

•
• 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 2005

Epidémiologie 2004

Emmanuelle VARON
Laurent GUTMANN

Remerciements

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

Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque, et particulièrement :

- ✓ *Les coordinateurs régionaux :* Sandra BOURDON, Michel BRUN, Blandine CATTIER, Gérard CHABANON, Hubert CHARDON, Patricia CLAVEL-BATTUT, Pierre-Yves DONNIO, Jacques CROIZE, Marie-Claude DEMACHY, Philippe DUPONT, Thierry FOSSE, Alain GRAVET, Bernadette GRIGNON, Marie-Laure JOLY-GUILLOU, 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 invasives :

G. ARLET, M. BINGEN, Dr BOIN, S. COIGNARD, H. COURTADE, Dr DENIS, C. DOIT, A. FERRONI, J.L. GAILLARD, F. GOLDSTEIN, B. HEYM, Dr HIDRI, F. LE TURDU, L. LEBRUN, Dr LENEVEU, A. MICHEL, Dr MOISSENET, L. MOUGIN-JOUBERT, M.H. NICOLAS, Dr OGLOBINE, B. PANGON, Dr PEREZ, H. POUPET, G. RAST, Dr RICHARDIN, Dr SCHAFFNER, et I. WORCEL

L'Institut de Veille Sanitaire et particulièrement :

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

ACTIV et particulièrement :

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

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

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

Sommaire

Table des illustrations.....	4
Charte	8
Charte	8
Organigramme du CNRP en 2005.....	10
Activité	11
<i>Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2005</i>	<i>11</i>
Expertise biologique	11
<i>Confirmation de l'identification, sérotypage.....</i>	<i>11</i>
<i>Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage.....</i>	<i>12</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>12</i>
<i>Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux.....</i>	<i>12</i>
Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques.....	13
<i>Formation</i>	<i>13</i>
Contribution à la surveillance épidémiologique	15
<i>Composition du réseau de surveillance.....</i>	<i>15</i>
<i>Définition de l'échantillon de souches isolées en 2004.....</i>	<i>17</i>
<i>Surveillance de la distribution des sérotypes.....</i>	<i>21</i>
Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture « sérotypique »	23
Evaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant et sa mère	24
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques</i>	<i>26</i>
Résistance globale aux antibiotiques	26
Remarque.....	26
Résistance aux bêta-lactamines.....	27
A. Résultats globaux.....	27
B. Chez l'enfant (≤ 15 ans)	30

C. Chez l'adulte	30
Résistance aux macrolides et apparentés	31
Autres marqueurs de résistance.....	31
Résistances associées et multi-résistance.....	32
Résistance aux fluoroquinolones.....	33
Résistance aux antibiotiques et sérotypes.....	35
<i>Surveillance des infections à S. pneumoniae</i>	38
Méningites à <i>S. pneumoniae</i>	38
Répartition géographique	38
Distribution temporelle.....	39
Répartition par classe d'âge	40
Surveillance des sérotypes.....	40
Activité comparée des bêta-lactamines	43
Activité des fluoroquinolones	45
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites	45
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i>	49
Répartition par classe d'âge chez l'enfant	49
Surveillance des sérotypes.....	49
Activité comparée des bêta-lactamines	51
Activité des fluoroquinolones	52
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies	53
Infections respiratoires de l'adulte (hors bactériémies).....	56
Type de prélèvements.....	56
Surveillance des sérotypes.....	56
Activité comparée des bêta-lactamines	57
Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires	58
Résistance aux fluoroquinolones des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires.....	59
Etude comparée de la résistance aux antibiotiques dans les bactériémies, les méningites et les infections respiratoires en 2004	60
Etude comparée dans le temps (2001 – 2004) de la résistance à différents antibiotiques.....	62
<i>Participation à des réseaux internationaux de surveillance</i>	63
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques</i>	63

Alerte.....	64
Conseil.....	64
L'essentiel de l'épidémiologie en 2004	65
Perspectives	68
Publications et communications réalisées dans le cadre des missions du CNRP	70
<i>Publications</i>	<i>70</i>
<i>Communications.....</i>	<i>72</i>
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.....	15
Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2004.	16
Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2001 (n=1968) et en 2004.....	21
Figure 4 – Distribution des sérotypes des 1265 souches de <i>S pneumoniae</i> isolées d'hémocultures, LCR et de prélèvements respiratoires en 2004, quelque soit l'âge	22
Figure 5 - Distribution des sérotypes de 941 souches de <i>S pneumoniae</i> isolées d'hémocultures, LCR et de prélèvements respiratoires chez l'adulte	22
Figure 6 – Distribution des sérotypes de 324 souches « invasives » (hémocultures et LCR) chez l'enfant	23
Figure 7 – Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin conjugué heptavalent et dans le vaccin polysaccharidique 23 valent des souches « invasives » (hémocultures et LCR) chez l'enfant	23
Figure 8 - 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 et en 2004, quelque soit leur statut vaccinal.....	25
Figure 9 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2004 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime	27
Figure 10 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l' amoxicilline de 1265 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2004.....	28
Figure 11 - Comparaison de la sensibilité à l' amoxicilline et au céfotaxime de 1265 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2004.....	29
Figure 12 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement	32
Figure 13 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement	32
Figure 14 – Sensibilité à la lévofloxacine et à la moxifloxacine de 1252 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2004.....	35
Figure 15 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés en 2004.....	36
Figure 16 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés chez l'adulte	37
Figure 17 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés chez l'enfant	37
Figure 18 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2004.....	38
Figure 19 – Origine du signalement des 346 cas de méningite à <i>S. pneumoniae</i> au CNRP en 2004.....	39
Figure 20 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France en 2004.....	39

Figure 21 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge	40
Figure 22 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 3 ans	40
Figure 23 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites en 2004	41
Figure 24 – Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte	41
Figure 25 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'enfant	42
Figure 26 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001 et 2004	42
Figure 27 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant âgé de 2 à 15 ans	42
Figure 28 – Distribution des souches isolées de méningites en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	43
Figure 29 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites	44
Figure 30 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites	44
Figure 31 – Sensibilité aux fluoroquinolones des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites.....	45
Figure 32 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant	45
Figure 33 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant	46
Figure 34 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant	46
Figure 35 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte	47
Figure 36 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte	47
Figure 37 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte	48
Figure 38 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant	49
Figure 39 – Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	49
Figure 40 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant entre 2001 et 2004.....	50
Figure 41 - Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	50
Figure 42 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de 0 à 35 mois	50
Figure 43 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de 3 à 15 ans	51
Figure 44 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'enfant en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	51
Figure 45 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'adulte en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	51

Figure 46 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l' amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies	52
Figure 47 – Sensibilité aux fluoroquinolones des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies.....	52
Figure 48 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	53
Figure 49 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	53
Figure 50 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant	54
Figure 51 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	54
Figure 52 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	55
Figure 53 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte	55
Figure 54 – Répartition des prélèvements respiratoires chez l'adulte.....	56
Figure 55 - Fréquence des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2004	56
Figure 56 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	57
Figure 57 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l' amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de prélèvements respiratoires	57
Figure 58 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte	58
Figure 59 - Sensibilité à l' amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte	58
Figure 60 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte	59
Figure 61 – Fréquence des sérotypes des souches ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte	59
Figure 62 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline en France d'après les données du CNRP depuis 1984.....	62
Figure 63 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'enfant de 2001 à 2004.	62
Figure 64 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'adulte de 2001 à 2004.	62
Figure 65 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS).....	63

Tableaux

Tableau 1 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2005.....	14
Tableau 2 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque en 2003 et 2004.....	16
Tableau 3 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2004.....	17
Tableau 4 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2004 effectivement adressées et étudiées au CNRP.....	18
Tableau 5 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de <i>S. pneumoniae</i> (isolée de méningite ou d' hémoculture) dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2004.....	19
Tableau 6 – Couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent et du vaccin 23 valent pour les souches « invasives » (hémocultures et LCR) chez l'enfant	24
Tableau 7 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2004.....	26
Tableau 8 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines.....	27
Tableau 9 - Description de souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines isolées de méningites	29
Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2004.....	30
Tableau 11 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte en 2004.....	30
Tableau 12 – Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs.....	33
Tableau 13 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2004.	34
Tableau 14 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2004.....	34
Tableau 15 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> responsables de méningites entre 2001 et 2004.....	43
Tableau 16 – Sensibilité aux bêta-lactamines , à l' érythromycine et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de bactériémies , de méningites et d' infections respiratoires	60
Tableau 17 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches isolées chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.....	61
Tableau 18 – Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques de <i>S. pneumoniae</i> en 2004.....	65
Tableau 19 – Fréquence (%) des sérotypes prédominants chez l'adulte et chez l'enfant en 2004.....	65
Tableau 20 –Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines	66
Tableau 21 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant	66
Tableau 22 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte	67

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).

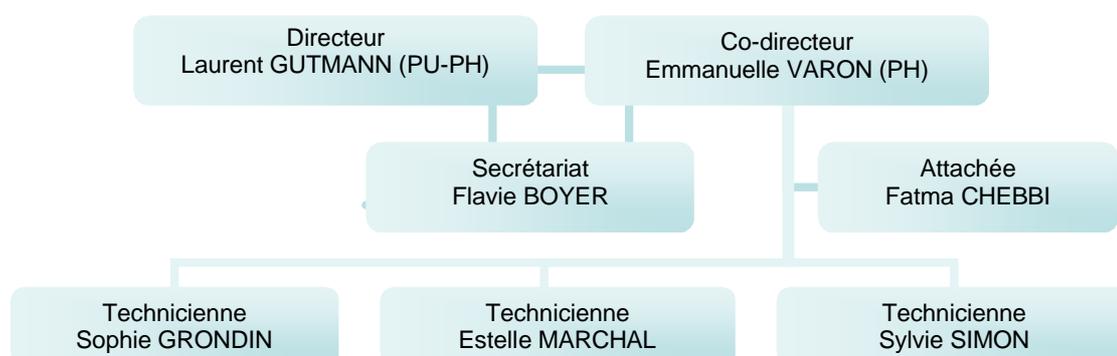
Un rapport annuel sera adressé aux autorités sanitaires.

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 2005



Le CNRP fonctionne avec deux techniciennes, une secrétaire et un médecin vacataire (3 vacations hebdomadaires) dont le salaire est payé grâce à la subvention de l'Institut de Veille Sanitaire, 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 2005

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 2004, le nombre de souches reçues au CNRP a significativement augmenté puisque 3694 souches de *S. pneumoniae* ont été sérotypées (946 souches de plus qu'en 2003)**, dont 1239 dans le cadre de l'étude épidémiologique du réseau de surveillance de *S. pneumoniae* (Tableau 1).

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

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

Nous avons donc mis au point un test de détection par l'antibiogramme des différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones, et élaboré un protocole (Annexe B) qui a été diffusé à l'ensemble des

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

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

Evaluation de l'activité des nouveaux antibiotiques

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

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

Formation

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

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

L'ensemble des activités réalisées au Centre National de Référence des Pneumocoques en 2005 est résumé dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2005.

Activité	Etude	Souches ou prélèvements étudiés (n)	
Recherche de pneumocoque à partir de prélèvements rhino-pharyngés	Epidémiologie du portage ¹	934	
Sérotypage	ORP ²	1239	
	Autres correspondants	952	
	Etude FQ ³	919	
	Epidémiologie du portage	584	
	Total	3694	
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)	Pénicilline	ORP & Etudes	2946
	Amoxicilline	ORP & Etudes	2372
	Céfotaxime	ORP & Etudes	2372
	Ceftriaxone	ORP & Etudes	831
	Céfaclor	Divers	244
	Céfixime	Divers	244
	Céfuroxime	Divers	244
	Cefpodoxime	Divers	244
	Ertapénème	Etude	153
	Imipénème	Etude	153
	Erythromycine	Epidémiologie de portage et divers	574
	Télotromycine		ORP
	Péfloxacin	ORP & Etude FQ	2219
	Norfloxacin	ORP & Etude FQ	2219
	Ciprofloxacine	ORP & Etude FQ	2219
	Sparfloxacine	ORP & Etude FQ	2219
	Lévofloxacine	ORP & Etude FQ	2219
	Moxifloxacine	ORP & divers	2219
	Etude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistine, kétolide, glycopeptides, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.)	ORP & Etudes	2136
Biologie moléculaire	Etude de la résistance aux antibiotiques	Extraction	20
		PCR	202
		Séquençage	404
Formation	Technique de sérotypage (stage d'une semaine) : accueil d'un technicien		

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 pneumococquiques. Ces données pourront ensuite être comparées aux données internationales, européennes en particulier (Réseau EARSS...).

Composition du réseau de surveillance

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

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

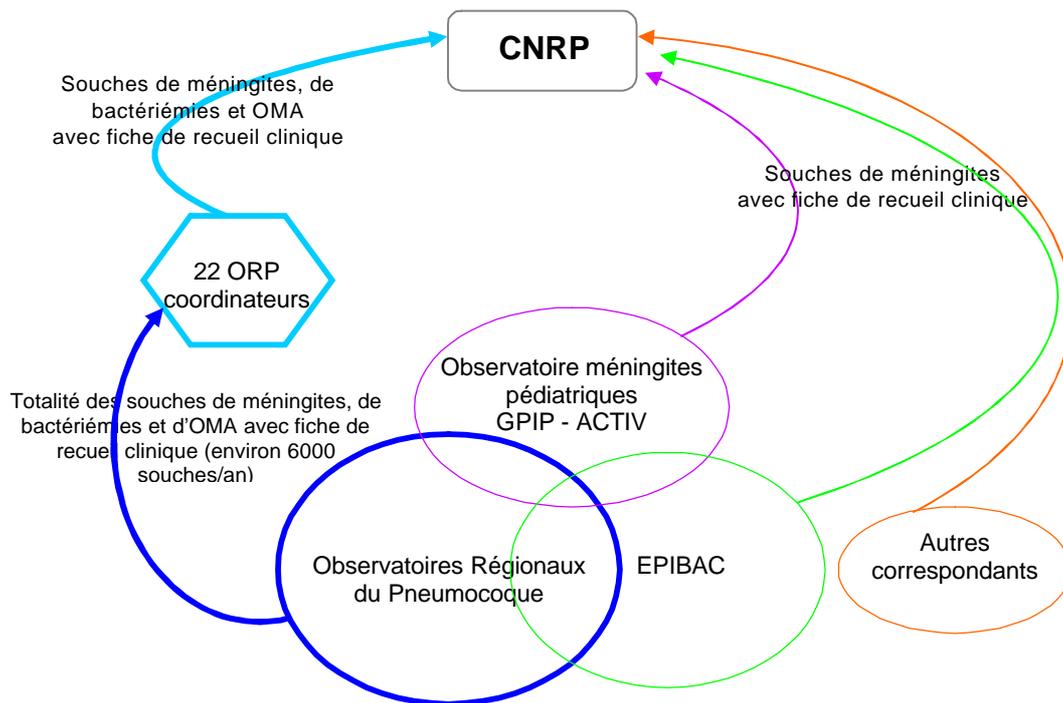


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococquiques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Ainsi en 2004, le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* se compose de 22 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 3), auxquels participent 338 laboratoires dont :

- 284 (84%) laboratoires publics
- 54 (16%) laboratoires privés (LABM)

Ceux-ci desservent,

- 451 établissements de santé
- 3 054 765 entrées totales en médecine

soit **une couverture de 60,0%** pour 2004, comparable à celle de l'année 2003 (Tableau 2). La couverture des ORP par région est illustrée par la Figure 2 (chaque losange représente un ORP)

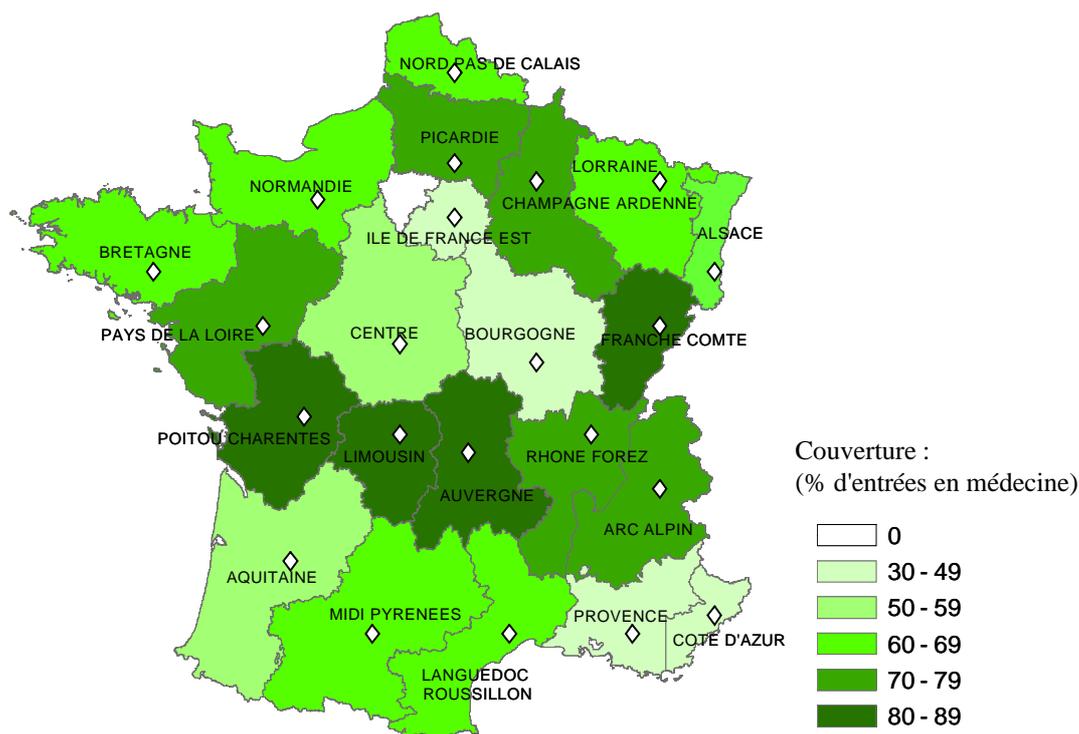


Figure 2 – Réseau des *Observatoires Régionaux du Pneumocoque* : couverture par région en France métropolitaine en 2004.

Tableau 2 – Couverture du réseau des *Observatoires Régionaux du Pneumocoque* en 2003 et 2004.

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

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

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

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

Afin d'améliorer la couverture de ce réseau, qui prend en compte la diversité démographique (hôpitaux pédiatriques, services de longs séjours, maisons de retraite), la création d'un ORP Paris – Ile de France Ouest est en cours (cf. § Perspectives).

Tableau 3 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2004.

ORP	Coordinateur
ORP Alpes-Côte Azur	Dr T. FOSSE
ORP Alsace	Dr A. GRAVET
ORP Aquitaine	Dr J. MAUGEIN
ORP Arc Alpin	Dr J. CROIZE
ORP Auvergne	Dr R. BARADUC
ORP Bourgogne	Dr A. PECHINOT
ORP Bretagne	Dr PY. DONNIO
ORP Centre	Dr 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 M. BRUN
ORP Limousin	Dr MC. PLOY
ORP Lorraine	Dr M. WEBER
ORP Midi-Pyrénées	Dr G. CHABANON
ORP Nord-Pas de Calais	Dr M. ROUSSEL-DELVALLEZ
ORP Normandie	Dr M. VERGNAUD
ORP Pays de La Loire	Dr M.L. JOLY-GUILLOU
ORP Picardie	Dr G. LAURANS
ORP Poitou-Charentes	Dr B. GRIGNON
ORP Provence	Dr H. CHARDON
ORP Rhône-Forez	Dr A. ROS

Définition de l'échantillon de souches isolées en 2004

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

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

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé de :

- Toutes les souches isolées de méningites sur le territoire français, chez l'adulte et chez l'enfant (environ 350-380 souches par an).
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤15 ans (environ 200 souches par an)
- Un échantillon de souches provenant d'infections respiratoires chez l'adulte (les 5 1ères souches isolées chaque mois), dont une partie constituée d'hémocultures est représentative des pneumonies bactériémiques.

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

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

Pour l'année 2004, la surveillance épidémiologique a porté sur 1239 souches parmi les 1260 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 4). La différence est représentée par 21 souches (1,7%), dont la sub-culture est restée négative.

Conformément à leur fonctionnement habituel, les ORP ne collectent pas de souches les années paires. Cependant, dans le but de maintenir une surveillance annuelle, tous ont accepté de transmettre les pneumocoques selon les modalités énoncées ci-dessus, à l'exception des ORP Bourgogne, Bretagne, Franche Comté, Poitou-Charentes et Rhône-Forez. En dehors de ces derniers, en moyenne chaque ORP a adressé 57 souches au CNRP (médiane = 57 souches), les extrêmes allant de 21 à 125 souches.

Contrairement à leur fonctionnement habituel, les coordinateurs des ORP n'ont pas déterminé de CMI de bêta-lactamines, ni de sérogroupes. Le CNRP a pris en charge l'étude complète de la sensibilité aux antibiotiques (CMI et antibiogrammes) ainsi que la détermination complète des sérotypes pour l'ensemble des souches transmises en 2004.

Tableau 4 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2004 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémoculture		LCR		Resp.	Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
ORP Alpes-Côte Azur	9	4	8	2	23	46
ORP Alsace	14	9 (1)	7	1	26	57
ORP Aquitaine	5	9 (1)	16	6	5	41
ORP Arc Alpin	7	19 (1)	7	4	26	63
ORP Auvergne	6	3	3	3	6	21
ORP Bourgogne*	8	-	2 (4)	5	16	31
ORP Bretagne*	26	-	10	1	42	79
ORP Centre	12	8	10	3	33	66
ORP Champagne-Ardennes	8	8	6 (4)	7 (2)	20	49
ORP Franche-Comté*	-	-	1	1	-	2
ORP Ile de France-Est	21	38 (1)	16	1	49	125
ORP Languedoc-Roussillon	11	9	14	10	12	56
ORP Limousin	-	4	4	4	19	31
ORP Lorraine	8	10	12 (1)	6	28	64
ORP Midi-Pyrénées	12	9 (1)	17	2	27	67

ORP	Hémoculture		LCR		Resp.	Total
	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
ORP Nord-Pas de Calais	1	17	7 (1)	5	12	42
ORP Normandie	19	15	7 (1)	2	39	82
ORP Pays de La Loire	14	16 (1)	13	10 (1)	11	64
ORP Picardie	3	12	6	2	23	46
ORP Poitou-Charentes*	19	-	-	2	26	47
ORP Provence	6	13	16	2	13	50
ORP Rhône-Forez*	14	-	9	10	30	63
Autre (Méningites)	2	1	14	17	-	34
Total	220	209	209	115	486	1239 (21)

En 2004, 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 invasive de *S. pneumoniae* (isolée de **méningite** ou d'**hémoculture**) dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2004.

Laboratoires	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H.U. Nord, Marseille	Dr A. MICHEL	1
C.H.R. de Marseille	Dr PEREZ	2
C.H. d'Orthez	Dr Henri COURTADE	1
C.H. de Pau	Dr BOIN	2
C.H. de Lens	Dr SCHAFFNER	1
C.H.U. Hôtel-Dieu, Paris	Dr Sophie COIGNARD	7
Hôpital Européen G. Pompidou, Paris	Dr A. BUU HOI & Dr E. VARON	15
C.H.U. Robert Debré, Paris	Dr Catherine DOIT	4
L.A.B.M. Servet, Paray-Le-Monial	Dr L. MOUGIN-JOUBERT	1
G.H. Cochin-St Vincent de Paul, Paris	Dr Hélène POUPET	2
C.H.U. Necker-Enfants-Malades, Paris	Dr Agnès FERRONI	2
C.H.U. Trousseau, Paris	Dr MOISSENET & Dr VU THIEN	4
Fondation Hôpital St Joseph, Paris	Dr Fred GOLDSTEIN	1
C.H.U. Tenon, Paris	Dr Guillaume ARLET	1
C.H. François Quesnay, Mantes-La-Jolie	Dr RICHARDIN	1
C.H.I.C. de Meulan	Dr LENEVEU	1
C.H. Poissy – St Germain-en-Laye	Dr G. RAST	2
C.H. André Mignot, Le Chesnay	Dr B. PANGON	1
L.A.B.M. Bottier et Denis, Evry	Dr DENIS	1
C.H.U. Beaujon, Clichy	Dr Marie-Hélène NICOLAS	2
C.H.U. Ambroise Paré, Boulogne	Dr Béate HEYM	7
C.H.U. Antoine Bécclère, Clamart	Dr GUIBERT & Dr LEBRUN	5
C.H.U. Louis Mourier, Colombes	Dr HIDRI	1

Laboratoires	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H. de Neuilly	Dr Isabelle WORCEL	1
C.H.U. Raymond Poincaré, Garches	Pr J.L. GAILLARD	2
C.H. de St Cloud	Dr OGLOBINE	1
C.H. Victor Dupouy, Argenteuil	Dr Françoise LE TURDU	3
C.H. de Gonesse	Dr Martine BINGEN	1
Total	-	73

Surveillance de la distribution des sérotypes

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

En 2005, 1239 souches adressées au CNRP ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2004. 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 3)
- Après stratification
 - Par type de prélèvement : hémoculture, LCR, prélèvements respiratoires (Figure 4)
 - En fonction de l'âge : adultes (> 15 ans) (Figure 5), enfants (≤ 15 ans) (Figure 6).
- Globalement (Figure 3), les sérotypes 14, 19A, 6B, 19F, 23F, 9V et 3 représentent encore 56% des pneumocoques étudiés, mais le sérotype 14 n'est plus prédominant en 2004. La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge. Seules 6 souches étaient non typables (NT).

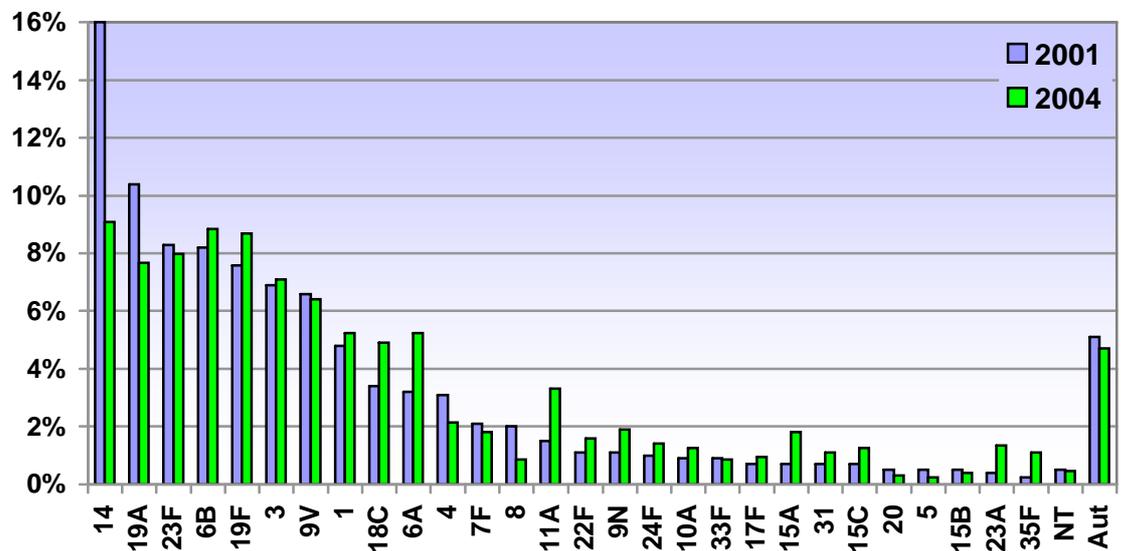


Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2001 (n=1968) et en 2004 (n=1239).

- Dans les méningites (Figure 4), le sérotype 14 est moins fréquent qu'en 2001 (6,8% vs 11%). A l'inverse, le sérotype 3 a progressé (5,9% vs. 8,6%) et représente avec le sérotype 6B (1^{er} sérotype isolé de méningite chez l'enfant, Figure 6), 23F (1^{er} sérotype isolé de méningite chez l'adulte, Figure 5) et 19F un des quatre sérotypes prédominants.
- Dans les hémocultures (Figure 4), trois sérotypes prédominent : 1, 14 et 19A (>10%). Le sérotype 14, est moins fréquent qu'en 2001 (15,4% vs 11,9%). Le sérotype 1 qui est essentiellement isolé d'hémocultures, est en nette progression (7,6% en 2001 vs 13,4% en 2004). Ces tendances sont observées chez l'enfant (Figure 6) mais pas chez l'adulte (Figure 5) chez qui le sérotype 14 reste le 1^{er} sérotype isolé d'hémoculture.
- Dans les prélèvements respiratoires (Figure 4), quatre sérotypes prédominent, représentant près de 40% des souches : 19F, 6B, 23 et 14. Il est intéressant de noter que certains sérotypes fréquemment isolés de prélèvements respiratoires sont plus rarement isolés d'hémocultures ou de LCR : 19F et 11A.

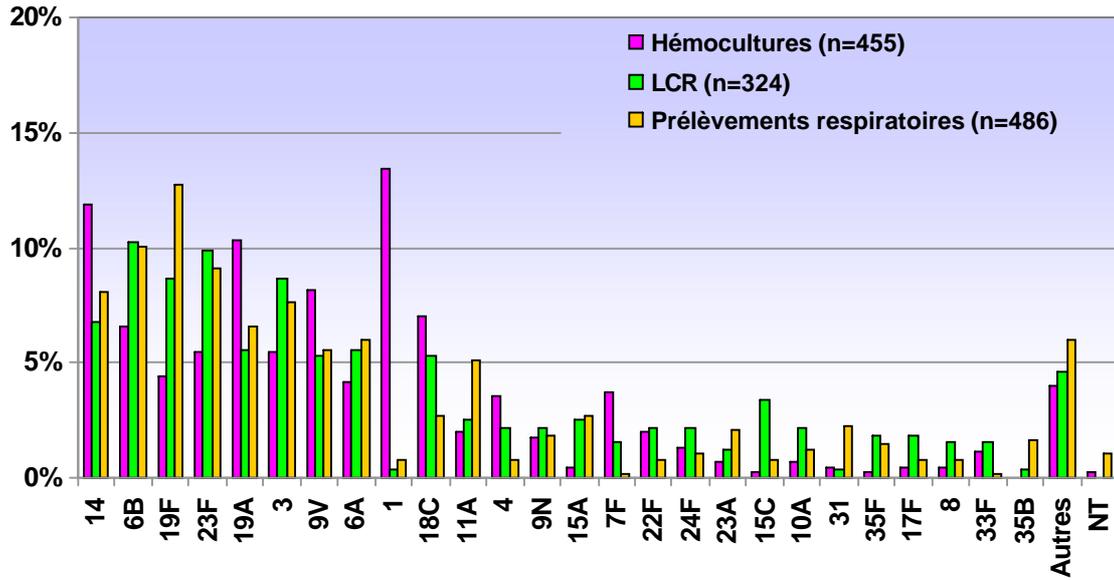


Figure 4 – Distribution des sérotypes des 1265 souches de *S pneumoniae* isolées d'hémocultures, LCR et de prélèvements respiratoires en 2004, *quelque soit l'âge*.

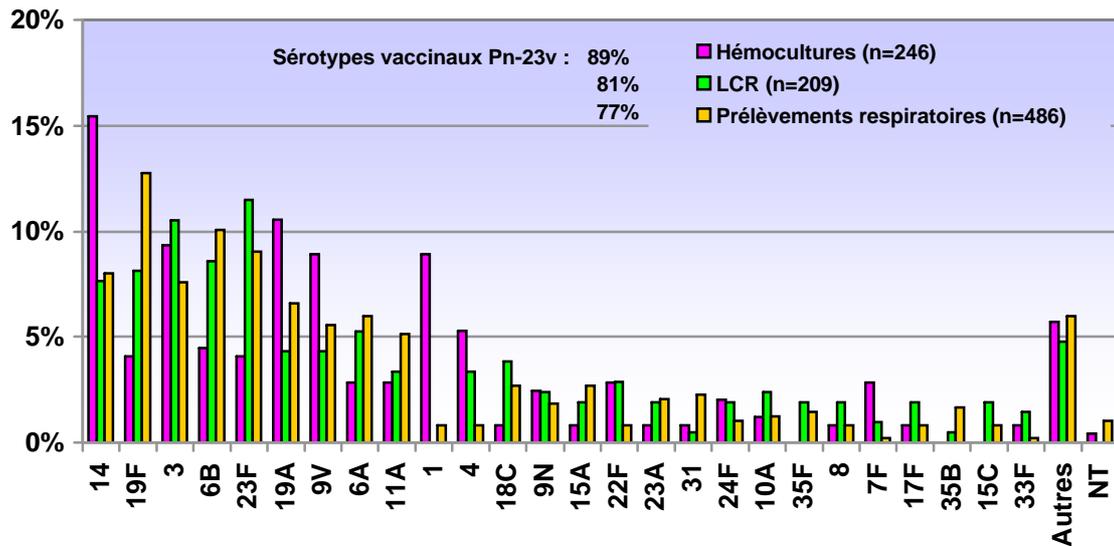


Figure 5 - Distribution des sérotypes de 941 souches de *S pneumoniae* isolées d'hémocultures, LCR et de prélèvements respiratoires *chez l'adulte (> 15 ans)*.

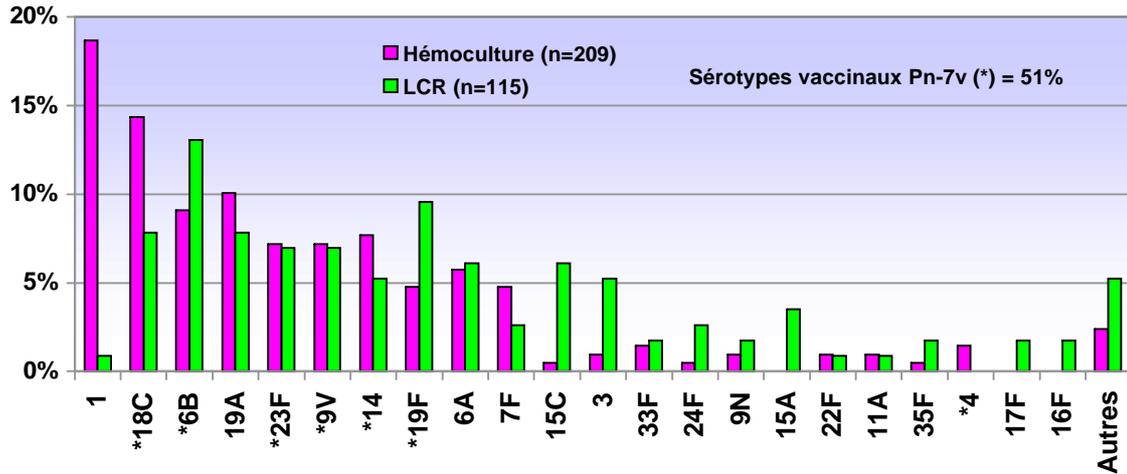


Figure 6 – Distribution des sérotypes de 324 souches « invasives » (hémocultures et LCR) chez l'enfant (≤ 15 ans).

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

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

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

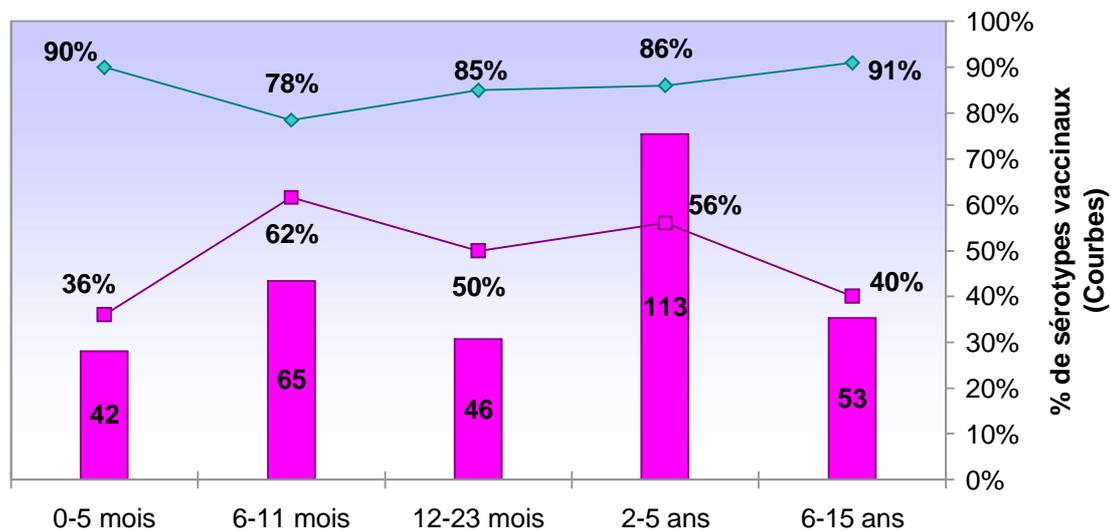


Figure 7 – Evolution du pourcentage de sérotypes contenus dans le vaccin conjugué heptavalent (PnC-7v) et dans le vaccin polysaccharidique 23 valent (Pn-23v) des souches « invasives » (hémocultures et LCR) chez l'enfant (n=319). Le nombre de souches étudiées dans chaque classe d'âge est indiqué par les histogrammes.

Pour tous les enfants sauf 5, l'âge était indiqué. Entre 0 et 23 mois, la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent passe de 36% à ~50% pour les souches « invasives » puis diminue avec l'âge jusqu'à 40% à 15 ans. Par rapport aux années précédentes, le nombre de sérotypes contenus dans le vaccin conjugué heptavalent tend à diminuer parmi les souches invasives.

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

Groupe d'âge	Couverture sérotypique						Total
	LCR			Hémoculture			
	n	PnC-7v	Pn-23v	n	PnC-7v	Pn-23v	
0-11 mois	61	44%	79%	46	61%	89%	107
12-23 mois	11	73%	91%	35	43%	83%	46
2-5 ans	28	57%	68%	85	55%	92%	113
6-15 ans	13	38%	77%	40	40%	95%	53
Total	113	50%	77%	206	51%	90%	319

La couverture sérotypique du vaccin 23-valent est élevée : elle est supérieure à 90% à partir de 2 ans pour les souches isolées d'hémocultures, et supérieure à 70% pour les souches de LCR (Tableau 6). Chez l'adulte, la couverture sérotypique du vaccin 23-valent est 81% pour les souches isolées de LCR, et de 89% pour les souches d'hémocultures, alors qu'elle est respectivement de 46% et 43% pour le vaccin conjugué heptavalent.

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. 41% en 2004, avec une diminution significative des sérotypes 14, 23F et 6B. A l'inverse, on observe une augmentation significative du sérotype 3 (Figure 8).

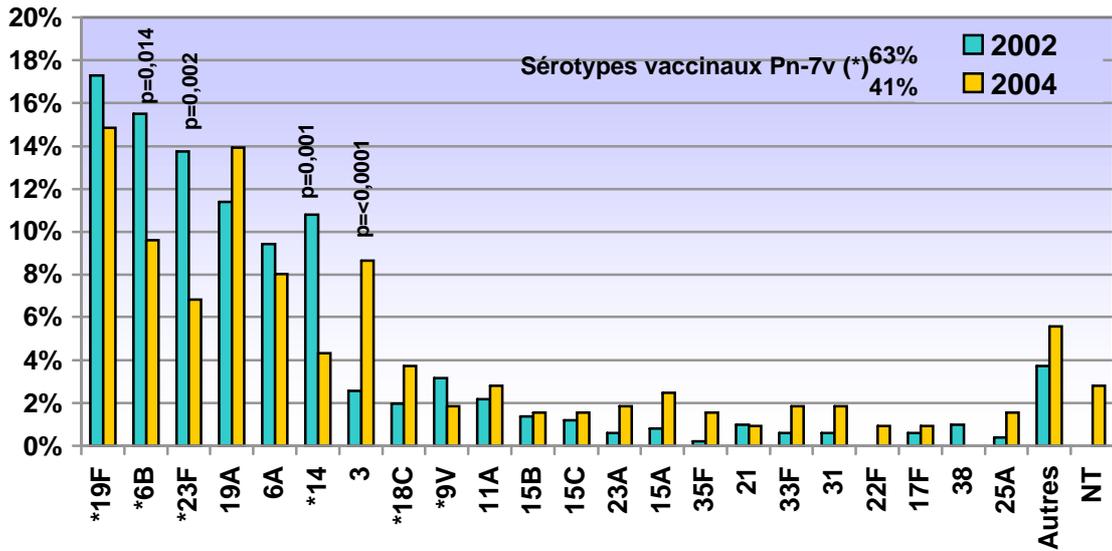


Figure 8 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du **rhino-pharynx** au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002 (n=509) et en 2004 (n=323), quelque soit leur statut vaccinal.

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 a pris 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 7).

Résistance globale aux antibiotiques

En 2004, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance pour les souches isolées :

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

Remarque

La comparaison avec les années précédentes ne peut être faite de façon globale car l'échantillon étudié en 2004 comporte :

- chez l'adulte des souches non invasives isolées de prélèvements respiratoires, qui sont habituellement plus résistantes
- chez l'enfant, exclusivement des souches invasives (pas de souche isolée d'OMA, habituellement plus résistantes).

Pour l'analyse des tendances se reporter aux chapitres spécifiques Méningites à *S. pneumoniae* et Bactériémies à *S. pneumoniae*.

Tableau 7 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2004.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1265	57,4	34,1	8,5
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1265	75,8	22	2,2
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1265	95,2	4,8	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	1252	99,4	-	0,6
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1161	99,4	-	0,6
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	1265	50,8	1,8	47,4
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1265	56,8	10,5	32,7
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1265	100	-	-
Télithromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1222	99,4	0,3	0,3
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	1265	75,7	7,7	16,6
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	1265	99,8	0,1	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	1265	91,1	0,7	8,2
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	1265	71,1	6,0	22,9
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	1265	99,8	-	0,2
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1265	69,4	0,2	30,4
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	1265	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	1265	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2005

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats globaux

En 2004, 42,6% 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 8,5%. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 µg/ml) représentent respectivement 24,2% et 4,8% ; les souches résistantes (CMI ≥ 2 µg/ml) sont très peu fréquentes : 2,2% pour l'amoxicilline et aucune pour le céfotaxime. La CMI modale des trois molécules est à 0,016 µg/ml pour la population sensible. Pour les souches de sensibilité diminuée, la CMI modale de la pénicilline et de l'amoxicilline est à 1 µg/ml, et la CMI modale du céfotaxime est à 0,5 µg/ml (Figure 9).

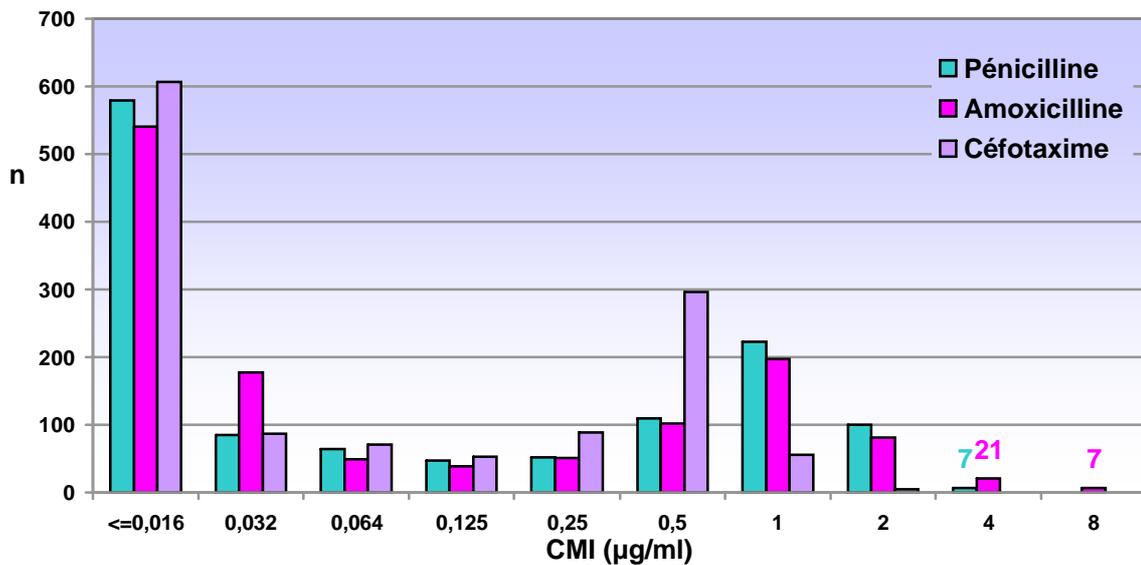


Figure 9 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2004 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1265). Les CMI les plus élevées atteignent 8 µg/ml pour l'amoxicilline. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 8.

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

n	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
1	>15	9V	Hémoculture	Ile de France	2	4	0,5	Co
2	>15	9V	Respiratoire	Midi-Pyrénées	2	4	0,5	Co
3	>15	6B	Respiratoire	Bretagne	2	4	0,5	E, Te, Co
4	>15	9V	Respiratoire	Normandie	2	4	0,5	Co
5	>15	6B	Respiratoire	Arc Alpin	2	4	1	E, Te, K, Co, Chl
6	>15	6B	Respiratoire	Bretagne	2	4	0,5	E, K, Co
7	>15	6B	Hémoculture	Bretagne	2	4	1	E, K, Co
8	>15	9V	Respiratoire	Ile de France	2	4	0,5	Co
9	>15	9V	Respiratoire.	Nord-Pas-De-Calais	2	4	0,5	Co
10	2	14	Hémoculture	Nord-Pas-De-Calais	2	4	1	E, Te, K, Co
11	>15	23F	Respiratoire	Champagne-Ardenne	2	8	1	E, Te, K, Chl, Co

n	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
12	>15	14	Hémoculture	Bretagne	2	8	2	E, Te, Co
13	>15	23F	Hémoculture	Poitou-Charentes	2	8	2	E, K
14	>15	19F	Hémoculture	Alsace	2	8	0,5	E, K
15	>15	6B	Respiratoire	Centre	4	4	0,5	E, Te, Co, ChI
16	>15	6B	Respiratoire	Normandie	4	4	0,5	E, Te, Co
17	0,92	14	Hémoculture	Picardie	4	4	1	E, Te, Co
18	(15	9V	L.C.R.	Normandie	4	4	0,5	Co
19	>15	14	Respiratoire	Limousin	4	8	2	E, Te, K, Co
20	0,75	9V	Hémoculture	Ile de France	4	8	1	Co
21	>15	14	Hémoculture	Ile de France	4	8	1	E, Te, K, Co

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

En 2004, les souches pour lesquelles la CMI d'amoxicilline dépasse la CMI de pénicilline représentent 15,3% des souches (n=194) (bulles rouges au-dessus de la droite dans la Figure 10). Ce phénomène, qui s'observe quelque soit la sensibilité aux bêta-lactamines, après être passé de 6,6% en 2001 à 12,5% en 2003, n'a pas augmenté sensiblement en 2004. Il touche aussi souvent les adultes que les enfants, mais concerne surtout les souches isolées d'hémoculture ou d'infections respiratoires.

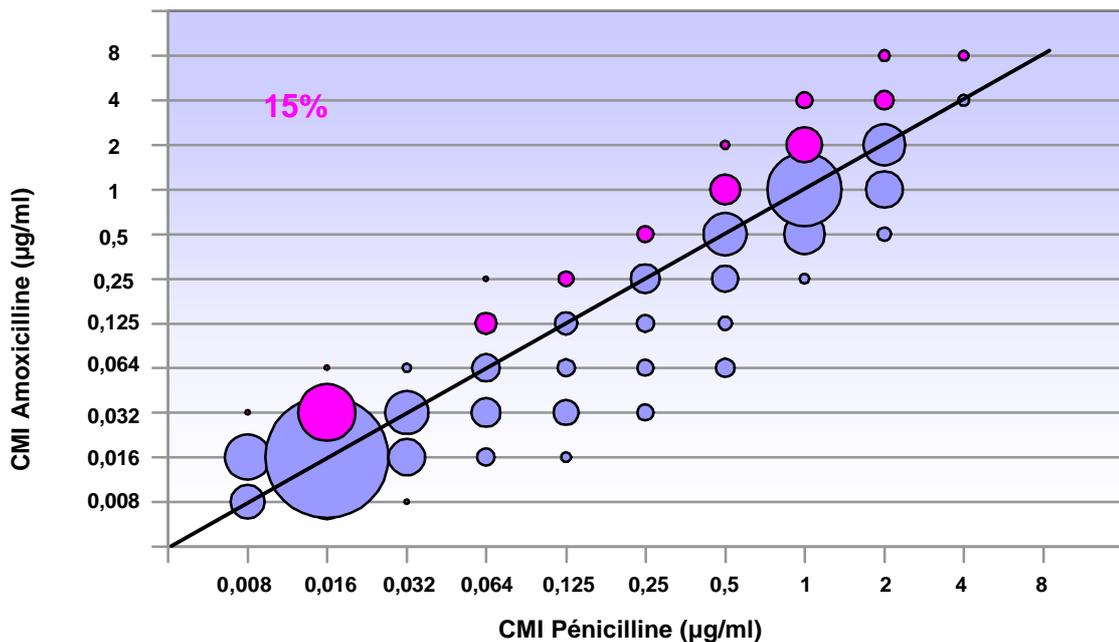


Figure 10 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1265 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2004.

Les rares souches plus résistantes aux céphalosporines injectables de 3^{ème} génération qu'aux aminopénicillines n'ont pas progressé en 2004 (n=36, 2,8%) par rapport à 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 sur la Figure 11. L'existence de telles souches souligne la nécessité de déterminer systématiquement la CMI d'une céphalosporine injectable de 3^{ème} génération si elle est indiquée. Les caractéristiques de 8 de ces souches isolées de LCR figurent dans le Tableau 9.

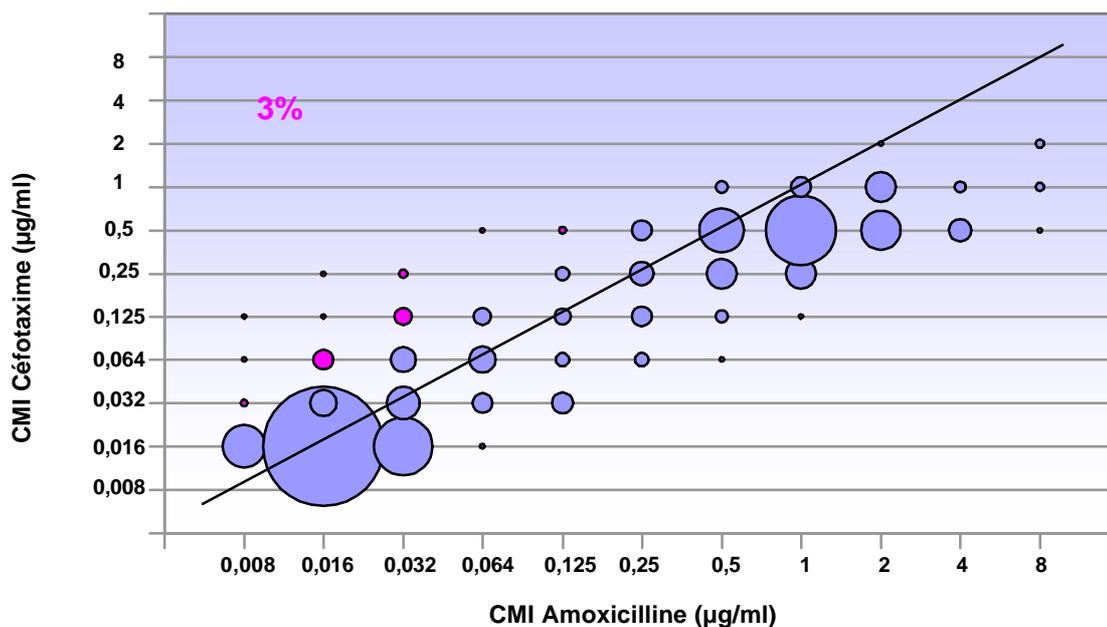


Figure 11 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime de 1265 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2004.

Tableau 9 - Description de souches plus résistantes au céfotaxime qu'aux pénicillines isolées de méningites (n=8)

n	Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (µg/ml)			Résistance(s) Associée(s)*
					Péni*	AMX*	CTX*	
1	65	19F	LCR	Alsace	0,032	0,016	0,064	Co
2	81	22F	LCR	Aquitaine	0,032	0,016	0,064	-
3	0,67	17F	LCR	Languedoc	0,064	0,016	0,064	Te
4	0,58	15A	LCR	Rhône-Alpes	0,125	0,016	0,064	E, Te, K
5	31	15A	LCR	Languedoc	0,125	0,016	0,064	E, Te
6	35	23F	LCR	Picardie	0,032	0,032	0,125	Co
7	33	11A	LCR	Champagne-Ardenne	0,032	0,032	0,25	Co
8	0,33	10A	LCR	Picardie	0,032	0,032	0,25	E

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

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

B. Chez l'enfant (≤ 15 ans)

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) atteint 37,7% pour la pénicilline, 16,0% pour l'amoxicilline, et 4,3% pour le céfotaxime en 2004 (Tableau 10).

Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2004.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	$\leq 0,06$ mg/L	> 1 mg/L	324	62,4	32,1	5,6
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	324	84	14,8	1,2
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	324	95,7	4,3	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	224	100	-	-
Moxifloxacine	$\leq 0,5$ mg/L	-	224	100	-	-
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	324	53,1	2,8	44,1
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	324	63,5	12,4	24,1
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	324	100	-	-
Télichromycine	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	324	100	-	-
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	324	75,6	5,3	19,1
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	324	100	-	-
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	324	94,4	0,6	5
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	324	72,5	4,3	23,2
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	324	99,3	-	0,7
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	324	67,9	0,3	31,8
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	324	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	324	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2005

C. Chez l'adulte

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) est de 44,2% pour la pénicilline, 27,3% pour l'amoxicilline, et 5% pour le céfotaxime (Tableau 11).

Tableau 11 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2004.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	$\leq 0,06$ mg/L	> 1 mg/L	941	55,8	34,8	9,4
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	941	73	24,4	2,6
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	941	95	5	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	937	99,3	-	0,7
Moxifloxacine	$\leq 0,5$ mg/L	-	937	99,3	-	0,7
Erythromycine	≥ 22 mm	< 17 mm	941	49,9	1,5	48,6
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	941	54,5	9,9	35,6
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	941	100	-	-
Télichromycine	≥ 21 mm	< 17 mm	898	99,4	0,3	0,3-

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Cotrimoxazole	≥ 16 mm	< 10 mm	941	75,7	8,6	15,7
Rifampicine	≥ 19 mm	< 14 mm	941	99,8	0,1	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	< 19 mm	941	90	0,8	9,2
Tétracycline	≥ 19 mm	< 17 mm	941	70,6	6,6	22,8
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	941	99,9	-	0,1
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	941	69,9	0,2	29,9
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	941	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	941	100	-	-

* Selon le CA-SFM 2005

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2004, le taux de résistance des pneumocoques aux macrolides est de 49,2% (Tableau 7). Chez l'enfant, en absence de souches isolées d'OMA, ce pourcentage atteint 47%. Chez l'adulte il est de 50%, en légère augmentation par rapport à 2003, compte-tenu de la présence de souches non invasives respiratoires dans l'échantillon étudié.

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 6% des souches étudiées en 2004.

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, 89,2% sont résistantes aux macrolides (chez l'enfant 90%, chez l'adulte 89%).

La résistance à la pristinaamycine reste rare : aucune souche en 2004.

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1222 souches, dont 49% étaient résistantes à l'érythromycine. Parmi les 6 souches de sensibilité diminuée à la télithromycine, 3 étaient intermédiaires et 3 étaient résistantes à la télithromycine. Toutes ces souches, qui ont été isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte, sont résistantes aux macrolides avec un phénotype MLS_B.

Autres marqueurs de résistance

La Figure 12 (Enfant) et la Figure 13 (Adulte) permettent de comparer la fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol. C'est la résistance à l'érythromycine (globalement de 47% chez l'enfant, et 50% chez l'adulte), ce sont la résistance à la kanamycine (~30%), au cotrimoxazole et aux tétracyclines (~20%) qui sont les plus fréquentes. La résistance au chloramphénicol est plus faible, inférieure à 10%. Cette situation est liée à la présence d'éléments mobiles porteurs de gènes de résistance présents chez *S. pneumoniae*, les transposons *tn1545* ou *tn916*. Alors que le chloramphénicol est un marqueur indépendant, les 4 autres marqueurs sont liés car les gènes de résistance à ces antibiotiques peuvent se trouver sur un même transposon et ainsi être co-sélectionnés et transmis ensemble (cf. chapitre Résistances associées et multi-résistance ci-dessous).

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

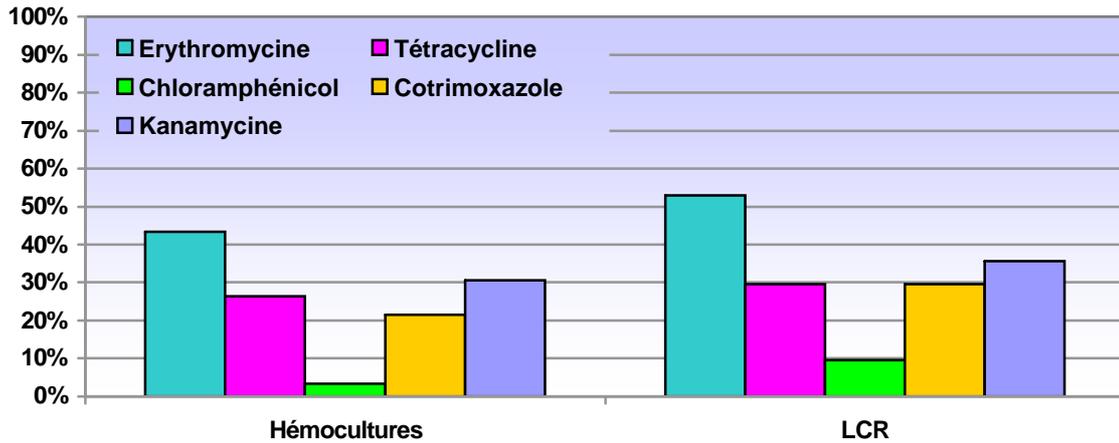


Figure 12 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement.

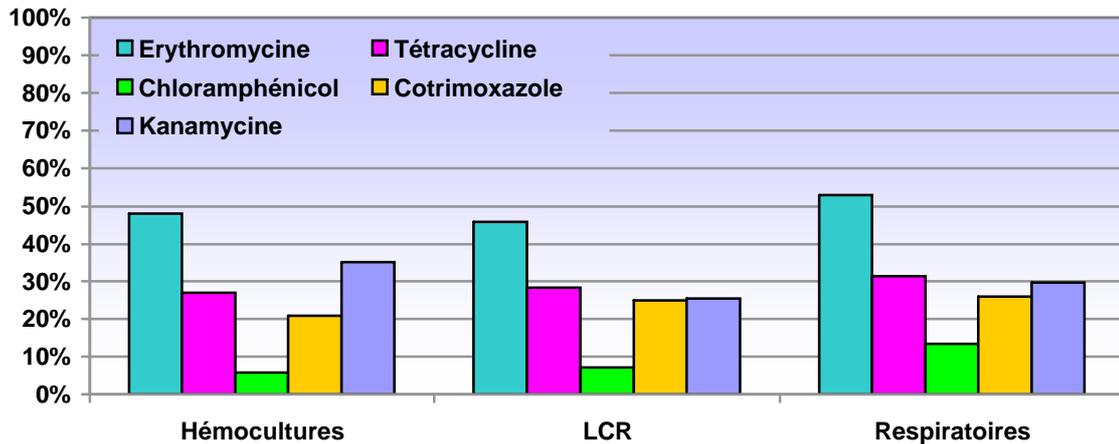


Figure 13 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement.

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 12. Sur les 1265 souches pour lesquelles l'ensemble des 6 marqueurs a été étudié, 538 (42,5% vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant **un ou deux marqueurs de résistance** ne représentent que 18% (n=231) de l'ensemble (vs. 16% en 2003) et 32% des souches non sauvages (vs. 27% en 2003). La résistance isolée associée le plus souvent à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines est la résistance à l'érythromycine (phénotype PE, n=27), l'autre phénotype fréquent associant à la résistance à l'érythromycine la résistance à la kanamycine (n=43).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 39% (n=496) de l'ensemble des souches étudiées et 68% des souches non sauvages (vs. 73% en 2003). Près de 78% des souches multi-résistantes sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides (vs. 95% en 2003).

Tableau 12 – Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1265 souches étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype ^o	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
1	Co	11	20	31	18C, 6A
	P	7	29	36	14, 23F, 35B, 15C
	E	6	24	30	19F, 14
2	PCo	5	15	20	9V
	EK	14	29	43	11A, 6B
	ET	5	20	25	19F, 6B
	PE	9	18	27	14, 19F
	Divers	5	14	19	-
Total <3 marqueurs de résistance		62	169	231	
3	PEK	18	47	65	19A, 14, 19F
	PET	11	58	69	19F, 19A, 15A
	PECo	5	17	22	19F, 14
	EKT	4	14	18	6B, 19F
	Divers	7	10	17	-
4	PETK	20	55	75	19A, 14
	PECoK	4	28	32	14
	PETCo	6	14	20	9V, 14
	Divers	7	14	21	-
5	PETKCo	22	49	71	9V, 14
	PEKCoCh	9	22	31	6B, 23F
	PETCoCh	0	15	15	23F, 6B
	Divers	1	5	6	-
6	PETKCoCh	5	29	34	23F, 6B
Total multirésistance		119	377	496	

^oP, pénicilline ; E, érythromycine ; K, kanamycine ; Co, cotrimoxazole ; T, tétracycline ; K, kanamycine ; Ch, chloramphénicol

*Le sérotype prédominant est indiqué en gras.

Résistance aux fluoroquinolones

L'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques ayant une indication dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) montre que la fréquence des souches résistantes reste faible en 2004, inférieure à 1% (Tableau 7). Cependant parmi les souches classées sensibles (CMI de lévofloxacine $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, CMI de moxifloxacine $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$) il existe des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Il s'agit soit d'un efflux actif, soit d'une mutation dans la topoisomérase IV, une des deux cibles des fluoroquinolones. Ces mécanismes ne confèrent pas un phénotype de résistance à la lévofloxacine ni à la moxifloxacine, mais ils représentent une étape préalable à la sélection, en cours de traitement, de mutants de plus haut niveau de résistance. Ces mutants sont alors résistants à la lévofloxacine et la moxifloxacine, la résistance devenant effective quand il existe une mutation dans la seconde cible, la gyrase. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de pouvoir détecter correctement de telles souches à risque.

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

Tableau 13 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2004.

Phénotype	Prélèvements			Total n=1252	Niveau de résistance
	Hémocultures n=451	Respiratoires n=485	Méningites n=316		
ParC/E	-	6 (1,25%)	1 (0,3%)	7 (0,55%)	Bas ou inapparent
Efflux	4 (0,9%)°	5 (1%)	1 (0,3%)	10 (0,8%)	Bas ou inapparent
GyrA	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)	Bas ou inapparent
ParC/E + GyrA	1 (0,2%)	6 (1,25%)	0 (-)	7 (0,55%)	Haut
Total	5 (1,1%)	17 (3,5%)	2 (0,6%)	24 (1,9%)	-

°1 souche isolée chez un enfant

Sur les 1252 souches étudiées, 24 (1,9%) ont un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (Tableau 14). La plupart de ces souches ont été isolées d'infections respiratoires chez l'adulte. Une seule souche a été isolée chez un enfant de 3 ans : il s'agit d'une souche de phénotype « efflux », de bas niveau de résistance. Sur ces 24 souches, 17 sont classées sensibles à la lévofloxacine (CMI de 1 à 2 µg/ml) et à la moxifloxacine (CMI de 0,125 à 0,25 µg/ml). Si pour la majorité des souches il existe au moins une résistance associée, avec pour 63% (15/24) d'entre elles une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines **et** une résistance aux macrolides, il faut souligner que 9 souches (38%) qui sont toutes de bas niveau de résistance aux fluoroquinolones, n'ont aucune autre résistance associée (Tableau 14).

Tableau 14 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2004.

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	3	19F	Hémoculture	Alsace	16	32	4	0,5	2	0,25	PEK
Efflux	>15	4	Hémoculture	Ile de France	16	64	8	0,5	2	0,25	-
Efflux	>15	24F	Hémoculture	Auvergne	8	32	2	0,25	1	0,25	PET
Efflux	>15	3	Hémoculture	Bourgogne	8	32	4	0,5	1	0,25	-
Efflux	63	11A	LCR	Languedoc	16	32	4	0,5	1	0,25	-
Efflux	>15	31	Respiratoire	Bretagne	8	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	>15	24F	Respiratoire	Arc Alpin	8	32	2	0,25	1	0,25	PETKCo
Efflux	>15	3	Respiratoire	Arc Alpin	16	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	>15	21	Respiratoire	Alsace	8	32	4	0,25	1	0,25	-
Efflux	>15	19F	Respiratoire	Normandie	8	32	2	0,25	1	0,125	PET
ParC/E [§]	22	22F	LCR	Centre	64	64	4	0,5	2	0,25	-
ParC/E	>15	14	Respiratoire	Provence	32	32	4	0,5	1	0,25	PETKCo
ParC/E	>15	14	Respiratoire	Ile de France	32	64	4	0,5	2	0,25	PEK
ParC/E	>15	4	Respiratoire	Normandie	32	64	4	0,5	2	0,25	-
ParC/E	>15	23F	Respiratoire	Aquitaine	32	32	8	0,5	2	0,25	PEKCoCh
ParC/E	>15	19F	Respiratoire	Midi-Pyrénées	32	32	4	0,5	2	0,25	PET
ParC/E	>15	19F	Respiratoire	Languedoc	32	32	4	0,5	2	0,25	PETKCo
ParC/E+GyrA	>15	31	Hémoculture	Pays de Loire	64	64	16	8	8	2	Ch
ParC/E+GyrA	>15	23F	Respiratoire	Pays de Loire	=128	=128	32	8	8	2	PETCoCh
ParC/E+GyrA	>15	19F	Respiratoire	Ile de France	=128	=128	64	8	16	4	PECo

ParC/E+GyrA	>15	23F	Respiratoire	Nord	64	64	16	8	8	2	PECoCh
ParC/E+GyrA	>15	14	Respiratoire	Nord	64	128	64	8	16	4	PECo
ParC/E+GyrA	>15	6A	Respiratoire	Normandie	64	128	64	4	16	2	PEKCo
ParC/E+GyrA	>15	9V	Respiratoire	Bretagne	32	64	32	8	16	4	PETCo

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

°LCR, liquide céphalo-rachidien, Respiratoire, prélèvement respiratoire.

§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 14).

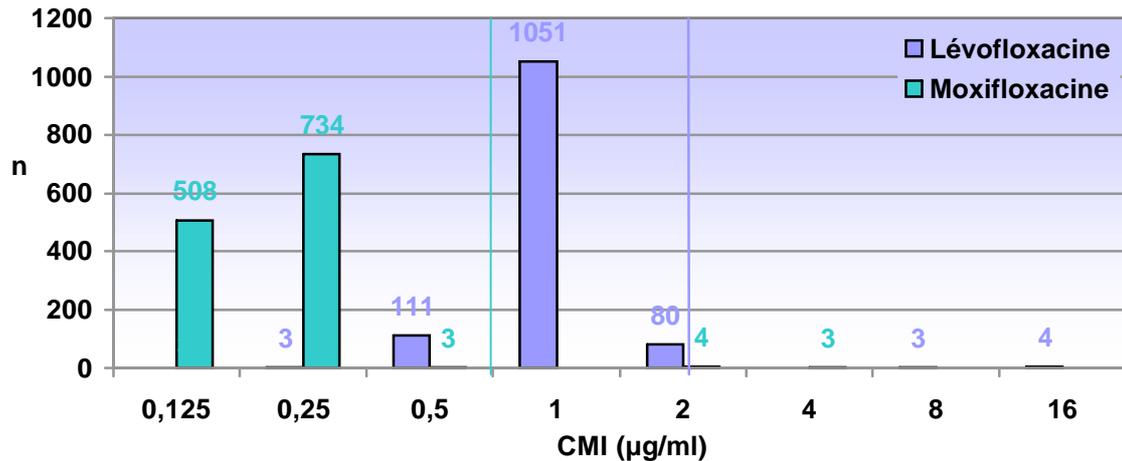


Figure 14 – Sensibilité à la **lévofloxacine** et à la **moxifloxacine** de 1252 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2004.

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

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

Le CNRP, qui est associé à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) participe, pour ce qui est des pneumocoques, à la méthodologie de la surveillance de la résistance, à la démarche qualité, et à l'analyse des résultats obtenus par l'ONERBA. Après analyse, une sélection des résultats de l'année 2004 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 2004 est indiquée en Figure 15. Les sérotypes 14, 6B, 19F, 23F, 19A et 9V sont le plus souvent de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et seule une petite proportion des souches de ces sérotypes a conservé sa sensibilité naturelle. Ces sérotypes retrouvés aussi bien en portage qu'au cours d'infections, étaient les sérotypes prédominants chez l'enfant, surtout avant 2 ans. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ont un sérotype 14, 6B, ou 9V. Comme les souches de sérotype 9V avaient la particularité d'être presque toujours de résistance intermédiaire à la pénicilline (CMI modale de 1 µg/ml), l'émergence de souches de sérotype 9V de haut niveau de résistance à la pénicilline pourrait s'expliquer par des échanges capsulaires avec des souches de sérotype 14 (switch capsulaire 14 → 9V ; Jefferies *et al.* J Clin Microbiol, 2005 ; 42:5681-8).

A l'inverse, d'autres sérotypes sont constamment sensibles à la pénicilline : 3, 1, 4, 7F et 8. Cependant, la CMI de pénicilline atteint 0,25 µg/ml pour 1 souche de sérotype 4. Ces sérotypes sont responsables d'infections mais ne sont pratiquement jamais retrouvés en colonisation.

Les sérotypes rarement isolés sont aussi 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 15). Ces particularités sont retrouvées aussi bien chez l'adulte (Figure 16) que chez l'enfant (Figure 17).

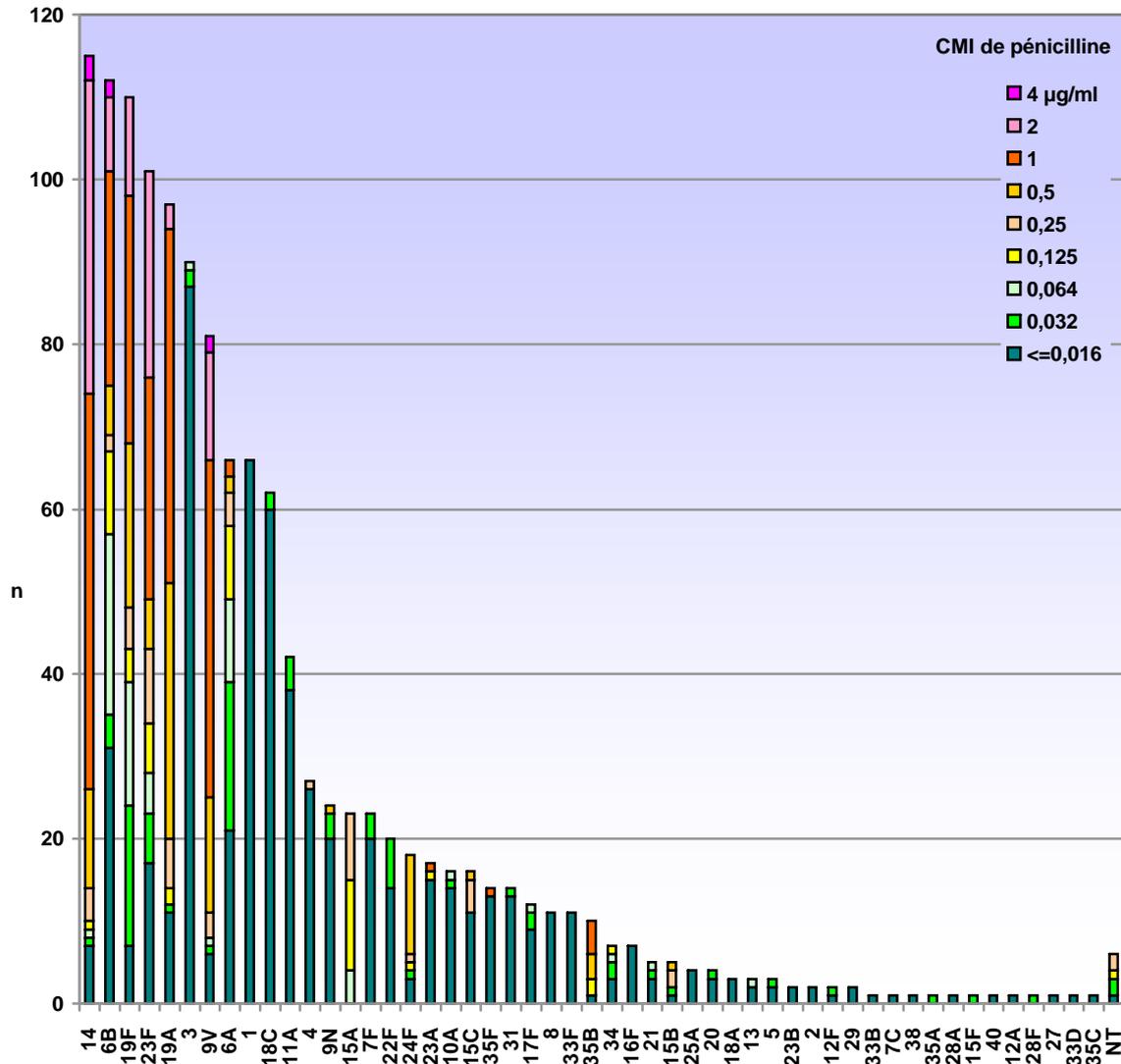


Figure 15 - Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1265) isolés en 2004.

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

En France actuellement, toutes les souches de sérotype 33F sont sensibles à la pénicilline (CMI ≤ 0,016 µg/ml). Par contre il convient de surveiller tout particulièrement les souches de sérotype non vaccinal 15A/B/C, 24F ou 35B dont la fréquence semble en progression. En effet, celles-ci pourraient représenter des sérotypes de remplacement avec un « avantage » sur les autres souches de sérotypes non vaccinaux, celui de posséder des gènes de résistance aux bêta-lactamines. L'étude du profil génétique de certaines de ces

souches au moyen du MLST permettra de mettre en évidence d'éventuels échanges capsulaires qui pourraient expliquer la résistance aux antibiotiques parmi ces sérotypes réputés être de « mauvais » colonisateurs.

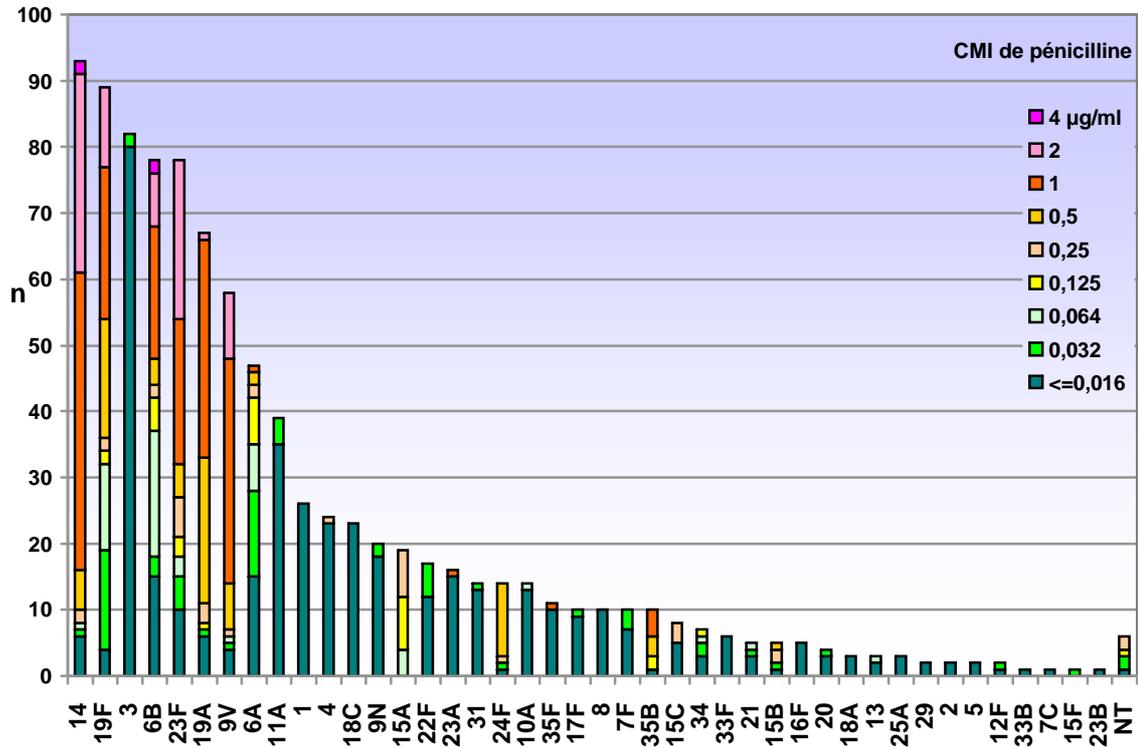


Figure 16 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=941) isolés chez l'adulte (> 15 ans).

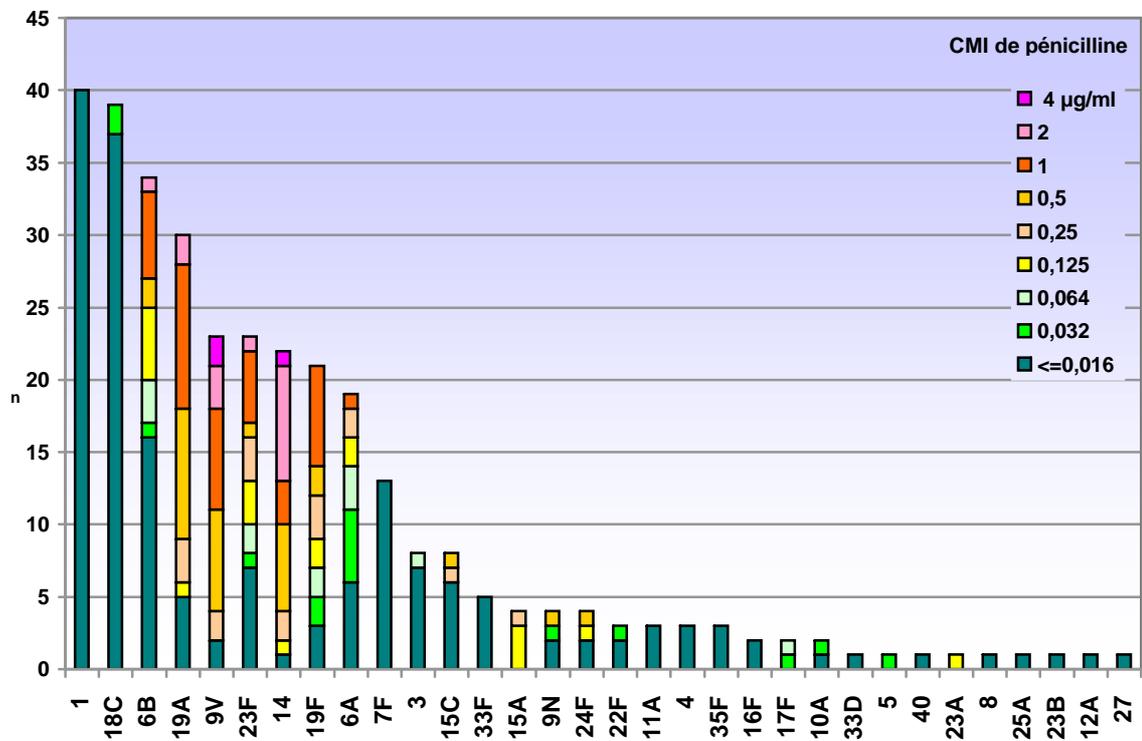


Figure 17 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=324) isolés chez l'enfant (≤ 15 ans).

Surveillance des infections à *S. pneumoniae*

Pour l'année 2004, notre effort s'est poursuivi comme en 2001, 2002 et 2003 pour estimer au mieux l'incidence des méningites et des infections pneumococciques sévères, encore appelées « invasives », par le recensement des cas d'isolement de souches de prélèvements d'interprétation univoque (liquides céphalo-rachidiens, hémocultures). Le nombre de ces cas enregistrés au CNRP, nous a permis d'estimer sur la base des données sanitaires existant (InVS, SAE, Insee...) le nombre de cas de méningites et leur taux d'incidence.

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

Méningites à *S. pneumoniae*

En 2004, 346 cas de méningites ont été signalés au CNRP dont 297 par les ORP, et 330 souches de *S. pneumoniae*, dont 283 transmises par les ORP, ont été étudiées. Avec une couverture du réseau des ORP évaluée à 60%, et une population métropolitaine de 60 521 142 hbts (Insee, données pour l'année 2004), le taux d'incidence des méningites tous âges confondus peut être estimé à 0,82 cas/100 000 habitants. En ce qui concerne les méningites de l'enfant, 123 cas de méningites ont été signalés au CNRP dont 94 par les ORP, et 118 souches de *S. pneumoniae*, dont 91 transmises par les ORP, ont été étudiées. L'exhaustivité du réseau ORP-CNRP étant de 58% pour les méningites pédiatriques (Perrocheau *et al.* BEH 02-03- 2006) et la population métropolitaine des moins de 15 ans étant de 11 189 079, le taux d'incidence des méningites de l'enfant peut être estimé à 1,40 cas /100 000.

Compte-tenu de la **sensibilité du réseau ORP-CNRP pour le recueil des méningites de l'enfant (58%)** et de la **couverture du réseau des ORP (60%)**, l'incidence des méningites à pneumocoque tous âges confondus peut être estimée à **0,81 cas pour 100 000 habitants** en 2004, et pour les enfants (≤ 15 ans), à **1,40 cas pour 100 000**.

Répartition géographique

La répartition géographique des cas de méningites à *S. pneumoniae* en 2004 est indiquée ci-dessous. En moyenne 16 cas de méningites ont été observés dans la plupart des régions en 2004 (médiane = 13), les extrêmes allant de 2 en Poitou-Charentes et Franche-Comté à 58 en Ile-de-France.

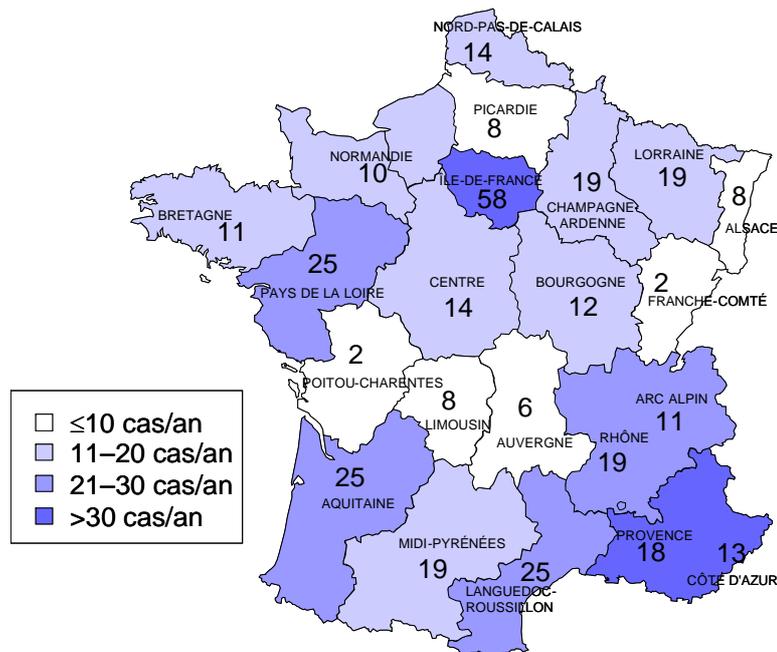


Figure 18 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2004 (n=346).

Par rapport à 2003, moins de cas ont été signalés dans le Nord-Ouest (Nord-Pas de Calais, Picardie, Ile de France, Normandie, Pays de Loire, Bretagne) et dans le Sud-Est (Alsace, Franche-Comté et Rhône-Alpes). Dans les autres régions, le nombre de cas a augmenté à l'exception de la Lorraine.

Par rapport à 2003, le nombre de cas de méningite (n=49) signalés par les correspondants ne participant pas au réseau des ORP est stable (Tableau 5, Figure 19). Dans 339 cas, la souche avait été isolée dans le LCR et dans 6 cas à partir d'hémoculture, et dans 1 cas dans un pus d'OMA.

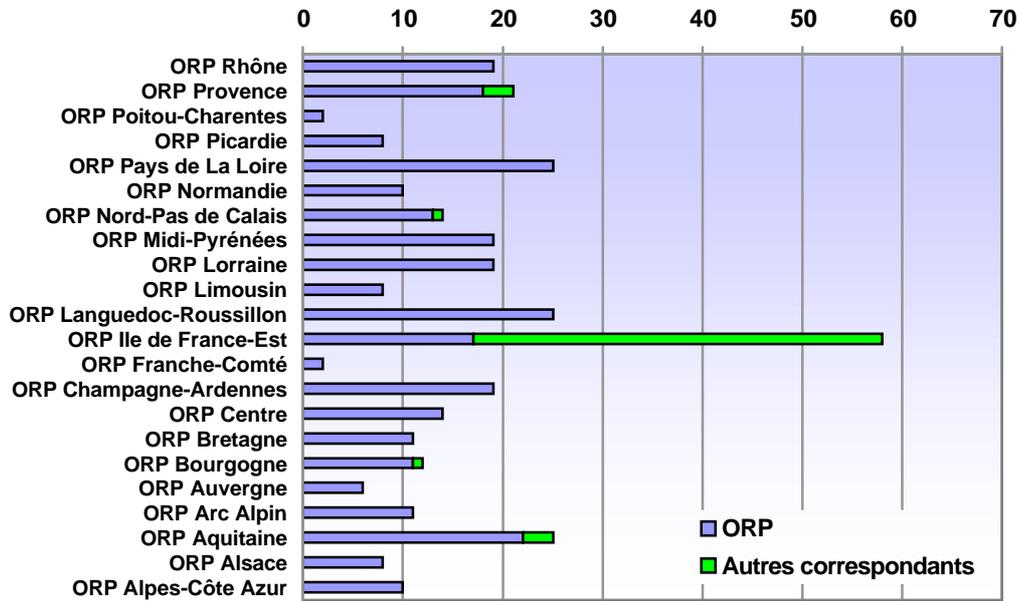


Figure 19 – Origine du signalement des 346 cas de méningite à *S. pneumoniae* au CNRP en 2004.

Distribution temporelle

La Figure 20 permet d'apprécier la répartition sur l'année de 341 cas de méningites à pneumocoque dont la date de diagnostic était renseignée. C'est durant les mois de janvier, février, mars, avril et décembre que sont enregistrés le plus de cas.

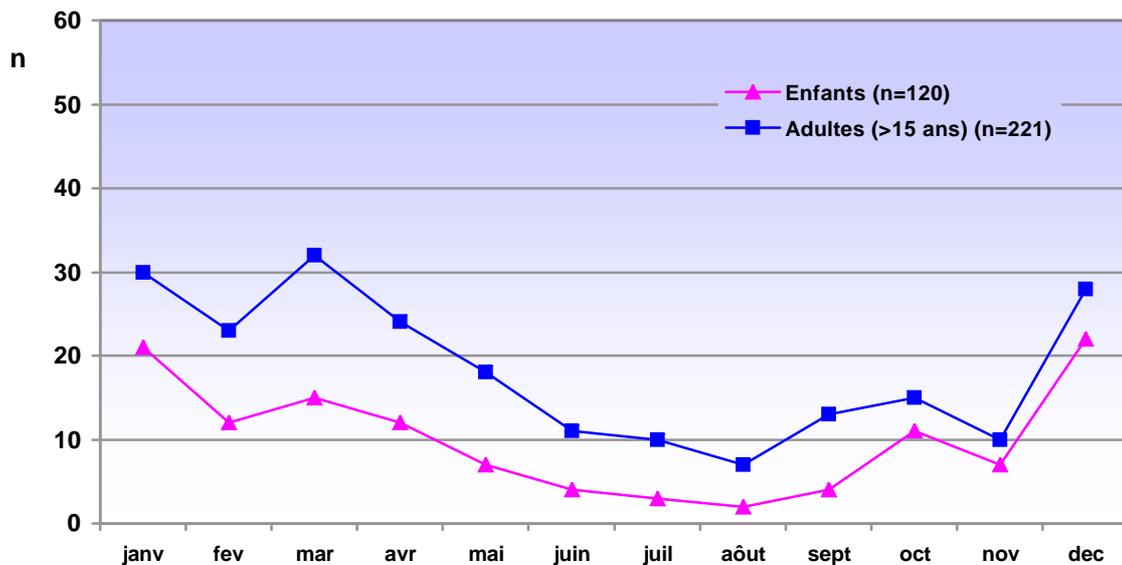


Figure 20 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France en 2004.

Répartition par classe d'âge

Les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes enfants de moins de 12 mois (pic à 5-6 mois), ainsi que les adultes après 30 ans (Figure 21, Figure 22).

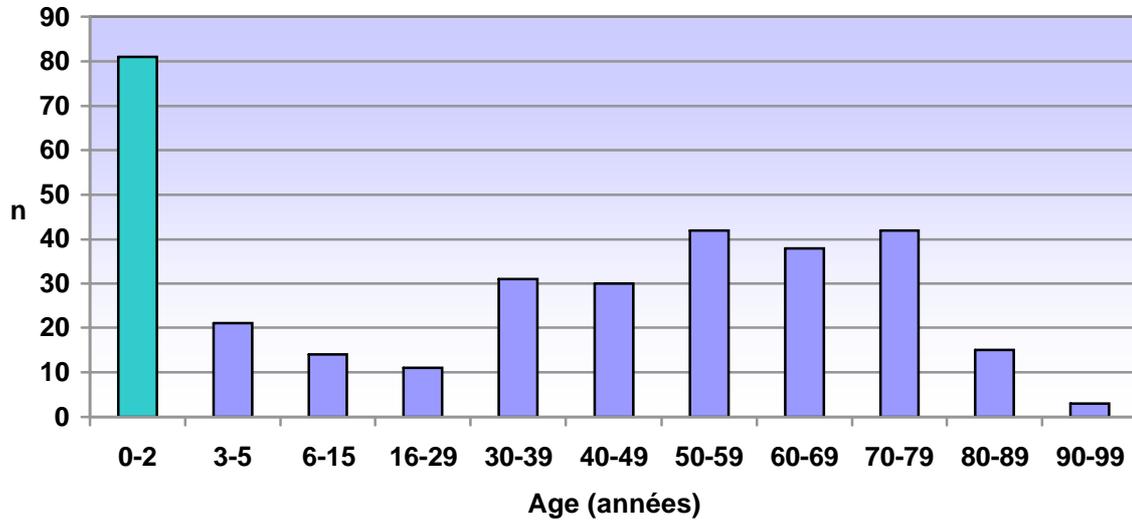


Figure 21 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=333) en fonction de l'âge.

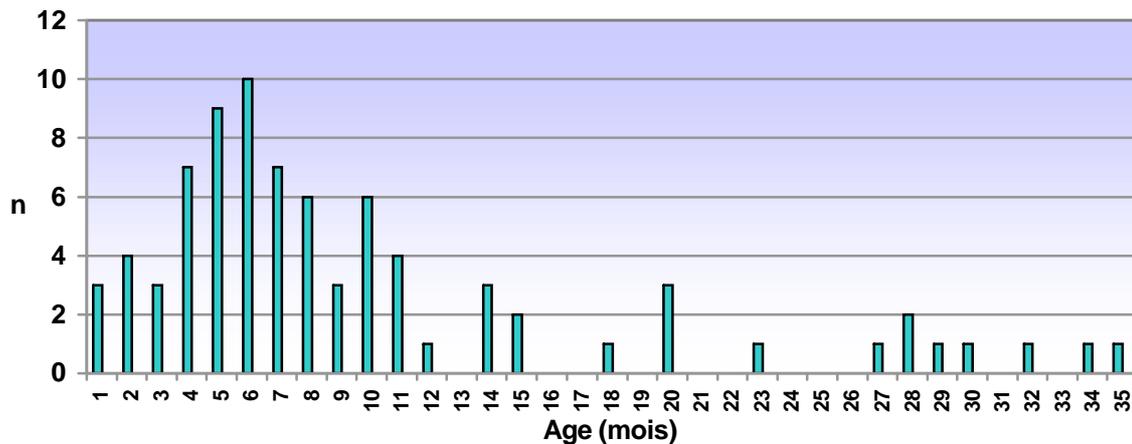


Figure 22 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 3 ans (n=81).

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 330 souches cultivables de *S. pneumoniae* isolées de méningites en 2004. Les sérotypes de ces souches sont présentés dans la Figure 23. Quatre sérotypes prédominent, chacun représentant près de 10% des souches de méningites : 6B, 23F, 3 et 19F. Viennent ensuite les sérotypes 14, 19A, 6A, 18C, et 9V (près de 6%) parmi lesquels le 19A et le 6A ne sont pas des sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®.

La couverture sérotypique du vaccin 23-valent atteint 81% chez l'adulte (Figure 24), sans modification significative de distribution des sérotypes entre 2001 et 2004. Chez l'enfant, entre 2001 et 2004, il y a une diminution nette du sérotype 14 ($p=0,043$) et une tendance à la diminution du 23F ($p=NS$) (Figure 26). Il n'y a pas de tendance significative pour le sérotype 18C. Chez l'enfant de 0 à 23 mois, la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent a diminué de façon significative entre 2001 ($n=58/87$, 67%) et 2004 ($n=35/73$, 48%) ($p=0,006$). La couverture sérotypique du vaccin 23-valent atteint 72% chez l'enfant de plus de 2 ans (Figure 27).

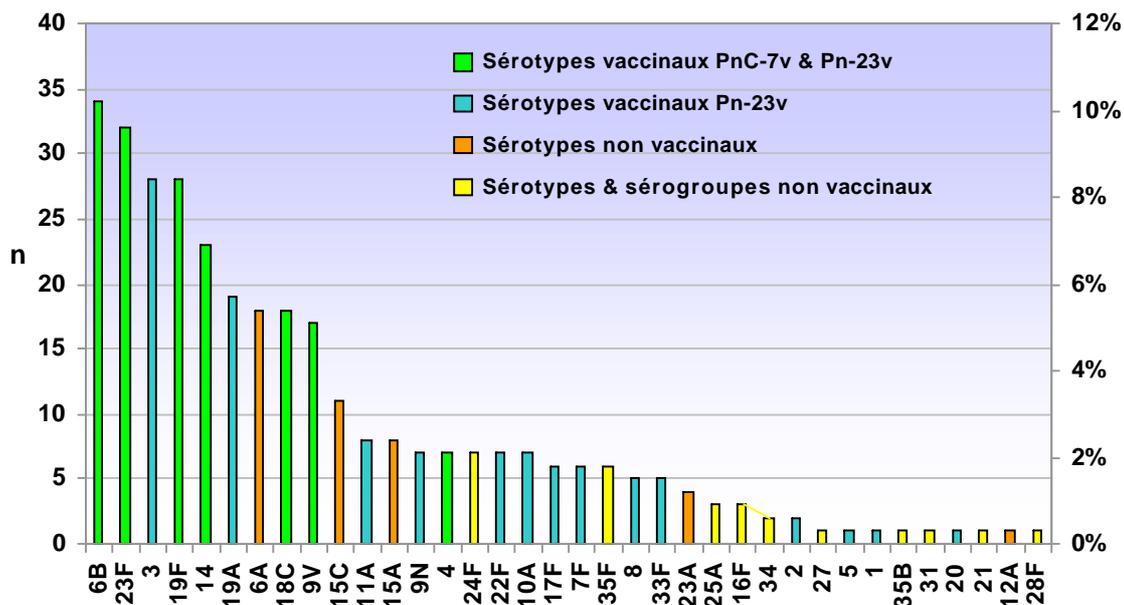


Figure 23 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites en 2004 (n=330)

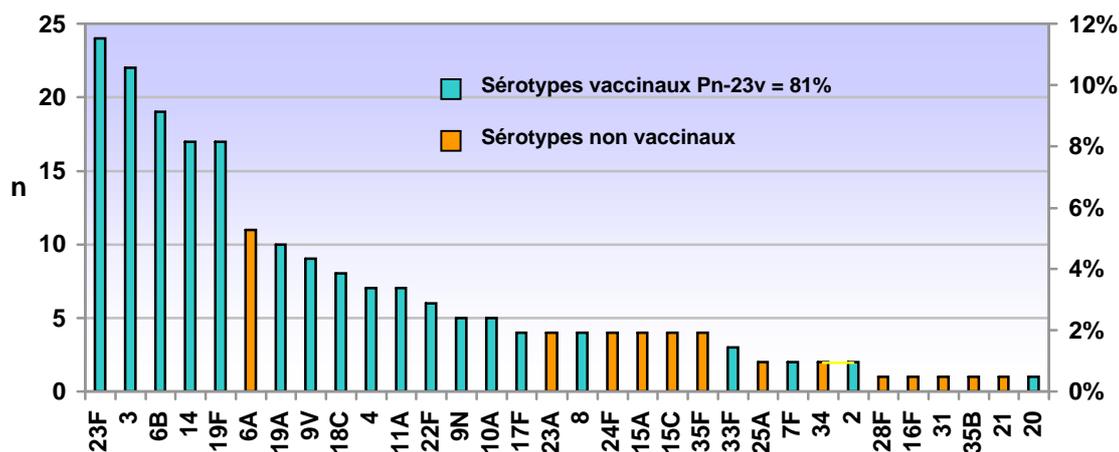


Figure 24 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (n=212)

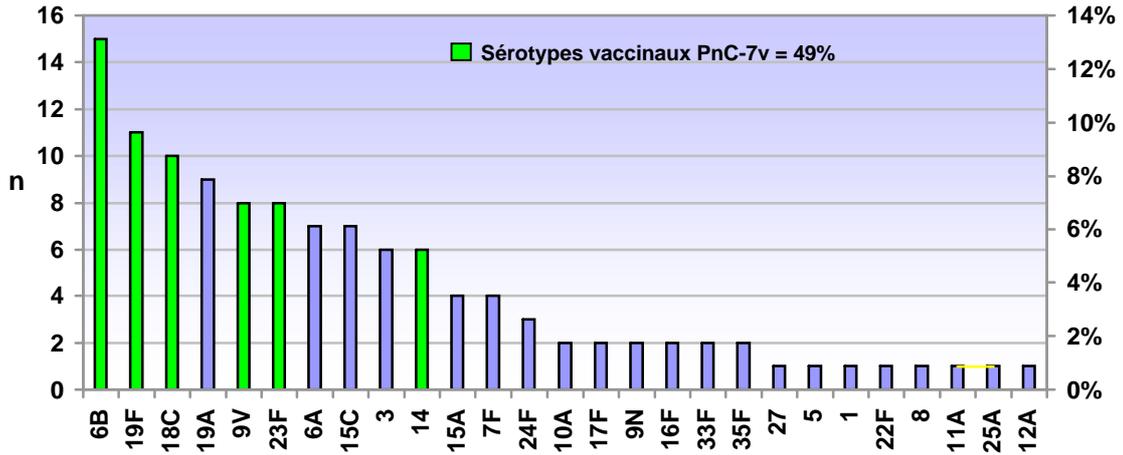


Figure 25 - Fréquence des sérotypes isolés de méningites chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=118)

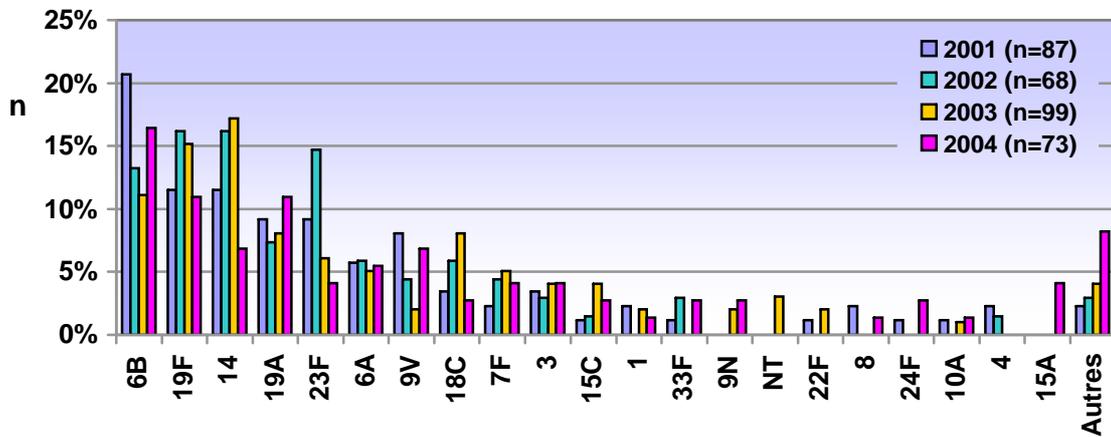


Figure 26 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001 et 2004 (n=327)

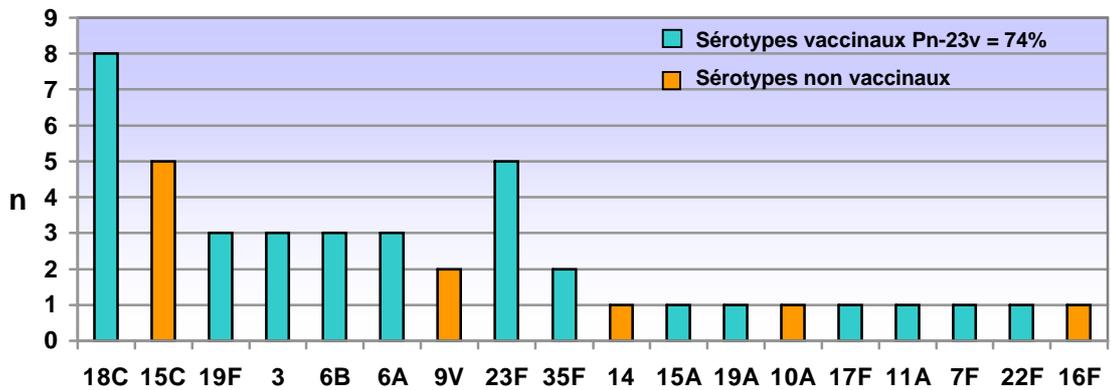


Figure 27 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant âgé de 2 à 15 ans (n=43).

Activité comparée des bêta-lactamines

La

Figure 28 montre la distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines.

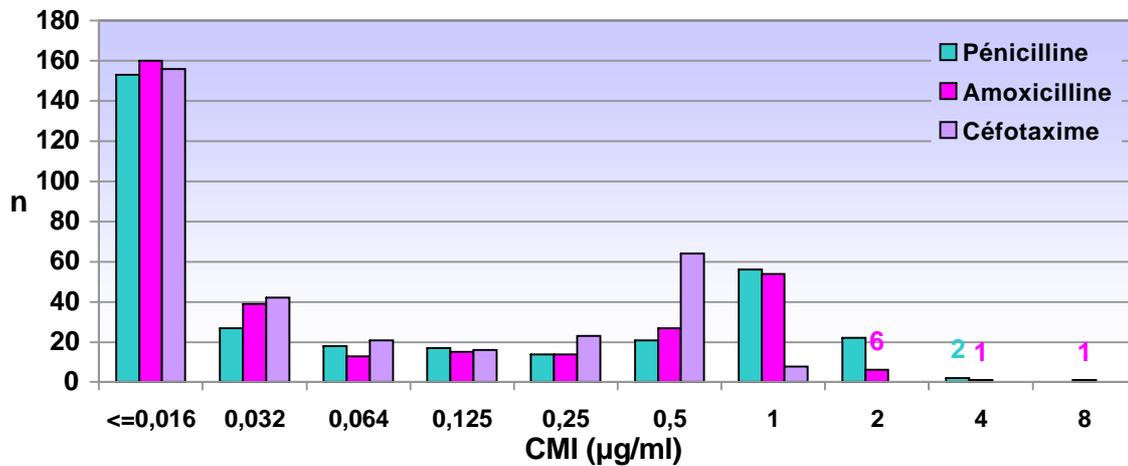


Figure 28 – Distribution des souches isolées de méningites (n=330) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Le nombre de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a diminué de façon significative par rapport à 2001 (Tableau 15). En ce qui concerne le céfotaxime, molécule recommandée en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, 2% des souches sont I ou R, et donc à risque d'échec thérapeutique, vs 18% pour l'amoxicilline.

Les souches plus résistantes à l'amoxicilline qu'à la pénicilline représentent 10% des souches de méningite (Figure 29), alors que celles qui sont plus résistantes au céfotaxime qu'à l'amoxicilline représentent 4% des souches de méningites. Aucune souche n'a une CMI de céfotaxime supérieure à 1 µg/ml (Figure 30).

Tableau 15 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* responsables de méningites entre 2001 et 2004.

n (%)	2001 n=341			2002 n=327			2003 n=410			2004 n=330			p*
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	
Pénicilline	172 (50)	136 (40)	33 (10)	179 (55)	123 (38)	25 (8)	235 (57)	155 (38)	20 (5)	198 (60)	108 (33)	24 (7)	0,007
Amoxicilline	242 (71)	91 (27)	8 (2)	251 (77)	86 (21)	3 (1)	321 (78)	86 (21)	3 (1)	268 (81)	60 (18)	2 (1)	0,017
Céfotaxime	292 (86)	48 (14)	1 (0)	291 (89)	36 (11)	1 (0)	373 (91)	36 (9)	1 (0)	322 (98)	8 (2)	0 (0)	<0,0001

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

Pour les enfants, la tendance à la diminution de résistance est significative depuis 2001 pour la pénicilline (p=0,0006), pour l'amoxicilline (p=0,003), et pour le céfotaxime (p<0,0001). Pour les adultes, la tendance à la diminution de résistance est significative pour le céfotaxime (p=0,0009).

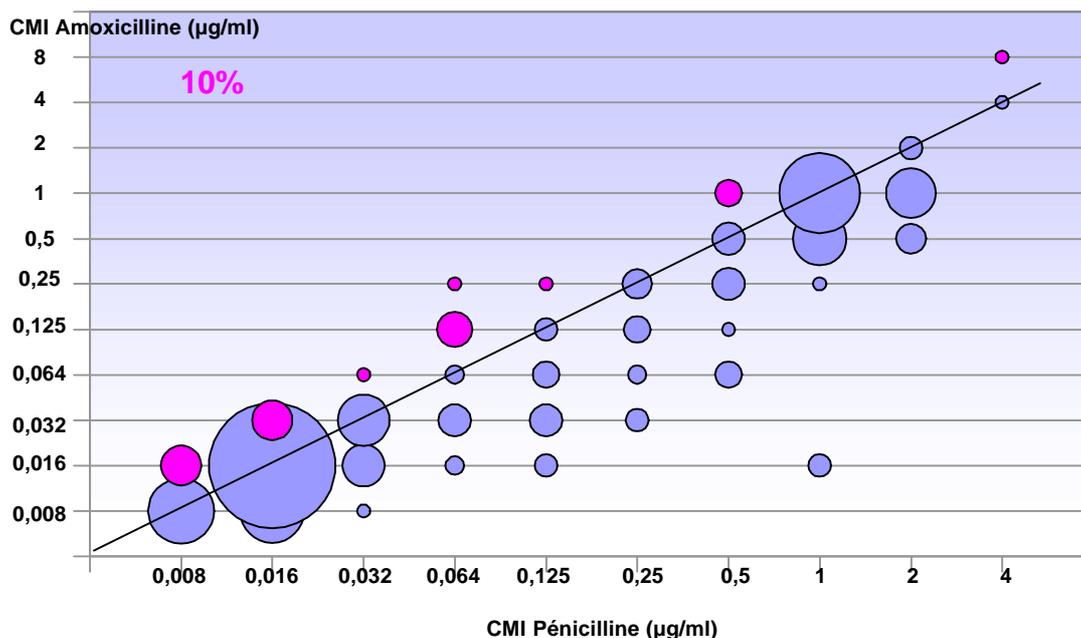


Figure 29 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline** et à l'**amoxicilline** des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=330). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

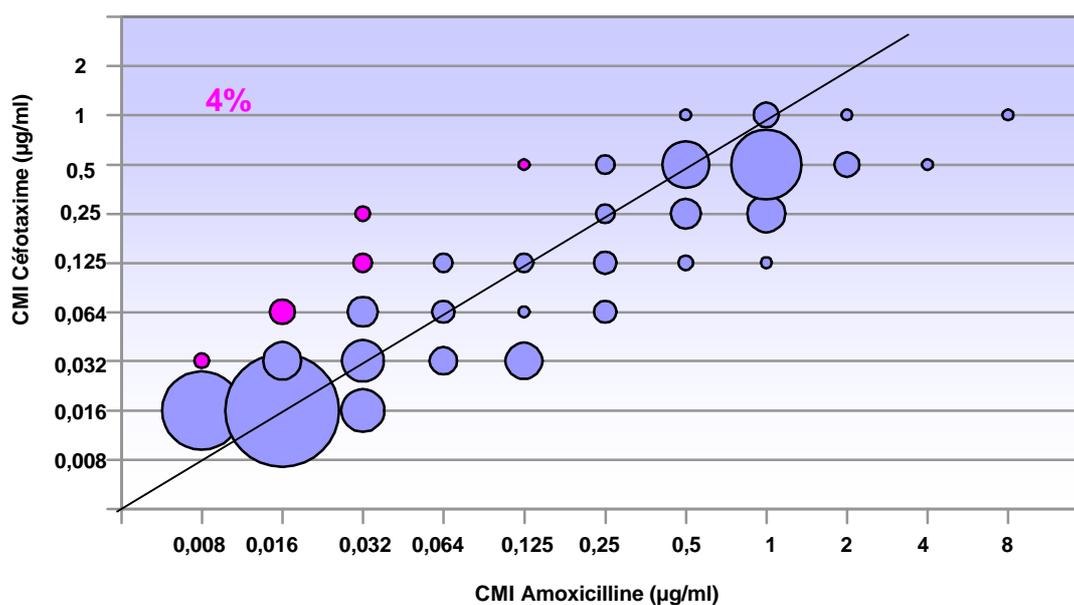


Figure 30 - Comparaison de la sensibilité à l'**amoxicilline** et au **céfotaxime** des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=396). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline

Activité des fluoroquinolones

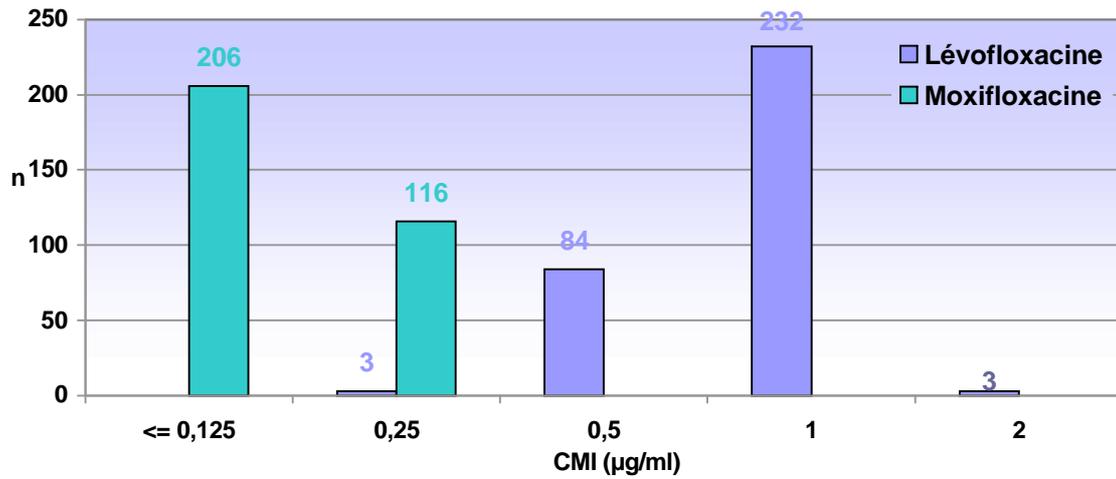


Figure 31 – Sensibilité aux **fluoroquinolones** des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=322)

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 32 à la Figure 34 pour l'enfant, et de la Figure 35 à la Figure 37 pour l'adulte.

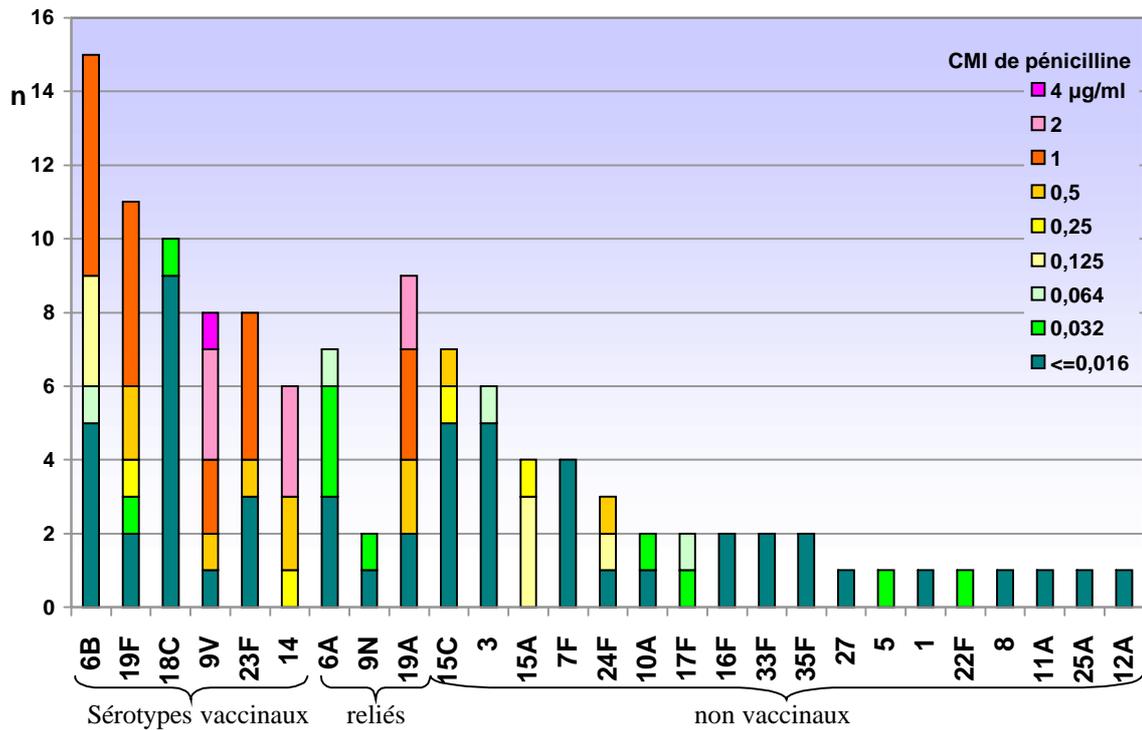


Figure 32 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de méningite **chez l'enfant** (≤ 15 ans) (n=118).

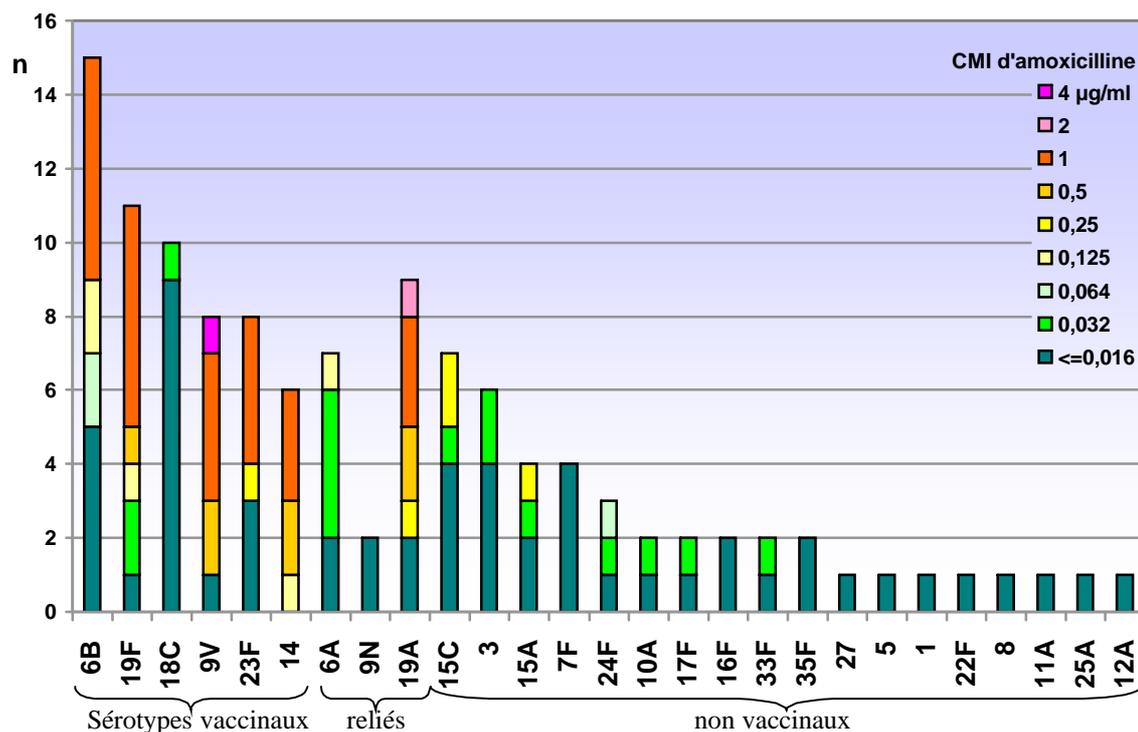


Figure 33 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=118).

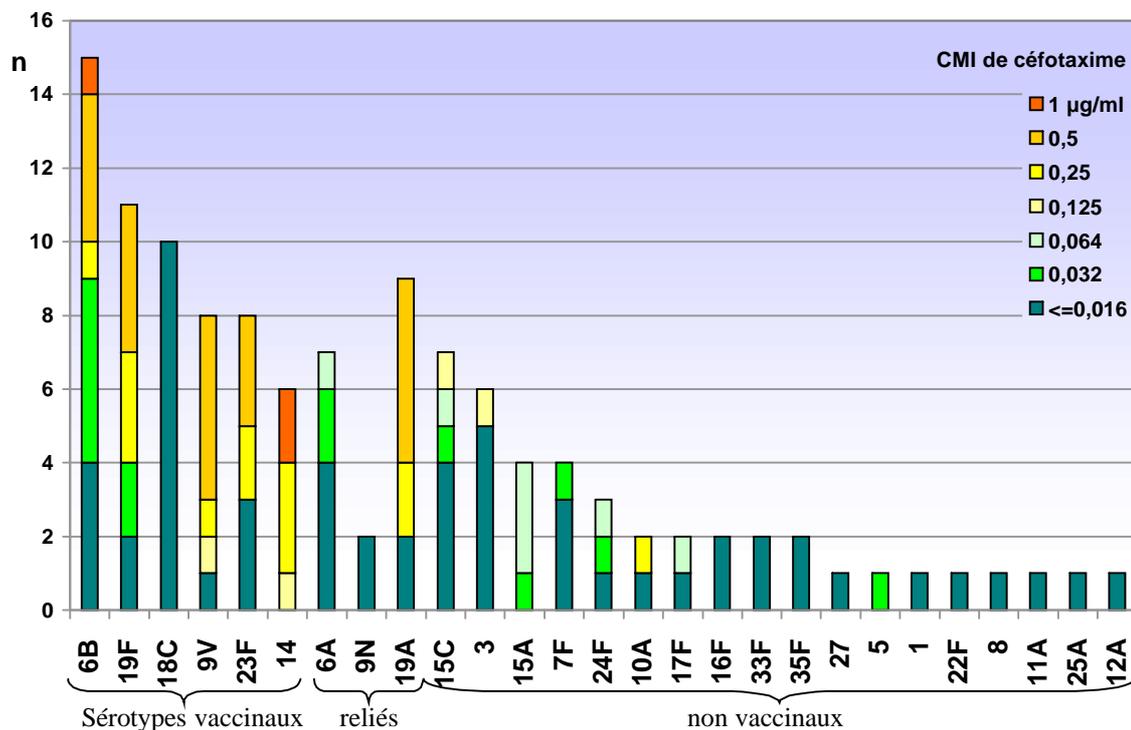


Figure 34 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=118).

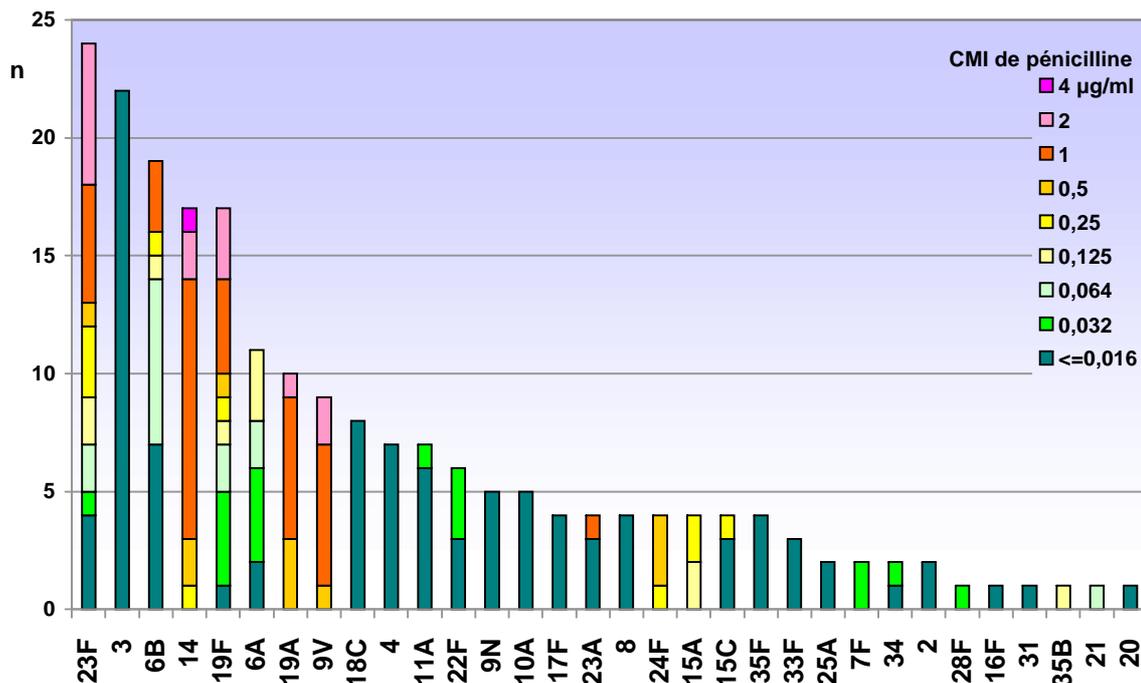


Figure 35 - Sensibilité à la *pénicilline* des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=212).

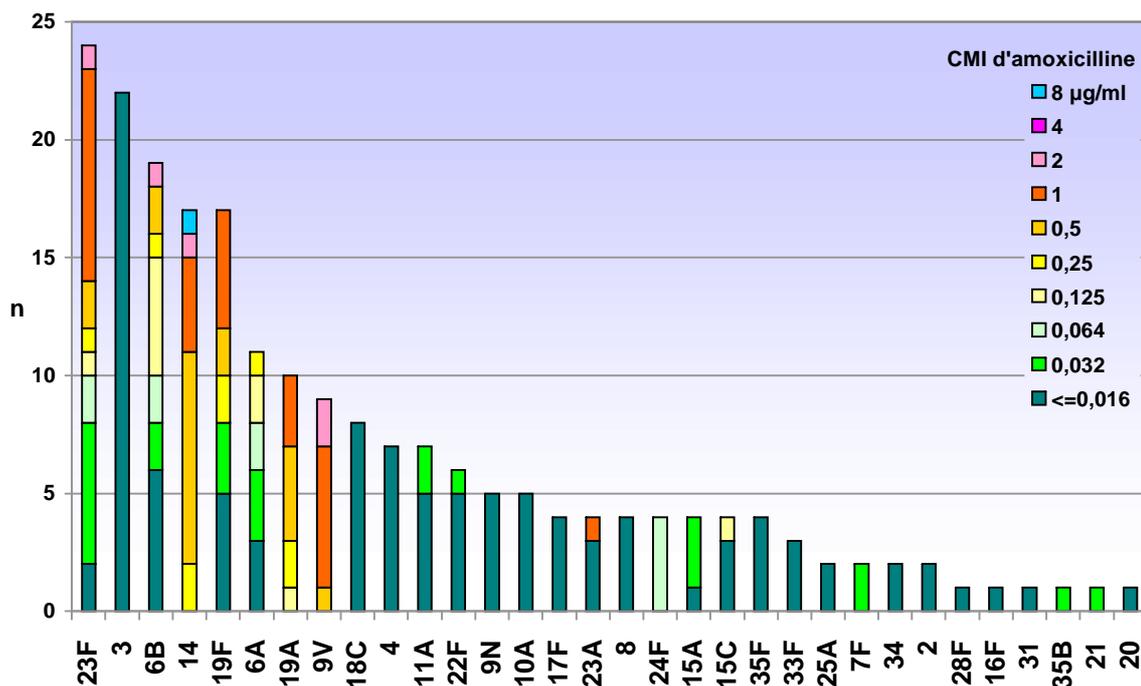


Figure 36 - Sensibilité à l'*amoxicilline* des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=212).

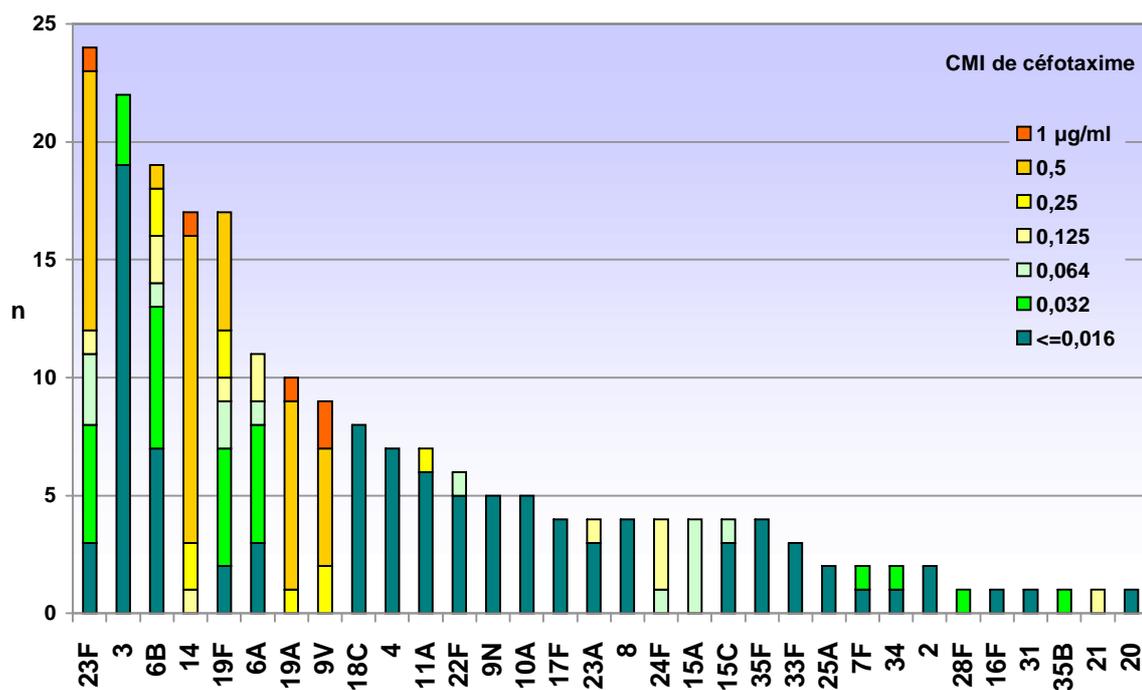


Figure 37 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de méningites **chez l'adulte** (> 15 ans) (n=212).

Bactériémies à *S. pneumoniae*

Répartition par classe d'âge chez l'enfant.

Les bactériémies à pneumocoque sont surtout observées dans la tranche d'âge 2-5 ans, alors que les méningites sont plus fréquentes avant l'âge de 2 ans (Figure 38).

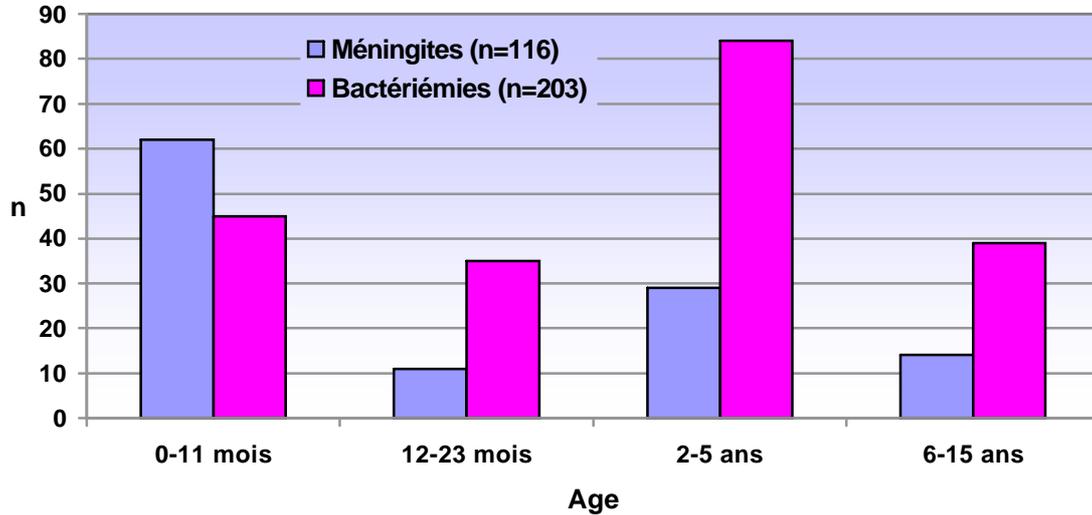


Figure 38 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.

Surveillance des sérotypes

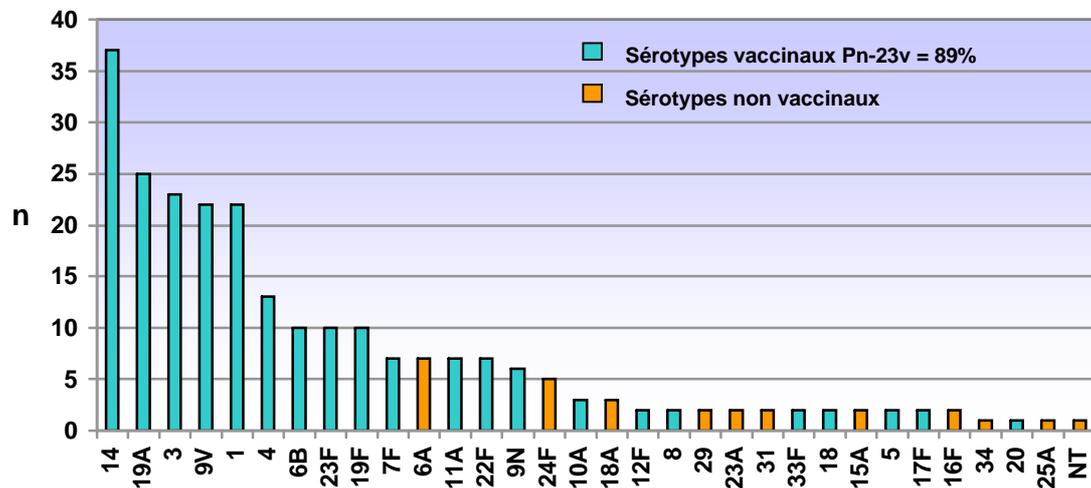


Figure 39 – Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (n=243)

La surveillance régulière de l'ensemble des souches de pneumocoques isolées de bactériémies chez l'enfant permet de suivre l'évolution de la distribution des sérotypes depuis 2001 (Figure 40). Tandis que le sérotipe 14 tend à diminuer ($p=NS$), les sérotypes 1 et 6A ont progressé de façon significative (respectivement $p=0,011$ et $p=0,046$).

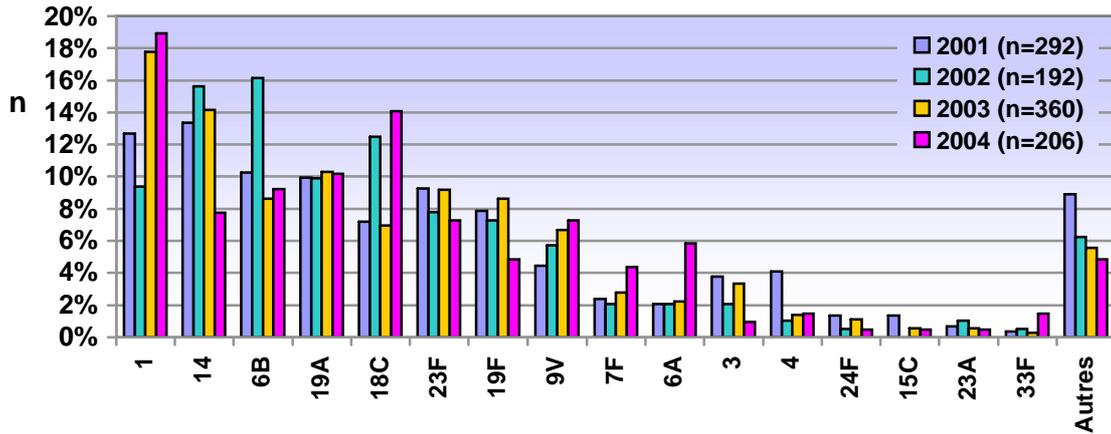


Figure 40 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant entre 2001 et 2004 (n=1050)

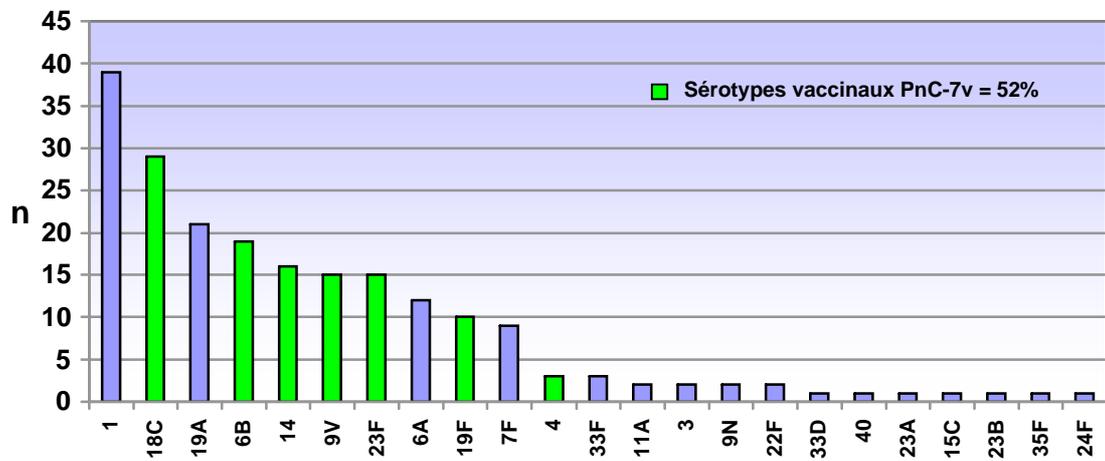


Figure 41 - Fréquence des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=206)

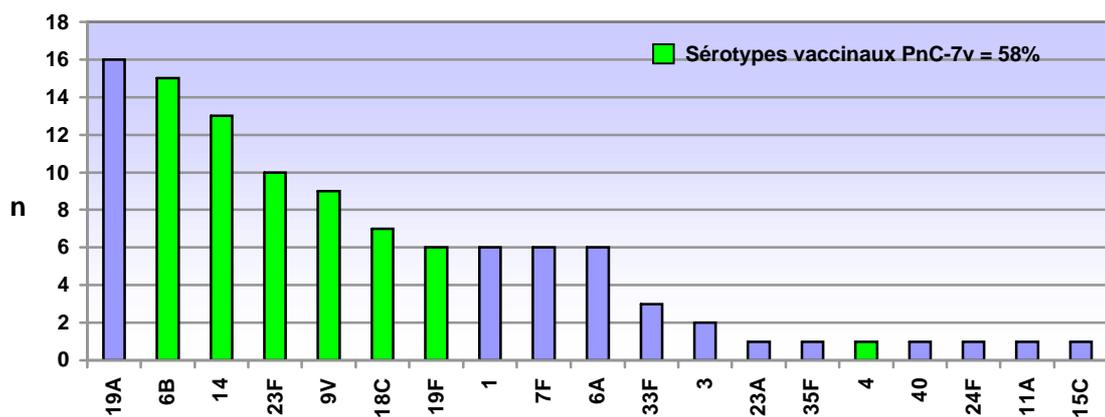


Figure 42 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de 0 à 35 mois (n=106).

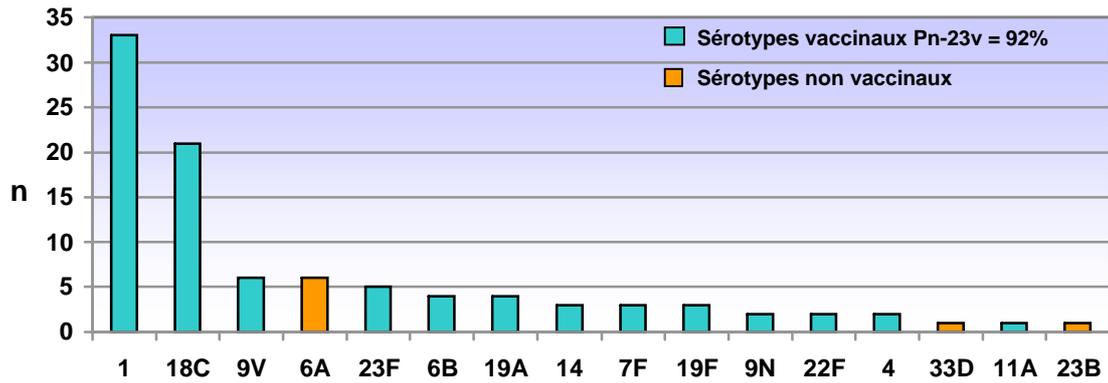


Figure 43 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant âgé de 3 à 15 ans (n=97).

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 44 pour les enfants et sur la Figure 45 pour les adultes.

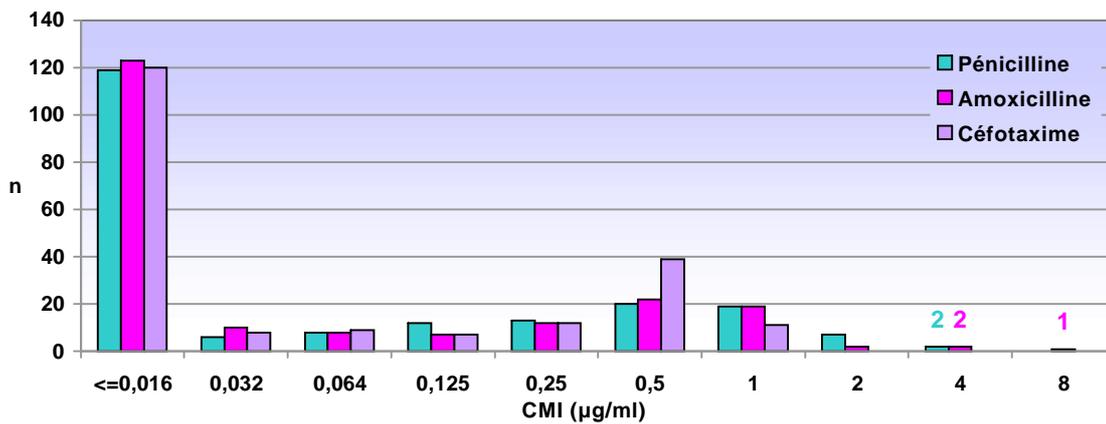


Figure 44 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'enfant (n=206) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

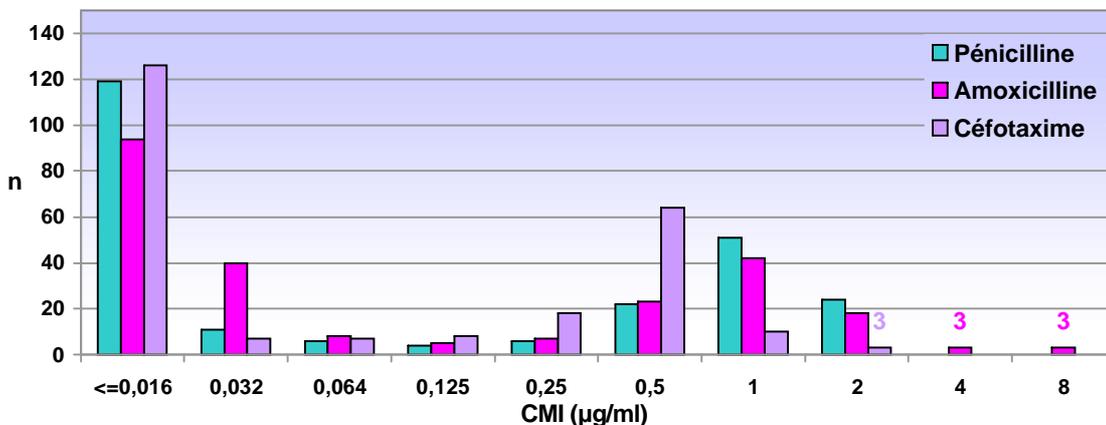


Figure 45 - Distribution des souches isolées de bactériémies chez l'adulte (n=243) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 14% des souches isolées de bactériémies ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 46). La fréquence de ce phénotype est stable par rapport à 2003, où elle était de 13%.

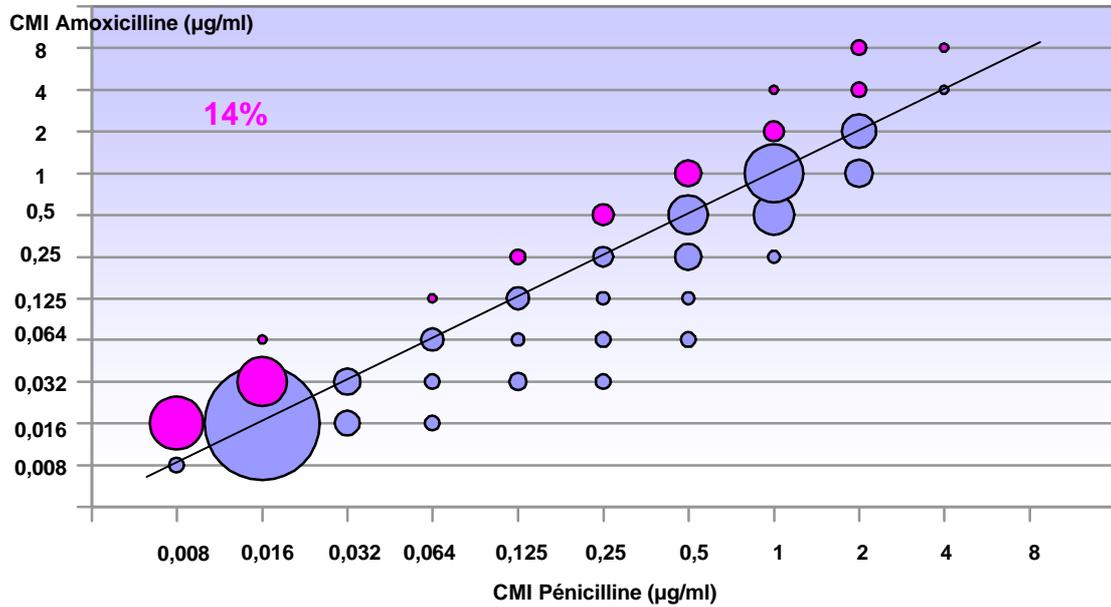


Figure 46 – Comparaison de la sensibilité à la **pénicilline** et à l'**amoxicilline** des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies (n=449). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

Activité des fluoroquinolones

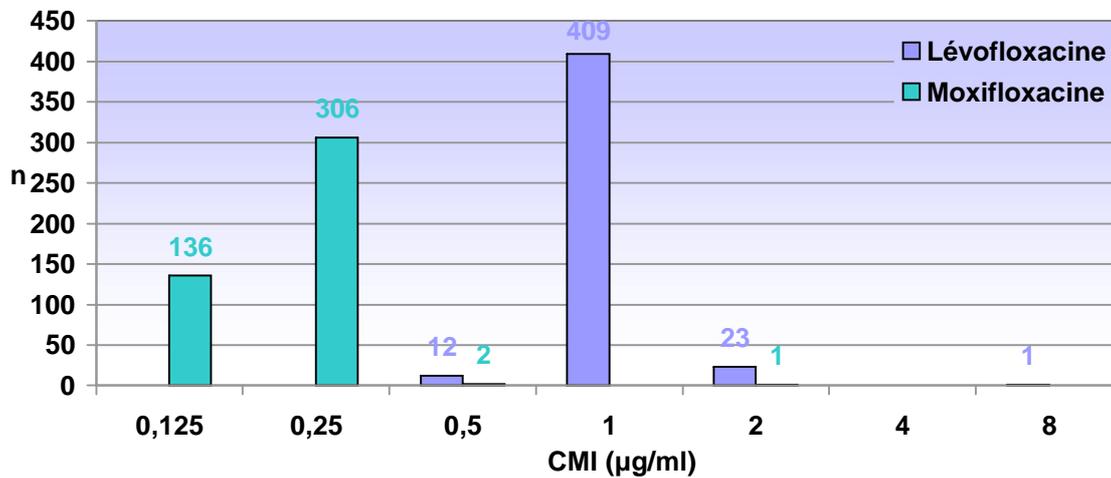


Figure 47 – Sensibilité aux **fluoroquinolones** des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies (n=445)

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 48 à la Figure 50 pour l'enfant, et de la Figure 51 à la Figure 53 pour l'adulte.

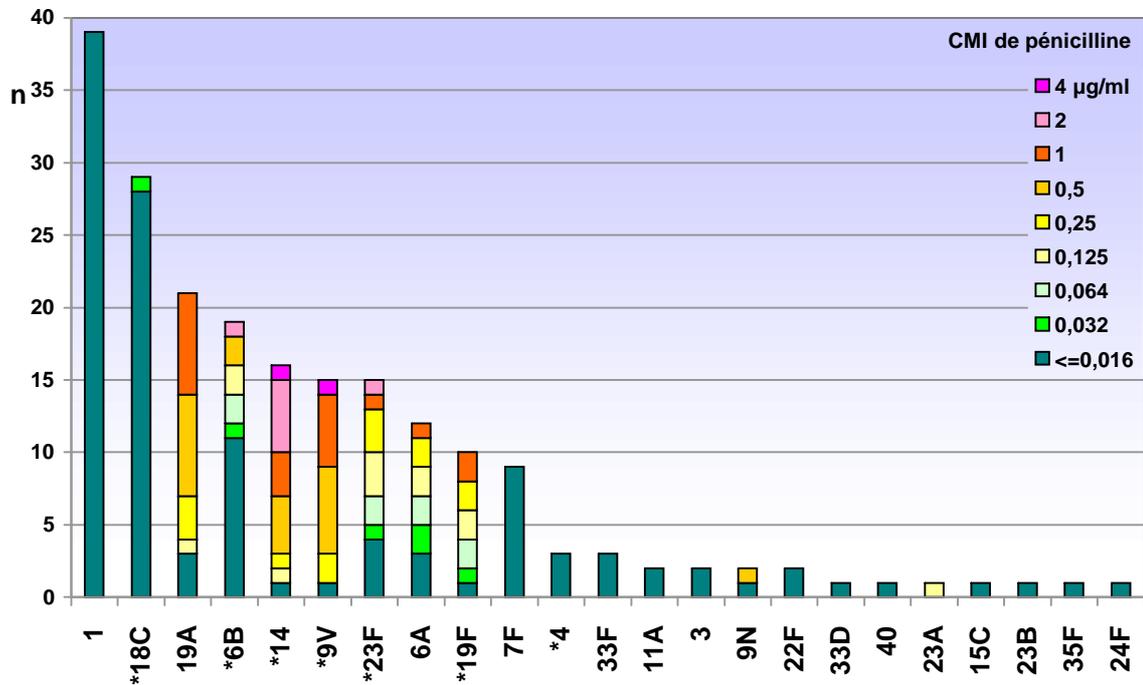


Figure 48 – Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant** (≤ 15 ans) (n=206).
(*, sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

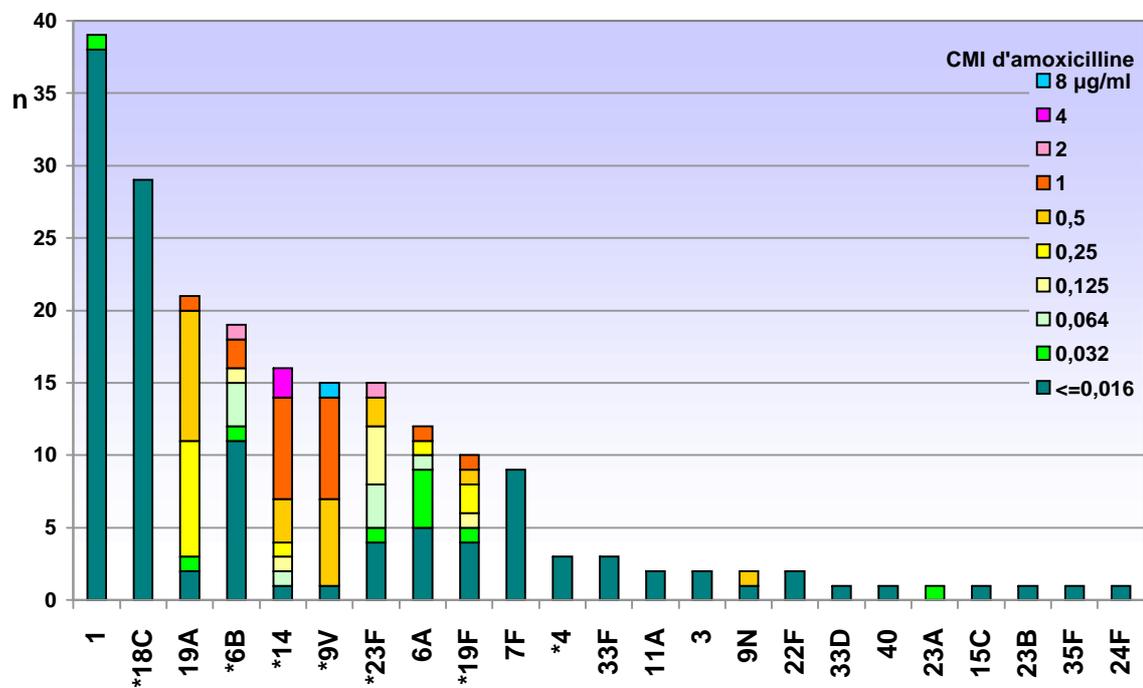


Figure 49 - Sensibilité à l'**amoxicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant** (≤ 15 ans) (n=206).
(*, sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

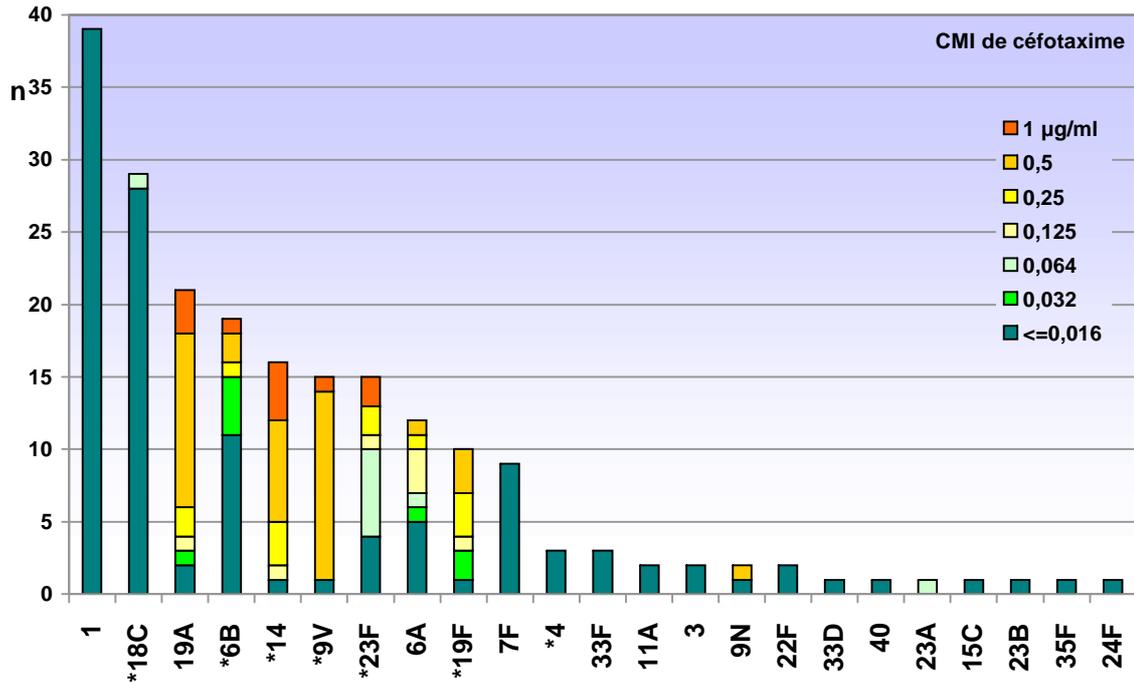


Figure 50 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'enfant** (≤ 15 ans) (n=206). (*, sérotypes contenus dans le vaccin conjugué Prevenar®)

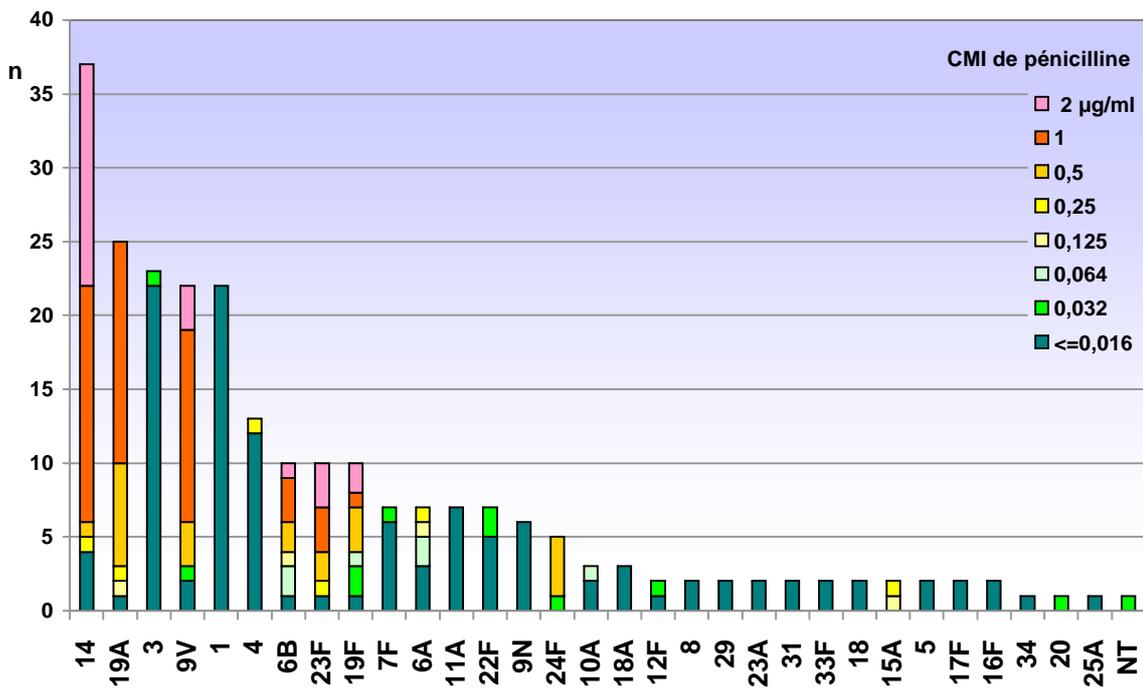


Figure 51 - Sensibilité à la **pénicilline** des sérotypes isolés de bactériémies **chez l'adulte** (> 15 ans) (n=243).

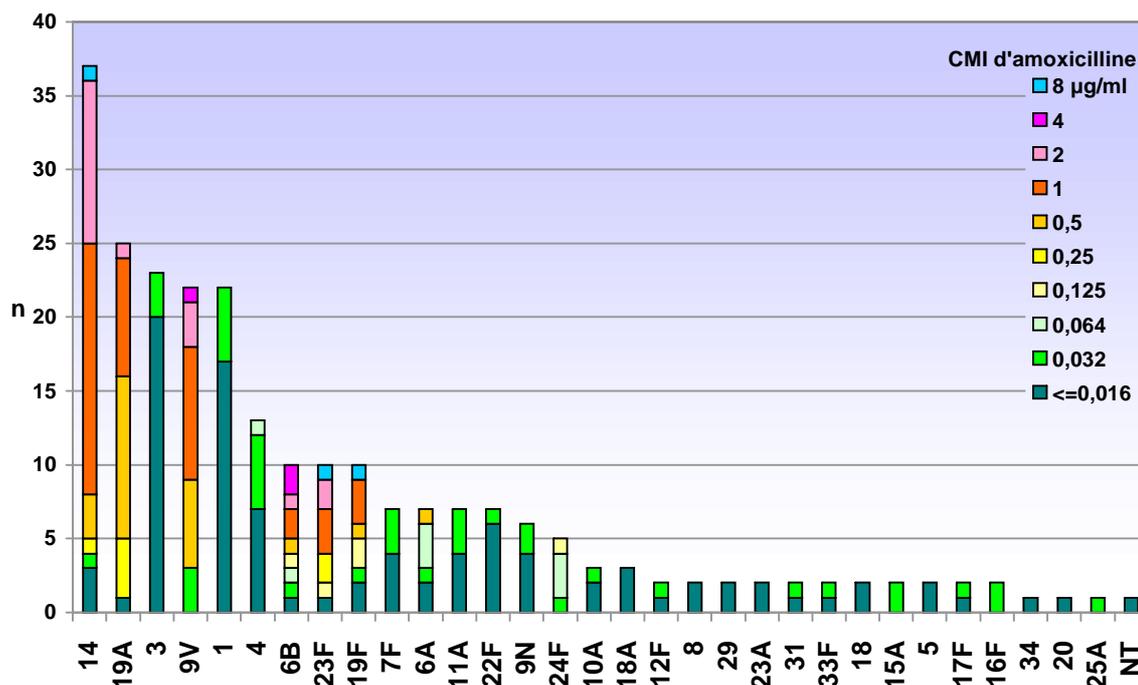


Figure 52 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=243).

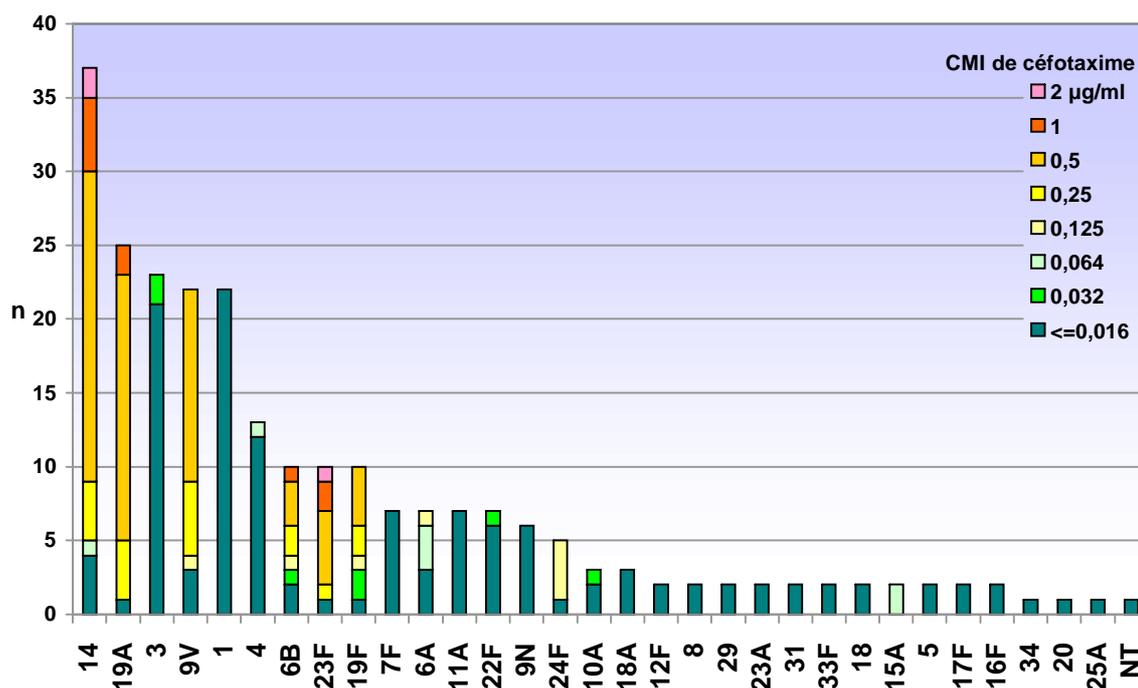


Figure 53 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=243).

Infections respiratoires de l'adulte (hors bactériémies)

Type de prélèvements

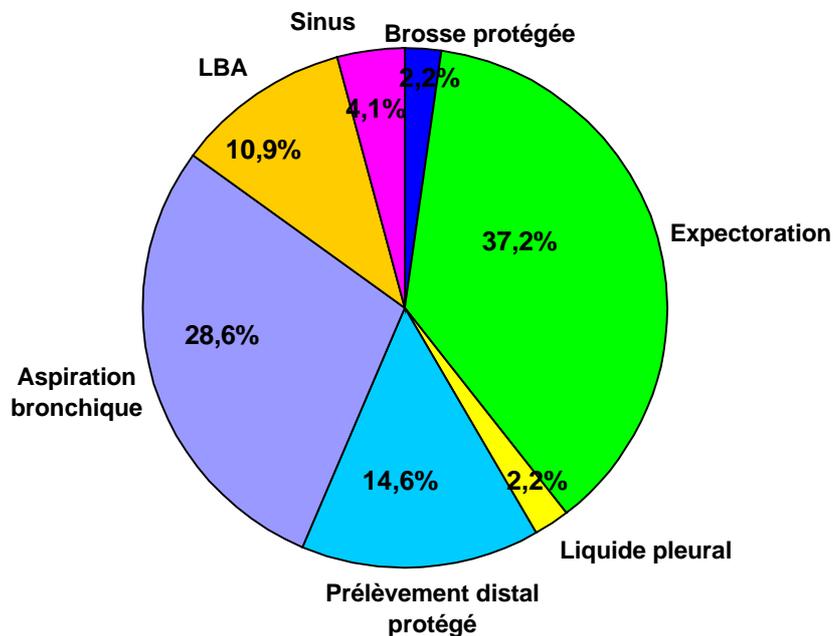


Figure 54 – Répartition des prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=486).

Surveillance des sérotypes

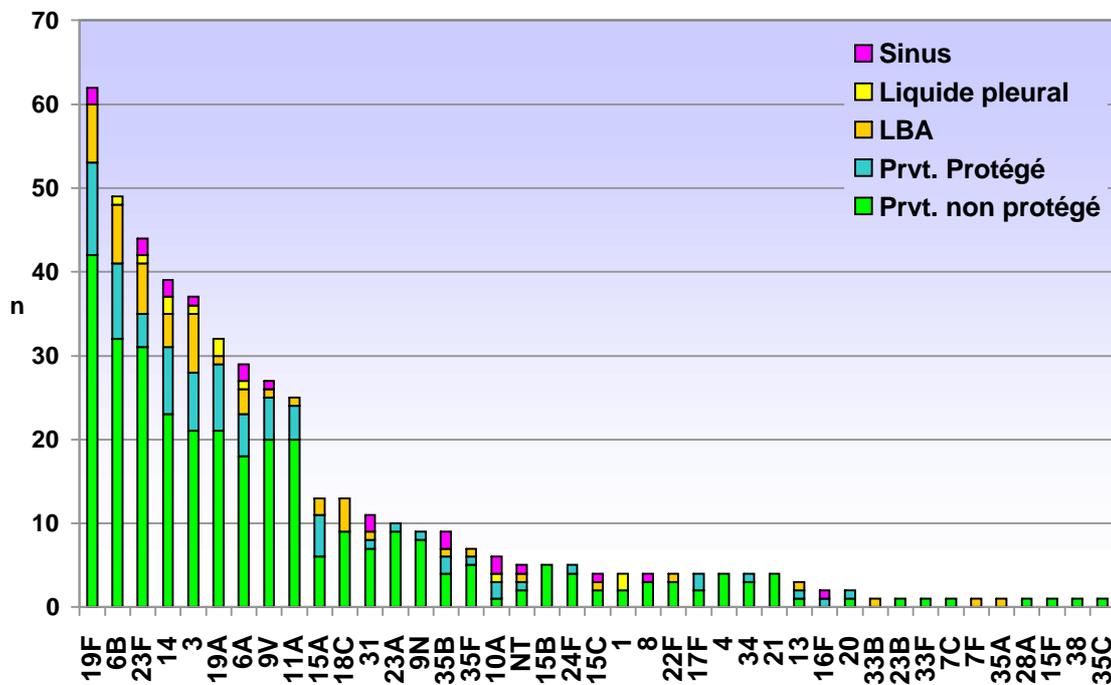


Figure 55 - Fréquence des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2004 (n=486)

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 2 µg/ml pour le céfotaxime, 4 µg/ml pour la pénicilline et 8 µg/ml pour l'amoxicilline (Figure 56).

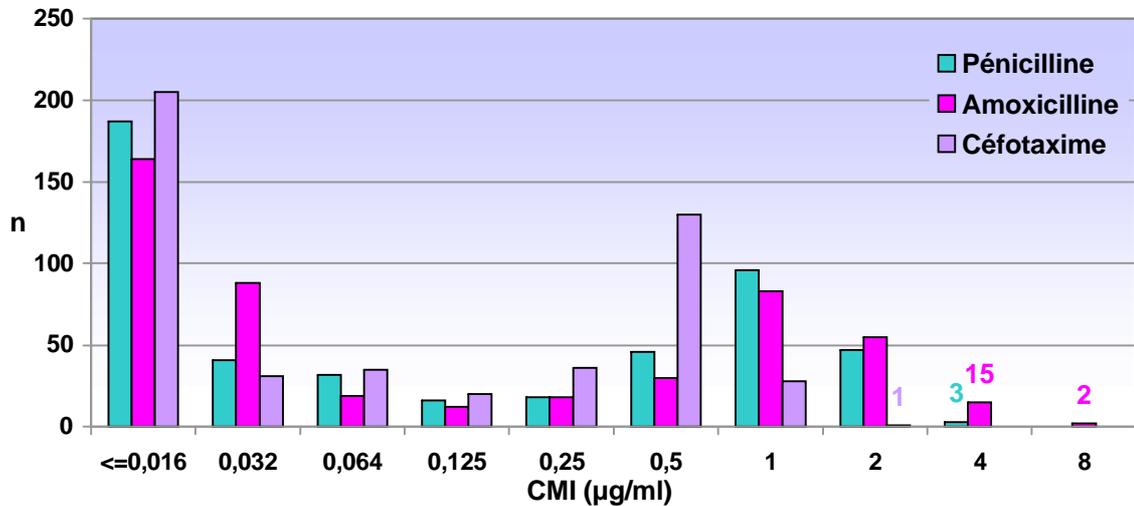


Figure 56 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=486) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 22% des souches isolées d'infections respiratoires (n=105) 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 57). Cette fréquence est plus élevée que pour les souches isolées de bactériémies (14%).

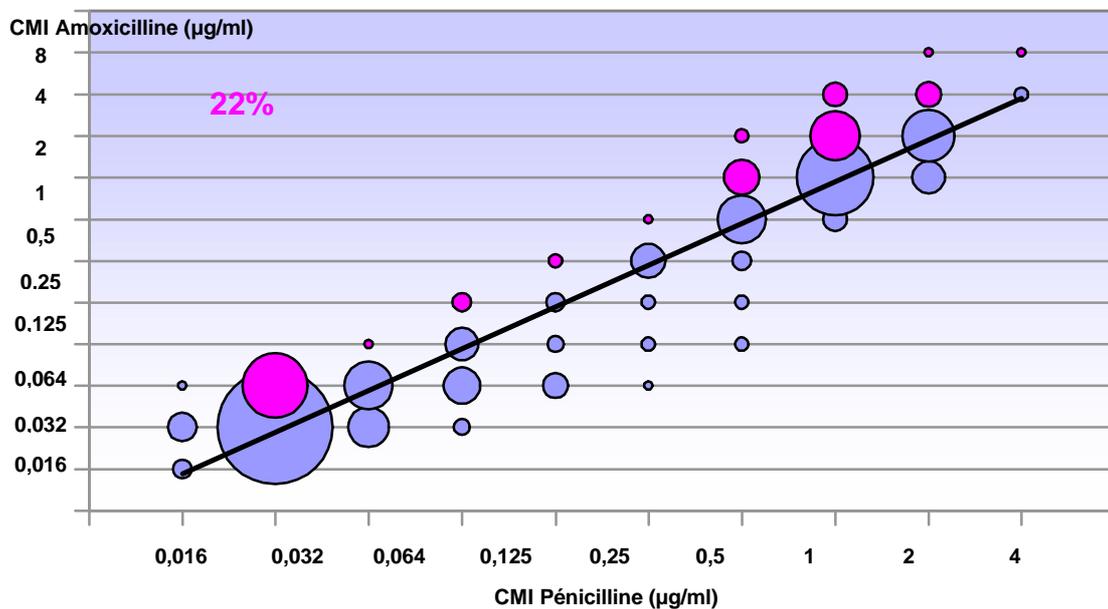


Figure 57 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de *S. pneumoniae* isolées de prélèvements respiratoires (n=486). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires

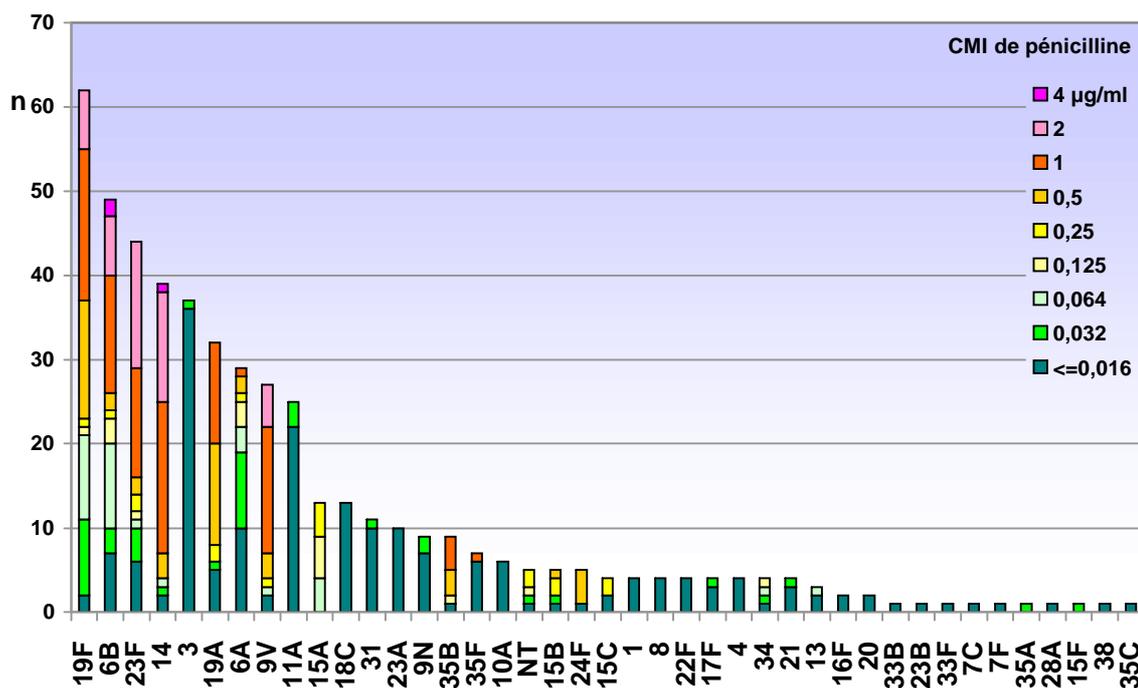


Figure 58 – Sensibilité à la *penicilline* des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (>15 ans) (n=486).

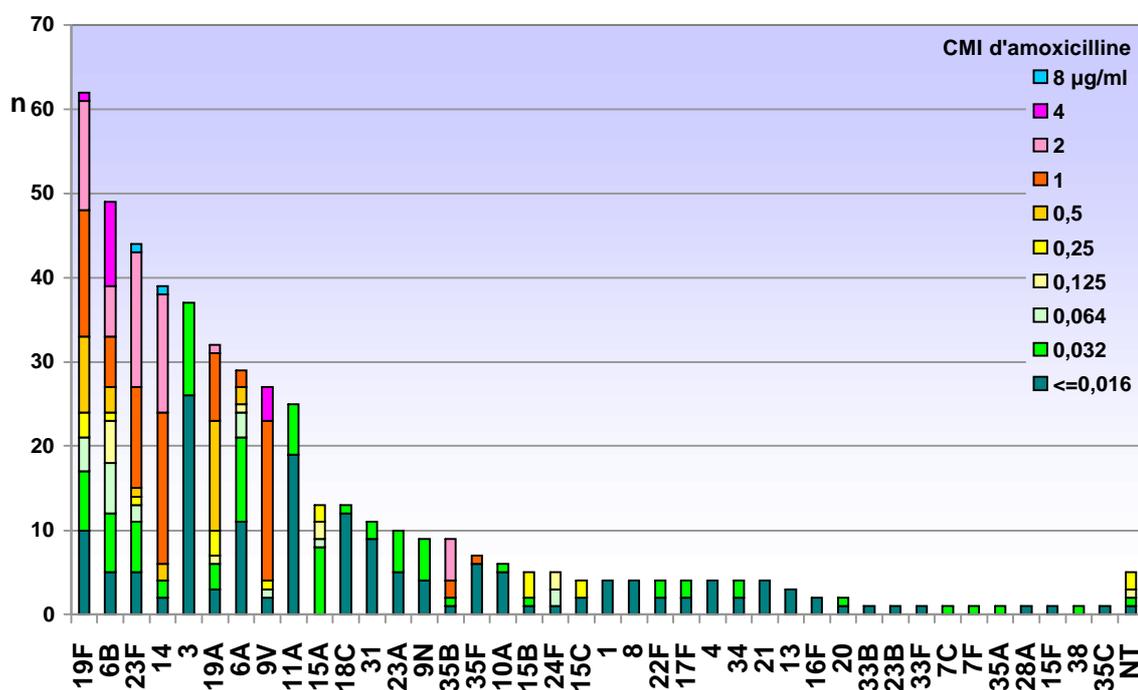


Figure 59 - Sensibilité à l'*amoxicilline* des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (>15 ans) (n=486).

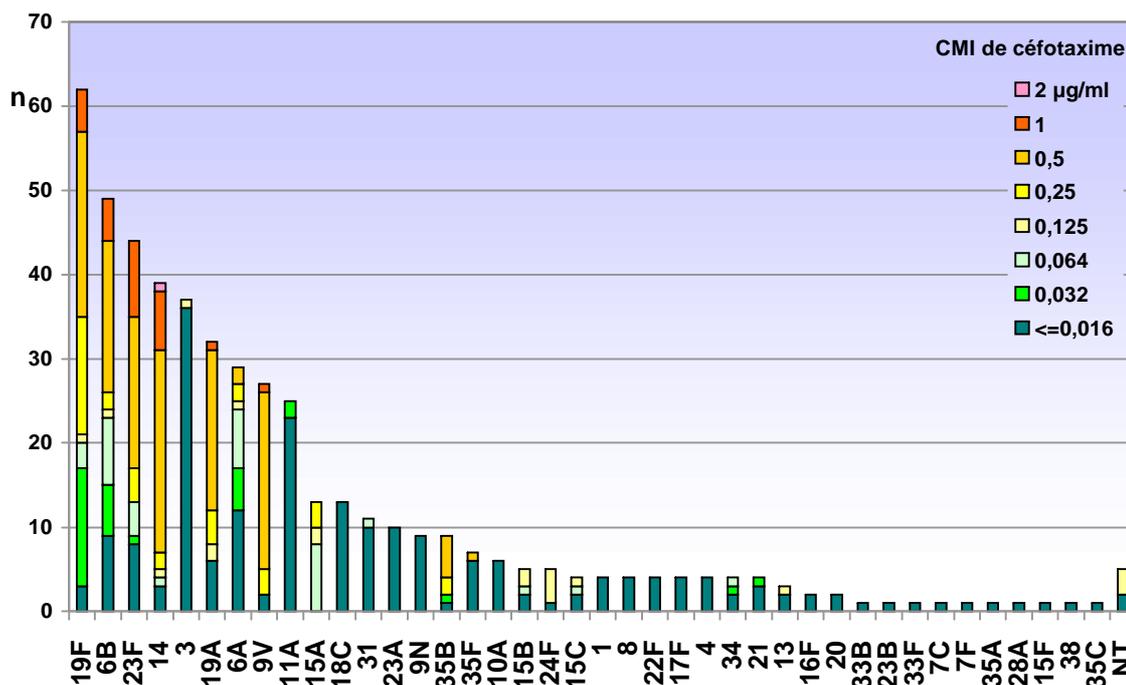


Figure 60 - Sensibilité au **céfotaxime** des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (>15 ans) (n=486).

Résistance aux fluoroquinolones des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires

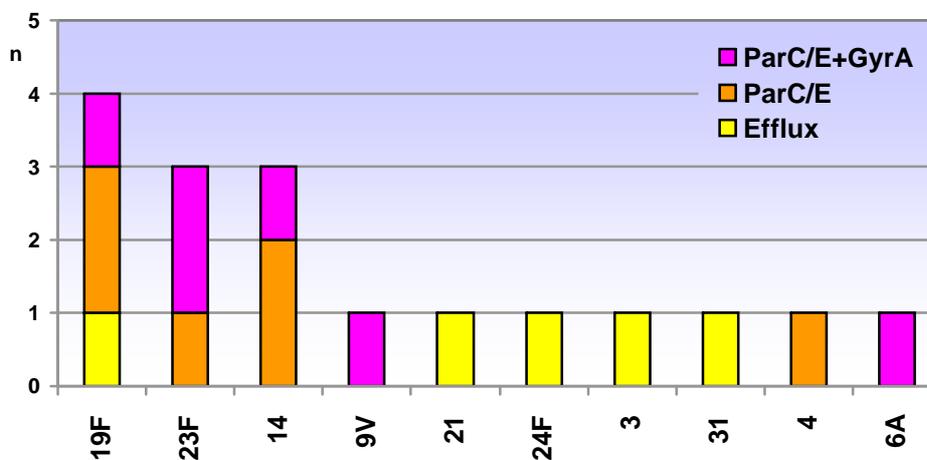


Figure 61 - Fréquence des sérotypes des souches ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=17).

Etude comparée de la résistance aux antibiotiques dans les bactériémies, les méningites et les infections respiratoires en 2004

Parallèlement à ce qui avait été observé pour les souches isolées d'OMA chez l'enfant les années précédentes, chez l'adulte ce sont les pneumocoques isolés des prélèvements respiratoires qui sont le plus souvent résistants aux antibiotiques (Tableau 16). Parmi ceux-ci, le pourcentage de sensibilité diminuée atteint 46,5% pour la pénicilline, 31,9% pour l'amoxicilline et 6% pour le céfotaxime. Près de 53% des souches isolées d'infections respiratoires sont résistantes aux macrolides, et parmi les souches sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, ce taux s'élève à 89%.

Chez l'enfant, la fréquence des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est plus faible pour les souches isolées de bactériémies que pour celles isolées de méningites (36 % vs 42%).

Tableau 16 – Sensibilité aux *bêta-lactamines*, à l'*érythromycine* et aux *fluoroquinolones* des souches de pneumocoques isolées de *bactériémies*, de *méningites* et d'*infections respiratoires* chez l'enfant (≤ 15 ans) et/ou chez l'adulte.

% de souches par catégorie	Bactériémies		Méningites		Infections Respiratoires
	Adulte (n=243)	Enfant (n=206)	Adulte (n=212)	Enfant (n=118)	Adulte (n=486)
Pénicilline					
S	56,0%	64,6%	60,8%	57,6%	53,5%
I	34,1%	31,1%	32,1%	34,8%	36,2%
R	9,9%	4,4%	7,1%	7,6%	10,3%
I+R	44,0%	35,5%	39,2%	42,4%	46,5%
Amoxicilline					
S	72,8%	88,3%	83,9%	76,2%	68,1%
I	24,7%	10,2%	15,6%	22,9%	28,4%
R	2,5%	1,5%	0,5%	0,9%	3,5%
I+R	27,2%	11,7%	16,1%	23,8%	31,9%
Céfotaxime					
S	94,6%	94,7%	97,6%	97,5%	94%
I	5,4%	5,3%	2,4%	2,5%	6%
R	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
I+R	5,4%	5,3%	2,4%	2,5%	6%
Erythromycine					
S	52,7%	55,8%	53,3%	48,3%	47,1%
I	1,6%	2,4%	2,8%	3,4%	0,8%
R	45,7%	41,8%	43,9%	48,3%	52,1%
Fluoroquinolones					
S (sauvage)	98,4%	99,5%	99,1%	100%	96,3%
I (ParC ou efflux)	1,2%	0,5%	0,9%	0,0%	2,3%
R (ParC + GyrA)	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%	1,4%

Quelque soit l'âge, parmi les souches isolées de bactériémies ou de méningites, le pourcentage de souches résistantes à l'amoxicilline reste faible: ~ 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 95%. En 2004 aucune souche résistante au céfotaxime n'a été retrouvée.

Le Tableau 17 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=315).

Tableau 17 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches isolées chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.

Age		Bactériémies (n=203)			Méningites (n=116)		
		PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX
0-11 mois	n	45			62		
	S	25 (56%)	38 (85%)	40 (89%)	33 (53%)	46 (74%)	60 (97%)
	I	15 (33%)	5 (11%)	5 (11%)	24 (39%)	16 (26%)	2 (3%)
	R	5 (11%)	2 (4%)	0	5 (8%)	0	0
12-23 mois	n	35			11		
	S	22 (63%)	32 (91%)	34 (97%)	4	7	10
	I	13 (37%)	3 (9%)	1 (3%)	5	4	1
	R	-	0	0	2	0	0
2-5 ans	n	84			29		
	S	52 (62%)	75 (89%)	80 (95%)	17 (59%)	22 (76%)	29 (100%)
	I	28 (33%)	8 (10%)	4 (5%)	11 (38%)	7 (24%)	0
	R	4 (5%)	1 (1%)	0	1 (3%)	0	0
6-15 ans	n	39			14		
	S	32 (82%)	34 (87%)	38 (97%)	14	14	14
	I	7 (18%)	5 (13%)	1 (3%)	0	0	0
	R	0	0	0	0	0	0

Etude comparée dans le temps (2001 – 2004) de la résistance à différents antibiotiques

Pour la 1^{ère} fois depuis 1984 (Figure 62), nous assistons à une diminution du pourcentage de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Cette évolution concerne aussi l'amoxicilline et le céfotaxime, avec pour ce dernier, une nette diminution de la résistance en 2004, y compris chez l'adulte. Ceci est particulièrement vrai chez l'enfant, comme le montre la Figure 63 et la Figure 64. Par comparaison, la résistance à l'érythromycine sur la même période 2001-2004 semble en diminution chez l'enfant, mais est stable chez l'adulte.

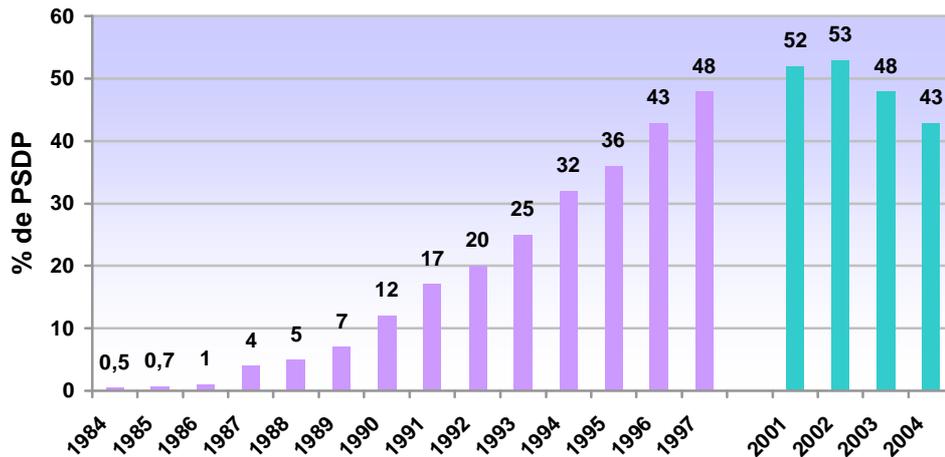


Figure 62 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2004 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann)

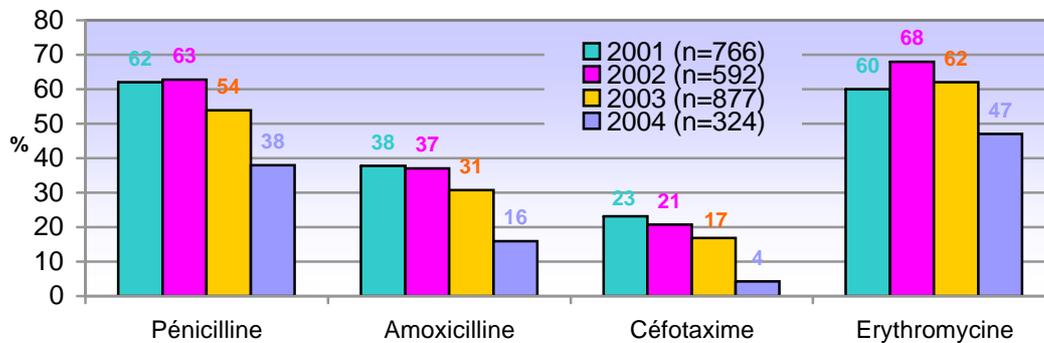


Figure 63 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'enfant de 2001 à 2004.

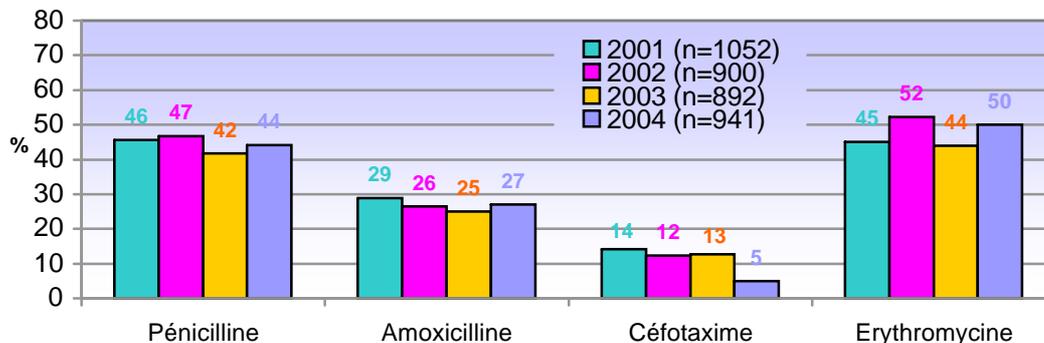


Figure 64 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine chez l'adulte de 2001 à 2004.

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.

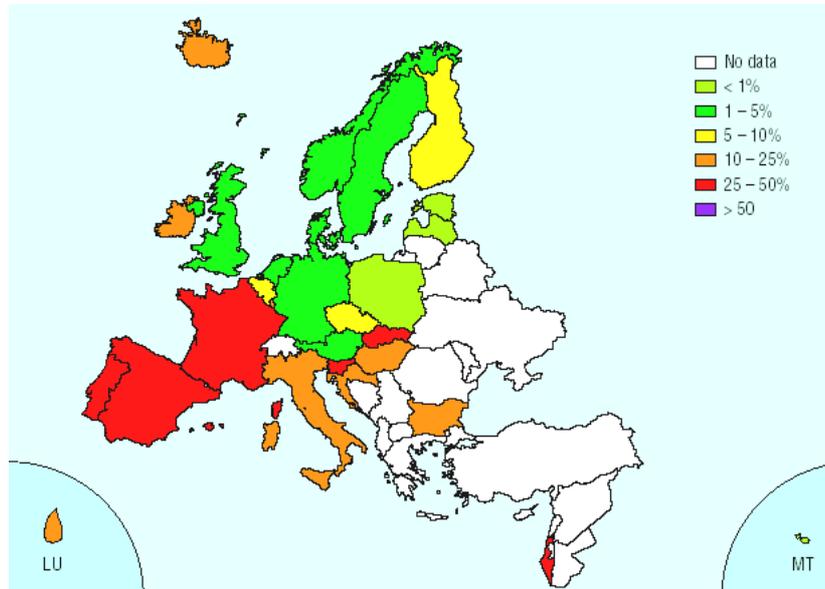


Figure 65 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS Annual report 2004, <http://www.earss.rivm.nl>).

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 2004, en France aucun cas groupé d'infections à pneumocoque n'a été signalé au CNRP :

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 2004

Tableau 18 – Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques de *S. pneumoniae* en 2004

% I+R	Bactériémies (n=449)		Méningites (n=330)		Infections respiratoires
	Adulte (n=243)	Enfant (=15 ans) (n=206)	Adulte (n=212)	Enfant (=15 ans) (n=118)	Adulte (n=486)
Pénicilline	44	35	39	42	46
Amoxicilline	27	12	16	24	32
Céfotaxime	5	5	2	2	6
Vancomycine	0	0	0	0	0
Rifampicine	0	0	0,5	0	0,2
Erythromycine	47	44	47	52	53
Cotrimoxazole	20	22	26	29	26
Fluoroquinolones*	1,6	0,5	0,9	0	3,5

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

Tableau 19 – Fréquence (%) des sérotypes prédominants ($\geq 5\%$) chez l'adulte et chez l'enfant en 2004.

Sérotipe	Bactériémies (n=449)		Méningites (n=330)		Infections respiratoires	Total (n=1265)
	Adulte (n=243)	Enfant (=15 ans) (n=206)	Adulte (n=212)	Enfant (=15 ans) (n=118)	Adulte (n=486)	
14*	15,2	7,8	8,2	5,8	8,2	9,1
6B*	4,1	9,2	9,0	12,7	10,1	8,9
19F*	4,1	4,9	8,0	9,3	12,8	8,7
23F*	4,1	7,3	11,3	6,8	9,1	8,0
19A**	10,3	10,2	4,7	7,6	6,6	7,7
3**	9,5	1,0	10,4	5,1	7,6	7,1
9V*	9,1	7,3	4,3	6,8	5,6	6,4
6A	2,9	5,8	5,2	5,9	6,0	5,2
1**	9,1	19,0	0,0	0,9	0,8	5,2
18C*	0,8	14,1	3,8	8,5	2,7	4,9

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

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

Tableau 20 – Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2004.

Sérotype	Bactériémies (n=180)		Méningites (n=132)		Infections respiratoires	Total (n=538)
	Adulte (n=107)	Enfant (=15 ans) (n=73)	Adulte (n=82)	Enfant (=15 ans) (n=50)	Adulte (n=226)	
14*	30,8	20,5	20,7	12,0	15,5	19,7
19A**	22,4	24,7	12,2	14,0	11,5	15,8
9V*	17,8	19,2	11,0	14,0	10,6	13,6
23F*	8,4	11,0	20,7	10,0	14,6	13,4
19F*	5,6	8,2	12,2	16,0	18,1	13,2
6B*	6,5	6,8	6,1	18,0	12,8	10,2
15A	1,9	0,0	4,9	8,0	4,0	3,5
6A	1,9	6,8	3,7	0,0	3,1	3,2
24F	3,7	0,0	0,0	0,0	1,8	2,6
35B	0,0	0,0	1,2	0,0	3,5	1,7
15C	0,0	0,0	0,0	0,0	0,9	0,9
15B**	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	0,6
23A	0,0	1,4	1,2	0,0	0,0	0,4
35F	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,2
34	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,2
9N**	0,0	1,4	0,0	0,0	0,0	0,2
4*	0,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2
NT	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	0,6

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

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

Tableau 21 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant (= 15ans)

	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
		µg/ml				
Méningites (n=118)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Céfotaxime	0,032	0,5	0,016	0,5	1
Bactériémies (n=206)	Pénicilline	0,016	1	0,016	0,5	4
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	0,5	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	1
Total (n=324)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	1

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

Tableau 22 - 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=212)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,032	0,5	0,016	0,5	1
Bactériémies (n=243)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
Infections respiratoires (n=486)	Pénicilline	0,064	2	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	2	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,064	0,5	0,016	0,5	2
Total (n=941)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	2	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,064	0,5	0,016	0,5	2

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

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 ».

Un partenariat entre les ORP, le CNRP et l'InVS pour la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques du pneumocoque a été conclu pour une durée de 2 ans par la signature d'une charte commune en décembre 2002. Cette charte, qui a été renouvelée en 2005-2006, a donné naissance au « Réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* » (RSSP). Il s'agit d'un partenariat scientifique qui s'appuie sur un comité scientifique de pilotage composé de membres 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 financement du transport des souches entre les participants des ORP et le CNRP et ainsi favoriser le recueil et l'étude des pneumocoques. L'ensemble des activités réalisées au CNRP sera poursuivi dans le cadre de ce partenariat.

Pour les années 2005 et 2006 nous avons prévu de maintenir la surveillance épidémiologique vis-à-vis des infections sévères : méningites, pneumonies bactériémiques de l'adulte hospitalisé, bactériémies et OMA de l'enfant. Ce suivi permettra de comparer les données de chaque année et de dégager les tendances tant en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques, que l'évolution des sérotypes. En particulier, il sera intéressant de voir si la diminution de la résistance aux bêta-lactamines observée depuis 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). Enfin nous avons prévu d'étudier le profil génétique (MLST) des souches de sérotypes rares de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et celui des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines pour déceler d'éventuels « switches » capsulaires.

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

Dans un second temps, les infections pneumococciques 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, pour améliorer la couverture du réseau des ORP dans la région Ile de France et à Paris, un nouvel ORP «Paris - Ile de France Ouest » est actuellement en cours de création.

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.
18. Parent du Chatelet I, Traore Y, Gessner BD, Antignac A, Naccro B, Njanpop-Lafourcade BM, Ouedraogo MS, Tiendrebeogo SR, **Varon E.**, Taha MK. Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. Clin Infect Dis. 2005 ;40:17-25.
19. Guillemot D, **Varon E.**, Bernede C, Weber P, Henriet L, Simon S, Laurent C, Lecoeur H, Carbon C. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis. 2005;41:930-8.
20. Bingen E, Levy C, de la Rocque F, Boucherat M, **Varon E.**, Alonso JM, Dabernat H, Reinert P, Aujard Y, Cohen R and the Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial meningitis in children: a French prospective study. Clin Infect Dis. 2005 ;41:1059-63.
21. Koeck JL, Njanpop-Lafourcade BM, Cade S, **Varon E.**, Sangare L, Valjevac S, Vergnaud G, Pourcel C. Evaluation and selection of tandem repeat loci for *Streptococcus pneumoniae* MLVA strain typing. BMC Microbiol. 2005 ;5:66.
22. **Varon E.** Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques du pneumocoque chez l'enfant. Réalités pédiatriques, 2005 ;99 : 6-14.

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., Dugeon 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., **Gronidin 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. Croizé J., Recule C., Champelovier D., Bland S., Clergeau P., Delmas P., Fasquelle D., Gauduchon V., Giraud M., Mandjee A., Marthelet P., Sartre J., Tous J., Thoreux J., **Varon E.**, Verger-Hirtz P., Vray I. Evolution of the antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in French Arc Alpin – Val de Rhône region in 2001 and 2003. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 380/81.
41. **Varon E.**, Dugeon H., **Grondin S.**, **Gutmann L.**, the Multicenter Group. In vitro activity of levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and detection of fluoroquinolone-reduced

- susceptibility strains in France during 2003: third year of survey. 6th European Congress on Chemotherapy and infection - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2004. Abstract 382-/81.
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.
43. **Varon E.**, Drugeon H., **Marchal E.**, **Gutmann L.**, et le groupe d'étude multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en 2004 en France : 4^{ème} année de surveillance. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2005. Abstract 349/63P.

Annexe A

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

Sérotypage

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

- 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)

Péfloxacin (détection des mutants de ParC ou ParE)

Ciprofloxacine et sparfloxacine (détection des mutants de GyrA)

Lévofloxacine (détection des mutants ParC+GyrA)

Souches de référence (fournies par le CNRP)

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

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

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

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

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

Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II).

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

Mécanisme de résistance	Valeurs interprétatives* ¹			
	NOR	LVX	PEF	SPX /CIP [°]
	R <7 mm	R* <17 mm	R <7 mm	- ^{°°}
ParC (ou ParE)	R	S	R	SPX>CIP
Efflux	R	S	S	SPX>CIP
GyrA	S	S	S	SPX<CIP
ParC (ou ParE) + GyrA	R	I or R	R	- ^{°°}

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

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

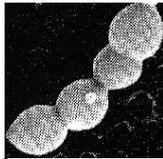
[°] La comparaison des diamètres permet d'orienter vers le phénotype GyrA lorsque le diamètre de la sparfloxacine est inférieur à celui de la ciprofloxacine

^{°°} Sans intérêt pour ce phénotype.

Annexe C

Fiche clinique et bactériologique 2004

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



CNRP

Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir)

Réf Souche :

Date de réception : . . . / . . . / 2004

Date de réponse : . . . / . . . / 2004

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

LABORATOIRE EXPEDITEUR :
(cachet)

Responsable de l'envoi :

Date de l'envoi : . . . / . . . / 2004

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)

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

Conjonctive

Autre (préciser).....

Annexe D

Données transmises en 2004 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 : . . / . . / 2004

SITE D'ISOLEMENT

LCR

Hémoculture

Prélèvement respiratoire

- LBA
- Liquide pleural
- Prélèvement distal protégé
- Brosse protégée
- Aspiration bronchique
- Expectoration
- Sinus