

## Les bactériémies à pneumocoques en France en 2001 et 2003

Synthèse réalisée par : Micheline Roussel-Delvallez et Blandine Cattier

Laboratoire de Bactériologie Hygiène, CHU Lille

Email : [mroussel@chru-lille.fr](mailto:mroussel@chru-lille.fr)

Collaborateurs de l'étude : Micheline Roussel-Delvallez, CHU Lille, Blandine Cattier, CHU Tours, Sandra Bourdon CHU Angers, Michel Brun CHU Montpellier, Catherine Chanal CHU Clermont Ferrand, Hubert Chardon, CH Aix en Provence, Monique Chomarat, CHU Lyon, Jacques Croizé, CHU Grenoble, Marie-Claude Demachy, CH Meaux, Philippe Dupont, CHU Besançon, Thierry Fosse, CHU Nice, Bernadette Grignon, CHU Poitiers, Geneviève Laurans, CHU Amiens, Jeanne Maugein, CHU Bordeaux,, Valérie Murbach, CHU Strasbourg, André Péchinot, CHU Dijon, Marie-Cécile Ploy, CHU Limoges, Marie-Françoise Prère, CHU Toulouse, Pierre-Henri Thoreux, CHU Saint Briec, Jacques Vaucel, CHU Saint Briec, Michel Vergnaud, CHU Caen, Véronique Vernet-Garnier, CHU Reims, Michèle Weber, CHU Nancy, E. Varon CNR pneumocoque, Paris, L. Gutmann, CNR pneumocoque, Paris, B. Coignard, InVS Saint Maurice..

Source : Observatoires régionaux du pneumocoque :

Points essentiels :

- La sensibilité des souches de pneumocoque isolées de bactériémies par les observatoires du pneumocoque qui couvrent l'ensemble du territoire a été comparée entre 2001 et 2003
- En 2003, 45% des souches avaient une sensibilité diminuée à la pénicilline aussi bien chez l'enfant que l'adulte ; Pour l'érythromycine cette proportion avoisine 50%
- Alors que la résistance à la pénicilline progressait chaque année on note une stagnation entre 2001 et 2003
- Pour l'érythromycine, le cotrimoxazole et la tétracycline on observe une tendance à la baisse de la résistance entre 2001 et 2003.
- L'étude des sérotypes montre qu'il n'y a pas de changements de la proportion des sérotypes couverts par le vaccin conjugué entre 2001 et 2003.

Mots clés : Pneumocoques – Bactériémies – Adultes - Enfants

## **Introduction**

*Streptococcus pneumoniae* (Sp) a été de tout temps un problème important de pathologie infectieuse, touchant tous les âges de la vie, avec cependant une prédominance aux âges extrêmes. Première ou deuxième cause selon l'âge, de pneumonies, de méningites et d'otites, le pneumocoque est toujours préoccupant par sa fréquence et surtout par sa gravité, la létalité étant de 10 à 15% pour les pneumonies et 25% pour les bactériémies (1).

La surveillance de la sensibilité de Sp aux antibiotiques est aujourd'hui indispensable à l'échelle des régions et des pays du fait de la propagation de souches multirésistantes et des variations d'un site à l'autre. En France, les premières souches de sensibilité diminuée à la pénicillineG (PSDP) sont apparues en 1978 (2). Le Centre National de Référence des Pneumocoques assure la surveillance. Le CNRP a été dirigé par Pierre Geslin de 1984 à 1997 et par Laurent Gutmann et Emmanuelle Varon depuis 2001. Par ailleurs, la répartition géographique des souches résistantes aux antibiotiques étant très inégales, des Observatoires Régionaux du Pneumocoque ont été créés (ORP) en 1995 de façon à obtenir un recrutement de souches de *Streptococcus pneumoniae* le plus exhaustif possible et à étudier et les caractéristiques régionales de la résistance aux antibiotiques sur la base d'une collecte réalisée dans toutes les régions de France.

En 2003, une étude réalisée par le ORP ciblait l'ensemble des pneumocoques isolés des hémocultures chez l'enfant et l'adulte. Elle a permis d'étudier l'activité des différentes molécules antibiotiques et de comparer les données obtenues à celles de l'année 2001 (3) afin d'évaluer les tendances alors que se mettait en place un programme de lutte contre la résistance aux antibiotiques et la vaccination de l'enfant de moins de 2 ans présentant des facteurs de risque, par le vaccin conjugué.

## **Matériel et méthode**

### *Fonctionnement, représentativité et exhaustivité des Observatoires Régionaux du Pneumocoque*

Un observatoire a été défini géographiquement sur la base d'une région administrative avec sollicitation des services de microbiologie des centres hospitaliers et des laboratoires d'analyses médicales (LABM) privés (4). Pendant les 12 mois des années 2001 et 2003, l'ensemble des souches isolées d'hémocultures ont été étudiées par les laboratoires correspondants des 22 observatoires. Les renseignements recueillis et les souches retenues ont été transmis au Centre coordinateur de chaque région. Ce dernier a collecté l'ensemble

de ces souches, réalisé la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) par la méthode de référence (dilution en milieu gélosé) (5).

#### *Données recueillies*

Chez tout patient, hospitalisé ou consultant externe, pour lequel une souche de pneumocoque a été isolée, quelle que soit sa sensibilité aux antibiotiques, l'âge (les enfants de moins de 16 ans), le sexe du patient et la nature du prélèvement ont été renseignés.

#### *Évaluation de la sensibilité aux antibiotiques*

La mesure de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée après élimination des doublons, une seule souche de même antibiotype étant conservée par patient. L'activité inhibitrice de l'érythromycine (ERY), du cotrimoxazole (SXT), de la tétracycline (TE), du chloramphénicol (C), de la rifampicine (RA), et de l'oxacilline, a été évaluée par la méthode de diffusion en gélose et/ou à l'aide des galeries ATB-Pneumo® ou VITEK 2® (bioMérieux - Marcy l'Etoile – France) au sein de chaque laboratoire participant.

L'interprétation des résultats a été faite selon les critères du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie 2003 (5).

Les souches ont ensuite été adressées au Centre coordinateur de chaque Observatoire Régional qui a réalisé la détermination des CMI (dilution en milieu gélosé) pour la pénicilline G, l'amoxicilline et le céfotaxime.

Trois souches de référence de *Sp* (CMI la pénicilline G, l'amoxicilline, au céfotaxime en mg/L : N° 53 858 : 0,016 ; 0,016 ; 0,016 - N° 32 475 : 4 ; 8 ; 4 - N° 16 000 : 0,5 ; 0,064 ; 0,125) fournies par le Centre National de Référence des Pneumocoques étaient intégrées comme contrôle de qualité par chaque centre participant.

Toutes les souches ont été sérotypées à l'aide de latex sensibilisés avec des antisérums spécifiques des sérogroupes 6, 9, 14, 15, 19, 23 (Statens Serum Institute, Copenhague, Danemark).

## **Résultats**

### *Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque*

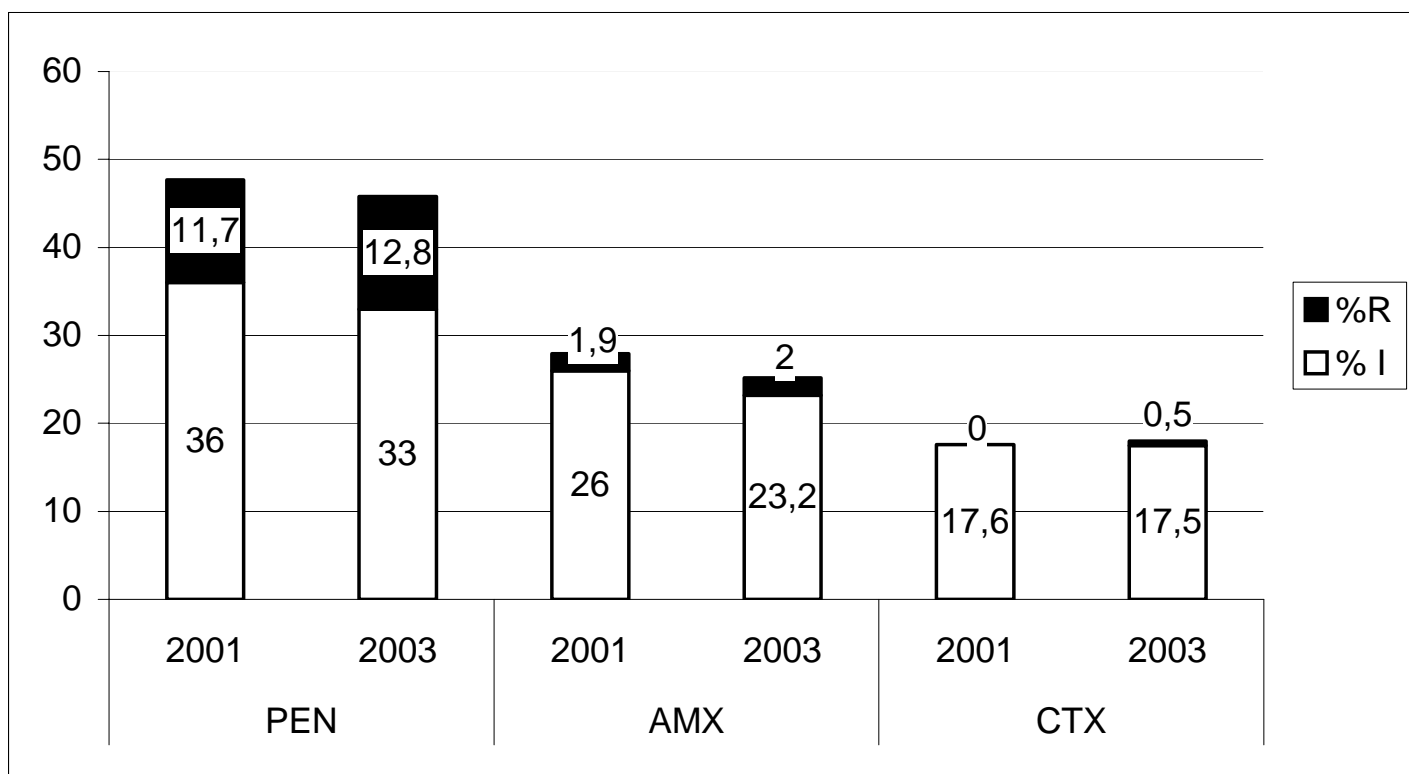
Toutes les catégories d'établissements hospitaliers ont contribué à l'enquête : 299 hôpitaux (29 Centres Hospitaliers Universitaires, 4 Hôpitaux des armées, 2 CHR et 264 Centres hospitaliers généraux) et 104 LABM. Seules les régions Ile-de-France et Provence-Alpes-Côte d'Azur ne sont pas représentées dans leur intégralité.

## Sensibilité des souches aux antibiotiques

Six mille sept cent soixante dix souches de pneumocoques ont été isolées : 413 souches en 2001 et 421 souches en 2003 provenaient d'enfants et 2.919 en 2001 et 3030 en 2003 provenaient d'adultes.

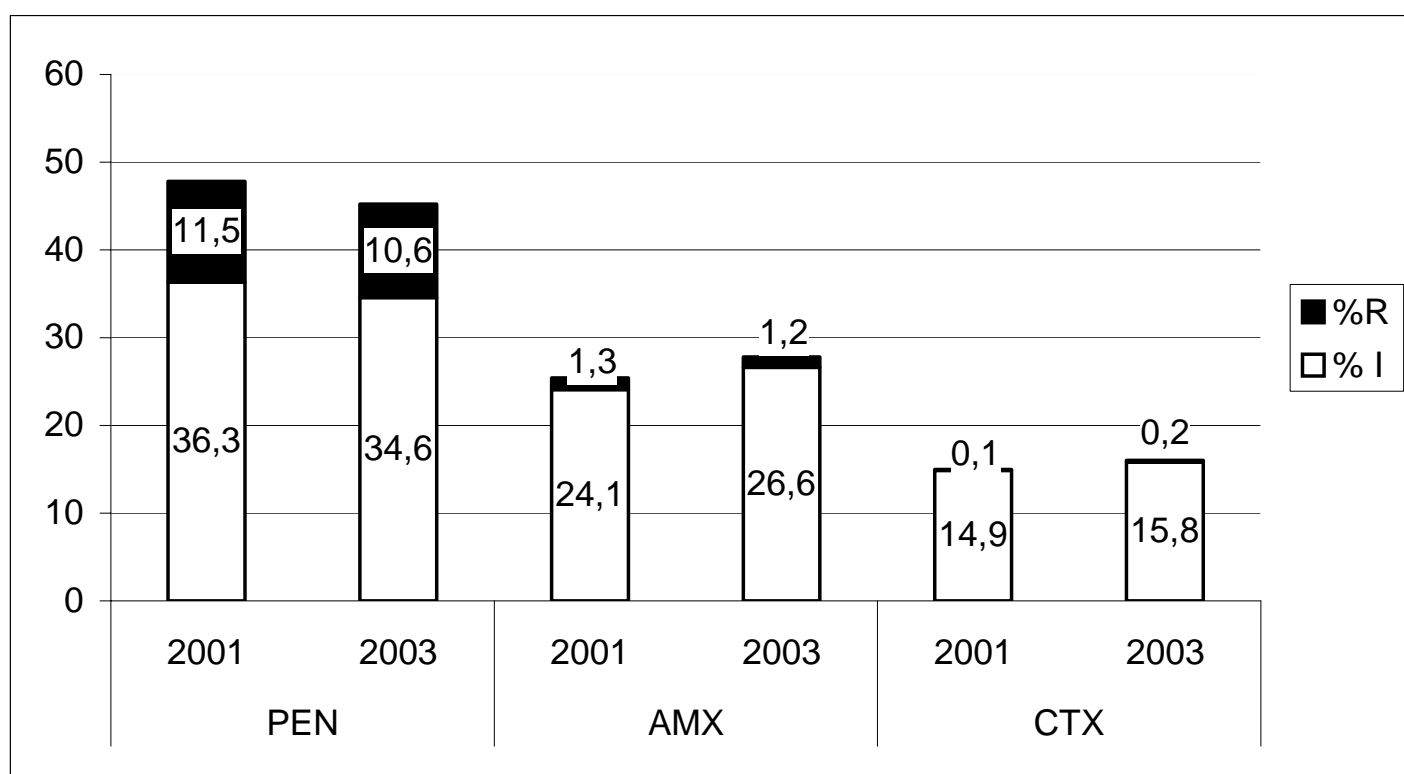
Les pourcentages de résistance (I+R) aux bêta-lactamines, chez l'enfant et chez l'adulte sont montrés dans les figures 1 et 2. Chez l'enfant, en 2003, on observe 45.8% des souches qui ne sont pas sensibles (193 PSDP ; CMI > 0.06 mg/L) et 12.8% (54 PRP ; CMI > 1mg/L) qui sont strictement résistantes, à la pénicilline G ; 25.2% des souches ne sont pas sensibles (0.5 < CMI < 2 mg/L) et 2% sont résistantes à l'amoxicilline ( CMI> 2mg/L);18% (0.5 < CMI < 2 mg/L) et 0.5% ( CMI> 2mg/L) pour le cefotaxime (Figure 1).

Figure 1 - Evolution de la résistance des pneumocoques isolés d'hémocultures chez l'enfant, France, 2001-2003 (R : résistant ; I intermédiaire ; PEN : pénicilline ; AMX : amoxicilline ; CTX : cefotaxime)



Chez l'adulte, en 2003, on observe 45.2% des souches qui ne sont pas sensibles (1369 PSDP ; CMI > 0.06 mg/L) et 10.5% (318 PRP ; CMI > 1mg/L) qui sont strictement résistantes à la pénicilline G ; 26.6% des souches ne sont pas sensibles (0.5 < CMI < 2 mg/L) et 1,2% sont résistantes à l'amoxicilline ( CMI > 2mg/L) ; 15,9% (0.5 < CMI < 2 mg/L) et 0.2% ( CMI > 2mg/L) pour le cefotaxime (Figure 2).

Figure 2 - Evolution de la résistance (2001, 2003) des pneumocoques isolés d'hémocultures chez l'adulte. (R : résistant ; I : intermédiaire ; PEN : pénicilline ; AMX : amoxicilline ; CTX : cefotaxime)



La résistance (I+R) aux autres antibiotiques testés a diminué à l'exception de la rifampicine (tableau 1). Ces diminutions sont statistiquement significatives ( $p < 0.05$ ) chez l'adulte pour tous les antibiotiques sauf pour l'érythromycine. Chez l'enfant seule la diminution de la résistance au cotrimoxazole est significative ( $p < 0,05$ ).

Tableau 1: Pourcentage de résistance (I+R) aux antibiotiques autres que les bêta-lactamines (ERY : erythromycine ; SXT : cotrimoxazole, TE : tétracycline ; C : chloramphénicol ; RA : rifampicine ) ; ND : non disponible

antibiotique	ERY		SXT		TE		C		RA	
	2001	2003	2001	2003	2001	2003	2001	2003	2001	2003
Enfants(n=421)	52	49,8	41	32,2	31	27,9	ND	16,3	ND	0,8
Adultes (n=3030)	48	46,5	37	32,2	31	26,6	19,8	17,2	0,42	0,43

L'évolution des sérotypes de pneumocoques isolés des bactériémies enfants et adultes est montrée figures 3 et 4 respectivement. Les sérotypes 1 et 14 sont prédominants chez l'enfant. Le sérotype 1 augmente significativement chez l'enfant ; chez l'adulte, c'est le sérotype 14 qui est prédominant devant le sérotype 3 qui augmente significativement.

Figure 3 : Evolution des sérotypes de pneumocoques isolés des bactériémies chez les enfants entre 2001 et 2003

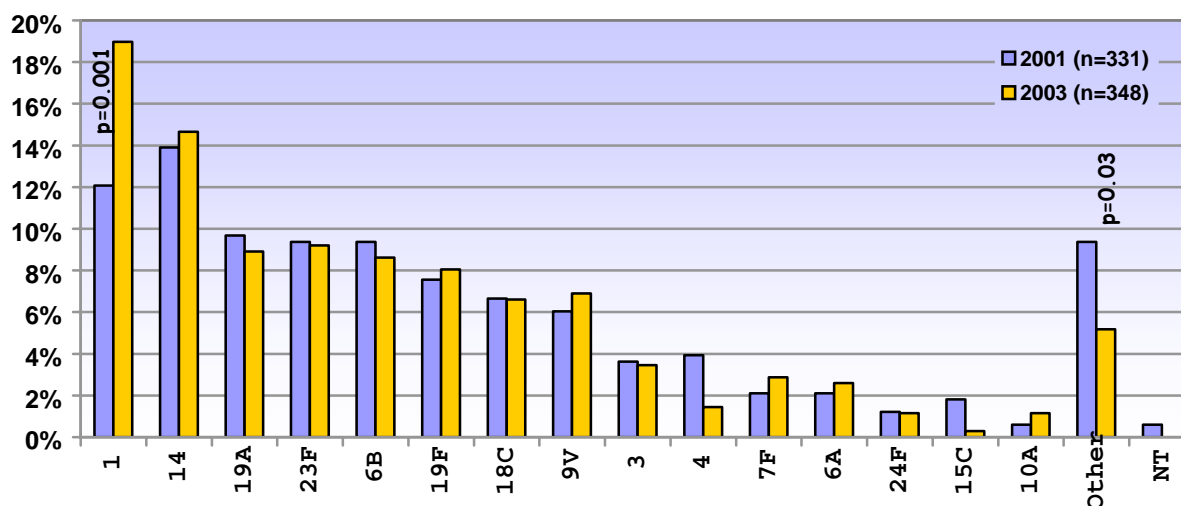
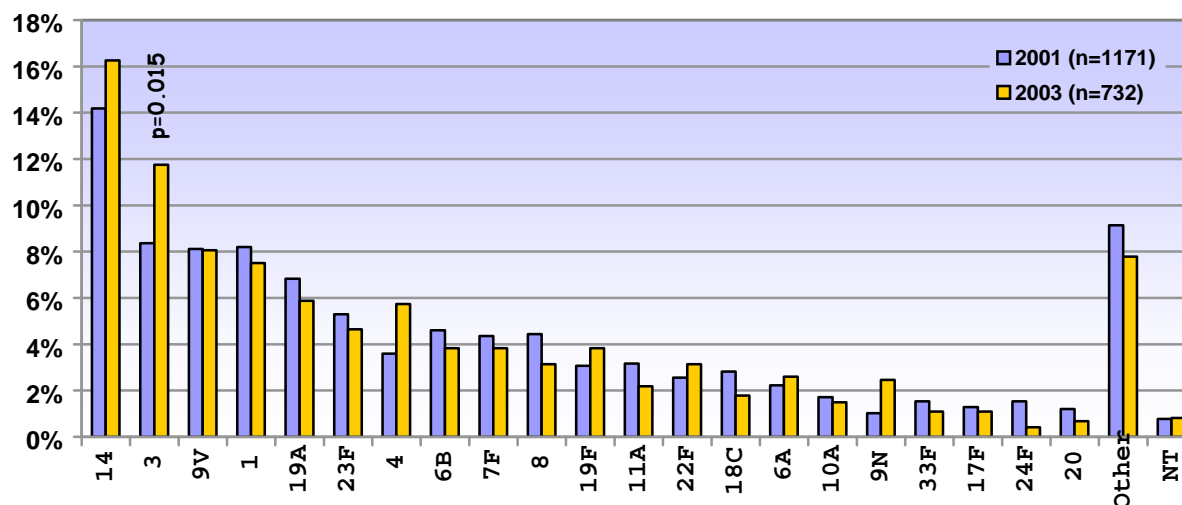


Figure 4 : Evolution des sérotypes de pneumocoques isolés des bactériémies adultes entre 2001 et 2003



L'évolution des sérotypes vaccinaux PnC-7v et des sérotypes non vaccinaux isolés des bactériémies enfants et adultes entre 2001 et 2003 est montrée aux tableaux 2 et 3. Il n'y a pas de variation significative, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

Tableau 2 : Evolution des sérotypes vaccinaux et non vaccinaux PnC-7v isolés des hémocultures chez les enfants en France entre 2001 et 2003 (NS : non significatif)

Bactériémie	2001		2003		Total		p
Sérotypes vaccinaux PnC-7v	188	56,8%	193	55,5%	381	56,1%	NS
Sérotypes apparentés au vaccin	49	14,8%	42	12,1%	91	13,4%	NS
Sérotypes non vaccinaux	94	28,4%	113	32,5%	207	30,5%	NS
<b>Total</b>	<b>331</b>	<b>100,0%</b>	<b>348</b>	<b>100,0%</b>	<b>679</b>	<b>100,0%</b>	-

Tableau 3: Evolution des sérotypes vaccinaux et non vaccinaux PnC-7v isolés des hémocultures chez les adultes en France entre 2001 et 2003

Bactériémie	2001		2003		Total		p
Sérotypes vaccinaux PnC-7v	488	41,7%	323	44,1%	811	42,6%	NS
Sérotypes apparentés au vaccin	137	11,7%	91	12,4%	228	12,0%	NS
Sérotypes non vaccinaux	546	46,6%	318	43,4%	864	45,4%	NS
<b>Total</b>	<b>1171</b>	<b>100,0%</b>	<b>732</b>	<b>100,0%</b>	<b>1903</b>	<b>100,0%</b>	-

La couverture par le vaccin polysaccharidique pour les souches isolées d'hémoculture chez l'adulte en 2001 et 2003 est indiquée au tableau 4. On peut observer que la couverture par le vaccin polysaccharidique est élevée : de 89,5 % en 2003, pour les pneumocoques isolés des hémocultures de l'adulte.

Table 4 : Evolution des sérotypes vaccinaux Pn23 isolés des hémocultures adultes entre 2001 et 2003

Sérotypes vaccinaux Pn23v	2001		2003		Total	p
Bactériémie	1010	86.2%	655	89.5%	1665	87.5 0.04

## Discussion

Il n'y a pas de différence statistique de la résistance (I+R) des pneumocoques dans les bactériémies de l'enfant pour les trois  $\beta$ -lactamines testées. Pour la première fois depuis des années, nous assistons à un plateau et non à une augmentation de la résistance. Par contre, chez l'adulte, il est observé une diminution statistiquement significative ( $p < 0.05$ ) des PSDP entre les deux périodes. A l'opposé, il est à noter une augmentation statistiquement significative ( $p < 0.05$ ) des souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline. Le taux de résistance au céfotaxime reste stable. Il n'y a pas de différences entre les deux périodes pour les souches présentant un haut niveau de résistance aux trois  $\beta$ -lactamines. Les souches résistantes à l'amoxicilline et au céfotaxime restent rares.

La résistance au cotrimoxazole, à la tétracycline et au chloramphénicol a diminué de façon statistiquement significative ( $p < 0.05$ ) chez l'adulte. L'impact des mesures prises pour diminuer la prescription en ambulatoire pourrait être à l'origine de ce phénomène : les efforts entrepris doivent impérativement être poursuivis et ces résultats sont encourageants si nous voulons constater une réelle diminution de la résistance (6).

Le sérotype 14, les sérotypes 1 chez l'enfant et 3 chez l'adulte sont les sérotypes prédominants et bien reconnus comme souches de pneumocoques virulents. Concernant le vaccin heptavalent PnC-7v, il n'y a pas de variation entre le taux de sérotypes vaccinaux retrouvés chez l'adulte comme chez l'enfant ; par ailleurs les sérotypes non vaccinaux n'ont pas changé significativement. Le nombre d'enfants vaccinés augmente mais il est trop tôt pour noter un impact sur l'évolution des sérotypes. La couverture potentielle de l'adulte par le vaccin polysaccharidique 23 valences est élevée, de 89,5% en 2003.

## Références

- 1 : Bedos JP, Vallée E, Moine P, Chastang C. Pneumonies à *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline : données épidémiologiques, facteurs de risque et impact thérapeutique. *Med Mal Infect* 1995 ; 25 : 1-8
- 2 : Centre national de Référence du Pneumocoque. Rapport d'activité. Année 1997. P. Geslin
- 3 : 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. 2003 *Bul. Epidemiol-hebd* 37
- 4 : Roussel-Delvallez M, Demachy MC, Vernet-Garnier V. Résistance du pneumocoque aux antibiotiques en France en 1997. *BEA* 1998 ; 2 : 183-6
- 5 : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 2003.
- 6 : Grandfils N, Sermet N, Auvray L. La prescription d'antibiotiques chez les généralistes. Evolution 1992-2002. Bulletin d'information en économie de santé, (n° 87): Décembre 2004