

Observatoires régionaux du pneumocoque : surveillance des sérotypes et de la résistance aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées en France, 2003

Jeanne Maugein¹, Jacques Croizé², Alain Ros³, Sandra Bourdon⁴, Michel Brun⁵, Blandine Cattier⁶, Catherine Chanal⁷, Gérard Chabanon⁸, Hubert Chardon⁹, Monique Chomarat³, Bruno Coignard¹⁰, Marie Claude Demachy¹¹, Pierre Yves Donnio¹², Philippe Dupont¹³, Thierry Fosse¹⁴, Alain Gravet¹⁵, Bernadette Grignon¹⁶, Geneviève Laurans¹⁷, André Pechinot¹⁸, Marie Cécile Ploy¹⁹, Micheline Roussel-Delvallez²⁰, Pierre Henri Thoreux²¹, Emmanuelle Varon²², Michel Vergnaud²³, Véronique Vernet-Garnier²⁴, Michèle Weber²⁵

¹ Centre hospitalier universitaire (CHU), Bordeaux ² CHU, Grenoble ³ CHU, St Etienne ⁴ CHU, Angers ⁵ CHU, Montpellier ⁶ CHU, Tours ⁷ CHU, Clermont-Ferrand ⁸ CHU, Toulouse ⁹ Centre hospitalier (CH), Aix-en-Provence ¹⁰ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ¹¹ CH, Meaux ¹² CHU, Rennes ¹³ CHU, Besançon ¹⁴ CHU, Nice ¹⁵ CH, Mulhouse ¹⁶ CHU, Poitiers ¹⁷ CHU, Amiens ¹⁸ CHU, Dijon ¹⁹ CHU, Limoges ²⁰ CHU, Lille ²¹ CH, St Brieuc ²² Hôpital européen Georges Pompidou, Paris ²³ CHU, Caen ²⁴ CHU, Reims ²⁵ CHU, Nancy

INTRODUCTION

La pathologie liée à *Streptococcus pneumoniae* est très variée et fréquente, l'incidence en Europe est proche de 800 pour 100 000 habitants. Elle concerne aussi bien l'enfant que l'adulte avec toutefois une incidence plus élevée aux âges extrêmes de la vie. Ces bactéries sont naturellement sensibles à de nombreux antibiotiques, mais depuis la description de la première souche de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) en 1967 en Australie, de nombreuses études [1, 2] montrent une augmentation de la résistance aux antibiotiques et particulièrement aux bêta-lactamines. Les données publiées en France [2,6] montrent une augmentation continue des PSDP (55,4 % en 2001) et particulièrement chez l'enfant où le taux atteint 71 %, mais ceci avec une variation importante selon les régions.

Depuis 1995, les Observatoires régionaux du pneumocoque (ORP) constitués d'un réseau de laboratoire répartis sur l'ensemble de la France surveillent tous les deux ans les sérogroupes et l'évolution de la résistance aux antibiotiques des souches isolées. Depuis 1999, cette surveillance ne concerne que les souches isolées des liquides céphalo-rachidiens (LCR), des hémocultures et des pus d'otites moyennes aiguës (OMA). Depuis 2001, un partenariat entre les ORP et le Centre de référence du pneumocoque (CNRP) a permis de réaliser le sérotypage de la majorité des souches, indispensable à l'évaluation de l'impact du nouveau vaccin heptavalent Prevenar®. En 2003, les ORP et le CNRP ont poursuivi en partenariat avec l'Institut de veille sanitaire (InVS) cette surveillance, dont les résultats sont présentés dans ce travail en comparaison de ceux de 2001.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Étude épidémiologique

Cette étude a été réalisée du 1^{er} janvier au 31 décembre 2003 par les 22 observatoires, qui représentaient 403 laboratoires : 299 laboratoires publics et 104 laboratoires privés d'analyses biologiques médicales et dont le fonctionnement, la représentativité et l'exhaustivité ont été décrits dans les publications précédentes [2,6]. Les observatoires correspondent en général aux régions administratives, cependant pour des raisons pratiques, la région Rhône-Alpes a été séparée en deux sites, Rhône-Foréz et Arc-Alpin et la région Paca en Provence et Côte-d'Azur. Ces 22 observatoires régionaux représentent selon une évaluation de l'InVS, une couverture de 62,2 % [5]. Les souches étaient isolées essentiellement de sites normalement stériles, LCR et sang, et d'OMA de l'enfant (âge < 15 ans). Les souches isolées des OMA de l'adulte (n = 100) ont été exclues. Dans le cas où plusieurs souches identiques étaient isolées chez un même patient, une seule a été retenue et par ordre de priorité : LCR puis hémoculture et enfin OMA.

La totalité des souches isolées de LCR (adultes et enfants) et d'hémocultures enfants ainsi qu'un échantillon représentatif des souches d'hémocultures des cas adultes et d'OMA des cas pédiatriques ont été sérotypées par le Centre national de référence du pneumocoque (CNRP). Le quota de souches envoyées au CNRP (660 souches isolées d'hémocultures des cas adultes et 387 isolées d'OMA des cas pédiatriques) a été calculé par l'InVS en fonction du nombre de souches isolées en 2001.

Sensibilité aux antibiotiques

Chacun des laboratoires participants a réalisé les tests de sensibilité soit par la méthode de diffusion en gélose, soit à l'aide de galeries ATB-Pneumo ou des cartes VITEK2® (bioMérieux),

l'interprétation a été faite selon les critères du CA-SFM 2003. Chaque centre coordinateur a déterminé pour toutes les souches les CMI de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime par la méthode de référence en milieu gélosé selon les recommandations du CA-SFM. Trois souches de référence (P. Geslin,) ont été utilisées comme contrôle de qualité interne par chaque centre coordinateur.

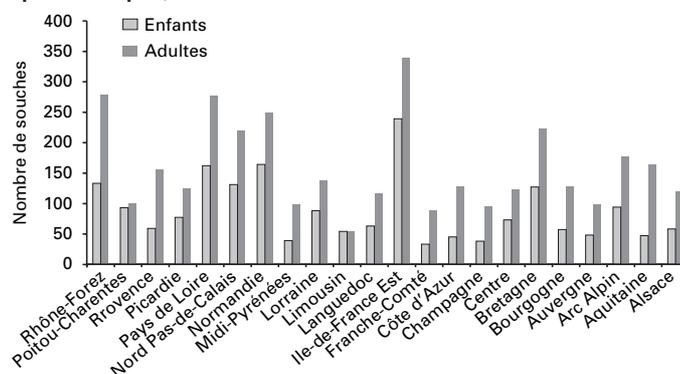
L'analyse statistique (chi²) a été réalisée avec le logiciel Épi-info (version 6).

RÉSULTATS

Parmi les 5 414 souches étudiées, 3 492 (64,5 %) ont été isolées chez l'adulte (âge médian de 71 ans avec des extrêmes de 16 à 103 ans) et 1 922 (35,5 %) chez l'enfant (âge médian de 1 an avec des extrêmes de 1 mois à 15 ans). La répartition par observatoire est représentée dans la figure 1. Les souches isolées chez l'adulte provenaient majoritairement d'hémocultures (3 246 souches, 93 %). Chez l'enfant, 6 % (111 souches) étaient isolées de LCR, 21 % (408 souches) d'hémocultures et 73 % (1 403 souches) d'OMA.

Figure 1

Répartition des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées chez l'adulte et chez l'enfant dans chaque observatoire régional des pneumocoques, 2003



Sensibilité aux bêta-lactamines

Les résultats des CMI de la pénicilline G réalisées par la méthode de référence montrent que les PSDP représentaient 50 % (2 716 souches) de l'ensemble des souches, soit 62,4 % (1 200 souches) chez l'enfant et 43,3 % (1 516 souches) chez l'adulte. Les souches résistantes à la pénicilline G (CMI > 1 mg/l) représentaient 24,5 % de la totalité des PSDP, 26 % chez les enfants et 23 % chez l'adulte, ce qui correspond à 12,3 % de la totalité des souches, 10,1 % pour les adultes et 16,2 % pour les enfants.

La sensibilité des souches aux bêta-lactamines en fonction de l'âge et de la nature du prélèvement est résumée dans le tableau 1. En ce qui concerne les deux autres bêta-lactamines, les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline représentaient 30,2 % (1 642 souches) de l'ensemble des souches. Les souches résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/l) représentaient 6 % des souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline, ce qui représente 1,8 % de l'ensemble des souches. Les CMI de l'AMX étaient de 4 mg/L pour 81 souches, 8 mg/L pour 17 souches et 16 mg/L pour une seule souche. Il faut souligner la disparité entre les centres, car si trois régions (Côte-d'Azur, Midi-Pyrénées et Picar-

die) n'ont isolé aucune souche résistante à l'amoxicilline, les Pays de la Loire et Rhône-Forez par exemple comptaient respectivement 14 et 13 souches résistantes soit 3,2 % et 3,1 % de la totalité des souches isolées pour ces deux observatoires.

Les souches de sensibilité diminuée au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/L) représentaient 18,1 % (981 souches) de l'ensemble des souches. Les 12 souches résistantes au céfotaxime (CMI > 2 mg/L) représentaient 1,2 % des souches de sensibilité diminuée au céfotaxime, soit 0,2 % de la totalité des souches testées. Les CMI du céfotaxime étaient toutes égales à 4 mg/L. La moitié des régions n'ont isolé aucune souche résistante au céfotaxime.

Chez l'adulte il n'y avait pas de différence significative du taux de PSDP entre les souches isolées des LCR et des hémocultures. Chez l'enfant, si le taux de PSDP est comparable pour les souches isolées de LCR (44,1 %) et d'hémocultures (45,8 %), le pourcentage de PSDP est beaucoup plus élevé parmi les souches d'OMA (68,7 %). Excepté pour les OMA, il n'existe pas de différence significative du taux des PSDP isolés chez l'adulte et chez l'enfant.

Tableau 1

Niveau de sensibilité à la pénicilline G, à l'amoxicilline et au céfotaxime de *S. pneumoniae* isolés chez l'enfant et l'adulte en France, 2003

Groupes	Pénicilline G Nb souches (%)	Amoxicilline (%) Nb souches (%)	Céfotaxime (%) Nb souches (%)
Enfants (n = 1 922 ; 35.5 %)			
Souches testées	1 922	1 922	1 922
Souches intermédiaires	889 (46,2)	637 (33,1)	450 (23,4)
Souches résistantes	312 (16,2)	61 (3,1)	8 (0,4)
Total I + R	1 201 (62,4)	698 (36,2)	458 (23,8)
LCR			
Souches testées	111	111	111
Souches intermédiaires	41 (36,9)	24 (21,6)	18 (16,2)
Souches résistantes	8 (7,2)	2 (1,8)	1 (0,9)
Total I + R	49 (44,1)	26 (23,4)	19 (17,0)
Hémocultures			
Souches testées	408	408	408
Souches intermédiaires	136 (33,3)	95 (23,2)	68 (16,6)
Souches résistantes	51 (12,5)	8 (1,9)	2 (0,4)
Total I + R	187 (45,8)	103 (25,1)	70 (17,1)
OMA			
Souches testées	1 403	1 403	1 403
Souches intermédiaires	712 (50,7)	518 (36,9)	364 (25,9)
Souches résistantes	253 (18)	51 (3,6)	5 (0,3)
Total I + R	965 (68,7)	569 (40,5)	369 (26,2)
Adultes (n = 3 492 ; 64.5 %)			
Souches testées	3 492	3 492	3 492
Souches intermédiaires	1 161 (33,2)	906 (25,9)	519 (14,8)
Souches résistantes	354 (10,1)	38 (1)	4 (0,1)
Total I + R	1 515 (43,3)	944 (26,9)	523 (14,9)
LCR			
Souches testées	246	246	246
Souches intermédiaires	84 (34,1)	59 (23,9)	36 (14,6)
Souches résistantes	28 (11,3)	3 (1,2)	0
Total I + R	112 (45,4)	62 (25,1)	36 (14,6)
Hémocultures			
Souches testées	3 246	3 246	3 246
Souches intermédiaires	1 077 (33,1)	847 (26)	483 (1,8)
Souches résistantes	326 (10)	35 (1)	4 (0,1)
Total I + R	1 403 (43,1)	882 (27)	487 (14,9)

Sensibilité aux autres antibiotiques

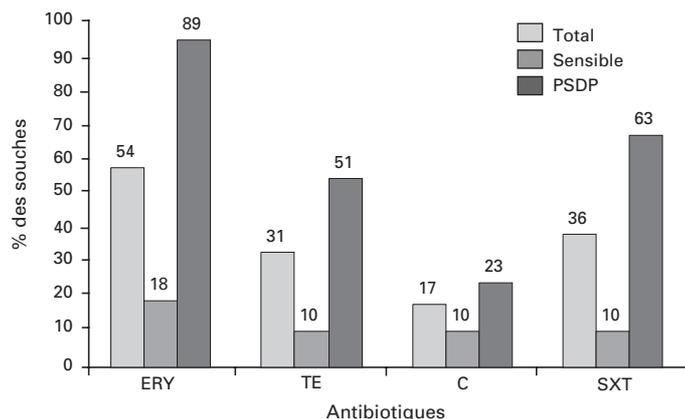
Le taux de résistance aux antibiotiques les plus fréquemment testés par les laboratoires sont résumés dans la figure 2. Le taux global de résistance était de 54 % pour l'érythromycine, mais atteignait 89 % pour les souches PSDP. Les taux de résistance étaient plus faibles pour les tétracyclines et le cotrimoxazole : 31 % et 36 % respectivement ; enfin 17 % des souches étaient résistantes au chloramphénicol. Les pourcentages de résistance sont plus élevés chez l'enfant que chez l'adulte, avec 20 % d'écart pour l'érythromycine, 10 % pour les tétracyclines et le cotrimoxazole. La résistance à la rifampicine reste faible, 0,5 %, et nous n'avons trouvé aucune souche résistante à la vancomycine.

Les sérotypes (figures 3 et 4)

Chez l'enfant, les 7 sérotypes les plus fréquents étaient par ordre décroissant : 14, 19A, 19F, 6B, 23F, 1 et 3, représentant 74 % de l'ensemble des souches. Le 19F était le sérotype prédominant dans les OMA avec près de 21 %, le sérotype 1 était prédominant dans les hémocultures avec près de 19 % et le 14 était prédominant dans les LCR avec 13 %. La couverture

Figure 2

Résistance (%) de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques selon le niveau de résistance à la pénicilline G, 2003



sérotypique du vaccin conjugué heptavalent Prévenar® était de 53 % pour les souches isolées des LCR et 55 % pour les souches isolées des hémocultures et des OMA (figure 4).

Chez l'adulte, la diversité des sérotypes était plus grande que chez les enfants. Les 7 sérotypes les plus fréquents étaient par ordre décroissant : 14, 3, 9V, 23F, 19A, 1 et 19F. Ils ne représentaient que 49 % de l'ensemble des souches. Les sérotypes prédominants étaient différents selon que les souches provenaient d'hémocultures (sérotype 14) ou de LCR (sérotype 23F). La couverture sérotypique du vaccin polysaccharidique 23-valent Pneumovax® était de 80 % pour les souches isolées des LCR et 89 % des souches isolées des hémocultures. Elle était respectivement de 53 et 44 % pour le Prévenar® (figure 3).

Figure 3

Distribution (%) des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* selon le prélèvement chez l'adulte en France, 2003

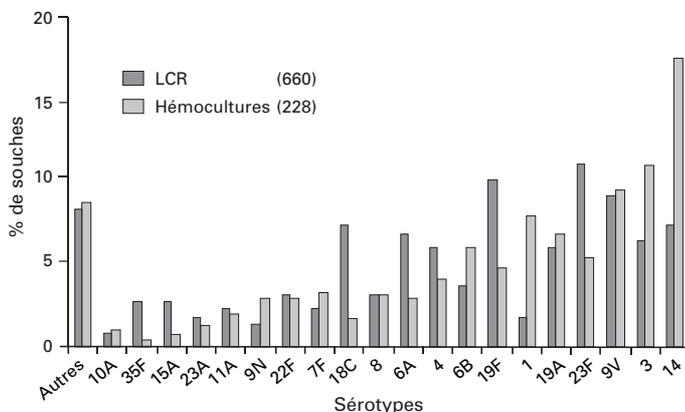
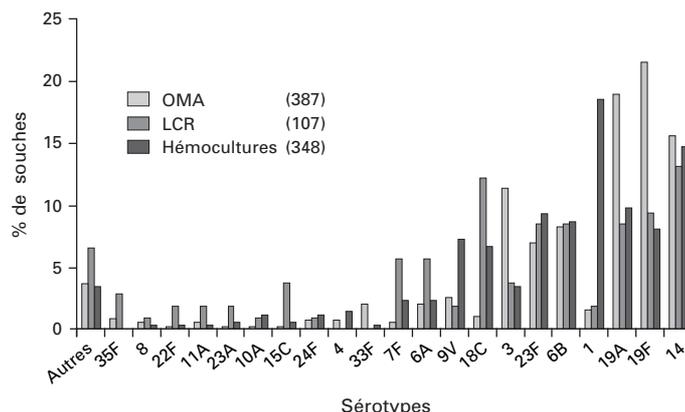


Figure 4

Distribution (%) des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* selon le prélèvement chez l'enfant en France, 2003



DISCUSSION - CONCLUSION

La comparaison de ces résultats avec les données précédentes des ORP [2,6], montre une baisse significative des PSDP puisque le taux de PSDP était de 55,4 % en 2001, alors qu'il n'a pas dépassé 50 % en 2003 ($p = 0,002$). Cependant, selon les données d'European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), la France reste en 2003 le pays européen où la fréquence des résistances est la plus élevée. En effet, les pays où la fréquence des PSDP est élevée sont la Roumanie et l'Espagne mais elle n'est respectivement que de 36,3 % et 32,2 %. La variation selon les régions a déjà été mentionnée, et se confirme en 2003. Le tableau 2 compare les pourcentages de PSDP en 2001 et 2003 par région, dans leur totalité ainsi que chez l'enfant et l'adulte. La proportion de PSDP a diminué dans toutes les régions excepté en Alsace (+5 %), Bretagne, Limousin et Rhône-Forez (+1 %). La diminution est très importante dans certaines régions : Poitou Charente (-16 %), Ile-de-France-Est (-15 %) et Lorraine (-14 %). Il est aussi intéressant de noter que les trois ORP ayant des taux de PSDP proche de 40 % sont voisins (Rhône-Forez, Arc-Alpin et Côte-d'Azur). Cependant, ces variations doivent tenir compte des modifications, certes mineures, mais qui peuvent avoir une influence sur ces pourcentages, des centres participants en 2003.

Tableau 2

Comparaison des pourcentages de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) entre 2001 et 2003, par observatoire régional des pneumocoques (ORP)

ORP	PSDP Totaux		PSDP Enfants		PSDP Adultes	
	2001	2003	2001	2003	2001	2003
Alsace	40	45	51	52	35	42
Aquitaine	63	58	72	62	58	57
Arc-Alpin	41	39	61	56	27	30
Auvergne	64	61	77	73	52	56
Bourgogne	56	52	69	61	42	48
Bretagne	60	61	74	79	51	51
Centre	57	50	72	66	48	41
Champagne	54	43	46	55	76	38
Côte-d'Azur	44	40	59	51	41	36
Franche-Comté	49	43	63	70	39	33
Ile de France Est	62	47	73	60	49	38
Languedoc	57	52	69	55	48	51
Limousin	65	66	80	79	39	54
Lorraine	58	44	75	45	42	43
Midi-Pyrénées	62	51	80	69	54	44
Nord-Pas-de-Calais	59	48	70	68	48	35
Normandie	56	55	74	66	46	49
Pays de la Loire	57	54	73	68	49	46
Picardie	53	49	65	58	44	43
Poitou-Charentes	70	54	81	69	62	48
Provence	58	53	67	64	40	42
Rhône-Forez	41	42	55	46	35	40

Il faut remarquer que cette diminution, est liée en grande partie à la diminution des PSDP chez l'enfant. Entre 2001 et 2003 les taux de PSDP diminuent 1 à 30 % selon les régions. Une étude menée en Espagne pendant cette même période [3] observe aussi une diminution du taux des PSDP qui passe de 39,5 à 33 % pour l'ensemble des isolats, mais avec une diminution significative pour les souches isolées des cas pédiatriques, le taux variant de 60,4 à 41,2 %. Il existe une diminution significative ($p < 0,001$) des PSDP pour l'ensemble des souches étudiées, celle-ci étant liée essentiellement à la diminution des PSDP isolés des OMA. Chez l'adulte, malgré l'augmentation du taux des PSDP dans 10 régions avec des taux variant de 2 à 15 %, le taux de PSDP a diminué de façon globale pour les hémocultures ($p = 0,007$). Si l'on considère l'ensemble des souches isolées chez l'enfant on observe une diminution significative des souches de sensibilité diminuée à l'AMX ($p = 0,02$), mais si on étudie les

souches par nature d'échantillon, il n'existe aucune différence significative entre 2001 et 2003, ni pour AMX, ni pour CTX. Chez l'adulte, il n'y a aucune différence significative en ce qui concerne la sensibilité à AMX et CTX, on note seulement une augmentation, mais non significative ($p = 0,3$), des souches de sensibilité diminuée à l'AMX isolées des hémocultures.

Contrairement à une publication américaine récente [4], nous n'avons pas observé d'émergence de souches de haut niveau de résistance aux bêta-lactamines. Les souches résistantes à AMX et CTX (CMI > 2 mg/l) restent stables depuis 1999, puisque les pourcentages étaient pour l'AMX chez l'adulte de 1,3 % en 1999, 1 % en 2001 et 2003 et 2,8 %, 3 % et 3,2 % chez l'enfant. Pour le CTX ces chiffres étaient respectivement de 0,3 % en 1999, 0,1 % en 2001 et 2003 chez l'adulte, 0,7 %, 0,3 % et 0,4 % chez l'enfant. En ce qui concerne les autres antibiotiques on note une diminution significative des pourcentages de résistance par rapport à 2001, pour l'érythromycine, les tétracyclines et le cotrimoxazole. Ceci semble lié essentiellement à la diminution des PSDP, car si l'on considère uniquement les PSDP, les pourcentages de résistances sont très proches.

En ce qui concerne les sérotypes, chez l'enfant, on note une augmentation significative des sérotypes 19F, 1 et 3 et une diminution du sérotype 9V par rapport à 2001[5]. Cette évolution est différente selon la nature du prélèvement, il existe une augmentation importante du sérotype 18C dans les méningites ($p = 0,007$), du sérotype 1 dans les bactériémies ($p = 0,001$) et des sérotypes 19F et 3 dans les OMA. La diminution du sérotype 9V concerne uniquement les souches isolées d'OMA. La progression du sérotype 1 passant de 5,8 à 8,2 % joue un rôle dans la diminution de la couverture sérotypique du Prevenar® (60 à 54 %) ; chez l'adulte, pour l'ensemble des souches testées, on note une augmentation significative des sérotypes 3 et 4. La couverture sérotypique du vaccin polysaccharidique 23-valent Pneumovax® est identique sur les deux années avec près de 87 %. La « couverture sérotypique » du Prevenar® est de 42 et 46 % sur les deux années indiquant de ce fait des sérotypes adultes différents de ceux des enfants.

Le réseau représentatif qui constituent les ORP permet d'avoir des indicateurs de l'évolution de la résistance aux antibiotiques, de détecter l'émergence de nouvelles résistances ou de certains sérotypes. Cette surveillance est très importante car le pneumocoque représente, de part la fréquence et la gravité des pathologies qu'il entraîne, un véritable enjeu de santé publique. Les données obtenues par ce réseau de laboratoires contribuent à l'évaluation des politiques de contrôle et de prévention.

RÉFÉRENCES

- [1] Bronzwaer SL, Buchholz U, Kool JL, Monen J, Schrijnemakers P. EARSS activities and results: update. Euro Surveill. 2001; 6:2-5.
- [2] Laurans G, Murbach V, Cattier B, Chomar M, Cottin J, Demachy MC, Dupont MJ, Fauchère JL, Fosse T, Laaberk MF, Lemozy J, Maugein J, Péchinot A, Ploy MC, Romaszko JP, Roussel-Delvallez M, Vaucel J, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Weber M, Chardon H. Observatoires régionaux du pneumocoque : Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques isolés en situation pathogène en France en 1999. Bull. Épidemiol-hebd 2001; 33.
- [3] Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Trends in antimicrobial resistance in 1968 invasive Streptococcus pneumoniae strains isolated in Spanish hospitals (2001-2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. J Clin Microbiol 2004; 42:5571-77.
- [4] Schrag SJ, McGee L, Whitney CG, Beall B, Craig AS, Choate ME, Jorgensen JH, Facklam RR, Klugman KP and the Active Bacterial Core Surveillance Team. Emergence of Streptococcus pneumoniae with very-high-level resistance to penicillin. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:3016-23.
- [5] Varon E, Gutmann L. Rapport d'activité 2004, Centre national de référence des pneumocoques.
- [6] Vergnaud M, Bourdon S, Brun M, Cattier B, Chanal C, Chardon H, Chomar M, Croizé J, Demachy MC, Dupont P, Fosse T, Grignon B, Laurans G, Maugein J, Murbach V, Péchinot A, Ploy MC, Prère MF, Roussel-Delvallez M, Thoreux PH, Vaucel J, Vernet-Garnier V, Weber M. Observatoires régionaux du pneumocoque : analyse de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de Streptococcus pneumoniae en 2001. 2003; Bull. Épidemiol-hebd 37.

Directeur de la publication : Pr Gilles Brückner, directeur général de l'InVS
 Rédactrice en chef : Florence Rossollin, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
 Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
 Comité de rédaction : Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Pierre Arwidson, Inpes ; Dr Jean-Pierre Aubert, médecin généraliste ; Dr Juliette Bloch, InVS ; Dr Eugénia Gomes do Espírito Santo, InVS ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Yuriko Iwatsubo, InVS ; Dr Loïc Jossier, InVS ; Eric Jougle, Inserm CépIdC ; Dr Agnès Lepoutre, InVS ; Laurence Mandereau-Bruno, InVS ; Hélène Therre, InVS.

N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466
 Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH abonnements

12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex

Tel : 01 41 79 67 00 - Fax : 01 41 79 68 40 - Mail : abobeh@invs.sante.fr

Tarifs 2004 : France 46,50 € TTC - Europe 52,00 € TTC

Dom-Tom et pays RP (pays de la zone francophone de l'Afrique,

hors Maghreb, et de l'Océan Indien) : 50,50 € HT

Autres pays : 53,50 € HT (supplément tarif aérien rapide : + 3,90 € HT)