

Observatoires régionaux du pneumocoque : épidémiologie et résistance aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées en France en 2007

Marie Kempf^{a,1,*}, Régine Baraduc², Henri Bonnaduc³, Michel Brun⁴, Gérard Chabanon⁵, Hubert Chardon⁶, Jacques Croizé⁷, Marie-Claude Demachy⁸, Pierre-Yves Donnio⁹, Philippe Dupont¹⁰, Thierry Fosse¹¹, Laurent Gibel³, Alain Gravet¹², Bernadette Grignon¹³, Tahar Hadou¹⁴, Farida Hamdad¹⁵, Marie-Laure Joly-Guillou¹, Philippe Lanotte¹⁶, Jeanne Maugein¹⁷, André Péchinot¹⁸, Marie-Cécile Ploy³, Josette Raymond¹⁹, Alain Ros²⁰, Micheline Roussel-Delvallez²¹, Christine Segonds⁵, Michel Vergnaud²², Véronique Vernet-Garnier²³, Agnès Lepoutre²⁴, Laurent Gutmann²⁵, Emmanuelle Varon²⁵, Jean-Louis Koeck¹⁷

RÉSUMÉ

Les observatoires régionaux du pneumocoque (ORP), créés à partir de 1995, participent aux côtés du Centre national de référence des pneumocoques et de l'Institut de veille sanitaire à la surveillance étroite de l'évolution de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques. En 2007, les 23 ORP français ont étudié la sensibilité aux antibiotiques et le sérotype de 5 302 souches de pneumocoque isolées de liquides céphalo-rachidiens (LCR), d'hémocultures, de pus d'otite moyenne aiguë, de liquides pleuraux de l'enfant et de l'adulte (≥ 16 ans) ainsi que de certains échantillons pulmonaires de l'adulte (≥ 16 ans). L'étude a montré que 38,2 % des souches étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), 19,3 % à l'amoxicilline et 10,5 % au céfotaxime. Le pourcentage de PSDP différait selon les régions, allant de 29 % en Alsace à 50 % à Paris Ile-de-France Ouest. Il était plus élevé chez l'enfant (50,2 %) que chez l'adulte (33,7 %) et variait selon le prélèvement (enfant/adulte) : hémocultures (27,8 %/32,5 %), LCR (33,7 %/34,6 %), pus d'otite moyenne aiguë (60,2 %/27,5 %), liquides pleuraux (50 %/31 %). Les PSDP étaient souvent multirésistants avec en particulier un pourcentage élevé de résistance à l'érythromycine (84,2 % contre 12,7 % pour les pneumocoques sensibles à la pénicilline). Enfin, le sérotype majoritairement rencontré était le sérotype 19 (25,2 % des isolats).

Streptococcus pneumoniae – résistance aux antibiotiques – France, épidémiologie 2007 – réseau de surveillance.

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

a Auteur principal

Laboratoire de bactériologie – Centre hospitalier universitaire d'Angers
4, rue Larrey – 49933 Angers cedex 9

* Correspondance

makempf@chu-angers.fr

article reçu le 25 août, accepté le 16 octobre 2008

© 2008 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

French Pneumococcus Network (ORP): epidemiology and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in France in 2007

French regional pneumococcal observatories, created from 1995, participate alongside the National Reference Center for Pneumococci and the Institut de Veille Sanitaire at the close monitoring of the evolution of resistance of pneumococci to antibiotics. In 2007, 23 regional pneumococcal observatories studied the antibiotic susceptibility and serogroup of 5302 strains of *Streptococcus pneumoniae* recovered from cerebrospinal fluids (CSF), blood, middle ear fluid, pleural fluid in the child and the adult (≥ 16 years) as well as from some broncho-pulmonary samples in the adult. The study showed that 38.2% of the strains were non-susceptible to penicillin (PNSP), 19.3% to amoxicillin and 10.5% to cefotaxime. The percentage of PNSP varied according to the region, ranging from 29% in Alsace to 50% in Paris Ile de France west. PNSP were higher in children (50.2%) than in adults (33.7%) and varied according to the sample (child / adult): bloodstream (27.8%/32.5%), CSF (33.7%/34.6%), middle ear fluid (60.2%/27.5%), pleural fluid (50%/31%). The PSDP were often multiresistant with a high percentage of erythromycin resistance (84.2% versus 12.7% in penicillin-susceptible isolates). Finally, the most common serogroup was serogroup 19 (25.2% of the strains).

Streptococcus pneumoniae – antimicrobial resistance – France, 2007 epidemiology – surveillance network.

1. Introduction

Streptococcus pneumoniae est une bactérie commensale du rhinopharynx colonisant les voies aériennes supérieures dès les premiers mois de la vie. Les infections à *S. pneumoniae* sont fréquentes et essentiellement communautaires. Elles représentent en France la première étiologie bactérienne des pneumonies, des méningites et des otites moyennes aiguës (OMA). Ces infections surviennent principalement sur des terrains fragilisés et concernent aussi bien l'enfant que l'adulte, avec toutefois une incidence plus élevée aux âges extrêmes de la vie.

S. pneumoniae est naturellement sensible aux antibiotiques et notamment aux bêta-lactamines, mais dès 1979 sont apparues en France les premières souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G [1]. Depuis, une augmentation continue des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) a été observée en France, avoisinant 55,4 % des souches en 2001, et particulièrement chez l'enfant où le taux a atteint 71 %, mais ceci avec une variation importante selon les régions [2]. Il a fallu attendre 2003 pour que la proportion de PSDP diminue (50 % des souches) [3]. Toutefois, la fréquence encore très élevée de cette résistance aux antibiotiques justifie une surveillance au niveau national mais également au niveau régional, compte tenu de l'existence de disparités régionales. Cette surveillance microbiologique est assurée par les observatoires régionaux du pneumocoque (ORP) créés en 1995 et associés au niveau national au Centre national de référence des pneumocoques (CNRP) depuis 2001, ainsi qu'à l'Institut de veille sanitaire (InVs) depuis 2003. Ainsi, les ORP permettent de connaître l'évolution de la résistance aux antibiotiques et de la distribution des sérogroupes de souches de pneumocoque isolées dans

certaines situations pathogènes. Cette surveillance est indispensable à l'évaluation de l'impact du nouveau vaccin heptavalent Prevenar®. Nous présentons ici les résultats de la surveillance de la résistance des pneumocoques par les ORP au cours de l'année 2007.

2. Matériel et méthodes

2.1. Etude épidémiologique

L'étude a été réalisée du 1^{er} janvier au 31 décembre 2007 par 23 ORP définis géographiquement sur la base de régions administratives et auxquels participaient 396 laboratoires dont 296 (74,7 %) laboratoires publics et 100 (25,3 %) laboratoires privés (LABM). Ces laboratoires adressaient leurs souches accompagnées d'éléments démographiques et des circonstances du diagnostic ainsi que des résultats de la sensibilité aux antibiotiques, à un centre coordinateur par région.

Ainsi, au cours de cette année, toutes les souches de pneumocoque isolées de liquides céphalo-rachidiens (LCR), d'hémocultures, de pus d'OMA et de liquides pleuraux transmises aux centres coordinateurs de chaque ORP ont été étudiées. 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, liquide pleural et enfin OMA. Par ailleurs, chaque centre coordinateur a retenu les deux premières souches de chaque mois isolées de prélèvements respiratoires protégés ou non protégés de l'adulte provenant de son laboratoire.

2.2. Évaluation de la sensibilité aux antibiotiques et sérogroupage

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la pénicilline G (P), de l'amoxicilline (AMX) et du céfotaxime (CTX) ainsi que l'activité inhibitrice de l'érythromycine (ERY), du cotrimoxazole (SXT), de la rifampicine (RA), de la pristina-mycine (PRI) et de la norfloxacine (NOR) ont été déterminées selon les méthodes utilisées en routine dans chaque laboratoire participant [E-Test®, diffusion en milieu gélosé, galeries ATB-Pneumo®, cartes VITEK2® (bioMérieux)]. L'interprétation des résultats a été faite selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM). Les souches ont ensuite été adressées au centre coordinateur de chaque ORP qui a déterminé les CMI de la pénicilline, de l'amoxicilline et du céfotaxime par la méthode de référence en milieu gélosé. Concernant ces trois antibiotiques, l'interprétation en sensible (S), intermédiaire (I) ou résistant (R) a été faite selon les recommandations du CA-SFM : les souches ont été classées I à la pénicilline G pour des concentrations critiques > 0,064 mg/L et R pour des concentrations > 1 mg/L. Les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) correspondent à la somme des souches catégorisées I ou R à la pénicilline par la mesure des CMI en milieu gélosé. Concernant l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches ont été catégorisées I pour des concentrations critiques > 0,5 mg/L et R pour des concentrations > 2 mg/L. Dans cette étude, pour simplifier la compréhension des résultats, les souches I et R aux antibiotiques autres que les β-lactamines ont été catégorisées R. Trois souches

Figure 1 – Distribution régionale des 5302 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées en France en 2007, en fonction de l'âge.

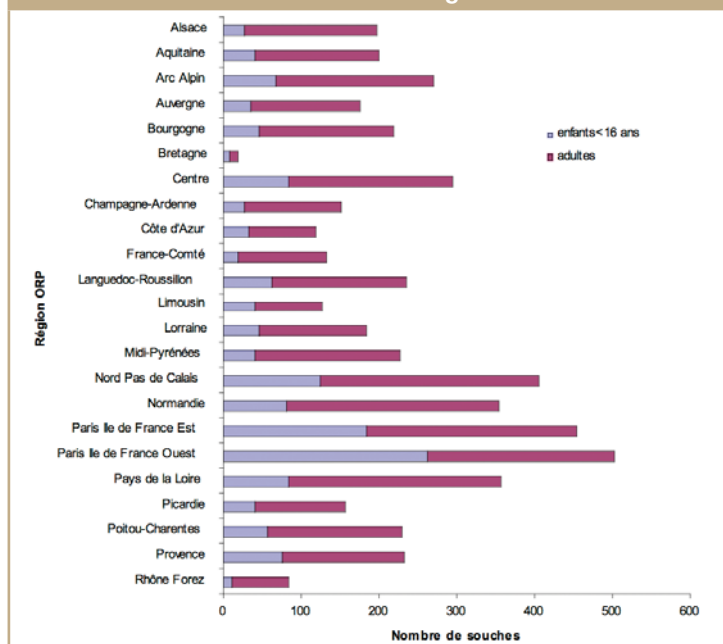


Figure 2 – Sites d'isolement des 5302 souches de *Streptococcus pneumoniae* recueillies chez l'adulte et chez l'enfant en France en 2007.

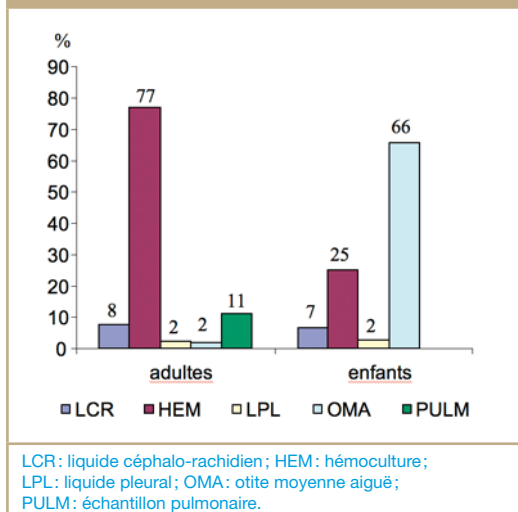
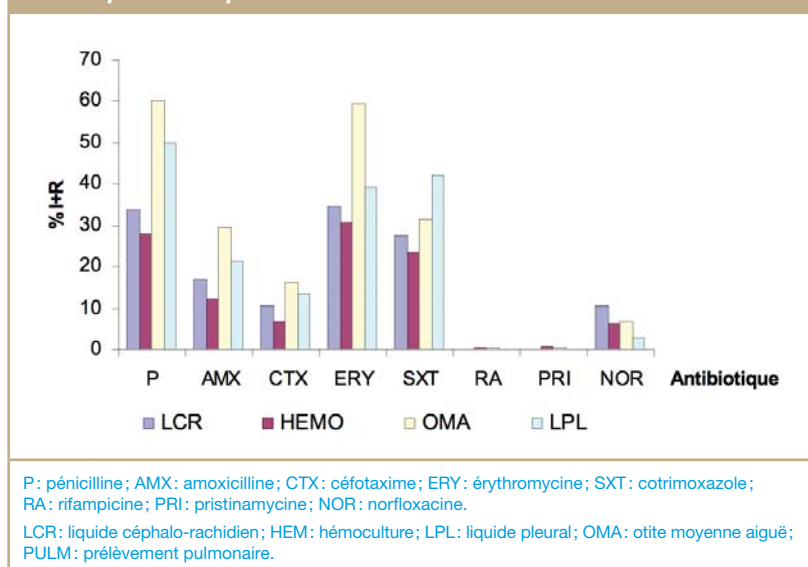


Figure 3 – Résistance (I + R) à huit antibiotiques de 1477 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées chez l'enfant en France en 2007.



de référence, R6WT, ATCC49619 et 32475, fournies par le CNRP, ont servi de contrôle de qualité.

Toutes les souches de pneumocoque ont été sérogroupées par chaque centre coordinateur, à l'aide de latex réactifs sensibilisés par les anticorps spécifiques des sérotypes 1, 3, 4, 5, 8 et 14, ou des sérogroupes 6, 9, 15, 18, 19 et 23 (Statens Serum Institut - Copenhague, Danemark), et préparées au CHU de Limoges.

La saisie et la validation des données ont été réalisées à l'aide du logiciel Capture System (Clinsight) et l'analyse a été effectuée sous SAS (version 9.1.3., délivrée par SAS Institute, Cary, États-Unis). L'évolution de la fréquence de résistance et de la répartition des sérogroupes entre 2005 et 2007 a été mesurée par un test du χ^2 ; un $p < 0,05$ a été retenu comme seuil significatif (IC 95 %).

3. Résultats

3.1. Tendances

Les 23 observatoires régionaux ont étudié 5302 souches de pneumocoque dont 1477 souches (27,9 %) isolées chez l'enfant (âge médian de 1 an avec des extrêmes de 0 à 15 ans) et 3825 (71,1 %) chez l'adulte (âge médian de 67 ans avec des extrêmes de 16 à 103 ans). La répartition des souches par observatoire est représentée dans la **figure 1**. Ces 5302 souches ont été isolées de 387 LCR [enfants (E): 95; adultes (A): 292], de 3308 hémocultures (E: 370; A: 2938), de 135 liquides pleuraux (E: 38; A: 97), de 1043 pus d'OMA (E: 974; A: 69) et de 429 échantillons pulmonaires (A). Les souches provenaient majoritairement d'hémocultures chez l'adulte (77 %) et de pus d'OMA chez l'enfant (66 %) (**figure 2**).

3.2. Sensibilité aux antibiotiques

Parmi les 5302 souches étudiées, 2027 (38,2 %) présentait une sensibilité diminuée à la pénicilline G, 1022 (19,3 %) à l'amoxicilline et 557 (10,5 %)

au céfotaxime. Les pourcentages de souches résistantes aux bêta-lactamines étaient respectivement de 6,6 % pour la pénicilline G (350 souches), 0,8 % pour l'amoxicilline (42 souches) et 0,2 % (10 souches) pour le céfotaxime. Les proportions de souches intermédiaires ou résistantes aux autres antibiotiques étaient les suivantes: érythromycine: 40 %; cotrimoxazole: 25,8 %; norfloxacine: 6,4 %, pristinamycine: 0,9 %; rifampicine: 0,3 %.

3.3. Résistance du pneumocoque en fonction de l'âge et du site de prélèvement

3.3.1. Chez l'enfant (figure 3 et tableau I), la proportion de PSDP était de 50,2 % (741 souches). Parmi ces souches, 114 étaient résistantes à la pénicilline G, soit 7,7 % de la totalité des souches testées. Les pourcentages de souches intermédiaires et résistantes étaient respectivement de 23,3 % et 0,7 % pour l'amoxicilline; et de 13,1 % et 0,2 % pour le céfotaxime.

Quel que soit l'antibiotique, les pourcentages de résistance variaient avec le site de prélèvement et étaient souvent plus élevés dans les OMA.

Ainsi, dans les **pus d'OMA** ($n = 974$), on notait 60,2 % de PSDP, dont 8,6 % de souches résistantes. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, 29,3 % et 16,1 % des souches de pneumocoque étaient de sensibilité diminuée (I+R), mais la proportion de souches résistantes restait faible, respectivement 0,9 % et 0,4 % de la totalité des souches. Par ailleurs, 59,5 % des souches étaient résistantes (I+R) à l'érythromycine, 31,4 % au cotrimoxazole et 6,8 % à la norfloxacine. Seules 4 souches ont été retrouvées résistantes à la rifampicine et 5 à la pristinamycine.

Dans les **LCR** ($n = 95$), on retrouvait 33,7 % de PSDP (souches résistantes: 4,2 %). La diminution de la sensibilité à l'amoxicilline était observée pour 16,9 % des souches, dont une seule était résistante. Près de 10,5 % des souches étaient catégorisées intermédiaires au céfotaxime, mais aucune souche n'a été retrouvée résistante.

De plus, 34,7 % des souches étaient résistantes à l'érythromycine, 27,4 % au cotrimoxazole et 10,5 % à la norfloxacine. Aucune souche résistante à la rifampicine et à la pristinamycine n'a été retrouvée.

Dans les **hémocultures** (n = 370), 103 souches (27,8 %) étaient des PSDP. Parmi ces souches, 20 (5,4 % de la totalité des souches) étaient résistantes à la pénicilline G. Vis-à-vis de l'amoxicilline et du céfotaxime, les chiffres de *S. pneumoniae* catégorisés intermédiaires étaient plus faibles (11,9 % et 6,2 %) et les résistances rares (0,3 % vis-à-vis des deux antibiotiques). Concernant les autres antibiotiques, 30,5 %

étaient résistantes à l'érythromycine, 23,5 % au cotrimoxazole, et 6,2 % à la norfloxacine. Une seule souche a été retrouvée résistante à la rifampicine et 3 à la pristinamycine.

Enfin, dans les **liquides pleuraux** (n = 38), les pourcentages de sensibilité diminuée à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime étaient respectivement de 50 %, 21,1 % et 13,2 %. Aucune souche n'a présenté de résistance vis-à-vis de l'amoxicilline et du céfotaxime. La proportion de souches résistantes était de 39,5 % pour l'érythromycine, 42,1 % pour le cotrimoxazole et de 2,6 % pour la norfloxacine. Toutes les souches étaient sensibles à la rifampicine et à la pristinamycine.

Tableau I – Niveaux de sensibilité à la pénicilline G, à l'amoxicilline et au céfotaxime déterminés par CMI en agar pour 5302 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées chez l'enfant et l'adulte en France en 2007.

Groupes	Pénicilline G Nb souches (%)	Amoxicilline Nb souches (%)	Céfotaxime Nb souches (%)
Enfants (n = 1477/5302 : 27,9 %)			
Souches intermédiaires	627 (42,5)	344 (23,3)	193 (13,1)
Souches résistantes	114 (7,7)	11 (0,7)	3 (0,2)
Total I + R	741 (50,2)	355 (24)	196 (13,3)
LCR (n = 95)			
Souches intermédiaires	28 (29,5)	15 (15,8)	10 (10,5)
Souches résistantes	4 (4,2)	1 (1,1)	0
Total I + R	32 (33,7)	16 (16,9)	10 (10,5)
Hémocultures (n = 370)			
Souches intermédiaires	83 (22,4)	44 (11,9)	23 (6,2)
Souches résistantes	20 (5,4)	1 (0,3)	1 (0,3)
Total I + R	103 (27,8)	45 (12,2)	24 (6,5)
OMA (n = 974)			
Souches intermédiaires	503 (51,6)	277 (28,4)	155 (15,9)
Souches résistantes	84 (8,6)	9 (0,9)	2 (0,2)
Total I + R	587 (60,2)	286 (29,3)	157 (16,1)
Liquides pleuraux (n = 38)			
Souches intermédiaires	13 (34,2)	8 (21,1)	5 (13,2)
Souches résistantes	6 (15,8)	0	0
Total I + R	19 (50)	8 (21,1)	5 (13,2)
Adultes (n = 3825/5302 : 71,1 %)			
Souches intermédiaires	1050 (27,5)	636 (16,6)	354 (9,3)
Souches résistantes	236 (6,2)	31 (0,8)	7 (0,2)
Total I + R	1286 (33,7)	667 (17,4)	361 (9,5)
LCR (n = 292)			
Souches intermédiaires	87 (29,8)	40 (13,7)	22 (7,5)
Souches résistantes	14 (4,8)	3 (1)	1 (0,3)
Total I + R	101 (34,6)	43 (14,7)	23 (7,9)
Hémocultures (n = 2 938)			
Souches intermédiaires	782 (26,6)	490 (16,7)	267 (9,1)
Souches résistantes	173 (5,9)	20 (0,7)	6 (0,2)
Total I + R	955 (32,5)	510 (17,4)	273 (9,3)
Pus d'OMA (n = 69)			
Souches intermédiaires	16 (23,2)	6 (8,7)	8 (11,6)
Souches résistantes	3 (4,3)	0	0
Total I + R	19 (27,5)	6 (8,7)	8 (11,6)
Liquides pleuraux (n = 97)			
Souches intermédiaires	21 (21,7)	14 (14,4)	10 (10,3)
Souches résistantes	9 (9,3)	1 (1)	0
Total I + R	30 (31)	15 (15,4)	10 (10,3)
Echantillons pulmonaires (n = 429)			
Souches intermédiaires	144 (33,6)	86 (20,1)	47 (10,9)
Souches résistantes	37 (8,6)	7 (1,6)	1 (0,2)
Total I + R	181 (42,2)	93 (21,7)	48 (11,1)

3.3.2. Chez l'adulte (figure 4 et tableau I), le pourcentage global de PSDP était de 33,7 % (1286 souches). Parmi ces souches, 236 étaient résistantes à la pénicilline G, soit 6,2 % de la totalité des souches testées. Les pourcentages de souches intermédiaires et résistantes étaient respectivement de 16,6 % et 0,8 % pour l'amoxicilline ; et de 9,3 % et 0,2 % pour le céfotaxime.

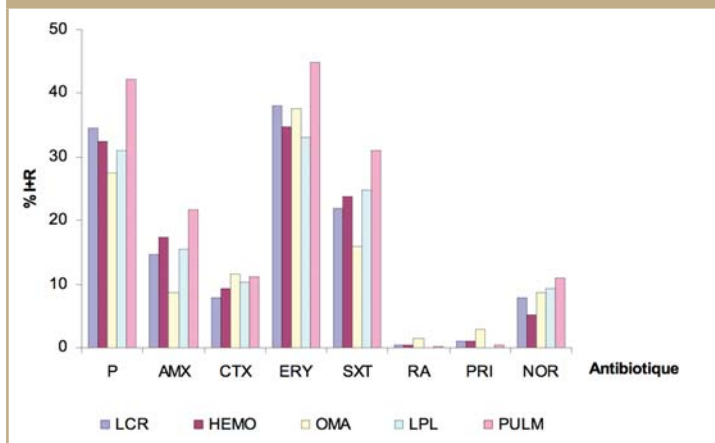
Parmi les souches isolées de **LCR** (n = 292), 34,6 % étaient des PSDP. Près de 4,8 % de la totalité des souches testées étaient résistantes à la pénicilline G. Respectivement 14,7 % et 7,9 % des souches étaient de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime, mais seules 3 souches étaient résistantes à l'amoxicilline et une seule souche au céfotaxime. Concernant les autres antibiotiques, les souches résistantes à l'érythromycine, au cotrimoxazole et à la norfloxacine étaient respectivement de 38 %, 21,9 % et 7,9 %. Trois souches ont été retrouvées résistantes à la pristinamycine et 1 souche à la rifampicine.

Dans les **hémocultures** (n = 2938), le pourcentage de PSDP était de 32,5 %, dont 5,9 % de souches résistantes. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, 16,7 % et 9,1 % des souches de pneumocoque étaient catégorisées intermédiaires, mais la proportion de souches résistantes (CMI > 2 mg/L) demeurait peu élevée, respectivement de 0,7 % et 0,2 %. Par ailleurs, 34,7 % des souches étaient résistantes à l'érythromycine, 23,8 % au cotrimoxazole, 5,2 % à la norfloxacine, 0,3 % à la rifampicine et 1,1 % à la pristinamycine.

Concernant les souches isolées d'**OMA** (n = 69), 27,5 % étaient des PSDP. Parmi ces souches, 3 seulement étaient résistantes à la pénicilline G. Le pourcentage de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime était respectivement de 8,7 % et 11,6 %, aucune souche n'était résistante à ces deux antibiotiques. De plus, 37,7 % des souches étaient résistantes à l'érythromycine, 15,9 % au cotrimoxazole et 8,7 % à la norfloxacine. Deux souches ont été retrouvées résistantes à la pristinamycine et 1 souche à la rifampicine.

Parmi les 97 souches isolées de **liquides pleuraux**, 21,7 % des souches étaient catégorisées intermédiaires à la pénicilline G et 9,3 % catégorisées résistantes. Respectivement 14,4 % et 10,3 % des souches étaient catégorisées intermédiaires à l'amoxicilline et au céfotaxime. Une seule souche était résistante à l'amoxicilline et aucune au céfotaxime. La proportion de souches de sensibilité diminuée était de 33 % pour l'érythromycine, 24,7 % pour le cotrimoxazole et 9,3 % pour la norfloxacine. Aucune souche résistante à la rifampicine ou à la pristinamycine n'a été retrouvée.

Figure 4 – Résistance (I + R) à huit antibiotiques de 3825 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées chez l'adulte en France en 2007.



P: pénicilline; AMX: amoxicilline; CTX: céfotaxime; ERY: érythromycine; SXT: cotrimoxazole; RA: rifampicine; PRI: pristinamycine; NOR: norfloxacine.
 LCR: liquide céphalo-rachidien; HEM: hémoculture; LPL: liquide pleural; OMA: otite moyenne aiguë; PULM: prélèvement pulmonaire.

Tableau II – Multirésistance et principaux phénotypes de résistance à 6 antibiotiques de 5302 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées chez l'enfant et l'adulte en France en 2007.

Phénotype	Enfant	Adulte	Total
P	53	139	192
ERY	67	249	316
SXT	53	222	275
PRI	0	6	6
RA	1	6	7
NOR	25	107	132
P+ERY	280	462	742
P+SXT	29	74	103
P+ERY+SXT	167	286	453
P+ERY+NOR	29	20	49
P+SXT+NOR	2	5	7
P+ERY+SXT+NOR	15	22	37
P+ERY+SXT+NOR+RA	0	9	9

P: pénicilline; ERY: érythromycine; SXT: cotrimoxazole; PRI: pristinamycine; RA: rifampicine; NOR: norfloxacine

Enfin, parmi le quota de 429 **échantillons pulmonaires**, les pourcentages de sensibilité diminuée à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime étaient respectivement de 42,2 %, 21,7 % et 11,1 %. Sept souches ont présenté une résistance vis-à-vis de l'amoxicilline et une seule souche vis-à-vis du céfotaxime. Les pourcentages de souches résistantes à l'érythromycine étaient de 44,8 %, celles résistantes au cotrimoxazole, de 31 % et celles résistantes à la norfloxacine, de 11 %. Deux souches étaient résistantes à la pristinamycine et une souche à la rifampicine.

3.4. Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est présentée dans le **tableau II**. Parmi les 5302 souches étudiées, 2421 (45,7 %) n'avaient aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant un seul ou deux marqueurs de résistance présentaient environ 34 % de l'ensemble des souches étudiées. Parmi les PSDP, 84,2 % étaient de sensibilité diminuée à l'érythromycine et 49 % au cotrimoxazole. La résistance isolée associée le plus souvent à une diminution de la sensibilité aux bêta-lactamines était la résistance à l'érythromycine (742 souches). Les souches de pneumocoque sensibles à la pénicilline G ne présentaient que 12,7 % de résistance à l'érythromycine et 11,5 % au cotrimoxazole.

La multirésistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concernait près de 11 % de l'ensemble des souches étudiées. La majorité des souches multirésistantes étaient à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides.

3.5. Distribution des sérotypes ou des sérogroupe de pneumocoque

Parmi les 5302 souches étudiées, près de 29 % étaient non groupables avec les sérums utilisés. Chez l'enfant, les sérotypes ou sérogroupe les plus fréquents étaient par

ordre décroissant: 19, 1, 3, 6 et 15, représentant 66 % de l'ensemble des souches (**figure 5**). Le sérotype 19 était prédominant dans certains échantillons (OMA: 52 %; liquides pleuraux: 42 %; LCR: 24 %). Dans les hémocultures, le sérotype 1 et le sérotype 19 étaient retrouvés avec une fréquence similaire d'environ 23 % pour chacun. Chez l'adulte, les sérotypes ou sérogroupe les plus fréquemment retrouvés étaient par ordre décroissant: 19, 14, 1, 9, 6, 3, 4, représentant 56 % de l'ensemble des souches (**figure 6**). Près de 29 % des souches étaient non agglutinables. Le sérotype 19 était prédominant dans les LCR (18 %), les hémocultures (19 %), les liquides pleuraux (20 %), les pus d'OMA (26 %) et les échantillons pulmonaires (16 %).

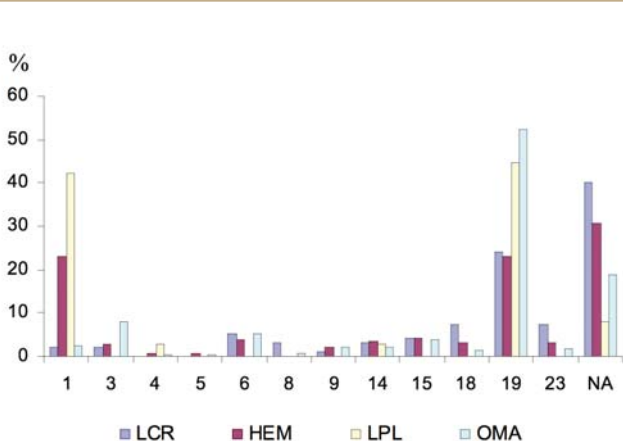
Une augmentation significative du sérotype 1 a été observée entre 2005 et 2007 (2005: 5,5 %; 2007: 8,1 %; $p < 0,01$). La fréquence du sérotype 19 a également augmenté (2005: 22,3 %; 2007: 25,2 %), en particulier dans les OMA (+ 10 %). Le sérotype 14 lui a diminué (2005: 10,5 %; 2007: 6,5 %), notamment dans les OMA (2005: 9,3 %; 2007: 2,3 %) et les hémocultures (2005: 11,5 %; 2007: 7,8 %).

4. Discussion

En 2007, l'étude des souches de *S. pneumoniae* provenant de 5 sites de prélèvement (LCR, hémocultures, pus d'OMA, liquides pleuraux chez l'adulte et l'enfant, échantillons pulmonaires chez l'adulte) a permis de poursuivre l'observation de l'évolution de la résistance aux antibiotiques de ce pathogène. Le choix des sites de prélèvement a été retenu pour cibler préférentiellement les souches invasives.

La comparaison des résultats de 2007 avec les données des années précédentes des ORP [2, 4] confirme la baisse de la proportion de PSDP depuis 2001. Cette proportion est ainsi passée de 55 % en 2001, à 50 % en 2003, 44 % en 2005 et à 38 % en 2007 ($p < 0,001$), avec néanmoins d'importantes disparités régionales. Le **tableau III** compare

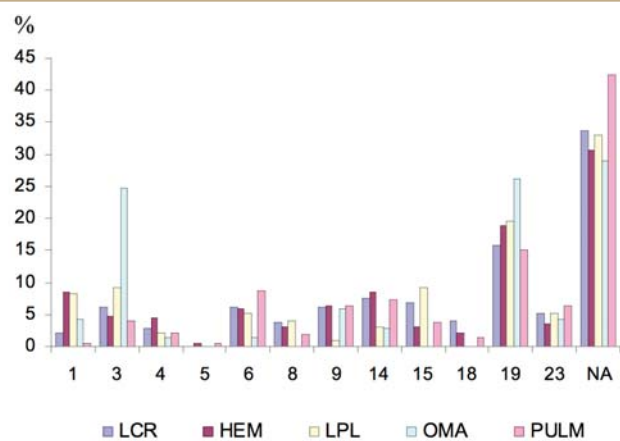
Figure 5 – Distribution des sérotypes et sérogroupes de 1477 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées chez l'enfant en France en 2007, en fonction du prélèvement.



LCR: liquide céphalo-rachidien; HEM: hémoculture; LPL: liquide pleural; OMA: otite moyenne aiguë.

NA: souches non agglutinables avec les sérums utilisés.

Figure 6 – Distribution des sérotypes et sérogroupes de 3825 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées chez l'adulte en France en 2007, en fonction du prélèvement.



LCR: liquide céphalo-rachidien; HEM: hémoculture; LPL: liquide pleural; OMA: otite moyenne aiguë; PULM: prélèvement pulmonaire.

NA: souches non agglutinables avec les sérums utilisés.

Tableau III – Comparaison des pourcentages de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP) entre 2005 et 2007, par observatoire régional des pneumocoques (ORP).

ORP	% PSDP Totaux		% PSDP Enfants		% PSDP Adultes	
	2005	2007	2005	2007	2005	2007
Alsace	33	29	44	35	30	28
Aquitaine	37	42	52	36	35	44
Arc-Alpin	28	30	41	42	23	26
Auvergne	38	34	53	41	33	33
Bourgogne	37	34	46	51	33	29
Bretagne	46	47	60	63	41	36
Centre	62	39	50	41	67	39
Champagne-Ardenne	41	36	37	44	42	34
Côte-d'Azur	44	30	47	42	43	26
Franche-Comté	40	32	52	37	37	31
Languedoc-Roussillon	58	47	56	55	58	44
Limousin	59	37	69	55	49	28
Lorraine	49	32	64	36	43	30
Midi-Pyrénées	54	36	72	51	48	32
Nord-Pas-de-Calais	50	37	60	53	43	30
Normandie	48	33	58	44	44	29
Paris Ile-de-France Est	44	38	55	46	35	33
Paris Ile-de-France Ouest	ND	50	ND	64	ND	38
Pays de la Loire	47	40	61	51	41	37
Picardie	41	39	51	34	37	41
Poitou-Charentes	58	45	57	55	58	42
Provence	46	37	50	59	44	27
Rhône-Forez	42	33	52	40	37	32

ND: non déterminé. L'observatoire Paris Ile-de-France Ouest a été créé en 2006.

les pourcentages de PSDP en 2005 et 2007 par région, dans leur totalité ainsi que chez l'enfant et l'adulte. La proportion de PSDP a ainsi diminué dans toutes les régions excepté l'Aquitaine (+ 5 %), l'Arc Alpin (+ 2 %) et la Bretagne (+ 1 %). Cette diminution était très importante dans de nombreuses régions: Centre et Limousin (- 23 %), Midi-Pyrénées (- 18 %), Lorraine (- 17 %), Normandie (- 15 %), Côte-d'Azur (- 14 %), Nord-Pas-de-Calais et Poitou-Charentes (- 12 %), et Languedoc-Roussillon (- 11 %). Il est intéressant de noter qu'une proportion de PSDP supérieure à 40 % était observée dans 6 ORP seulement en 2007, contre 17 en 2005. Cette diminution de la proportion de PSDP a été observée à la fois chez l'enfant et chez l'adulte. Ainsi, entre 2005 et 2007, celle-ci a diminué chez l'enfant de 1 à 28 %, selon les régions (excepté pour les régions Arc-Alpin, Bourgogne, Bretagne et Champagne-Ardenne) et chez l'adulte de 1 à 29 % selon les régions (excepté pour les régions Aquitaine, Arc-Alpin et Picardie). L'hétérogénéité régionale rapportée antérieurement par le CNRP reste importante. Elle justifie l'importance de la mise en place du suivi de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques dans les régions.

Il a cependant été observé une baisse de près de 20 % du nombre de souches de pneumocoque isolées de pus d'OMA chez l'enfant entre 2005 (1 181 souches isolées) et 2007 (974 souches isolées). De plus, le nombre d'hémocultures positives à *S. pneumoniae* a diminué d'environ 19 % au cours de cette période (2005: 4 048; 2007: 3 308). Cette baisse a été observée à la fois chez l'adulte et chez l'enfant.

Malgré la diminution de la fréquence de résistance du pneumocoque aux antibiotiques, la France reste l'un des pays d'Europe où l'incidence des PSDP est la plus élevée (<http://www.earss.rivm.nl>). En 2007 en Europe, 29 pays ont rapporté les résultats de la surveillance des infections invasives à pneumocoque (hémocultures et LCR: N = 11 585). En Norvège et aux Pays-Bas, la proportion de PSDP est restée faible, proche de 2 %. Certains pays

ont vu cette proportion augmenter, tels que la Finlande (2005: 6,9 % ; 2007: 13,2 %), l'Italie (2005: 9,1 % ; 2007: 14,8 %), la Slovénie (2005: 10,6 % ; 2007: 16,9 %) ou encore l'Irlande (2005: 11,1 % ; 2007: 17,5 %). Comme en France, le pourcentage a baissé au Luxembourg (2005: 11,6 % ; 2007: 6,5 %) et en Allemagne (2005: 4,2 % ; 2007: 2,8 %).

Entre 2003 et 2007, la proportion de pneumocoques résistants à la pénicilline G (CMI > 1 mg/L) a diminué de façon significative en France ($p < 0,01$) (2003: 12,3 % ; 2005: 10,9 % ; 2007: 6,6 %). Un constat similaire a été fait aux États-Unis, où une étude nationale a montré une baisse de cette proportion, passant de 26,3 % en 2001 à 16,5 % en 2004 [4].

Nous n'avons pas observé d'émergence de souches résistantes à l'amoxicilline (2003: 1,8 % ; 2005: 1,8 % ; 2007: 0,8 %) et au céfotaxime (2003: 0,2 % ; 2005: 0,2 % ; 2007: 0,2 %). Parmi les 10 souches résistantes au céfotaxime isolées en 2007, 4 étaient de sérotype 14, quatre de sérotype 19, une de sérotype 6 et une souche n'était pas groupable avec les latex dont disposaient les ORP. Une seule souche résistante de haut niveau au céfotaxime a été mise en évidence dans le LCR. Cette souche, de sérotype 14, a été isolée chez un patient âgé de 77 ans habitant en Bourgogne. Elle présentait une CMI de 4 mg/L.

En ce qui concerne les autres antibiotiques, nous avons noté une diminution des pourcentages de résistance par rapport à 2005 pour l'érythromycine (2005: 46 % ; 2007: 40 %) et le cotrimoxazole (2005: 30,5 % ; 2007: 25,8 %). Ces résultats semblent principalement liés à la diminution des PSDP car, au sein des PSDP, les pourcentages de résistance aux autres antibiotiques restent similaires entre 2005 et 2007.

Concernant les sérogroupe, l'augmentation significative entre 2005 et 2007 du sérotype 1, absent du vaccin heptavalent, ainsi que du sérotype 19 (dont le sérotype 19A est absent du vaccin) rend nécessaire la surveillance épidémiologique des sérotypes des souches isolées d'infections, afin de détecter des modifications de leur distribution.

5. Conclusion

Le réseau représentatif que constituent les ORP permet d'avoir des indicateurs de l'évolution de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques, de détecter l'émergence de nouvelles résistances, mais aussi d'évaluer l'impact du vaccin heptavalent et en particulier de détecter une émergence toujours possible de sérotypes jusque là peu représentés. Malgré la baisse de la fréquence des PSDP observée depuis 2003, cette surveillance reste primordiale, tant au niveau national que régional, car le pneumocoque représente, de part sa fréquence et sa gravité, un enjeu majeur de santé publique. De plus, elle devrait permettre d'évaluer sur le long terme l'impact des recommandations nationales de « bon usage » des antibiotiques. Dans le futur, il serait intéressant d'étendre la surveillance à de nouveaux antibiotiques, comme les kétolidés et les oxazolidinones.

Remerciements

Les observatoires régionaux du pneumocoque (ORP) et les laboratoires de microbiologie participants.

Ce travail a été réalisé avec le soutien des Laboratoires Glaxosmithkline (Dr Ammar Zerrar).

Références

[1] Peyrefitte F, Galland A, Malhuret C, Goldstein FW, Bouvet A. Les pneumocoques aussi sont résistants aux antibiotiques. *Nouv Presse Med* 1979;8:872.

[2] Vergnaud M, Bourdon S, Brun M, Cattier B, Chanal C, Chardon H, Chomarat 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. *BEH* 2003;37:173-6.

[3] Maugein J, Croizé J, Ros A, Bourdon S, Brun M, Cattier B, Chanal C, Chabanon G, Chardon H, Chomarat M, Coignard B, Demachy MC, Donnio PY, Dupont P, Fosse T, Gravet A, Grignon B, Laurans G, Péchinot A, Ploy MC, Roussel-Delvallez M, Thoreux PH, Varon E, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Weber M. Observatoires régionaux du pneumocoque : surveillance des sérotypes et de la résistance aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées en France en 2003. *BEH* 2006;1:6-8.

[4] Jenkins SG, Brown SD, Farrell DJ. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: Update from PROTEKT US years 1-4. *Annals Clin Microbiol Antimicrob* (2008)7:1.