

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

Centre National de Référence des Pneumocoques



Rapport d'activité 2004

Epidémiologie 2003

Emmanuelle VARON
Laurent GUTMANN

Remerciements

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

Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque, et particulièrement :

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

Les correspondants qui nous ont adressé des souches de méningites :

Mr ANDORIN, G. ARLET E. BENABID, G. BLANCHARD, C. DOIT, A. FERRONI, A. FROMONT, J. L. GAILLARD, B. HEYM, N. HIDRI, C. HOLLER, F. LE TURDU, A. MICHEL, V. PERENNOU, L. PROTS, G. RAST, J. RAYMOND, F. RICHARDIN, C. SIMONIN, H. VU THIEN, J. F. YGOUT

L'Institut de Veille Sanitaire et particulièrement :

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

ACTIV et particulièrement :

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

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

Nacer AIT-BACHIR, Flavie BOYER, Sophie GRONDIN, Estelle MARCHAL et Sylvie SIMON.

Sommaire

Table des illustrations.....	4
Charte	9
Charte	9
<i>Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2004</i>	<i>12</i>
Expertise biologique	12
<i>Confirmation de l'identification, sérotypage.....</i>	<i>12</i>
<i>Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage.....</i>	<i>13</i>
<i>Participation à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage</i>	<i>13</i>
<i>Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux.....</i>	<i>13</i>
<i>Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques.....</i>	<i>14</i>
<i>Formation</i>	<i>14</i>
Contribution à la surveillance épidémiologique	16
<i>Composition du réseau de surveillance.....</i>	<i>16</i>
<i>Définition de l'échantillon de souches isolées en 2003.....</i>	<i>18</i>
<i>Surveillance de la distribution des sérotypes.....</i>	<i>21</i>
<i>Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture « sérotypique »</i>	<i>23</i>
<i>Evaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant et sa mère :</i>	<i>24</i>
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques</i>	<i>26</i>
<i>Résistance globale aux antibiotiques</i>	<i>26</i>
<i>Résistance aux bêta-lactamines.....</i>	<i>26</i>
A. Résultats globaux	26
B. Chez l'enfant (<16 ans).....	29
C. Chez l'adulte	31
<i>Résistance aux macrolides et apparentés</i>	<i>32</i>
<i>Autres marqueurs de résistance.....</i>	<i>32</i>

Résistances associées et multirésistance.....	33
Résistance aux fluoroquinolones.....	34
Résistance aux antibiotiques et sérotypes.....	36
<i>Surveillance des infections à S. pneumoniae</i>	39
Méningites à <i>S. pneumoniae</i>	39
Répartition géographique.....	39
Distribution temporelle.....	40
Répartition par classe d'âge	41
Surveillance des sérotypes.....	41
Activité comparée des bêta-lactamines.....	44
Activité des fluoroquinolones.....	46
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites	46
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i>	50
Répartition par classe d'âge	50
Surveillance des sérotypes.....	51
Activité comparée des bêta-lactamines.....	52
Activité des fluoroquinolones.....	53
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies	53
Otitites moyennes aiguës (OMA)	57
Répartition des OMA par classes d'âges.....	57
Surveillance des sérotypes.....	57
Activité comparée des bêta-lactamines.....	58
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés d'OMA.....	59
Etude comparée de la résistance aux antibiotiques dans les bactériémies, les méningites et les OMA en 2003	61
Etude comparée dans le temps (2001 – 2003) de la résistance à différents antibiotiques.....	63
<i>Participation à des réseaux internationaux de surveillance</i>	64
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques</i>	64
Alerte.....	65
Conseil.....	65
L'essentiel de l'épidémiologie en 2003	66

Perspectives	69
Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP	70
<i>Publications</i>	70
<i>Communications.....</i>	72
Annexe A	76
Annexe B.....	77
Annexe C	79
Annexe D	80

Table des illustrations

Figures

Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).....	16
Figure 2 – Distribution comparée des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2001 (n=1968) et en 2003 (n=1769).....	21
Figure 3 – Distribution des sérotypes des 1769 souches de <i>S pneumoniae</i> isolées d'hémocultures, LCR et OMA en 2003, quelque soit l'âge	22
Figure 4 – Distribution des sérotypes de 877 souches de <i>S pneumoniae</i> isolées d'hémocultures, LCR et OMA chez l'enfant (< 16 ans)	22
Figure 5 – Distribution des sérotypes de 892 souches de <i>S pneumoniae</i> « invasives » (isolées d'hémocultures et de LCR) chez l'adulte (≥ 16 ans)	23
Figure 6 – Distribution comparée des sérotypes des souches « invasives » (hémocultures et LCR) et des sérotypes des souches isolées d'OMA chez l'enfant (< 16 ans)	23
Figure 7 – Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin heptavalent des souches « invasives » (hémocultures et LCR) et des souches isolées d'OMA chez l'enfant de 0 à 35 mois	24
Figure 8 - Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin 23 valent des souches « invasives » (hémocultures et LCR) et des souches isolées d'OMA chez l'enfant à partir de 18 mois	24
Figure 9 - Distribution des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002(n=509) et en 2003 (n=416), quelque soit leur statut vaccinal.....	25
Figure 10 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2003 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime	27
Figure 11 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1769 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2003.....	28
Figure 12 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime de 1769 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2003.....	29
Figure 13 – Distribution des souches de pneumocoques isolées chez l'enfant (< 16 ans) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	30
Figure 14 – Distribution des souches de pneumocoques isolées chez l'adulte (≥ 16 ans) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	31
Figure 15 - Distribution des souches de pneumocoques en fonction de leur CMI de télithromycine (n=453) et de leur sensibilité à l'érythromycine.....	32
Figure 16 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement	33
Figure 17 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement	33

Figure 18 – Sensibilité à la lévofloxacine et à la moxifloxacine de 1691 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2003.....	36
Figure 19 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=1769) isolés en 2003.	37
Figure 20 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=892) isolés chez l'adulte	38
Figure 21 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=877) isolés chez l'enfant	38
Figure 22 – Répartition régionale des cas de méningites à pneumocoque signalés au CNRP (2001/2003).....	39
Figure 23 – Origine du signalement des 422 cas de méningite à <i>S. pneumoniae</i> au CNRP en 2003.....	40
Figure 24 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France en 2003.....	40
Figure 25 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=419) en fonction de l'âge	41
Figure 26 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 3 ans (n=103).....	41
Figure 27 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites en 2003 (n=396).....	42
Figure 28 – Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (n=258)	42
Figure 29 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'enfant (< 16 ans) (n=138).....	43
Figure 30 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant âgé de moins de 36 mois (n=103).	43
Figure 31 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant âgé de 3 à 15 ans (n=33).	43
Figure 32 – Distribution des souches isolées de méningites (n=396) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	44
Figure 33 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l' amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites (n=396).....	45
Figure 34 - Comparaison de la sensibilité à l' amoxicilline et au céfotaxime des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites (n=396).....	45
Figure 35 – Sensibilité aux fluoroquinolones des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites (n=388).....	46
Figure 36 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (< 16 ans) (n=138).	46
Figure 37 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (< 16 ans) (n=138).	47
Figure 38 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (< 16 ans) (n=138).	47
Figure 39 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=258).....	48
Figure 40 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=258).	48
Figure 41 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=258).	49
Figure 42 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge	50
Figure 43 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 3 ans	50
Figure 44 – Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (n=634)	51

Figure 45 - Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=360).....	51
Figure 46 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de moins de 36 mois (n=208).....	51
Figure 47 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de 3 à 15 ans (n=55).....	52
Figure 48 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'enfant (n=360) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	52
Figure 49 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'adulte (n=634) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	52
Figure 50 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies (n=993).....	53
Figure 51 – Sensibilité aux fluoroquinolones des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies (n=936).....	53
Figure 52 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=360).....	54
Figure 53 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=360).....	54
Figure 54 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=360).....	55
Figure 55 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=634).....	55
Figure 56 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=634).....	56
Figure 57 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=634).....	56
Figure 58 – Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge (n=367).....	57
Figure 59 - Fréquence des sérotypes isolés d'OMA en 2003 (n=379).....	57
Figure 60 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'OMA chez l'enfant âgé de moins de 36 mois (n=297).....	58
Figure 61 - Distribution des souches isolées d'OMA chez l'enfant (n=379) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	58
Figure 62 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'OMA (n=379).....	59
Figure 63 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (< 16 ans) (n=379).....	59
Figure 64 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (< 16 ans) (n=379).....	60
Figure 65 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (< 16 ans) (n=379).....	60
Figure 66 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP.....	63
Figure 67 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'enfant de 2001 à 2003.....	63

Figure 68 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'adulte de 2001 à 2003. 63

Figure 69 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS Annual report 2003). 64

Tableaux

Tableau 1 – Activités du CNR des Pneumocoques en 2004.....	15
Tableau 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2003.....	17
Tableau 3 – Mode de recueil de l'échantillon théorique des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2003.....	18
Tableau 4 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2003 effectivement adressées et étudiées au CNRP.....	19
Tableau 5 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche de <i>S. pneumoniae</i> isolée de méningite en 2003	20
Tableau 6 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2003.....	26
Tableau 7 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines.....	27
Tableau 8 - Description de souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines isolées de méningites (n=11).....	29
Tableau 9 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2003.....	30
Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte en 2003.....	31
Tableau 11 – Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (493 souches étudiées).....	34
Tableau 12 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2003.	35
Tableau 13 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2002.....	35
Tableau 14 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> responsables de méningites en 2001 et en 2003.	44
Tableau 15 – Sensibilité aux bêta-lactamines , à l' érythromycine et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de bactériémies, méningites et OMA chez l'enfant (< 16 ans) et chez l'adulte	61
Tableau 16 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches isolées chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.....	62
Tableau 17 – Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques de <i>S. pneumoniae</i> en 2003.....	66
Tableau 18 – Fréquence (%) des principaux sérotypes par type de prélèvement chez l'adulte et chez l'enfant	66
Tableau 19 –Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines	67
Tableau 20 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant (< 16 ans)	67
Tableau 21 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte	68

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).

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

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

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

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

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

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

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

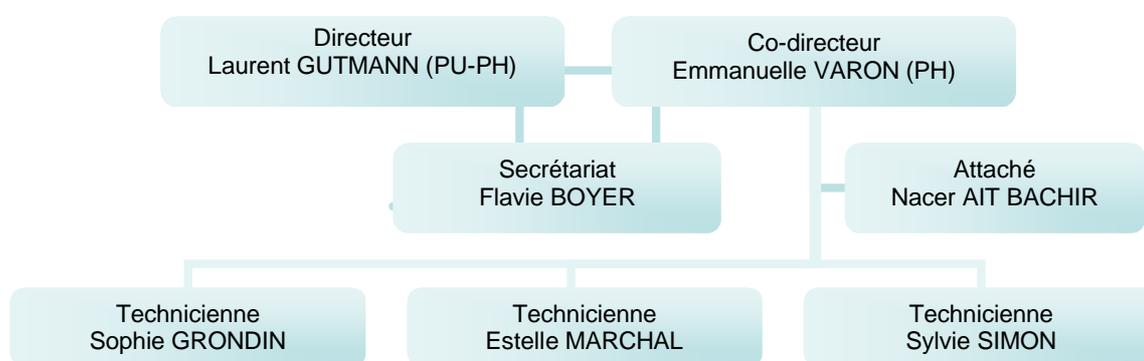
Un rapport annuel sera adressé aux autorités sanitaires.

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

Le rôle du conseil scientifique sera de :

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

Organigramme du CNRP en 2004



Le CNRP fonctionne avec deux techniciennes, une secrétaire et un attaché (3 vacations hebdomadaires) dont le salaire est payé grâce à la subvention de la Direction Générale de la Santé, ainsi qu'avec une troisième technicienne dont le salaire 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 2004

Expertise biologique

Confirmation de l'identification, sérotypage.

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

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

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

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

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

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

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

Le sérotypage est une des principales activités du CNRP, où chaque année entre 2300 et 2900 souches sont sérotypées. En 2003, 2748 souches de *S. pneumoniae* ont été sérotypées, dont 1769 dans le cadre de l'étude épidémiologique (Tableau 1).

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

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

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

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

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

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

Nous avons donc mis au point un test de détection par l'antibiogramme des différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones, et élaboré un protocole (Annexe B) qui a été diffusé à l'ensemble des laboratoires participant aux ORP. Depuis juillet 2001, cette méthode a été employée pour la détection des phénotypes de résistance sur l'ensemble des pneumocoques reçus par chaque coordinateur des ORP.

L'ensemble des résultats obtenus nous a conduits à proposer un test de détection de la résistance aux fluoroquinolones. Celui-ci repose sur l'utilisation d'un disque de norfloxacine et de lévofloxacine, et permet de dépister aussi bien les souches de bas niveau que les souches de haut de résistance aux fluoroquinolones (Cf. § Résistance aux fluoroquinolones).

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

Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques

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

En 2003-2004, le CNRP a étudié l'activité d'un nouveau carbapénème (l'ertapénème), mettant à profit la large collection de souches d'origine clinique, et de souches de référence hébergeant toute une gamme de mécanismes de résistance identifiés au niveau moléculaire que notre laboratoire a déjà constituée.

Formation

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

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

L'ensemble des activités réalisées au Centre National de Référence des Pneumocoques en 2004 est résumé dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Activités du CNR des Pneumocoques en 2004.

Activité	Etude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
Recherche de pneumocoque à partir de prélèvements rhino-pharyngés	Epidémiologie du portage ¹	782
Sérotypage	ORP ² ORP hors échantillon Autres correspondants Epidémiologie du portage Total	1769 208 411 360 2748
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)	ORP & Etudes ORP ORP Epidémiologie de portage et divers ORP ORP & Etude FQ ³ ORP & Etude FQ ORP & divers ORP & divers	2024 1708 1708 392 560 2855 2855 2855 2855 2855 2855 2855 2855
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistine, kétolide, glycopeptides, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.)	ORP & divers	658
Biologie moléculaire	Etude de la résistance aux antibiotiques	
Extraction		90
PCR		200
Séquençage	sens et antisens	400
Typage moléculaire	Investigation de cas groupés d'infections pneumococciques	
AP-PCR	Mars – Avril 2003	7
Electrophorèse en champ pulsé	Avril 2003	8
	Octobre 2003	9
	Typages divers	7
Formation	Technique de sérotypage (stage de 2 semaines) : accueil d'un technicien	
Recommandations	Ca-SFM : Etude de la sensibilité aux fluoroquinolones	

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

Contribution à la surveillance épidémiologique

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

Composition du réseau de surveillance

Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, la surveillance repose sur un recueil de données cliniques et bactériologiques régulier et standardisé (Annexe C, Annexe D) et sur un réseau de laboratoires stable et représentatif :

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

Le CNRP a organisé le recueil régulier de données cliniques et bactériologiques pertinentes à partir d'un réseau de laboratoires. Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, la surveillance repose sur un mode de recueil standardisé (et sur un réseau de laboratoires stable et représentatif :

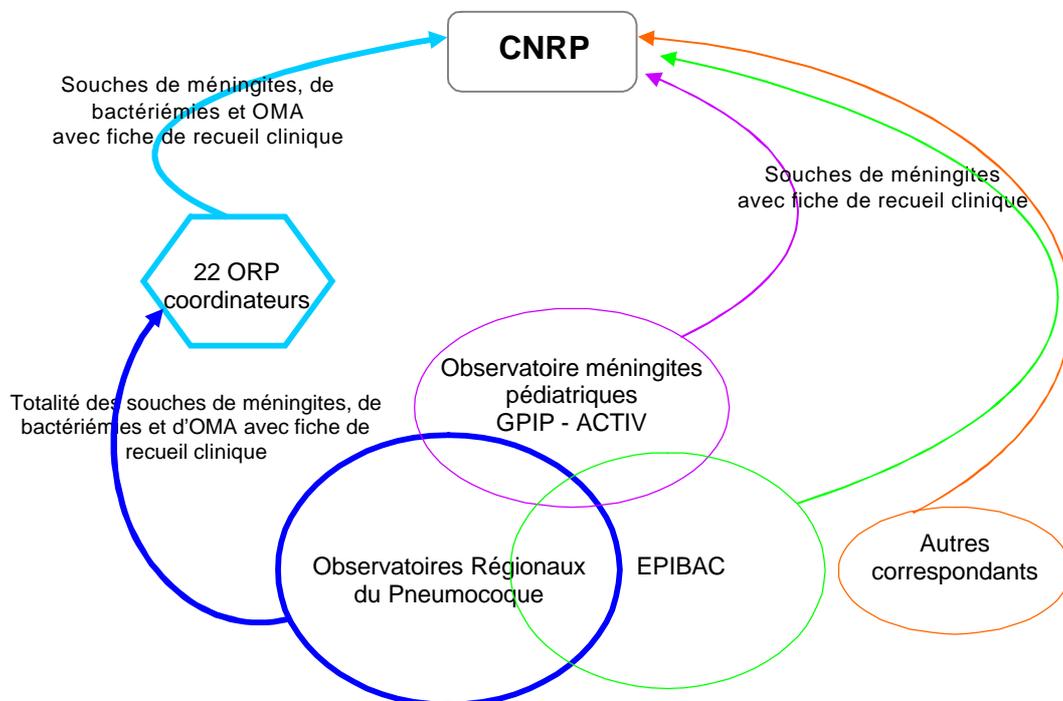


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Ainsi en 2003, le réseau de surveillance du CNRP se compose de 22 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 2), auxquels participent 403 laboratoires dont :

- 299 (74%) laboratoires publics
- 104 (26%) laboratoires privés (LABM)

Ceux-ci représentent, d'après l'évaluation réalisée par le Dr Bruno Coignard et Emmanuelle Szego (InVS)

- 497 établissements de santé
- 2 918 892 admissions (médecine, chirurgie, obstétrique)

soit **une couverture de 62,2%** pour 2003.

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

Une étude capture-recapture conduite en 2004 par Anne Perrocheau et Aiofe Doyle (InVS), a permis d'estimer le nombre de méningites à pneumocoques survenu en 2002 et 2003 et ainsi la sensibilité des trois réseaux impliqués dans la surveillance des méningites pédiatriques : EPIBAC, GPIP-ACTIV et ORP-CNRP. Pour l'année 2003, la **sensibilité du réseau ORP-CNRP est de 64%**.

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

Tableau 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2003.

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

Définition de l'échantillon de souches isolées en 2003

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, un échantillon de souches de pneumocoques isolés d'OMA a été étudié car, en raison de la mise à disposition du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® chez les enfants de moins de 2 ans, il est important de pouvoir suivre également l'évolution des sérotypes et de la résistance aux antibiotiques de ces souches non « invasives ».

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon annuel (**1500 à 2000 souches**) composé de:

- Toutes les souches isolées de méningites sur le territoire français, chez l'adulte et chez l'enfant (environ 350-380 souches par an).
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant < 16 ans (environ 200 souches par an)
- Un échantillon des souches isolées d'hémocultures chez l'adulte, représentatif des pneumopathies bactériémiques (estimé à environ 700 souches par an)
- Un échantillon de souches provenant d'OMA (environ 400 souches par an). En France, les paracentèses sont pratiquées en cas d'échec thérapeutique : les souches isolées de pus d'oreille au cours d'otites sont donc représentatives des OMA en échec.

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

Pour les souches isolées d'hémocultures chez l'adulte et d'OMA, seules **n** souches reçues par chacun des coordinateurs des ORP sont envoyées au CNRP. Le nombre théorique de souches devant être envoyé par ORP pour l'année 2003 (identique pour les deux types de prélèvements) est indiqué dans le Tableau 3. Les souches sont tirées au sort chaque semestre selon un tirage systématique avec application d'un pas de sondage.

Tableau 3 – Mode de recueil de l'échantillon théorique des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2003.

ORP	Nombre annuel de souches à adresser au CNRP (identique pour Hémoculture (>15 ans) et OMA (<16 ans)
ORP Alpes-Côte d'Azur	12
ORP Alsace	16
ORP Aquitaine	16
ORP Arc Alpin	20
ORP Auvergne	12
ORP Bretagne	20
ORP Bourgogne	20
ORP Centre	20
ORP Champagne-Ardenne	4
ORP Franche-Comté	8
ORP Ile de France - Est	80
ORP Languedoc-Roussillon	12
ORP Limousin	8
ORP Lorraine	20
ORP Midi-Pyrénées	8
ORP Nord - Pas de Calais	20
ORP Normandie	24

ORP	Nombre annuel de souches à adresser au CNRP (identique pour Hémoculture (>15 ans) et OMA (<16 ans))
ORP Pays de La Loire	16
ORP Picardie	16
ORP Poitou-Charentes	12
ORP Provence	20
ORP Rhône	20
Total	404

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

Pour l'année 2003, la surveillance épidémiologique a porté sur 1769 souches parmi les 1829 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 4). La différence est représentée par 60 souches (3%), dont la sub-culture est restée négative.

En moyenne chaque ORP a adressé 78 souches au CNRP (médiane = 64 souches), les extrêmes allant de 32 à 238 souches. L'échantillonnage des souches isolées d'hémoculture chez l'adulte et d'OMA chez l'enfant représente respectivement 157% et 94% du quota annuel.

Conformément à leur fonctionnement habituel, les coordinateurs des ORP ont déterminé les CMI de bêta-lactamines, et les sérogroupes ou sérotypes suivants (3, 4, 6, 9, 14, 15, 18, 19 et 23).

Le CNRP a pris en charge la détermination complète des sérotypes pour l'ensemble des souches isolées en 2003, l'étude complète de la sensibilité aux antibiotiques (CMI et antibiogrammes) pour les souches isolées de méningites, ainsi que pour 214 autres souches.

Tableau 4 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2003 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémoculture		LCR		OMA	Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	≤15 ans	
ORP Alpes-Côte Azur	28	8	15	-	15	66
ORP Alsace	14	7	12	5	12	50
ORP Aquitaine	22	7	11 (1)	4	14	58
ORP Arc Alpin	20	25	13	9	16	83
ORP Auvergne	22	6	2	-	10	40
ORP Bourgogne	38 (5)	5 (2)	4 (1)	1 (1)	22 (1)	70
ORP Bretagne	24 (5)	15 (4)	8	4	7 (1)	58
ORP Centre	18 (3)	18 (3)	11	1	13 (5)	61
ORP Champagne-Ardennes	41	15	6 (1)	5	4	71
ORP Franche-Comté	6 (1)	9	4 (1)	6 (2)	7	32
ORP Ile de France-Est	76 (1)	52 (1)	21	10	79	238
ORP Languedoc-Roussillon	25	18	13	6	13	75
ORP Limousin	20	6	5	4	8	43
ORP Lorraine	20	17 (1)	13	6	20	76
ORP Midi-Pyrénées	30	8	7	4	9	58
ORP Nord-Pas de Calais	42	18	11 (2)	7 (1)	22	100
ORP Normandie	46	30	13	6	22	117
ORP Pays de La Loire	41 (1)	17	21	14	17	110

ORP	Hémoculture		LCR		OMA	Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	≤15 ans	
ORP Picardie	17 (1)	16	8	3	17	61
ORP Poitou-Charentes	30	9	10	2	11	62
ORP Provence	15	12	9	5	10	51
ORP Rhône	41 (5)	42 (2)	18 (4)	11	31 (4)	143
Autre (Méningites)	1	-	20	25-	-	46
Total	637	360	255	138	379	1769 (60)

En 2003, 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 est indiqué dans le Tableau 5.

Tableau 5 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche de *S. pneumoniae* isolée de méningite en 2003.

Laboratoires	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H.U. Nord, Marseille	Dr A. MICHEL	3
L.A.B.M. Château-Gontier	Dr ANDORIN	1
C.H. Bretagne Sud Lorient	Dr JF YGOUT	1
C.H.U. Bastia	Dr V. PERENNOU	1
C.H. Macon	Dr C. SIMONIN	1
C.H.U. Cochin, Paris	Dr L. PROTS	1
C.H.U. Necker-Enfants Malades, Paris	Dr FERRONI	1
C.H. d'Auxerre	Dr FROMONT	1
C.H. Raymond Poincaré	Pr JL GAILLARD	1
C.H. Victor Dupouy	Dr F. LE TURDU	1
C.H.U. Trousseau, Paris	Dr H. VU THIEN	2
C.H.U. Robert Debré, Paris	Dr C. DOIT	3
C.H.U. St Vincent de Paul, Paris	Dr J. RAYMOND	6
C.H.U. Tenon, Paris	Pr G. ARLET	3
C.H. Mantes-La-Jolie	Dr RICHARDIN	1
C.H. Poissy - St Germain-en-Laye	Dr G. RAST	8
C.H. Rambouillet	Dr C. HOLLER	1
C.H.U. Ambroise Paré, Boulogne	Dr B. HEYM	4
C.H.U. Louis Mourier, Colombes	Dr HIDRI	3
C.H.I. Les Portes de l'Oise, Beaumont	Dr E. BENABID	2
C.H. René Dubos, Pontoise	Dr G. BLANCHARD	1
Total	-	46

Surveillance de la distribution des sérotypes

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

En 2004, 1769 souches adressées au CNRP ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2003. La fréquence relative des différents sérotypes et l'analyse de leur distribution a été réalisée :

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

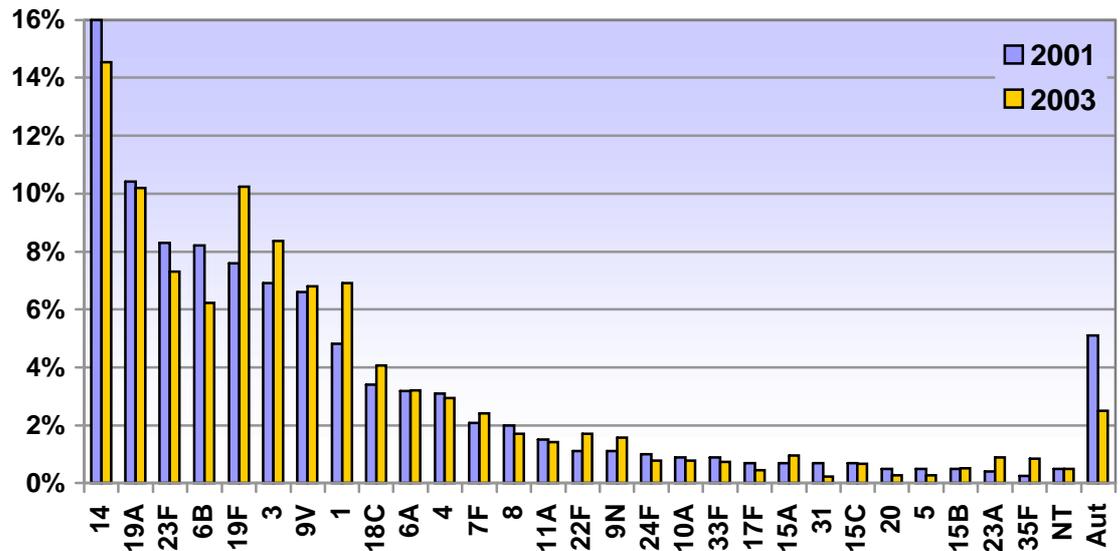


Figure 2 – Distribution **comparée** des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2001 (n=1968) et en 2003 (n=1769).

- Globalement (Figure 2), les sérotypes 14, 19A, 6B, 19F, 23F, 9V et 3 représentent 57% des pneumocoques étudiés, le sérotype 14 étant prédominant en 2003 comme en 2001 et représentant 14,5% des souches à lui seul. Les sérotypes 19F et 1 ont progressé de façon significative (p=0,004 et p=0,01, respectivement), tandis que le sérotype 6B a diminué (p=0,04). La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge. Seules 9 souches sont non typables (NT).
- Dans les méningites (Figure 3), les sérotypes 19F (10,2%), 14 (9,9%) et 23F (9,9%) sont les plus fréquents en 2003. Le sérotype 6B est moins fréquent qu'en 2002 (6,9%).
- Dans les bactériémies (Figure 3), le sérotype 14 reste nettement prédominant (16%). Le sérotype 1, qui est en nette progression par rapport à 2002, est plus souvent isolé de bactériémies (11%) que de méningites (1,5%). A l'inverse, le sérotype 19F, qui est le 1er sérotype isolé de méningites, ne représente que 6% des bactériémies.
- Dans les OMA (Figure 3), quatre sérotypes représentent à eux seuls près de 70% des souches : 19F, 19A, 14, et 3. Ce dernier sérotype est en nette progression depuis 2002. Les sérotypes 19F et 14 sont contenus dans le vaccin conjugué heptavalent, contrairement aux sérotypes 19A et 3. Tous les quatre sont contenus dans le vaccin polysaccharidique 23 valences.

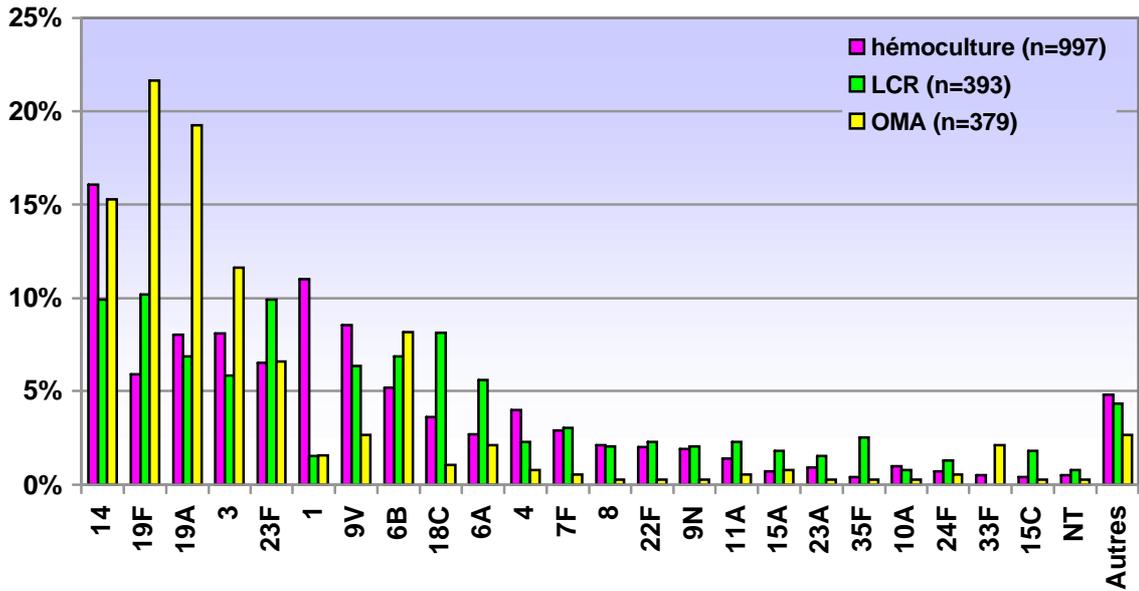


Figure 3 – Distribution des sérotypes des 1769 souches de *S pneumoniae* isolées d'hémocultures, LCR et OMA en 2003, quelque soit l'âge.

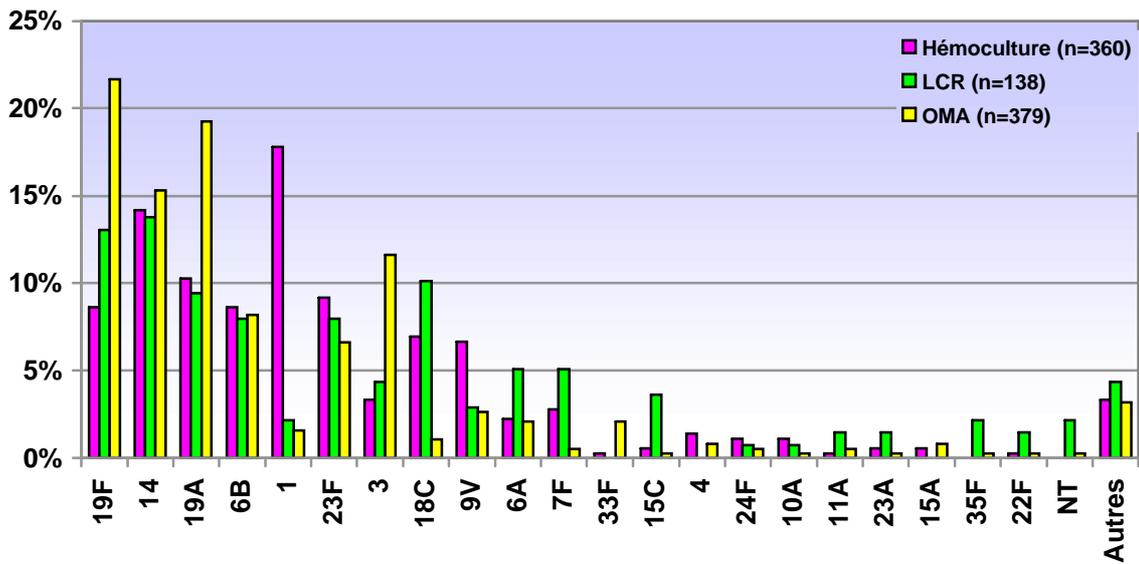


Figure 4 - Distribution des sérotypes de 877 souches de *S pneumoniae* isolées d'hémocultures, LCR et OMA chez l'enfant (< 16 ans).

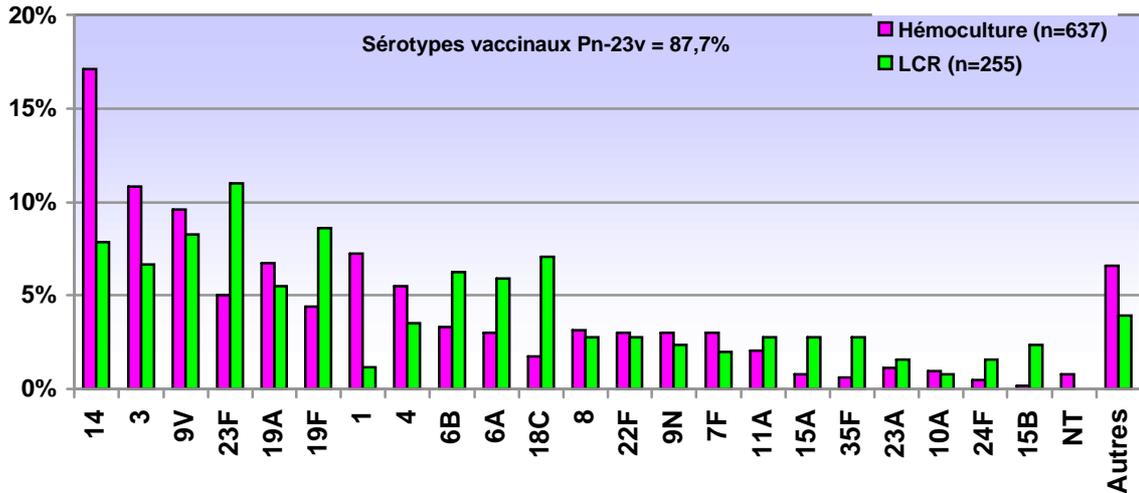


Figure 5 – Distribution des sérotypes de 892 souches de *S pneumoniae* « invasives » (isolées d'hémocultures et de LCR) chez l'adulte (≥ 16 ans).

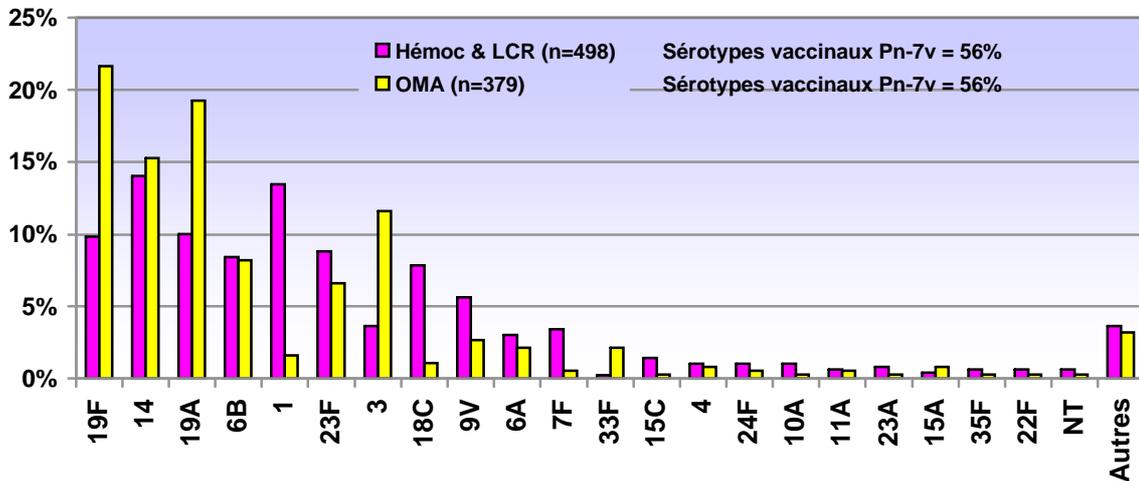


Figure 6 – Distribution comparée des sérotypes des souches « invasives » (hémocultures et LCR) et des sérotypes des souches isolées d'OMA chez l'enfant (< 16 ans).

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

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

Par son activité de sérotypage des souches invasives (méningites et bactériémies) et des souches d'otites moyennes aiguës, le CNRP contribue à l'évaluation de la couverture « sérotypique » (% souches ayant un sérotype contenu dans le vaccin) pour le nouveau vaccin conjugué heptavalent Prevenar® (Figure 7), 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 8).

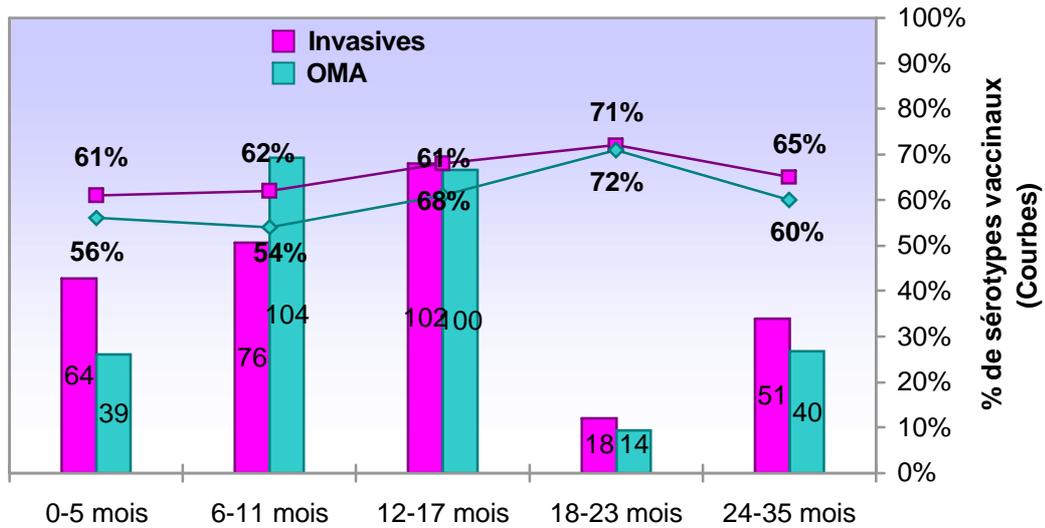


Figure 7 – Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin **heptavalent** des souches « invasives » (hémocultures et LCR) et des souches isolées d'OMA chez l'enfant de 0 à 35 mois (n=432). Le nombre de souches étudiées dans chaque classe d'âge est indiqué par les histogrammes.

Pour tous les enfants sauf 21, l'âge était indiqué. Entre 0 et 23 mois, la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent passe de 61% à 71% pour les souches « invasives » et de 56% à 72% pour les souches d'OMA. Par rapport aux années 2001 et 2002, le nombre de sérotypes contenus dans le vaccin conjugué heptavalent tend à diminuer, parmi les souches invasives comme parmi les souches isolées d'OMA (Figure 7).

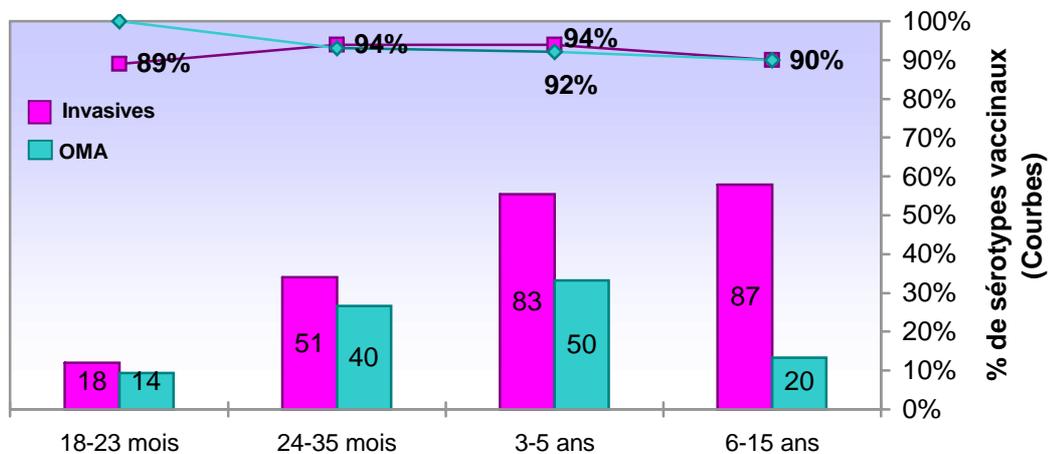


Figure 8 - Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin **23 valent** des souches « invasives » (hémocultures et LCR) et des souches isolées d'OMA chez l'enfant à partir de 18 mois (n=363). Le nombre de souches étudiées dans chaque classe d'âge est indiqué par les histogrammes.

A partir de 2 ans, la couverture sérotypique du vaccin 23-valent très élevée : elle est supérieure à 90% pour les souches isolées de bactériémies et de méningites (Figure 8).

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

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

Dans ce cadre, le CNRP a participé entre décembre 2000 et mai 2003 à l'évaluation de l'impact d'un nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique nonavalent Wyeth (sérotypes 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) (phase III) sur le portage rhino-pharyngé des pneumocoques au cours d'un essai clinique comparatif (comparaison des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques isolés chez les enfants vaccinés ou non). Depuis Septembre 2002, le CNRP participe à l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA. Les sérotypes contenus dans le vaccin heptavalent représentaient 63% des pneumocoques en 2002, vs. 55% en 2003, avec une diminution significative des sérotypes 14 et 6B. A l'inverse, on observe une progression des sérotypes non vaccinaux (15% en 2002 vs. 26% en 2003), avec une augmentation significative du sérotype 3 (Figure 9).

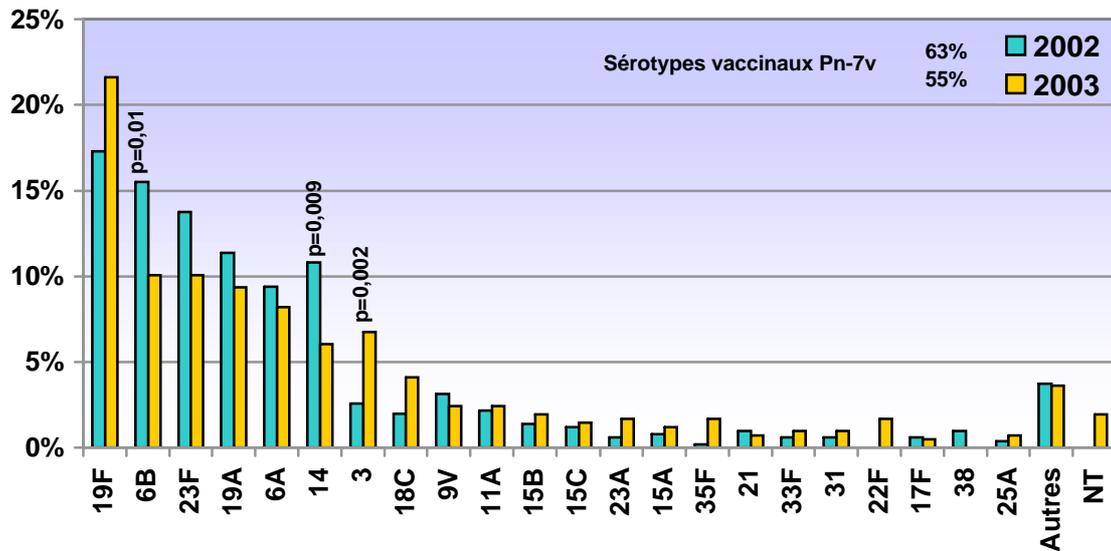


Figure 9 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002 (n=509) et en 2003 (n=416), quelque soit leur statut vaccinal.

Depuis mai 2002, le CNRP participe aussi à une étude du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez de jeunes enfants âgés de moins de 18 mois et leur mère (ACTIV). Cette étude, qui prendra fin en 2005, a pour objectif d'évaluer comparativement chez les enfants et leur mère la fréquence de la colonisation du rhino-pharynx par les pneumocoques (le portage des pneumocoques ayant peu été étudié chez les adultes) et l'importance des échanges de pneumocoques entre adultes et enfants.

Surveillance de la résistance aux antibiotiques

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

Résistance globale aux antibiotiques

En 2003, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance pour les souches isolées :

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

Tableau 6 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2003.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1769	52,3	37,4	10,3
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1769	72,1	26,7	1,2
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1769	85,2	14,6	0,2
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	1691	99,8	-	0,2
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1691	99,9	0,05	0,05
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	1672	47,2	3,3	49,5
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	462	64,1	9,3	26,6
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1587	99,1	-	0,9
Télithromycine	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	453	96,2	3,8	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	1531	66,8	8,7	24,5
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	1531	99,5	0,1	0,4
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	1045	88,0	4,7	7,3
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	1564	70,3	4,6	25,1
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	1276	96,2	-	3,8
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	505	63,6	-	36,4
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	505	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	521	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2005

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats globaux

En 2003, 48% des souches étudiées sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 µg/ml). Les souches résistantes à la pénicilline (CMI ≥ 2 µg/ml) représentent 10,3%, et sont stables par rapport à 2002. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 µg/ml) représentent respectivement 27% et 15% ; les souches résistantes (CMI ≥ 2 µg/ml) sont très peu fréquentes : 1,2% pour l'amoxicilline et 0,2% pour le céfotaxime. La CMI modale des trois molécules est à 0,016 µg/ml pour la

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

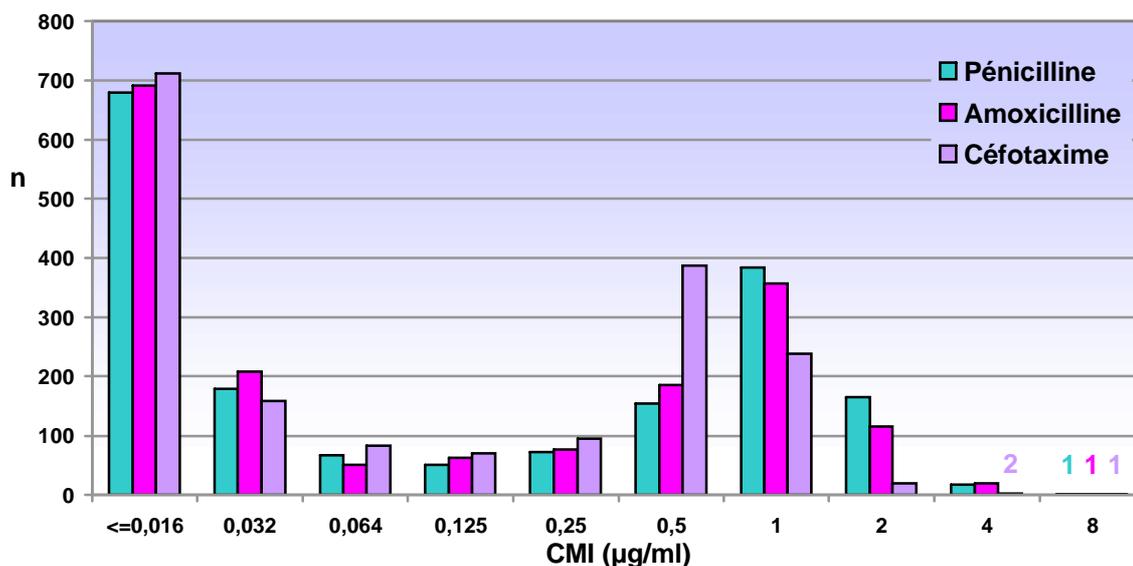


Figure 10 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2003 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1769).

Les CMI les plus élevées atteignent 8 µg/ml pour les 3 bêta-lactamines testées. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 7.

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

n	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
1	0,75	14	Hémoculture	Ile de France	2	4	1	E, Te
2	1	14	Hémoculture	Ile de France	2	4	1	E
3	1,33	14	LCR	Franche-Comté	2	4	2	E, Te, K, Co, Ch
4	1,75	14	OMA	Languedoc	2	4	1	E, Te, Co
5	1,75	14	OMA	Ile de France	2	4	1	E, Te, Co
6	3	14	Hémoculture	Champagne	8	8	8	E
7	81	14	Hémoculture	Rhône-Alpes	2	4	1	E, Te, K, Co
8	84	14	Hémoculture	Centre	2	4	1	E, Te
9	0,58	19F	OMA	Centre	4	4	2	E, Te, Co
10	1	19F	OMA	Franche-Comté	4	4	2	E
11	3	19F	OMA	Ile de France	2	4	2	E
12	0,75	23F	OMA	Ile de France	2	4	1	E
13	0,83	23F	OMA	Lorraine	4	4	4	E
14	37	23F	LCR	Alsace	4	4	4	E, K
15	66	23F	LCR	Ile de France	4	4	2	E
16	0,58	6B	OMA	Bourgogne	2	4	0,5	E, Te, Co
17	1	6B	Hémoculture	Normandie	2	4	0,5	E

n	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
18	1	6B	OMA	Ile de France	2	4	0,5	E, Te, Co, Ch
19	<16	6B	OMA	Normandie	2	4	1	E, K, Co, Ch
20	0,42	9V	Hémoculture	Bretagne	2	4	1	E, Ch
21	3	9V	OMA	Ile de France	2	4	0,5	Co

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

En 2003, les souches pour lesquelles la CMI d'amoxicilline dépasse la CMI de pénicilline représentent 12,5% des souches (bulles rouges au-dessus de la droite de régression dans la Figure 11). Ce phénomène, qui est en progression par rapport à 2001 (6,6%), s'observe quelque soit la sensibilité aux bêta-lactamines. Il touche aussi souvent les adultes, mais concerne surtout les souches isolées d'hémoculture ou d'OMA (dans 77% des cas chez l'adulte, 84% chez l'enfant).

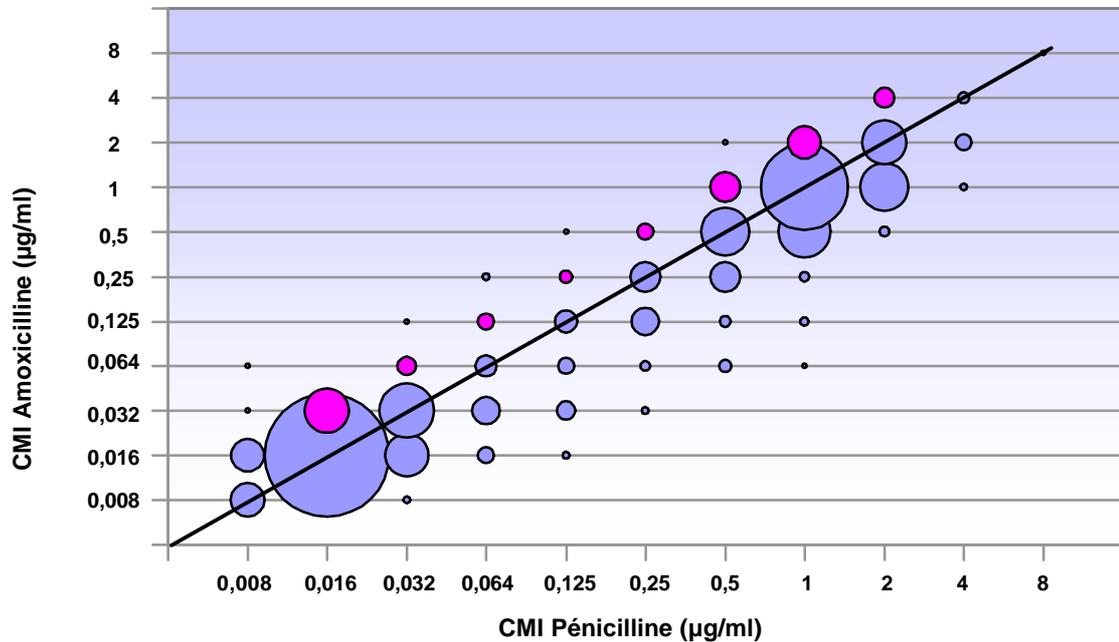


Figure 11 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1769 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2003.

Par rapport à 2001, les rares souches plus résistantes aux céphalosporines injectables de 3ème génération qu'aux amino-pénicillines ont progressé en 2003 (n=39, 2,2%). 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 de régression sur la Figure 12. Parmi ces souches, 8 sont de sérotype 15A, c'est-à-dire la moitié de l'effectif de ce sérotype en 2003 (n=17). L'existence de telles souches souligne la nécessité de déterminer systématiquement la CMI d'une céphalosporine injectable de 3ème génération si elle est indiquée. Les caractéristiques de n de ces souches isolées de LCR figurent dans le Tableau 8.

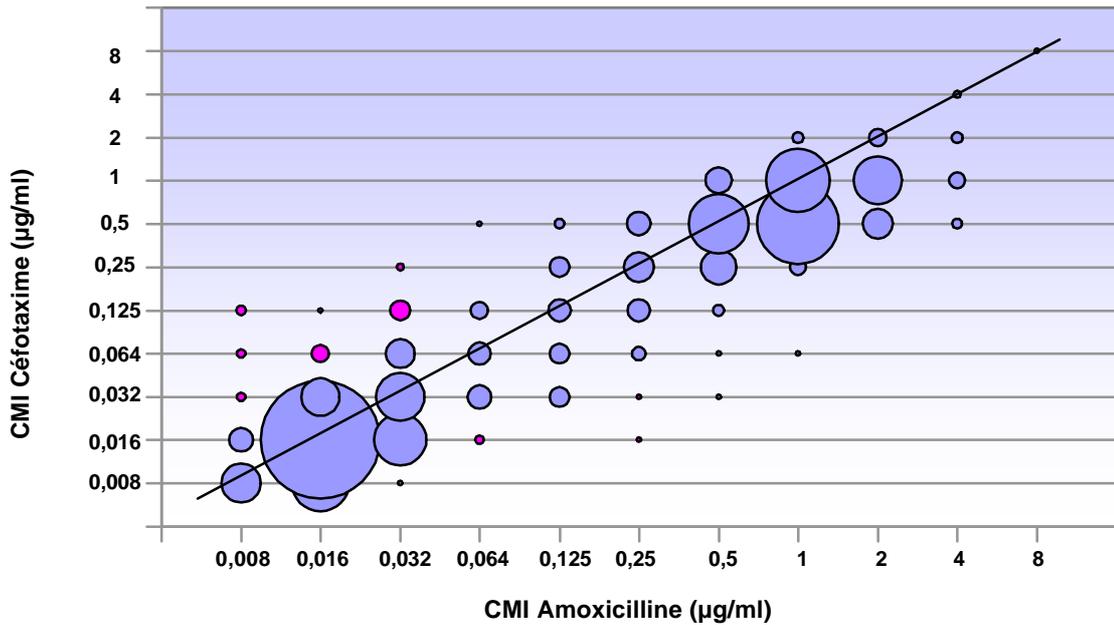


Figure 12 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime de 1769 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2003.

Tableau 8 - Description de souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines isolées de méningites (n=11)

n	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) Associée(s)
					Péni*	AMX*	CTX*	
1	0,08	18C	LCR	Rhône-Alpes	0,032	0,016	0,064	-
2	1,17	18C	LCR	Rhône-Alpes	0,032	0,016	0,064	-
3	5	18C	LCR	Rhône-Alpes	0,032	0,016	0,064	Co
4	66	15A	LCR	Centre	0,125	0,016	0,064	E, K
5	0,25	10A	LCR	Languedoc	0,008	0,008	0,125	E, K
6	4	18C	LCR	Limousin	0,008	0,008	0,125	Co
7	24	15A	LCR	Rhône-Alpes	0,125	0,032	0,125	E, Te, Fq
8	39	3	LCR	Poitou	0,032	0,032	0,125	-
9	63	15A	LCR	Centre	0,125	0,032	0,125	E, K
10	76	15A	LCR	Centre	0,125	0,032	0,125	E, te, K
11	81	15A	LCR	Rhône-Alpes	0,125	0,032	0,125	E, Te, Fq

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

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

B. Chez l'enfant (<16 ans)

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) atteint 54% pour la pénicilline, 31% pour l'amoxicilline, et 17% pour le céfotaxime en 2003 (Tableau 9), alors qu'il était respectivement de 63%, 37% et 21% en 2002. Cette diminution est significative pour la pénicilline (p=0,001) et pour l'amoxicilline (p=0,02) par rapport à l'année 2002.

Tableau 9 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2003.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	877	46,2	40,9	12,9
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	877	69,2	28,8	1,9
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	877	83,1	16,7	0,2
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L	877	100	-	-
Moxifloxacine	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L	877	100	-	-
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	830	38,1	3,9	58,1
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	189	54,1	10,1	35,5
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	789	99	-	1
Télithromycine	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	162	94,4	5,6	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	752	61,8	9,4	28,7
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	749	99,5	0,1	0,4
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	484	84,1	7,2	8,7
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	774	66,1	7,2	27,6
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	620	99,3	-	0,7
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	189	56,3	-	43,7
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	189	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	189	100	-	-

* Selon le CA-SFM

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

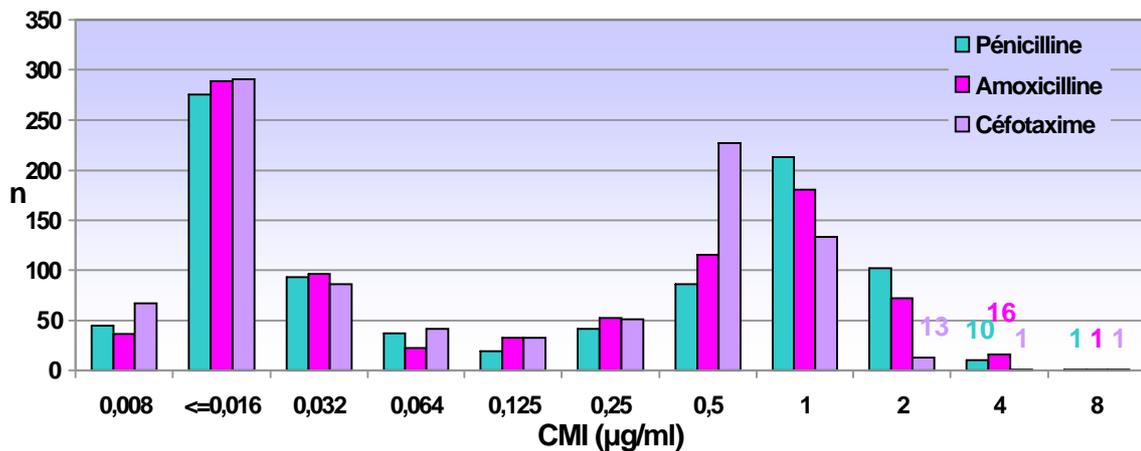


Figure 13 – Distribution des souches de pneumocoques isolées chez l'enfant (< 16 ans) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=877).

C. Chez l'adulte

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) est de 40,7% pour la pénicilline, 25% pour l'amoxicilline, et 12,7% pour le céfotaxime (Tableau 10).

Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2003.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	892	58,3	33,9	7,8
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	892	75	24,6	0,4
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	892	87,3	12,6	0,1
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	> 4 mg/L	854	99,6	-	0,4
Moxifloxacine	≤ 1 mg/L	> 2 mg/L	854	99,8	0,1	0,1
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	842	56,2	2,9	41
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	293	69,6	8,9	21,5
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	842	99,9	-	0,1
Télicithromycine	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	292	97,3	2,7	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	779	71,6	8	20,4
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	781	99,5	0,1	0,4
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	561	91,4	2,5	6,1
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	790	74,3	3	22,7
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	656	96,8	-	3,2
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	322	67,7	-	32,3
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	322	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	332	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2004

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

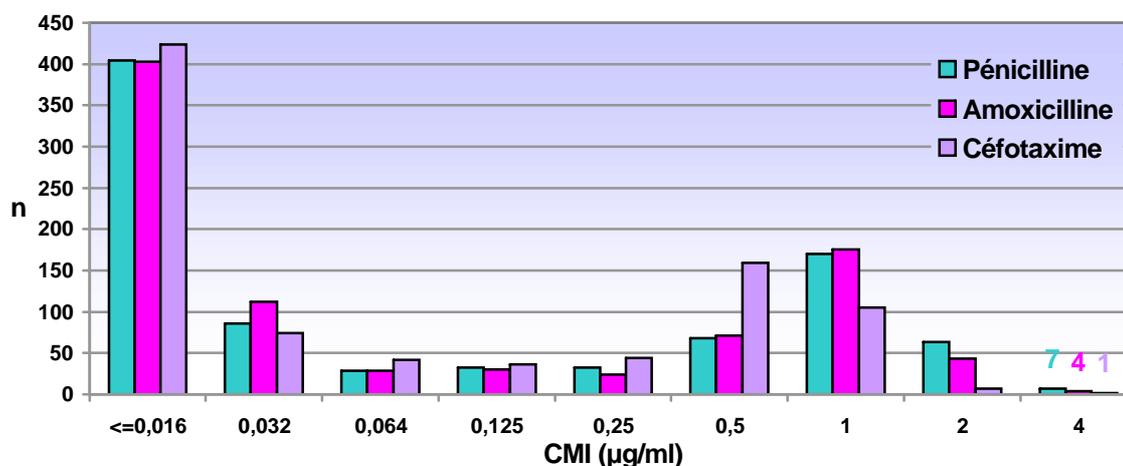


Figure 14 – Distribution des souches de pneumocoques isolées chez l'adulte (≥ 16 ans) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=892).

Les CMI de pénicilline, d'amoxicilline ou de céfotaxime sont au maximum de 4 µg/ml.

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2003, le taux de résistance des pneumocoques aux macrolides est de 52,8% (Tableau 6), en diminution par rapport à 2002 (58,6%). Cette diminution s'observe chez l'enfant, où ce pourcentage atteint 62% (vs. 68% en 2001) comme chez l'adulte 44% (vs. 52% en 2002).

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 environ 5% des souches étudiées en 2003.

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, 93,8% sont résistantes aux macrolides (chez l'enfant 94%, chez l'adulte 87%).

La résistance à la pristinamycine reste rare (0,9%).

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 453 souches, dont 50% étaient résistantes à l'érythromycine. Aucune souche n'est résistante à la télithromycine mais 16 souches (3,8%) sont intermédiaires (vs. 1,3% en 2002) (Figure 15). Toutes ces souches sont résistantes aux macrolides avec un phénotype MLS_B .

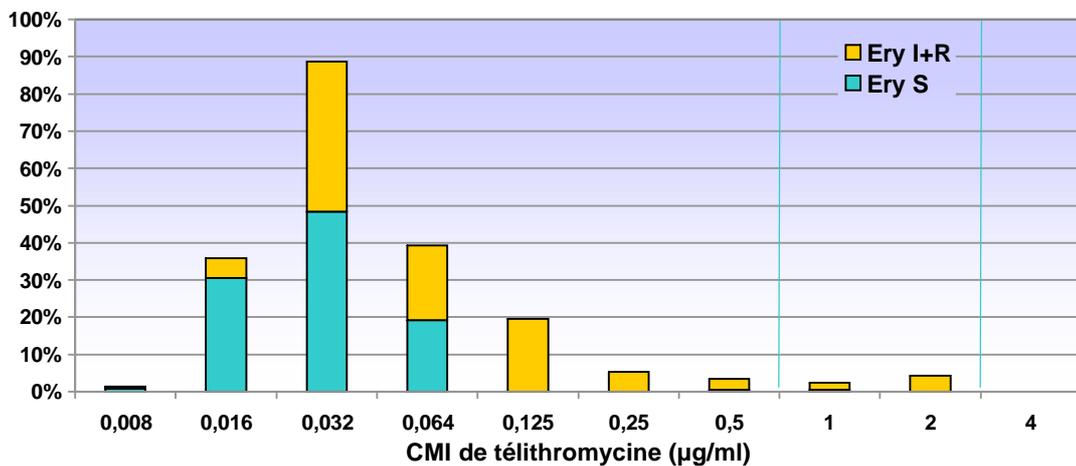


Figure 15 - Distribution des souches de pneumocoques en fonction de leur CMI de télithromycine (n=453) et de leur sensibilité à l'érythromycine.

Autres marqueurs de résistance

La Figure 16 (Enfant) et la Figure 17 (Adulte) permettent de comparer la fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au chloramphénicol, au cotrimoxazole et à la kanamycine. Après l'érythromycine (globalement de 62% chez l'enfant, et 44% chez l'adulte), ce sont la résistance à la kanamycine (56% des souches isolées d'OMA) au cotrimoxazole et aux tétracyclines qui sont les plus fréquentes. La résistance au chloramphénicol est plus faible, inférieure à 20%.

La résistance à la rifampicine est très faible (1%), touchant seulement des souches isolées d'hémoculture.

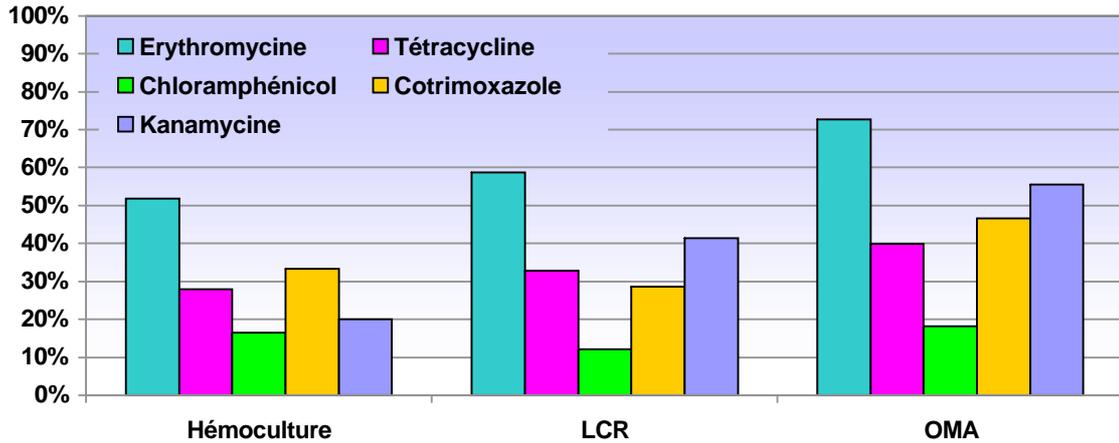


Figure 16 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement.

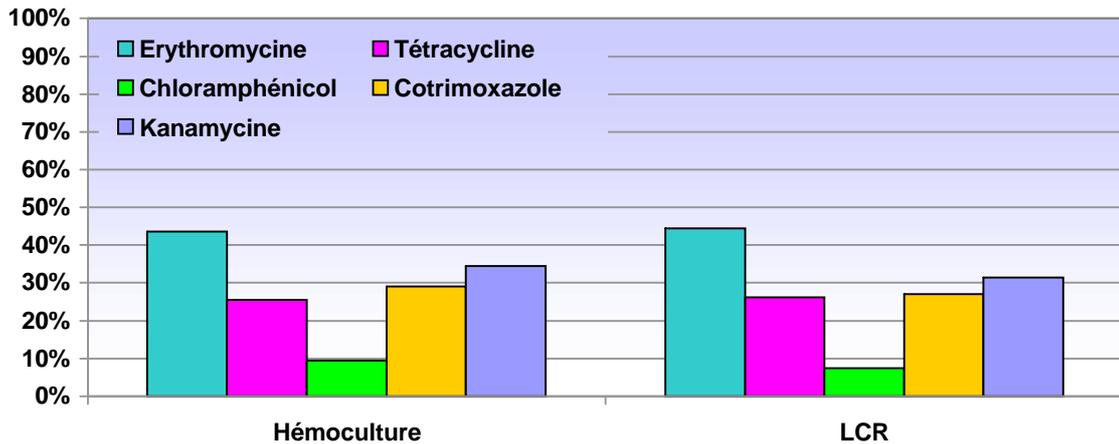


Figure 17 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement.

Résistances associées et multirésistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 11. Sur les 493 souches pour lesquelles l'ensemble des 6 marqueurs a été étudié, 202 (41% vs. 34,4% en 2001) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant **un ou deux marqueurs de résistance** ne représentent que 16% (n=80) de l'ensemble (vs. 17% en 2001) et 27% des souches non sauvages (vs. 27% en 2001). La résistance isolée associée le plus souvent à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines est la résistance au cotrimoxazole (phénotype PCo, 14%), l'autre phénotype fréquent associant à la résistance aux macrolides et la résistance soit à la kanamycine (19%), soit à la tétracycline (15%).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 43% de l'ensemble des souches étudiées, près de trois quart (73%) des souches non sauvages. Plus de 95% des souches multi-résistantes sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides.

Tableau 11 – Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (493 souches étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
1	Co	5	11	16	18C, 11A
	P	1	7	8	19A, 23F
	E	6	2	8	-
	T	1		1	-
	Ch	0	0	0	-
	K	0	0	0	-
2	PCo	1	10	11	9V, 14
	EK	7	8	15	6B, 19F
	ET	6	6	12	6B, 19F
	PE	3	4	7	19F
	Divers	1	1	2	-
Total <3 marqueurs de résistance		31	49	80	
3	PEK	9	14	23	19F, 23F
	PET	4	13	17	19F, 23F
	PECo	5	2	7	14, 19F
	EKT	5	5	10	19F
	EKCo	0	0	0	
	Divers	0	2	2	
4	PETK	18	21	39	19A, 14
	PECoK	10	14	24	14
	PETCo	1	6	7	19A
	PECoCh	1	10	11	23F
	Divers	5	0	5	
5	PETKCo	10	27	37	9V, 19A, 14
	PEKCoCh	6	7	13	23F, 6B
	PETCoCh	3	1	4	23F, 19F
	PETKCh	2	1	3	6A
6	PETKCoCh	8	1	9	23F, 6B, 19F, 14
Total multirésistance		87	124	211	

*Le sérotype prédominant est indiqué en gras.

Résistance aux fluoroquinolones

L'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques ayant une indication dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) montre que la fréquence des souches résistantes reste faible en 2003, inférieure à 1% (Tableau 6). Cependant parmi les souches classées sensibles (CMI de lévofloxacine $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, CMI de moxifloxacine $\leq 1 \mu\text{g/ml}$) il existe des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Il s'agit soit d'un efflux actif, soit d'une mutation dans la topoisomérase IV, une des deux cibles des fluoroquinolones. Ces mécanismes ne confèrent pas un phénotype de résistance à la lévofloxacine ni à la moxifloxacine, mais ils représentent une étape préalable à la sélection, en cours de traitement, de mutants de plus haut niveau de résistance. Ces mutants sont alors résistants à la lévofloxacine et la moxifloxacine, la résistance devenant effective quand il existe une mutation dans la seconde cible, la gyrase. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de pouvoir détecter correctement de telles souches à risque.

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

Tableau 12 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2003.

Phénotype	Prélèvement			Total n=1691	Niveau de résistance
	Bactériémies n=936	OMA n=367	Méningites n=388		
ParC/E	10* (1%)	1° (0,3%)	2° (0,5)	13 (0,8%)	Bas ou inapparent
Efflux	5 (0,6%)	0 (-)	2 (0,5%)	7 (0,4%)	Bas ou inapparent
GyrA	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	Bas ou inapparent
ParC/E + GyrA	3 (0,3%)	0 (-)	0 (-)	3 (0,2%)	Haut
Total	18 (1,9%)	1 (0,3%)	4 (1%)	23 (1,4%)	-

° 1 souche isolée chez un enfant, * 2 souches isolées chez un enfant

Sur les 1691 souches étudiées, 23 (1,4%) ont un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (Tableau 13). La plupart de ces souches ont été isolées d'hémoculture, et 19 ont été isolées chez l'adulte (âge moyen de 70 ans, avec une médiane à 77 ans). Quatre souches ont été isolées chez des enfants de 4 mois à 8 ans : il s'agit de souches de phénotype « efflux » ou « ParC/E », de bas niveau de résistance. Sur ces 23 souches, 20 sont classées sensibles à la lévofloxacine (CMI de 1 à 2 µg/ml) et à la moxifloxacine (CMI de 0,125 à 0,5 µg/ml). Si pour la majorité des souches il existe au moins une résistance associée, avec pour 70% (16/23) d'entre elles une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines **et** une résistance aux macrolides, il faut souligner que 4 souches (17%) n'ont aucune autre résistance associée (Tableau 13).

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

Phénotype	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement°	Région	CMI (µg/ml)						Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	
Sauvage	-	-	-	-	8	4	1	0,25	1	0,125	-
Efflux	0,33	19A	LCR	Rhône	8	32	4	0,25	2	0,125	P,E,T,K,Co
Efflux	8	23A	Hémoc.	Pays de Loire	8	32	2	0,25	1	0,25	T
Efflux	57	22F	LCR	Centre	8	32	4	0,25	1	0,25	-
Efflux	57	29	Hémoc.	Lorraine	16	32	4	0,5	2	0,25	R
Efflux	70	3	Hémoc.	Aquitaine	16	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	80	3	Hémoc.	Rhône	8	32	4	0,5	2	0,25	Co
Efflux	90	9V	Hémoc.	Bourgogne	8	32	2	0,25	2	0,25	P,E,T,K,Co
ParC/E [§]	0,75	14	OMA	Aquitaine	32	32	8	0,5	2	0,5	P,E,T,Co
ParC/E	11	19A	Hémoc.	Nord	16	64	4	0,125	2	0,125	P,E,T,K,Co
ParC/E	24	15A	LCR	Rhône	32	32	4	0,25	2	0,125	P,E,T
ParC/E	43	22F	Hémoc.	Nord	32	32	4	0,5	2	0,25	-
ParC/E	58	19F	Hémoc.	Ile de France	64	64	4	0,5	2	0,25	P,E,T,K,Ch
ParC/E	68	9V	Hémoc.	Ile de France	32	32	4	0,5	2	0,25	P,E,T,K,Co
ParC/E	73	14	Hémoc.	Bourgogne	32	32	4	0,25	2	0,125	P,E,T,K
ParC/E	81	15A	LCR	Rhône	32	32	4	0,25	2	0,125	P,E,T
ParC/E	82	14	Hémoc.	Franche-Comté	64	64	4	0,5	2	0,25	P,E,K,Co
ParC/E	83	14	Hémoc.	Côte Azur	32	32	4	0,5	2	0,25	P,E,T,K
ParC/E	83	14	Hémoc.	Rhône	32	64	4	0,5	2	0,25	P,E,T,K
ParC/E	89	10F	Hémoc.	Rhône	=128	=128	8	1	2	0,5	-
ParC/E	92	14	Hémoc.	Lorraine	64	64	4	0,5	2	0,25	P,E,T,K

Phénotype	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement ^o	Région	CMI (µg/ml)						Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	
ParC/E+GyrA	35	14	Hémoc.	Ile de France	=128	=128	128	16	16	4	P,E,K,Co
ParC/E+GyrA	42	9V	Hémoc.	Normandie	=128	=128	64	8	16	2	P,E,T,K,Co
ParC/E+GyrA	97	9V	Hémoc.	Poitou	=128	=128	=128	64	32	=8	P,E,Co

*PEF, péfloxacin ; NOR, norfloxacine ; CIP, ciprofloxacine ; SPX, sparfloxacine ; LVX, lévofloxacine ; MFX, moxifloxacine ;

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

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

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

La CMI modale de la lévofloxacine est de 1 µg/ml, celle de la moxifloxacine est de 0,25 µg/ml (Figure 18).

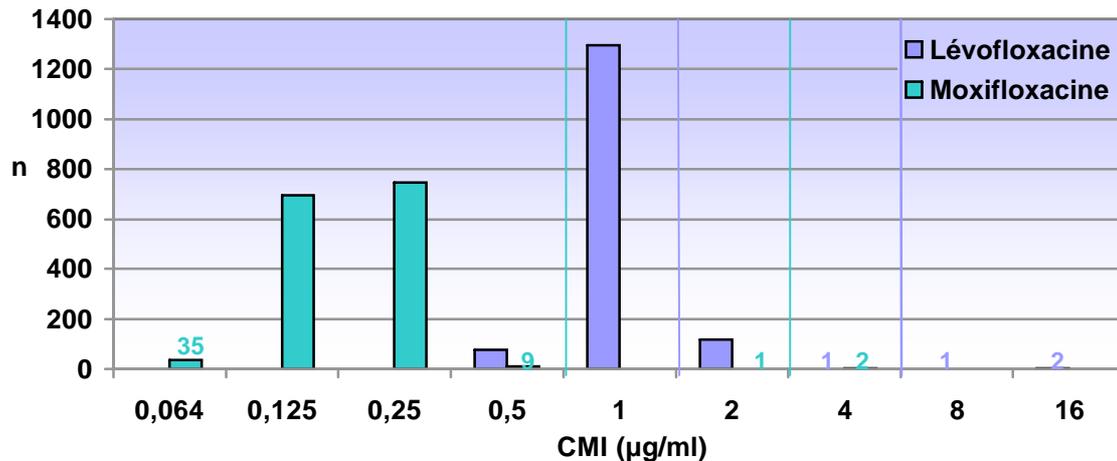


Figure 18 – Sensibilité à la **lévofloxacine** et à la **moxifloxacine** de 1691 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2003.

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 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 2003 concernant la sensibilité aux antibiotiques (distribution des CMI, % de sensibilité) seront disponibles sur le site WEB de l'ONERBA (<http://www.onerba.org>).

Résistance aux antibiotiques et sérotypes

La sensibilité à la pénicilline des sérotypes des pneumocoques isolés en 2003 est indiquée en Figure 19. Les sérotypes 14, 19F, 19A, 23F, 9V et 6B sont le plus souvent de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et seule une petite proportion des souches de ces sérotypes a conservé sa sensibilité naturelle. Ces sérotypes retrouvés aussi bien en portage qu'au cours d'infections, sont les sérotypes prédominants chez l'enfant, surtout avant 2 ans. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines sont de sérotype 14, 19F ou 23F. Les souches de sérotype 9V ont la particularité d'être presque toujours de résistance intermédiaire à la pénicilline (CMI modale de 1 µg/ml).

A l'inverse, d'autres sérotypes sont constamment sensibles à la pénicilline : 3, 1, 4, 7F et 8. Cependant, la CMI de pénicilline atteint 0,064 µg/ml pour 4 souches de sérotype 3. Ces sérotypes sont responsables d'infections mais ne sont pratiquement jamais retrouvés dans les études de portage.

Enfin, certains sérotypes ne sont que rarement isolés. Ceux-ci sont le plus souvent sensibles aux bêta-lactamines. Cependant certains font exception : les sérotypes 24F, 15A, 15B, 15C, 22F, 23B, 23C et 35B. Parmi eux, les sérotypes 15A, 23B, 24F, et 35B se composent en majorité de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (Figure 19). Ceux-ci sont retrouvés aussi bien chez l'adulte (Figure 20) que chez l'enfant (Figure 21).

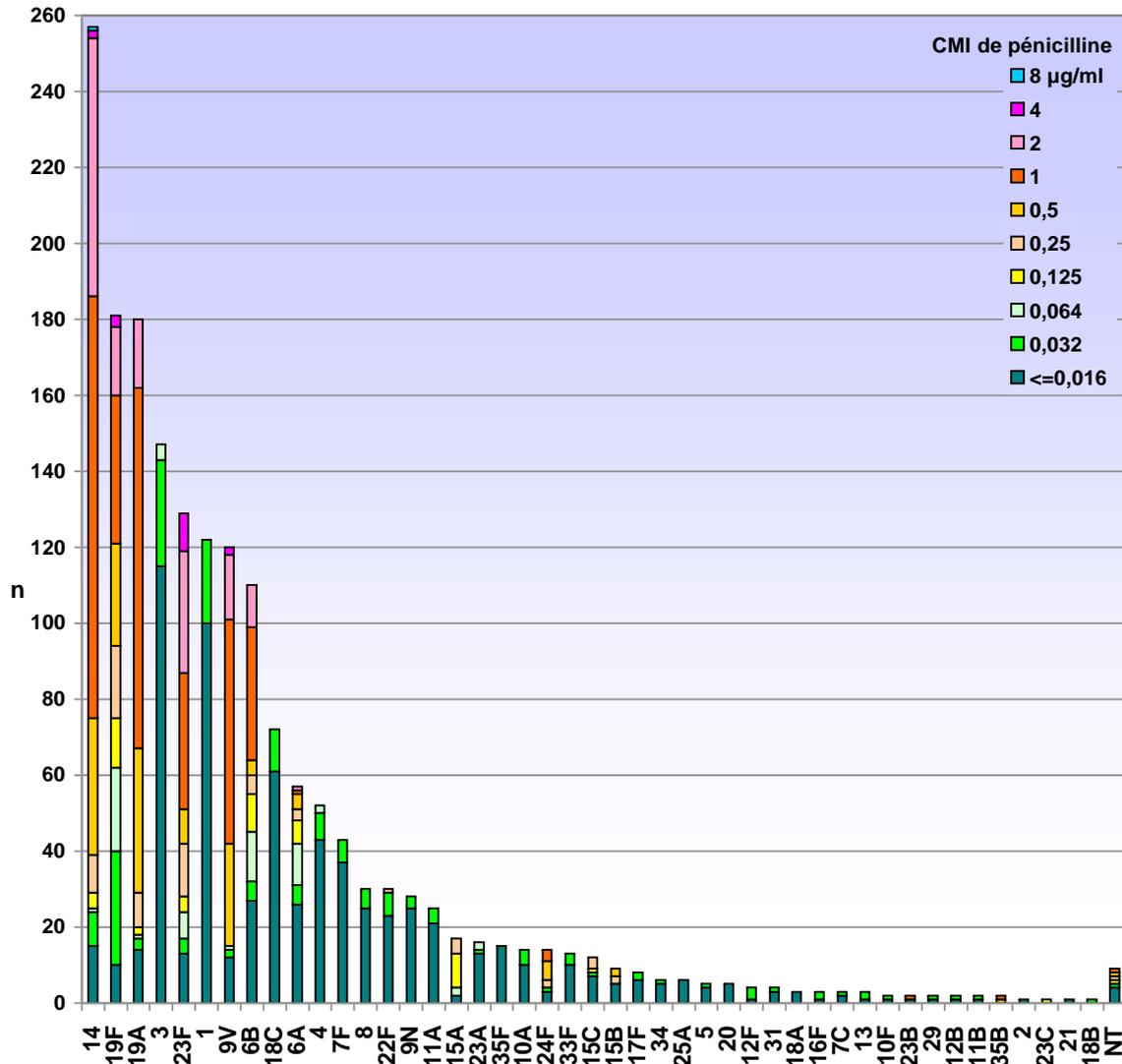


Figure 19 - Sensibilité à la *pénicilline* des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1769) isolés en 2003.

L'émergence de sérotypes **non vaccinaux** (non contenus dans le vaccin conjugué heptavalent) de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a été rapportée récemment : il s'agit des sérotypes 24F en Italie (Pantosti *et al.* Clin Infect Dis, 2002 ;35 :205-8), 35B aux Etats-Unis (Beall *et al.* J Infect Dis, 2002 ;186 :118-22), et 15B, 15C, 21, 33F et 35B en Israël (Porat *et al.* J Infect Dis, 2004 ; 189 :385-92).

En France actuellement, toutes les souches de sérotype 33F sont sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,016 µg/ml). Par contre il convient de surveiller tout particulièrement les souches de sérotype non vaccinal 15A/B/C, 22F, 24F ou 35B ainsi que les souches de sérotype 23B/C (sérogroupes vaccinaux), dont la fréquence semble en progression. En effet, celles-ci pourraient représenter des sérotypes de remplacement

avec un « avantage » sur les autres sérotypes non vaccinaux, celui de posséder des gènes de résistance aux bêta-lactamines.

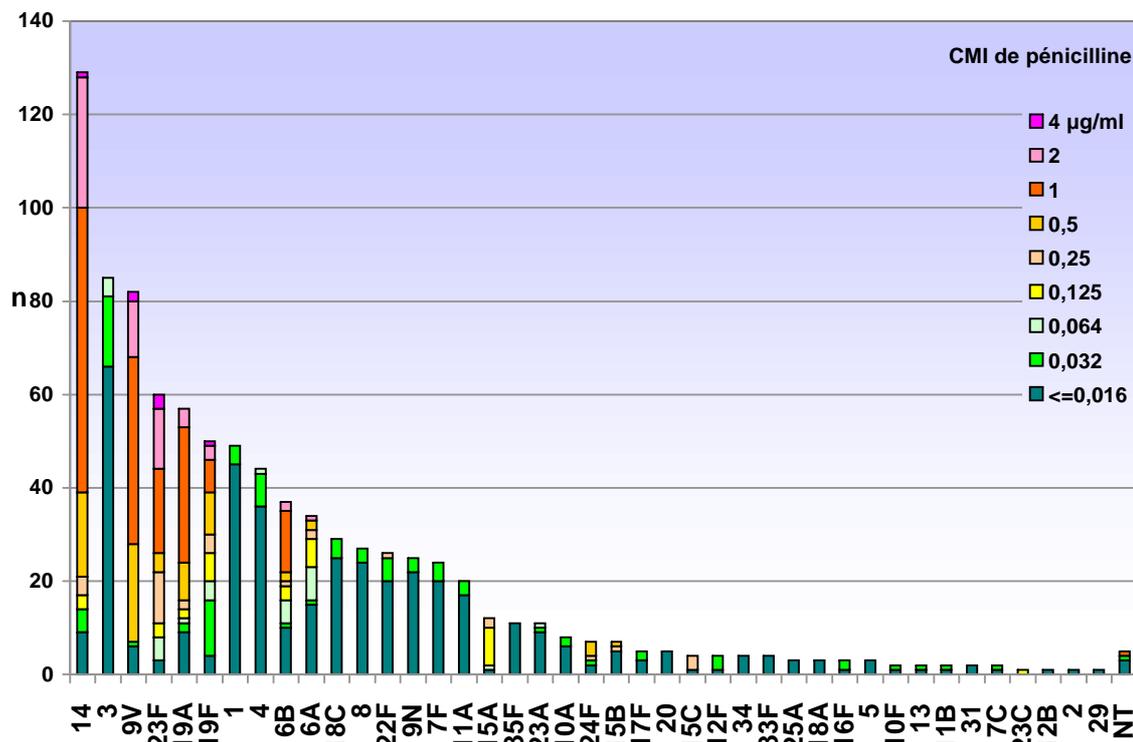


Figure 20 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=892) isolés chez l'adulte (= 16 ans).

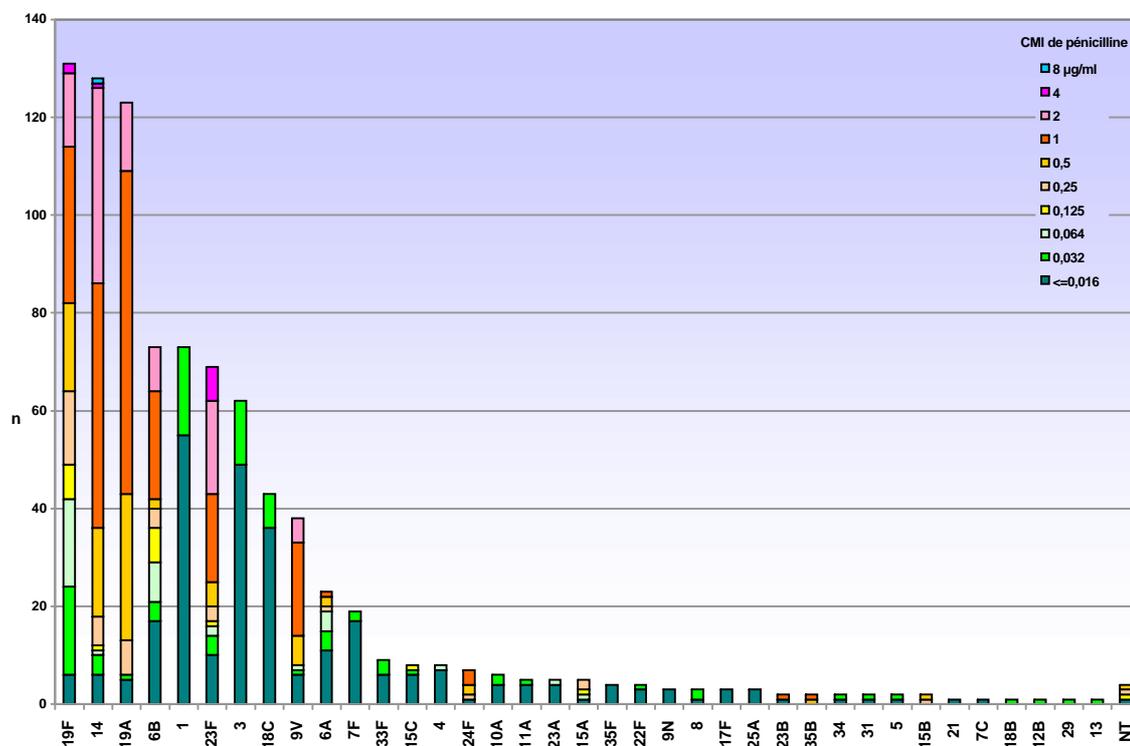


Figure 21 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=877) isolés chez l'enfant (< 16 ans).

Surveillance des infections à *S. pneumoniae*

Pour l'année 2003, notre effort s'est poursuivi comme en 2001 et 2002 pour estimer au mieux l'incidence des méningites et des infections pneumococquiques sévères, encore appelées « invasives », par le recensement des cas d'isolement de souches de prélèvements d'interprétation univoque (liquides céphalo-rachidiens, hémocultures). Le nombre de ces cas enregistrés au CNRP, nous a permis d'estimer sur la base des données sanitaires existant (InVS, Insee...) le nombre de cas de méningites et leur taux d'incidence.

Pour 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.

Méningites à *S. pneumoniae*

En 2003, 422 cas de méningites ont été signalés au CNRP et 396 souches de *S. pneumoniae* isolées au cours de ces méningites ont été transmises et étudiées. Sur ces 396 souches, 350 ont été transmises par les ORP. Avec une couverture du réseau des ORP évaluée à 63%, et une population métropolitaine de 59 505 518 hbts, le taux d'incidence des méningites tous âges confondus peut être estimé à 0,93 cas/100 000 habitants. En ce qui concerne les méningites de l'enfant, 133 souches de *S. pneumoniae* ont été transmises au CNRP. L'exhaustivité du réseau ORP-CNRP étant de 64% pour les méningites pédiatriques, et la population métropolitaine des moins de 15 ans de 11 900 000, le taux d'incidence des méningites de l'enfant peut être estimé à 1,74 cas/100 000.

Compte-tenu de la **sensibilité du réseau ORP-CNRP pour le recueil des méningites de l'enfant (64%)** et de la **couverture du réseau des ORP (63%)**, l'incidence des méningites à pneumocoque tous âges confondus peut être estimée à **0,95 cas pour 100 000 habitants** en 2003, et pour les enfants (< 16 ans), à **1,81 cas pour 100 000**.

Répartition géographique

La répartition géographique des cas de méningites à *S. pneumoniae* en 2001 et 2003 est indiquée ci-dessous. En moyenne 21 cas de méningites ont été observés dans la plupart des régions en 2003 (médiane = 17), les extrêmes allant de 2 en Auvergne à 72 en Ile-de-France.

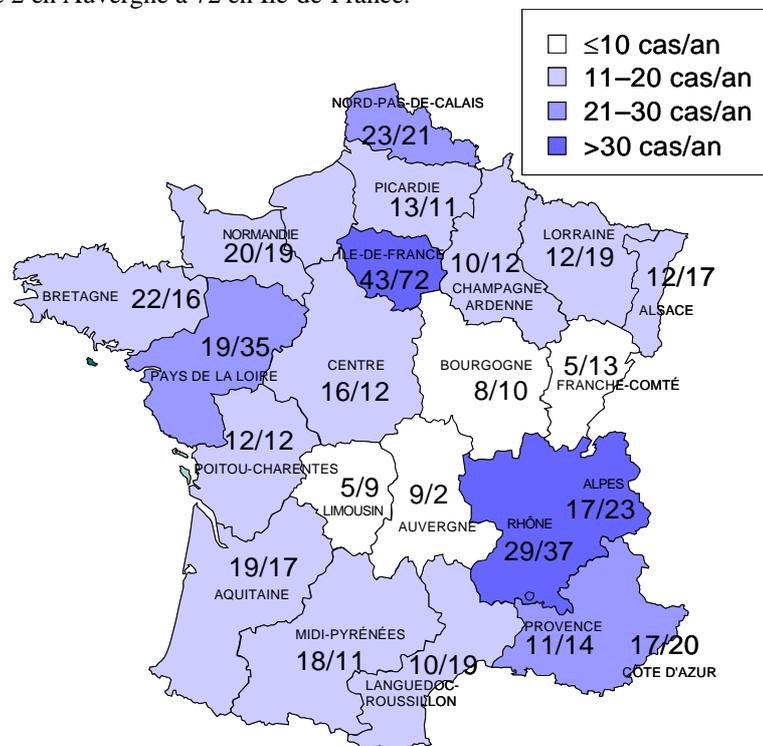


Figure 22 – Répartition régionale des cas de méningites à pneumocoque signalés au CNRP : 2001 (n=350) / 2003 (n=422).

Par rapport à 2001, moins de cas ont été signalés en Bretagne, Centre, Auvergne, et Midi-Pyrénées. Dans les autres régions, le nombre de cas s'est maintenu, voire a augmenté comme en Lorraine, Franche-Comté, Alsace, Pays de Loire, Ile-de-France, Limousin, Rhône-Alpes, Languedoc-Roussillon, et Provence-Côte d'Azur.

Dans leur majorité, ces cas de méningite ont été signalés au CNRP par les laboratoires participant aux ORP (n=350). Par rapport à 2002, le nombre de cas de méningite (n=46) signalés par les correspondants ne participant pas à ce réseau est stable (Tableau 5, Figure 23). Dans 419 cas, la souche avait été isolée dans le LCR et dans 3 cas à partir d'hémoculture.

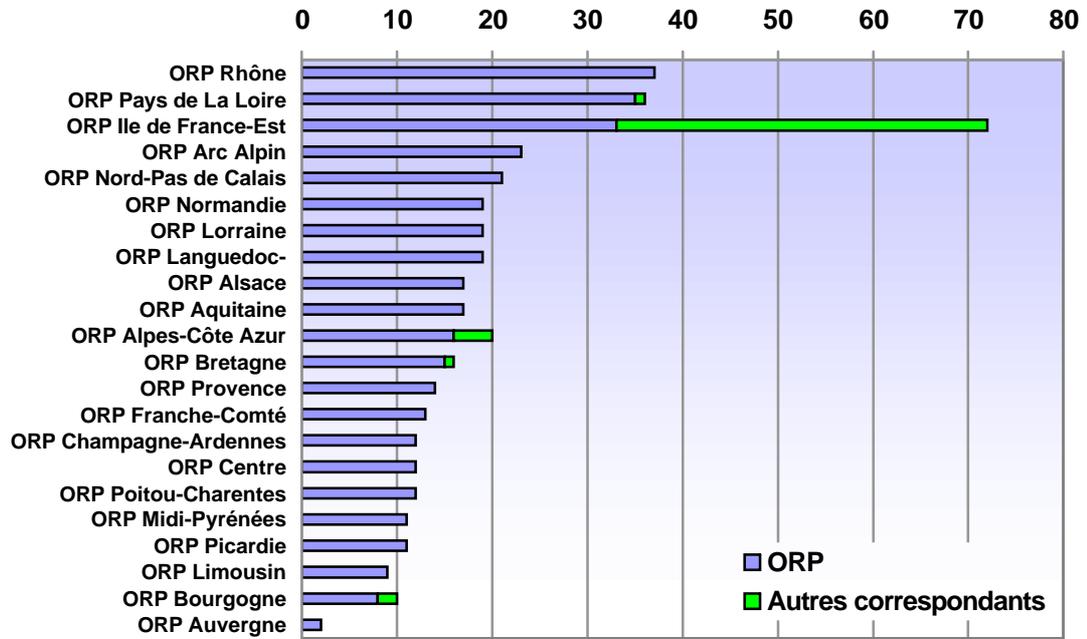


Figure 23 – Origine du signalement des 422 cas de méningite à *S. pneumoniae* au CNRP en 2003.

Distribution temporelle

La Figure 24 permet d'apprécier la répartition sur l'année de 422 cas de méningites à pneumocoque dont la date de diagnostic était renseignée. C'est durant les mois de janvier, février, mars, avril et décembre qu'ont été enregistrés le plus de cas.

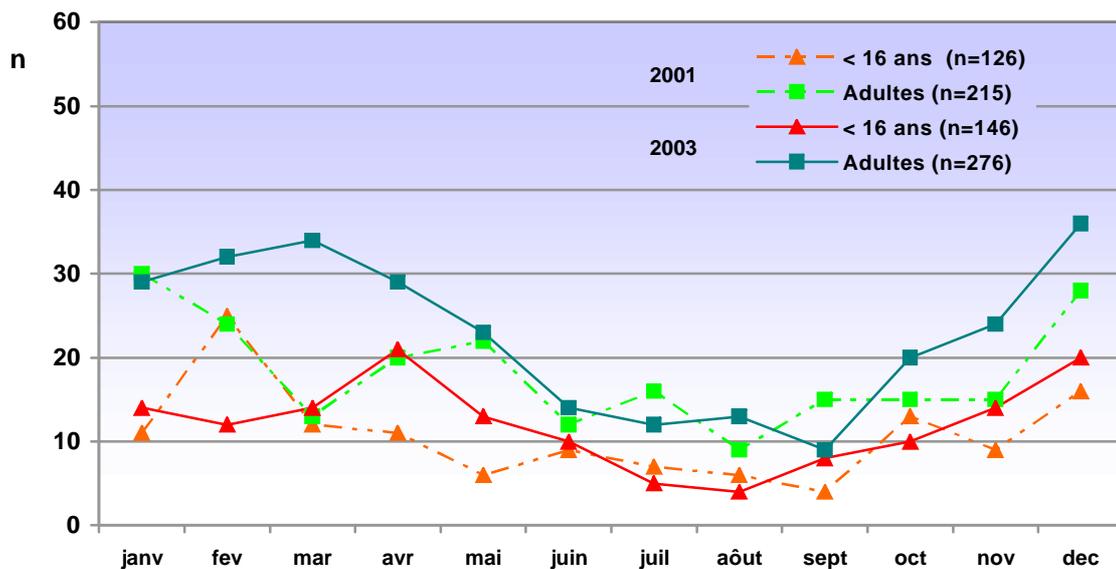


Figure 24 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France en 2003.

Répartition par classe d'âge

Les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes enfants de moins de 12 mois, ainsi que les adultes après 30 ans (Figure 25, Figure 26).

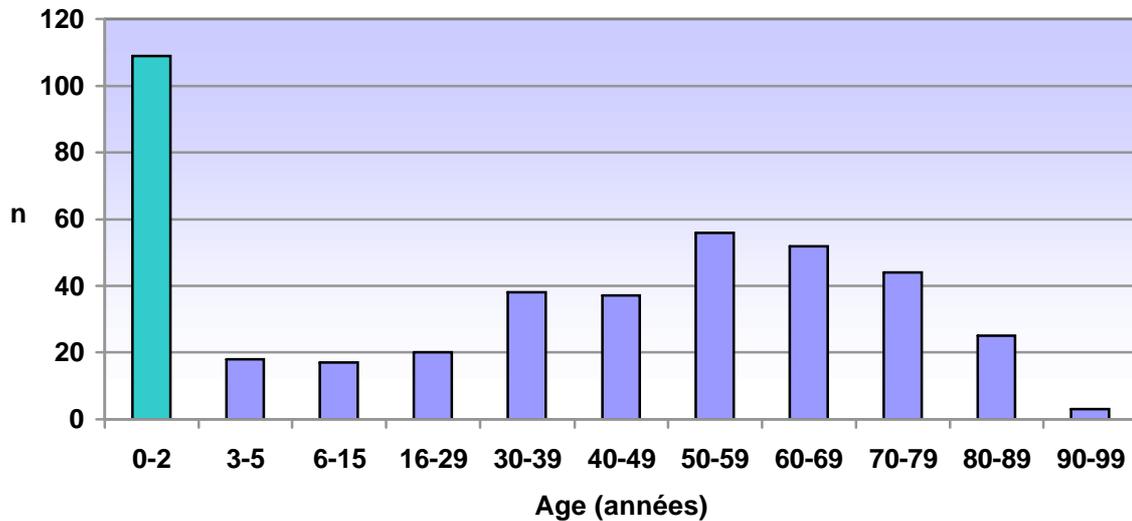


Figure 25 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=419) en fonction de l'âge.

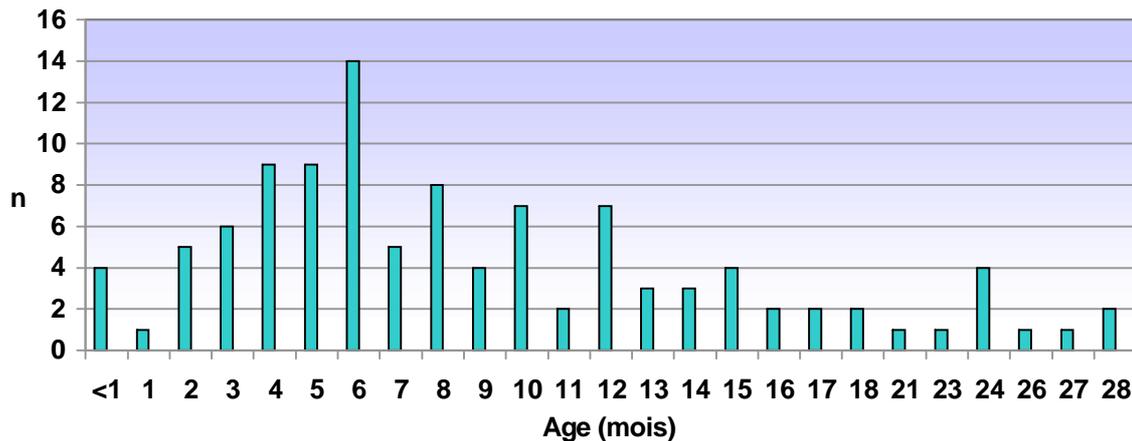


Figure 26 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 3 ans (n=103).

Surveillance des sérotypes

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

Au total, le CNRP a reçu 396 souches cultivables de *S. pneumoniae* isolées de méningites en 2003. Les sérotypes de ces souches sont présentés dans la Figure 27. Quatre sérotypes prédominent, chacun représentant près de 10% des souches de méningites : 14, 19F, 6B, et 23F. Viennent ensuite les sérotypes 19A, 18C, 3, et 6A (près de 6%) parmi lesquels seul le 6A n'est pas un sérotype vaccinal. Par rapport à 2001, il y a une progression du sérotype 19F et surtout du 18C, et une diminution du 9V, du 6B et du 23F, mais ces différences ne sont pas significatives.

La couverture sérotypique du vaccin 23-valent atteint 84% chez l'adulte (Figure 28), et 90% chez l'enfant à partir de 2 ans (Figure 31). Chez l'enfant de moins de 24 mois, la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent atteint près de 64% (Figure 30).

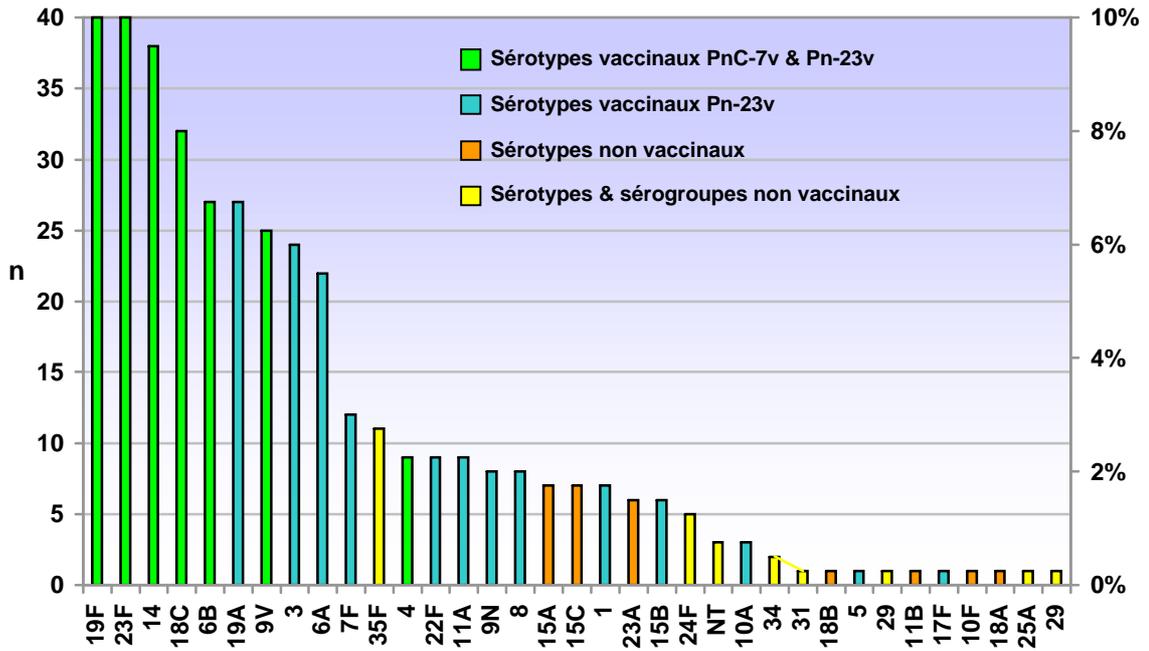


Figure 27 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites en 2003 (n=396)

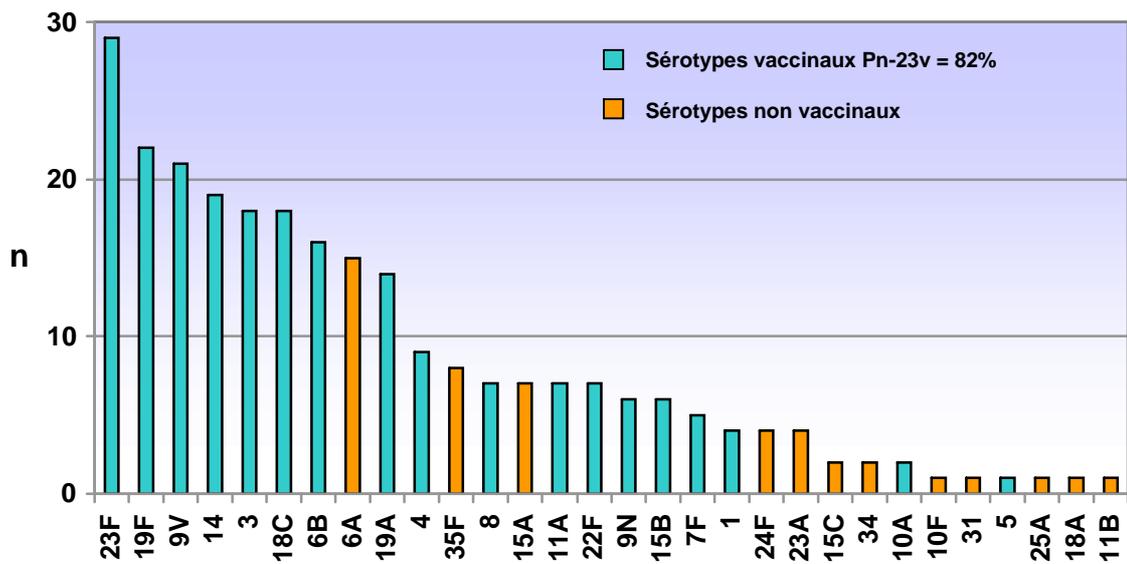


Figure 28 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (n=258)

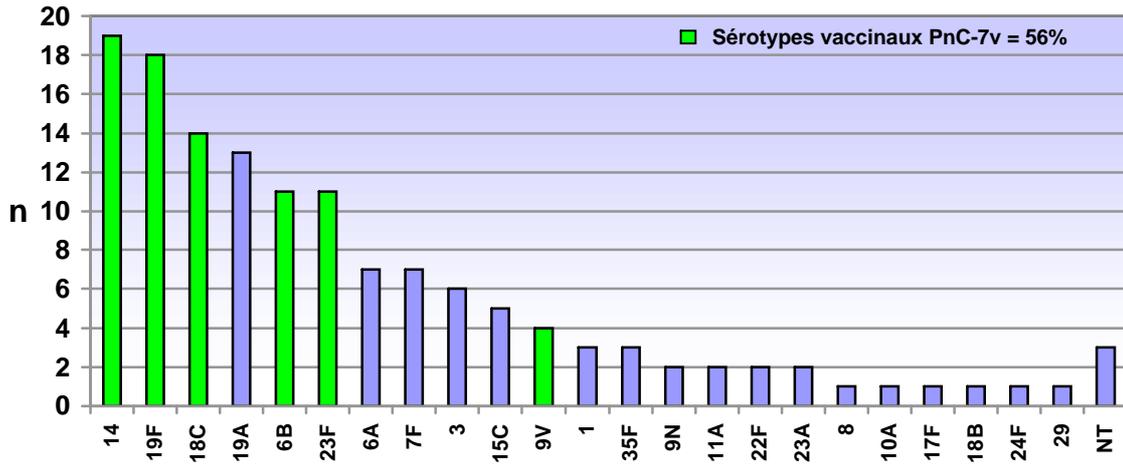


Figure 29 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'enfant (< 16 ans) (n=138)

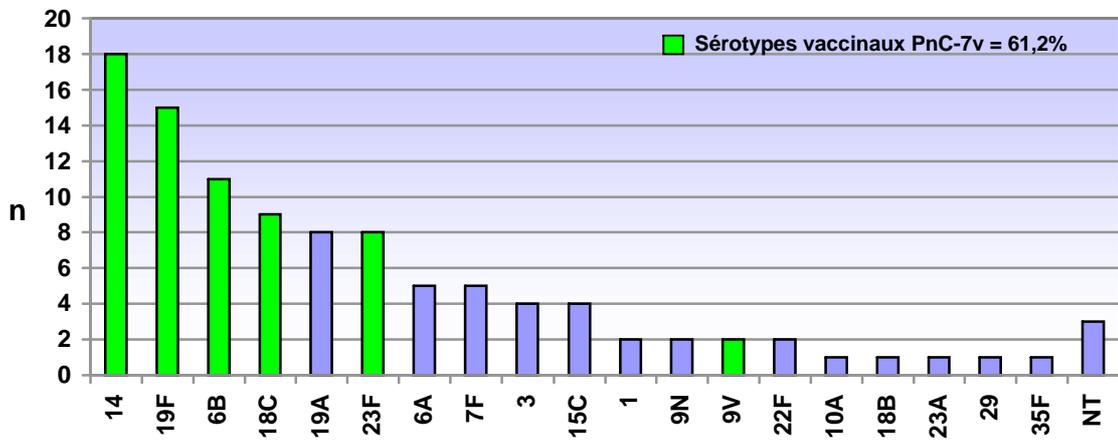


Figure 30 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant âgé de moins de 36 mois (n=103).

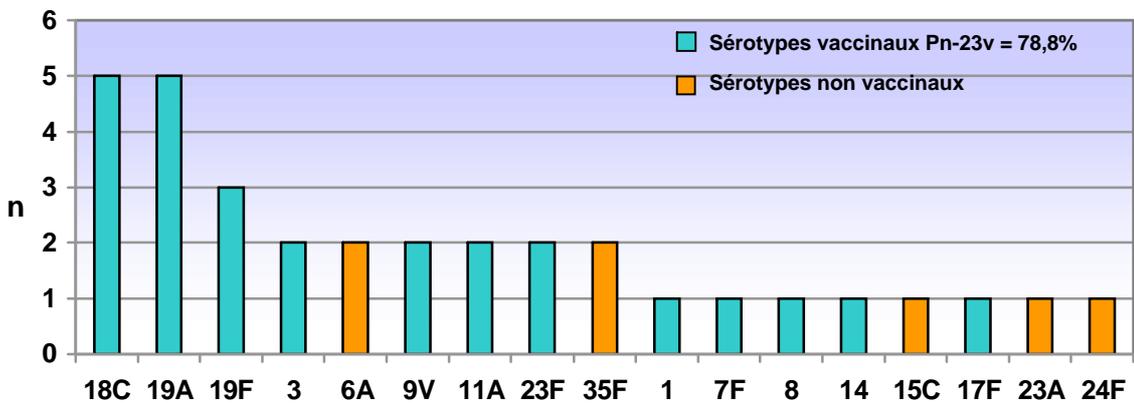


Figure 31 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant âgé de 3 à 15 ans (n=33).

Activité comparée des bêta-lactamines

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

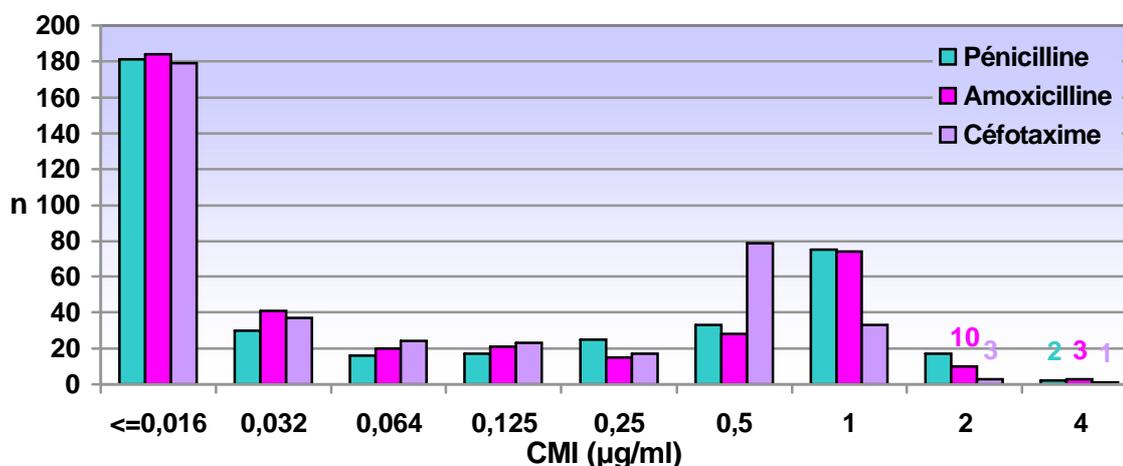


Figure 32 – Distribution des souches isolées de méningites (n=396) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Le nombre de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a diminué de façon significative par rapport à 2001 (Tableau 14).

En ce qui concerne le céfotaxime, molécule recommandée en 1ère intention dans le traitement des méningites bactériennes, 9,2% des souches sont I ou R, et donc à risque d'échec thérapeutique, vs 22% pour l'amoxicilline.

Tableau 14 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* responsables de méningites en 2001 et en 2003.

%	2001 (n=326)			2003 (n=396)		
	S	I	R	S	I	R
Pénicilline	50,7*	39,5	9,8°	57,8*	37,4	4,8°
Amoxicilline	71,0**	26,7	2,3	78,2**	21,0	0,8
Céfotaxime	85,7**	14,0**	0,3	90,9**	8,8**	0,3

*p=0,05 ; **p=0,02 ; °p=0,009.

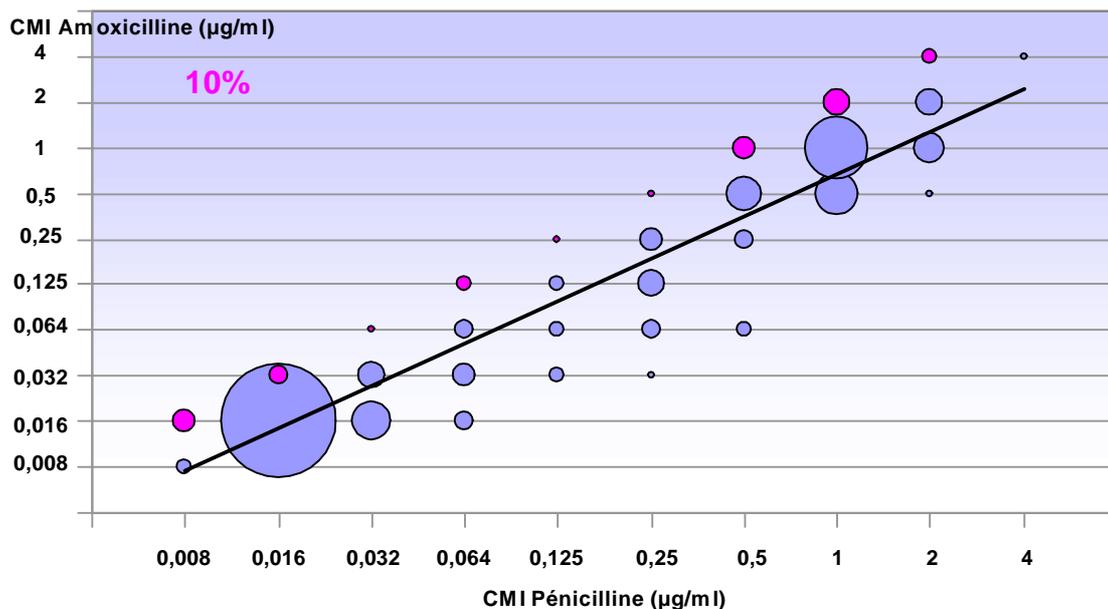


Figure 33 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline** et à l'**amoxicilline** des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=396). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

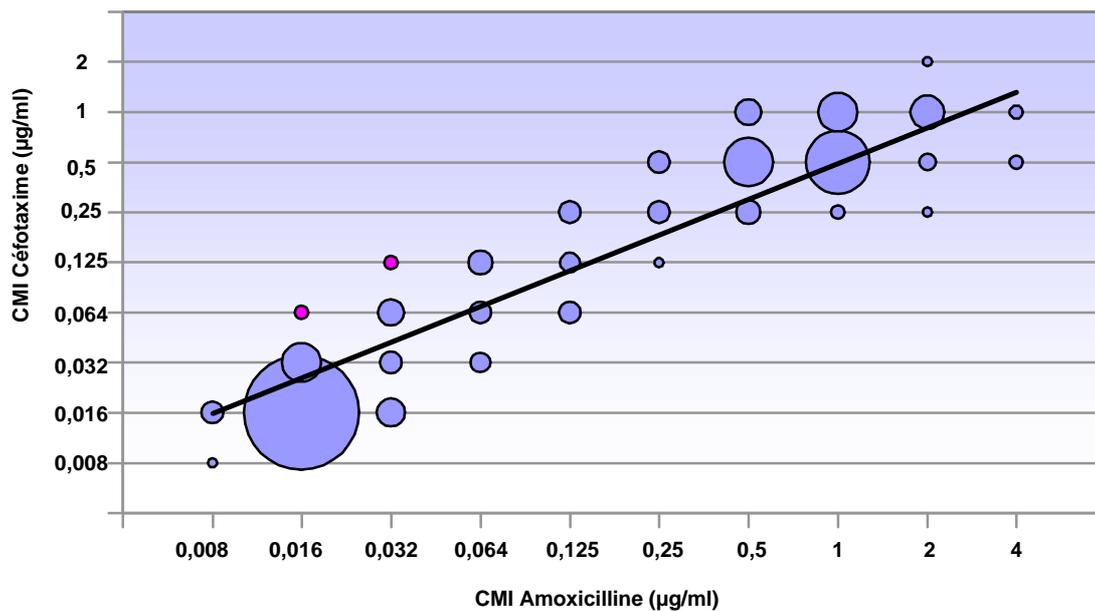


Figure 34 - Comparaison de la sensibilité à l'**amoxicilline** et au **céfotaxime** des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=396). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline

Activité des fluoroquinolones

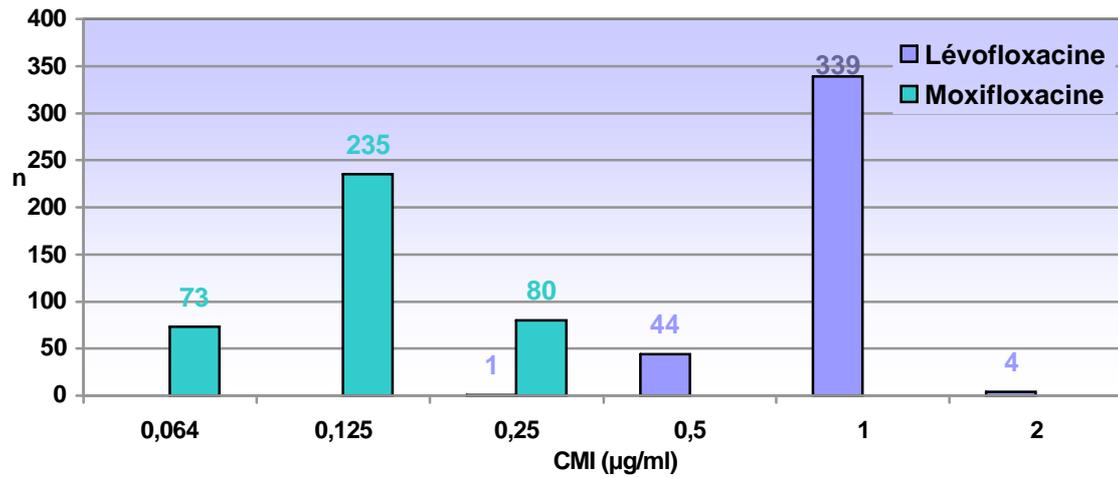


Figure 35 – Sensibilité aux **fluoroquinolones** des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=388)

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites

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

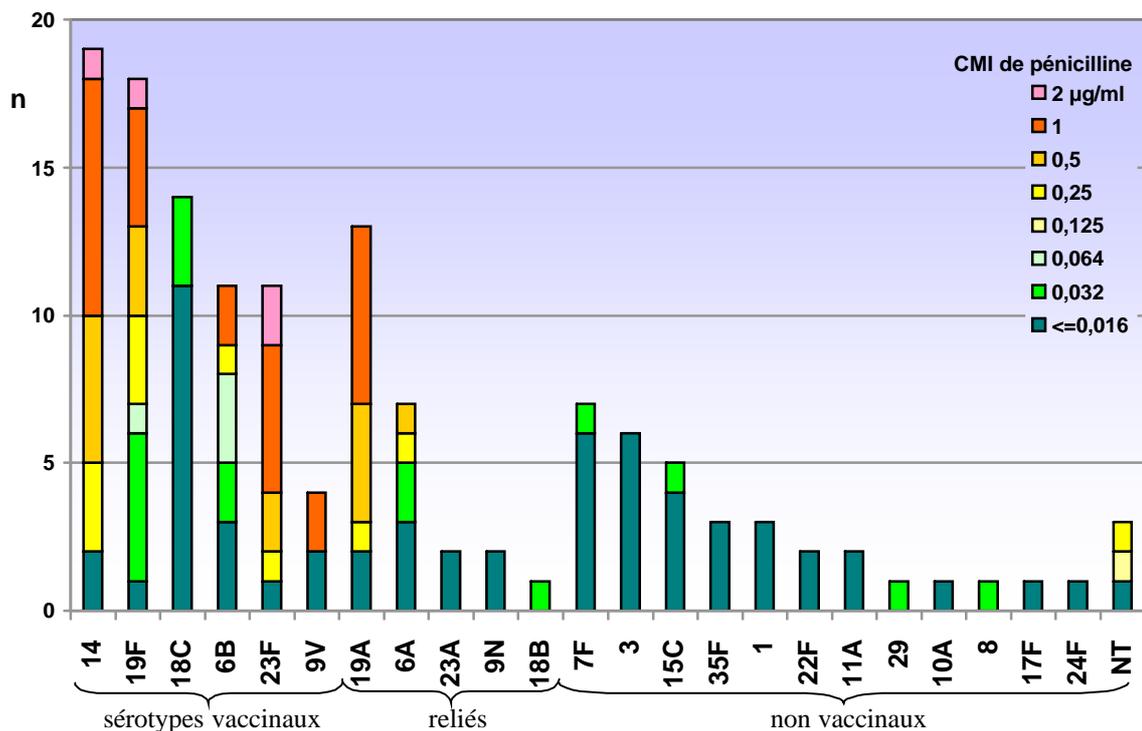


Figure 36 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de méningite **chez l'enfant (< 16 ans)** (n=138).

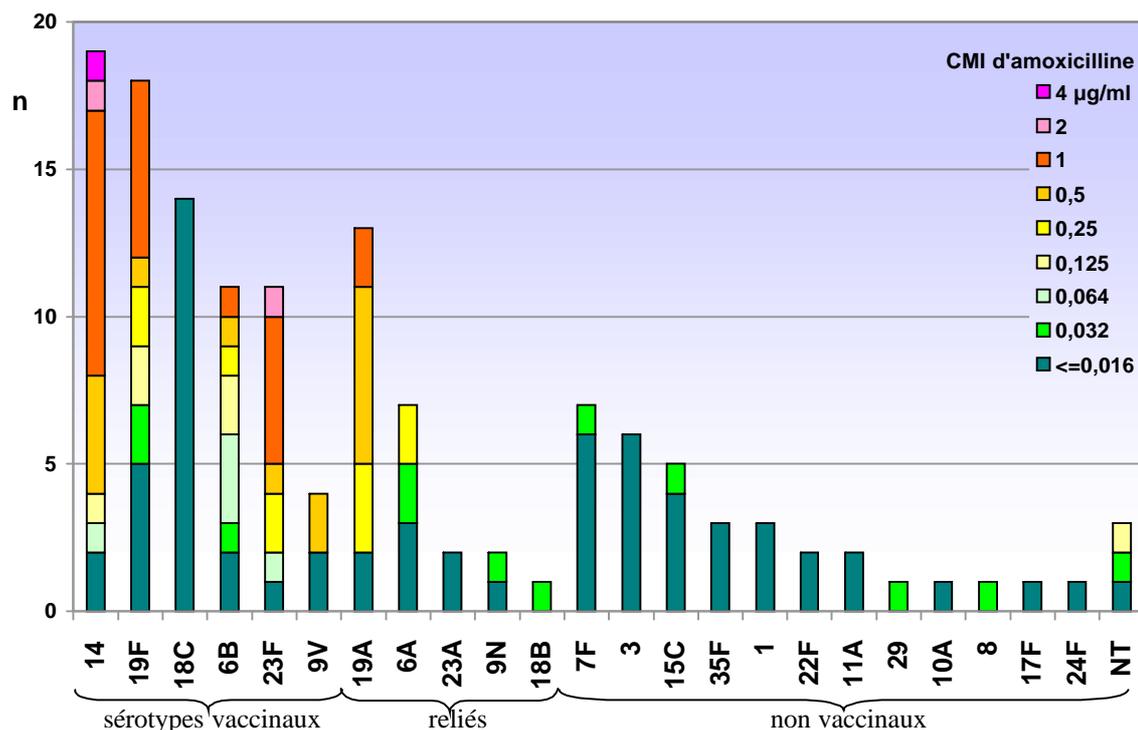


Figure 37 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (< 16 ans) (n=138).

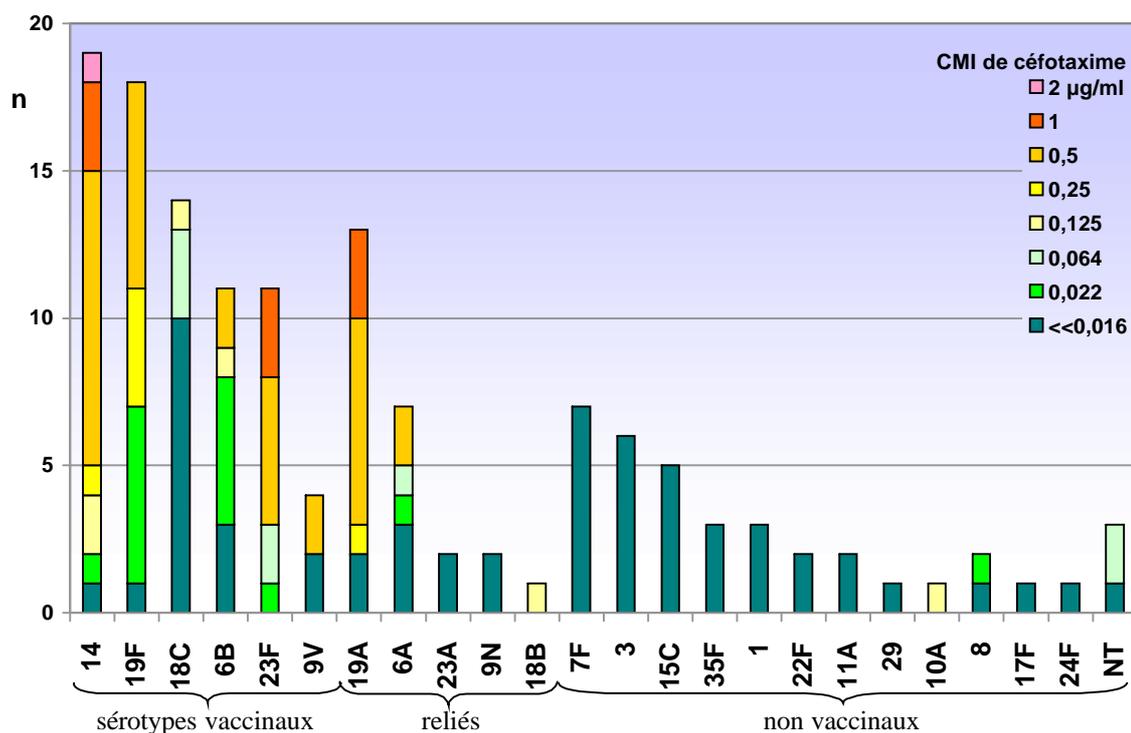


Figure 38 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (< 16 ans) (n=138).

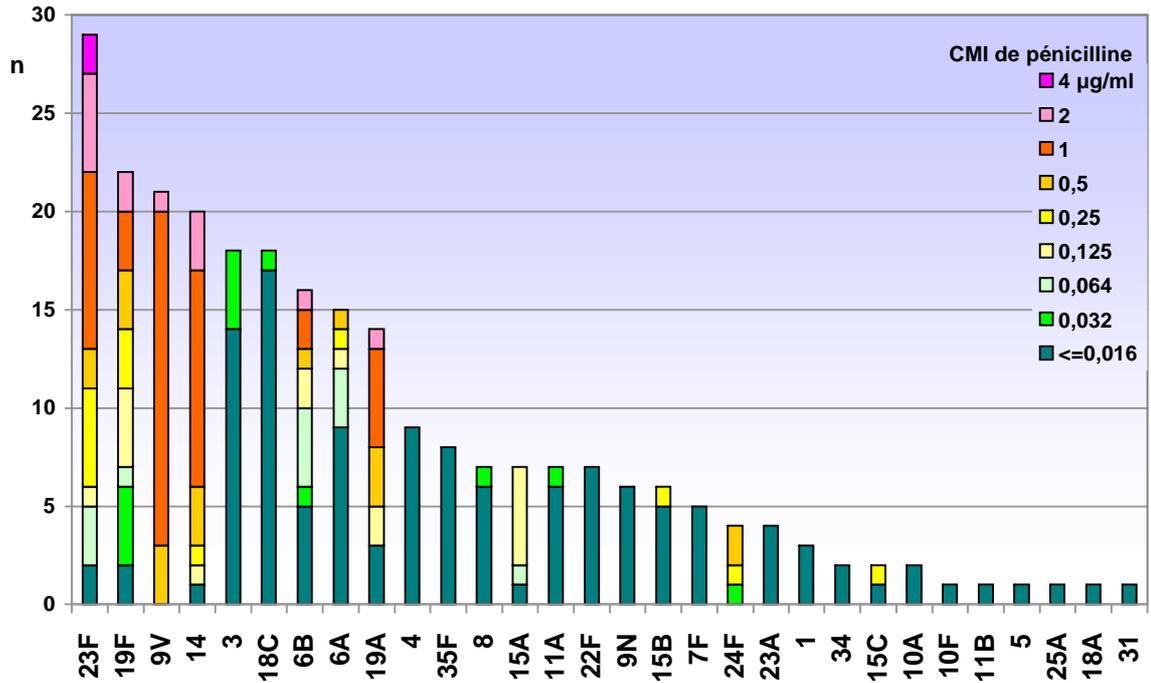


Figure 39 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=258).

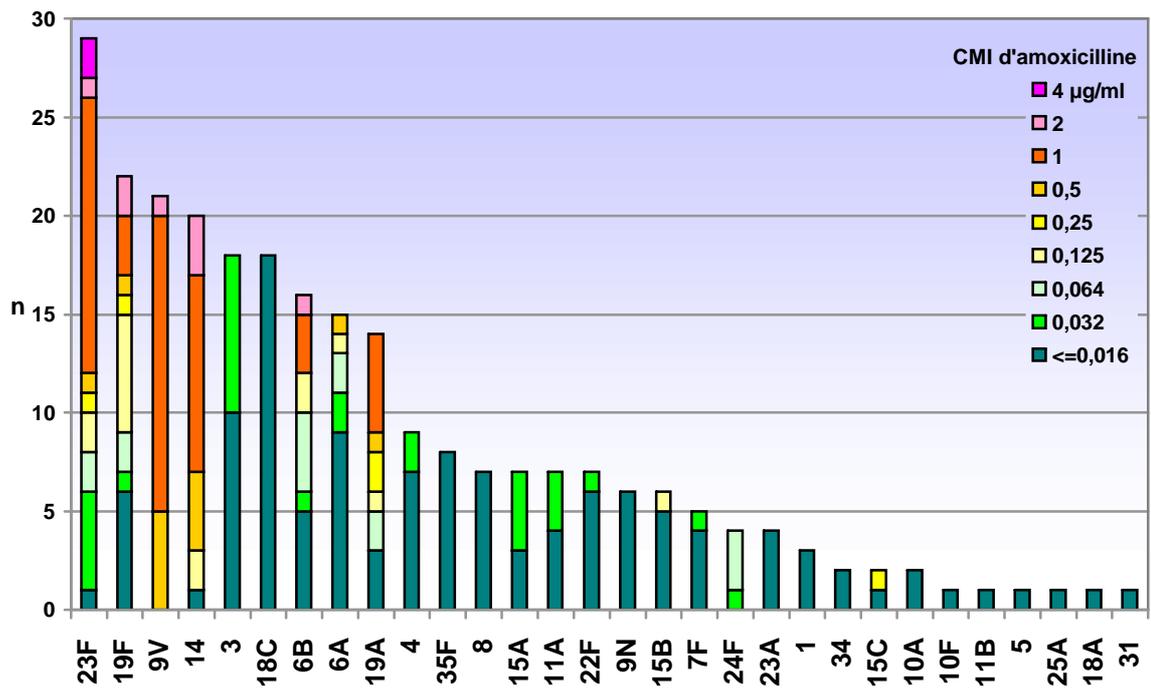


Figure 40 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=258).

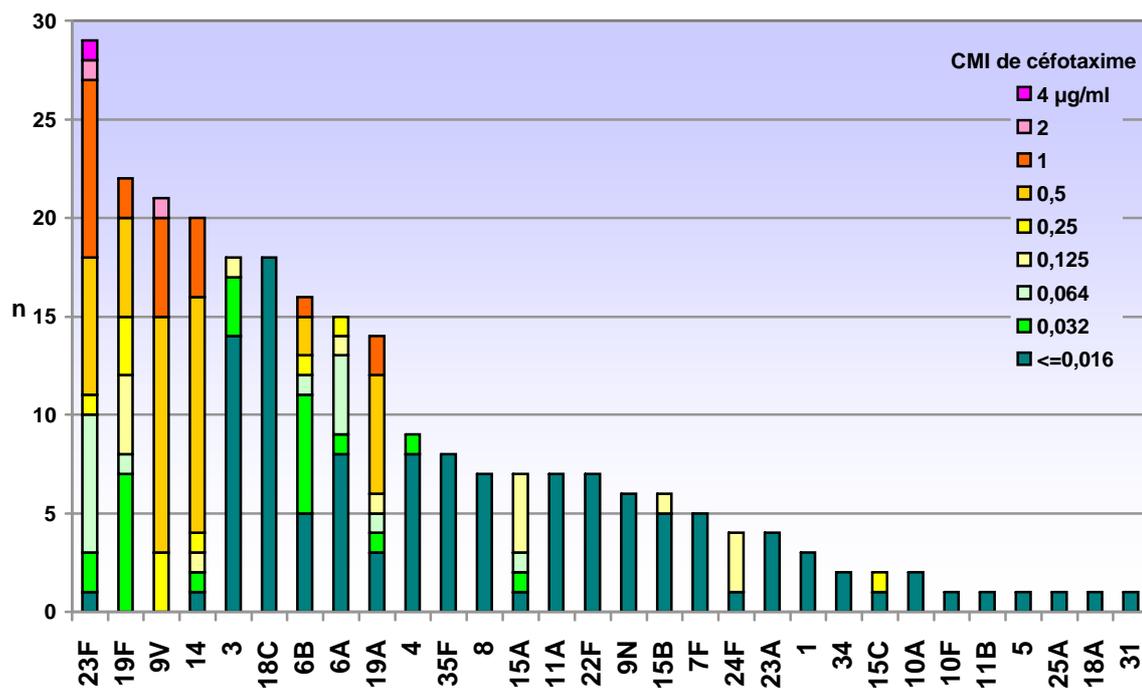


Figure 41 - Sensibilité au *céfotaxime* des sérotypes isolés de méningites *chez l'adulte* (≥ 16 ans) ($n=258$).

Bactériémies à *S. pneumoniae*

Répartition par classe d'âge

Les bactériémies à pneumocoque sont surtout observées chez les jeunes enfants de moins de 3 ans (dans la tranche 6-18 mois), et chez les adultes après 50 ans (Figure 42, Figure 43).

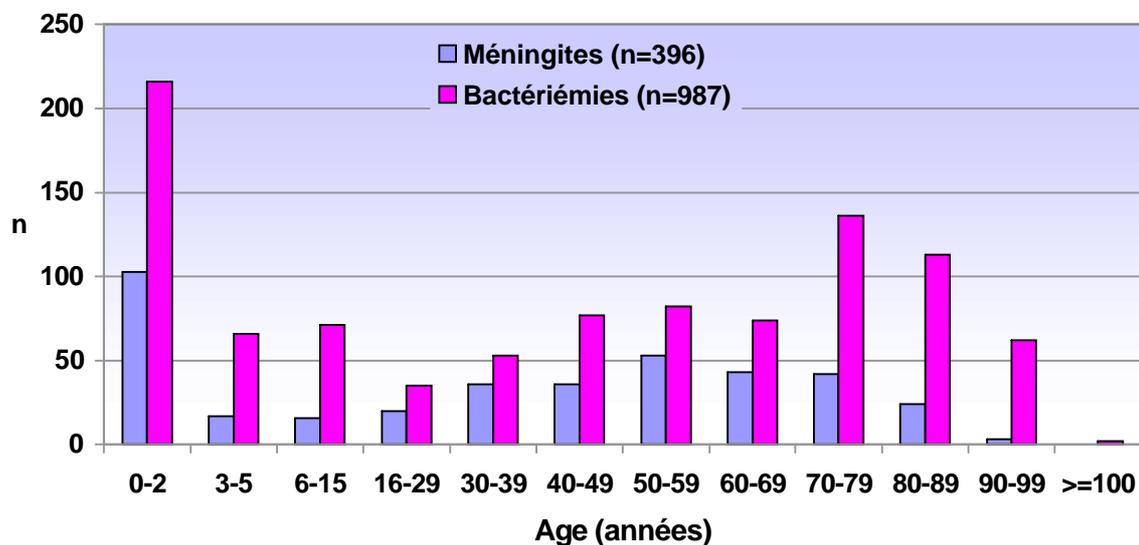


Figure 42 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge.

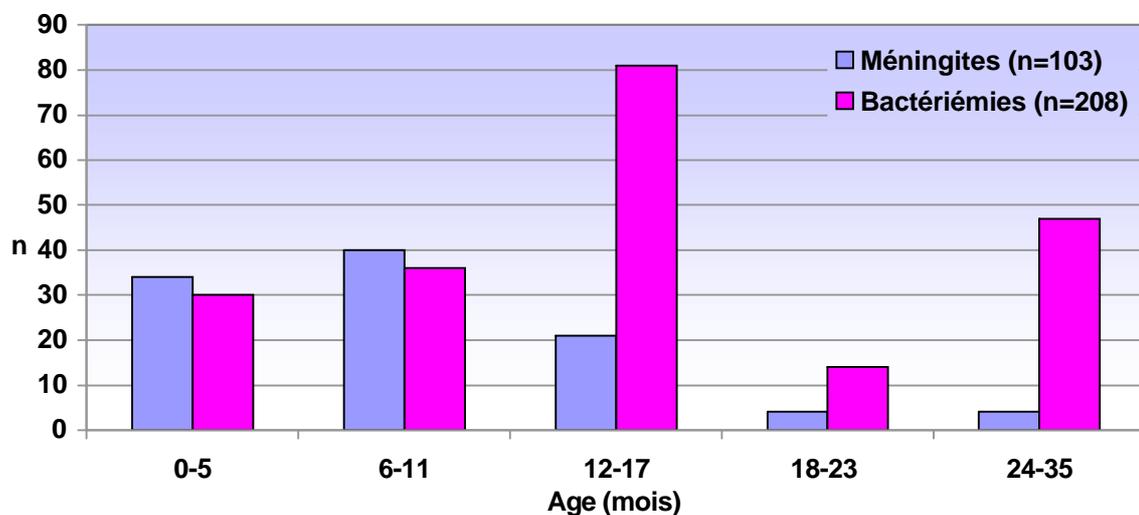


Figure 43 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 3 ans.

Surveillance des sérotypes

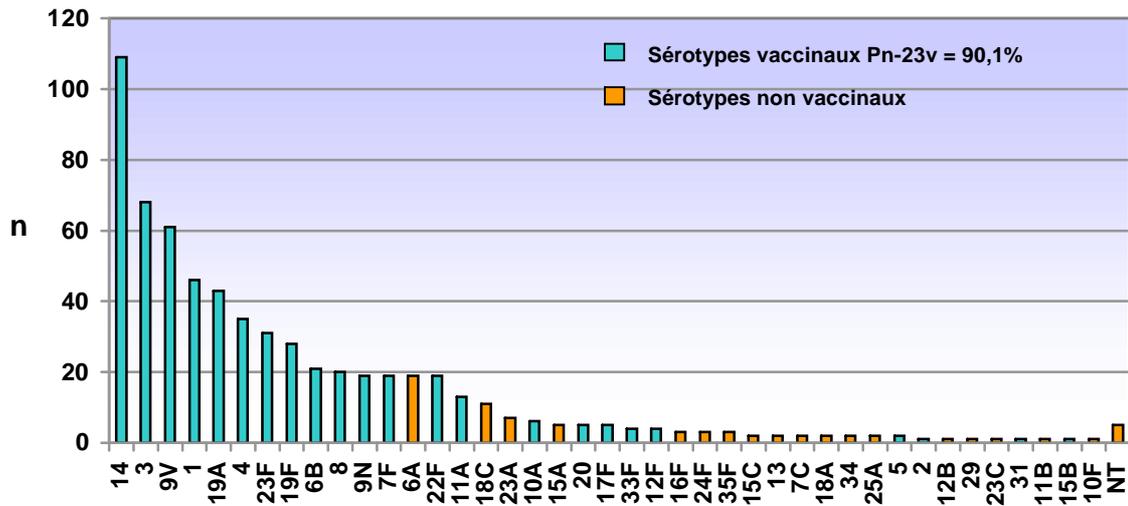


Figure 44 – Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (n=634)

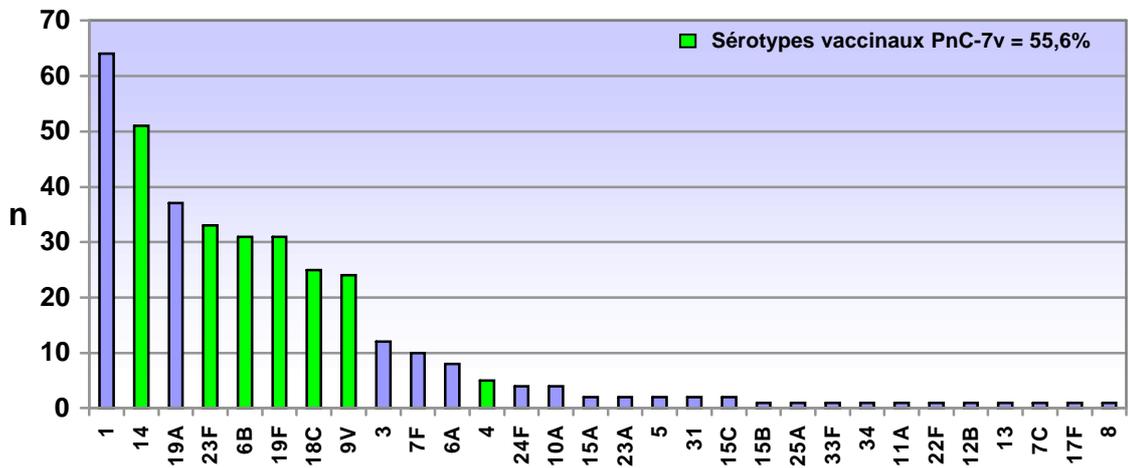


Figure 45 - Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=360)

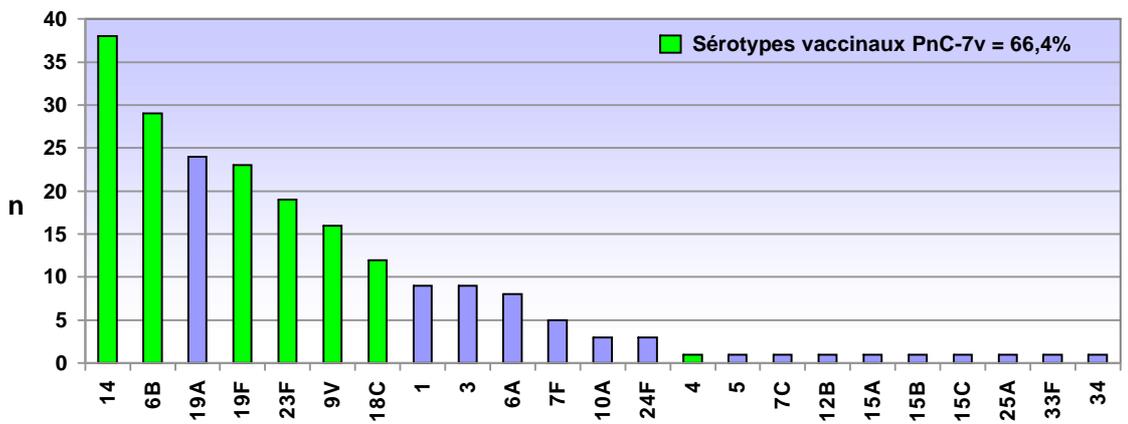


Figure 46 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de moins de 36 mois (n=208).

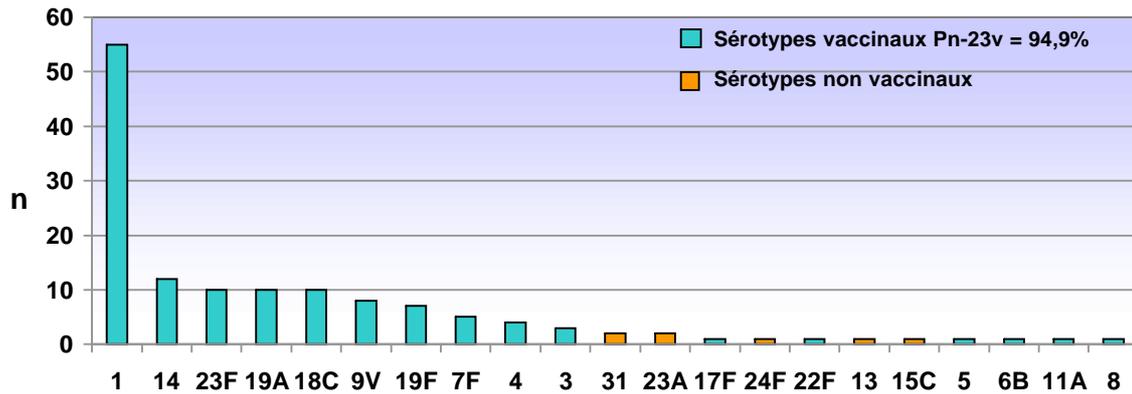


Figure 47 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de 3 à 15 ans (n=55).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies est indiquée sur la Figure 48 pour les enfants et sur la Figure 49 pour les adultes.

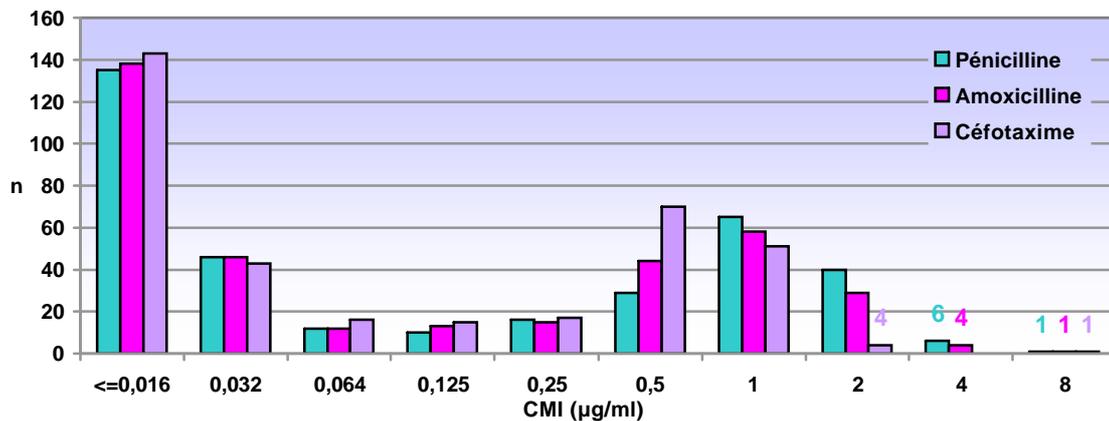


Figure 48 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'enfant (n=360) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

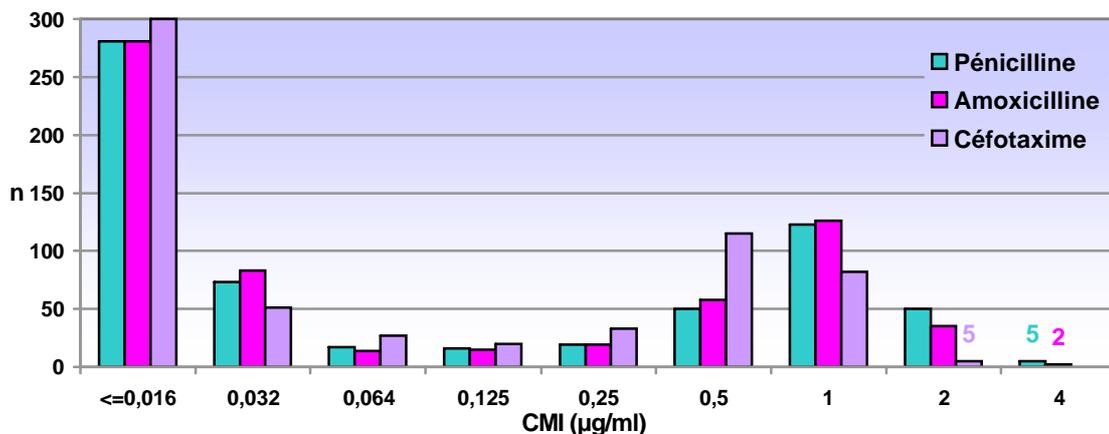


Figure 49 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'adulte (n=634) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 13% des souches isolées d'OMA ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 50). La fréquence de ce phénotype a augmenté par rapport à 2002, où elle était de 8%.

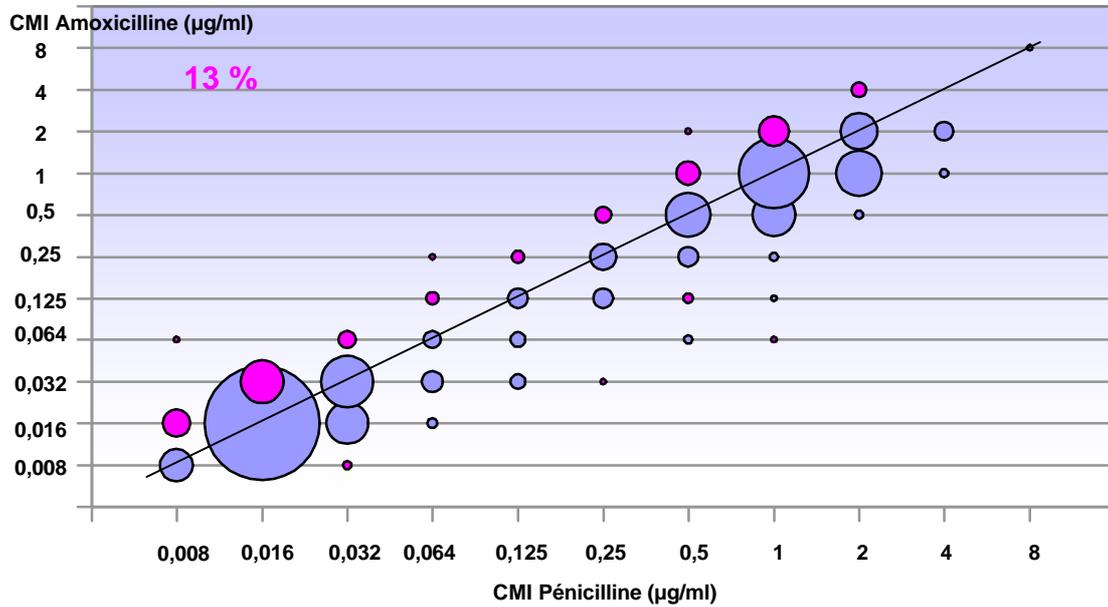


Figure 50 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline** et à l'**amoxicilline** des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies (n=993). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

Activité des fluoroquinolones

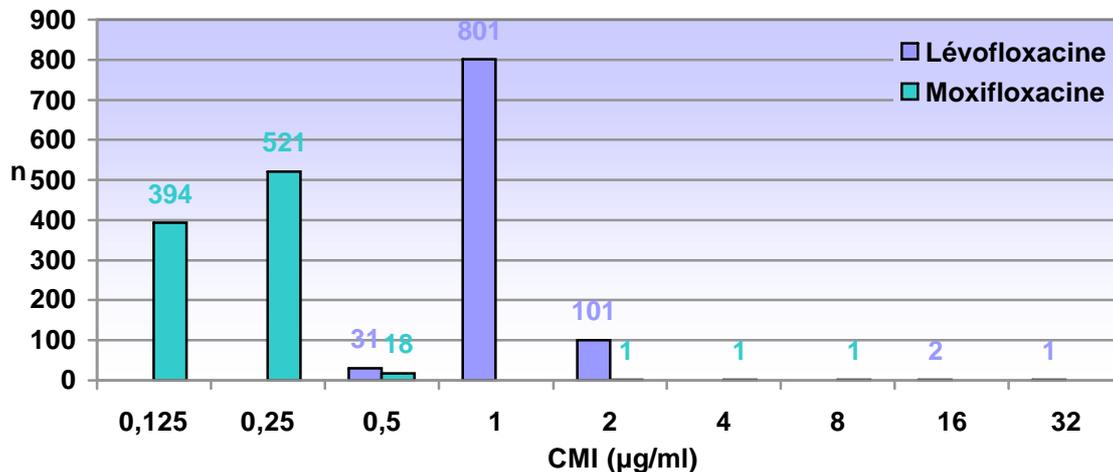


Figure 51 – Sensibilité aux **fluoroquinolones** des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies (n=936)

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies

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

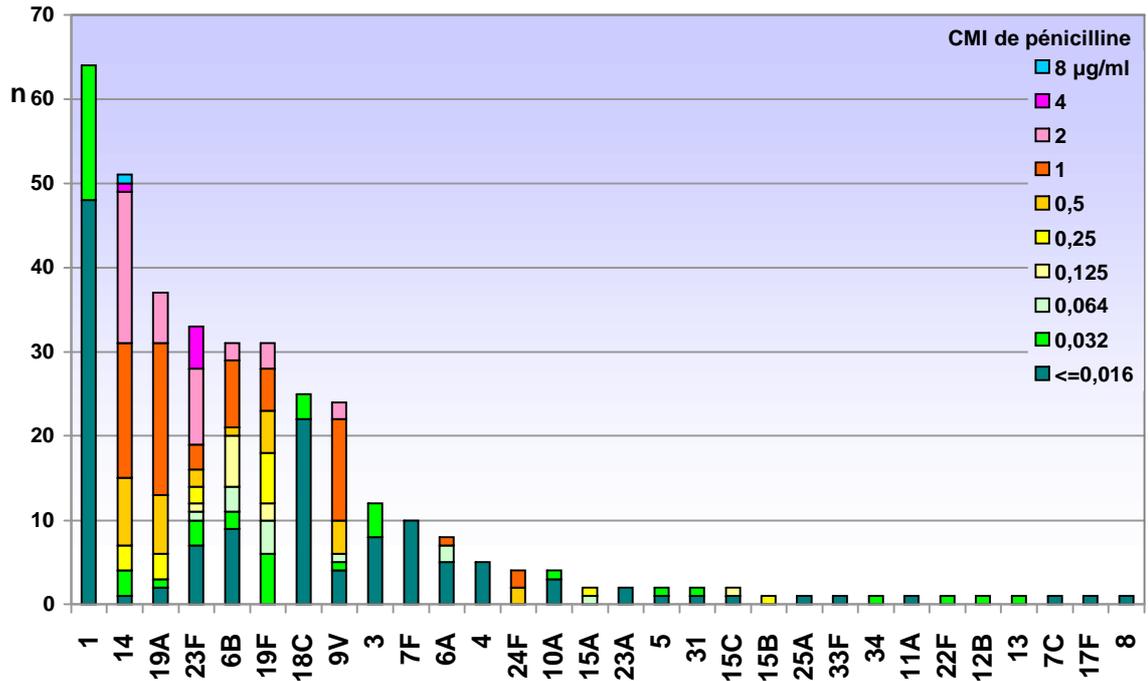


Figure 52 – Sensibilité à la *pénicilline* des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=360).

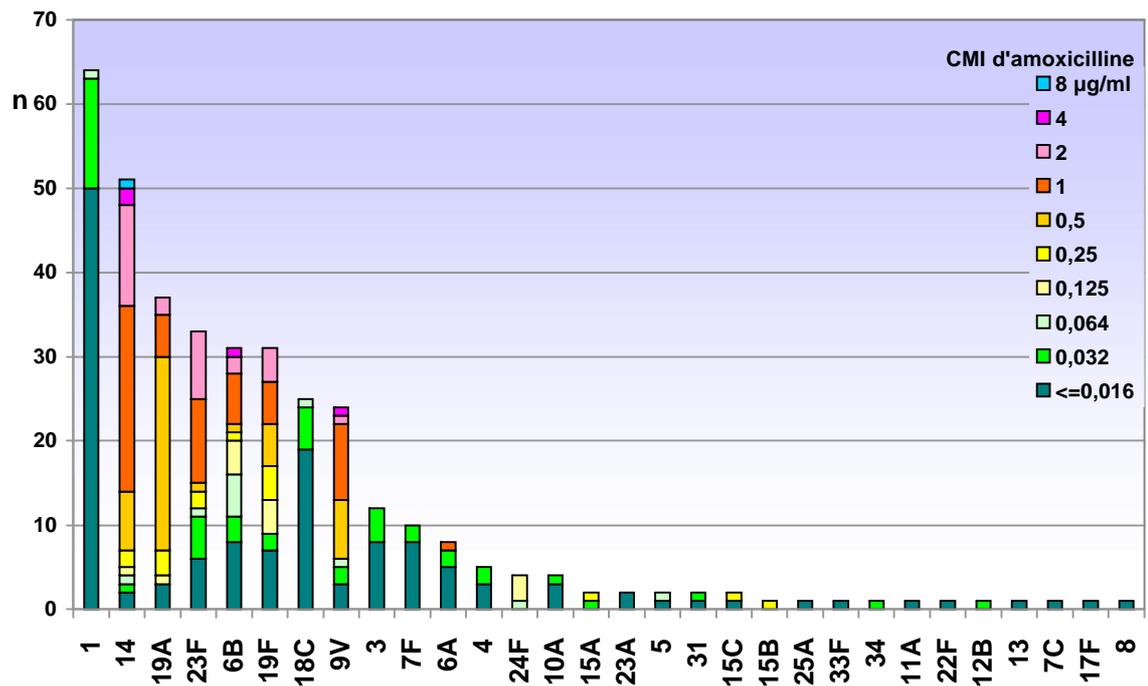


Figure 53 - Sensibilité à l'*amoxicilline* des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=360).

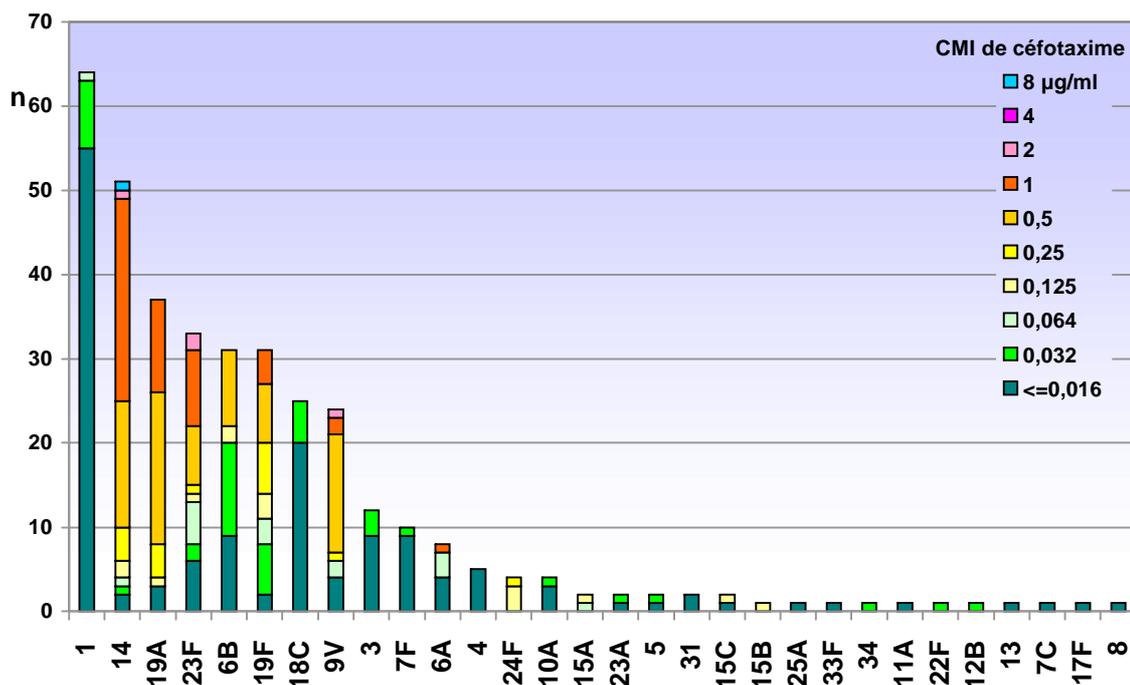


Figure 54 - Sensibilité au *céfotaxime* des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (< 16 ans) (n=360).

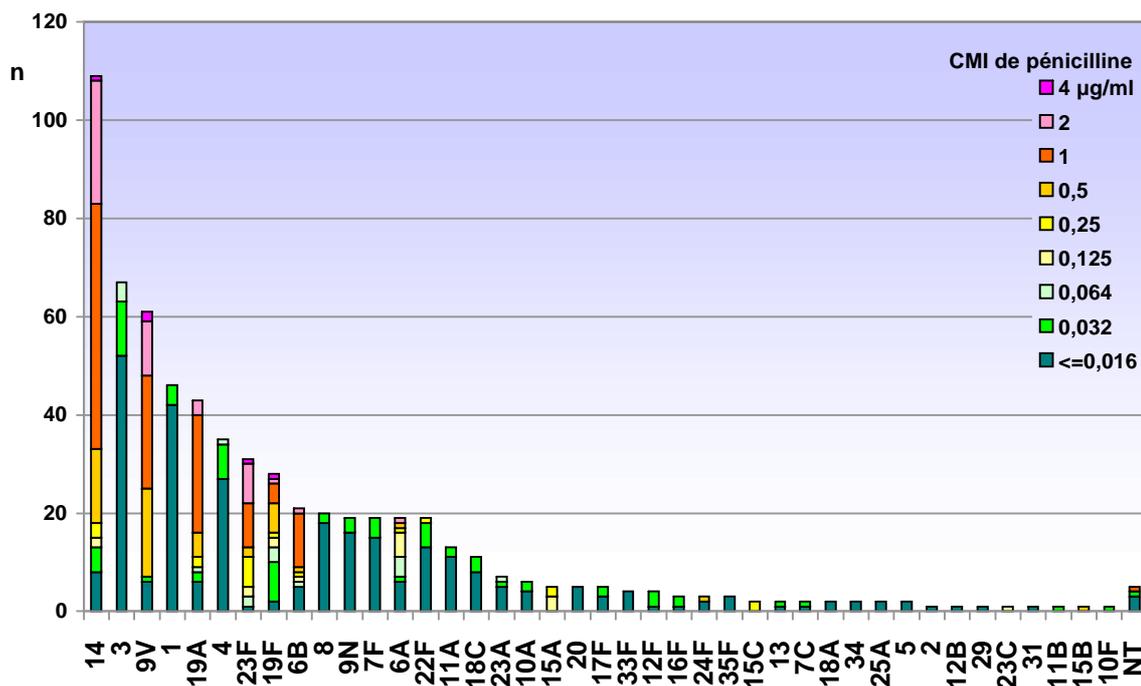


Figure 55 - Sensibilité à la *pénicilline* des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=634).

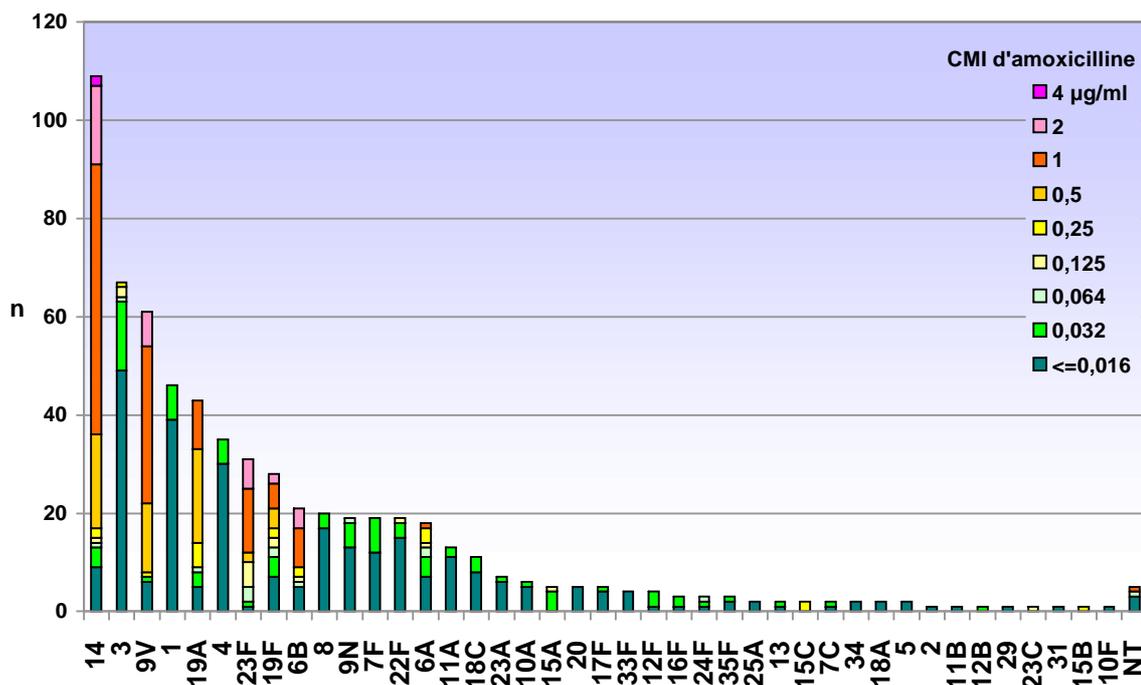


Figure 56 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=634).

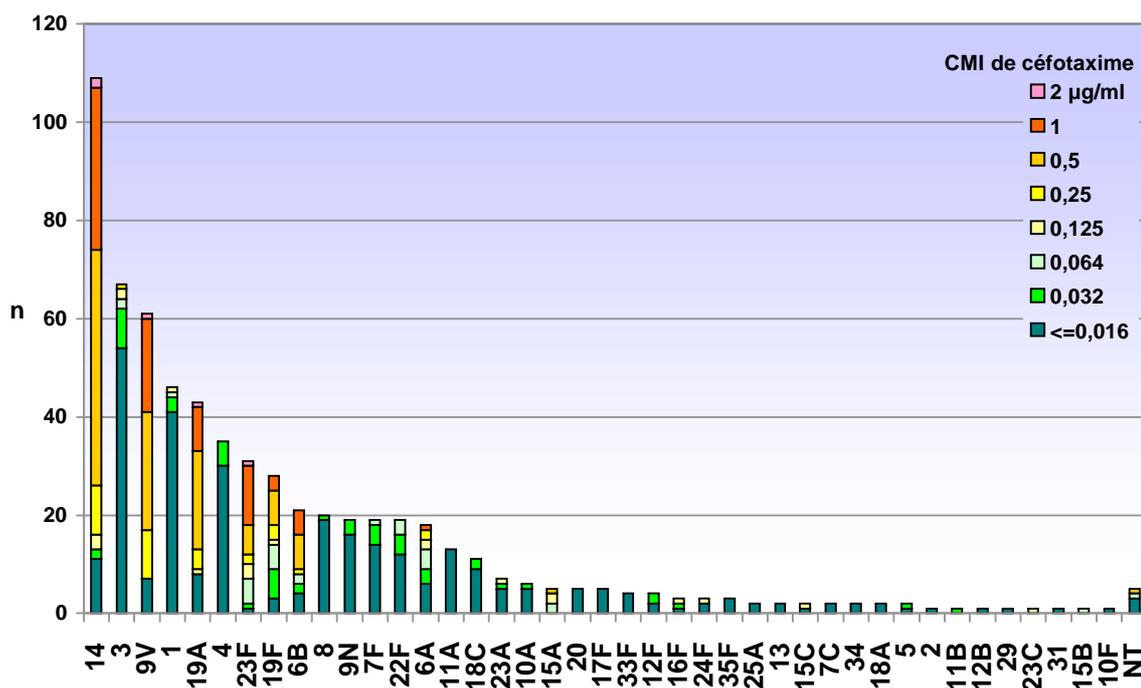


Figure 57 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 16 ans) (n=634).

Otitis moyennes aiguës (OMA)

Répartition des OMA par classes d'âges

Les OMA à pneumocoque sont observées chez les plus jeunes enfants, particulièrement entre 5 mois et 24 mois (Figure 58).

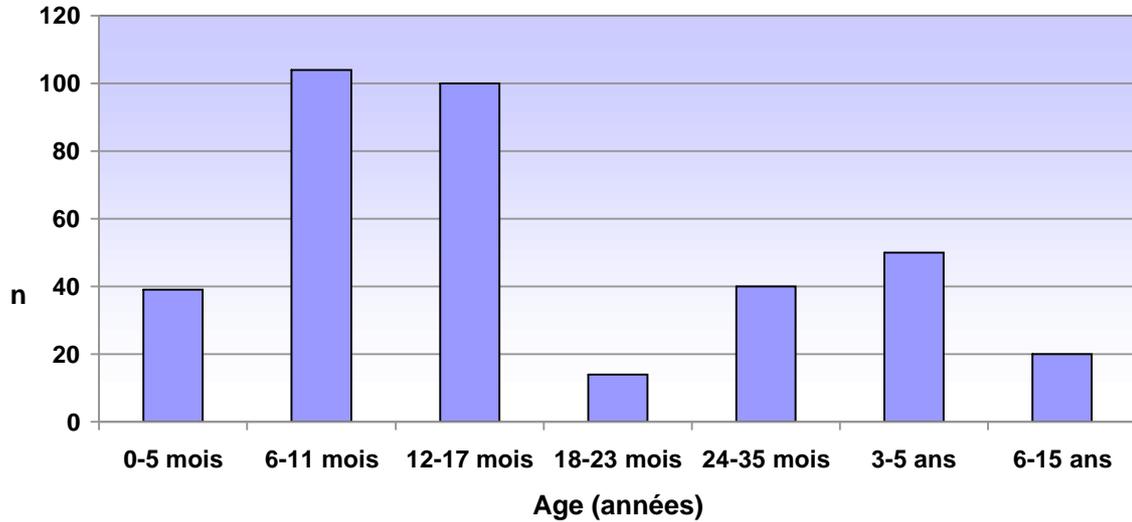


Figure 58 – Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge (n=367).

Surveillance des sérotypes

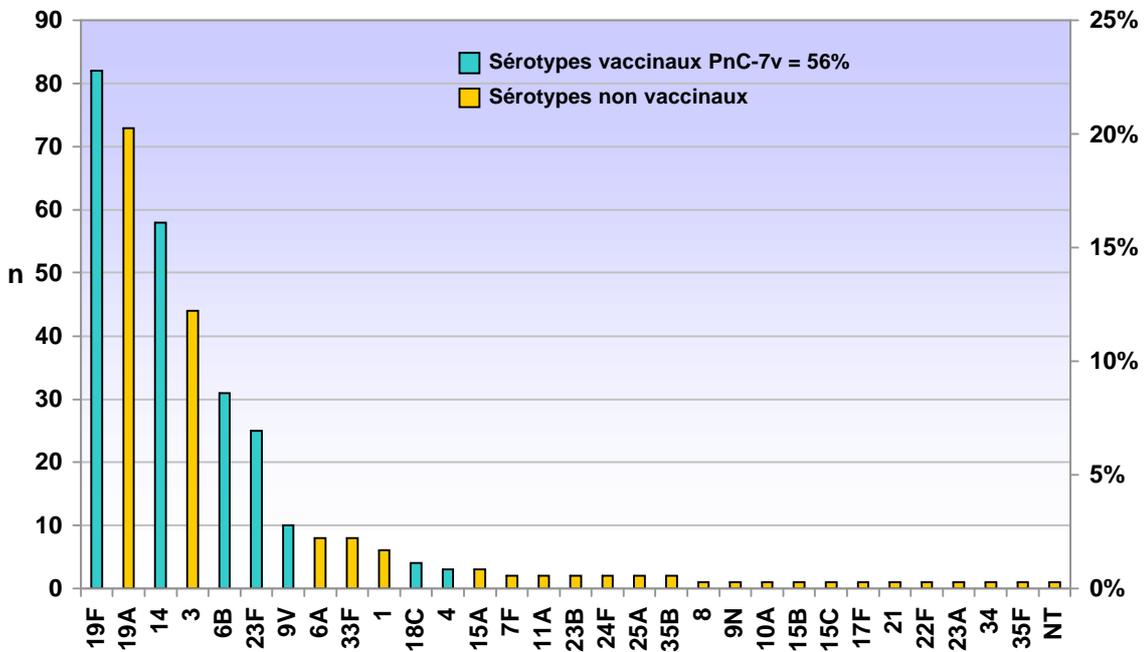


Figure 59 - Fréquence des sérotypes isolés d'OMA en 2003 (n=379)

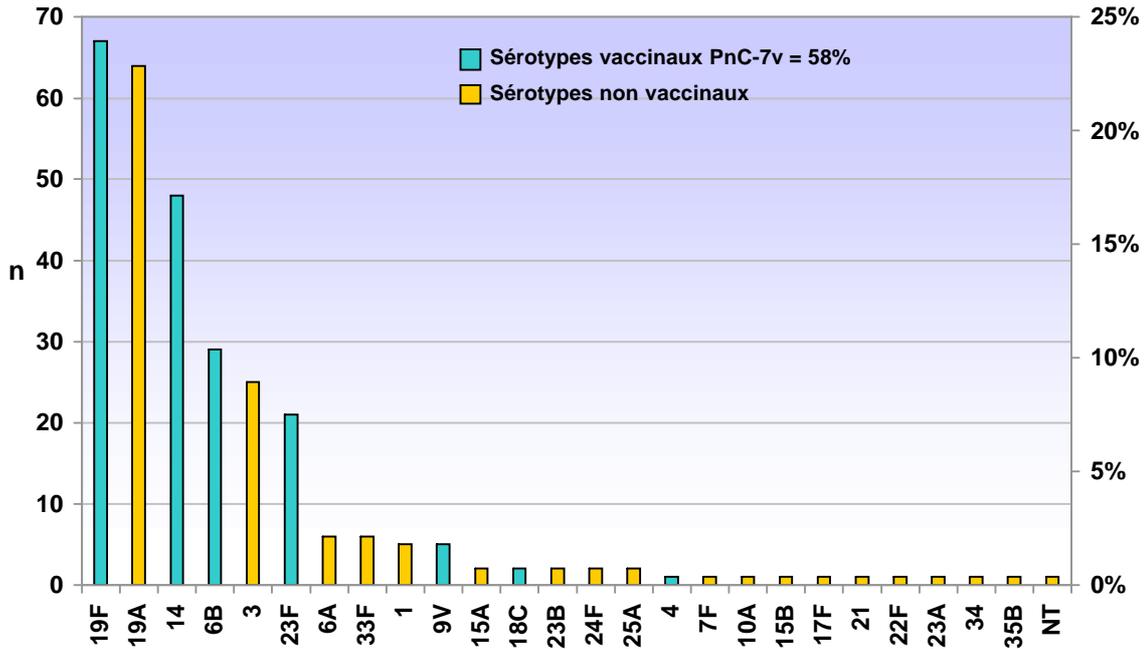


Figure 60 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées d'OMA chez l'enfant âgé de moins de 36 mois (n=297).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI extrêmes vont jusqu'à 4 µg/ml pour la pénicilline, l'amoxicilline le céfotaxime (Figure 61).

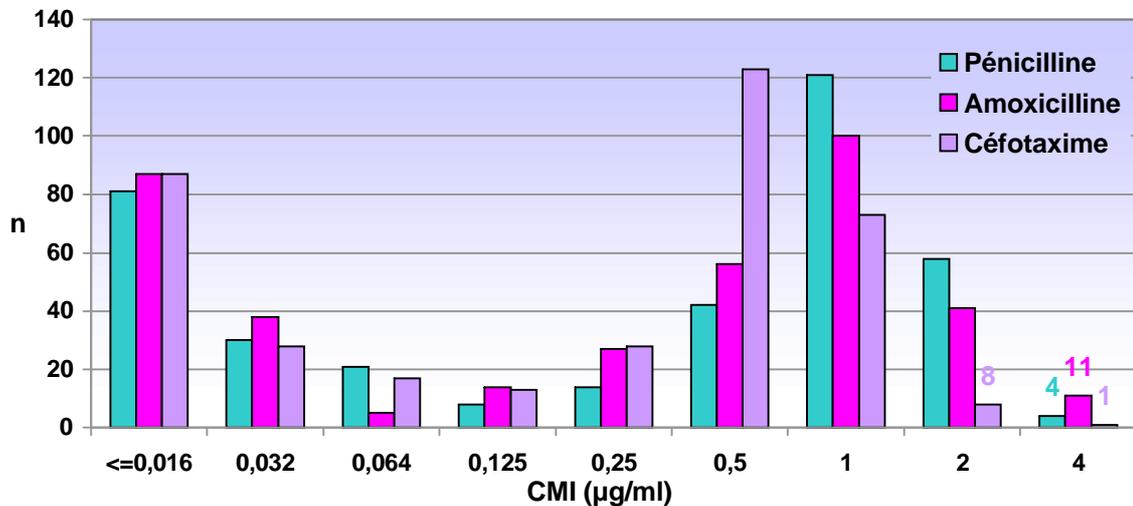


Figure 61 - Distribution des souches isolées d'OMA chez l'enfant (n=379) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 9% des souches isolées d'OMA ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline. Ce phénomène concerne plus particulièrement les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (Figure 62). La fréquence de ce phénotype a diminué par rapport à 2002, où elle était de 15%.

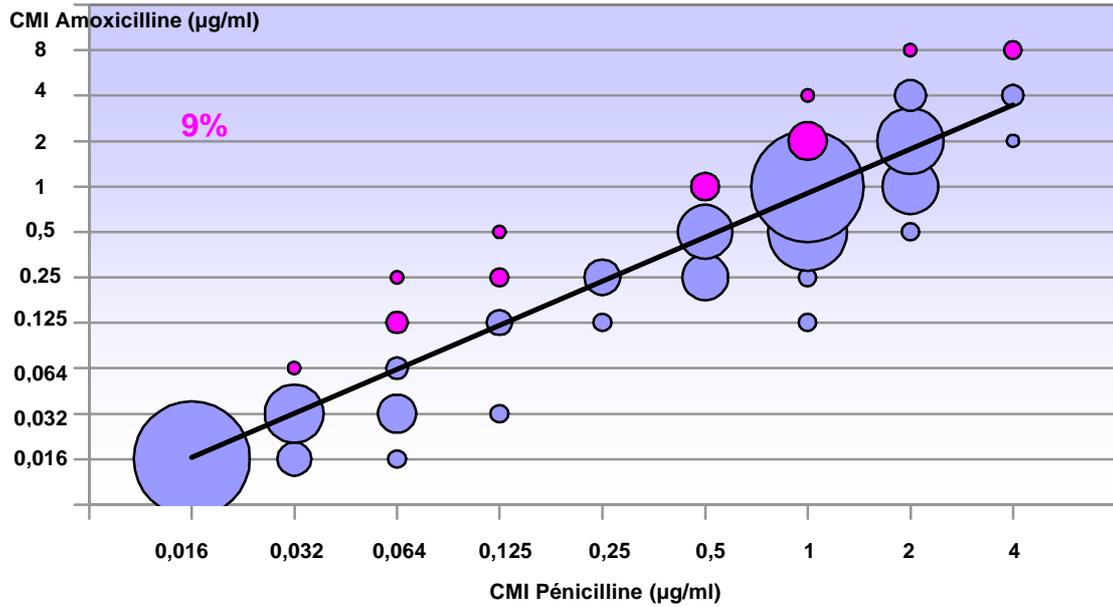


Figure 62 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline** et à l'**amoxicilline** des souches de *S. pneumoniae* isolées d'**OMA** (n=379). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés d'OMA

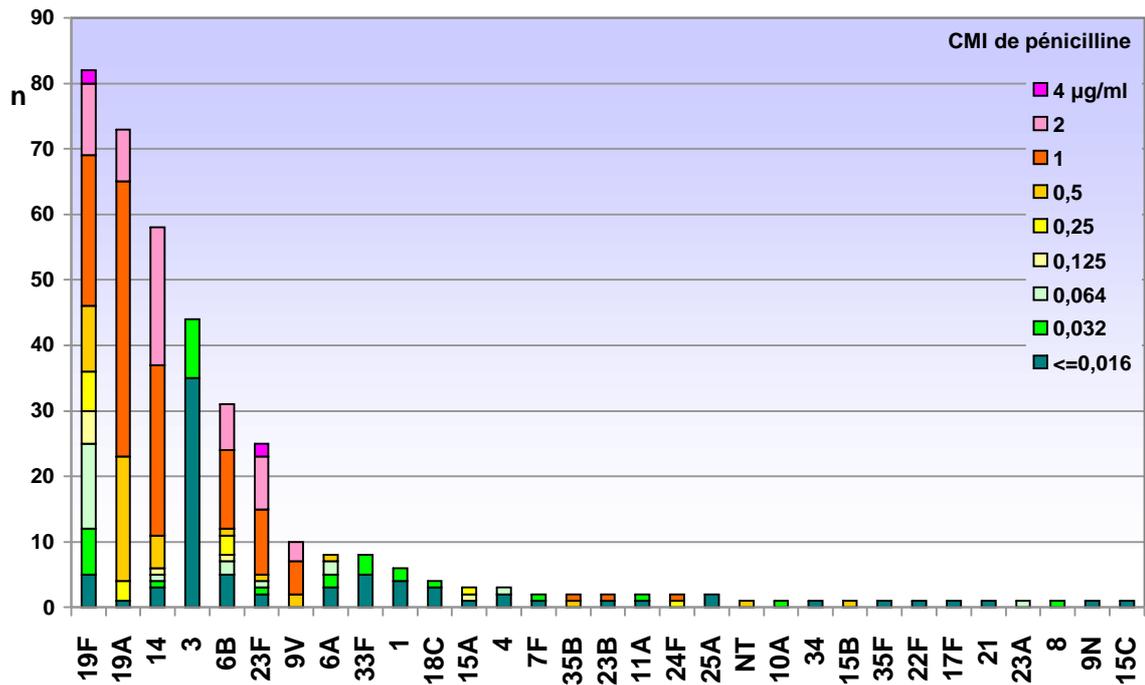


Figure 63 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés d'**OMA** chez l'**enfant** (< 16 ans) (n=379).

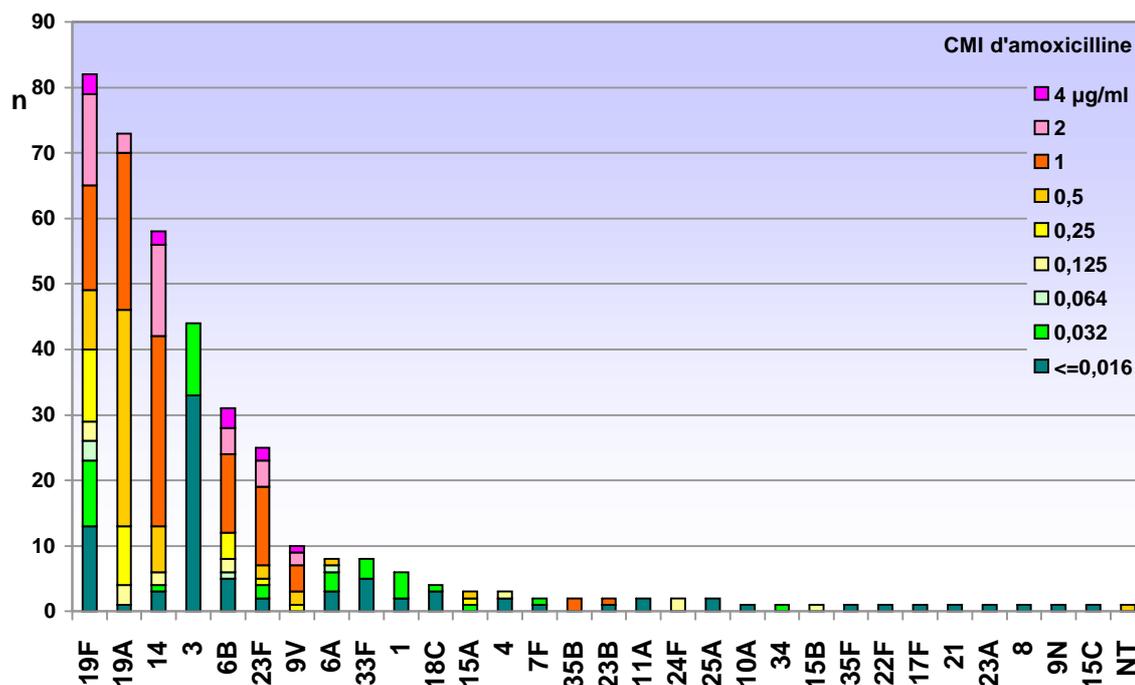


Figure 64 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (< 16 ans) (n=379).

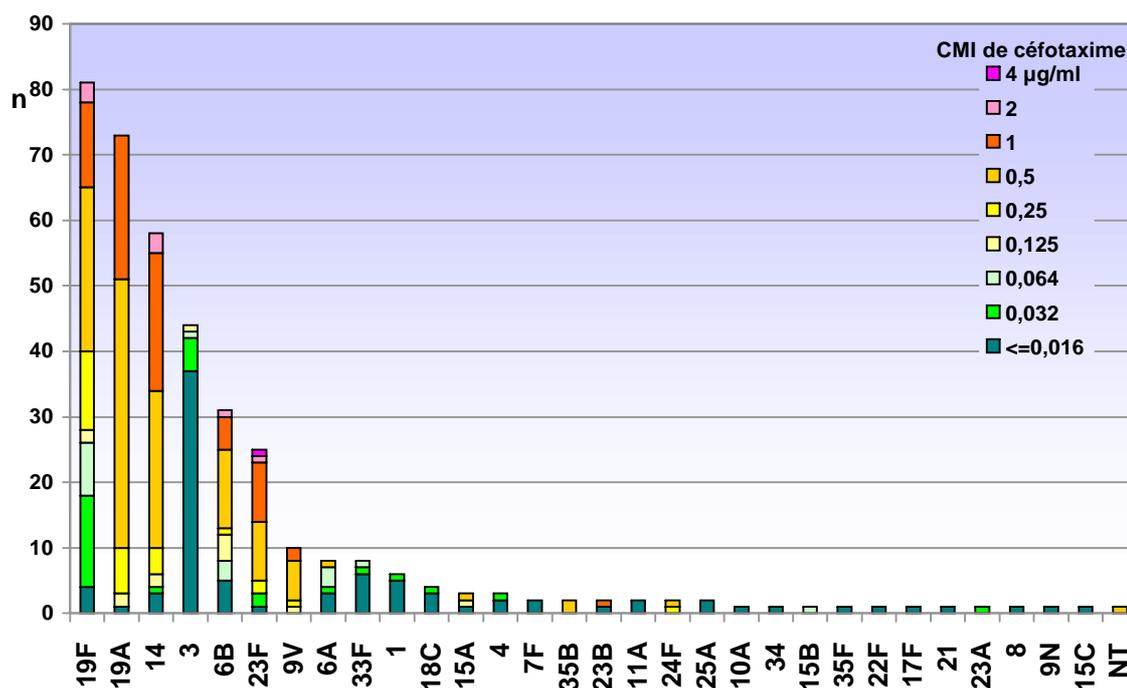


Figure 65 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (< 16 ans) (n=379).

Etude comparée de la résistance aux antibiotiques dans les bactériémies, les méningites et les OMA en 2003

Ce sont les souches isolées d'OMA qui sont les plus résistantes aux antibiotiques (Tableau 15). Les principales raisons en sont :

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

Ainsi pour les souches isolées d'OMA, la fréquence de sensibilité diminuée atteint 65,2% pour la pénicilline, 40,1% pour l'amoxicilline et 21,7% pour le céfotaxime. Près de 73% des souches isolées d'OMA sont résistantes aux macrolides. Parmi les souches sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 91% sont résistantes aux macrolides. La fréquence des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est un peu plus faible pour les souches isolées de méningites que pour celles isolées d'hémoculture chez l'enfant (42 % vs 46%). La tendance était inversée en 2002 (53% vs. 51%).

Tableau 15 – Sensibilité aux *bêta-lactamines*, à l'*érythromycine* et aux *fluoroquinolones* des souches de pneumocoques isolées de *bactériémies*, *méningites* et *OMA* chez l'enfant (< 16 ans) et chez l'adulte.

% de souches par catégorie	Bactériémies		Méningites		OMA
	Adulte (n=634)	Enfant (n=360)	Adulte (n=258)	Enfant (n=138)	Enfant (n=379)
Pénicilline					
S	58,5%	53,6%	57,8%	58,0%	34,8%
I	32,8%	33,3%	36,4%	39,1%	48,8%
R	8,7%	13,1%	5,8%	2,9%	16,4%
I+R	41,5%	46,4%	42,2%	42,0%	65,2%
Amoxicilline					
S	74,2%	74,4%	76,7%	81,2%	59,9%
I	25,4%	24,2%	22,5%	18,1%	37,2%
R	0,3%	1,4%	0,8%	0,7%	2,9%
I+R	25,7%	24,6%	23,3%	18,8%	40,1%
Céfotaxime					
S	86,3%	84,4%	89,9%	92,8%	78,3%
I	13,7%	15,3%	9,7%	7,2%	21,4%
R	0,0%	0,3%	0,4%	0,0%	0,3%
I+R	13,7%	15,6%	10,1%	7,2%	21,7%
Erythromycine					
S	56,5%	48,1%	55,5%	41,4%	27,2%
I	2,2%	2,9%	4,5%	5,3%	4,2%
R	41,3%	49,0%	40,1%	53,4%	68,5%
Fluoroquinolones					
S (sauvage)	97,3%	99,4%	98,8%	99,2%	99,7%
I (ParC ou efflux)	2,2%	0,6%	1,2%	0,8%	0,3%
R (ParC + GyrA)	0,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Quelque soit l'âge, parmi les souches isolées de bactériémies ou de méningites, le pourcentage de souches résistantes à l'amoxicilline reste faible: moins de 2% chez l'enfant comme chez l'adulte.

En ce qui concerne le céfotaxime, qui est l'antibiotique recommandé en 1^{ère} intention dans le traitement des méningites, le pourcentage de souches sensibles est proche de 90%. En 2003 une seule souche résistante au céfotaxime a été retrouvée.

Le Tableau 16 permet de comparer la fréquence des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par classe d'âge pour les enfants dont l'âge est correctement renseigné (n=856).

Tableau 16 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches isolées chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.

Age		Bactériémies (n=353)			Méningites (n=136)			OMA (n=367)		
		PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX
0-11 mois	n	74			74			143		
	S	42%	67%	81%	53%	82%	95%	31%	58%	81%
	I	43%	30%	19%	47%	18%	5%	54%	39%	18%
	R	15%	3%	0%	0%	0%	0%	15%	3%	1%
12-23 mois	n	95			25			114		
	S	40%	72%	83%	64%	80%	92%	29%	54%	73%
	I	45%	26%	17%	28%	16%	8%	51%	42%	27%
	R	15%	2%	0%	8%	4%	0%	20%	4%	0%
23-35 mois	n	47			4			40		
	S	51%	70%	79%	25%	75%	100%	33%	62%	75%
	I	30%	30%	21%	75%	25%	0%	54%	38%	25%
	R	19%	0%	0%	0%	0%	0%	13%	0%	0%
3-5 ans	n	66			17			50		
	S	62%	78%	84%	59%	71%	94%	50%	66%	78%
	I	27%	20%	14%	35%	29%	6%	28%	30%	22%
	R	11%	2%	2%	6%	0%	0%	22%	4%	0%
6-15 ans	n	71			16			20		
	S	80%	86%	94%	81%	94%	87%	70%	85%	90%
	I	14%	14%	6%	19%	6%	13%	30%	15%	10%
	R	6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Etude comparée dans le temps (2001 – 2003) de la résistance à différents antibiotiques

Pour la 1^{ère} fois depuis 1984 (Figure 66), nous assistons à une diminution du pourcentage de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Ceci est particulièrement vrai chez l'enfant, comme le montre la Figure 67 et la Figure 68. Par comparaison, l'évolution de la résistance à l'érythromycine sur la même période 2001-2003 ne montre pas de différence évidente.

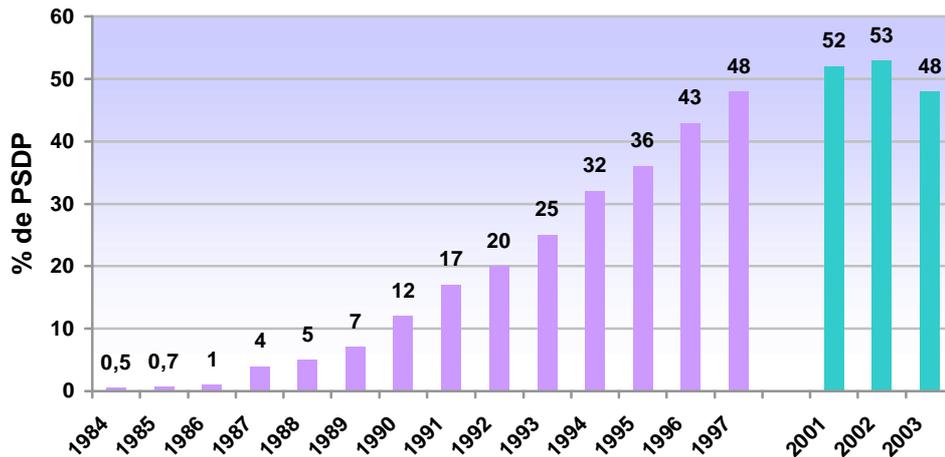


Figure 66 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2003 : E. Varon, L. Gutmann)

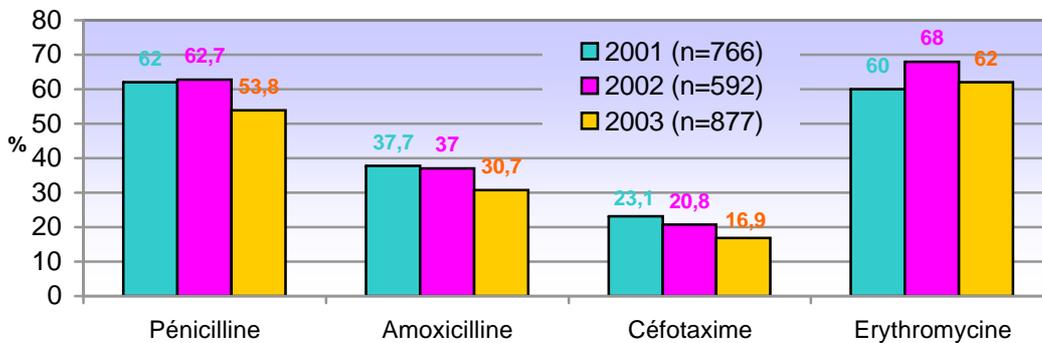


Figure 67 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'enfant de 2001 à 2003.

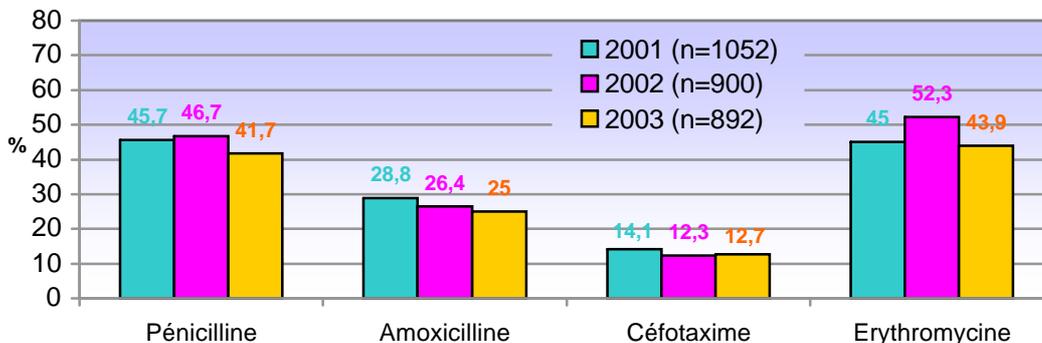


Figure 68 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'adulte de 2001 à 2003.

Participation à des réseaux internationaux de surveillance

Le CNRP participe au réseau de surveillance européen EARSS. Le CNRP participe régulièrement depuis 2000 au contrôle de qualité annuel et fournit, sous une forme agrégée chaque année depuis 2001, les données concernant la résistance à la pénicilline, au céfotaxime, à l'érythromycine et à la ciprofloxacine des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture et de méningites.

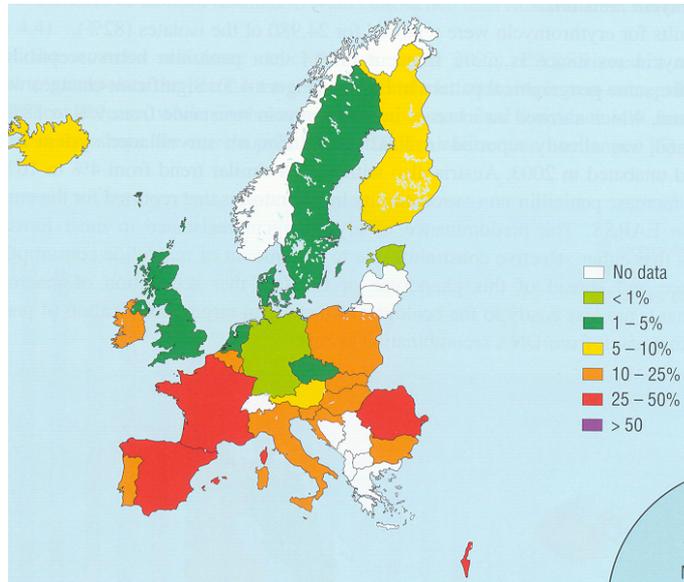


Figure 69 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS Annual report 2003, <http://www.earss.rivm.nl>).

Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques

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

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

Au cours de l'année 2003, le CNRP a étudié les souches isolées au cours des trois épidémies :

1. **Mars – Avril 2003** : Epidémie de pneumonies dans un service de Pneumologie (7 souches étudiées, isolées de 5 patients entre le 22 mars et le 28 avril, puis le 8 juillet 2003). La souche épidémique était particulière par sa résistance aux fluoroquinolones (lévofloxacine et moxifloxacine). Il s'agissait d'une souche de sérotype 23F, multi-résistante, cumulant une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines (CMI pénicilline et amoxicilline et céfotaxime 1 µg/ml) et une résistance à l'érythromycine (MLS_B), au cotrimoxazole, à la tétracycline, au chloramphénicol, à la kanamycine et à la streptomycine. La dernière souche isolée le 8 juillet

2003 qui était aussi résistante aux fluoroquinolones, n'appartenait pas au clone épidémique : sérotype 14F, antibiotype différent, génotype différent.

2. **Avril 2003** : Epidémie de pneumopathies dans une unité de soins de longue durée (8 souches étudiées, isolées de 8 patients entre le 1^{er} et le 8 avril 2003). La souche épidémique était de sérotype 9V, sans particularité en ce qui concerne la résistance aux bêta-lactamines (CMI pénicilline et amoxicilline et céfotaxime de 1 µg/ml, comme habituellement observé pour les souches de ce sérotype) et une résistance aux macrolides, aux lincosamides, aux tétracyclines, à la kanamycine, et au triméthoprime. En champ pulsé, ces souches avaient un profil identique.
3. **Octobre 2003** : Epidémie de pneumopathies dans une maison de retraite (9 souches étudiées, isolées de 7 patients entre le 16 et le 21 octobre 2003). La souche épidémique était de sérotype 4, sensible à l'ensemble des antibiotiques étudiés. En champ pulsé, ces souches avaient un profil identique.

Epidémie de méningites en Afrique en 2002-2003 : Collaboration avec Jean Michel ALONSO (CNR des méningocoques, Institut Pasteur) et le Réseau International des Instituts Pasteur : étude épidémiologique des méningites survenues au Burkina Faso (Parent du Chatelet I. *et al.* Clin Infect Dis. 2005; 40(1):17-25).

Alerte

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

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

Conseil

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

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

L'essentiel de l'épidémiologie en 2003

Tableau 17 – Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques de *S. pneumoniae* en 2003

% I+R	Bactériémies (n=994)		Méningites (n=396)		OMA
	Adulte (n=634)	Enfant (<16 ans) (n=360)	Adulte (n=258)	Enfant (<16 ans) (n=138)	Enfant (<16 ans) (n=379)
Pénicilline	42	46	42	42	65
Amoxicilline	26	25	23	19	40
Céfotaxime	14	16	10	7	22
Vancomycine	0	0	0	0	0
Rifampicine	0,6	0	0	0	0,3
Erythromycine	44	52	45	59	73
Cotrimoxazole	29	33	27	29	47
Fluoroquinolones*	2,7	0,6	1,2	0,8	0,3

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

Tableau 18 – Fréquence (%) des principaux sérotypes par type de prélèvement chez l'adulte et chez l'enfant.

Sérototype	Bactériémies (n=994)		Méningites (n=396)		OMA	Total (n=1769)
	Adulte (n=634)	Enfant (<16 ans) (n=360)	Adulte (n=258)	Enfant (<16 ans) (n=138)	Enfant (<16 ans) (n=379)	
14*	17,1%	14,2%	7,8%	13,8%	15,3%	14,5%
19F*	4,4%	8,6%	8,6%	13,0%	21,6%	10,2%
19A**	6,8%	10,3%	5,5%	9,4%	19,3%	10,2%
3**	10,8%	3,3%	6,7%	4,3%	11,6%	8,4%
23F*	5,0%	9,2%	11,0%	8,0%	6,6%	7,3%
1**	7,2%	17,8%	1,2%	2,2%	1,6%	6,9%
9V*	9,6%	6,7%	8,2%	2,9%	2,6%	6,8%
6B*	3,3%	8,6%	6,3%	8,0%	8,2%	6,2%
18C*	1,7%	6,9%	7,1%	10,1%	1,1%	4,1%
6A	3,0%	2,2%	5,9%	5,1%	2,1%	3,2%
4*	5,5%	1,4%	3,5%	0,0%	0,8%	2,9%
7F**	3,0%	2,8%	2,0%	5,1%	0,5%	2,4%

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

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

Tableau 19 – Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

Sérotype	Bactériémies (n=994)		Méningites (n=396)		OMA	Total (n=1769)
	Adulte (n=634)	Enfant (<16 ans) (n=360)	Adulte (n=258)	Enfant (<16 ans) (n=138)	Enfant (<16 ans) (n=379)	
14*	36,4%	28,1%	17,6%	29,3%	21,5%	27,5%
19A**	12,9%	20,4%	10,2%	19,0%	29,1%	19,2%
19F*	5,7%	12,6%	13,9%	19,0%	23,1%	14,1%
9V*	20,5%	10,8%	19,4%	3,4%	4,0%	12,4%
23F*	11,0%	13,2%	21,3%	17,2%	8,5%	12,4%
6B*	5,7%	10,2%	5,6%	5,2%	9,7%	7,7%
6A	3,0%	0,6%	2,8%	3,4%	0,4%	1,8%
15A	1,9%	0,6%	4,6%	0,0%	0,8%	1,5%
24F	0,4%	2,4%	2,8%	0,0%	0,8%	1,2%
15B**	0,4%	0,6%	0,9%	0,0%	0,4%	0,5%
15C	0,8%	0,6%	0,9%	0,0%	0,0%	0,5%
22F**	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%
23B	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,4%	0,1%
23C	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%
35B	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,2%
NT	0,4%	0,0%	0,0%	3,4%	0,4%	0,5%

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

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

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

	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
		µg/ml				
Méningites (n=138)	Péni	0,03	1	0,016	1	2
	AMX	0,03	1	0,016	1	4
	CTX	0,03	0,5	0,016	0,5	2
Bactériémies (n=360)	Péni	0,03	2	0,016	1	8
	AMX	0,01	1	0,016	1	8
	CTX	0,03	1	0,016	0,5	8
OMA (n=379)	Péni	0,5	2	0,016	1	4
	AMX	0,5	2	0,016	1	4
	CTX	0,5	1	0,016	0,5	4
Total (n=877)	Péni	0,25	2	0,016	1	8
	AMX	0,12	2	0,016	1	8
	CTX	0,12	1	0,016	0,5	8

Tableau 21 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte.

	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
		µg/ml				
Méningites (n=258)	Péni	0,032	1	0,016	1	4
	AMX	0,032	1	0,016	1	4
	CTX	0,032	0,5	0,016	0,5	4
Bactériémies (n=634)	Péni	0,032	1	0,016	1	4
	AMX	0,032	1	0,016	1	4
	CTX	0,032	1	0,016	0,5	2
Total (n=892)	Péni	0,032	1	0,016	1	4
	AMX	0,032	1	0,016	1	4
	CTX	0,032	1	0,016	0,5	4

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

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 nouveau vaccin conjugué anti-pneumococcique (Prévenar®, Wyeth-Lederlé) depuis le printemps 2001 en France a rendu nécessaire l'évaluation de son impact et de sa « couverture sérotypique ».

Pour les années 2004 et 2005 nous avons prévu de maintenir la surveillance épidémiologique vis-à-vis des infections sévères : méningites, pneumopathies bactériémiques hospitalisées et OMA. Ce suivi permettra de comparer les données de chaque année et de dégager les tendances tant en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques, que l'évolution des sérotypes. En particulier, il sera intéressant de voir si la diminution de la résistance aux bêta-lactamines observée depuis deux années consécutives se confirme. De plus, nous avons prévu d'étudier en 2005 un échantillon de souches responsables d'infections respiratoires chez l'adulte, puisque c'est parmi ces souches que l'on s'attend à voir émerger la résistance aux fluoroquinolones. La surveillance systématique de la résistance aux antibiotiques devra être complétée par des enquêtes dont le but sera d'identifier des facteurs de risque d'acquisition d'une souche résistante, ou encore de mesurer l'impact de la résistance (morbidité, mortalité). Un tel projet concernant l'impact de la résistance dans les méningites est actuellement à l'étude en collaboration avec Didier Guillemot (Institut Pasteur).

En ce qui concerne la surveillance des méningites, le CNRP 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 devraient permettre d'estimer la mortalité et les séquelles attribuables à cette pathologie dans ces deux populations.

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

Enfin, un partenariat entre les ORP, le CNRP et l'InVS pour la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques du pneumocoque a été conclu pour une durée de 2 ans par la signature d'une charte commune en décembre 2002. Cette charte, qui est en cours de renouvellement, a donné naissance au « Réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* » (RSSP). Il s'agit d'un partenariat scientifique qui s'appuie sur un comité scientifique de pilotage composé de membres représentant les ORP, le CNRP, la DGS et l'InVS et d'experts invités le cas échéant où sont discutés les axes de surveillance et de recherche, les moyens et les méthodes. Ce partenariat est aussi financier : l'InVS a engagé 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.

Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP

Publications

1. Varon E., Gutmann L. Mechanisms and spread of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Res Microbiol, 2000 ; 151 : 471-473
2. Varon E., Levy C., De La Rocque F., Boucherat M., Deforche D., Podglajen I., Navel M., Cohen R. Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Branhamella catarrhalis* in children with respiratory tract infections. Clin Infect Dis, 2000 ; 31 : 477-481.
3. Guerin F., Varon E., Buu Hoi A., Gutmann L., Podglajen I. Fluoroquinolone resistance associated with target mutations and active efflux in oropharyngeal colonizing isolates of viridans group streptococci. Antimicrob Agents Chemother, 2000 ; 44 : 2197-2200.
4. Janoir C., Varon E., Kitzis M. D., Gutmann L. New mutation in ParE in a pneumococcal *in vitro* mutant resistant to fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother, 2001; 45: 952-955.
5. Varon E., Gutmann L. Epidémiologie des infections à pneumocoque ; épidémiologie des résistances. Med Ther Ped, 2001.
6. Varon E. Infections graves à pneumocoques : facteurs de pathogénicité. Arch Pediatr, 2001 ; 8 (S4) : 752-6.
7. Gutmann L., Varon E. Epidémiologie de la résistance. Med Mal Infect, 2001.
8. Varon E. The contribution of *in vitro* bacteriologic experiments. Clin Microbiol Infect, 2001; 7 suppl 5: 11-12.
9. Chardon H., Varon E., Bensaïd T., Bellon O., Lagier E., Gutmann L. Epidémiologie de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques. Med Mal Infect, 2002 ; 32S1 :21-31.
10. Varon E., Gutmann L. Résistance aux antibiotiques : le modèle β -lactamine est-il transposable aux fluoroquinolones ? Med Mal Infect, 2002 ; 32S1 :45-49.
11. Houssaye S., Gutmann L., Varon E. Topoisomerase mutations associated with *in vitro* selection of resistance to moxifloxacin in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother, 2002; 46: 2712-5.
12. Grohs P., Houssaye S., Aubert A., Gutmann L., Varon E. *In vitro* activities of garenoxacin (BMS-284756) against *Streptococcus pneumoniae*, viridans group streptococci, and *Enterococcus faecalis* compared to those of six other quinolones. Antimicrob Agents Chemother, 2003; 47: 3542-7.
13. Sifaoui F., Lamour V., Varon E., Gutmann L. ATP-bound conformation of topoisomerase IV: a possible target for quinolones in *Streptococcus pneumoniae*. J Bacteriol, 2003; 185: 6137-46.
14. Varon E. Suivi des sérotypes des souches de pneumocoque isolées chez le sujet asplénique. Presse Med, 2003 ; 32(Suppl. 28) : 3S24-6.
15. Varon E., Chardon H. Pneumocoques et fluoroquinolones : tests *in vitro* et conséquences. 3^{ème} actualité en thérapeutique anti-infectieuse. In B. Rouveix, J.M. Decazes. EDK, Paris 2003 : 155-60.
16. Varon E., Gutmann L. Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques. Med Hyg, 2004 ; 62 : 623-6.

17. Trystram D., Varon E., Péan Y., Grundmann H., Gutmann L., Jarlier V., Aubry-Damon H. Réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques (EARSS) : résultats 2002, place de la France. BEH, 2004 ; 32-33 : 142-164.

Communications

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

16. Haristoy X., Varon E., Bour J., Camberlein V., Charras M., Collot E., Deville E., Duchaine B., Dumur P., Emerique P. et al. Phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en Lorraine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 244/P2.
17. Aujard Y., de La Rocque F., Levy C., Bingen E., Floret D., Boucherat M., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Reinert P., Cohen R and National Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. First year of prospective surveillance network of childhood bacterial meningitis in France. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 72/C12.
18. Laurans G., Albertini M.T., Biendo M., Bouquigny M., Brocard A., Canarelli B., Daoudi F., Darchis J.P., Demange M., Duminy M. et al. Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* de l'adulte et de l'enfant dans l'Observatoire Picardie entre 1995 et 2001. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2002. Abstract 91/P1.
19. Varon E. 4èmes Journées Nationales d'Infectiologie. Pneumocoques et fluoroquinolones. Lille, 2003.
20. Varon E., Bédos J.P. 1^{ère} Université d'Infectiologie Bayer. Atelier « Pneumonies à pneumocoque et déficit immunitaire de l'adulte », Munich, 2003.
21. Varon E., Drugeon H.B., Grondin S. Gutmann L. and the Multicenter Group. *In vitro* activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and detection of fluoroquinolone-reduced susceptibility strains in France during 2002. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract C2-108.
22. Bryskier A.J., Drugeon H.B., Juvin M., Varon E., Couturier C. Bacteriostatic and bactericidal activity of Wck1152a (a new fluoroquinolone) against fluoroquinolone resistant *Streptococcus pneumoniae*. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract F-441.
23. Cohen R, de La Rocque F., Levy C., Fritzell B., Cottard M., Tetelboum R., Reinert P., Boucherat M., Varon E. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France: second year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine launch. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract G-892.
24. Aujard Y., Levy C., de La Rocque F., Bingen E., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. Pediatric bacterial meningitis in France : a two-year multicenter prospective survey. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2003. Abstract G-1559.
25. Varon E., Drugeon H., Marchal E., Gutmann L. et le Groupe d'Etude Multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en France en 2002. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 16/3C
26. H. Chardon, E. Varon. Pneumocoques et fluoroquinolones : tests in vitro et conséquences. Session de la Société Française de Microbiologie. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 134/26D.
27. R. Cohen, F. de la Rocque, C. Levy, B. Fritzell, M. Cottard, R. Tetelboum, P. Reinert, M. Boucherat, E. Varon. Survey of nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among young children with acute otitis media in France : second year after 7-valent pneumococcal conjugated vaccine launch. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 179/36C.
28. Aujard Y., Levy C., de la Rocque F., Bingen E., Varon E., Alonso J.M., Dabernat H., Cohen R., Pediatricians and Microbiologists Working group on bacterial meningitis. Pediatric bacterial meningitis in France : a two-year multicenter prospective survey. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2003. Abstract 182/36C.
29. **Varon E.** Epidémiologie et mécanismes de résistance du pneumocoque aux antibiotiques. 8^{ème} congrès de Pneumologie de Langue Française, Nice, 2004.

30. Nourry L., Goupil F., Philippo M., Marmonier A., Coignard B., **Varon E.**, Piron Y., Girard S., Rivereau P., Lebas F.X. Epidémie nosocomiale à pneumocoque 23F résistant à la lévofloxacine. 8^{ème} congrès de Pneumologie de Langue Française, Nice, 2004.
31. **Varon E.** Résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes respiratoires : le pneumocoque. 6^{èmes} journées de la Société Française de Microbiologie, Bordeaux, 2004.
32. **Varon E.**, Bourdon S., Brun M., Cattier B., Chanal C., Chardon H., Chomarat M., Croisé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Fosse T., Grignon B., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ploy M.C., Roussel –Delvallez. M, Thoreux P., Trevoux A., Vergnaud M., Vernet-Garnier V., Weber M., InVS and **Gutmann L.** Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* (Spn) Isolated from Meningitis during 2001-2002 in France. 44th interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, 2004. Abstract C2-8336.
33. **Varon E.** Colloque de la Société Française de Microbiologie « L'antibiogramme au XXI^{ème} siècle : quinolones et bactéries à Gram positif ». Institut Pasteur, Paris, 2004.
34. 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.
35. Aujard Y., de la Rocque F., Levy C., Bingen E., **Varon E.**, Alonso J.M., Dabernat H., Boucherat M., Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. Primitive bacterial meningitis in the newborn. A prospective study. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 202/46.
36. Bingen E., Levy C., de la Rocque F., Aujard Y., **Varon E.**, Boucherat M., Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working Group on bacterial meningitis. Three-year multicenter pediatric surveillance of pneumococcal meningitis in France. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 203/46.
37. Vergnaud M., Cattier B., Bourdon S., Brun M., Chanal C., Chardon H., Chomarat M., Croisé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Gravet A., Grignon B., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ploy M.C., Roussel –Delvallez. M, Thoreux P., **Varon E.**, Vernet-Garnier V., Weber M., InVS. Antibiotic resistance and serogroup analysis of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolated in adults in France in 2001 and 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 303/68.
38. Demachy MC., Faibis F., **Varon E.** and the group of microbiologists of ORP Ile-de-France Est. Trends in antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the Ile-de-France area in France between 2001 and 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 374/80.
39. Roussel–Delvallez. M, Vernet-Garnier V., Bourdon S., Brun M., Cattier B., Chanal C., Chardon H., Chomarat M., Croisé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Fosse T., Gravet A., Grignon B., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ploy M.C., Prere MF., Thoreux P., Vergnaud M., Weber M., **Varon E.**, **Gutmann L.** Coignard B. Evolution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated in 2003 from french children. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 376/80.
40. Croisé 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.
41. **Varon E.**, Dugeon H., **Groncin S.**, **Gutmann L.**, the Multicenter Group. In vitro activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and detection of fluoroquinolone-reduced

susceptibility strains in France during 2003: third year of survey. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 382-/81.

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

Annexe A

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

Sérotypage

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

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

Etude de la sensibilité aux antibiotiques

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

Annexe B

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

Antibiogramme par diffusion en gélose

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

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

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

Antibiotiques à tester

Déposer sur MHS un disque (Biorad®) de :

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

Péfloxacine (détection des mutants de ParC ou ParE)

Ciprofloxacine et sparfloxacine (détection des mutants de GyrA)

Lévofloxacine (détection des mutants ParC+GyrA)

Souches de référence (fournies par le CNRP)

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

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

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

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

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

Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II).

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

Mécanisme de résistance	Valeurs interprétatives *			
	NOR	LVX	PEF	SPX /CIP [°]
	R* <10 mm	R* <17 mm	R <10 mm	- ^{°°}
ParC (ou ParE)	R	S	R	SPX>CIP
Efflux	R	S	S	SPX>CIP
GyrA	S	S	S	SPX<CIP
ParC (ou ParE) + GyrA	R	I or R	R	- ^{°°}

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

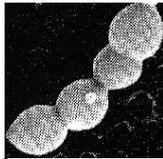
[°] La comparaison des diamètres permet d'orienter vers le phénotype GyrA lorsque le diamètre de la sparfloxacine est inférieur à celui de la ciprofloxacine

^{°°} Sans intérêt pour ce phénotype.

Annexe C

Fiche clinique et bactériologique 2003

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



CNRP

Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir)

Réf Souche :

Date de réception : . . . / . . . / 2003

Date de réponse : . . . / . . . / 2003

Nom (3 premières lettres) : _ _ _

Prénom (3 premières lettres) : _ _ _

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

Ou âge : _ _ _

Sexe : M F

Service :

Hospitalisation Consultation

SITE D'ISOLEMENT

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

LABORATOIRE EXPEDITEUR :
(cachet)

Responsable de l'envoi :

Date de l'envoi : . . . / . . . / 2003

N° de souche :

Date du prélèvement : . . . / . . . / 2003

DIAGNOSTIC

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

TERRAIN

- HIV Drépanocytose
- Splénectomie

VACCINATION : oui non ?

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

Notion de CAS GROUPÉS

- non oui

BACTÉRIOLOGIE

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

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

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

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

- non
- oui (précisez) :

Joindre une copie de l'antibiogramme, SVP

Centre National de Référence des Pneumocoques

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

Annexe D

Données transmises en 2003 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque

IDENTIFIANT

N° de souche :

Nom (3 premières lettres) : _ _ _

Prénom (3 premières lettres) : _ _ _

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

Ou âge : _ _ _

Sexe : M F

Date du prélèvement : . . / . . / 2002

SITE D'ISOLEMENT

- LCR
- Hémoculture
- Oreille moyenne

Données recueillies auprès des correspondants :

Test d'identification des souches de *S. pneumoniae* :

- Optochine (Diamètre)

Sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme) :

- Oxacilline 5 µg (Diamètre)
- Erythromycine (Sensible, Intermédiaire, Résistant)
- Tétracycline (SIR)
- Pristinamycine (SIR)
- Chloramphénicol (SIR)
- Cotrimoxazole (SIR)
- Rifampicine (SIR)
- Vancomycine (SIR)

Données obtenues par chaque ORP :

Détermination des sérogroupe ou sérotypes suivants :

- 3, 4, 6, 9, 14, 15, 18, 19 et 23

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

- Pénicilline
- Amoxicilline
- Céfotaxime