

## ÉTUDE

### OBSERVATOIRES RÉGIONAUX DU PNEUMOCOQUE :

Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques isolés en situation pathogène en France en 1999

**Sources :** vingt et un Observatoires Régionaux de la résistance du Pneumocoque aux antibiotiques et les laboratoires de Microbiologie correspondants (liste disponible sur le site de l'IVS (<http://www.invs.sante.fr>) - Travail réalisé en partenariat avec l'Institut SmithKline Beecham.

**Synthèse réalisée par :** G. Laurans<sup>1</sup>, V. Murbach<sup>2</sup>, B. Cattier<sup>3</sup>, M. Chomarath<sup>4</sup>, J. Cottin<sup>5</sup>, MC Demachy<sup>6</sup>, MJ Dupont<sup>7</sup>, JL Fauchère<sup>8</sup>, T. Fosse<sup>9</sup>, MF Laaberkiv<sup>10</sup>, J. Lemozy<sup>11</sup>, J. Maugein<sup>12</sup>, A. Péchinot<sup>13</sup>, MC Ploy<sup>14</sup>, JP Romaszko<sup>15</sup>, M. Roussel-Delvallez<sup>16</sup>, J. Vaucel<sup>17</sup>, M. Vergnaud<sup>18</sup>, V. Vernet-Garnier<sup>19</sup>, M. Weber<sup>20</sup>, H. Chardon<sup>21</sup>.

#### INTRODUCTION

*S. pneumoniae*, commensal de la flore oro-pharyngée, est souvent impliqué dans les infections respiratoires de l'enfant et de l'adulte, prédominant aux âges extrêmes, et responsable d'otite, de sinusite, de pneumopathie ou de méningite. Il est particulièrement redoutable chez les sujets immunodéprimés (splénectomisés, alcoolos tabagiques, VIH +).

Resté très sensible aux antibiotiques jusque dans les années 60, la première souche clinique résistante à la pénicilline a été décrite en 1967 en Australie (1) et la multirésistance aux antibiotiques en 1977 en Afrique du Sud (2). En France, la diminution de la sensibilité à la pénicilline G apparaît en 1979 (3) et sera surveillée à partir de 1984 par le Centre National de Référence des pneumocoques (4).

En 1997, l'étude réalisée par 18 Observatoires Régionaux sur 13 487 souches montrait une diminution de la sensibilité à la pénicilline G pour 40,5 % des souches. Les souches résistantes à l'amoxicilline (AMX-1,4 %) et/ou au céfotaxime (CTX-0,3 %) étaient rares. Les pourcentages de résistance à l'érythromycine (ERY), au cotrimoxazole (SXT), à la tétracycline (TE) et au chloramphénicol (C) étaient respectivement de 47, 40, 28 et 23 % (5).

En 1999, 21 Observatoires Régionaux répartis sur l'ensemble du territoire ont poursuivi cette étude et surveillé l'évolution de ces résistances.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODES

##### 1 - Fonctionnement, représentativité et exhaustivité des Observatoires Régionaux

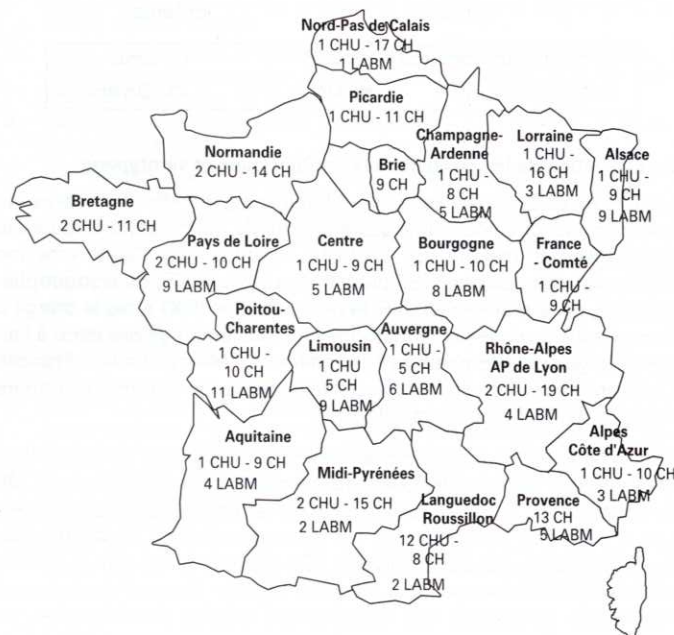
Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP), définis géographiquement sur la base des régions administratives, ont effectué de janvier à décembre 1999, le recueil des renseignements sur tous les pneumocoques isolés en situation pathogène dans les différents services de microbiologie des Centres Hospitaliers et Laboratoires d'Analyses et de Biologie Médicale participants. Ces renseignements ont été transmis au Centre Coordinateur de chaque région. Le Centre Coordinateur Régional a collecté les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G (PSDP), réalisé la détermination des CMI par la méthode de référence de dilution des antibiotiques en milieu gélosé, et sérotypé les PSDP. Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel 4D.

Toutes les catégories d'établissements hospitaliers ont contribué à l'enquête : 25 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), l'AP Lyon, 227 Centres Hospitaliers (CH) et 86 Laboratoires d'Analyses et de Biologie Médicale (LABM), couvrant 21 régions ; seule la région Ile de France n'est pas représentée dans son intégralité (Figure 1).

Depuis 1995, tous les deux ans, sur une période d'un an, les ORP ont surveillé la sensibilité du pneumocoque aux antibiotiques et sérotypé les PSDP.

Figure 1

Observatoires régionaux du pneumocoque  
Types et nombre d'établissements participants



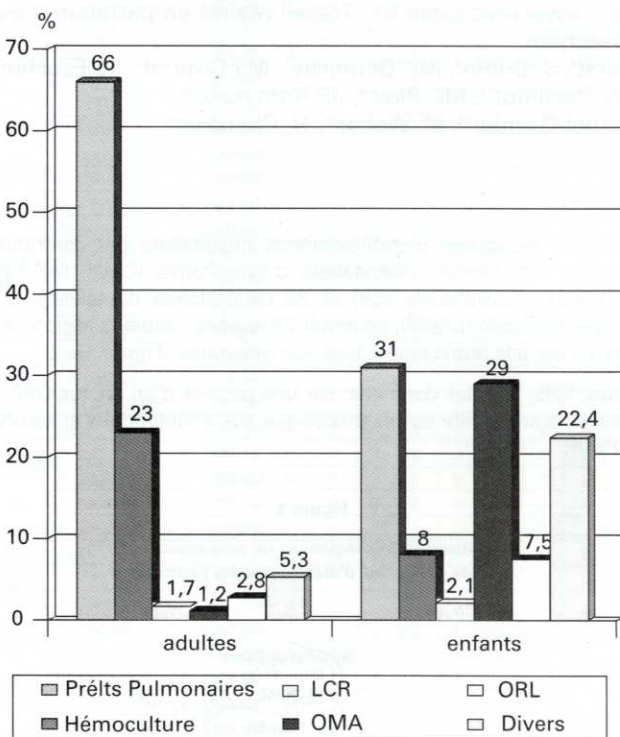
## 2 - Données recueillies

Chez tout patient, hospitalisé ou venant en consultation externe, pour lequel une souche de pneumocoque a été isolée en situation pathogène, quelle que soit sa sensibilité aux antibiotiques, l'âge, le sexe du patient et la nature du prélèvement ont été renseignés. Les sites de prélèvements retenus sont les suivants : Hémoculture (HEM), Liquide Céphalo-Rachidien (LCR), Prélèvements Pulmonaires non Protégés (PNP) (expectoration, aspiration bronchique, lavage broncho-alvéolaire), Prélèvements Pulmonaires Protégés (PPP) (brosse et liquide pleural (LPL)), Prélèvements de sinus (ORL), Prélèvements de pus d'oreille (OMA), Prélèvements divers (oculaire (OPH), d'origine materno-fœtale (MFO), articulaire (ART) et d'autres sites (AUT)).

Chez l'adulte, la majorité des souches isolées (89 %) provient de prélèvements d'origine pulmonaire (66 %) et d'hémocultures (23 %). Chez l'enfant, 80 % des souches proviennent de prélèvements d'origine pulmonaire (31 %), de pus d'oreille (29 %), de prélèvements d'origine oculaire (12 %) et d'hémocultures (8 %) (Figure 2).

Figure 2

Origine des pneumocoques isolés chez l'adulte et l'enfant en France en 1999



## 3 - Évaluation de la sensibilité aux antibiotiques et sérotypage

La mesure de la sensibilité aux antibiotiques a été effectuée après élimination des doublons : une seule souche de même antibiotype a été conservée par malade (6). L'activité inhibitrice de l'érythromycine (ERY), de la tétracycline (TE), du cotrimoxazole (SXT), du chloramphénicol (C), de la rifampicine (RIF) et de l'oxacilline (OX) (disque chargé à 5 mcg) a été évaluée par la méthode de diffusion en gélose et/ou à l'aide de la galerie ATB-pneumo® (bioMérieux - Marcy l'Etoile - France). L'interprétation des résultats a été faite selon les critères du Comité Français de l'Antibiogramme 1999 (7).

Pour toutes les souches dont le diamètre d'inhibition de l'oxacilline était inférieur à 26 mm, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime ont été mesurées par la méthode E-test® (selon les recommandations de AB-Biodisk-Solna - Suède), ou par la galerie ATB-Pneumo®, ou par la galerie PNEUMO CMI® (International Microbio-Signes - France) dans chaque laboratoire participant. Ces souches ont ensuite été adressées au

Centre Coordinateur de chaque Observatoire qui a réalisé les CMI par la méthode de référence en milieu gélosé pour ces 3 antibiotiques. Toutes les souches de sensibilité diminuée à la Pénicilline G ont été sérotypées à l'aide de latex réactifs sensibilisés par les anticorps spécifiques du sérotype 14 ou des sérogroupes 6, 9, 15, 19 et 23 (bioMérieux - Marcy l'Etoile - France).

**Contrôle de qualité :** Des souches de *S. pneumoniae* provenant du précédent Centre de Référence (Dr Geslin) étaient intégrées comme contrôle de qualité par les Centres Coordinateurs. Ces souches étaient fournies avec les valeurs de CMI attendues (mg/l) pour la pénicilline G, l'amoxicilline et le céfotaxime : soit respectivement souche N° 53 858 : 0,016 ; 0,016 ; 0,016 - souche N° 32 475 : 4 ; 8 ; 4 - souche N° 16 000 : 0,5 ; 0,064 ; 0,125. Les résultats des contrôles de qualité correspondent aux résultats attendus avec une CMI d'écart au maximum.

## RESULTATS

### 1 - Tendances

Les Observatoires Régionaux ont ainsi étudié : 5 192 souches de pneumocoques isolées chez des enfants (< 16 ans) et 11 564 chez des adultes provenant de 16 909 prélèvements (Figure 3).

L'activité de l'érythromycine, du cotrimoxazole, de la tétracycline et de la rifampicine a été étudiée respectivement sur 95,5 ; 89,2 ; 89,8 et 92,2 % des souches collectées. L'activité du chloramphénicol a été mesurée sur 51 % des souches, soit 8 536 souches. Les pourcentages de résistance du pneumocoque (Résistant + Intermédiaire) sont de 53,0 % à l'érythromycine, de 41,7 % au cotrimoxazole, de 31,8 % à la tétracycline, de 0,5 % à la rifampicine et de 24,6 % au chloramphénicol.

La détermination de la sensibilité aux  $\beta$  lactamines a été faite sur 92,3 % des souches : 44,0 % des pneumocoques sont de sensibilité diminuée à la pénicilline G, 26,0 % à l'amoxicilline et 17,1 % au céfotaxime ; 12,3 % des souches isolées sont résistantes à la pénicilline G (CMI > 1 mg/l) 1,8 % à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/l) et 0,4 % au céfotaxime (CMI > 2 mg/l).

### 2 - Résistance selon l'âge et le type de prélèvement

Les résultats figurent dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1

Résistance (I+R) à cinq antibiotiques de pneumocoques isolés en situation pathogène chez l'enfant et chez l'adulte en France en 1999

Groupe	Erythromycine %	Cotrimoxazole %	Tétracycline %	Rifampicine %	Chloramphénicol %
<b>Enfants ( n=5 192 ; 31 % )</b>					
Souches testées	94,8	88,2	89,8	91	50,3
Souches résistantes	65,0	50,4	36,1	0,7	29,1
LCR (n=113)	56,3	43,2	32,6	0	29,6
Hémoculture (n=424)	50,2	43,3	30,1	0,3	29,8
Pus d'oreille (n=1 519)	73,2	55,4	40,6	0,4	34,0
P. pulmonaires (n=1 623)	66,0	50,7	36,0	0,7	28,3
Autres prélèvements (n=1 563)	60,2	47,3	33,6	1,2	25,9
<b>Adultes ( n=11 564 ; 69 % )</b>					
Souches testées	94,5	88,5	88,5	91,5	50,6
Souches résistantes	47,8	37,9	29,9	0,4	22,7
LCR (n=199)	52,4	35,0	30,6	0	28,0
Hémoculture (n=2 696)	42,6	36,8	26,6	0,4	24,0
ORL (n=332)	58,9	42,3	33,2	0,4	33,0
P. pulmonaires (n= 7 723)	49,8	38,9	31,2	0,4	22,1
Autres prélèvements (n=718)	40,8	31,6	27,1	0,1	18,8

Chez l'enfant, quelque soit l'antibiotique, à l'exception de la rifampicine, les pourcentages de résistance varient avec le site de prélèvement et sont toujours les plus élevés dans les pus d'oreille : environ 2 souches sur 3 ont une sensibilité diminuée à la pénicilline G et/ou sont résistantes à l'érythromycine, alors qu'une souche sur 2 l'est au cotrimoxazole. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime environ 1/3 des souches ont une sensibilité anormale mais les souches de haut niveau de résistance restent rares, respectivement 2,8 % et 0,5 %.

Tableau 2

Niveau de sensibilité à la pénicilline G, à l'amoxicilline et au céfotaxime de pneumocoques isolés en situation pathogène chez l'enfant et chez l'adulte en France en 1999

Groupe	Pénicilline G %	Amoxicilline %	Céfotaxime %
<b>Enfants (n=5 192 ; 31 %)</b>			
Souches testées	90,7	90,7	90,7
Souches intermédiaires	36,9	28,8	21,3
Souches résistantes	15,8	2,8	0,7
<b>Total : I + R</b>	<b>52,7</b>	<b>31,6</b>	<b>22</b>
<b>Hémoculture (n=424)</b>			
Souches intermédiaires	31,7	19,1	15,1
Souches résistantes	10,1	1,9	0
<b>Total : I + R</b>	<b>41,8</b>	<b>21,0</b>	<b>15,1</b>
<b>Pus d'oreille (n=1 519)</b>			
Souches intermédiaires	45,5	34,2	26,7
Souches résistantes	18,1	2,8	0,5
<b>Total : I + R</b>	<b>63,6</b>	<b>37,0</b>	<b>27,2</b>
<b>P. Pulmonaires (n= 1 623)</b>			
Souches intermédiaires	36,8	30,8	21,6
Souches résistantes	17,4	3,5	1,2
<b>Total : I + R</b>	<b>54,2</b>	<b>34,3</b>	<b>22,8</b>
<b>Autres prélèvements (n=1 563)</b>			
Souches intermédiaires	31,1	24,1	17,7
Souches résistantes	13,2	2,4	0,6
<b>Total : I + R</b>	<b>44,3</b>	<b>26,5</b>	<b>18,3</b>
<b>Adultes (n=11 564 ; 69 %)</b>			
Souches testées	93,2	93,2	93,2
Souches intermédiaires	29,1	22	14,7
Souches résistantes	10,7	1,3	0,3
<b>Total : I + R</b>	<b>39,8</b>	<b>23,3</b>	<b>15</b>
<b>Hémoculture (n=2 696)</b>			
Souches intermédiaires	26,6	20,7	14,4
Souches résistantes	10,6	0,8	0,1 (= 3 souches)
<b>Total : I + R</b>	<b>37,2</b>	<b>21,5</b>	<b>14,5</b>
<b>P. Pulmonaires (n=7 723)</b>			
Souches intermédiaires	30,7	23	14,6
Souches résistantes	10,7	1,5	0,4
<b>Total : I + R</b>	<b>41,4</b>	<b>24,5</b>	<b>15,0</b>
<b>ORL (n= 332)</b>			
Souches intermédiaires	32,6	24,3	20,7
Souches résistantes	12,8	1,8	0,0
<b>Total : I + R</b>	<b>45,4</b>	<b>26,1</b>	<b>20,7</b>
<b>Autres prélèvements (n=718)</b>			
Souches intermédiaires	23,2	16,5	13,1
Souches résistantes	9,3	1,2	0,4
<b>Total : I + R</b>	<b>32,5</b>	<b>17,7</b>	<b>13,5</b>

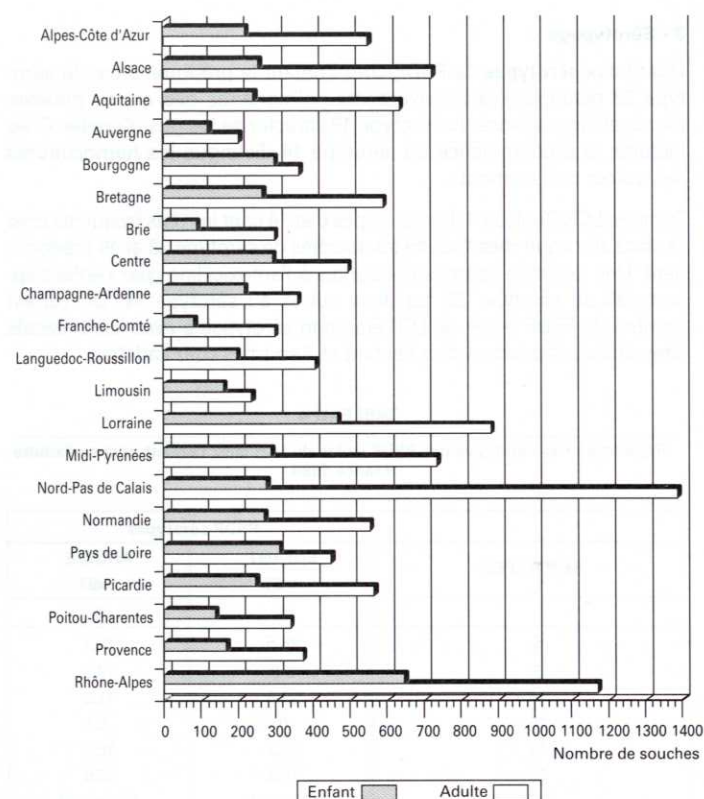
Les souches d'origine pulmonaire ont toutes une fréquence de résistance moindre que les souches de pus d'oreille, à l'exception des souches de haut niveau de résistance à l'amoxicilline et au céfotaxime, respectivement 3,5 % et 1,2 %.

Dans les hémocultures la diminution de sensibilité est moindre que dans chacun des autres prélèvements ; 41,8 % des souches sont des PSDP mais les souches de haut niveau de résistance à l'amoxicilline sont là aussi peu fréquentes (1,9 %) et aucune souche n'a été trouvée résistante au céfotaxime.

Dans le LCR (tableau 3), le pneumocoque isolé est un PSDP dans 45 % des cas. La sensibilité à l'amoxicilline est diminuée pour 22,3 % des souches et 3 d'entre elles ont été trouvées résistantes. La diminution de sensibilité au céfotaxime se retrouve chez 19,6 % des souches mais aucune souche résistante n'a été isolée. Sur l'ensemble de ces souches, 38 souches (33,9 %) avaient une CMI  $\geq 0,5$  mg/l pour l'amoxicilline et 32 souches (28,5 %) pour le céfotaxime.

Figure 3

Nombre de souches isolées chez l'adulte et chez l'enfant dans chaque observatoire régional en 1999



Chez l'adulte comme chez l'enfant (Tableau 1), la fréquence de résistance varie selon les prélèvements, et c'est l'érythromycine qui présente les écarts les plus grands (58,9 % en ORL vs 40,8 % pour les « autres prélèvements »). Quelle que soit la nature du prélèvement, y compris dans les hémocultures, la résistance est élevée pour érythromycine, tetracycline, cotrimoxazole et chloramphenicol. La rifampicine fait exception avec moins de 0,5 % de résistance.

Tableau 3

Répartition des pneumocoques de sensibilité diminuée aux  $\beta$  lactamines dans le LCR selon l'âge en France 1999

Catégorisation clinique CMI en mg/l	Nombre de souches	
	ENFANT n = 113 112 souches testées	ADULTES n = 199 197 souches testées
<b>Pénicilline G :</b>		
Souches intermédiaires (0.06<CMI $\leq$ 1)	36 } = 45 %	55 } = 37 %
Souches résistantes (CMI >1)	15 } PSDP	19 } PSDP
<b>Amoxicilline* :</b>		
Souches intermédiaires (0.5<CMI $\leq$ 2)	22	36
Souches résistantes (CMI>2)	3	0
<b>Céfotaxime* :</b>		
Souches intermédiaires (0.5<CMI $\leq$ 2)	22	25
Souches résistantes (CMI>2)	0	0

\* nb de souches ayant une CMI  $\geq 0,5$ mg/l : amoxicilline 13 souches isolées chez l'enfant, 17 souches chez l'adulte, céfotaxime 10 souches isolées chez l'enfant, 29 souches chez l'adulte.

La diminution de sensibilité aux  $\beta$  lactamines (Tableau 2) concerne tous les prélèvements et comme pour les autres antibiotiques, c'est en ORL qu'elle est la plus élevée. En 1999, dans les hémocultures, la fréquence des PSD aux  $\beta$  lactamines est proche de celle retrouvée dans les prélèvements pulmonaires (protégés et non protégés). Les hauts niveaux de résistance à amoxicilline et céfotaxime sont rares et n'excèdent pas 1,8 % pour l'amoxicilline et 0,5 % pour le céfotaxime.

Dans le LCR, le pneumocoque isolé est un PSDP dans 37 % des cas chez l'adulte (Tableau 3). Aucune souche résistante à l'amoxicilline ou au céfotaxime n'a été isolée dans les méningites, mais 53 souches (26,8 %) pour amoxicilline et 54 souches (27,4 %) pour céfotaxime ont une CMI égale ou supérieure à 0,5mg/l.

### 3 - Sérotypage

Quant aux sérotypes de PSDP, chez l'enfant la prédominance du sérotype 23 distingue les prélèvements pulmonaires des autres prélèvements et l'importance du sérotype 19 caractérise les pus d'oreille. Chez l'adulte, la prédominance du sérotype 14 distingue les hémocultures des autres prélèvements.

Dans les LCR (Tableau 4) les sérotypes 6 et 14 sont les plus fréquents chez l'enfant alors que chez l'adulte les souches de sérotype 23 et 19 prédominent. Une des trois souches résistantes à l'amoxicilline chez l'enfant appartenait au sérotype 23, les deux autres au sérotype 14. Un certain nombre de PSDP isolés de LCR était non sérotypable avec les 6 réactifs latex utilisés (4 souches chez l'enfant et 2 souches chez l'adulte).

TABLEAU 4

Répartition des sérotypes des PSDP isolés du LCR chez l'enfant et chez l'adulte France 1999

SÉROTYPES	PSDP sérotypés	
	ENFANT n=67 %	ADULTE n=97 %
6	26,5	13,3
9	2,9	13,3
14	23,5	11,2
15	0	5,1
19	13,2	16,3
23	16,2	27,6
NT	7,8 (n = 4)	2,2 (n = 2)

### 4 - Multirésistance

La proportion de souches résistantes à l'érythromycine, au cotrimoxazole et à la tétracycline varie selon le niveau de sensibilité à la pénicilline G (Figure 4) : parmi les PSDP, la résistance est de 82,2 % pour l'érythromycine, 73,0 % pour le cotrimoxazole, 48,5 % pour la tétracycline, 39,8 % pour le chloramphénicol. Les souches sensibles à la pénicilline G n'affichent respectivement que 30,1 % de résistance à l'érythromycine, 17,0 % au cotrimoxazole, 18,3 % à la tétracycline et 10,8 % au chloramphénicol. La multirésistance des PSDP varie peu selon l'âge.

### 5 - Différences régionales

• **Tous prélèvements confondus**, la résistance du pneumocoque aux antibiotiques varie significativement selon les régions. La moyenne pour la France et les extrêmes régionales figurent dans le tableau 5. En moyenne, 30 % des pneumocoques ont été isolés chez des enfants ; néanmoins, le recrutement enfant-adulte est variable selon les régions : allant de 16 % d'enfants en Nord Pas de Calais, à 46 % en Bourgogne (Figure 3). La répartition des prélèvements varie également selon les Observatoires : 11 % d'hémocultures en Lorraine et 29 % en Franche Comté, 4 % de prélèvements d'oreille en Champagne et 18 % en Auvergne.

Pour les extrêmes régionales présentées dans le tableau 5, les pourcentages de résistance, tous prélèvements confondus, sont les plus

élevés en Normandie, Brie et Aquitaine. Si le recrutement enfant en Normandie est proche de la moyenne France (32,5 % vs 30,6 %) il n'en est pas de même pour la Brie et l'Aquitaine où les enfants représentent 23 % du recrutement de ces deux Observatoires. Les taux de résistance régionale les plus bas sont constatés en Alsace, Midi-Pyrénées et Pays de la Loire. Le recrutement enfant pour les deux premiers Observatoires est inférieur à la moyenne, en revanche les Pays de la Loire ont recruté 40 % d'enfants.

• **Chez l'adulte**, les prélèvements pulmonaires (prélèvements protégés et non protégés) représentent près de 70 % des prélèvements et les pourcentages de résistance du pneumocoque aux antibiotiques sont élevés. Pour les régions de forte prévalence de résistance, seule l'Aquitaine avec 70,5 % de prélèvements pulmonaires est proche de la moyenne France (67,9 %), la Brie et la Normandie n'ayant respectivement que 50 et 59,4 % de prélèvements pulmonaires. Pour les Observatoires de basse prévalence, 68 % et 76,5 % de prélèvements pulmonaires pour Midi-Pyrénées et Alsace ; en revanche les Pays de Loire n'ont réalisé que 51,7 % de ce type de prélèvements.

• **Chez l'enfant**, c'est dans les pus d'oreille que la résistance est la plus fréquente ; les pus d'oreille représentent 29 % des prélèvements. La Brie avec 18 % et l'Aquitaine avec 25,5 % sont inférieures à la moyenne, la Normandie elle, dépasse la moyenne France avec 46 %. Pour les Observatoires de faible prévalence, les Pays de la Loire (22,4 %) et Midi-Pyrénées (15 %) ont un faible recrutement mais l'Alsace avec 33 % de pus d'oreille présente un recrutement supérieur à la moyenne.

Figure 4

Résistance du pneumocoque aux antibiotiques selon le niveau de sensibilité à la pénicilline G

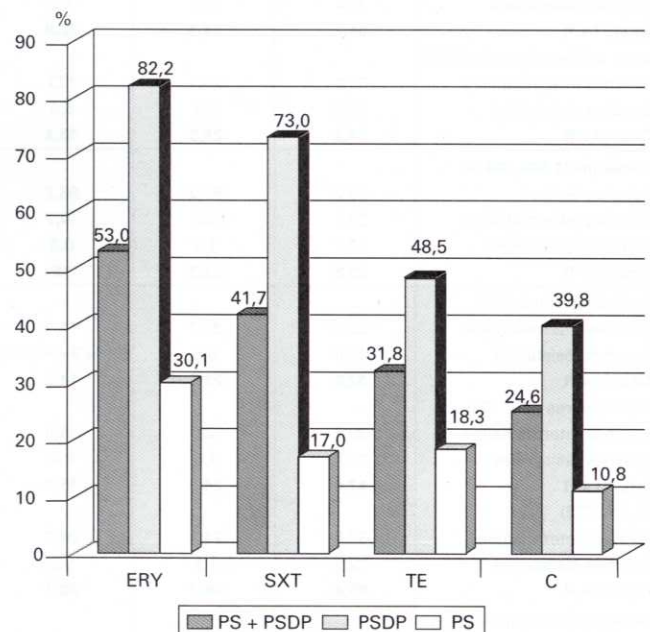


TABLEAU 5

Résistance du pneumocoque (%) aux antibiotiques selon les régions

	Moyenne France	Extrêmes Régionales		
Pénicilline G	44 %	Pays de Loire	32 %	P<0,0005
		Brie	60 %	
Erythromycine	53 %	Alsace	39 %	P<0,0005
		Brie	66 %	
Cotrimoxazole	42 %	Alsace	33 %	P<0,0005
		Normandie	51 %	
Tétracycline	32 %	Alsace	24 %	P<0,0005
		Brie	38 %	
Chloramphénicol	24,5 %	Midi Pyrénées	15,4 %	P<0,0005
		Aquitaine	32 %	

- Pour les souches isolées d'hémocultures chez l'adulte, les pourcentages de résistance aux antibiotiques montrent des écarts importants. Les PSDP varient de 24,7 % en Alsace à 52,3 % en Poitou (moyenne France 37 %). La résistance à l'érythromycine varie de 28,6 % en Alsace et Rhône-Alpes à 57,3 % en Languedoc, pour le cotrimoxazole de 28,1 % en Provence à 53,3 % en Aquitaine, et pour le chloramphénicol de 10,5 % en Pyrénées à 38,7 % en Limousin.

- Le résultat du sérotypage des PSDP tous prélèvements confondus met en évidence une prédominance du sérotype 23 dans 13 Observatoires. Quant aux sérotypes de PSDP isolés des hémocultures, pour 18 Observatoires le sérotype 14 est majoritaire alors que dans 2 Observatoires c'est le sérotype 23 qui est le plus fréquent. En Brie ces 2 sérotypes coexistent dans les mêmes proportions, alors qu'en Auvergne le sérotype 9 partage la première place avec le sérotype 23. Dans certains Observatoires, le taux de souches de PSDP non typables avec les 6 latex utilisés est élevé, ce qui n'avait pas été constaté les précédentes années : Côte d'Azur 29 %, Provence 22 %, Poitou 20 %, Rhône Alpes 17,5 %, Pays de la Loire 17 %, Languedoc 15 %, Midi-Pyrénées 14 %.

## DISCUSSION

Cette enquête a permis d'évaluer, sur un grand nombre de souches, selon l'âge et le type de prélèvement, la sensibilité de *S. pneumoniae* aux principaux antibiotiques en 1999 dans 21 régions de France réparties sur l'ensemble du territoire national. L'étude des 16 909 prélèvements confirme les caractéristiques de la résistance rapportée dans la littérature. Globalement la prévalence des PSDP isolés chez l'enfant reste supérieure à celle de l'adulte (52,7 % vs 39,8 %) et cette différence se retrouve pour tous les antibiotiques (Ery 65 % vs 47,8 %, SXT 50,4 % vs 37,9 %, TE 36,1 % vs 29,9 %).

Les pourcentages de résistance varient selon les antibiotiques, les prél % dans les hémocultures de l'adulte ou, toujours dans les pus d'oreille de l'enfant Ery 73,2 % vs SXT 55,4 %). C'est pourquoi le suivi de l'évolution de la résistance devrait toujours se faire pour chaque antibiotique, par prélèvement et selon l'âge.

Ces fréquences élevées de résistance du pneumocoque aux antibiotiques en 1999 confirment la place de la France parmi les pays d'Europe les plus affectés par la dissémination de la résistance à la pénicilline G mais aussi aux autres antibiotiques (8).

De 1997 à 1999 la résistance a augmenté pour les cinq antibiotiques quel que soit le prélèvement et l'âge à l'exception du cotrimoxazole dans les **pus d'oreille de l'enfant** (55,4 % en 1999 vs 58,0 % en 1997). Pour les  $\beta$  lactamines, si l'on constate une légère progression des PSDP dans ces mêmes pus d'oreille (63,6 % vs 58,9 %), en revanche, les pourcentages de résistance à l'amoxicilline et au céfotaxime ont globalement diminué (respectivement 37 % vs 40 % et 27,2 % vs 28,5 %) ; cependant un plus grand nombre de souches ont une CMI > 2mg/l (respectivement 2,8 % vs 2,2 % et 0,5 % vs 0,3 %).

Chez l'adulte, on constate un resserrement des pourcentages de résistance à la pénicilline G entre les souches isolées des **hémocultures** et celles des **prélèvements pulmonaires** (respectivement 37,2 % et 41,4 % en 1999 vs 29 % et 44,6 % en 1997).

Cette plus forte augmentation de la résistance dans les **hémocultures, quelque soit l'âge**, concerne tous les antibiotiques mais elle est plus marquée pour l'érythromycine (chez l'enfant 50,2 % vs 41,9 % - chez l'adulte 42,6 % vs 31 %) et le cotrimoxazole (chez l'enfant 43,3 % vs 35 %). Les taux de résistance des souches isolées d'hémocultures qui restaient très inférieurs à ceux caractérisant les souches isolées des autres prélèvements jusqu'en 1997 sont aujourd'hui préoccupants.

En ce qui concerne les **LCR**, chez l'enfant, les pourcentages de souches dont la CMI est  $\geq 0,5$  mg/l à l'amoxicilline ou au céfotaxime n'ont pas augmenté par rapport à 1997 (respectivement 33,9 % en 1999 vs 36,2 % en 1997 et 28,5 % vs 34,7 %) mais 3 souches avaient une CMI > 2 mg/l pour l'amoxicilline. Chez l'adulte, bien qu'aucune souche résistante n'ait été isolée, le pourcentage de souches de CMI (0,5 mg/l) a considérablement augmenté tant pour l'amoxicilline (26,9 % en 1999 vs 16,9 % en

1997) que pour le céfotaxime (27,4 % vs 17,8 %). Les recommandations les plus strictes de la Conférence de Consensus sur les méningites purulentes communautaires sont plus que jamais applicables (9).

La **Multirésistance**, qui varie selon le niveau de sensibilité à la pénicilline G, laisse peu de place à l'alternative en cas de PSDP. L'évolution des pourcentages des souches multirésistantes entre 1997 et 1999 est faible pour le cotrimoxazole et la tétracycline (respectivement 73 % vs 72,6 % et 48,5 % vs 45,5 %) plus nette pour l'érythromycine (82,2 % vs 75,5 %).

L'**hétérogénéité régionale** rapportée antérieurement par le Centre National de Référence des Pneumocoques (4), constatée en 1995 par les Observatoires (10) et confirmée en 1997 (5), reste une réalité. La répartition Enfant/Adulte dans les Observatoires, tout comme les habitudes diagnostiques, ne peuvent à elles seules expliquer ces différences régionales. Celles-ci ne se trouvent pas seulement tous prélèvements confondus mais aussi par âge, par prélèvements et sérotypes: (Hémocultures adultes : 24,7 % de PSDP en Alsace vs 52,3 % en Poitou ou SXT : 28,1 % de résistance en Provence vs 53,3 % en Aquitaine). Cette hétérogénéité régionale valide la mise en place d'études sur le suivi de la résistance dans les régions.

## CONCLUSION

Cette enquête multirégionale en collectant de nombreuses informations permet une meilleure connaissance de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques dans chaque région ; elle devrait susciter et alimenter les échanges entre microbiologistes et cliniciens sur les approches thérapeutiques des pathologies où le pneumocoque est susceptible d'être en cause. Les différences régionales constatées, mais non expliquées devraient inciter à des études plus poussées sur la dissémination de la résistance, les consommations d'antibiotiques et les habitudes thérapeutiques régionales. En 2001, une collaboration s'est instaurée avec le Centre National de Référence des Pneumocoques (Pr L.Gutmann, Dr E. Varon). Un nouveau protocole étudiant la sensibilité aux antibiotiques et le sérotypage de toutes les souches de pneumocoques isolées de LCR, hémocultures et pus d'oreille a été mis en place. Ainsi le prochain état des lieux assurera le suivi de l'évolution de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques mais il devrait également contribuer à évaluer et/ou adapter la prévention vaccinale.

## REFERENCES

- 1- Hansman D., Bullen M.M. A resistant pneumococcus. *Lancet*, 1967, **2** : 264-265
- 2- Appelbaum P.C., Bhamjoe A., Scragg J.N., Hellet A.S. and Cooper R.C. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet*, 1977, **ii** : 995-997.
- 3- Geslin P., Buu Hoi A., Frémaux A., Acar J.F. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France. 1970-1990. *Clin. Infect. Dis.* 1992, **15** : 95-98.
- 4- Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité. Année 1997. P. Geslin.
- 5- Roussel-Delvallez M., Demachy M.C., Vernet-Garnier V., Cattier B., Cottin J., Denis F., Dupont M.J., Fauchère J.L., Fosse T., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Sirot J., Thierry J., Vaucel J., Vergnaud M., Weber M., Chardon H. Résistance du pneumocoque aux antibiotiques en France en 1997. BEA, n° 2 - France 1997.
- 6- Péan Y., Jarlier V., Recommandations méthodologiques du Conseil scientifique de l'ONERBA pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques, La Lettre de l'Infectiologie 1999 ; **XIV** : 121-5.
- 7- Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie - 1999.
- 8- Debbia E.A., Shito G.C., Pesce A., Marchese A. Epidemiology of resistance to antimicrobial drugs in the major respiratory pathogens circulating in Europe. *Infection* 1999, **27** : (suppl 2)S 9-12.
- 9- 9<sup>e</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. Les méningites purulentes communautaires. *Med. et Mal. Inf.* 1996, Tome 26 (suppl. Février) : 1-8.
- 10- Weber M., Laurans G., Chardon H., Maugein J., Roussel Delvallez M., Aucher P.H., Fosse T., Dupont M.J. Prevalence of antibiotic resistant pneumococci in French countries in 1995. Abstract C44 in 37<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Canada.

