

p.417 **Portage de pneumocoques dans les établissements d'accueil du jeune enfant des départements des Alpes-Maritimes et du Nord, France, 1999-2006**

Pneumococcal carriage trends among children attending day-care centres in France, 1999-2006

p.420 **Connaissances, attitudes et comportements vis-à-vis des risques liés à l'exposition aux ultraviolets, France, 2004**

Knowledge, attitudes and practice towards risks due to ultraviolet exposure, France, 2004

p.422 **Usages de cannabis chez des étudiants d'une université parisienne, France, 2003-2004**

Marijuana use among students in a Parisian university, France, 2003-2004

Portage de pneumocoques dans les établissements d'accueil du jeune enfant des départements des Alpes-Maritimes et du Nord, France, 1999-2006

Brigitte Dunais (dunais.b@chu-nice.fr)¹, Caroline Laurans², Pascale Bruno¹, Pia Touboul¹, Marion Lelieur-Piérard², Géraldine Mancini¹, Michèle Sabah¹, Hélène Carsenti-Dellamonica¹, Micheline Roussel-Delvallez², Pierre Dellamonica¹, Christian Pradier¹

1 / Centre hospitalier universitaire de Nice, France 2 / Centre hospitalier universitaire de Lille, France

Résumé / Abstract

Introduction – Les enfants fréquentant les crèches collectives, aujourd'hui appelées établissements d'accueil du jeune enfant, constituent un réservoir de pneumocoques (SP) pour la communauté, justifiant d'étudier l'influence du vaccin conjugué anti-pneumococcique (Pn7) introduit en 2003 sur la colonisation bactérienne du nasopharynx dans cette population.

Méthodes – Des enquêtes transversales ont été réalisées entre janvier et mars 1999, 2002, 2004 et 2006 dans les crèches collectives des départements des Alpes-Maritimes et du Nord. Pour chaque période, la sensibilité aux antibiotiques, le sérotype des souches et le statut vaccinal vis-à-vis du vaccin Pn7 ont été étudiés.

Résultats – Le portage de SP est demeuré stable, alors que la proportion de SP de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) a baissé entre 1999 et 2006, de 62,7 % à 33,9 % dans les Alpes-Maritimes ($p < 10^{-3}$), et de 71,8 % à 56,2 % dans le Nord ($p < 10^{-3}$). La sensibilité des souches aux antibiotiques a globalement augmenté. Parallèlement, le pourcentage des sérotypes vaccinaux a diminué, en faveur des sérotypes apparentés et non vaccinaux. Plus des deux tiers des enfants dans chaque département avaient reçu au moins une dose vaccinale en 2006.

Conclusion – L'introduction du vaccin Pn7 s'est accompagnée d'une modification de la répartition des souches, et la proportion des souches non vaccinales de PSDP a augmenté. Seule l'utilisation prudente des antibiotiques permettra de préserver les sérotypes de remplacement d'une pression de sélection génératrice de nouvelles résistances.

Pneumococcal carriage trends among children attending day-care centres in France, 1999-2006

Introduction – Children attending day-care centres are a major reservoir for pneumococcal strains (SP) in the community. This warrants surveying the impact of immunisation with the 7-valent conjugate vaccine (Pn7), introduced in France in 2003, on nasopharyngeal colonization among these children.

Methods – Cross-sectional surveys were conducted in the Alpes-Maritimes and Nord districts between January and March 1999, 2002, 2004, and 2006 on a random sample of children attending group day-care. For each study period, penicillin-susceptibility and serotype distribution of isolates from nasopharyngeal aspirates were recorded, as well as immunization status.

Results – Nasopharyngeal carriage of SP remained stable, while the proportion of SP with diminished susceptibility to penicillin (PSDP) decreased significantly in both areas between 1999 and 2006, from 62.7% to 33.9% in the Alpes-Maritimes ($p < 10^{-3}$), and from 71.8% to 56.2% in the Nord ($p < 10^{-3}$). Overall susceptibility of strains to antibiotics increased. A shift from Pn7 serotypes towards Pn7 cross-reactive and non-vaccine types was observed. Over two-thirds of the children had received at least one vaccine dose in 2006.

Conclusion – The distribution of nasopharyngeal carriage of SP has changed since the introduction of Pn7 and the proportion of non-vaccine types has increased among PSDP. Replacement strains must be protected from selective pressure resulting from inappropriate antibiotic use in order to uphold the benefit provided by the vaccine.

Mots clés / Key words

Pneumocoque, portage nasopharyngé, surveillance, établissements d'accueil du jeune enfant, vaccin conjugué antipneumococcique / *Pneumococcus, nasopharyngeal carriage, surveillance, children's day-care centres, pneumococcal conjugate vaccine*

Introduction

Le taux de prévalence élevé de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) observé en France depuis les années 1980 justifie la surveil-

lance régulière des taux d'incidence des pathologies invasives et ORL dues à ce germe [1]. Cependant, le portage chez le sujet sain a fait l'objet de peu d'études en France [2,3]. Depuis 1999, des enquêtes

transversales réalisées à quatre reprises et dans des conditions identiques chez les enfants fréquentant les crèches collectives (aujourd'hui intitulées établissements d'accueil des jeunes enfants) des départe-

ments des Alpes-Maritimes et du Nord permettent de suivre l'évolution du portage nasopharyngé, de la sensibilité aux antibiotiques et des sérotypes des souches isolées, ainsi que la diffusion de l'immunisation par le vaccin conjugué heptavalent (Pn7) disponible depuis janvier 2003. Ce dernier protège contre les sérotypes les plus fréquemment responsables d'infections invasives (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), et non pas contre les sérotypes dits apparentés, faisant partie des mêmes sérogroupes (ex : 6A, 19A, 23A...).

Par ailleurs, une campagne destinée à promouvoir l'usage prudent des antibiotiques a été mise en place dans les Alpes-Maritimes en octobre 2000. Celle-ci a été suivie en 2002 par une campagne nationale répondant au même objectif. Cet article rapporte l'évolution du portage nasopharyngé et les caractéristiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez les enfants fréquentant les crèches collectives dans les deux départements concernés entre 1999 et 2006.

Méthodes

Quatre enquêtes successives ont été réalisées dans des conditions identiques entre janvier et mars en 1999, 2002, 2004 et 2006. L'échantillonnage a été réalisé par sondage en grappe à deux degrés. Un double tirage au sort a été effectué : celui des crèches d'abord, en utilisant la méthode des taux cumulés des effectifs d'enfants, puis celui d'un échantillon d'enfants au sein des crèches. Les parents étaient appelés à signer un formulaire de consentement éclairé. En cas d'accord, il leur était demandé de fournir le carnet de santé de l'enfant le jour du prélèvement.

Un seul prélèvement nasopharyngé systématique était réalisé à l'aide d'une sonde souple de type Vygon® 522.06 montée sur une seringue à tuberculine, permettant d'aspirer les sécrétions. La sonde était ensuite introduite dans un milieu de transport (Portagerm®, bioMérieux, Lyon) et acheminée au laboratoire d'antibiologie du CHU de Nice ou au laboratoire de bactériologie du CHU de Lille dans la journée.

La sensibilité des souches de pneumocoques isolés aux antibiotiques a été testée vis-à-vis de l'oxacilline, l'érythromycine, la clindamycine, le chloramphénicol, la tétracycline et l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole. La CMI (Concentration minimale inhibitrice) des souches de PSDP était déterminée par E-Test (BMD, France). Les sérotypes des souches ont été analysés à l'aide d'un panel de réactifs provenant du *Statens Serum Institut de Copenhagen* (Danemark).

Selon les enquêtes précédentes réalisées en 1997, le taux de prévalence du portage de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline était de 28 %. L'effectif de 500 enfants par département, pour une population d'enfants gardés en crèche collective d'environ 3 500 dans les Alpes-Maritimes et 2 500 dans le Nord, correspond à une précision de 5 %, un risque alpha de 5 % et un effet grappe de 1,7. Les données ont été analysées à l'aide des logiciels Epi-Info®6c et SPSS®. Les analyses univariées ont fait appel au test du Chi², l'ajustement sur l'âge a été réalisé à l'aide d'un modèle de régression logistique, avec un risque alpha de 5 %. Toutes les comparaisons entre enfants vaccinés et non vaccinés ont été effectuées chez les enfants dont le statut vaccinal était documenté. Le protocole a été approuvé par le Comité de protection des personnes dans la recherche biomédicale de Nice.

Résultats

Les caractéristiques de la population étudiée ainsi que l'évolution du taux de prévalence du portage nasopharyngé de pneumocoque figurent au tableau 1. Si ce taux a peu changé au cours du temps, à l'exception de l'année 2004 dans le département du Nord (coïncidant avec une proportion élevée de prélèvements stériles), la proportion de souches de PSDP a baissé de manière significative par rapport à 1999, à partir de 2004 dans les Alpes-Maritimes (ORaj = 0,54 ; [IC95 % = 0,35 – 0,84] ; p<0,001) et à partir de 2006 dans le Nord (ORaj = 0,53 ; [IC95 % = 0,31 – 0,89] ; p=0,018). Cependant, parmi les souches de PSDP, la proportion d'isolats de sensibilité diminuée à l'amoxicilline a augmenté dans les Alpes-Maritimes (Chi² de tendance : p=0,003) et au céfotaxime dans le Nord (Chi² de tendance : p=0,0004) depuis 1999 (figure 1).

La sensibilité de l'ensemble des souches vis-à-vis des autres antibiotiques testés est demeurée stable ou a progressé dans les deux départements à partir de 2002, vis-à-vis de l'érythromycine, du chloramphénicol et du cotrimoxazole, et c'est également le cas pour la clindamycine et la tétracycline dans les Alpes-Maritimes (figure 2).

La répartition des sérotypes s'est modifiée dès l'année 2002 dans les Alpes-Maritimes, où la proportion de souches de sérotype 23F a chuté de 42 % par rapport à 1999 (p=0,005), alors que dans le Nord ce changement a été observé en 2004, avec une diminution de 63 % (p=0,002) (figure 3). Les souches de sérotype 23F représentent moins de 3 % des isolats en 2006 dans chaque département, alors que la part des sérotypes non vac-

naux dépassait 80 %. Parmi les PSDP, en 2006, les trois quarts étaient constitués de sérotypes non vaccinaux, parmi lesquels les souches 6A et 19A apparentées au vaccin contribuaient pour 33 % et 56 %, *versus* 3 % et 13 % en 1999, dans les Alpes-Maritimes et le Nord, respectivement.

En 2002, la proportion d'enfants ayant reçu au moins une dose de Pn7 était inférieure à 5 %. En 2004, au moins 37,1 % des enfants dans les Alpes-Maritimes et 27,9 % dans le Nord avaient reçu au moins une dose vaccinale. En 2006, ce taux était de 68,4 % et 70,8 %, respectivement. En regroupant les deux départements pour l'année 2006, 433 enfants, c'est-à-dire 69,5 %, (soit 77 % de ceux dont le statut vaccinal était documenté) ont reçu au moins une dose de vaccin. L'âge médian à la première dose était de 3,7 mois. Le taux de prévalence du portage nasopharyngé de pneumocoque n'était pas différent chez les enfants vaccinés par rapport aux enfants non vaccinés : 49,2 % *versus* 55,5 %, respectivement (p=0,21). De même, les taux de portage de PSDP étaient comparables entre les deux groupes : 20,6 % parmi les vaccinés *versus* 27,3 % parmi les non vaccinés (p=0,22).

Parmi les 213 enfants vaccinés porteurs de pneumocoque, 32 (15,0 %) abritaient des souches vaccinales, et parmi les 71 enfants identifiés comme non vaccinés, 20 (28,2 %) abritaient des souches vaccinales (p=0,013). Cependant, les taux de prévalence de portage de sérotypes apparentés aux souches vaccinales (6A, 9, 19A, 18A ou 18B, 23A ou 23B) étaient comparables dans les deux groupes : 90/213 (42,2 %) chez les vaccinés *versus* 30/71 (42,2 %) chez les non vaccinés. Au total, les séroty-

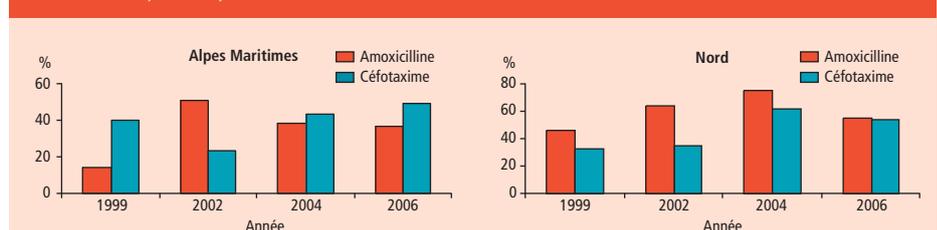
Tableau 1 Caractéristiques de la population d'enfants étudiée dans les établissements d'accueil du jeune enfant des départements des Alpes-Maritimes et du Nord, France, 1999-2006

Table 1 Characteristics of children studied in day-care centres in the Alpes-Maritimes and Nord districts, France, 1999-2006

	Alpes-Maritimes					Nord				
	1999	2002	2004	2006	p	1999	2002	2004	2006	p
Nombre d'enfants	298	294	334	335		250	240	233	288	
Nombre de crèches	25	25	25	25		21	22	24	25	
Filles	52,0 %	41,2 %	53,0 %	49,3 %	0,06	49,2 %	44,2 %	46,8 %	44,8 %	ns
Âge										
<12 mois	14,8 %	19,7 %	14,7 %	14,0 %		32,8 %	22,6 %	23,2 %	18,1 %	
12-23 mois	41,3 %	38,8 %	40,4 %	35,5 %		46,4 %	44,9 %	41,6 %	53,1 %	
>23 mois	44,0 %	41,5 %	44,9 %	50,4 %	ns	20,8 %	32,5 %	35,2 %	28,8 %	<10 ⁻³
Prélèvements stériles	56	35	47	48	ns	49	75	98	42	<10 ⁻³
	18,8 %	11,9 %	14,1 %	14,3 %		19,6 %	31,2 %	42,1 %	14,6 %	<10 ⁻³
Portage de pneumocoques										
Global	161	172	182	168	ns	117	117	88	146	0,02
	54,0 %	58,5 %	54,5 %	50,1 %		46,8 %	48,8 %	37,8 %	50,7 %	
Type Pn7	124	122	90	35	<10 ⁻³	86	91	64	23	<10 ⁻³
	77,5 %	70,9 %	49,4 %	21,0 %		73,5 %	77,8 %	72,7 %	15,8 %	
PSDP*	101	111	86	57	<10 ⁻³	84	100	55	82	<10 ⁻³
PDSPP/SP	62,7 %	64,5 %	47,3 %	33,9 %		71,8 %	85,5 %	62,5 %	56,2 %	<10 ⁻³

* Pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline.

Figure 1 Proportion des souches de PSDP* de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime, France, 1999-2006 / Figure 1 Proportion of PSDP strains with diminished susceptibility to amoxicillin and cefotaxim, France, 1999-2006



* Pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline.

Figure 2 Proportion des souches de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée aux autres antibiotiques, France, 1999-2006 / Figure 2 Proportion of *S. pneumoniae* strains with diminished susceptibility to other antibiotics, France, 1999-2006

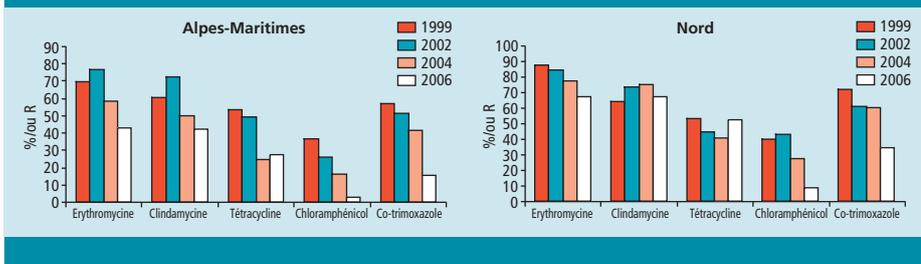
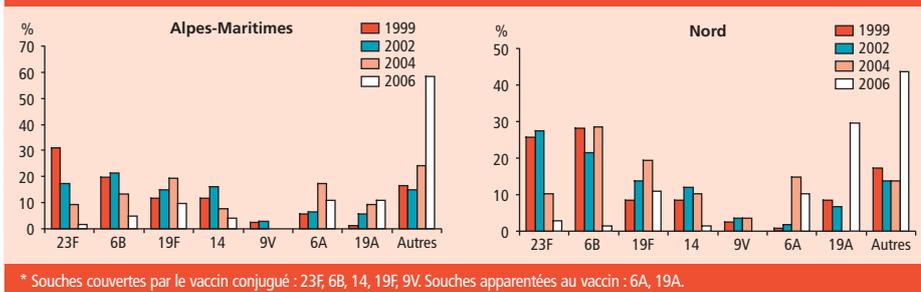


Figure 3 Répartition des sérotypes* de pneumocoques, France, 1999-2006 / Figure 3 Distribution of pneumococcal serotypes*, France, 1999-2006



* Souches couvertes par le vaccin conjugué : 23F, 6B, 14, 19F, 9V. Souches apparentées au vaccin : 6A, 19A.

pes vaccinaux et apparentés au vaccin constituaient 122/213 (57,3 %) des souches portées par les enfants vaccinés et 50/71 (70,4 %) parmi les enfants non vaccinés ($p=0,049$).

Il n'a pas été observé de différences de taux de prévalence du portage en fonction du nombre de doses vaccinales reçues : 45,9 %, 46,9 % et 50,3 % après 1, 2 et 3 doses, respectivement. De même, aucune différence n'a été observée concernant la proportion de PSDP : 16,2 %, 18,8 % et 21,3 % après 1, 2 et 3 doses, respectivement.

Discussion

La surveillance du portage nasopharyngé de *S. pneumoniae* dans les crèches collectives de deux départements français entre 1999 et 2006 met en évidence des variations temporelles concernant tant la sensibilité des souches aux antibiotiques que la répartition de leurs sérotypes. En revanche, le taux de prévalence de portage de pneumocoque n'a pas subi de modification significative, sauf dans le Nord en 2004, où il apparaît particulièrement bas. Ceci est à mettre en lien avec un nombre élevé de prélèvements stériles cette année-là. Les tendances observées sont comparables dans les deux départements : diminution du portage de PSDP, augmentation parallèle de la sensibilité des souches aux autres antibiotiques, augmentation de la proportion de sérotypes non vaccinaux.

Une enquête réalisée en France chez les enfants atteints d'otite moyenne aiguë a mis en évidence une réduction du taux de prévalence du portage nasopharyngé de pneumocoque entre 2001 à 2004, ainsi qu'un taux plus faible chez les enfants vaccinés par rapport aux non vaccinés [4]. Nous n'avons pas observé ces résultats dans les crèches : le taux de prévalence est resté stable dans le temps et quel que soit le statut vaccinal. Cependant, dans cette étude la fréquentation d'une crèche multipliait le risque de portage de pneumocoque par un facteur de 1,5 et de PDSP par 1,4. Cette différence est donc probablement à mettre sur le compte du type de recrutement de la population étudiée.

La surveillance des infections invasives révèle que la part relative des sérotypes couverts par le Pn7 a baissé parmi les méningites à pneumocoques chez les enfants de moins de deux ans [1]. Dans notre étude, les sérotypes non vaccinaux occupaient une part croissante des isolats, atteignant 70 % des souches en 2006, alors que plus des deux tiers des enfants avaient reçu au moins une dose de vaccin. Cette modification de la répartition des sérotypes a été notée dans d'autres études, témoignant de l'effet du vaccin sur l'écologie bactérienne du nasopharynx [5,6]. Parallèlement, la proportion de souches non vaccinales de sensibilité diminuée à la pénicilline a augmenté, comme cela a été observé lors d'une étude de portage chez les enfants de

moins de 7 ans par Huang et coll. aux États-Unis [6]. Le rôle éventuel de ces souches de remplacement sur l'avenir des pathologies dues au pneumocoque incite à poursuivre une surveillance soutenue. Même si peu d'entre elles sont résistantes à l'amoxicilline et aucune au céfotaxime, la proportion de souches de sensibilité intermédiaire à ces antibiotiques reste élevée. La poursuite de campagnes promouvant l'utilisation prudente des antibiotiques, telles que celle initiée dès l'automne 2000 dans le département des Alpes-Maritimes et la campagne nationale mise en place par la Caisse nationale d'assurance maladie en 2002, demeure un élément essentiel de la lutte contre la diffusion des résistances [7,8].

Conclusion

Les tendances constatées parmi les souches de portage nasopharyngé chez l'enfant sain en crèche collective reflètent l'évolution observée dans le cadre des infections invasives depuis la diffusion large du vaccin conjugué. Si le recul des souches vaccinales de sensibilité diminuée aux antibiotiques, notamment à la pénicilline et aux macrolides, peut constituer un facteur rassurant, ceci doit être pondéré par la constatation de leur remplacement par d'autres sérotypes, et la persistance de souches apparentées aux sérotypes vaccinaux ou bien non vaccinales demeurant peu, ou même devenant non sensibles aux bêta-lactamines. Seule une diminution de la pression de sélection par l'usage prudent des antibiotiques permettra d'éviter un retour à la situation initiale.

Remerciements

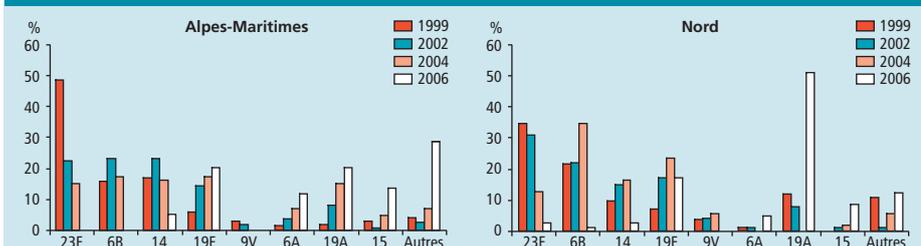
Nous remercions le personnel des crèches et les parents des enfants pour leur participation à ces enquêtes, ainsi que le Dr Emmanuelle Varon du Centre national de référence pour le pneumocoque pour sa contribution au sérotypage des souches.

Ce travail a bénéficié de financements accordés dans le cadre des PHRC, ainsi que des laboratoires Roche et Wyeth Pharmaceuticals.

Références

- [1] Lepoutre A, Georges S, Varon E, Lévy-Bruhl D, et al. Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques, France, 2005. Bull Epidemiol Hebd. 2007; 5:37-9.
- [2] Dellamonica P, Pradier C, Leroy J, Carsenti-Etesse H, Dupont MJ, Roussel-Delvallee M, et al. Épidémiologie et sensibilité aux antibiotiques des souches nasopharyngées de *S. pneumoniae* et de *H influenzae* d'enfants fréquentant les crèches de 3 départements français. Med Mal Infect. 2002; 32:650-61.
- [3] Dunais B, Pradier C, Carsenti H, Sabah M, Mancini G, Fontas E, et al. Influence of child care on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. Ped Infect Dis J. 2003; 22:589-92.
- [4] Cohen R, Levy C, de La Rocque F, Gelbert N, Wollner A, Fritzell B, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. Ped Infect Dis J. 2006; 25(11):1001-7.
- [5] Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities: changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23(11):1015-22.
- [6] Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. Pediatrics. 2005; 116(3):e408-13.
- [7] Pradier C, Dunais B, Ricort-Patuaño C, Maurin S, Andreini A, Hoffiger P, et al. Pour le groupe d'étude et de prévention des infections de l'enfant. Campagne « Antibios quand il faut » mise en place dans le département des Alpes-Maritimes. Med Mal Infect. 2003; 33:9-14.
- [8] Goossens H, Guillemot D, Ferech M, Schlemmer B, et al. National campaigns to improve antibiotic use. Eur J Clin Pharmacol. 2006;6.

Figure 4 Répartition des sérotypes* de PSDP**, France 1999-2006 / Figure 4 Distribution of PSDP serotypes*, France, 1999-2006



* Souches couvertes par le vaccin conjugué : 23F, 6B, 14, 19F, 9V. Souches apparentées au vaccin : 6A, 19A.
** Pneumocoque à sensibilité diminuée à la pénicilline.