-	-	-	-	-	-	-	1
42	-	-	-	-	-	-	-	1	1
38	1	-	-	-	-	-	-	-	1
20	1	-	-	-	-	-	-	-	1
24B	-	-	-	-	-	1	-	-	1
7C	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Total	64	10	30	18	91	67	116	93	489

Organigramme du CNRP en 2008



Le CNRP fonctionne avec trois techniciennes, une secrétaire et deux vacataires (un médecin et un pharmacien qui ont chacun 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 2008

Expertise biologique

Confirmation de l'identification, sérotypage.

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

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

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

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

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

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

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

Le sérotypage est une des principales activités du CNRP. **En 2008, 3515 souches ont été sérotypées, dont 2377 souches** dans le cadre de l'étude épidémiologique du réseau de surveillance de *S. pneumoniae* (Tableau 8).

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

- Serum poolés "A" à "I" et "P" à "T": chacun des 14 pools d'antisérum se compose d'un mélange de 7 à 11 anticorps. L'ensemble des 14 pools couvre les 90 sérogroupes et sérotypes connus.
- Factor sérum (n = 60) : permettant de déterminer le sérotype dans un 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 ».

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

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

Le CNRP tient à disposition les souches de référence de sa collection, ainsi que des souches cliniques de phénotype et/ou de génotype bien caractérisés dont elle s'enrichit chaque année. 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. Depuis 2006, deux souches de référence (R6, souche sauvage et ATCC49619, souche de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, adressées en 2005) sont utilisées comme contrôle de qualité interne pour la détermination des CMI de bêta-lactamines.

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

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

- d'affiner l'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à des clones largement répandus.
- de déterminer le sérogroupe voire le sérotype directement à partir du prélèvement lorsque la culture est négative.
- de repérer, entre autre, d'éventuels échanges capsulaires chez *S. pneumoniae*, dans le cadre par exemple du suivi du nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique

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

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

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 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 2008, le CNRP a étudié l'activité d'une glycylcycline (dérivé de la tétracycline), la tigécycline, mettant à profit la 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. Toutes les souches, y compris les 58 souches qui étaient résistantes à la tétracycline (CMI allant de 8 à 64 μ g/ml), étaient sensibles à la tigécycline avec des CMI allant de 0,032 à 0,064 μ g/ml.

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

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

En 2008, pour compléter cette évaluation, une étude a été menée par 19 des 23 coordinateurs des ORP pour comparer les dispositifs MICE® et E-test® de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime sur un panel de souches de pneumocoque de sensibilité connue aux bêta-lactamines. Chaque coordinateur a étudié 20 souches : 6 souches sensibles à la pénicilline, 6 intermédiaires, 6 résistantes et 2 souches de contrôle interne. Les résultats de cette évaluation ont fait l'objet d'une communication affichée à la RICAI 2008.

Formation

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

- Stages de formation de une ou deux semaines (Travaux pratiques : Etude des souches atypiques, antibiogramme, détermination des CMI par dilution en milieu gélosé, sérotypage) pour biologistes et techniciens.
- Publication de recommandations techniques : Cf. les recommandations du CA-SFM, Guide de l'ONERBA et rapport activité annuel de l'ONERBA.
- Enseignement :
 - Universitaire (différents DIU, M2Pro, DESC d'Infectiologie),
 - Hospitalier
 - Cours de Bactériologie Médicale de l'Institut Pasteur.
- Formation Médicale Continue : organisation et animation de la session interactive en partenariat avec la SFM, dans le cadre de la RICAI depuis 2007.
- Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française (cf. liste des communications et publications).

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

Tableau 8 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2008

Activité	Etude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
Recherche de pneumocoque à partir de prélèvements rhino-pharyngés	Epidémiologie du portage ¹	681
Sérotypage	ORP ² Autres correspondants Epidémiologie du portage ¹ Total	2421 552 542 3515
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI) Pénicilline Amoxicilline Céfotaxime Ceftriaxone Vancomycine Erythromycine Péfloxacine Norfloxacine Ciprofloxacine Sparfloxacine Lévofloxacine Moxifloxacine Moxifloxacine	ORP & Etudes Epidémiologie de portage et divers ORP & Etude FQ	2491 2491 2491 1418 1794 498 1023 1023 1023 1023 1023 1023
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme): oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistine, kétolide, glycopeptides, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.	ORP & Etudes	3039
Biologie moléculaire Extraction PCR Séquences	Etude de la résistance aux antibiotiques sens et antisens	30 120 240
Typage moléculaire par MLST Extraction PCR (7 gènes) Séquences (Sens et antisens)	Epidémiologie (60 souches) Investigation de cas groupés d'infections pneumococciques en France en 2008 (2 souches en janvier, 2 souches en juin) Technique de sérotypage	64 448 896
Formation	accueil d'un technicien (stage de 2 Technique d'identification, étude de la antibiotiques (CMI en milieu gélosé): accu (stage d'une semaine) Technique d'étude de la sensibilité aux ant milieu gélosé): accueil d'un technicien (sta	semaines) sensibilité aux eil d'un technicien ibiotiques (CMI en

milieu gélosé): accueil d'un technicien (stage d'une semaine)

¹ORP: échantillon de souches adressées par les ORP; ²FQ: épidémiologie de la résistance aux fluoroquinolones (FQ) parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte;

³Epidémiologie des souches de pneumocoque isolées du rhino-pharynx chez l'enfant.

Contribution à la surveillance épidémiologique

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

Composition du réseau de surveillance

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

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

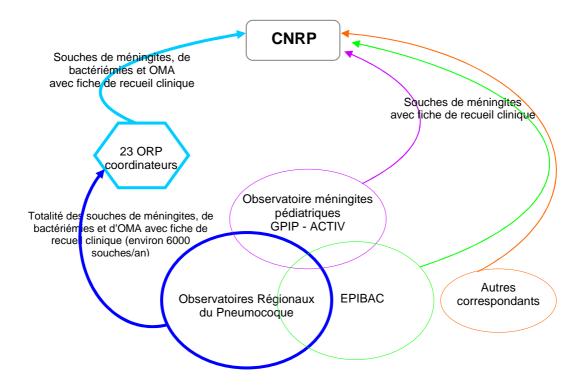


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Ainsi en 2007, le réseau de surveillance de *Streptococus pneumoniae* se compose de 23 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) en France métropolitaine (Tableau 10), auxquels participent 430 laboratoires dont :

- 306 (71%) laboratoires publics
- 124 (28%) laboratoires privés (LABM)

Ceux-ci desservent,

- 468 établissements de santé
- 4 117 827 entrées totales en médecine

soit **une couverture de 80,6%** pour 2007, supérieure à celle des années précédentes (Tableau 9). La couverture des ORP par région est illustrée par la Figure 2 (chaque losange représente un ORP)

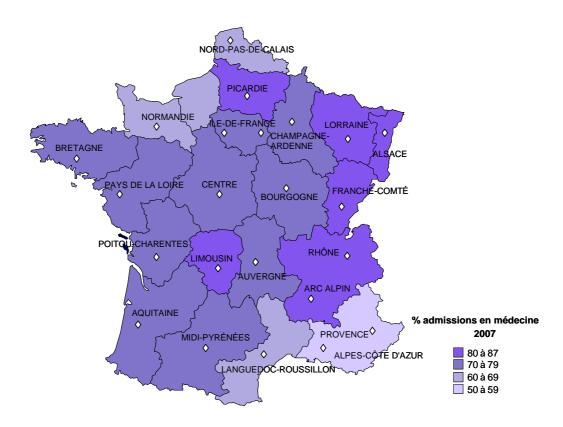


Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2007.

Tableau 9 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2007.

		2003	2004	2005	2006	2007
Laboratoires (n)	publics	299	284	290	290	314
	privés	104	54	116	116	116
Etablissements de santé couverts (n)	CHU, CHG, Cliniques,	497	451	448	444	468
Admissions en	Réseau ORP	2 948 867	3 054 765	2 952 727	3 036 126	4 117 827
médecine (n)*	France métropolitaine	4 694 860	5 089 209	4 782 564	4 947 122	5 111 481
Couverture du réseau		62,8%	60,0%	61,7%	61,4%	80,6%

^{*}Données SAE 2007, http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/.

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

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

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

Tableau 10 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2007.

ORP	Coordinateur
ORP Alpes-Côte Azur	Dr T. FOSSE
ORP Alsace	Dr A. GRAVET
ORP Aquitaine	Dr J. MAUGEIN et Dr. J.L. KOECK
ORP Arc Alpin	Dr J. CROIZE
ORP Auvergne	Dr R. BARADUC
ORP Bourgogne	Dr A. PECHINOT
ORP Bretagne	Dr PY. DONNIO
ORP Centre	Dr P. LANOTTE
ORP Champagne-Ardenne	Dr V. VERNET-GARNIER
ORP Franche-Comté	Dr P. DUPONT
ORP lle 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 et Dr C. SEGONDS
ORP Nord-Pas de Calais	Dr M. ROUSSEL-DELVALLEZ
ORP Normandie	Dr M. VERGNAUD
ORP Paris-Ile de France Ouest	Dr J. RAYMOND
ORP Pays de La Loire	Dr M. L. JOLY-GUILLOU et Dr M. KEMPF
ORP Picardie	Dr F. HAMDAD
ORP Poitou-Charentes	Dr B. GRIGNON
ORP Provence	Dr H. CHARDON
ORP Rhône-Forez	Dr A. ROS
ORP Nouvelle-Calédonie	Dr S. LE HELLO

Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2007

Etant donné la fréquence très élevée d'isolement des pneumocoques dans les laboratoires de microbiologie, notre effort porte depuis 2001, sur l'estimation de l'incidence des méningites et des infections pneumococciques sévères, encore appelées « invasives », par le recensement des cas d'isolement de souches de prélèvements d'interprétation univoque (liquides céphalo-rachidiens, hémocultures). De plus, en raison de la mise à disposition du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® chez les enfants de moins de 2 ans, il est important de pouvoir suivre également l'évolution des sérotypes et de la résistance aux antibiotiques des souches non « invasives » chez l'enfant mais aussi chez l'adulte. Jusqu'en 2003, les souches non invasives provenaient d'otites moyennes aiguës (OMA). Depuis 2004, nous étudions aussi un échantillon de souches de pneumocoques isolées d'infections respiratoires chez l'adulte.

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé en 2007 de :

- Toutes les souches isolées de méningites sur le territoire français, chez l'adulte et chez l'enfant (de 320 à 430 souches selon les années)
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤15 ans (de 200 à environ 350 souches selon les années)
- Toutes les souches isolées de liquide pleural
- Un échantillon (17%) de souches isolées d'hémocultures chez l'adulte
- Un échantillon (17%) de souches isolées d'OMA chez l'enfant ≤15 ans
- Un échantillon de souches responsables d'infections respiratoires à l'exclusion des souches d'hémoculture (les deux 1ères souches isolées chaque mois dans chacun des 23 laboratoires coordinateurs).

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

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

Pour l'année 2007, la surveillance épidémiologique a porté sur 2328 souches isolées en France métropolitaine parmi les 2371 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 11). La différence est représentée par 43 souches (1,8%), dont la sub-culture est restée négative. En 2007, chaque ORP a adressé en moyenne 100 souches viables au CNRP (médiane = 92 souches), les extrêmes allant de 44 à 209 souches.

L'ORP ultra-marin de Nouvelle-Calédonie, pour sa 1^{ère} année de participation, nous a adressé 48 souches. Les données de cette surveillance sont rassemblées dans un chapitre spécifique.

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

Tableau 11 - Origine des souches de S. pneumoniae isolées en 2007 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	
Alsace	31	9	5(1)	1	4	4	2	14	-	70
Aquitaine	22	15	13	8	4	5	3	23	1	94
Arc Alpin	40	17	9	9	18	1	2	10	-	106
Auvergne	30	7	11	4	11	2	-	20	2	87
Bourgogne	22(1)	6	11	2	11	2	-	22	2(1)	78
Bretagne	45(8)	22(1)	12	7	10(2)	4(1)	4	-	-	104
Centre	28	23	24(1)	4	26	3	2	18	2	130
Champagne-Ardennes	11	4	5	1	4	1	-	17	_1	44

ORP	Hémoc	ultures	LC	R	OMA	Liqu pleu		Respir	atoires	Total
Oil	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	Total
Côte d'Azur	8	9	10	1	8	3	2	18	-	59
Franche-Comté	15	10	10	-	3	1	-	14	-	53
Ile de France-Est	44	50(1)	16	15	30	3(1)	1	13	-	172
Languedoc-Roussillon	27	18	18	6	17(1)	5	1	14(1)	3	109
Limousin	10	4(1)	9	3	6	3	-	23	-	58
Lorraine	12	21	17	5	5	4	-	20	2	86
Midi-Pyrénées	30	17	15	3	12	4	2	21	-	104
Nord-Pas de Calais	94(1)	31	12	6	34(1)	8	3	23	-	211
Normandie	39	19	22	8	10	8	2	21	1	130
Paris Ile-de-France Ouest	42	34	17	14	35	13	6	12	5	178
Pays de La Loire	41(1)	28(1)	23	6	12	5	3	23(2)	-	141
Picardie	20	9	7	5	8	2	-	20	1	72
Poitou-Charentes	21	8	11	2	17	4	1	26	1	91
Provence	21	10	5	4	14	4(1)	1	18	4	81
Rhône-Forez	74(13)	2	8(2)	2	14(1)	-	-	-	-	100
Autre (Méningites)	-	-	10	4	-	-	-	-	-	15
France métropolitaine	727	373	300	120	313	89	35	390	25	2372 (44)
Nouvelle-Calédonie	8	9	2	4	2	-	-	23	-	48
Guadeloupe	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Total général	735(24)	382(4)	302(4)	125	315(5)	89(3)	35	413(3)	25(1)	2421 (44)

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 2007 est indiqué dans le Tableau 12.

Tableau 12 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de S. pneumoniae isolée de **méningite** dans le cadre de l'étude épidémiologique en **2007**.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H.R., Marseille	Dr PEREZ	1
C.H., Ajaccio	Dr VALAYER	1
C.H.G., Bastia	Dr PERENNOU	1
C.H. de la Côte Basque, Bayonne	Dr LARROUY	1
C.H. André Mignot, Le Chesnay	Dr Béatrice PANGON	6
C.H., Toulon	Dr SANSOT	1
Hôpital N.D du Perpétuel Secours, Levallois	Dr Anne-Marie CANZI	1
Hôpital Raymond Poincaré, Garches	Pr Jean Louis GAILLARD	1
H.I.A. Bégin, Saint Mandé	Dr Jean Didier CAVALLO	1
C.H.U. Pointe à Pitre/Abymes	Mr J.M. PEREZ	1
Total		15

Surveillance de la distribution des sérotypes

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

En 2008, 2328 souches ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2007 (France métropolitaine), ce qui représente une activité nettement supérieure à celle des années précédentes.

Remarque

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

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

- Globalement, par comparaison avec les souches isolées d'hémocultures, LCR et OMA en 2001, 2003, 2005 et 2007 (Figure 3)
- Après stratification
 - Par type de prélèvement : hémoculture, LCR et OMA (Figure 4)
 - En fonction de l'âge : adultes (> 15 ans) (Figure 5), enfants (≤ 15 ans) (Figure 6).

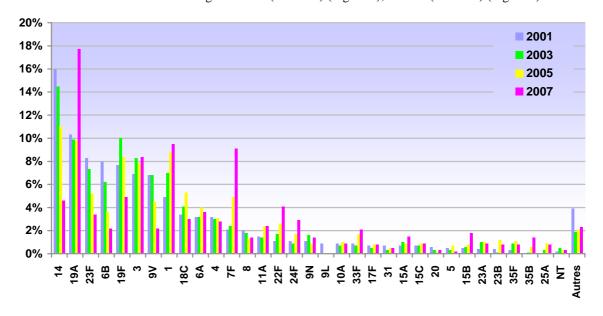


Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches (hémoculture, LCR et OMA) de S. pneumoniae en 2001 (n=1968), en 2003 (n=1769), 2005 (n=1436), et en 2007 (n=1796).

- Globalement (Figure 3), le sérotype 19A est devenu prédominant, suivi des sérotypes 1 et 7F. La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge. Seules 6 souches (0,3%) étaient non typables (NT) en 2007.
- Dans les hémocultures (Figure 4), trois sérotypes prédominent : 19A, 1 et 7F (> 10%), le sérotype 1 n'étant que rarement isolé de méningites.
- Les sérotypes 14, 23F et 6B qui représentaient chacun plus de 10% des méningites à pneumocoque en 2001 représentent à peine 5% en 2007 (Figure 4). A l'inverse, les sérotypes 19A, 3 et 7F sont devenus les sérotypes prédominants.
- La distribution des sérotypes est différente chez l'adulte et chez l'enfant. Chez l'adulte (Figure 5), ce sont les sérotypes 19A, 7F et 3 qui sont au 1er rang dans les infections invasives. Chez l'enfant (Figure 6), comme en 2006, le sérotype 1 prédomine largement dans les hémocultures (> 25%), tandis que le sérotype 19A est le 1er sérotype isolé de méningites et d'otites moyennes aiguës.

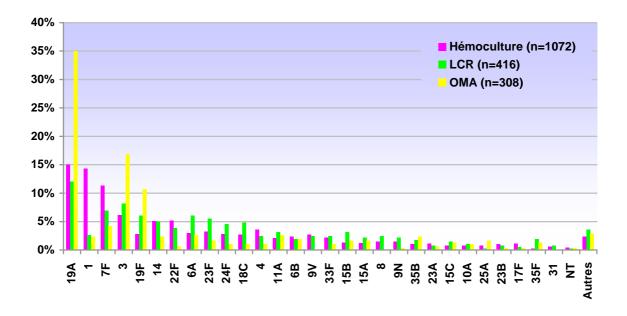


Figure 4 – Distribution des sérotypes des 1796 souches de S. pneumoniae isolées d'hémoculture, LCR ou OMA en 2007, quelque soit l'âge.

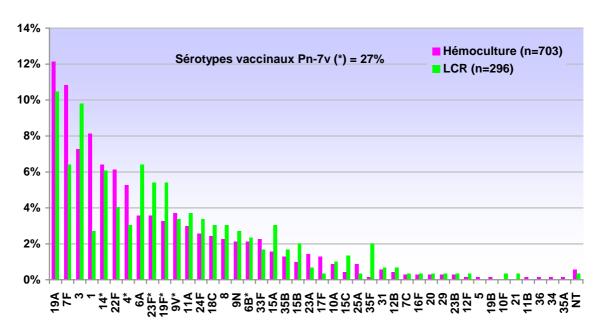


Figure 5 - Distribution des sérotypes de 999 souches de S. pneumoniae isolées d'hémocultures et de LCR, **chez l'adulte** (> 15 ans).

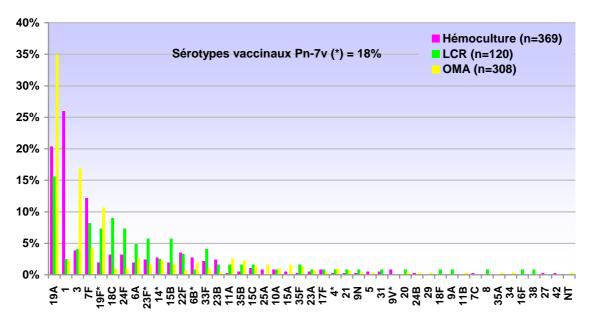


Figure 6 – Distribution des sérotypes de 797 souches isolées d'hémoculture, LCR et OMA chez l'enfant (≤15 ans).

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) (valences 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) depuis le printemps 2001 rend nécessaire la surveillance épidémiologique des sérotypes de portage et d'infections.

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

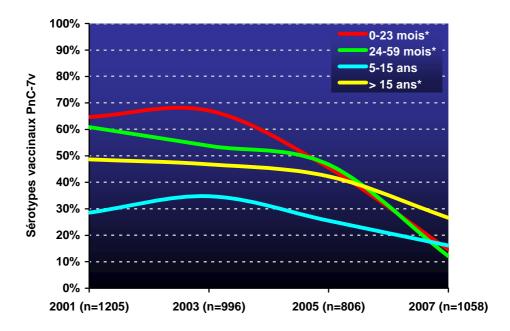


Figure 7 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® dans les **bactériémies** de l'enfant entre 2001 et 2007 en fonction du groupe d'âge (*, tendance significative).

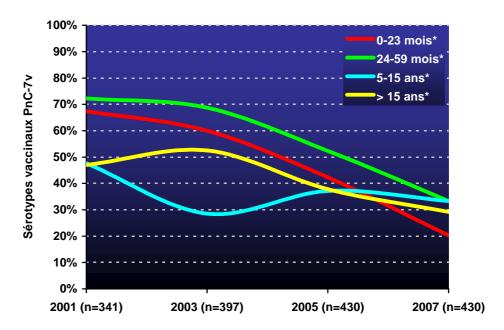


Figure 8 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® dans les **méningites** entre 2001 et 2007 en fonction du groupe d'âge (*, tendance significative).

La couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent pour les souches « invasives » est significativement plus basse que les années précédentes dans toutes les tranches d'âges. (Figure 7, Figure 8).

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

		Couverture sérotypique									
Groupe d'âge	Méningites							Bactériemi	es		
	n	PCV7	PCV10	PCV13	Pn-23v	n	PCV7	PCV10	PCV13	Pn-23v	
0-23 mois	74	20,3%	29,7%	59,5%	71,6%	158	14,6%	38,6%	79,7%	87,9%	
24-59 mois	30	33,3%	50,0%	60,0%	83,3%	116	12,1%	52,6%	76,7%	84,5%	
5-15 ans	18	33,3%	38,9%	66,7%	66,7%	93	16,1%	78,5%	81,7%	89,2%	
16-64 ans	189	25,4%	34,9%	59,8%	70,9%	288	27,1%	53,1%	70,5%	86,5%	
>64 ans	119	35,3%	43,7%	72,3%	87,4%	403	26,3%	40,7%	67,7%	83,6%	
Total	430	28,1%	37,7%	63,5%	76,3%	1058	19,8%	48,4%	72,5%	85,6%	

En 2007, la couverture sérotypique du vaccin polysacharidique 23-valent est plus élevée pour les souches isolées de bactériémies (87%) que pour celles isolées de méningites (76%) (Tableau 13).

Chez l'adulte (> 15 ans), la couverture sérotypique du vaccin 23-valent est de 77% pour les souches isolées de méningites, et de 85% pour les souches de bactériémies, alors qu'elle est respectivement de 29% et 27% 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 antipneumococcique 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. 11% pour la période 2007-2008 dans une population dont 95% des enfants sont vaccinés. Cette diminution s'accompagne d'une diminution du nombre d'enfants porteurs de pneumocoques (71% à 62%) et d'une baisse significative du nombre de sérotypes 14, 6B, 23F, 9V et 19F. Parmi les sérotypes non vaccinaux qui avaient augmenté en 2006 (19A, 35B, 15A/B/C et 23A/B), seul le sérotype 35B, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, a encore progressé en 2007. (Figure 9).

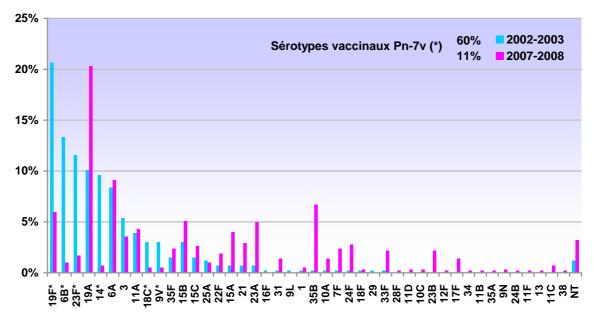


Figure 9 - Distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées du **rhino-pharynx** au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410) et en 2007-2008 (n=581) quelque soit leur statut vaccinal.

Surveillance de la résistance aux antibiotiques

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

Résistance globale aux antibiotiques

En 2007, 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.

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

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. Ces données pourront être comparées avec celles présentées dans le rapport d'activité de l'année 2006 (épidémiologie 2005).

Tableau 14 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées en 2007.

Antibiotique	Valeurs cr	ritiques*	Souches (n)	%S	%l	%R
Antibiotique	S	R	Souches (II)	/03	/01	/0IX
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1796	64,6	29,8	5,6
Amoxicilline	\leq 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1796	83,7	15,7	0,6
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1796	91,6	8,3	0,1
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1418	97,1	2,9	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L		1794	99,8	-	0,2
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1794	99,8	-	0,2
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	1794	61,8	0,2	38,0
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1794	99,9	-	<0,1
Télithromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1793	99,9	<0,1	<0,1
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	1794	81,7	10,4	7,9
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	1794	99,9	<0,1	<0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	1791	96,3	1,0	2,7
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	1794	74,6	6,2	19,2
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	1794	99,1	-	0,9
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1794	75,9	0,1	24,0
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	1794	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	1794	100	-	-

^{*} Selon le CA-SFM 2008

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats globaux

En 2007, 35% des souches étudiées sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 μ g/ml). Les souches résistantes à la pénicilline (CMI > 1 μ g/ml) représentent 5%. Pour l'amoxicilline, le céfotaxime et la ceftriaxone, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 μ g/ml) représentent respectivement 16 %, 8% et 3%; les souches résistantes (CMI > 2 μ g/ml) sont très peu fréquentes : 0,6% pour l'amoxicilline, 0,1% pour le céfotaxime et aucune souche pour la ceftriaxone. La CMI modale des trois molécules est à 0,016 μ g/ml pour la population sensible. Pour les souches de sensibilité diminuée, la CMI modale de la pénicilline et de l'amoxicilline est à 1 μ g/ml, et la CMI modale du céfotaxime est à 0,5 μ g/ml (Figure 10).

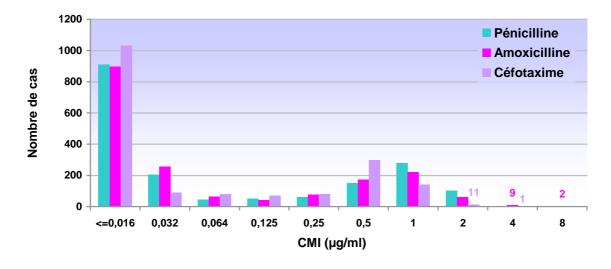


Figure 10 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2007 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1796).Les CMI les plus élevées atteignent 2 μ g/ml pour la pénicilline, 4 μ g/ml pour le céfotaxime et 8 μ g/ml pour l'amoxicilline. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 15.

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

	Ama	Cáratima	Site	Dánian	(CMI (µg/m	ıl)	Résistance(s)
n	Age	Sérotype	d'isolement	Région	Péni*	AMX*	CTX*	associée(s)*
1	4 mois	19F	LCR	Nord - Pas de Calais	2	4	0,5	E
2	5 mois	19A	OMA	Côte d'Azur	2	4	1	E-Co
3	2 ans	19A	Hémoculture	Rhône-Forez	2	2	2	E-T-K
4	2 ans	19A	OMA	Bretagne	2	4	1	E-T-K-Co
5	5 ans	19A	OMA	Provence	2	2	2	E-K
6	6 ans	14	Hémoculture	Centre	2	2	2	E-T-K-Co
7	25 ans	9V	LCR	Franche-Comté	2	8	0,5	Со
8	27 ans	19F	LCR	Normandie	2	4	0,5	E
9	30 ans	9V	LCR	Centre	2	8	0,5	Co
10	40 ans	9V	Hémoculture	Provence	2	4	0,5	Со
11	49 ans	19F	Hémoculture	Aquitaine	2	4	1	E-T-K-Co
12	76 ans	6B	LCR	Bretagne	2	4	1	E-Ch-T-K-Co
13	76 ans	14	LCR	Bourgogne	2	2	4	E-Fo-K

*Péni, pénicilline; AMX, amoxicilline; CTX, céfotaxime; E, érythromycine; Ch, chloramphénicol; Co, cotrimoxazole; K, kanamycine; T, tétracycline; Fo, fosfomycine.

En 2007, les souches pour lesquelles la CMI d'amoxicilline dépasse la CMI de pénicilline représentent 11% des souches (n=195) (bulles rouges au-dessus de la droite dans la Figure 11). Ce phénomène, qui s'observe quelque soit la sensibilité aux bêta-lactamines, était de 6,6% en 2001 et de 14% en 2006. Il touche aussi souvent les pneumocoques isolés chez les adultes que les enfants et concerne plus particulièrement les souches isolées de prélèvements respiratoires et d'otites moyennes aiguës.

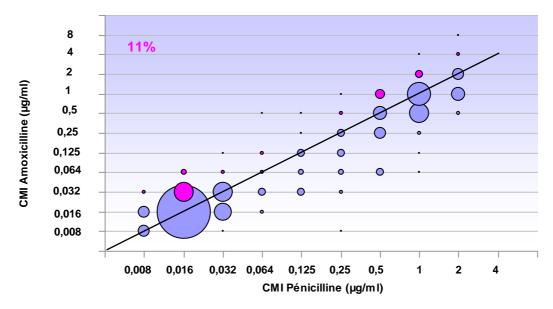


Figure 11 - Comparaison de la sensibilité à **la pénicilline et à l'amoxicilline** de 1796 souches de S. pneumoniae isolées en 2007.

Les rares souches plus résistantes aux céphalosporines injectables de 3ème génération qu'aux aminopénicillines n'ont pas progressé en 2007 (n=38, 2%) par rapport à 2003 (n=39, 2%). Elles ont une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline et sont indiquées par les bulles rouges au-dessus de la droite sur la Figure 12. L'existence de telles souches souligne la nécessité de déterminer systématiquement la CMI d'une céphalosporine injectable de 3ème génération si elle est indiquée. (Tableau 16).

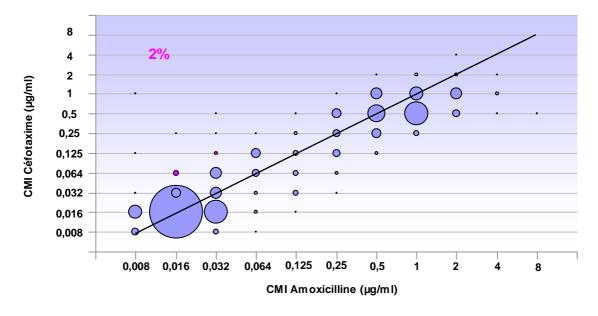


Figure 12 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime de 1796 souches de S. pneumoniae isolées en 2007.

Tableau 16 - Description des souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines isolées de méningites (n=10).

n	Age	Sérotype	Site	Région	C	:MI (μg/m	ıl)	Résistance(s)
•••	Age	Serotype	d'isolement	Region	Péni*	AMX*	CTX*	Associée(s)*
1	5 mois	19A	LCR	Arc Alpin	0,25	0,25	0,5	E-T-K-Co
2	6 mois	14	LCR	Pays de la Loire	1	4	2	E-T-K-Co
3	1 an	23F	LCR	Bretagne	0,064	0,064	0,25	-
4	21 ans	3	LCR	Lorraine	0,016	0,008	0,125	-
5	44 ans	6B	LCR	Normandie	0,032	0,016	0,064	-
6	46 ans	6A	LCR	Rhône-Forez	0,032	0,016	0,064	-
7	51 ans	14	LCR	Picardie	1	2	2	E-K-Co
8	57 ans	11A	LCR	lle de France-Est	0,032	0,032	0,125	-
9	71 ans	15A	LCR	lle de France-Est	0,125	0,125	0,25	E-T-K
10	76 ans	14	LCR	Bourgogne	2	2	4	E-K-F

^{*}Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; Te, tétracycline ; E, érythromycine ; Co, cotrimoxazole ; K, kanamycine ; F, fosfomycine.

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 38,5% pour la pénicilline, 16,7% pour l'amoxicilline, 10,2% pour le céfotaxime et 3,1% pour la ceftriaxone en 2007 (Tableau 17).

Tableau 17 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'enfant en 2007.

Antibiotique	Valeurs cr	ritiques*	Souches	%S	%	%R
Antibiotique	S	R	(n)	700	701	/01X
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	797	61,5	32,6	5,9
Amoxicilline	\leq 0,5 mg/L	> 2 mg/L	797	83,3	16,1	0,6
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	797	89,8	10,2	
Ceftriaxone	\leq 0,5 mg/L	> 2 mg/L	619	96,9	3,1	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	797	99,9	-	0,1
Moxifloxacine	\leq 0,5 mg/L	-	797	99,9	-	0,1
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	797	59,1	0,3	40,6
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	797	64,6	8,2	27,2
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	797	100	-	-
Télithromycine	\leq 0,5 mg/L	> 2 mg/L	797	100	-	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	797	80,4	12,6	7,0
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	797	99,9	0,1	-
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	794	96,1	1,0	2,9
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	797	70,8	8,1	21,1
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	797	99,3	-	0,7
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	797	72,5	0,1	27,4
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	797	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	797	100	-	-

^{*} Selon le CA-SFM 2008

C. Chez l'adulte

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) est de 32,9% pour la pénicilline, 15,9% pour l'amoxicilline, 7,0% pour le céfotaxime et 2,8% pour la ceftriaxone (Tableau 18).

Tableau 18 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'adulte en 2007.

Antibiotique	Valeurs cı	ritiques*	Souches	%S	% l	%R
Antibiotique	S	R	(n)	700	701	7013
Pénicilline	\leq 0,06 mg/L	> 1 mg/L	999	67,1	27,6	5,3
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	999	84,1	15,3	0,6
Céfotaxime	\leq 0,5 mg/L	> 2 mg/L	999	93,0	6,9	0,1
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	799	97,2	2,8	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	997	99,6	-	0,4
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	997	99,6	-	0,4
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	997	64,0	0,2	35,8
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	997	70,1	6,0	23,9
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	997	99,9	-	0,1
Télithromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	996	99,9	<0,1	<0,1
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	997	82,7	8,7	8,6
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	997	99,9	-	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	997	96,5	1,0	2,5
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	997	77,7	4,6	17,7
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	997	98,9	-	1,1
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	997	78,7	-	21,3
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	997	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	997	100	-	-

^{*} Selon le CA-SFM 2008

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2007, le taux de résistance des pneumocoques aux macrolides est de 38,2% (40,9% chez l'enfant, et 36,0% chez l'adulte).

Il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type MLS_B (qui touche l'ensemble des Macrolides Lincosamides et Streptogramine B), mais la résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) concerne 2 % des souches étudiées en 2007 (chez l'enfant comme chez l'adulte).

La résistance aux macrolides est la résistance le plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 81,6% sont résistantes aux macrolides (chez l'enfant 84,7%, chez l'adulte 78,8%).

La résistance à la pristinamycine reste rare : une seule souche en 2007.

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1793 souches, dont 38,2% étaient résistantes à l'érythromycine. En 2007, deux souches ne sont pas sensibles à la télithromycine (Tableau 14 et Tableau 18). Ces souches sont résistantes aux macrolides avec un phénotype MLS_B.

Autres marqueurs de résistance

La Figure 13 (Enfant) et la Figure 14 (Adulte) permettent de comparer la fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol en fonction du type de prélèvement. La résistance à l'érythromycine reste le marqueur le plus fréquent, quelque soit l'âge et le type de prélèvement. C'est parmi les souches isolées d'OMA chez l'enfant que la résistance aux macrolides est plus élevée (54%). Cette situation est liée à la présence d'éléments mobiles porteurs de gènes de résistance présents chez *S. pneumoniae*, les transposons Tn*1545* ou Tn *916* ou apparentés. Alors que le chloramphénicol est un marqueur indépendant, les 4 autres marqueurs sont liés car les gènes de résistance à ces antibiotiques peuvent se trouver sur un même transposon et ainsi être co-sélectionnés et transmis ensemble (cf. chapitre Résistances associées et multi-résistance ci-dessous).

La résistance à la rifampicine reste très faible en 2007 (deux souches soit 0,1%).

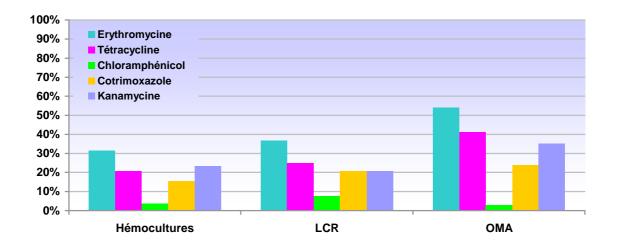


Figure 13 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez **l'enfant** en fonction du site d'isolement.

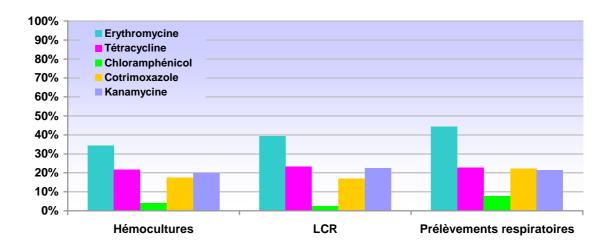


Figure 14 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez **l'adulte** en fonction du **site d'isolement**.

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 19. Sur les 1791 souches pour lesquelles l'ensemble des 6 marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) a été étudié, 977 soit 54% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant **un ou deux marqueurs de résistance** représentent 14% (n=252) de l'ensemble (vs. 16% en 2003) et 31% 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=27), les deux autres phénotypes fréquents associant à la résistance à l'érythromycine, la résistance à la tétracycline (n=30) ou à la kanamycine (n=30).

La **multi-résistance**, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 31% (n=562) de l'ensemble des souches étudiées et 69% des souches non sensibles (*vs.* 73% en 2003). Près de 93% (n=421) des souches multi-résistantes sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides (*vs.* 95% en 2003).

Tableau 19 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1791 souches étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype°	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
	Р	32	17	49	23F , 35B, 15B
	E	24	16	40	33F
1	Co	17	15	32	6A, 18C, 23F, 11A
'	Те	7	1	8	-
	Ch	5	2	7	-
	K	-	-	-	-
	ET	19	11	30	19F, 7F, 6A
	EK	21	9	30	33F, 6B, 19F
2	PE	18	9	27	14, 24F, 19F
2	PCo	11	5	16	9V, 14
	Divers PéniS	7	5	12	-
	PK	-	1	1	-
Total <3 marque	urs de résistance	161	91	252	
	PET	43	33	76	19F, 19A
	PEK	38	34	72	19A , 14
3	PECo	10	7	17	19F
ŭ	PCoT	3	7	10	19A
	EKT	2	2	4	-
	Divers	1	3	4	-
	PETK	48	74	122	19A , 14
	PECoT	19	19	38	19A , 24F
4	PECoK	23	14	37	14 , 19A
-	PECoCh	8	3	11	23F
	ECoTK	5	3	8	-
	Divers	3	6	9	-
	PETKCo	59	64	123	19A , 9V, 14
5	PECoChK	4	8	12	6B, 23F
J	PETKCh	2	3	5	-
	PETCoCh	2	3	5	-
6	PETKCoCh	7	2	9	23F , 19A, 9V, 6B
Total multi-résist	tance	277	285	562	

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

^{*}Le sérotype prédominant dans chaque phénotype est indiqué en gras.

Résistance aux fluoroquinolones

L'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques ayant une indication dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) montre que la fréquence des souches résistantes reste faible en 2007, inférieure à 1% (Tableau 14). Cependant parmi les souches classées sensibles (CMI de lévofloxacine $\leq 2~\mu g/ml$, CMI de moxifloxacine $\leq 0.5~\mu g/ml$) il existe des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Il s'agit soit d'un efflux actif, soit d'une mutation dans la topoisomérase IV, une des deux cibles des fluoroquinolones. Ces mécanismes ne confèrent pas un phénotype de résistance à la lévofloxacine ni à la moxifloxacine, mais ils représentent une étape préalable à la sélection, en cours de traitement, de mutants de plus haut niveau de résistance. Ces mutants sont alors résistants à la lévofloxacine et la moxifloxacine, la résistance devenant effective quand il existe une mutation dans la seconde cible, la gyrase. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de pouvoir détecter correctement de telles souches à risque.

Dans ce but, nous avons mis au point un test de détection par l'antibiogramme des différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones. Il repose sur l'utilisation de la 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 20).

T 11 20 F	, 1	1 / .	1 / 1 /	CT.	. 1	2007
Tableau 20 – Fre	eauence aes	nnenotynes a	ie resistance aux	tiuoro	วนเทอเอทคร ค	2n /UU/
10000000 20 170	quence acs	pricriotypes a	ic resistance and	juoio	quino iones c	2007.

	F	Prélèvements		Total	Niveau de
Phénotype	Hémoculture (n=1072)	OMA (n=308)	LCR (n=416)	(n=1796)	résistance
ParC/E	7 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,2%)	9 (0,5%)	Bas ou inapparent
Efflux	7 (0,7%)	2 (0,5%)	3 (0,7%)	12 (0,7%)	Bas ou inapparent
GyrA	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	Bas ou inapparent
ParC/E + GyrA	3 (0,3%)	1 (0,3%)	1(0,2%)	5 (0,3%)	Haut
Total	17 (1,6%)	4 (1,3%)	5 (1,2%)	26 (1,4%)	-

Sur les 1794 souches étudiées, 26 (1,4%) ont un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (Tableau 20). La plupart de ces souches ont été isolées au cours d'infections respiratoires bactériémiques chez l'adulte. La plupart des souches isolées chez l'enfant ont un phénotype « efflux », de bas niveau de résistance (5/6 souches).

Sur ces 26 souches, 21 sont classées sensibles à la lévofloxacine (CMI de 1 à 2 μ g/ml) et à la moxifloxacine (CMI de 0,125 à 0,5 μ g/ml). Si pour 19/26 souches (73%) il existe au moins une résistance associée, il faut souligner que 15 d'entre elles présentent une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et une résistance aux macrolides ; 7 souches (27%) n'ont aucune autre résistance associée (Tableau 21).

Tableau 21 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2007.

Phénotype	Age	Sérotype	Site d'isolement°	Région	CMI (μg/ml)						Résistance(s)
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	associée(s)*
Sauvage	-	-	-	-	8	4	1	0,25	1	0,12	-
Efflux	7 mois	24F	Hémoculture	Normandie	16	32	4	0,5	2	0,25	PE
Efflux	8 mois	19A	OMA	Rhône-Alpes	8	32	4	0,5	2	0,25	PTCo
Efflux	9 mois	24F	Hémoculture	Ile-de France	16	32	4	0,5	2	0,25	PCo
Efflux	1 an	17F	OMA	Poitou- Charentes	16	32	4	0,5	2	0,5	-

Phénotype	Age	Sérotype	Site d'isolement°	Région			Résistance(s)				
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	associée(s)*
Efflux	5 ans	19A	LCR	Rhône-Alpes	8	32	4	0,25	1	0,25	PETChKCo
Efflux	30 ans	4	Hémoculture	Provence	16	32	8	0,5	2	0,25	-
Efflux	42 ans	18C	Hémoculture	Provence	16	32	4	0,5	2	0,5	-
Efflux	66 ans	19A	LCR	Corse	16	32	4	0,5	2	0,125	PETKCo
Efflux	73 ans	19A	Hémoculture	Nord	8	32	4	0,25	2	0,25	PET
Efflux	78 ans	14	Hémoculture	Provence	16	32	4	0,5	2	0,125	PE
Efflux	81 ans	14	LCR	Lorraine	8	32	4	0,5	2	0,25	PECo
Efflux	92 ans	1	Hémoculture	Pays de la Loire	8	32	4	0,5	2	0,25	-
ParC/E	1 an	19A	OMA	lle de France	32	32	4	0,5	2	0,25	PETCo
ParC/E	11 ans	1	Hémoculture	Ile de France	64	128	4	1	2	0,5	Со
ParC/E	61 ans	7F	Hémoculture	Provence	128	128	8	1	2	0,5	-
ParC/E	72 ans	22F	LCR	Côte d'Azur	32	≥128	32	1	2	0,5	-
ParC/E	78 ans	6A	Hémoculture	Franche- Comté	32	32	4	1	2	0,5	-
ParC/E	82 ans	9V	Hémoculture	Centre	32	32	4	0,12	2	0,25	PETKCo
ParC/E	84 ans	24F	Hémoculture	Pays de la Loire	64	64	8	0,5	2	0,25	PETCo
ParC/E	90 ans	14	Hémoculture	Bourgogne	32	128	4	0,25	2	0,25	PE
ParC/E	93 ans	19F	Hémoculture	Alsace	32	32	4	0,5	2	0,25	ET
ParC+GyrA	1 an	19A	OMA	Nord-Pas de Calais	64	64	16	2	8	2	PETK
ParC+GyrA	57 ans	14	Hémoculture	Midi-Pyrénées	64	64	16	8	8	2	PETKCo
ParC+GyrA	58 ans	23F	Hémoculture	Languedoc	128	128	64	16	8	4	PECo
ParC+GyrA	76 ans	6A	Hémoculture	Franche- Comté	128	128	32	4	16	2	PEK
ParC+GyrA	77 ans	23F	LCR	Limousin	64	64	16	8	8	2	PEChCo

*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.

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 2007 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 souches invasives isolées en 2007 est indiquée en Figure 15. Les sérotypes 19A, 19F, 14, 23F, 9V, 15A et 35B sont le plus souvent de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et seule une petite proportion des souches de ces sérotypes a conservé sa sensibilité naturelle. La moitié des souches de sérotypes 6A, 24F et 6B sont sensibles aux bêta-lactamines. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ont un sérotype 19A, 19F, 14, 9V ou 6B. Ces sérotypes sont retrouvés aussi bien au cours d'infections qu'en portage.

A l'inverse, d'autres sérotypes sont constamment sensibles à la pénicilline, comme par exemple : 1, 7F, 18C, 4 et 3, bien qu'une souche de sérotype 3 isolée en 2007 présente une sensibilité diminuée isolée à la pénicilline. Ces sérotypes sont responsables d'infections mais ne sont pratiquement jamais ou rarement retrouvés en colonisation (Figure 15).

Il existe des particularités en fonction de l'âge. Chez l'adulte (Figure 17), sept sérotypes représentent plus de la moitié des souches invasives : le sérotype 19A, majoritaire, puis les sérotypes 7F, 3, 1, 14, 22F et 4. Parmi ceux-ci, cinq sont sensibles aux bêta-lactamines. Chez l'enfant (Figure 18), parmi les quatre sérotypes prédominants qui représentent 55% de l'ensemble des souches, trois sont sensibles aux antibiotiques (1, 3 et 7F). Le sérotype 19A est en 2007 le seul sérotype de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines dont la place est importante.

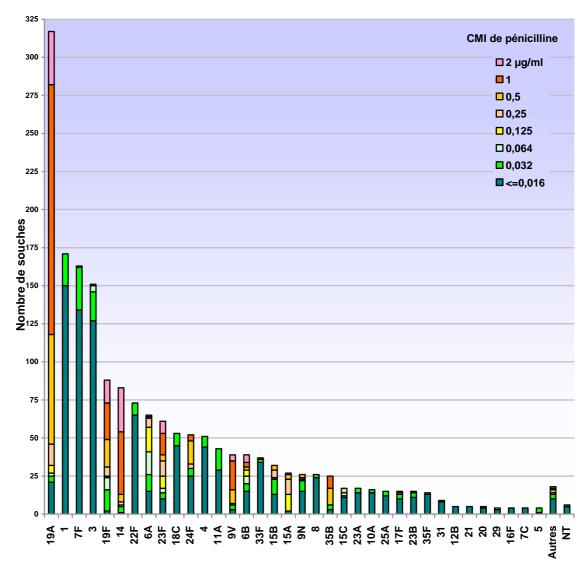


Figure 15 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de S. pneumoniae (n=1796) isolés en 2007.

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

De plus, l'incidence des infections invasives liées à certains clones de sérotype 19A, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines voire multi-résistants, a augmenté aux USA depuis 1999. Dans les régions américaines où la couverture vaccinale atteint 80% des enfants de moins de 2 ans, ce sérotype est actuellement à l'origine de la majorité des infections invasives chez l'enfant de moins de 5 ans.

Certains de ces clones pourraient résulter d'échanges capsulaires (Pai et al. J Infect Dis, 2005 ;192 :1988-95 ; Whitney et al. Lancet 2006; 368: 1495–502). Ceci a été récemment démontré pour les souches 19A de sequence-type 695 qui résultent d'un échange capsulaire entre une souche « receveuse » invasive, sensible aux antibiotiques et de sérotype 4, et une souche « donneuse » de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et de sérotype 19A. Lors de l'échange capsulaire, tout le locus codant pour la capsule 19A a été transféré ainsi que les deux régions flanquantes codant respectivement pour la PLP2x (qui était altérée) et la PLP1a (conservée) (Brueggemann *et al.* PLoS Pathog, 2007, 3(11) :e168). Un tel échange génétique confère un solide avantage car, en une seule étape, un pneumocoque peut échapper à l'immunité conférée par le vaccin conjugué et résister aux bêta-lactamines.

En France en 2007, la proportion de souches de sérotype non vaccinal 15A/B/C, 24F ou 35B est en augmentation. Ceci est également observé pour les souches de sérotype 33F, qui présentent en France la

particularité d'être toutes sensibles à la pénicilline (CMI \leq 0,064 µg/ml), mais pour la plupart résistantes à l'érythromycine (Figure 16). Ces sérotypes sont de bons candidats au remplacement des sérotypes non vaccinaux, car ils ont l'« avantage » sur les autres sérotypes de posséder des gènes de résistance aux antibiotiques. L'étude du profil génétique de certaines de ces souches au moyen du MLST est en cours pour déterminer quels sont les clones circulants en France et mettre en évidence d'éventuels échanges capsulaires pour expliquer l'émergence de la résistance aux antibiotiques parmi ces sérotypes dont la durée de portage est peu connue. L'étude de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois, revèle l'émergence des sérotypes 15A/B/C, 23A/B et 35B qui apparaissent comme de probables « bons colonisateurs » (Figure 9).

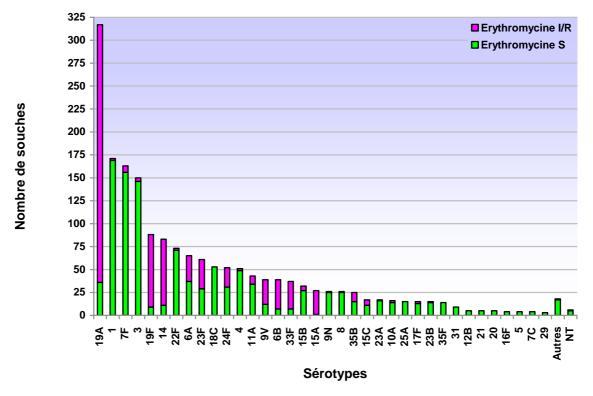


Figure 16 - Sensibilité à l'érythromycine des sérotypes de S. pneumoniae (n=1794) isolés en 2007.

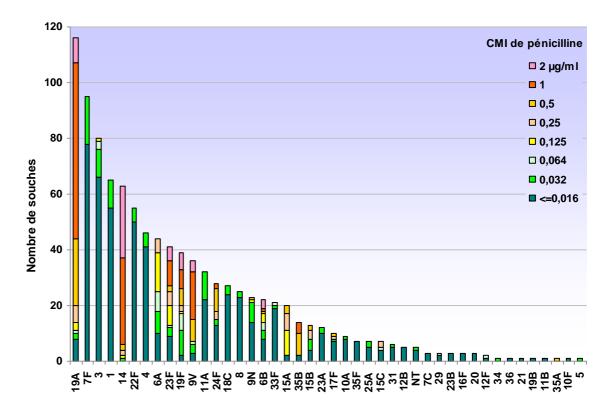


Figure 17 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de S. pneumoniae (n=999) isolés **chez l'adulte** (> **15 ans**).

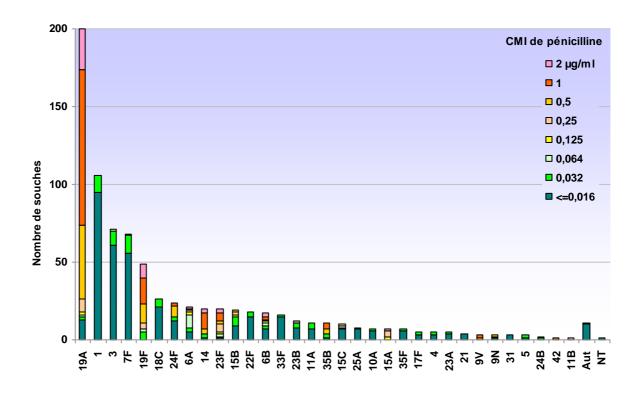


Figure 18 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de S. pneumoniae (n=797) isolés **chez l'enfant** (≤15 ans).

Surveillance des infections à S. pneumoniae

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

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

Méningites à S. pneumoniae

En 2007, 431 cas de méningites ont été signalés au CNRP, dont 416 (96%) par les ORP et 1 cas en Guadeloupe (enfant de 10 ans).

Le nombre de souches reçues de France métropolitaine au CNRP a été comparé au nombre N de cas de méningites redressés pour défaut de couverture <u>et corrigés de la sous-notification</u> (InVS, réseau EPIBAC). En 2007, l'étude a porté sur 122 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant, et sur 308 souches isolées chez l'adulte (> 15 ans).

L'exhaustivité du recueil des souches de méningites est très satisfaisante en 2007 et comparable à la couverture du réseau ORP-CNRP. (Tableau 22).

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

Tableau 22 – Evolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2007.

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

D'après les dernières données du réseau $EPIBAC^1$, l'incidence des méningites à pneumocoque est de 6,0 cas / 100 000 enfants âgés de moins de 2 ans en 2007, inchangée par rapport 2006.

Ainsi entre les années 1998-2002, précédant les premières recommandations d'utilisation du vaccin antipneumococcique heptavalent chez les nourrissons et 2007, l'incidence des méningites à pneumocoque a diminué de 32% (p = 0,002) chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

^{*}N, nombre de cas redressés pour défaut de couverture et corrigés de la sous-notification

Chez les enfants âgés de plus de 2 ans et les adultes, l'incidence des méningites à pneumocoque est de 9,9 cas / 100 000 habitants en 2007, stable par rapport à l'incidence observée en 2006 (9,7 cas / 100 000 habitants).

Répartition géographique

La répartition géographique des 430 cas de méningites à *S. pneumoniae* en 2007 est indiquée ci-dessous. En moyenne 20 cas de méningites ont été observés dans la plupart des régions en 2007 (médiane = 18), les extrêmes allant de 5 en Alsace à 74 en Ile-de-France.

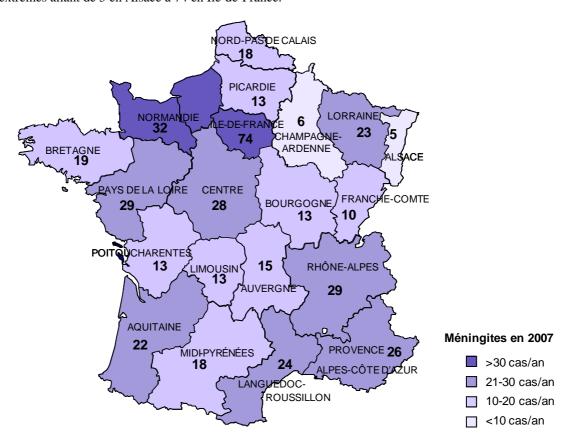


Figure 19 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2007 (n=430).

Dans 416 cas, la souche a été isolée dans le LCR et dans 14 cas à partir d'hémoculture. Le nombre de cas de méningite (n=15) signalés par les correspondants ne participant pas au réseau des ORP est inférieur à celui des années antérieures (Figure 20) du fait de la création de l'ORP Paris-Ile de France Ouest.

¹ http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm EPIBAC - Données épidémiologiques 2007. Mise à jour le 26 janvier 2009

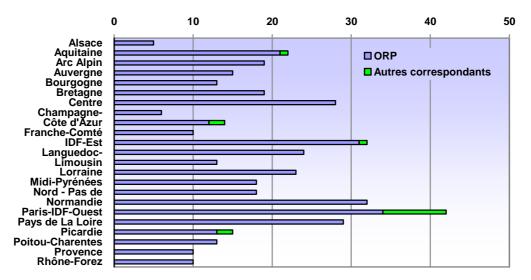


Figure 20 – Origine du signalement des 430 cas de méningite à S. pneumoniae au CNRP en 2007.

Distribution temporelle

La Figure 21 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas de méningites cumulés de 2001 à 2007 dont la date de diagnostic était renseignée. C'est durant les mois de décembre à avril que sont enregistrés le plus de cas.

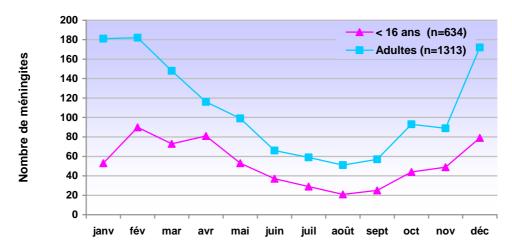


Figure 21 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2007.

Répartition par classe d'âge

Les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes enfants de moins de 12 mois, ainsi que les adultes après 40 ans (Figure 22, Figure 23).

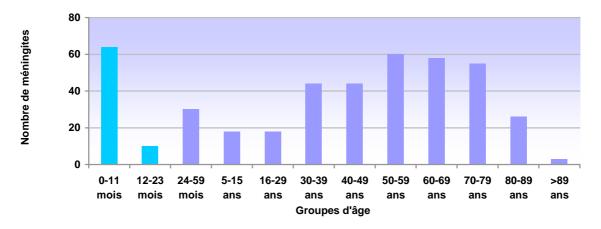


Figure 22 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=430) en fonction de l'âge.

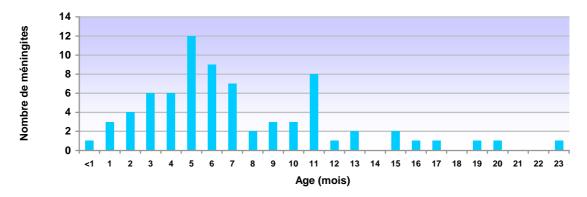


Figure 23 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans (n=74).

Surveillance des sérotypes

Cette surveillance revêt un intérêt particulier en raison de l'introduction depuis la fin 2002 du vaccin conjugué heptavalent Prevenar® dans le programme vaccinal des nourrissons.

L'incidence des méningites selon le sérotype peut être estimée en appliquant les proportions de chaque sérotype aux chiffres d'incidence calculés à partir des données du réseau EPIBAC (InVS). La Figure 24 permet de suivre l'évolution de l'incidence des méningites à sérotypes vaccinaux entre la période 2001-2002 (pré-vaccinale) et 2007.

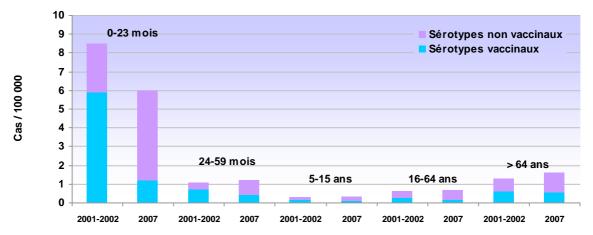


Figure 24 – Evolution de **l'incidence** des méningites à **sérotype vaccinal** (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou **non vaccinal** selon le groupe d'âge.

En 2007, une diminution significative des sérotypes vaccinaux est observée chez les enfants de moins de 2 ans (p<10⁻⁵), mais aussi chez les 2-5 ans (p=0,003). Chez l'enfant de moins de deux ans, la diminution

significative des méningites à pneumocoques de sérotypes vaccinaux est partiellement compensée par l'augmentation des méningites à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux. Au-delà de l'âge de 2 ans, l'augmentation de l'incidence des méningites est liée à l'augmentation des sérotypes non vaccinaux. L'évolution de l'incidence de chaque sérotype pour les enfants de moins de 2 ans est indiquée sur la Figure 26. Dans ce groupe, tous les sérotypes vaccinaux à l'exception du 18C ont significativement diminué, voire n'ont pas été retrouvés (6B, 9V, 4). Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 19A est devenu nettement prédominant (23%), suivi des sérotypes 15B/C et 24F. Il est intéressant de noter que ces trois sérotypes représentent essentiellement des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. La diminution du sérotype 6A (apparenté au 6B) observée entre 2005 et 2006, ne s'est pas poursuivie en 2007. L'étude du locus capsulaire des souches de 6A actuellement en cours permettra de détecter parmi celles-ci d'éventuelles souches de sérotype 6C (cf § Confirmation de l'identification, sérotypage).

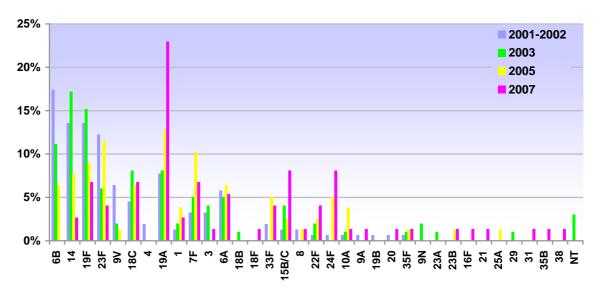


Figure 25 – Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=156), en 2003 (n=99), 2005 (n=78), et en 2007 (n=74)

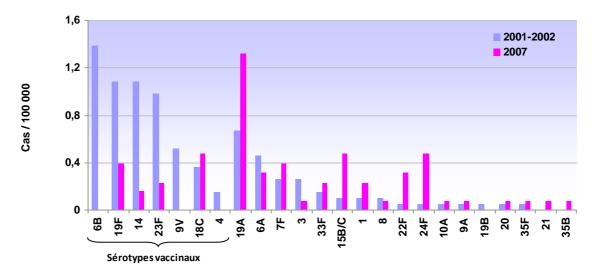


Figure 26 – Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype **chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2007.**

Chez les enfants de 5 à 15 ans, où l'incidence des méningites est stable entre 2001-2002 et 2007 (InVS), la proportion de sérotypes vaccinaux ne s'est pas modifiée de façon significative (Figure 24). Pour chacun des groupes d'âge, l'évolution de la fréquence de chaque sérotype est indiquée de la Figure 27 à la Figure 29. Chez l'adulte, une diminution significative des sérotypes vaccinaux est observée en 2007 chez les 16-64 ans (p<10⁻⁵), et après 64 ans (p=0,003). Dans le même temps, le nombre de méningites à pneumocoque de

sérotype 7F a progressé de façon significative depuis 2001 (p=0,0004) alors que l'augmentation du nombre de méningite à sérotype 19A n'a pas atteint le seuil de significativité. L'augmentation du nombre de cas de méningites à sérotype 3 observée en 2005 ne s'est pas poursuivie en 2007, mais le sérotype 3 reste un des principaux sérotypes des méningites chez l'adulte.

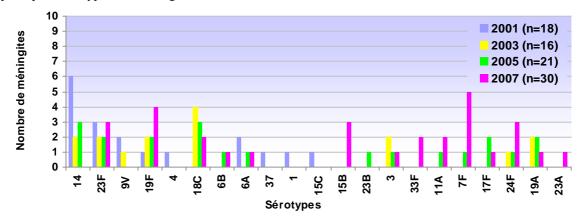


Figure 27 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2007.

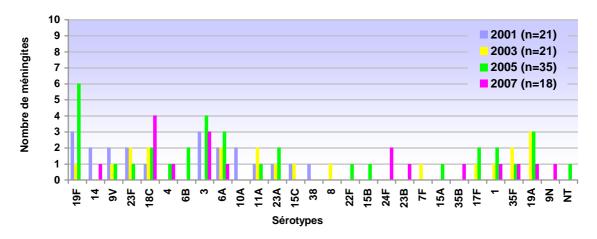


Figure 28 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de **méningites** chez **l'enfant de 5 à 15 ans** entre 2001 et 2007

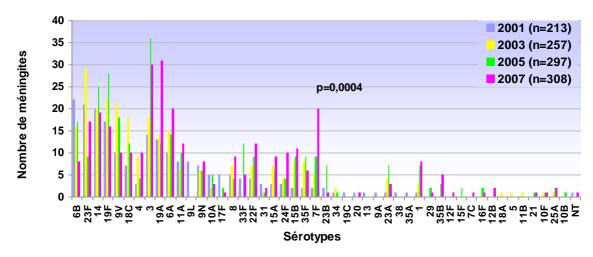


Figure 29 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites chez l'adulte (> 15 ans) entre 2001 et 2007.

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.

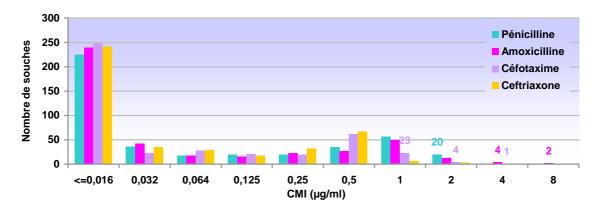


Figure 30 – Distribution des souches isolées de méningites (n=430) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

Le nombre de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a diminué de façon significative par rapport à 2001 (Tableau 23). En ce qui concerne le céfotaxime ou la ceftriaxone, molécule recommandée en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, 6% des souches ont une CMI > 0,5 μ g/ml, et représentent un risque d'échec thérapeutique, vs 15% pour l'amoxicilline. Une souche résistante au céfotaxime (CMI = 4 μ g/ml) a été isolée en 2007 au cours d'une méningite chez un adulte (cf Tableau 15).

Tableau 23 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de S. pneumoniae responsables de méningites entre 2001 et 2007.

	n (%)								
Année	Pénicilline			Amoxicilline			Céfotaxime		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
2001 (n=339)	171 (50)	135 (40)	33 (10)	241 (71)	90 (27)	8 (2)	291 (86)	47 (14)	1 (0)
2002 (n=326)	178 (55)	123 (38)	25 (8)	250 (77)	72 (22)	4 (1)	290 (89)	36 (11)	0
2003 (n=393)	227 (58)	148 (38)	18 (5)	308 (78)	82 (21)	3 (1)	358 (91)	34 (9)	1 (0)
2004 (n=330)	198 (60)	108 (33)	24 (7)	268 (81)	60 (18)	2 (1)	322 (91)	8 (9)	0
2005 (n=430)	276 (64)	141 (33)	13 (3)	357 (83)	71 (17)	2 (0)	406 (94)	24 (6)	0 (0)
2006 (n=321)	213 (66)	92 (29)	16 (5)	266 (83)	51 (16)	4 (1)	309 (96)	12 (4)	0
2007 (n=430)	278 (65)	132 (31)	20 (5)	363 (84)	61 (14)	6 (1)	402 (93)	27 (6)	1 (0)
p *	<10 ⁻⁴		<10 ⁻⁴			<10 ⁻⁴			

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

Entre 2001 et 2007, la tendance à la diminution de résistance est significative quelque soit le groupe d'âge considéré pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime (p<10⁻⁴).

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 1,6% des souches de méningites. Seule une souche a une CMI de céfotaxime égale à 4 µg/ml (Figure 32). Nous avons également étudié la sensibilité à la ceftriaxone, autre céphalosporine de 3ème génération injectable recommandée dans le traitement des méningites à pneumocoque. Si ces deux bêta-lactamines ont une

activité globalement comparable, pour certaines souches de sensibilité diminuée, il peut exister des écarts de CMI de 1 voire 2 dilutions en faveur de l'une ou de l'autre (Figure 33).

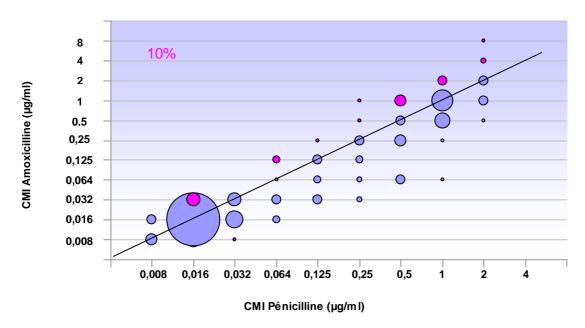


Figure 31 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées de méningites (n=430). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

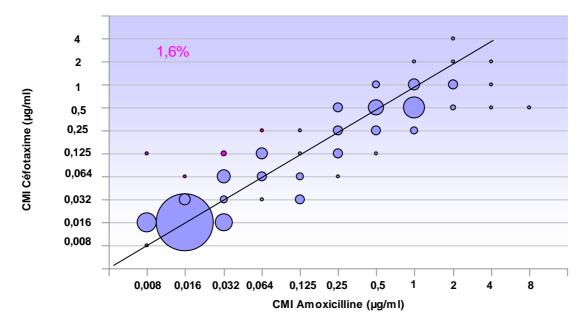


Figure 32 - Comparaison de la sensibilité à **l'amoxicilline et au céfotaxime** des souches de S. pneumoniae isolées de méningites (n=430). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline.

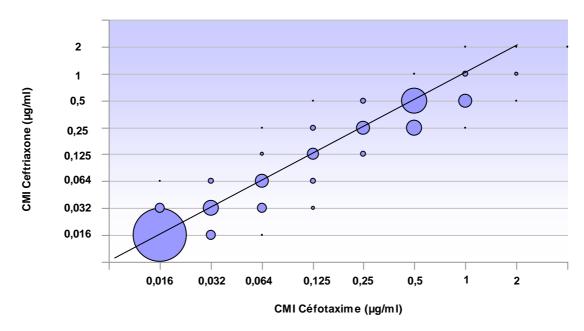


Figure 33 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de S. pneumoniae isolées de méningites entre 2004 et 2007 (n=1451).

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.

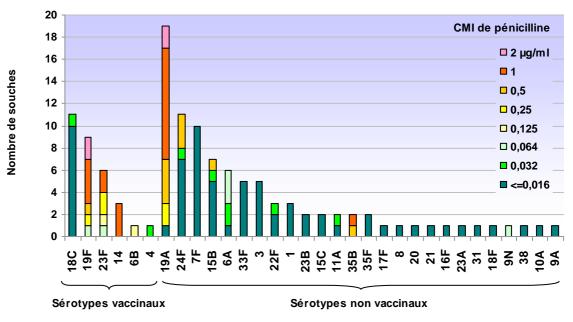


Figure 34 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de méningite **chez l'enfant** (≤15 ans) (n=122).

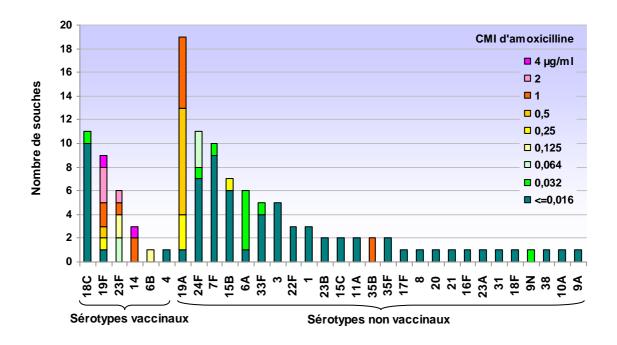


Figure 35 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (\leq 15 ans) (n=122).

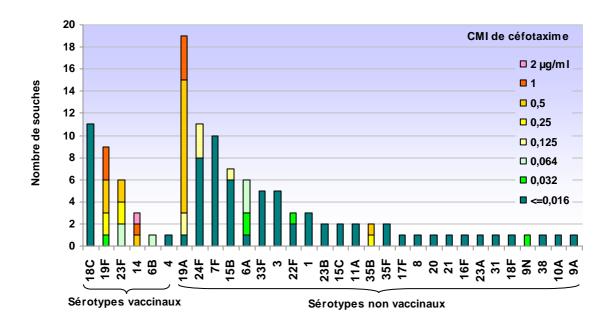


Figure 36 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de méningite **chez l'enfant** (≤15 ans) (n=122).

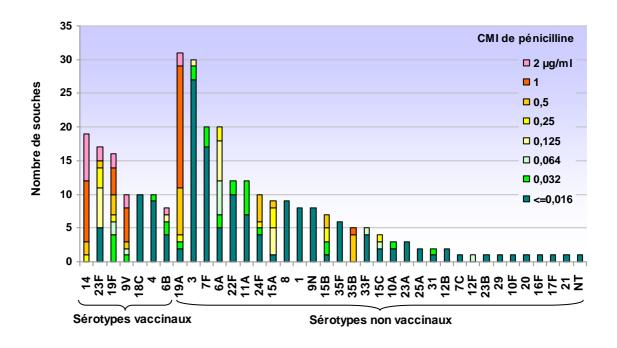


Figure 37 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=308).

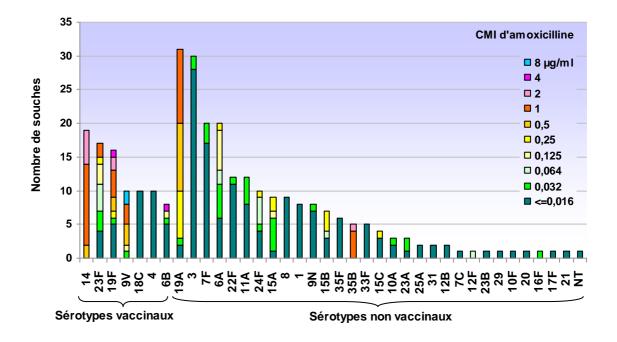


Figure 38 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=308).

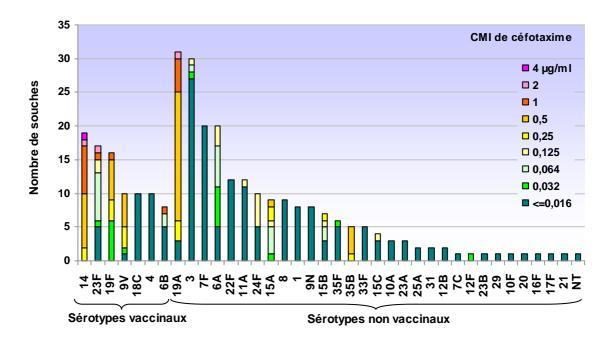


Figure 39 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=308).

Bactériémies à S. pneumoniae

Répartition par classe d'âge chez l'enfant.

Comparativement aux bactériémies, les méningites sont plus fréquentes avant l'âge de 1 an (Figure 40).

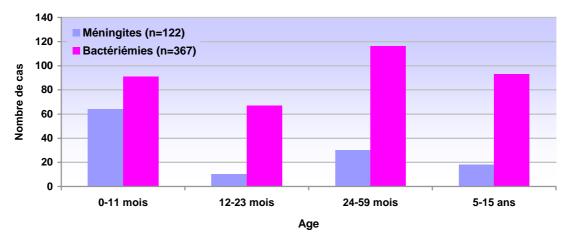


Figure 40 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.

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 vaccin conjugué heptavalent Prevenar® (PCV7) ont significativement diminué depuis 2001-2002 chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 7), mais aussi dans tous les autres groupes d'âges. Entre 1998-2002 et 2007, l'incidence des bactériémies à pneumocoque a significativement diminué chez les enfants de moins de 2 ans (-38%, p < 10⁻⁴), tandis qu'elle a augmenté dans les autres groupes d'âges (réseau EPIBAC 2007, InVS). L'incidence des bactériémies selon le sérotype peut être estimée en appliquant les proportions de chaque sérotype aux chiffres d'incidence. La Figure 41 permet de suivre l'évolution de l'incidence des bactériémies à sérotypes vaccinaux entre la période 2001-2002 (pré-vaccinale) et 2007. Comme dans les méningites, la diminution significative des bactériémies à pneumocoques de sérotypes vaccinaux est partiellement compensée par l'augmentation des bactériémies à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux chez l'enfant de moins de deux ans. Au-delà de cet âge, l'augmentation de l'incidence des bactériémies est liée à l'augmentation des sérotypes non vaccinaux.

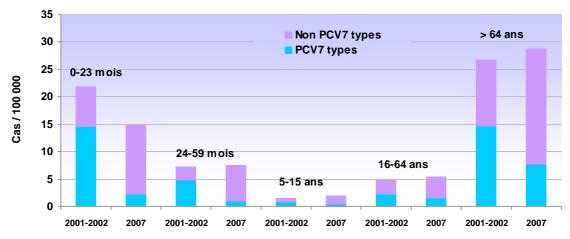


Figure 41 - Evolution de **l'incidence** des bactériémies à **sérotype vaccinal** (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou **non vaccinal** selon le groupe d'âge.

Chez les enfants de moins de 2 ans, deux sérotypes ont augmenté de façon significative (p<10⁻⁴) parmi les sérotypes non vaccinaux : 19A et 7F, qui prédominent en 2007 et représentent respectivement 33% et 16% des pneumocoques isolés dans ce groupe d'âge (Figure 42). L'évolution de l'incidence de chaque sérotype dans ce groupe d'âge est indiquée sur la Figure 43.

Chez les enfants de 24 à 59 mois, les principaux sérotypes isolés de bactériémies en 2007 sont, par ordre de fréquence, le sérotype 1 (30%), 19A (17%), et 7F (10%) (Figure 44). Chez l'enfant de 5 à 15 ans, le sérotype 1 reste largement prédominant (52% des souches en 2007).

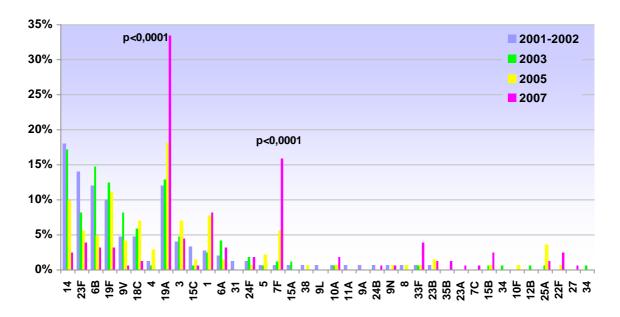


Figure 42 — Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de **bactériémies** chez **l'enfant de moins de 2** ans en 2001-2002 (n=260), en 2003 (n=170), 2005 (n=143) et en 2007 (n=158).

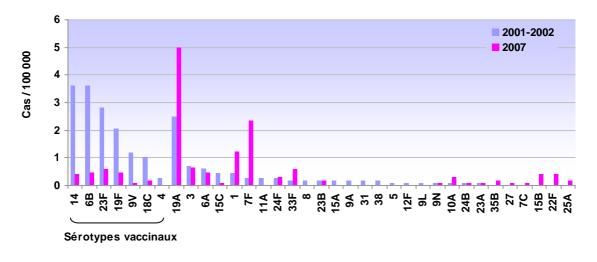


Figure 43 - Evolution de **l'incidence** des **bactériémies** selon le sérotype chez **l'enfant** âgé **de 0 à 23 mois** entre 2001-2002 et 2007.

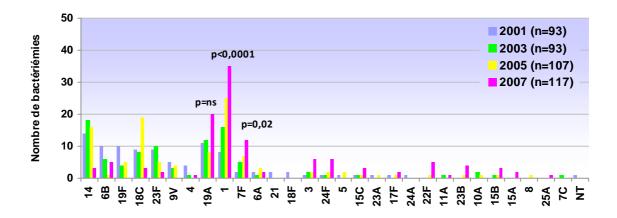


Figure 44- Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2007.

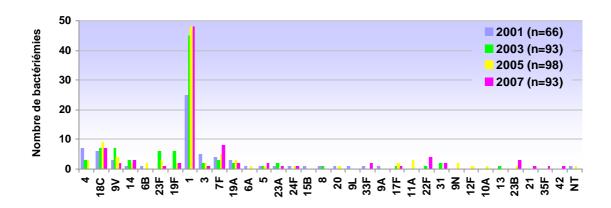


Figure 45 – Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2007.

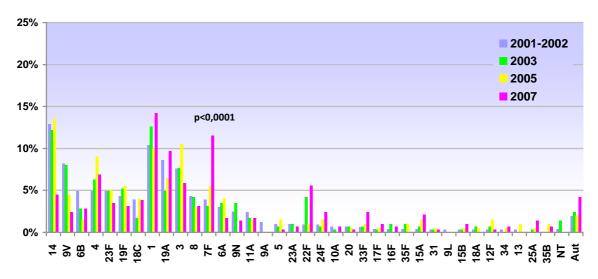


Figure 46 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de **bactériémies** chez **l'adulte** âgé **de 16 à 64** ans en 2001-2002 (n=673), en 2003 (n=286), 2005 (n=200), et en 2007 (n=288).

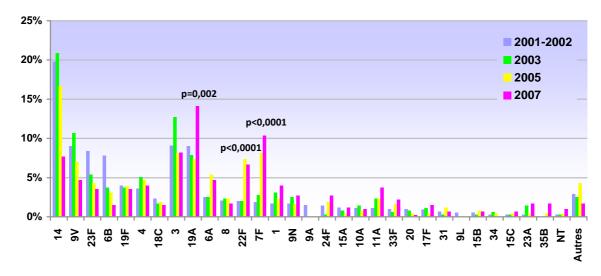


Figure 47 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de **bactériémies** chez **l'adulte** âgé **de plus de 64 ans** en 2001-2002 (n=886), en 2003 (n=354), 2005 (n=258), et en 2007 (n=403).

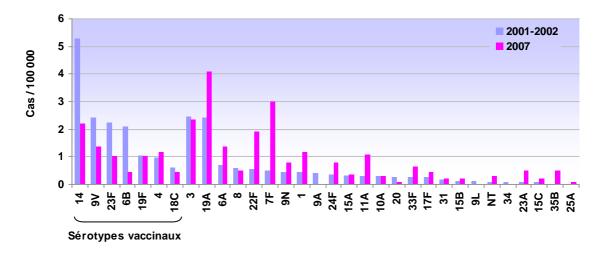


Figure 48 - Evolution de **l'incidence** des **bactériémies** selon le sérotype chez **l'adulte** âgé **de plus de 64 ans** entre 2001-2002 et 2007.

Chez l'adulte la couverture sérotypique du Prevenar® est de 27%, et celle du vaccin polysaccharidique Pneumovax® est de 84% en 2007. La distribution des sérotypes est différente selon l'âge. Chez les adultes âgés de 16 à 64 ans, seuls les sérotypes 14 et 9V ont diminué (p=0,001) parmi les sérotypes vaccinaux. Le sérotype 1 reste prédominant, suivi du sérotype 7F qui a significativement progressé, et du 19A qui se maintient. Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, les sérotypes vaccinaux 14, 9V, 23F et 6B ont significativement diminué par rapport à 2001-2002, (p<0,0001), tandis que les sérotypes 19A, 7F et 22F ont significativement progressé et sont devenus avec le sérotype 3, les sérotypes prédominants.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2007 est indiquée sur la Figure 49.

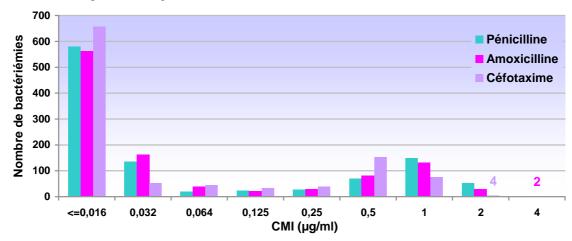


Figure 49 - Distribution des souches isolées de **bactériémies en 2007** (n=1058) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 10% des souches isolées de bactériémies ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 50). La fréquence de ce phénotype n'a pas augmenté par rapport à 2003, où elle était de 13%.

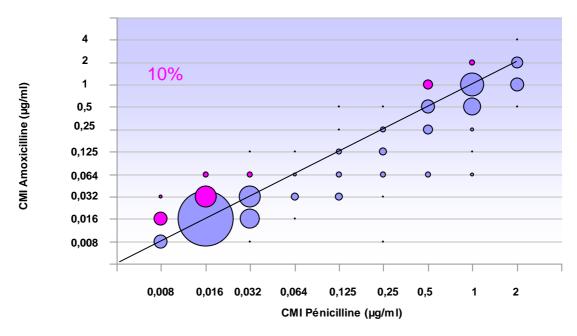


Figure 50 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies (n=535). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

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 51 à la Figure 53 pour l'enfant, et de la Figure 54 à la Figure 56 pour l'adulte.

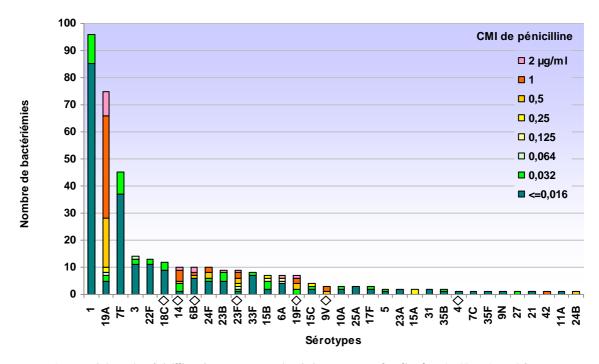


Figure 51 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant** (≤15 ans) (n=367). (♦ sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

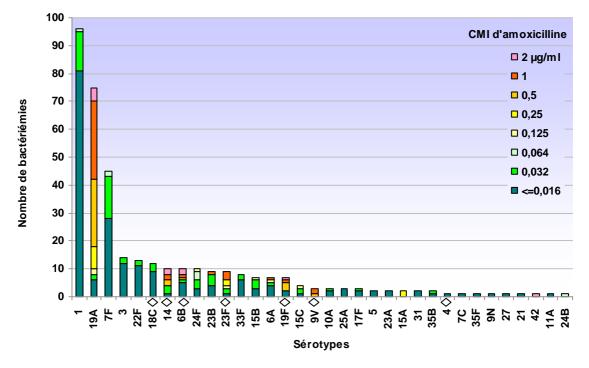


Figure 52 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant** (≤15 ans) (n=367). (♦ sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

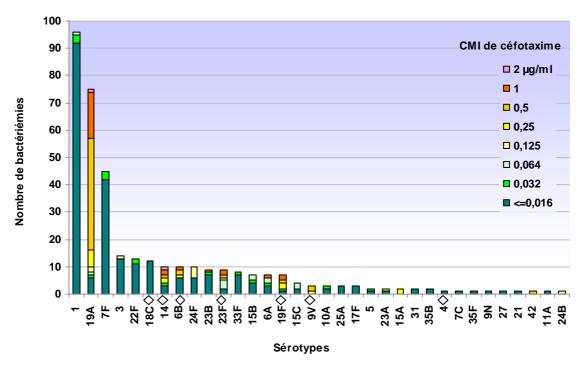


Figure 53 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant** (≤15 ans) (n=367). (♦ sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

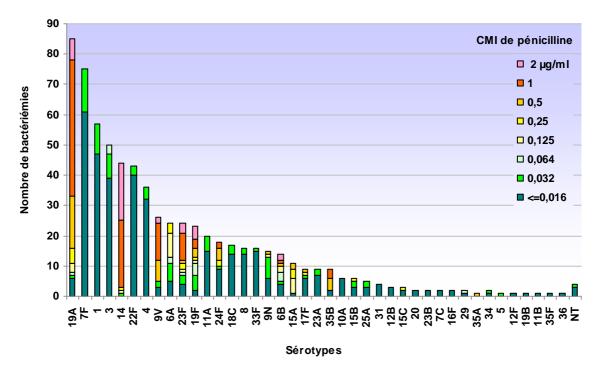


Figure 54 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=691).

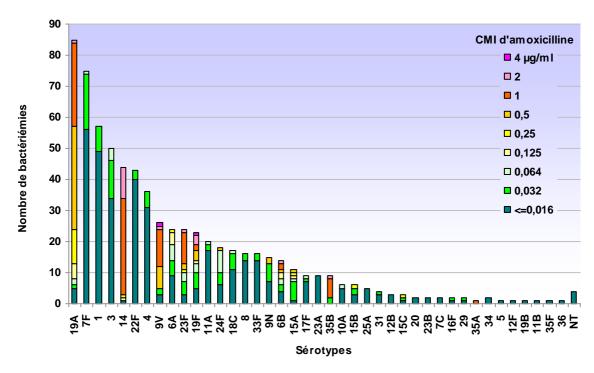


Figure 55 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=691).

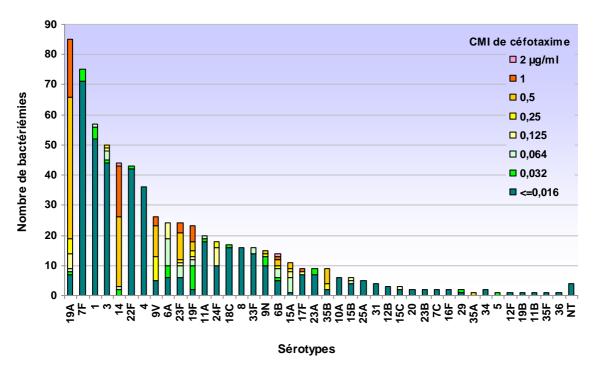


Figure 56 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=691).

Otites moyennes aiguës de l'enfant (OMA)

Répartition en fonction de l'âge

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

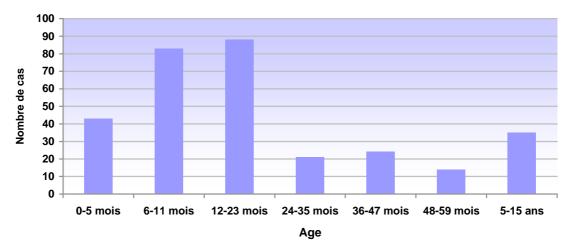


Figure 57- Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge (n=308).

Surveillance des sérotypes

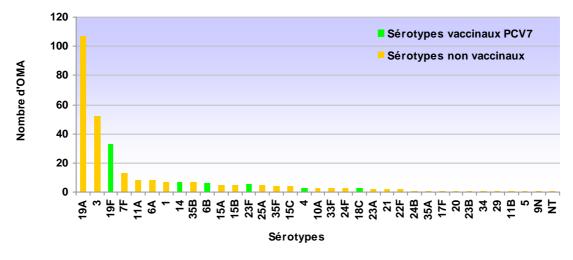


Figure 58 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'OMA en 2007 (n=308).

Les sérotypes vaccinaux qui représentaient chacun au moins 5% des prélèvements d'OMA en 2001-2002 ont significativement diminué (p<0,001) à l'exception du sérotype 19F. Les sérotypes 19A, 3 et 7F ont augmenté de façon significative (Figure 59). Le sérotype 19A est actuellement largement prédominant (35%), suivi du sérotype 3 (17%). Ces derniers représentent avec le sérotype vaccinal 19F plus de deux tiers des souches isolées d'OMA par parencentèse. Le sérotype 7F s'établit en 4ème position (4% des souches) (Figure 59).

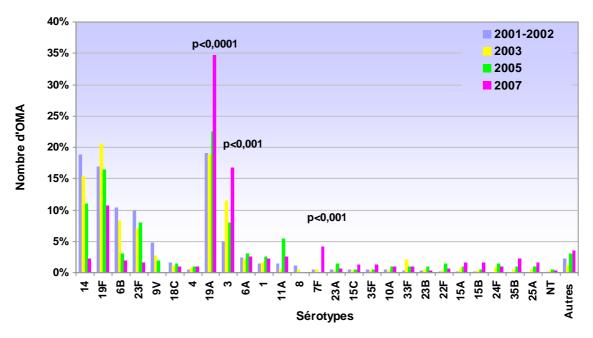


Figure 59 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés d'**OMA** chez **l'enfant** en 2001-2002 (n=658), en 2003 (n=372), 2005 (n=200), et en 2007 (n=308).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 2 μ g/ml pour la pénicilline et le céfotaxime, et de 4 μ g/ml pour l'amoxicilline (Figure 60).

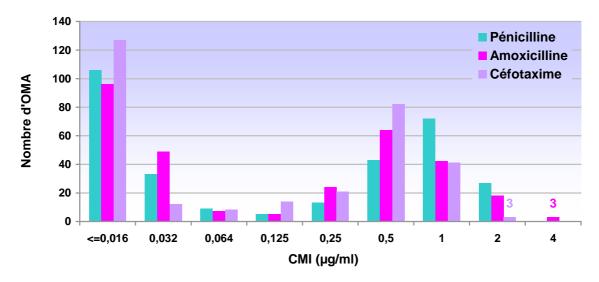


Figure 60 - Distribution des souches isolées d'OMA (n=308) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 14% des souches isolées d'OMA ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 61). La fréquence de ce phénomène, un peu plus élevée que pour les souches invasives, a progressé depuis 2001 où elle était de 7,5%.

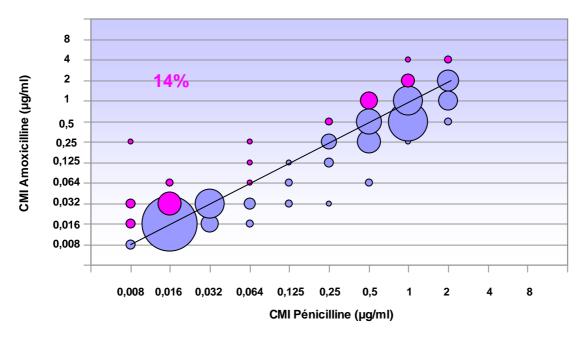


Figure 61 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées d'OMA (n=308). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

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 62 à la Figure 64.

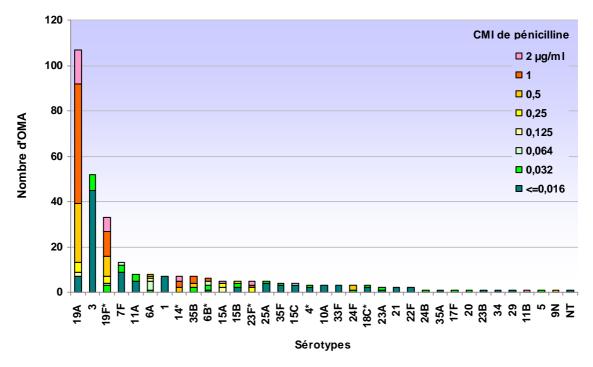


Figure 62 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés d'OMA **chez l'enfant** (\leq 15 ans) (n=308). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

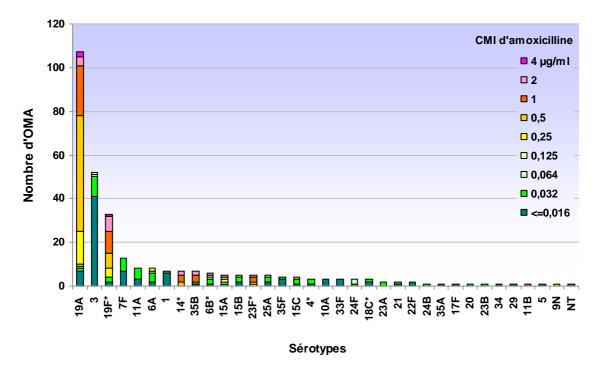


Figure 63 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (\leq 15 ans) (n=308). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

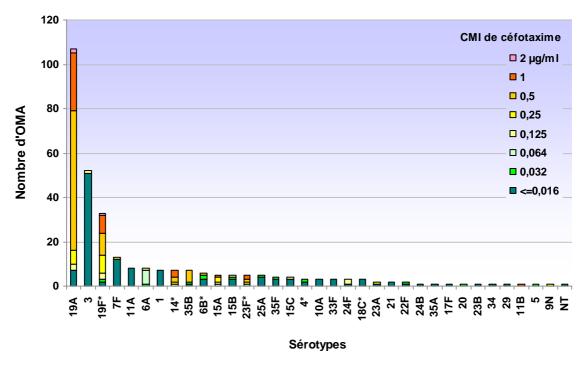


Figure 64 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (\leq 15 ans) (n=308). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

Infections respiratoires (hors bactériémies)

En 2007, 387 souches isolées de prélèvements respiratoires au cours d'infections respiratoires chez l'adulte (âge moyen 58,8 ans ; âge médian 61,1 ans ; extrêmes de 16 à 92 ans) ont été étudiées (Tableau 11).

Surveillance des sérotypes

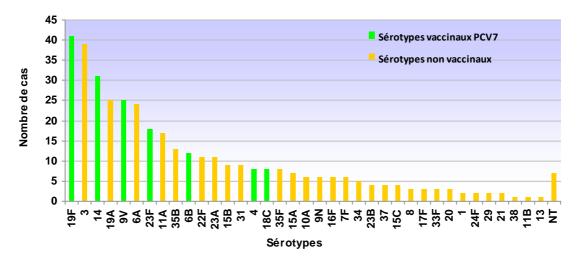


Figure 65 - Distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=387).

Les sérotypes vaccinaux contenus dans le Prevenar® représentent 37% des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires, tandis que les sérotypes vaccinaux contenus dans le Pneumovax® représentent 71% de l'ensemble.

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales observées en 2007 sont de 4 μ g/ml pour la pénicilline et de 8 μ g/ml pour l'amoxicilline et le céfotaxime (Figure 66). C'est pour les souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte que les CMI de bêta-lactamines sont les plus élevées actuellement.

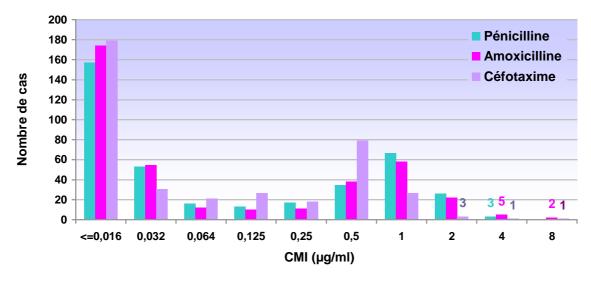


Figure 66 - Distribution des souches isolées de **prélèvements respiratoires** chez **l'adulte** (n=387) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 12% (45/387) des souches isolées d'infections respiratoires ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline. Cette fréquence est plus élevée que celle retrouvée pour les pneumocoques isolés de bactériémies (Figure 50) ou de méningites (Figure 31), mais moins élevée que celle observée pour les pneumocoques isolés d'OMA (Figure 61).

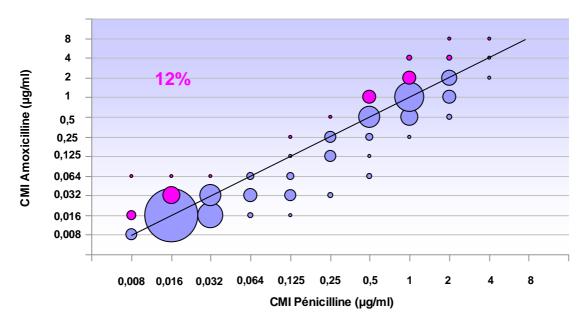


Figure 67 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline et à l'amoxicilline** des souches de S. pneumoniae isolées de prélèvements respiratoires (n=387). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires

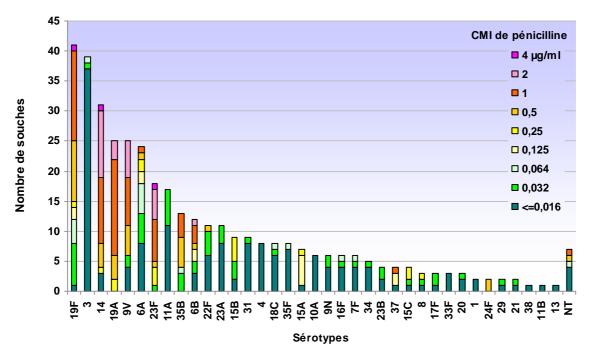


Figure 68 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'adulte** (> **15 ans**) (n=387).

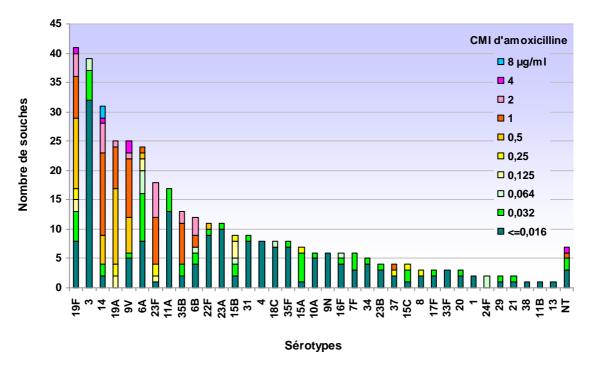


Figure 69 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=387).

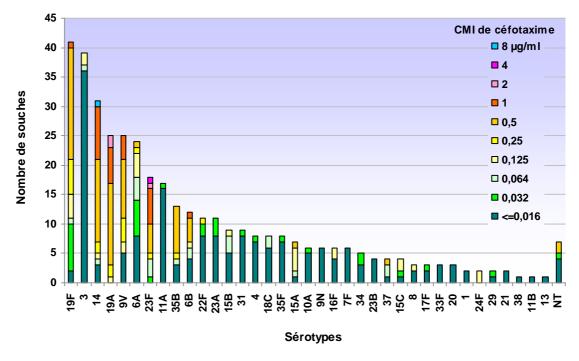


Figure 70 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires **chez l'adulte** (> **15 ans**) (n=387).

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

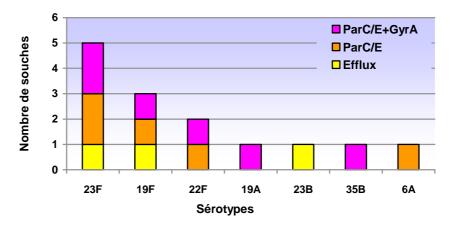


Figure 71 – Distribution des sérotypes des souches isolées de prélèvements respiratoires ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (n=14).

Parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte, 14 présentent un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones, soit 3,6% des souches ce qui est une proportion légèrement supérieure à celle observée pour les souches isolées d'infections invasives ou d'otites.

Tableau 24 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2007.

Phénotype		s respiratoires s (n=387)	Niveau de résistance		
	n	%			
ParC/E	5	1,3%	Bas ou inapparent		
Efflux	3	0,8%	Bas ou inapparent		
GyrA	-	-	Bas ou inapparent		
ParC/E + GyrA	6	1,6%	Haut		
Total	14	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 participe à la surveillance des pleuro-pneumopathies en collectant les souches de *S. pneumoniae* isolées de liquide pleural. En 2007, cette étude a porté sur 121 souches.

Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés sont survenus chez des adultes dans 86 cas (71%) et des enfants dans 35 cas (29%). Chez ces derniers, ce sont les enfants de plus de 2 ans, et particulièrement ceux du groupe de 5 à 15 ans qui sont le plus concernés.

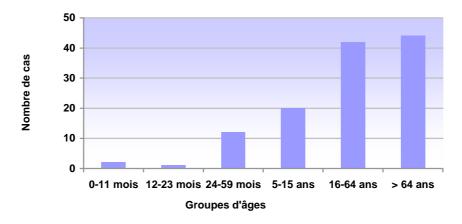


Figure 72 – Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=121).

Répartition géographique

Les souches de pleuro-pneumopathies étudiées en 2007 proviennent surtout de la région Ile de France ainsi que des régions Nord - Pas de Calais et Normandie (Figure 73).

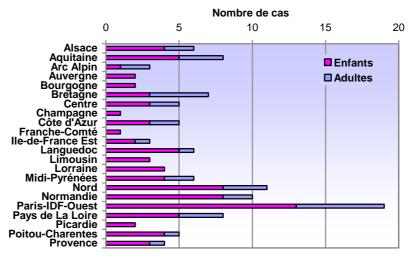


Figure 73 – Distribution **régionale** des cas de **pleuro-pneumopathies** (n=121).

Surveillance des sérotypes

Seulement cinq sérotypes ont été isolés de liquides pleuraux chez l'enfant, alors que près de 30 l'ont été chez l'adulte. Chez l'enfant, le sérotype 1 représente à lui seul 53% des souches isolées (19/35). Il est intéressant de noter que les pleuro-pneumopathies à sérotype 1 sont survenues principalement après l'âge de 5 ans (Figure 74). Le deuxième sérotype nettement prédominant est le sérotype 19A (12/35 souches); ce sérotype apparaissait déjà 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). Aucun des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'enfant n'est couvert par le vaccin conjugué heptavalent, et 20% le sont chez l'adulte.

Les 28 souches de sérotype 1 ont été isolées dans toutes les régions sans prédominance particulière. Un tiers des souches de sérotype 19A provennaient d'Île-de France (7/22).

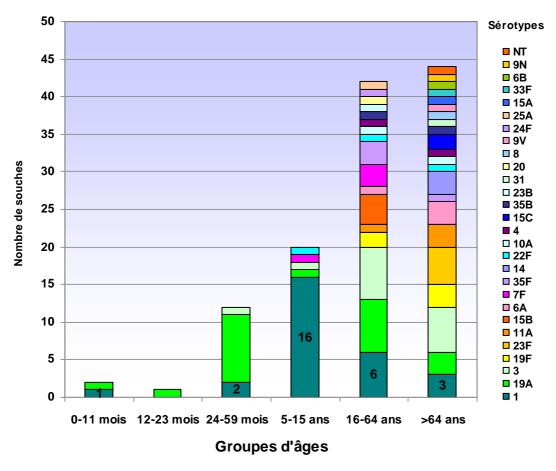


Figure 74 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupes d'âges.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de liquides pleuraux en 2007 est indiquée sur la Figure 75. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 34% des souches (12/35) chez l'enfant, et 31% des souches (27/86) chez l'adulte.

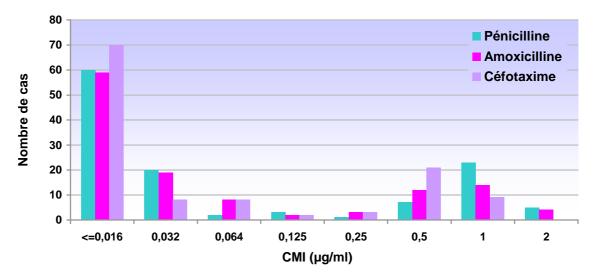


Figure 75 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=121) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

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

Les souches de sérotype 1, 3, et 7F qui sont sensibles à la pénicilline, sont aussi sensibles à l'ensemble des antibiotiques, excepté quatre souches résistantes à l'érythromycine : sérotype 1, n=2 ; sérotype 3, n=1 ; sérotype 7F, n=1.

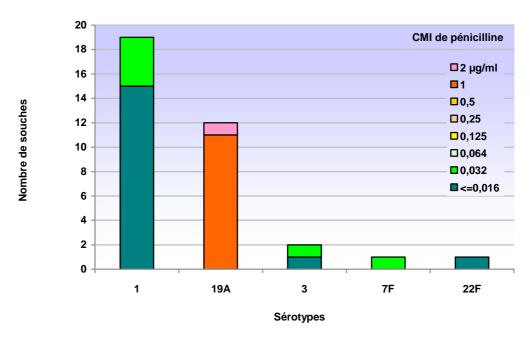


Figure 76 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de liquides pleuraux **chez l'enfant (≤15 ans)** (n=35).

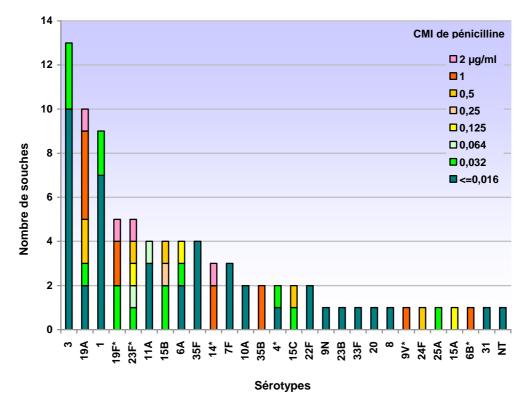


Figure 77 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de liquides pleuraux **chez l'adulte** (> **15 ans**) (n=86). (*sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

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

Pour sa première année de fonctionnement, l'ORP de Nouvelle Calédonie a adressé au CNR 48 souches, dont 23 isolées d'infections invasives chez l'enfant et l'adulte (bactériémies et méningites), 2 souches isolées d'OMA chez l'enfant et 23 souches isolées de prelèvements respiratoires chez l'adulte.

Surveillance des sérotypes

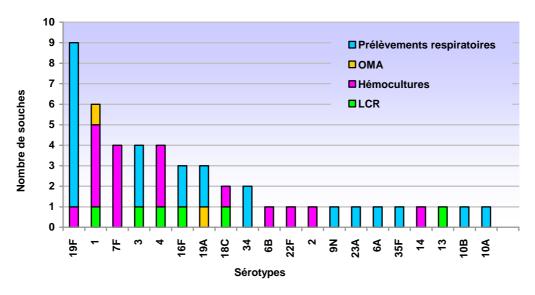


Figure 78 - Sérotypes des souches isolées en Nouvelle-Calédonie en fonction du site d'isolement.

Les sérotypes 1, 7F et 4 prédominent dans les hémocultures, alors que le sérotype 19F est majoritaire dans les infections respiratoires (8/23 souches).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 2 $\mu g/ml$ pour la pénicilline, de 8 $\mu g/ml$ pour l'amoxicilline, et de 4 $\mu g/ml$ pour le céfotaxime (Figure 79). La CMI modale des trois bêta-lactamines est de 0,016 $\mu g/ml$ pour les souches sensibles et, pour les souches résistantes, de 1 $\mu g/ml$ pour la pénicilline et l'amoxicilline et de 0,5 $\mu g/ml$ pour le céfotaxime. La majorité des souches résistantes aux bêta-lactamines sont isolées dans les prélèvements respiratoires.

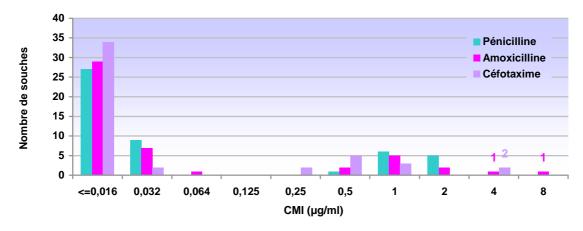


Figure 79 - Distribution des souches en Nouvelle-Calédonie en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux antibiotiques des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l'amoxicilline, au céfotaxime et aux macrolides est présentée de la Figure 80 à la Figure 83. De la même manière qu'en France métropolitaine, les sérotypes 19F et 19A sont presque constamment résistants aux bêta-lactamines et à l'érythromycine, alors que les sérotypes 1, 7F, 3 et 4 sont toujours sensibles aux bêta-lactamines ; seule une souche de sérotype 3 présente une résistance isolée à l'érythromycine, de type efflux.

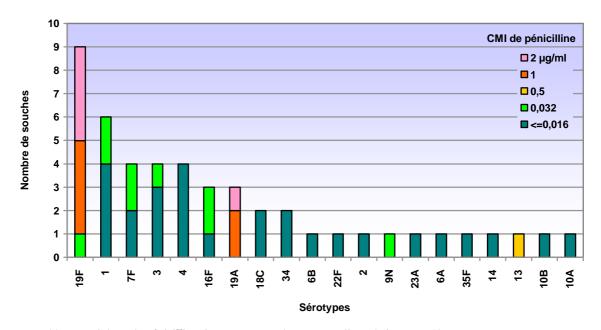
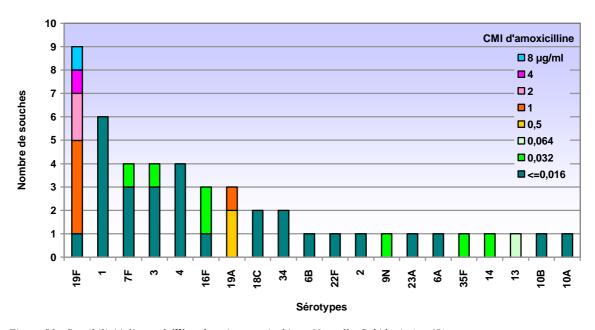


Figure 80 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=48).



 $Figure~81 - Sensibilit\'e~\`a~l' \textbf{amoxicilline}~des~s\'erotypes~isol\'es~en~Nouvelle-Cal\'edonie~(n=48).$

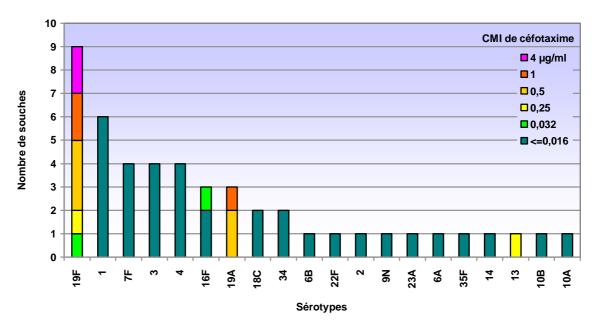
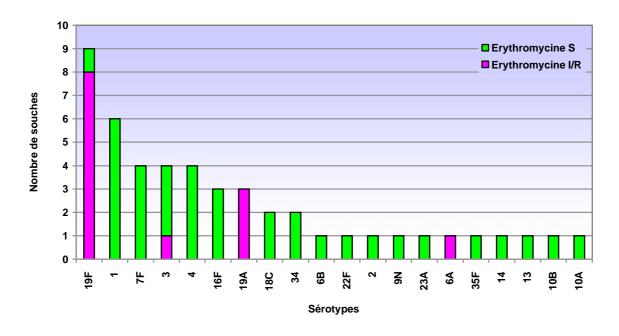


Figure 82 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=48).



Figure~83-Sensibilit'e~aux~macrolides~des~s'erotypes~isol'es~en~Nouvelle-Cal'edonie~(n=48).

Etude comparée de la résistance aux antibiotiques dans les bactériémies, les méningites et les OMA en 2007.

En 2007, dans les infections invasives, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est peu différente chez l'adulte et chez l'enfant. Les souches isolées d'OMA sont encore en 2007 plus fréquemment de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. (Tableau 25). Parmi celles-ci, le pourcentage de sensibilité diminuée atteint 52% pour la pénicilline, 20% pour l'amoxicilline, 14% pour le céfotaxime et près de 54% sont résistantes aux macrolides.

Tableau 25 – Sensibilité aux bêta-lactamines, à l'érythromycine et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de bactériémies, de méningites et d'infections respiratoires chez l'enfant (≤15 ans) et/ou chez l'adulte.

% de souches	Bactéi	riémies	Ménir	ngites	OMA	
par catégorie	Adulte	Enfant	Adulte	Enfant	Enfant	
Pénicilline	(n=691)	(n=367)	(n=308)	(n=122)	(n=308)	
S	68,5	71,4	64,0	66,4	48,1	
1	26,2	24,5	30,8	30,3	43,2	
R	5,3	4,4	5,2	3,3	8,8	
I+R	31,5	28,9	36,0	33,6	51,9	
Amoxicilline						
S	83,9	86,4	84,4	84,4	79,5	
1	15,8	13,9	14,3	13,9	19,5	
R	0,3	0,0	1,3	1,6	1,0	
I+R	16,1	13,9	15,6	15,6	20,5	
Céfotaxime						
S	92,6	92,4	93,8	92,6	85,7	
1	7,4	7,6	5,8	7,4	14,3	
R	0,0	0,0	0,3	0,0	0,0	
I+R	7,4	7,6	6,1	7,4	14,3	
Ceftriaxone	(n=495)	(n=253)	(n=304)	(n=120)	(n=246)	
S	97,0	98,0	97,7	98,3	95,1	
1	3,0	2,0	2,3	1,7	4,9	
R	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
I+R	3,0	2,0	2,3	1,7	4,9	
Erythromycine	(n=689)	(n=367)	(n=308)	(n=122)	(n=308)	
S	65,5	68,7	60,7	63,1	46,1	
I+R	34,5	31,3	39,3	36,9	53,9	
Fluoroquinolones	(n=691)	(n= 365)	(n=308)	(n=122)	(n=308)	
S (sauvage)	97,8	99,5	98,7	99,2	98,7	
I (ParC ou efflux)	1,7	0,5	1,0	0,8	1,0	
R (ParC + GyrA)	0,5	0,0	0,3	0,0	0,3	

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 et la ceftriaxone, antibiotiques recommandés en 1^{ère} intention dans le traitement des méningites, la proportion de souches sensibles est respectivement de près de 92% et 97%.

Bien que la proportion de souches résistantes aux macrolides ait diminué significativement, elle reste élevée, particulièrement dans les otites.

La résistance aux fluoroquinolones reste faible en 2007 (<3%).

Le Tableau 26 permet de comparer la fréquence des souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par classe d'âge.

Tableau 26 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives par groupe d'âge et type d'infection.

Age		Ва	actériémie (n=1058)	es	Méningites (n=430)				
		PEN	AMX	СТХ	PEN	AMX	СТХ		
	n		158			74			
0-23	S	91 (58%)	129 (82%)	139 (88%)	47 (64%)	63 (85%)	66 (89%)		
mois	T	58 (37%)	29 (18%)	19 (12%)	23 (31%)	9 (12%)	8 (11%)		
	R	9 (6%)	0	0	4 (5%)	2 (3%)	0		
	n		116			30			
24-59	S	84 (72%)	100 (86%)	108 (93%)	19 (63%)	24 (80%)	29 (97%)		
mois	1	26 (22%)	16 (14%)	8 (7%)	11 (37%)	6 (20%)	1 (3%)		
	R	6 (5%)	0	0	0	0	0		
	n		93			18			
5-15	S	87 (94%)	88 (95%)	92 (99%)	15 (83%)	16 (89%)	18 (100%)		
ans	1	5 (5%)	5 (5%)	1 (1%)	3 (17%)	2 (11%)	0		
	R	1 (1%)	0	0	0	0	0		
	n		288			189			
16-64	s	220 (76%)	251 (87%)	271 (94%)	131 (69%)	164 (87%)	181 (96%)		
ans	1	55 (19%)	35 (12%)	17 (6%)	51 (27%)	22 (12%)	8 (4%)		
	R	13 (5%)	2 (1%)	1 (0%)	7 (4%)	3 (2%)	0		
	n		403			119			
	s	253 (63%)	329 (82%)	369 (92%)	66 (55%)	96 (81%)	108 (91%)		
>64 ans	T	126 (31%)	74 (18%)	34 (8%)	44 (37%)	22 (18%)	10 (8%)		
	R	24 (6%)	0	0	9 (8%)	1 (1%)	1 (1%)		

Etude comparée dans le temps (2001 – 2007) de la résistance à différents antibiotiques

La proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a diminué en 2007 et atteint 35% (Figure 84). En ce qui concerne les infections invasives, la diminution de la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a diminué de façon significative (p<10⁻⁴) chez l'enfant (Figure 85), et chez l'adulte (Figure 86). Par comparaison, la résistance à l'érythromycine continue de diminuer aussi. Chez l'enfant, l'augmentation de la proportion de souches de sensibilité diminuée au céfotaxime s'explique par l'émergence de sérotypes remplacement, en particulier de sérotype 19A qui représente à lui seul 19% des infections invasives et 60% des souches intermédiaires au céfotaxime. Chez l'adulte, l'effet indirect de la vaccination commence à être perceptible en 2007, avec une distribution des sérotypes nettement modifiée : diminution des sérotypes 14, 6B, 23F et 9V, accompagnée du maintien des sérotypes 1, 3 et 7F (sensibles aux bêta-lactamines) et de l'augmentation du sérotype 19A (Tableau 2 et Tableau 3).

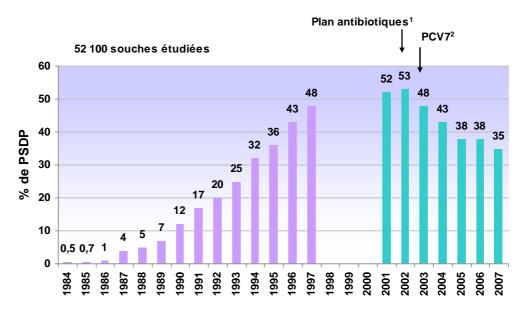


Figure 84 - S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2007 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent Prevenar® (PCV7).

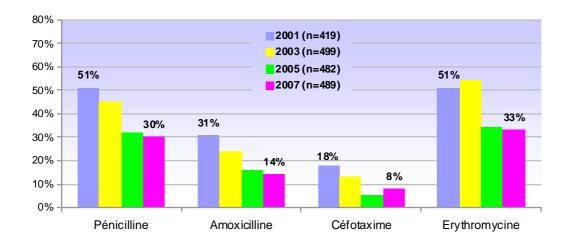


Figure 85 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les **infections invasives** de l'enfant de 2001 à 2007.

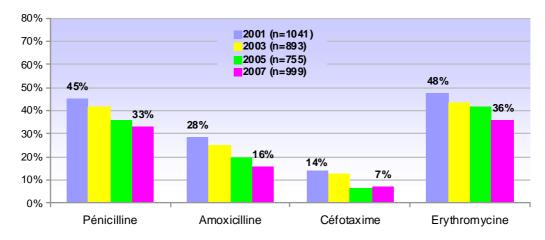


Figure 86 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les **infections invasives** de l'adulte de 2001 à 2007.

Evolution de 2001 à 2007 de la résistance à la pénicilline des souches invasives selon la zone géographique

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

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

Alors qu'en 2001, la proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline dépassait 50% dans le Bassin parisien, la région parisienne et le Sud-Ouest, en 2007 elle est inférieure ou égale à 30% dans 4 des 8 zones : Nord, Centre-Est, Sud-Ouest et Méditerranée,. Elle est encore de 37% dans l'Ouest. Parallèlement, la couverture sérotypique du Prevenar® a diminué dans toutes les régions.

Tableau 27 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique du Prevenar® (PCV7) et des futurs vaccins 10-valent (PCV10) et 13-valent (PCV13) pour les souches invasives entre 2001 et 2007 selon la zone géographique

Zone géographique	Année	N	%S	% I	%R	%PCV7	%PCV10	%PCV13
	2001	109	52%	39%	8%	61%	66%	83%
NORD	2003	78	56%	35%	9%	46%	59%	81%
NOND	2005	110	65%	31%	4%	45%	65%	85%
	2007	142	73%	20%	7%	18%	45%	63%
BASSIN PARISIEN	2001	322	50%	36%	14%	48%	58%	79%
	2003	297	57%	36%	7%	50%	61%	82%
	2005	262	61%	35%	3%	47%	62%	78%
	2007	268	67%	29%	4%	28%	52%	72%

Zone géographique	Année	N	%S	% I	%R	%PCV7	%PCV10	%PCV13
REGION PARISIENNE	2001	170	48%	47%	5%	55%	63%	77%
	2003	197	60%	30%	10%	51%	59%	77%
	2005	161	63%	35%	2%	40%	57%	78%
	2007	240	65%	29%	6%	23%	39%	66%
	2001	148	55%	32%	13%	57%	66%	80%
EST	2003	119	55%	36%	9%	52%	60%	81%
201	2005	116	72%	27%	2%	34%	48%	66%
	2007	135	64%	30%	5%	27%	44%	76%
	2001	239	64%	28%	8%	41%	54%	77%
CENTRE-EST	2003	206	62%	31%	7%	53%	73%	86%
OLIVINE LOT	2005	163	74%	23%	3%	36%	57%	76%
	2007	198	73%	23%	4%	17%	42%	69%
	2001	170	54%	35%	11%	49%	59%	76%
OUEST	2003	196	53%	34%	13%	51%	62%	83%
COLOT	2005	162	64%	30%	6%	39%	54%	76%
	2007	215	64%	32%	5%	25%	42%	67%
	2001	154	46%	38%	16%	57%	66%	85%
SUD-OUEST	2003	128	59%	33%	9%	47%	55%	78%
000 00201	2005	131	62%	33%	5%	39%	55%	80%
	2007	149	70%	25%	5%	26%	52%	74%
	2001	141	52%	35%	13%	53%	62%	78%
MEDITERRANEE	2003	156	55%	40%	4%	56%	67%	81%
MEDITERRORIEE	2005	131	64%	35%	1%	40%	55%	73%
	2007	141	71%	25%	4%	28%	46%	74%

Participation à des réseaux internationaux de surveillance

Le CNRP participe au réseau de surveillance européen EARSS et fournit, depuis 2001, les données concernant la résistance à la pénicilline, au céfotaxime, à l'érythromycine et à la ciprofloxacine des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture et de méningites. Ces données qui étaient transmises sous une forme agrégée de 2001 à 2004, sont, depuis 2005, fournies de **façon individualisée** pour chaque souche. Pour 2007, les données de la surveillance des souches invasives de pneumocoques en Europe sont illustrées sur la Figure 87. La diminution de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline observée en France, est également observée en Espagne, en Belgique et au Royaume Uni. Dans le même temps, une augmentation du nombre de ces souches a été rapportée en Finlande, en Suède et en Slovénie. Le CNRP participe régulièrement depuis 2000 au contrôle de qualité annuel organisé par EARSS.

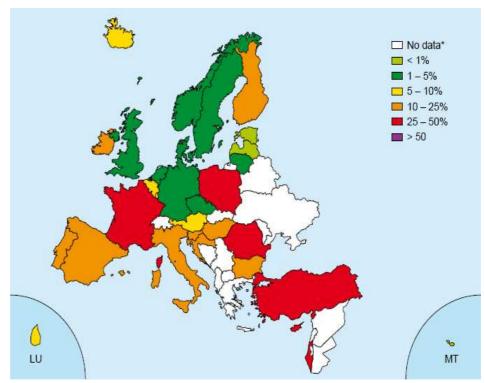


Figure 87 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS Annual report 2007, http://www.earss.rivm.nl.).

Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques

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

- MLST: c'est actuellement la technique moléculaire la plus discriminante, et de ce fait celle que nous privilégions. Elle permet en particulier:
 - d'affiner l'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à des clones largement répandus en France (exemple du sérotype 9V, retrouvé dans plusieurs épidémies investiguées en 2002, ou du sérotype 1 en 2008): dans ce cas l'électrophorèse en champ pulsé après digestion enzymatique du chromosome a un pouvoir discriminant insuffisant, tous les profils apparaissant reliés.
 - de repérer d'éventuels échanges capsulaires, déjà décrits chez S. pneumoniae, ce qui est très utile dans le cadre par exemple du suivi du nouveau vaccin conjugué antipneumococcique.

Au cours de l'année 2008, le CNRP a étudié les souches isolées au cours des cas groupés d'infections à pneumocoque suivants :

Janvier – février 2008: Deux cas groupés de pneumonie communautaire en Bretagne : Les 2 souches isolées (1 hémoculture et 1 aspiration bronchique) étaient reliées (sérotype 4, sauvage, de séquence-type (MLST) 205.

Juin 2008: Deux cas groupés de pleuro-pneumopathies communautaires à pneumocoque dans la région Provence, chez deux enfants revenant d'un centre de loisirs. Les 2 souches étudiées (isolées d'hémoculture pour le 1^{er} enfant, et de liquide pleural pour 2nd) étaient reliées (sérotype 1, sauvage, de séquence-type (MLST) 306.

Alerte

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

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

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

Conseil

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

- La Direction Générale de la Santé :
 - Comité Technique des Vaccinations
 - Comité de Suivi de la Vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué Prévenar®.
 - Groupe de travail « Vaccination et cas groupés d'infections à pneumocoque ».
- Différents groupes de travail de l'AFSSAPS (GTA, Bonnes pratiques et Recommandations en antibiothérapie).
- Conférences de consensus (SPILF): Infections respiratoires de l'adulte en 2006, Méningites bactériennes aiguës communautaires en 2008.
- Conseil scientifique de l'ONERBA, depuis 2000.
- Comité de l'Antibiogramme Société Française de Microbiologie (membre depuis 2006).
- Société Pathologie Infectieuse Langue Française (Conseil d'administration depuis 2008, Conseil Scientifique des Journées Nationales d'Infectiologie depuis 2007.)

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, puis en 2007-2008 a donné naissance au « Réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* » (RSSP). Il s'agit d'un partenariat scientifique qui s'appuie sur un comité scientifique de pilotage composé de membres 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 2009 et 2010 nous avons prévu :

- Le maintien de la surveillance épidémiologique vis-à-vis des infections sévères: méningites, pneumonies bactériémiques de l'adulte hospitalisé, bactériémies et OMA de l'enfant. Ce suivi permettra de comparer les données de chaque année et de dégager les tendances tant en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques, que l'évolution des sérotypes. En particulier, il sera intéressant de voir si la diminution de la résistance aux bêta-lactamines observée depuis 2003 connaît un simple ralentissement, ou si la tendance est sur le point de s'inverser. Cette surveillance nous permettra aussi de suivre l'émergence des sérotypes de remplacement sous la pression immunitaire induite par le vaccin. Parmi les sérotypes candidats au remplacement des sérotypes vaccinaux, certains sont des sérotypes non vaccinaux de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et/ou résistants aux macrolides comme par exemple le 19A, le 35B, les 15A/B/C. L'hypothèse est que certains clones de sérotypes vaccinaux, pour échapper à la pression immunitaire, pourraient échanger leur capsule (« switch capsulaire »).
- L'analyse de profils génétiques obtenus par **MLST** pour des souches de sérotypes émergents rares et/ou de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines pour vérifier l'hypothèse précédente. Les premiers résultats de typage moléculaire des pneumocoques de sérotype 19A suggère qu'il s'agit de l'expansion d'un clone pré-existant à l'introduction du vaccin et distinct du clone majoritaire aux USA. L'analyse du typage des souches invasives de sérogroupe 15 est en cours.
- L'évaluation de la fréquence du nouveau sérotype 6C en France, en analysant d'une part des souches de sérotype 6A isolées avant l'introduction du vaccin, et d'autre part des souches isolées récemment.

- Le maintien de l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué par l'étude des souches isolées de **portage rhino-pharyngé** chez des enfants de 6 à 24 mois vaccinés par Prevenar®, qui reflètent le réservoir naturel de pneumocoques en circulation dans la population.
- L'étude, comme en 2005, d'un échantillon de souches responsables **d'infections respiratoires**, puisque c'est parmi ces souches que l'on s'attend à voir émerger la résistance aux fluoroquinolones. Nous continuerons aussi la surveillance des souches responsables de **pleuro-pneumopathies** initiée en 2005.
- Le CNRP continue de participer à l'étude prospective des méningites pédiatriques (Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique ACTIV). Ces travaux, qui permettent d'estimer la mortalité et les séquelles attribuables à cette pathologie (Bingen *et al.* Clin Infect Dis 2005;41 (7):1059-63), contribuent également à l'évaluation de l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent Prevenar®.
- Depuis septembre 2007, le CNRP participe, avec l'Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne (Dr R. Cohen) et un réseau d'ORL à une étude **des échecs des otites moyennes aiguës**.
- Dans le cadre du PHRC national, le CNRP est partenaire des projets de recherche suivants :
 - « P2M »: analyse des facteurs associés au risque de pleurésies purulentes chez l'enfant (investigateur-coordonnateur Muriel LE BOURGEOIS, AP-HP Necker-Enfants Malades).
 - « **Streptogène** »: l'étude observationnelle génétique prospective multicentrique coordonnée par JP BEDOS CH Versailles, responsable Scientifique JP MIRA, AP-HP Cochin, INSERM U567, dont l'objectif est d'identifier les facteurs génétiques liés à l'hôte déterminant le pronostic des pneumonies à pneumocoque en réanimation.

Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP

Publications nationales

- Varon E. Infections graves à pneumocoques : facteurs de pathogénicité. Arch Pediatr, 2001; 8 (S4): 752-6.
- **2.** <u>Varon E, Gutmann L.</u> Résistances de *Streptococcus pneumoniae* et du groupe viridans aux fluoroquinolones. Med Mal Infect, 2001; 31(5).
- 3. <u>Varon E.</u>, <u>Gutmann L.</u> Epidémiologie des infections à pneumocoque; épidémiologie des résistances. Med Ther Ped, 2002; 5(2): 20-5.
- **4.** Chardon H., <u>Varon E.</u>, Bensaïd T., Bellon O., Lagier E., <u>Gutmann L.</u> 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.** <u>Varon E.</u> Suivi des sérotypes des souches de pneumocoque isolées chez le sujet asplénique. Presse Med, 2003; 32(Suppl. 28): 3S24-6.
- Varon E., Chardon H. Pneumocoques et fluoroquinolones: tests in vitro et conséquences. 3^{ème} actualité en thérapeutique anti-infectieuse. In B. Rouveix, J.M. Decazes. EDK, Paris 2003: 155-60.
- 8. <u>Varon E., Gutmann L.</u> Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques. Med Hyg, 2004; 62: 623-6.
- **9.** Trystram D., <u>Varon E.</u>, 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.** <u>Varon E</u>. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques du pneumocoque chez l'enfant. Réalités pédiatriques, 2005; 99: 6-14.
- 11. <u>Varon E.</u> Quinolones et bactéries à Gram positif. *In* E. Bingen, R. Leclercq, P. Courvalin: Antibiogramme, Ed. ESKA, Paris, 2006: 247-62.
- 12. <u>Varon E</u>, Houssaye S. Resistance of infectious agents involved in low respiratory tract infections in France. Med Mal Infect. 2006 Nov-Dec;36 (11-12):555-69.
- **13.** Bekri H, Cohen R, <u>Varon E</u>, Madhi F, Gire R, Guillot F, Delacourt C. *Streptococcus pneumoniae* serotypes involved in children with pleural empyemas in France. Arch Pediatr. 2007 Mar;14 (3):239-43.
- **14.** Hamdad F, Canarelli B, Rousseau F, Thomas D, Biendo M, Eb F, <u>Varon E</u>, Laurans G. *Streptococcus pneumoniae* meningitis in Amiens Hospital between 1990 and 2005. Bacteriological characteristics of strains isolated. Pathol Biol (Paris). 2007 Nov;55 (8-9):446-52.
- **15.** Bingen E, Levy C, <u>Varon E</u>, Lecuyer A, Aujard Y, Cohen R; Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Pneumococcal meningitis: impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Arch Pediatr. 2008 Jun;15(5):543-4.
- **16.** Levy C, Bingen E, De La Rocque F, <u>Varon E</u>, Alonso JM, Dabernat H, Aujard Y, Cohen R; Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Bacterial meningitis vaccination failure. Arch Pediatr. 2008 Jun;15(5):545-7.

- 17. Levy C, <u>Varon E</u>, Bingen E, Picard C, de La Rocque F, Aujard Y, Cohen R; Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Pneumococcal meningitis in children in France: 832 cases from 2001 to 2007. Arch Pediatr. 2008 Dec;15 Suppl 3:S111-8.
- **18.** Hées L, Gillet Y, Levy C, <u>Varon E</u>, Bingen E, Cohen R, Floret D; Groupe des Pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites Bactériennes de l'Enfant. Analysis of delayed cerebrospinal fluid sterilization of pneumococcal meningitis in children. Arch Pediatr. 2008 Dec;15 Suppl 3:S119-25.

Publications internationales

- 1. <u>Varon E., Gutmann L.</u> Mechanisms and spread of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Res Microbiol, 2000; 151:471-473
- 2. <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, Buu Hoi A., <u>Gutmann L.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, Kitzis M. D., <u>Gutmann L.</u> New mutation in ParE in a pneumococcal *in vitro* mutant resistant to fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45: 952-955.
- 5. <u>Varon E.</u> The contribution of *in vitro* bacteriologic experiments. Clin Microbiol Infect, 2001; 7 suppl 5: 11-12.
- **6.** Houssaye S., <u>Gutmann L.</u>, <u>Varon E.</u> 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., <u>Gutmann L.</u>, <u>Varon E.</u> *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., <u>Varon E.</u>, <u>Gutmann L.</u> 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, <u>Varon E</u>, 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, <u>Varon E</u>, 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, <u>Varon E</u>, 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, <u>Varon E</u>, 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.** <u>Varon E</u>, Houssaye S, <u>Grondin S</u>, <u>Gutmann L</u>; 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, <u>Varon E</u>, 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, <u>Varon E.</u>, 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, <u>Varon E.</u> Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2006 Nov;25 (11):1001-7.
- **18.** Cohen R, Levy C, Thollot F, de La Rocque F, Koskas M, Bonnet E, Fritzell B, <u>Varon E</u>. Pneumococcal conjugate vaccine does not influence *Staphylococcus aureus* carriage in young children with acute otitis media. Clin Infect Dis. 2007 Dec 15;45(12):1583-7.
- Tazi A, Gueudet T, <u>Varon E</u>, Gilly L, Trieu-Cuot P, Poyart C. Fluoroquinolone-resistant group B streptococci in acute exacerbation of chronic bronchitis. Emerg Infect Dis. 2008 Feb;14(2):349-50.
- **20.** Bingen E, Levy C, <u>Varon E</u>, de La Rocque F, Boucherat M, d'Athis P, Aujard Y, Cohen R; Bacterial Meningitis Study Group. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 Mar;27(3):191-9. Epub 2007 Nov 30.
- 21. Opatowski L, Temime L, <u>Varon E</u>, Leclercq R, Drugeon H, Boëlle PY, Guillemot D. Antibiotic innovation may contribute to slowing the dissemination of multiresistant *Streptococcus pneumoniae*: the example of ketolides. PLoS ONE. 2008 May 7;3(5):e2089.
- **22.** Lepoutre A, <u>Varon E</u>, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. Euro Surveill. 2008 Aug 28;13(35). pii: 18962.
- 23. Anonymous. Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. Euro Surveill. 2008 Nov 13;13(46). pii: 19035.

Communications nationales

- 1. <u>Varon E.</u> 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 multirésistantes aux antibiotiques : Quels indicateurs pour quelles décisions ? Grenoble, 2002.
- 2. <u>Varon E.</u>, Drugeon H., <u>Gutmann L.</u> 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. <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, 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. <u>Varon E.</u>, Drugeon H., <u>Marchal E.</u>, <u>Gutmann L.</u> 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, <u>E. Varon.</u> 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., <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, Piron Y., Girard S., Rivereau P., Lebas F.X. Epidémie nosocomiale à pneumocoque 23F résistant à la lévofloxacine. 8^{ème} congrès de Pneumologie de Langue Française, Nice, 2004.
- 13. Cohen R., Levy C., de la Rocque F., Fritzell B., Cottard M., Tetelboum R., Reinert P., Boucherat M., Varon E. French national survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among infants and toddlers suffering from acute otitis media in the third year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 86/19.

- **14.** Aujard Y., de la Rocque F., Levy C., Bingen E., <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u> 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., <u>Varon E., Gutmann L.</u> 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.** <u>Varon E.</u>, Drugeon H., <u>Grondin S.</u>, <u>Gutmann L.</u>, 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. <u>Varon E.</u>, 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. <u>Varon E.</u>, Drugeon H., <u>Marchal E.</u>, <u>Gutmann L.</u>, et le groupe d'étude multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en 2004 en France : 4^{ème} année de surveillance. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2005. Abstract 349/63P.
- 23. <u>Varon E.</u>, Drugeon H., <u>Grondin S.</u>, <u>Gutmann L.</u>, et le groupe d'étude multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine sur *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en 2005 en France : 5^{ème} année de surveillance. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 400/67.
- **24.** Bingen E., Levy C., <u>Varon E.</u>, de la Rocque F., Lecuyer A., Aujard Y., Cohen R, et le groupe des pédiatres et microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Méningites à

- pneumocoque : impact du vaccin heptavalent conjugué en pédiatrie en 2005 Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 198/47.
- 25. Cohen R., Levy C., Bonnet E., Koskas M., Migault P., Fritzell B., Lecuyer A., Simon S., Varon E. Portage rhino-pharyngé chez des enfants ayant une otite moyenne aiguë: 2537 prélèvements en 4 ans. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 271/52.
- 26. Roussel-Delvallez M., Chardon H., Baraduc R., Bourdon S., Brun M., Chabanon G., Croizé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Fosse T., Gravet A., Grignon B., Hadou T., Lanotte P., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ros A., Thoreux P.H., Vergnaud M., Vernet-Garnier V., Gutmann L., Varon E., Lepoutre A., Ploy M.C. Diminution de la résistance aux antibiotiques de Streptococcus pneumoniae en France en 2005 : résultats des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 386/67.
- **27.** Demachy M.C., Faibis F., <u>Varon E.</u>, le groupe des microbiogistes de l'ORP Ile de France-Est. Evolution de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en Ilede-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., <u>Varon E.</u> 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., <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, Laurans G. Les méningites à pneumocoque au CHU d'Amiens de 1990 à 2005. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 424/71.
- **31.** Cohen R, Levy C, Bonnet E, de La Rocque F, Fritzell B, Donikian-Pujol I, Corrard F, <u>Varon E</u>. Impact du vaccin anti-pneumococcique conjugué sur le portage rhino-pharyngé d'enfants sains ou ayant une otite moyenne aiguë. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 163/33 _O.
- **32.** <u>Varon E</u>, Levy C, Bonnet E, Koskas M, Migault P, Fritzell B, Lecuyer A, <u>Simon S</u>, Cohen R, Groupe des pédiatres ACTIV et AFPA. Résultats de la surveillance en France du portage rhinopharyngé du pneumocoque chez des nourrissons ayant une otite moyenne aiguë : 2001 à 2006. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 164/33₀.
- **33.** Levy C, Bingen E, de La Rocque F, <u>Varon E</u>, Alonso JM, Dabernat H, Aujard Y, Cohen R, GPIP, Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Méningites bactériennes de l'enfant : données de l'Observatoire national de 2001 à 2007. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 251/56 P.
- **34.** Bingen E, Levy C, <u>Varon E</u>, Lecuyer A, Aujard Y, Cohen R, GPIP, Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Impact du vaccin anti-pneumococcique heptavalent conjugué (PCV7) sur les méningites à pneumocoque : données de l'Observatoire national des méningites bactériennes. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 252/56 P.
- **35.** <u>Varon E.</u> « Aspects cliniques, épidémiologiques et microbiologiques de deux cas groupés inhabituels d'infection neuro-méningée à pneumocoque : fallait-il envisager une prophylaxie ?» 9^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, session en partenariat avec l'INVS, Marseille (2008).
- **36.** Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lécuyer A, Bougle J, Fritzell B, <u>Varon E</u>. Portage rhinopharyngé du pneumocoque chez les enfants souffrant d'une otite moyenne aiguë: effet du mode de garde sur le

- remplacement sérotypique induit par la vaccination. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 23/C.
- 37. Levy C, Bingen E, Lécuyer A, Aujard Y, Cohen R, <u>Varon E</u>, Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'Observatoire. Méningites à pneumocoque en France en 2007 : impact du vaccin antipneumococcique conjugué heptvalent. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 213/C.
- 38. Kempf M, R. Baraduc, H. Bonnabau, M. Brun, H. Chardon, J. Croizé, M.C. Demachy, P.Y. Donnio, P. Dupont, T. Fosse, L. Gibel, A. Gravet, B. Grignon, T. Hadou, F. Hamdad, J.L. Koeck, G. Laurans, J. Maugein, A. Péchinot, M.C. Ploy, J. Raymond, A. Ros, M. Roussel-Delvallez, C. Segonds, M. Vergnaud, V. Vernet-Garnier, M. Weber, E. Varon, L. Gutmann, A. Lepoutre, P. Lanotte. Diminution de la résistance aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées d'infections invasives en France entre 2003 et 2007 : résultats des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 264/P.
- **39.** Demachy MC, Faibis F, <u>Varon E</u>, Groupe des Microbiologistes de L'ORP Ile-de-France Est. Evolution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en Ile-de-France-Est entre 2001 et 2007. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 267/P.
- **40.** Hamdad F, Laurans G, Albertini MT, Benchikh Z, Bouquigny M, Brocard A, Demange M, Goetgheluck AS, Heurte J, Lemaitre P, Thellier JP, Shanen C, Sueur A, Thomas D, Canarelli B, Rousseau F, Biendo M, <u>Varon E</u>, Eb F. Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* et de souches d'otite moyenne aiguë de l'enfant isolées de 1995 à 2007 dans la région Picardie. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 270/P.
- **41.** Croizé J, Recule C, Champelovier D, Bland S, Clergeau P, Koné MC, Fasquelle D, Gauduchon V, Sifaoui F, Mandjee A, Marthelet P, Sartre J, Tous J, Verger-Hirtz P, Vray I, Gibel L, Bonnabau H, <u>Varon E</u>. Epidémiologie de la résistance aux bêta-lactamines de *Streptococcus pneumoniae* isolés d'hémocultures, de liquide céphalorachidien et d'otite moyenne aiguë sur les années impaires de 2001 à 2007 dans 13 centres de l'Observatoire Régional du Pneumocoque Arc Alpin-Val de Rhône. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 271/P.
- **42.** Gravet A, Grélaud C, Camdessoucens-Miehe G, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, Chardon H, Croizé J, Fosse T, Grignon B, Hamdad F, Kempf M, Koeck JL, Lanotte P, Maugein J, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Ploy MC, <u>Varon E</u>. Comparaison des E-test® et MICE® pour la détermination de la concentration minimale inhibitrice de bêta-lactamines vi-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* par les Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 472/ P.

Communications internationales

- 1. <u>Varon E., Gutmann L.</u> 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.
- Varon E., Houssaye S., <u>Gutmann L.</u> 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., <u>Gutmann L.</u>, <u>Varon E.</u> 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.** <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u>, 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.** <u>Varon E.</u>, Drugeon H.B., <u>Grondin S.</u>, <u>Gutmann L.</u> 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., <u>Varon E.</u>, 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., <u>Varon E.</u> 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., <u>Varon E.</u>, 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. <u>Varon E.</u>, 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 <u>Gutmann L</u>. 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., <u>Varon E</u>. Comparison of *S. pneumoniae* carriage and penicillin resistance between vaccinated and non-vaccinated young children with acute otitis media. 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., <u>Varon E.</u> Does 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) influence *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal carriage in 6- to 24-month-old children with acute otitis media? 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Alice Springs, 2006.
- 13. <u>Varon E</u>, Groupe des ORP, InVS, <u>Gutmann L</u>. Decreasing rate of drug resistant invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* between 2001 and 2004 in France. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006. Abstract C2-0426.
- **14.** Cohen R., Levy C., de La Rocque F., Bonnet E., Fritzell B., Tetelboum R., Boucherat M., Simon S., Varon E. Does booster dose of 7-valent pneumococcal conjugated vaccine influence *Staphylococcus aureus* and *S. pneumoniae* nasopharyngeal carriage in young children with acute otitis media? 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006. Abstract G-614.
- **15.** Lepoutre A, <u>Varon E</u>, Georges S, <u>Gutmann L</u>, Lévy-Bruhl D and EPIBAC microbiologists. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease incidence in children in France. 25th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Porto, 2007.
- **16.** Bingen E, Levy C, <u>Varon E</u>, Aujard Y, Lecuyer A, Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working group on BM. Pneumococcal meningitis in children vaccinated by the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. 25th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Porto, 2007.
- 17. Grohs P, <u>Varon E</u>, Podglajen I, Poyart C, Trieu-Cuot P, and <u>Gutmann L</u>. Discrepancy between tetracycline susceptibility and presence of the *tetM* gene in *Streptococcus pneumoniae*. 47th

- Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2007. Abstract D901.
- **18.** Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lecuyer A, Fritzell B, Donikian-Pujol I, Corrard F, <u>Varon E</u>. Comparative effect of pneumococcal conjugate vaccine on carriage of healthy children and children with acute otitis media. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2007. Abstract G1002.
- 19. <u>Matta M</u>, Buu Hoï A, <u>Varon E</u>, <u>Gutmann L</u>, Mainardi JL. Impact of a positive Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test on antibiotics policy. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelone, 2008. Abstract P1290.
- **20.** Cohen R, Levy C, Bonnet E, Bougle J, de La Rocque F, Fritzell B, <u>Varon E</u>. Nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae*: serotype replacement among children with acute otitis media according to day care attendance. 26th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, 2008. Abstract 608.
- **21.** Hanquet G, Kissling E, Tarragó D, Fenoll A, <u>Varon E</u>, George R, Hausdorff WP, Lernout T, Verhaegen J. Dynamic changes of three non-vaccine pneumococcal serotypes in Spain, France, Belgium and England & Wales, 1996-2006. 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Reykjavik, 2008. Abstract S01-O4.
- 22. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lecuyer A, Fritzell B, <u>Varon E.</u> How the introduction of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine has changed the epidemiology of pneumococcal nasopharyngeal carriage in France: a 6-year surveillance. 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Reykjavik, 2008. Abstract P3-068.
- **23.** Opatowski L, Temime L, <u>Varon E</u>, Leclercq R, Drugeon H, Boëlle PY, Guillemot D. Antibiotic innovation may contribute to slowing the dissemination of multiresistant *Streptococcus pneumoniae*: the example of ketolides. 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Reykjavik, 2008. Abstract P4-004.
- **24.** <u>Varon E</u>, ORP, InVS, <u>Gutmann L</u>. Changes in epidemiology of pneumococcal meningitis following introduction of 7-valent conjugate vaccine in France. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, 2008. Abstract C2-238.
- 25. Kempf M, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, Chardon H, Croize J, Demachy MC, Donnio PY, Dupont P, Fosse T, Gibel L, Gravet A, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Laurans G, Maugein J, Pechinot A, Ploy MC, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Weber M, Varon E, Lepoutre A, Lanotte P. Decrease in antibiotic resistance among invasive pneumococcal disease isolates in France from 2003 to 2007; Ongoing Survey of the French Pneumococcus Network (ORP). 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, 2008. Abstract C2-258.

Conférences sur invitation

- 1. <u>Varon E.</u> Maurice Rapin Colloquium, « How to evaluate and predict the ecological impact of antibiotics» : *In vitro* studies. Les Baux de Provence, 2000.
- 2. <u>Varon E.</u> 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. <u>Varon E.</u> Journées du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, « Infections graves à pneumocoques : facteurs de pathogénicité », Paris, 2001.
- **4.** <u>Varon E</u>. Epidémiologie de la résistance des pneumocoques. 2ème journée Maurice Rapin, Paris, 2001.
- **5.** <u>Varon E.</u> Epidémiologie de la résistance aux bêta-lactamines et aux macrolides des pneumocoques. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2001.
- **6.** <u>Varon E.</u> Colloque « Un germe et sa pathologie : le pneumocoque » Résistance aux antibiotiques : le modèle β-lactamine est-il transposable aux fluoroquinolones ? Paris, 2002.
- 7. <u>Varon E.</u>, Bédos J.P. 1^{ère} Université d'Infectiologie Bayer. Atelier « Pneumonies à pneumocoque et déficit immunitaire de l'adulte », Munich, 2003.

- 8. Chardon H, <u>Varon E</u>. 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.** <u>Varon E.</u> Epidémiologie et mécanismes de résistance du pneumocoque aux antibiotiques. 8^{ème} congrès de Pneumologie de Langue Française, Nice, 2004.
- **10.** <u>Varon E.</u> Résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes respiratoires : le pneumocoque. 6èmes journées de la Société Française de Microbiologie, Bordeaux, 2004.
- 11. <u>Varon E.</u> Colloque de la Société Française de Microbiologie « L'antibiogramme au XXI^{ème} siècle : quinolones et bactéries à Gram positif ». Institut Pasteur, Paris, 2004.
- 12. <u>Varon E.</u> Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent : Résistance des agents infectieux impliqués dans les infections des voies respiratoires basses en France : état actuel, prospective. 15^{ème} Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Institut Pasteur, Paris (2006).
- 13. <u>Varon E.</u> « Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques ».7^{èmes} journées de la Société Française de Microbiologie, Nantes (2007).
- **14.** <u>Varon E.</u> « Epidémiologie des pneumocoques à l'ère de la vaccination : nouvelles tendances » 8^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, Dijon (2007).
- **15.** <u>Varon E.</u> Infections à pneumocoque : où, quand et comment rechercher l'antigène. XXXVIème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux, Dijon (2007).
- **16.** <u>Varon E.</u> Pneumocoque : Faut-il déterminer les CMI? De quels antibiotiques? Comment? XXXVIIème Colloque National des Biologistes des Hôpitaux, Clermont-Ferrand (2008).
- 17. <u>Varon E.</u> Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes aiguës chez l'adulte en France. 17^{ème} Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Paris (2008).

Annexe A

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

Sérotypage

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

- 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, gentamicine, péfloxacine, norfloxacine, 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, ceftriaxone; vancomycine (souches isolées de méningite); péfloxacine, norfloxacine, ciprofloxacine, sparfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine (souches pour lesquelles la zone d'inhibition autour du disque de norfloxacine est inférieure à 10 mm).

Annexe B

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

Antibiogramme par diffusion en gélose

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

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

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

Antibiotiques à tester

Déposer sur MHS un disque (Biorad®) de :

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

Péfloxacine (détection des mutants de ParC ou ParE)

Ciprofloxacine et sparfloxacine (détection des mutants de GyrA)

Lévofloxacine (détection des mutants ParC+GyrA

Souches de référence (fournies par le CNRP)

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

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

Mutation(s) CMI µg/ml (diamètre mm) Souche ParC^a GyrA^b **PEF** CIP **SPX NOR** R6-WT 8 (16) 1 (25) 0,25 (26) 4 (18) Ser79Tyr Ref ParC 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) 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	_0		
ParC (ou ParE)	R	S	R	SPX>CIP		
Efflux	R	S	S	SPX>CIP		
GyrA	S	S	S	SPX <cip< td=""></cip<>		
ParC (ou ParE) + GyrA	R	I or R	R	_00		

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

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

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

^{°°} Sans intérêt pour ce phénotype.

Annexe C

Fiche clinique et bactériologique 2008

Tiche chinqu	de et bacteriologique 2000
(A joindre pour tou	ute souche de pneumocoque adressée au CNRP)
	LABORATOIRE EXPEDITEUR : (cachet)
CNRP	
Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir)	
Réf Souche :	
Date de réception : / /2008	Responsable de l'envoi :
Date de réponse : / /2008 Sérotype :	Date de l'envoi : / /
Serviype.	Votre référence :
Souche envoyée dans le cadre d'un protocole	Date du prélèvement : / /
, □non □oui Si oui, lequel :	
☐ Observatoires Régionaux du Pneumocoque	DIAGNOSTIC
☐ Observatoire Méningites Pédiatriques	☐ Méningite
	☐ Pneumopathie
Nom (3 premières lettres) :	☐ Pleuro-Pneumopathie
Prénom (3 premières lettres):	☐ Otite Moyenne Aiguë
Date de naissance : / /	☐ Sinusite
Sexe : □M □F	□ <u>S</u> yndrome <u>H</u> émolytique et <u>U</u> rémique □ Autre (préciser) :
	TERRAIN
Service :	☐ HIV ☐ Drépanocytose
☐ Hospitalisation ☐ Consultation	□ Splénectomie
SITE D'ISOLEMENT	VACCINATION : □oui □non □?
☐ Hémoculture	☐ Polysaccharidique (23 valences)
☐ Liquide pleural	□ Conjugué (7 valences) Date: - 1 ^{ère} injection://
, □ Prélèvement distal protégé, brosse	- 2 ème injection: / /
 Expectoration, asp. bronchique 	- 3 ^{ème} injection: / /
☐ Oreille moyenne	- Rappel : / /
☐ Sinus	
☐ Conjonctive	Notion de CAS GROUPÉS
☐ Autre (préciser) :	□non □oui
88 BA	CTÉRIOLOGIE
BA Sérotype ou sérogroupe (si déjà déterminé) CMI (Méthode : □ E-Test®, □ Dilution en): , □ Non effectué
CMI (Méthode : 🗌 E-Test®, 🗍 Dilution en	
	- Céfotaxime = μg/ml
Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ Δ	. •
- Amoxicilline = μg/ml	- Ceftriaxone = μg/ml
Cette souche présente-t-elle une particu	llarité ? (identification, sensibilité) :
oui (précisez) :	
- Pénicilline G =	ie de l'antibiogramme, SVP
Centre National de	Référence des Pneumocoques
Lab. de Microbiologie, Hôpital Européen Geo Tél : 01 56 09 39 67	rges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15 Fax: 01 56 09 24 46
161 - 01 00 09 39 07	1 UA 1 UI UU U

Annexe D

Données transmises en 2007 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque

SITE D'ISOLEMENT

■ Liquide pleural

☐ Prélèvement respiratoire

□ LCR□ Hémoculture□ Pus d'oreille

IDENTIFIANT Nom de l'hôpital ou du laboratoire : Code Centre : N° de dossier du centre d'origine : N° de souche ORP:
Date de naissance : / /
Date du prélèvement : / /2007 Hospitalisation :
Consultation:
Données recueillies auprès des correspondants : Test d'identification des souches de 5. pneumoniae : Optochine (Diamètre) Sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme) : Oxacilline 5 µg (Diamètre) Erythromycine (Sensible, Intermédiaire, Résistant) Cotrimoxazole (SIR) Pristinamycine (SIR) Rifampicine(SIR) Norfloxacine (SIR)
Données déterminées par le centre coordinateur : Sensibilité aux bêta-lactamines (CMi en milieu gélosé) : Pénicilline Amoxicilline Céfotaxime Séroaroupe

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 métropolita en 2007	
Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches (hémoculture, LCR et OMA) de S. pneumoniae en 2001, 2003, 2005, et 2007	. 21
Figure 4 – Distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'hémoculture, LCR ou OMA en 200 quelque soit l'âge	
Figure 5 - Distribution des sérotypes de souches isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte	. 22
Figure 6 – Distribution des sérotypes de souches isolées d'hémoculture, LCR et OMA chez l'enfant	. 23
Figure 7 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® dans les bactériémies de l'enfant entre 2001 et 2007 en fonction du groupe d'âge	. 23
Figure 8 – Evolution de la couverture sérotypique du Prevenar® dans les méningites entre 2001 et 2007 en fonction du groupe d'âge	. 24
Figure 9 - Distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA c des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 et en 2007-2008	
Figure 10 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2007 en fonction de leur CM I de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime	. 27
Figure 11 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1796 souches de S. pneumoniae isolées en 2007	. 28
Figure 12 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime de 1796 souches de S. pneumoniae isolées en 2007	. 28
Figure 13 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement	. 31
Figure 14 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement.	. 31
Figure 15 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de S. pneumoniae isolés en 2007	. 36
Figure 16 - Sensibilité à l' érythromycine des sérotypes de S. pneumoniae isolés en 2007	. 37
Figure 17 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de S. pneumoniae isolés chez l'adulte.	. 38
Figure 18 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de S. pneumoniae isolés chez l'enfant	. 38
Figure 19 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2007	. 40
Figure 20 – Origine du signalement des 430 cas de méningite à S. pneumoniae au CNRP en 2007	. 41
Figure 21 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2007.	. 41

Figure 22 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge
Figure 23 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans 42
Figure 24 – Evolution de l'incidence des méningites à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge
Figure 25 – Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, en 2003, 2005, et en 2007
Figure 26 – Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001- 2002 et 2007
Figure 27 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2007
Figure 28 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2007
Figure 29 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites chez l'adulte entre 2001 et 2007
Figure 30 – Distribution des souches isolées de méningites en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone
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 46
Figure 32 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de S. pneumoniae isolées de méningites
Figure 33 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de S. pneumoniae isolées de méningites entre 2004 et 2007
Figure 34 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant
Figure 35 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant
Figure 36 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant
Figure 37 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte
Figure 38 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte
Figure 39 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte
Figure 40 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant
Figure 41 - Evolution de l'incidence des bactériémies à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge
Figure 42 – Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, en 2003, 2005 et en 2007
Figure 43 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2007
Figure 44- Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2007

Figure 45 – Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 200753
Figure 46 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002, en 2003, 2005, et en 2007
Figure 47 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002, en 2003, 2005, et en 2007
Figure 48 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'adulte âgé de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2007
Figure 49 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2007 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime
Figure 50 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de S. pneumoniae isolées de bactériémies
Figure 51 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant
Figure 52 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant
Figure 53 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant
Figure 54 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte
Figure 55 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte
Figure 56 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte
Figure 57- Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge 59
Figure 58 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'OMA en 200759
Figure 59 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés d' OMA chez l'enfant en 2001-2002, 2003, 2005, et 2007
Figure 60 - Distribution des souches isolées d'OMA en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime
Figure 61 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de S. pneumoniae isolées d'OMA
Figure 62 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant
Figure 63 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant
Figure 64 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant
Figure 65 - Distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007
Figure 66 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime
Figure 67 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de S. pneumoniae isolées de prélèvements respiratoires
Figure 68 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte
Figure 69 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte

Figure 70 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte
Figure 71 – Distribution des sérotypes des souches isolées de prélèvements respiratoires ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones
Figure 72 – Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges
Figure 73 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies
Figure 74 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupes d'âges.
Figure 75 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime
Figure 76 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'enfant (≤15 ans) 69
Figure 77 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'adulte (> 15 ans)
Figure 78 - Sérotypes des souches isolées en Nouvelle-Calédonie en fonction du site d'isolement71
Figure 79 - Distribution des souches en Nouvelle-Calédonie en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime71
Figure 80 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie
Figure 81 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie
Figure 82 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie
Figure 83 - Sensibilité aux macrolides des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie
Figure 84 - S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France
Figure 85 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant de 2001 à 2007
Figure 86 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2007
Figure 87 - Souches invasives de S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS) 79
Tableaux
Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques de S. pneumoniae en 2007 6
Tableau 2 – Fréquence (%) des sérotypes prédominants (≥ 1 %) dans les infections invasives en 20076
Tableau 3 – Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2007 7
Tableau 4 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de S. pneumoniae isolées chez l'enfant (≤ 15ans)
Tableau 5 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de S. pneumoniae isolées chez l'adulte.
Tableau 6 – Evolution de la couverture sérotypique (%) du vaccin conjugué 7-valent, 10-valent, 13-valent et du vaccin polysaccharidique 23-valent en fonction de l'âge dans les infections invasives entre 2001 et 2007
Tableau 7 - Sérotypes isolés d'infections invasives chez l'enfant en 2007 selon le groupe d'âge9
Tableau 8 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2008

Tableau 9 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2007	17
Tableau 10 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2007	18
Tableau 11 - Origine des souches de S. pneumoniae isolées en 2007 étudiées au CNRP	19
Tableau 12 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de S. pneumoniae isolée de méningite dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2007	20
Tableau 13 – Couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent et du vaccin 23 valent pour les souches « invasives » (hémocultures et LCR) chez l'enfant et l'adulte.	24
Tableau 14 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées en 2007	26
Tableau 15 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines	27
Tableau 16 - Description des souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines isolées de méningites	29
Tableau 17 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'enfant en 2007	29
Tableau 18 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'adulte en 2007	30
Tableau 19 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1791 souches étudiées)	32
Tableau 20 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2007	33
Tableau 21 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2007	33
Tableau 22 – Evolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2007	39
Tableau 23 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de S. pneumoniae responsables de méningites entre 2001 et 2007.	45
Tableau 24 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2007.	
Tableau 25 – Sensibilité aux bêta-lactamines , à l' érythromycine et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de bactériémies , de méningites et d' infections respiratoires	74
Tableau 26 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives par groupe d'âge et type d'infection	75
Tableau 27 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique du Prevenar®) et des fut vaccins 10-valent et 13-valent pour les souches invasives entre 2001 et 2007 selon la zone géographique	