

- p.37 **Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques, France, 2005** / *Evolution of pneumococcal invasive disease incidence, France, 2005*
- p.39 **Consommations d'antibiotiques à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) : tendances évolutives sur 15 ans, France, 1990-2004** / *Antibiotic consumption at the Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP): trends over 15 years, France, 1990-2004*
- p.42 **Surveillance de la pneumocystose dans 14 hôpitaux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France, 2003-2005** / *Pneumocystosis: Survey in 14 Hospitals from Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France, 2003-2005*

Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques, France, 2005

Agnès Lepoutre (a.lepoutre@invs.sante.fr)¹, Scarlett Georges¹, Emmanuelle Varon², Daniel Lévy-Bruhl¹ et les microbiologistes du réseau Epibac³

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Centre national de référence des pneumocoques, AP-HP Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France

3 / La liste des biologistes participants au réseau Epibac est disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>, dossier infections invasives à pneumocoque, données épidémiologiques

Résumé / Abstract

Introduction – La vaccination des enfants de moins de 2 ans par le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent (Pn7) a été introduite en France en janvier 2003.

Méthodes – L'impact du Pn7 a été évalué sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques estimée par les données du réseau de laboratoires Epibac.

Résultats – Une baisse de l'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans est observée en 2005 en comparaison de la période 1998-2002, pré-vaccinale. Chez les enfants de moins de 2 ans l'incidence des infections invasives à pneumocoques était de 41 cas/100 000 par an en 1998-2002 et de 28 cas/100 000 en 2005, soit une diminution de 31 %. Dans le même temps le Centre national de référence des pneumocoques montre que la part relative des sérotypes de pneumocoque couverts par le Pn7 a baissé parmi les méningites à pneumocoques chez les enfants de moins de 2 ans. Parallèlement l'incidence des bactériémies à pneumocoques a augmenté modérément chez les plus de 2 ans.

Conclusion – La baisse observée est très en faveur d'un impact positif du Pn7 chez les enfants de moins de 2 ans. L'évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques et des sérotypes circulant en France doit être analysée avec précision dans les années qui viennent.

Evolution of pneumococcal invasive disease incidence, France, 2005

Introduction – Antipneumococcal vaccination of children under 2 years of age with the 7 valent conjugate vaccine has been introduced in France in 2003.

Methods – Pn7 impact on invasive pneumococcal disease incidence was analyzed from the Epibac laboratory network data.

Results – A decrease of the incidence of pneumococcal meningitis and bacteraemia incidence in children under 2 years of age is observed for the first time in 2005 compared to the years 1998-2002. Annual incidence of invasive pneumococcal diseases in children under 2 was 41 cases/100 000 between 1998 and 2002 and 28 cases/100 000 in 2005, a 31% decrease. In the same time the national reference centre for pneumococci shows a decrease of the proportion of vaccine serotype strains among pneumococci isolated from meningitis in children under 2 years of age. For the same period the incidence of pneumococcal bacteraemia has increased slightly in persons aged of 2 and over.

Conclusion – The observed decrease suggest strongly a beneficial impact of Pn7 in children under 2 years. The changes in invasive pneumococcal diseases incidence and circulating serotypes will be analyzed in the next years.

Mots clés / Key words

Infections invasives à pneumocoques, enfant, vaccin conjugué anti-pneumococcique / *Pneumococcal invasive disease, children, conjugate antipneumococcal vaccine*

Introduction

Les infections invasives à pneumocoques sont une cause importante de morbidité et de mortalité en France comme dans les autres pays développés. Le pneumocoque est la deuxième cause de méningite bactérienne chez l'enfant et la première cause de pneumopathie communautaire

bactérienne chez l'adulte. Chez le jeune enfant et le sujet âgé, la létalité des infections invasives à pneumocoques est élevée, elle atteint 11 % pour les cas de méningites chez l'enfant [1].

Deux vaccins anti-pneumococcique sont actuellement disponibles en France : le vaccin polysidique 23 valent (Pn23) recommandé chez les per-

sonnes de plus de 5 ans présentant des facteurs de risque d'infections à pneumocoques qui n'est pas immunogène chez l'enfant de moins de 2 ans et le vaccin conjugué heptavalent (Pn7) qui peut être utilisé dès l'âge de 2 mois et couvre sept sérotypes : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. En janvier 2003, le Pn7 a été introduit dans le calendrier vaccinal

Tableau 1 Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoques selon l'âge, Epibac, France, 1998-2005 / **Table 1** Evolution of pneumococcal meningitis incidence rate by age-group, Epibac, France, 1998-2005

	Taux / 100 000 h.		Ratio d'incidence		p
	1998-2002 (1)	2005 (2)	(2)/(1)		
0 - 11 mois	17,1	10,9	0,64	[0,47-0,85]	0,001
0 - 4 mois	12,8	11,8	0,94	[0,58-1,47]	0,798
5 - 11 mois	20,1	10,2	0,51	[0,34-0,76]	< 10 ⁻³
12 - 23 mois	4,7	2,7	0,57	[0,30-1,03]	0,048
24 - 59 mois	1,5	1,4	0,93	[0,54-1,53]	0,800
5 - 64 ans	0,6	0,9	1,33	[1,15-1,53]	< 10 ⁻³
> 64 ans	1,7	1,6	0,95	[0,76-1,18]	0,668
Total	1,1	1,2	1,05	[0,94-1,16]	0,390

Tableau 2 Évolution de l'incidence des bactériémies à pneumocoques selon l'âge, France, 1998-2005 / **Table 2** Evolution of pneumococcal bacteraemia incidence rate by age-group, France, 1998-2005

	Taux / 100 000 h.		Ratio d'incidence		p
	1998-2002 (1)	2005 (2)	(2)/(1)		
0 - 11 mois	32,4	27,3	0,84	[0,69-1,01]	0,062
0 - 4 mois	19,2	26,1	1,38	[1,01-1,87]	0,048
5 - 11 mois	41,6	28,1	0,69	[0,53-0,87]	0,001
12 - 23 mois	27,4	15,5	0,57	[0,44-0,72]	< 10 ⁻³
24 - 59 mois	9,0	11,1	1,24	[1,04-1,49]	0,016
5 - 64 ans	5,1	6,0	1,19	[1,13-1,26]	< 10 ⁻³
> 64 ans	33,2	36,1	1,09	[1,04-1,14]	< 10 ⁻³
Total	10,3	11,6	1,12	[1,08-1,16]	< 10⁻³

français pour les enfants de moins de 2 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à pneumocoques médicaux ou liés à leur mode de vie¹. En juin 2006 cette recommandation a été élargie à l'ensemble des enfants de moins de deux ans [2]. Le calendrier de la vaccination anti pneumococcique prévoit trois injections à 2, 3 et 4 mois et un rappel entre le 12^e et le 15^e mois de vie. Deux ans après les premières recommandations de vaccination du nourrisson par le Pn7 l'analyse des données générées par le réseau de laboratoires hospitaliers Epibac en 2005 permet pour la première fois une estimation de l'impact du Pn7 sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques en France.

Méthode

L'incidence des infections invasives a été analysée à partir des données du réseau Epibac pour la période allant de 1998 à 2005.

Le réseau Epibac a été créé en 1987 et est coordonné par l'InVS. Il est constitué de plus de 300 laboratoires de microbiologie hospitaliers français volontaires répartis sur l'ensemble du territoire et sollicités chaque année pour participer à la surveillance des infections invasives bactériennes dues à six pathogènes dont le pneumocoque [3]. Les cas d'infections invasives à pneumocoques sont définis par l'isolement dans le sang (bactériémie) ou dans le liquide céphalo-rachidien (méningite), de *Streptococcus pneumo-*

nae. En 2005, 308 laboratoires (61 de centres hospitaliers universitaires, 231 d'autres établissements publics et 16 d'établissements privés) ont participé régulièrement à la surveillance, ils représentaient 79 % des entrées en médecine de court séjour en France.

Les estimations d'incidence incluent un redressement pour l'absence de participation des laboratoires des établissements français susceptibles de recevoir des souches isolées d'infections invasives et non inclus dans Epibac sur la base de la part du nombre d'entrées en médecine de court séjour des établissements participants par rapport à celles des établissements français susceptibles de traiter des infections bactériennes sévères [3]. Les estimations sont de plus corrigées pour prendre en compte la sous-déclaration des cas par les laboratoires participants [3]. Sur la base de différentes analyses capture recapture effectuées entre 1996 et 2002, nous avons retenu une sous-déclaration de 20 % pour les infections invasives à pneumocoques [4] (données InVS non publiées). Les intervalles de confiance des taux d'incidence ont été calculés sur la base d'une loi de poisson.

L'impact de l'introduction de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent en 2005 pour différents groupes d'âge a été évalué en comparant l'incidence des méningites et des bactériémies à pneumocoques en 2005 à celle des cinq années (1998-2002) précédant les premières recommandations du Pn7 chez le nourrisson. Les différences entre les incidences par groupe d'âge de ces deux périodes ont été testées par un test du mid-p. L'analyse a été réalisée avec le logiciel Stata 8.0.

Résultats

Incidence des infections invasives à pneumocoques en France avant l'introduction de la vaccination par le Pn7, 1998-2002

Près de 6 700 cas en moyenne d'infections invasives à pneumocoques en France sont survenus entre 1998 et 2002 avec des

fluctuations allant de 6 500 à 7 100 cas par an. L'incidence annuelle moyenne sur cette période était de 11,4 cas/100 000 habitants IC95 % [11,3-11,6]. Les méningites (652 cas en moyenne par an) représentaient 10 % des cas d'infections invasives à pneumocoques et leur incidence était de 1,11 cas/100 000 habitants IC95 % [1,06-1,16].

L'incidence des infections invasives à pneumocoques est plus élevée chez les nourrissons et chez les personnes âgées. Le pic d'incidence des méningites à pneumocoques est surtout observé chez les jeunes enfants. L'incidence des bactériémies à pneumocoques est plus élevée à la fois chez les jeunes enfants et les adultes âgés (figure 1).

Évolution des infections invasives à pneumocoques

Chez les enfants de moins de 1 an l'incidence des méningites à pneumocoques a diminué de 36 % entre 2005 et la période pré-vaccinale (tableau 1). Cette diminution était plus importante chez les enfants âgés de 5 à 11 mois, susceptibles d'avoir reçu une primo-vaccination par le Pn7 (tableau 1 et figure 2), que chez les enfants de moins de 5 mois (49 % vs 8 %).

L'incidence des bactériémies à pneumocoques chez les enfants de moins de 1 an (tableau 2) a également diminué de 16 % entre 2005 et la période pré-vaccinale, (p = 0,06). Chez les enfants âgés de 5 à 11 mois, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre la période 1998-2002 et 2005 (tableau 2 et figure 3) tandis qu'elle augmentait chez les enfants de moins de 5 mois (-32 % vs +36 %).

Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois l'incidence des méningites à pneumocoques (tableau 1) a diminué de 43 % entre 2005 et la période pré-vaccinale (p = 0,05). L'incidence des bactériémies à pneumocoques chez les enfants âgés de 12 à 23 mois (tableau 2) a également diminué de 43 % entre 2005 et la période pré-vaccinale (p < 10⁻³).

Figure 1 Incidence annuelle des méningites et des bactériémies à pneumocoques selon l'âge, Epibac, France, 1998-2002 / **Figure 1** Pneumococcal bacteraemia and meningitis incidence rates by age-group, Epibac, France, 1998-2002

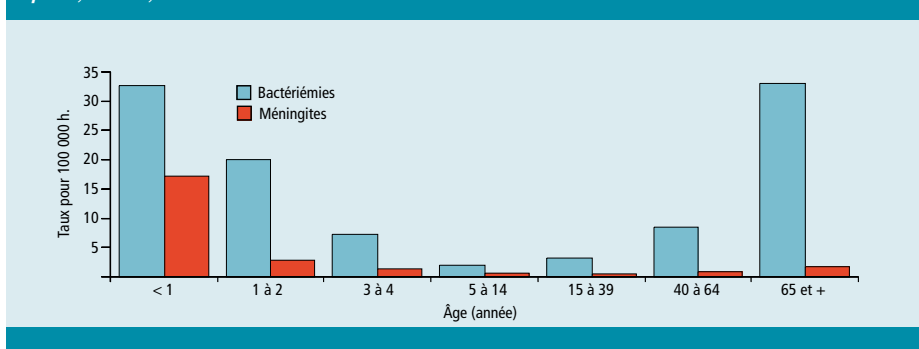
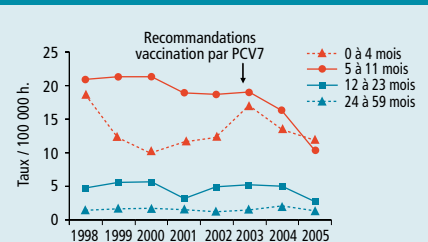


Figure 2 Incidence des méningites à pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans, Epibac, France, 1998-2005 / *Figure 2* Pneumococcal meningitis incidence rates in children under 5 years of age, Epibac, France, 1998-2005



Globalement chez les enfants de moins de 2 ans l'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué de 40,9 cas /100 000 h. en 1998-2002 à 28,2 cas/100 000 h. en 2005 ($p < 10^{-4}$) tandis que chez les sujets de plus de 2 ans l'incidence a augmenté de façon significative de 10,7 cas/100 000 en 1998-2002 à 12,3 cas/100 000 en 2005 (figure 4, $p < 10^{-4}$).

Données du CNR des pneumocoques

Les données du Centre national de référence des pneumocoques (CNRP) montrent une diminution de la fréquence relative des sérotypes inclus dans le Pn7 responsables de méningites chez les enfants de moins de 2 ans après 2003 : ils représentaient 73 % des sérotypes des souches isolées de méningites chez les enfants de moins de 2 ans avant la vaccination du 1^{er} juillet 2001 au 30 juin 2002 et 38 % après la vaccination par le Pn7 du 1^{er} juillet 2004 au 30 juin 2005 ($p < 10^{-3}$).

Évolution des ventes de vaccin

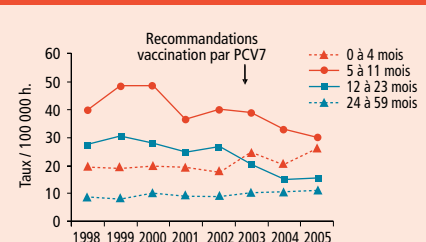
Le nombre de doses de Pn7 vendues en officine en France a augmenté régulièrement passant de 913 546 doses en 2003 à 2 045 467 doses en 2005. A partir d'enquêtes de prescription (Panel de médecins Thalès) indiquant que 80 % des prescriptions de Pn7 sont réalisées chez des enfants de moins de 1 an, on estime que plus de 50 % des enfants de moins de 1 an ont reçu une primo-vaccination complète en 2005.

Discussion-Conclusion

Parmi les systèmes de surveillance des infections invasives à pneumocoques en France, le réseau Epibac par la connaissance de sa couverture en population qui permet une estimation de l'incidence, son ancienneté et la large participation des microbiologistes hospitaliers est le plus adapté pour étudier l'évolution de l'incidence des infections invasives au niveau national.

Nos résultats sont très en faveur de l'impact de la vaccination par le Pn7 dans la diminution des infections invasives chez les enfants de moins de 2 ans cibles de la vaccination : l'incidence diminue plus chez les enfants de 5 à 11 mois susceptibles d'avoir été vaccinés par le Pn7 que chez les enfants de moins de 5 mois. De plus le CNRP observe une diminution de la part relative des sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins de 2 ans.

Figure 3 Incidence des bactériémies à pneumocoque chez les enfants de moins de 5 ans, Epibac, France, 1998-2005 / *Figure 3* Pneumococcal bacteraemia incidence rates in children under 5 years of age, Epibac, France, 1998-2005



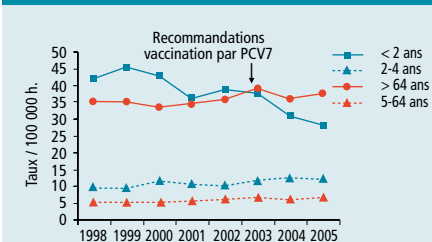
La comparaison des incidences estimées à partir des données d'Epibac pour différentes périodes ne prend pas en compte une éventuelle amélioration de l'exhaustivité de la notification des cas par les établissements participants en lien avec l'introduction du Pn7. Un tel phénomène pourrait avoir contribué à l'augmentation observée chez les enfants plus âgés et les adultes et conduirait à une sous-estimation de l'impact de la vaccination chez les jeunes enfants.

Globalement le bénéfice de la vaccination en 2005 représente plus de 50 cas de méningites et de 100 cas de bactériémies à pneumocoques évités chez les enfants de moins de 2 ans. Les recommandations de vaccination de 2003 concernaient les enfants de moins de 2 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à pneumocoques. L'élargissement des recommandations à tous les enfants de moins de 2 ans en 2006 devrait favoriser l'amélioration de la couverture vaccinale des enfants et de l'impact de la vaccination dans les années qui viennent.

L'impact de la vaccination par le Pn7a été observé au Canada [5] et aux Etats-Unis [6]. Aux États-Unis le Centre for Diseases Control observait une diminution de 75 % de l'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans quatre années après l'introduction du Pn7. Cette diminution globale résultait d'une diminution de 94 % des cas d'infections invasives à pneumocoques dus à des souches de sérotype vaccinal et d'une augmentation modérée de + 21 % des cas dus à des souches de sérotype non vaccinal. Dans la population non vaccinée et en particulier chez les sujets âgés un effet indirect de la vaccination des enfants était observé. L'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué de 31 % chez les personnes de plus de 64 ans [6]. Globalement les auteurs de l'étude estimaient que 69 % des cas d'infections invasives évités l'étaient par un bénéfice indirect de la vaccination [6]. Ce bénéfice indirect est attribué à la diminution du portage du pneumocoque chez les enfants vaccinés par le Pn7, réduisant le risque d'exposition des personnes non vaccinées. Ce bénéfice indirect n'est pas observé en 2005 sur les données du réseau Epibac.

En France, sur la période étudiée, l'incidence des infections invasives à pneumocoques a augmenté de façon modérée chez les sujets de plus de 2 ans. Cette augmentation est surtout due à celle

Figure 4 Incidence des infections invasives à pneumocoque selon l'âge, Epibac, France, 1998-2005 / *Figure 4* Pneumococcal invasive disease incidence rates by age-group, Epibac, France, 1998-2002



de l'incidence des bactériémies à pneumocoques. Celle-ci était déjà perceptible entre 1998 et 2002 chez les sujets âgés de plus de 2 ans (+ de 2 % par an en moyenne) mais est un peu plus importante en 2004-2005 (+ 5 % par an). La possibilité que cette augmentation soit liée à l'introduction du Pn7 par exemple par une augmentation des cas dus à des souches de sérotypes non couverts par le Pn7 ne peut pas encore être confirmée ou infirmée du fait de données encore non disponibles sur les sérotypes des souches isolées de bactériémies en 2005 et d'un recul insuffisant pour analyser une modification de la tendance observée.

La poursuite de la surveillance des infections invasives pneumococciques devra permettre d'évaluer 1) l'évolution de l'incidence de ces infections chez les jeunes enfants en fonction de la couverture vaccinale 2) un effet indirect positif ou négatif de la vaccination dans les groupes d'âge non vaccinés et 3) la contribution de la vaccination par le Pn7 à la diminution de la résistance des souches de pneumocoque en France déjà observée par ailleurs [7] du fait d'une plus grande fréquence de résistance aux antibiotiques parmi les souches couvertes par le Pn7.

Remerciements

Mme Edith Laurent

Références

- [1] Bingen E, Levy C, De la RF, Boucheraud M, Aujard Y, Cohen R. Méningites à pneumocoques en France : âge et facteurs de risque médicaux chez l'enfant. Arch Pediatr 2005; 12(7): 1187-9.
- [2] CSHPF. Avis du 19 mai 2006 relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué chez les enfants de moins de deux ans et les enfants de deux à cinq ans. Bull Epidemiol Hebd 2006; 29-30:224-6.
- [3] Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Lévy-Bruhl D. Infections invasives à H. influenzae, L. monocytogenes, N. meningitidis, S. pneumoniae, S. agalactiae et S. pyogenes en France en 2001-2002. Bull Epidemiol Hebd 2004; 34:165-8.
- [4] Perrocheau A. La surveillance des infections invasives à méningocoques en France en 2000. Rapport InVS. Février 2006.
- [5] Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. CMAJ 2005; 173(10):1149-51.
- [6] Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United-States, 1998-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54(36): 893-7.
- [7] Varon E. Decreasing rates of Drug resistant Invasive Strains of Streptococcus Pneumoniae between 2001 and 2004 in France. 46th ICAAC, San Francisco 27-30 September 2006.

Consommation d'antibiotiques à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) : tendances évolutives sur 15 ans, France, 1990-2004

Anne-Laure Cordonnier¹, Christel Duhamel¹, François Bricaire^{1,2}, Christian Doreau¹, Benoit Schlemmer^{1,3}, Christian Brun-Buisson (christian.brun-buisson@hmn.aphp.fr)^{1,4}

1 / Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France 2 / Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France 3 / Hôpital Saint-Louis, Paris, France 4 / Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

Résumé / Abstract

Introduction – Pour se préparer à une surveillance parallèle de la consommation hospitalière d'antibiotiques et de l'évolution des résistances bactériennes, nous avons analysé les consommations d'antibiotiques à l'Assistance-Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) sur une période de 15 ans.

Méthodes – Les commandes annuelles facturées aux 38 hôpitaux de l'AP-HP de 1990 à 2004 ont été recueillies et exprimées en doses définies journalières (DDJ) de l'OMS pour chaque antibiotique. Elles ont été rapportées au nombre de journées d'hospitalisation (JH) ou d'admissions.

Résultats – La consommation totale de DDJ a baissé de 10,7 % en 15 ans. En DDJ p. 1 000 JH, elle a augmenté de 11,3 % pour se stabiliser après 1997 autour de 450 DDJ/1 000 JH ; rapportée à 1 000 admissions de plus de 24 h, elle a en revanche baissé de 10,4 %. D'importantes variations sont observées entre et au sein des différentes familles d'antibiotiques : progression de l'amoxicilline-acide clavulanique (+30 %), des céphalosporines de 3^e génération (+33 %), des fluoroquinolones (+37 %) et réduction des macrolides (-50 %) et aminosides (-41 %).

Conclusions – S'il est nécessaire d'observer les variations de consommation d'antibiotiques sur des périodes prolongées, celles-ci résultent de deux facteurs rendant l'interprétation difficile : 1) variations importantes de l'activité médicale (augmentation de l'activité de moins de 24 h, réduction de la durée de séjour) ; 2) modifications des pratiques. Le choix du dénominateur pour l'indicateur de consommation est donc difficile.

Mots clés / Key words

Antibiotiques, surveillance, épidémiologie, résistance / Antimicrobial agents, antibiotic use, surveillance, epidemiology, resistance

Introduction

La France est le plus gros consommateur d'antibiotiques en Europe, aussi bien en ville qu'à l'hôpital, ainsi qu'un de ceux où la proportion de souches résistantes parmi les espèces bactériennes est une des plus élevée [1,2]. La relation entre consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne est largement admise et une analyse parallèle des deux types de données est recommandée [3]. Malgré l'existence de nombreuses sources d'information [3], il existe peu de données évolutives à long terme sur la consommation hospitalière des antibiotiques en France. Ces données devront d'ailleurs être recueillies par les établissements hospitaliers pour renseigner l'un des indicateurs du « tableau de bord » établi par les tutelles [4]. Dans cette perspective, il nous a paru utile d'analyser les tendances évolutives de la consommation d'antibiotiques sur l'ensemble des hôpitaux de l'AP-HP pendant 15 années, en comparant les résultats de deux modes d'expression.

Matériel et méthodes

Les consommations des hôpitaux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) ont été analysées selon les doses définies journalières (DDJ) ou DDD, « defined daily doses » préconisée par l'OMS et adoptées dans les recommandations actuelles [3]. La DDJ est définie comme la posologie moyenne quotidienne administrée à un adulte de 70 kg pour un produit utilisé dans son indication principale. Les valeurs 2005 de DDJ de chaque antibiotique, selon sa voie d'administration, ont été prises pour référence pour toute la période d'analyse (1990-2004).

Les données de facturation des médicaments par l'Agence générale des équipements et des produits de santé (AGEPS) aux 38 hôpitaux de l'AP-HP ont été analysées ; cette entité transversale et spécifique à l'AP-HP gère, en effet, la totalité des achats de médicaments et autres produits de santé utilisés dans ces hôpitaux. Le nombre annuel de DDJ consommées est dérivé du nombre d'unités d'antibiotiques facturé, exprimé en grammes de principe actif pour chaque antibiotique, rapporté à la DDJ. Les antibiotiques ont été regroupés selon la classification de l'OMS. Cette donnée constitue le numérateur des indicateurs analysés. L'ensemble des antibiotiques a été pris en compte, à l'exception des anti-tuberculeux et des nitro-imidazolés (pour certains desquels la DDJ orale n'est pas fixée).

Plusieurs dénominateurs sont utilisables pour confronter la consommation à l'activité médicale, utilisant soit le nombre de journées d'hospitalisation soit le nombre d'admissions. Les données de consommations annuelles sont présentées pour l'ensemble des hôpitaux de l'AP-HP et l'ensemble des secteurs d'hospitalisation, selon le schéma suivant :

- nombre global de DDJ (tous antibiotiques confondus) ;
- nombre de DDJ, rapporté au nombre de journées d'hospitalisations (p. 1 000 JH) ou au nombre total d'admissions (p. 1 000) ;
- nombre de DDJ par famille d'antibiotiques, rapporté au nombre d'admissions de plus de 24 heures, globalement et par période de trois ans.

Antibiotic consumption at AP-AH: trends over 15 years, France, 1990-2004

Introduction – To prepare for the simultaneous surveillance of antibiotics consumption and bacterial resistance in hospitals, we analysed antibiotic consumption at the Assistance-Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) over a 15-year period.

Methods – The annual purchase of each antibiotic by the 38 hospitals of the AP-HP group, recorded between 1990 and 2004, was expressed using the WHO 2005 defined daily doses (DDD). The denominator used was the number of hospital days or the number of admissions.

Results – The overall annual number of DDD used decreased by 10.7% from 1990 to 2004; however, antibiotic consumption increased by 11.3% DDD/1 000 days over a 15 year period, stabilising at about 450 DDD/1 000 days after 1997; conversely, it decreased by 10.4% when compared to hospital admissions of over 24h. Large variations in the consumption of specific antibiotics or classes of antimicrobials were recorded, with increasing use of co-amoxiclav (+30%), third-generation cephalosporins (+33%) and fluoroquinolones (+37%), while macrolides (-50%) and aminosides (-41%) were less used.

Conclusions – Whereas a rather long period of time is needed to observe the variations in antibiotic use, changes may result from both the health-care system itself (increasing day-care, shorter hospital stay) and the patterns of use of antibiotics, making their interpretation hazardous. The selection of a denominator for the indicators of antibiotic consumption is difficult.

Résultats

Évolution globale des DDJ d'antibiotiques

Évolution du nombre total de doses d'antibiotiques et de l'activité

Le nombre total de DDJ d'antibiotiques consommés a diminué de 10,7 %, passant de 3,728 millions en 1990 à 3,331 millions en 2004. Parallèlement, l'activité a connu des variations importantes :

- le nombre total de journées d'hospitalisations (JH) a diminué de 9,227 millions à 7,405 millions (-19,7 %). Cette variation résulte d'une double évolution : si le nombre de journées > 24 h a diminué de 23,1 % sur les 15 années (de 8,936 millions en 1990 à 6,870 millions en 2004), le nombre de journées < 24 heures a, en revanche, progressé de 84 %.
- le nombre d'admissions totales (tous modes confondus) a augmenté de 29 %, du fait d'une augmentation d'un facteur 2,9 des admissions de moins de 24 h, tandis que les admissions > 24 h restaient stables à 1 % près (environ 550 000 par an).

DDJ rapportées au nombre de journées d'hospitalisation

Le nombre de DDJ consommées a augmenté de 404 à près de 450 DDJ/1 000 JH entre 1990 et 2004 (+11,4 %). Si on limite le dénominateur au nombre de journées d'hospitalisations de plus de 24 h, l'accroissement est plus important, de 417 à 485 DDJ/1 000 JH (+16,3 %). Une stabilisation, voire une tendance à la diminution, est cependant observée depuis 1997 (figure 1).

Figure 1 Évolution des doses définies journalières (DDJ) pour l'ensemble des antibiotiques, rapportée au nombre de journées d'hospitalisation ou au nombre d'admissions, AP-HP, France, 1990-2004 | *Figure 1 Trends in defined daily doses (DDD) for all antibiotics, relative to the number of hospital days or the number of admissions, AP-HP, France, 1990-2004*

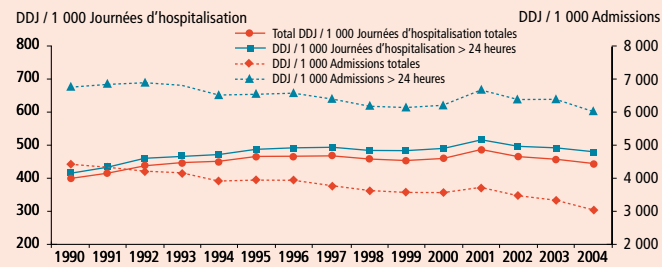
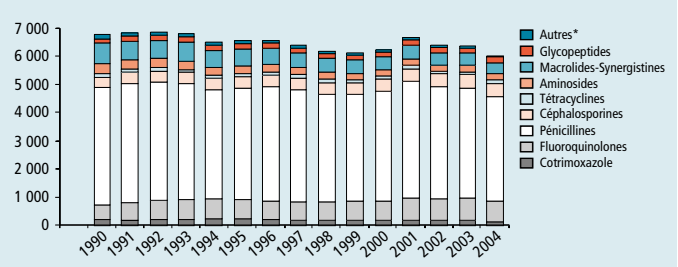


Figure 2 Évolution relative des consommations totales et des principales familles d'antibiotiques, rapportées à 1 000 admissions supérieures à 24 h, AP-HP, France, 1990-2004 | *Figure 2 Trends of total consumptions and main antimicrobial groups, relative to 1 000 hospital admissions of more than 24 hours, AP-HP, France, 1990-2004*



* Autres : regroupe les nitrofuranes, quinolones urinaires, fucidine, fosfomycine, linezolid, polymyxines, et thiophénicol.

DDJ rapportées au nombre d'admissions

Du fait de l'association d'une baisse des DDJ totales et d'un accroissement du nombre total d'admissions annuelles, le nombre de DDJ/1 000 admissions a diminué de 30,8 % de 1990 à 2004 (de 4 450 à 3 080 DDJ/1 000 admissions) ; rapportée aux seules admissions de plus de 24 h, la baisse de cet indicateur n'est que de 10,4 % (de 6 805 à 6 097 DDJ/1 000 admissions).

Évolution par classe d'antibiotiques

Pour une analyse plus détaillée des évolutions par classe, les données sont présentées en DDJ/1 000 admissions de plus de 24 h ce qui nous semble mieux refléter l'évolution des pratiques thérapeutiques et l'exposition d'un « malade moyen » hospitalisé aux différentes classes d'antibiotiques.

En 2004, pour 3 331 336 DDJ d'antibiotiques consommées, les pénicillines représentaient 61 % de la consommation (30 % pour le seul amoxicilline-ac clavulanique), les fluoroquinolones 12,1 %, les céphalosporines 7,9 %, les macrolides et apparentés 6,9 %, et les aminocyclitol 3,6 %. La figure 2 montre l'évolution des consommations pour les principales familles d'antibiotiques. Bien que restant la classe la plus utilisée, la consommation de pénicillines autres que l'association amoxicilline-ac clavulanique a diminué de 34,4 % entre 1990 et 2004 passant de 2 761 à 1 812 DDJ/1 000 admissions alors que ce dernier a augmenté de 29,9 % sur la même période (de 1 501 à 1 950 DDJ/1 000 admissions) (figure 3a).

La classe des céphalosporines a également augmenté entre 1990 et 2004 (+ 33 %), essentiellement par progression des produits de troisième génération.

Une augmentation marquée des fluoroquinolones (+ 37 %) est également observée (figure 3b) ; l'analyse plus fine met en évidence une augmentation des consommations de ciprofloxacine et d'ofloxacine par voie parentérale, bien que les consommations des présentations orales restent majoritaires (72 % des DDJ).

Inversement, la classe des macrolides et apparentés a fortement diminué, de 560 à 282 DDJ/1 000 admissions (- 49,6 %) en 15 ans.

La classe des glycopeptides évolue peu depuis 1992, autour de 175 à 185 DDJ/1 000 admissions (figure 3c), dont 66 % de vancomycine. De même, la consommation des tétracyclines est stable, oscillant entre 100 et 130 DDJ/1 000 admissions, avec néanmoins deux pics en 1997-98 et 2001 ; elle est due presque exclusivement à la prescription de doxycycline orale.

En revanche, les consommations d'aminocyclitol nettement diminué, de 41 % sur la période (de 365 à 216 DDJ/1 000 admissions).

Discussion et conclusions

Cette analyse des consommations d'antibiotiques observées à l'AP-HP sur une longue période de 15 ans, montre des évolutions très divergentes suivant l'indicateur utilisé. Bien que le nombre global de doses consommées ait progressivement diminué, ainsi que l'utilisation rapportée au nombre d'admissions, la « densité d'utilisation » (p. 1 000 journées d'hospitalisation) s'est en revanche accrue (figure 1). Ainsi, un « patient moyen » hospitalisé plus de 24 h à l'AP-HP recevait moins d'antibiotiques au cours de son séjour en 2004 (6,1 DDJ) qu'en 1990 (6,8 DDJ), mais restait exposé à ces molécules près d'un jour sur deux (0,48 DDJ en 2004 versus 0,42 DDJ en 1990). La situation à l'AP-HP est comparable à celle de la consommation hospitalière d'antibiotiques en France, où elle se situe autour de 450 DDJ/1 000 JH [5].

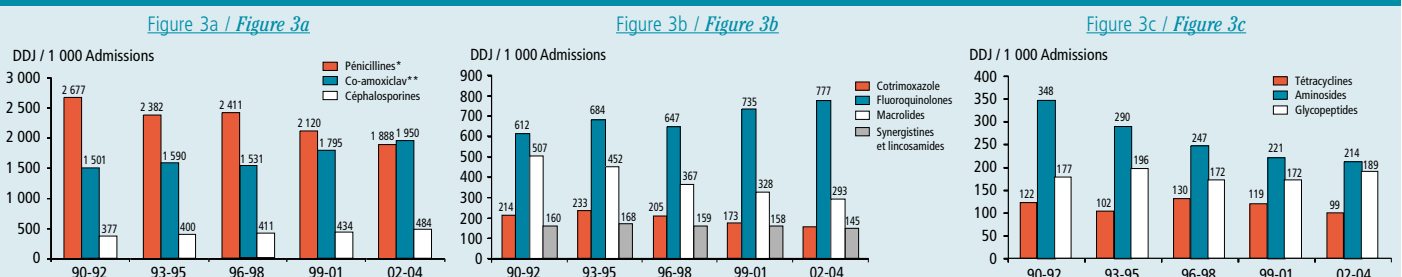
Les variations observées de consommation résultent en partie de modifications importantes de la typologie de l'activité médicale, avec une réduction de capacité en lits d'hospitalisation conventionnelle, parallèle à une réduction de la durée moyenne de séjour et à l'accroissement de l'activité d'hospitalisation de moins de 24 h, reflet des évolutions du tissu hospitalier. Ces variations inhérentes à l'évolution rapide du système de soins rendent complexes l'interprétation des évolutions de consommation sur des périodes prolongées et posent la question de

l'indicateur reflétant le mieux l'exposition de la population hospitalisée aux antibiotiques. Les deux indicateurs (« densité d'utilisation » p. 1 000 JH et « incidence de prescription » p. 1 000 admissions) apportent des informations complémentaires [6]. Notons cependant que l'indicateur rapporté aux admissions de plus de 24 heures apparaît plus pertinent que celui rapporté aux admissions totales pour apprécier l'exposition aux antibiotiques à l'hôpital, du fait du développement des alternatives à l'hospitalisation conventionnelle, alors que l'indicateur rapporté aux journées d'hospitalisation est moins sensible à ces transferts d'activité.

Ces variations reflètent probablement également de véritables changements de pratiques d'utilisation des antibiotiques, dont une partie peut s'expliquer par l'évolution des résistances bactériennes. La tendance globale observée résulte d'évolutions divergentes de certaines classes d'antibiotiques par rapport à d'autres, et au sein d'une même famille. Ainsi, alors que la consommation des pénicillines a globalement diminué, celle de l'amoxicilline-ac clavulanique augmente régulièrement, de même que celle des céphalosporines. Les consommations d'aminocyclitol et de macrolides ont également diminué, probablement en partie au profit des fluoroquinolones. La consommation des glycopeptides est stable, tandis que celle des tétracyclines a été réduite. La substitution partielle d'une classe par une autre dans certaines indications (ex. infections respiratoires) pourrait expliquer la baisse des macrolides et l'augmentation des fluoroquinolones, ou des pénicillines par les céphalosporines. L'évolution de l'amoxicilline-ac clavulanique reflète probablement une augmentation des posologies journalières moyennes depuis la fin des années 1990 (alors que la DDJ orale fixée par l'OMS reste de 1 g). D'autres évolutions trouvent des explications plus immédiates, telles que la baisse de aminocyclitol, probablement liée au raccourcissement de la durée des traitements depuis quelques années.

La tendance très récente (2002-2004) à la baisse des consommations (3,8 % des DDJ/1 000 JH) pourrait refléter les effets de la mise en œuvre des

Figure 3 Consommation moyenne (en DDJ / 1 000 admissions de + de 24h) par périodes de trois ans des principales familles d'antibiotiques, AP-HP, France, 1990-2004 | *Figure 3 Mean consumption of main antimicrobial groups (in DDD/1 000 admissions >24 h) by 3 year periods, AP-HP, France, 1990-2004*



* Pénicillines (hors amoxicillines-ac.clavulanique) ** Co-amoxiclav (amoxicilline-ac.clavulanique)

actions de bon usage des antibiotiques, initiées après les recommandations de l'Anaes de 1996 par la mise en place progressive de programmes nationaux et locaux et après la parution de la circulaire de mai 2002 [7] par la mise en place des Commissions des anti-infectieux et référents en antibiothérapie dans les hôpitaux.

Si la longueur de la période d'étude autorise l'analyse des grandes tendances évolutives de consommation, il faut tenir compte des limites de cette analyse. Les données ont été calculées à partir des quantités d'antibiotiques délivrées et facturées aux hôpitaux et peuvent ne pas correspondre strictement à celles effectivement consommées par les patients hospitalisés. Outre que certains produits peuvent être rétrocédés à des patients en ambulatoire (consommation cependant estimée à moins de 1 % sur les trois dernières années), des stocks ont pu être constitués pour faire face à des situations particulières. Ainsi, le pic de DDJ observé en 2001 correspond très certainement à un tel phénomène (stocks de fluoroquinolones et doxycycline dans le cadre du plan Biotox). Par ailleurs, les antituberculeux, les antifongiques et les nitro-imidazolés ont été exclus du champ de l'analyse. D'autre part, nous n'avons analysé que les données agrégées sans distinguer celles des différents secteurs d'activité (court séjour pédiatrique et adulte, SSR-SLD, psychiatrie, ...); cependant, la part d'activité SSR-SLD est restée stable au cours des 10 dernières années, à 41 % des admissions de plus de 24 heures. Enfin, si les valeurs de DDJ de l'OMS - unité de référence internationale qui a justement pour objectif d'autoriser les comparaisons temporelles [8] - ont peu varié

au cours de la période d'analyse, quelques-unes ont néanmoins été modifiées : ainsi l'association amoxicilline + acide clavulanique par voie orale (maintenue à 1 g/j) n'a pas subi la même variation que celle de la voie injectable (passée à 3 g/j).

Compte-tenu de la multiplicité des facteurs à prendre en compte, nous n'avons fait ici aucune tentative de corrélation entre ces évolutions et celles des résistances bactériennes. On peut seulement s'interroger sur les relations entre l'accroissement de la consommation de céphalosporines et celle de la résistance des entérocoques à ces molécules et remarquer l'absence de variation de la consommation de glycopeptides, ceci malgré (ou à cause de) la réduction sensible de la fréquence des *S. aureus* résistants à la méticilline à l'AP-HP sur la même période [9].

En conclusion, et malgré une tendance récente à la baisse, la consommation d'antibiotiques à l'AP-HP reste très élevée, avec une tendance globale à une plus forte utilisation de molécules à plus large spectre. Le programme institutionnel lancé en 2005, à l'image de la campagne proposée par les Centers for Diseases Control aux États-Unis, a pour objet d'améliorer leur usage et, ainsi, de contribuer à la maîtrise de la résistance bactérienne. Il repose sur une campagne pluriannuelle d'information, de sensibilisation et de recommandations pour le bon usage des antibiotiques, avec l'appui des référents et des commissions hospitalières locales [10]. Le suivi comparé des consommations et des résistances devrait contribuer à apprécier l'impact de ces actions, dont les effets sur les résistances ne pourront vraisemblablement être observés que sur le

long terme mais, dans cette optique, il est difficile de déterminer quel est l'indicateur le plus pertinent.

Remerciements

Les auteurs remercient Catherine Monteil (MURS-DPM), ainsi que Josiane Holstein, Yann-Erlé Le Roux et Gilles Chatellier (DIM-DPM), pour l'analyse des données d'activité à l'AP-HP.

Références

- [1] Goossens H, Ferch M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365:579-87.
- [2] Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferch M, Blot S, Goossens H. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006.
- [3] Guillemot D, Maugendre P, Chauvin C, Sermet C. Consommation des antibiotiques en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2004; 32-33:144-147.
- [4] Circulaire DHOS/DGS/E2/5C n° 599 du 13 décembre 2004 relative à la mise en oeuvre du programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005/2008 dans les établissements de santé.
- [5] Schlemmer B. Comment améliorer la qualité de l'antibiothérapie dans les établissements de soins? *Med Mal Infect* 2003; 33:593-610.
- [6] Levent T, Lambiotte F, Vasseur M et al. Évaluation prospective de la prescription des glycopeptides dans un hôpital général. *Med Mal Infect* 2005; 35:411-6.
- [7] Circulaire DHOS/E2/DGS/SD 5A/2002/272 du 2 mai 2002, relative au bon usage des antibiotiques dans les établissements de santé et à la mise en place à titre expérimental de centres de conseil en antibiothérapie pour les médecins libéraux.
- [8] Alifandari S. Réseaux de surveillance de la consommation antibiotique à l'hôpital. *La Lettre de l'Infectiologue* 2004; 29:219-26.
- [9] Jarlier V. Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : des premiers indicateurs au réseau d'alerte et d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin). *Bull Epidemiol Hebd* 2004; n°32-33:148-51.
- [10] Campagne antibiotiques de l'AP-HP. <http://ageps.aphp.fr/antibiotiques/>

Surveillance de la pneumocystose dans 14 hôpitaux de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France, 2003-2005

Denis Magne (denis.magne@sat.aphp.fr)¹, Adela Angoulvant², Françoise Botterel³, Claire Bouges-Michel⁴, Marie-Elisabeth Bougnoux⁵, Christian Chochillon⁶, Muriel Cornet⁷, Eric Dannaoui⁸, Annick Datry⁹, Jean Dunand¹⁰, Guy Galeazzi¹¹, Claudine Sarfati¹², Hélène Yera¹³, Patricia Roux¹

1 / Hôpital Saint-Antoine, Paris, France 2 / Hôpital Tenon, Paris, France 3 / Hôpital Henri Mondor, Créteil et Kremlin-Bicêtre, France 4 / Hôpital Avicennes, Bobigny, France 5 / Hôpital Necker, Paris, France 6 / Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France 7 / Hôtel Dieu, Paris, France 8 / Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France 9 / Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France 10 / Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France 11 / Hôpital Louis Mourier, Colombes, France 12 / Hôpital Saint-Louis, Paris, France 13 / Hôpital Cochin, Paris, France

Résumé / Abstract

Introduction – La pneumocystose (PCP) est l'une des principales infections fongiques opportunistes. À ce jour, une prophylaxie par le cotrimoxazole correctement administrée reste efficace. Des marqueurs génétiques de potentielle résistance aux sulfamides, principales molécules utilisées en chimioprophylaxie, ont toutefois été rapportés : mutations du gène codant pour la dihydroptéroate synthétase (DHPS).

Méthode – Le réseau, qui regroupe 14 hôpitaux de la région parisienne, recueille des données sur l'épidémiologie de la pneumocystose et permet de génotyper les souches ; les laboratoires hospitaliers déclarent les cas prouvés cliniquement et biologiquement. Les mutations de la DHPS sont recherchées par PCR-RFLP.

Résultats – Du 01/01/2003 au 31/12/2005, 471 cas ont été notifiés. 64 % des patients étaient infectés par le VIH. La proportion d'hommes était de 69 % et l'âge médian de 46 ans. Chez les patients VIH+, la PCP révélait l'infection virale dans 44 % des cas. Chez les patients VIH+ connus, aucune prophylaxie n'était prescrite dans 74 % des cas, les 23 prophylaxies par cotrimoxazole déclarées étaient associées à un défaut d'observance ou une intolérance ; il s'agissait d'un second épisode dans 16 % des cas. Chez les patients VIH-, une corticothérapie était prescrite dans 60 % des cas et une chimioprophylaxie dans 49 % des cas ; 91 % ne bénéficiaient pas de prophylaxie. Des mutations de la DHPS ont été détectées dans 47 des 183 échantillons étudiés, sans relation avec la mortalité ou une prophylaxie antérieure.

Pneumocystosis: Survey in 14 Hospitals from Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), France, 2003-2005

Introduction – Human pneumocystosis (PCP) remains one of the most important fungal opportunistic pneumonia, in AIDS and in other immunocompromised patients. Cotrimoxazole remains an efficient prophylaxis when correctly used. Genetic markers for possible sulfamide (the most frequently used chemoprophylaxis) resistance have been reported: two point mutations on dihydropteroate synthetase (DHPS) gene.

Method – The aims of this network which groups 14 hospitals from the Parisian area are to study the cases of PCP and to determine the DHPS genotypes. DHPS mutations were detected after PCR-RFLP.

Results – From 01/01/2003 to 12/31/2005, 471 clinically and biologically proved PCP cases have been reported by the laboratories. 64% of patients were HIV-positive. Men represented 69%. Median age was 46 years. In HIV-positive patients, PCP revealed the HIV infection in 44% and was a second episode in 16%. Among 145 PCP occurring in HIV known infected patients, no prophylaxis was prescribed for 74%; cotrimoxazole prophylaxis had been prescribed to 23 patients but none of them had a right compliance. In HIV-negative patients, corticosteroids were prescribed in 60% and chemotherapy in 49%; 91% did not receive prophylaxis. Mutations in DHPS genes were detected in 47 samples. No relationship was observed between mutation and mortality, nor between mutation and prophylaxis.

Mots clés / Key words

Pneumocystose, VIH, lymphocytes CD4+, prophylaxie, cotrimoxazole, corticothérapie, génotypage, DHPS / Pneumocystosis, HIV, CD4+ lymphocytes, prophylaxis, cotrimoxazole, corticotherapy, genotyping, DHPS

Introduction

La pneumocystose (dénommée usuellement PCP pour « pneumopathie à *Pneumocystis carinii* ») reste l'une des principales infections fongiques opportunistes au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) mais aussi chez les autres patients immunodéprimés. Bien que de rares cas de pneumocystose disséminée ou extrapulmonaire aient été décrits, elle se traduit le plus souvent par une pneumopathie interstitielle diffuse. Le diagnostic peut-être cliniquement évoqué devant une fièvre plus ou moins élevée associée ou non à des signes fonctionnels tels que toux sèche ou dyspnée. Son évolution peut être grave, voire mortelle. Le traitement curatif de référence est le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) 15/75mg/kg/j sous forme intraveineuse (sans dépasser 12 ampoules par jour), voie orale dans les formes modérées (sans dépasser deux comprimés à 160/800/j) pendant trois semaines. Avec une incidence de 4 cas pour 1 000 patients atteints de sida en 2002, elle est en France la troisième cause de décès parmi les infections classantes sida, après les lymphomes malins non hodgkiniens et les infections à cytomegalovirus [1]. La nature fongique de *Pneumocystis* est désormais établie ; une importante spécificité d'hôte a été reconnue et l'espèce parasitant l'Homme est *Pneumocystis jirovecii* [2]. L'épidémiologie de la pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* n'est que partiellement connue. L'ADN de *Pneumocystis* a été détecté dans l'environnement immédiat de l'Homme (air), mais la forme sous laquelle il infecte l'Homme (spore ou autre forme ?) n'est pas déterminée [3]. Seul le mode de contamination aérienne a été prouvé et l'Homme est le seul réservoir connu et probable du fait de la forte spécificité d'hôte de *Pneumocystis* [2,4].

De 1990 à 1998, le Réseau AP-HP (Assistance publique – hôpitaux de Paris) de surveillance de la pneumocystose a permis de recueillir des données épidémiologiques dans 10 hôpitaux d'Ile-de-France [5]. Ainsi les cas de PCP déclarés par ces hôpitaux ont augmenté jusqu'en 1994 (367 cas annuels contre 266 en 1992 dans le même nombre d'hôpitaux), puis ont connu une diminution : 338 cas en 1995, 252 en 1996, 173 en 1997 et 142 en 1998. Cette évolution est vraisemblablement due à l'utilisation des multithérapies antirétrovirales hautement actives ; ce phénomène a été observé pour l'ensemble des infections opportunistes au cours du sida. La chimioprophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose était en effet déjà préconisée et proposée lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 200/mm³ (ou <15 % des lymphocytes totaux) ou recommandée si un patient est traité par chimiothérapie ou corticothérapie prolongée : cotrimoxazole 80/400 ou 160/800 mg/j, prévenant également le risque de toxoplasmose ; les molécules alternatives, moins efficaces, sont : dapsone (50 à 100 mg/j) ou pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg) ; l'atovaquone n'est pas indiquée en prophylaxie. Les

progrès accomplis grâce aux thérapeutiques antirétrovirales chez les patients infectés par le VIH n'ont pas pour autant provoqué la disparition de la pneumocystose. En outre, des marqueurs génétiques de potentielle résistance aux sulfamides/sulfones (mutations ponctuelles en positions 165 et 171 sur le gène codant pour la dihydroptéroate synthase DHPS, enzyme cible des sulfamides) ont été rapportés [6]. Le réseau de surveillance de la pneumocystose à l'AP-HP a été réactivé en 2002, avec le double objectif de recenser les cas avec leurs données épidémiologiques et évolutives et de recueillir les souches de *Pneumocystis* afin de rechercher des marqueurs génétiques de potentielle résistance aux thérapeutiques les plus utilisées tant en prophylaxie qu'en traitement curatif.

Méthodes

Ce réseau, issu de la Collégiale de parasitologie-mycologie de l'AP-HP et constitué sur la base du volontariat, est coordonné par le Service de parasitologie-mycologie de l'hôpital Saint-Antoine. Il regroupe 14 sites hospitaliers en Ile-de-France : Ambroise Paré, Avicenne, Bichat-Claude Bernard, Cochin, Georges Pompidou, Hôtel-Dieu, Kremlin-Bicêtre, Henri Mondor, Louis Mourier, Necker Enfants Malades, Pitié Salpêtrière, Saint Antoine-Tenon et Saint-Louis, qui ont participé au réseau durant les trois années. Il est basé sur la déclaration par les laboratoires des cas de PCP diagnostiqués ; certains cas peuvent être diagnostiqués dans un de ces centres, sans que le patient y soit hospitalisé. Le critère de déclaration est la détection de *Pneumocystis* dans un liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) par une au moins des techniques microscopiques conventionnelles suivantes : coloration de Giemsa ou bleu de toluidine O ou imprégnation argentique et/ou immunofluorescence indirecte (MonofluoKit *Pneumocystis*, Biorad, Marnes La coquette, France). La notification du cas s'accompagne d'une fiche de déclaration anonymisée renseignée par le biologiste après contact avec le clinicien (encadré). Cette fiche est adressée avec, chaque fois que possible, un volume aliquot de LBA pour le génotypage de la DHPS, au Service de parasitologie-mycologie de l'hôpital Saint Antoine. Les correspondants du réseau sont sollicités au moins deux fois par an et il leur est transmis annuellement les données globales et de leur site. Le génotypage de la DHPS est effectué par la technique de PCR-RFLP (polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism) [7].

Résultats

Les résultats présentés concernent les cas déclarés entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2005. Durant cette période, 471 cas de PCP ont été notifiés ; le nombre de cas par année est stable : 150, 163 et 158 respectivement en 2003, 2004 et 2005. Pour 302 patients (64 % des cas), une infection par le VIH (VIH+) était prouvée et 127 patients (27 %) étaient séronégatifs (VIH-) ; le statut sérologique pour le VIH était inconnu dans 42 cas (9 %). L'âge

médian était de 46 ans pour l'ensemble des cas, 43 ans pour les VIH+ et 53 ans pour les VIH-. Le *sex ratio* (homme/femme) était de 264/120 (69 % d'hommes) pour la totalité des patients, 198/82 (71 % d'hommes) pour les patients VIH+ et 66/39 (63 % d'hommes) pour les patients VIH- (tableau 1).

La médiane du taux de lymphocytes T CD4+ était de 37/mm³ dans l'ensemble de la population VIH+, de 24/mm³ pour les cas de pneumocystose révélatrice de l'infection par le VIH et de 41/mm³ pour les cas non révélateurs. Le nombre de lymphocytes T CD4+ n'était connu que pour 10 patients VIH- : médiane 210/mm³.

Encadré Fiche de déclaration des cas de pneumocystose au Réseau AP-HP

- Date de naissance
- Sexe
- Hôpital et service d'origine
- Sérologie VIH
- Pneumocystose révélatrice ou non de l'infection par le VIH
- Immunodépression autre que due au VIH (transplantation d'organe, pathologie tumorale, déficit immunitaire génétique, traitements immunosuppresseurs, autres)
- Date du prélèvement positif pour la recherche de *Pneumocystis*
- Premier ou second épisode
- Prophylaxie, notion d'intolérance au cotrimoxazole et observance
- Nombre de lymphocytes T CD4+
- Traitement d'attaque de la pneumocystose
- Évolution à J14 et J30.

Patients VIH+

Parmi les 302 patients VIH+, l'épisode de PCP est révélatrice de l'infection par le VIH dans 44 % des cas (tableau 2). Il s'agissait d'un premier épisode de PCP pour 84 % des patients déjà connus comme étant infectés par le VIH, soit 16 % de second épisode. Parmi les 145 patients VIH+ connus au moment du diagnostic, 74 % ne bénéficiaient d'aucune chimioprophylaxie pour la pneumocystose. Parmi les 23 patients sous prophylaxie par cotrimoxazole, 6 cas d'intolérance et 17 défauts d'observance ont été signalés ; les 2 cas de pneumocystose observés sous pentamidine correspondent à un échec vrai et une intolérance.

Patients VIH-

Parmi les 127 patients VIH-, seulement 9 (7 %) bénéficiaient d'une chimioprophylaxie. Une intolérance ou une mauvaise observance était signalée dans tous les cas sauf pour l'atovaquone (échec vrai). Un seul second épisode est signalé chez un patient sous corticothérapie et sans prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose. Une pathologie tumorale était déclarée pour 77 patients, les deux principales étant les leucémies (27) et les lymphomes

Tableau 1 Données démographiques et statut sérologique vis-à-vis du VIH, Réseau AP-HP, France, 2003-2005 / **Table 1** Demographical data and HIV serological status, Réseau AP-HP, France, 2003-2005

	2003	2004	2005	Total
Nombre de patients	150	163	158	471
% hommes/femmes	70 %	66 %	70 %	69 %
Âge (médiane)	47	44	48	46
(âges extrêmes)	(0-82)	(0-77)	(0-81)	(0-82)
Nombre de patients VIH+	96	105	101	302
Âge (médiane)	42	42	45	43
(âges extrêmes)	(0-67)	(23-68)	(24-73)	(0-73)
Nombre de patients VIH-	39	39	49	127
Âge (médiane)	57	48	52	52
(âges extrêmes)	(0-82)	(0-77)	(0-81)	(0-82)
Patients de statut inconnu	15	19	8	42

Tableau 2 Chimioprophylaxie de la pneumocystose, Réseau AP-HP, France, 2003-2005 / **Table 2** Pneumocystosis chemoprophylaxis, Réseau AP-HP, France, 2003-2005

471 patients					
Infectés par le VIH : 302			Non infectés par le VIH : 127		NR : 42
PCP révélatrice	PCP non révélatrice	NR			
115	145	42			
			Pas de prophylaxie		NR
			86	92	26
			Prophylaxie		NR
			31	9	26
			↓		
			cotrimoxazole :		4
			(dont 1 + pentamidine)		
			pentamidine :		2
			atovaquone :		1
			pyriméthamine+dapsone :		1
			autres non précisées :		1

(NR : non renseigné)

non hodgkiniens (26) (tableau 3) ; 29 transplantations ont été notifiées, dont 11 de moelle et 11 de rein. Au total 76 (60 %) patients recevaient une corticothérapie seule ou associée à une chimiothérapie et 62 (49 %) une chimiothérapie seule ou associée à une corticothérapie.

Génotypage de la DHPS

Parmi les 471 cas de pneumocystose déclarés, 210 LBA ont été adressés pour génotypage de la DHPS ; 25 n'ont pu être amplifiés (12 %). Sur les 185 souches typées, 138 (75 %) ne présentaient pas de mutation du gène de la DHPS (positions 165 et 171) ; 47 (25 %) présentaient des mutations, dont 9 (5 %) simultanément sur les 2 positions (double mutation). Une co-infection avec au moins deux souches différentes (présence simultanée d'un gène sauvage et d'un gène muté sur la même position) a été détectée chez 31 patients présentant des mutations (17 %).

Discussion-Conclusion

Les données recueillies confirment la persistance de la pneumocystose en Ile-de-France malgré l'existence de prophylaxies efficaces et les multithérapies antirétrovirales hautement actives. Le nombre de cas recensés chez des patients VIH+ est comparable à celui de 1998. Cependant, le nombre de sites participant au Réseau AP-HP n'étant pas strictement identique et les populations exposées au risque de PCP non recensées dans chaque site, il ne s'agit pas d'une prévalence. L'augmentation du nombre de cas déclarés chez les patients VIH- doit être analysée en tenant compte des mêmes limites. Ce type de réseau, dont le fonctionnement est basé sur un volontariat, peut par ailleurs présenter une non-exhaustivité des cas déclarés.

Le fait que la pneumocystose soit révélatrice de l'infection par le VIH pour 44 % des patients témoigne d'un déficit diagnostique précoce qui a pour corollaire immédiat une absence de chimioprophylaxie adaptée vis-à-vis de la PCP et un retard à la mise en place d'une thérapie antirétrovirale. Pour 56 % des patients VIH+, l'épisode déclaré n'était pas révélateur de l'infection virale mais 74 % d'entre eux ne bénéficiaient d'aucune prophylaxie vis-à-vis de la pneumocystose. Les raisons possibles sont multiples : intolérance, refus ou abandon du

traitement par le patient, suivi irrégulier ou insuffisant, taux de lymphocytes T CD4+ supérieur à 200/mm³, interruption volontaire de la part de l'équipe soignante au cours de la prise en charge d'une autre pathologie (interactions médicamenteuses et effets indésirables)... Nous proposons donc à l'avenir de recenser dans nos fiches de déclaration les raisons pour lesquelles une prophylaxie n'est pas prescrite ou suivie chez un patient à risque connu de PCP.

Parmi les patients qui recevaient du cotrimoxazole, une intolérance ou une mauvaise observance était le plus souvent signalée. La prophylaxie était donc très souvent absente ou défaillante ; 16 % de second épisode ont ainsi été notifiés.

Hormis les patients déjà connus comme infectés par le VIH, le réseau dénombre sur trois ans davantage de cas de pneumocystoses chez des personnes non infectées par le VIH qu'infectées ; les principaux facteurs de risque chez les patients VIH- sont une corticothérapie et/ou une chimiothérapie dont les caractéristiques (molécules, posologies, durée...) devront à l'avenir être précisées. Le risque de pneumocystose est donc mésestimé et sa prophylaxie pourrait être optimisée et étendue. Il faut toutefois préciser que les effets indésirables du cotrimoxazole (dont thrombopénie, leuconéutropénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique qui semblent relever préférentiellement d'un mécanisme immuno-allergique) peuvent rendre son utilisation délicate dans le cadre de certaines pathologies hématologiques ; des alternatives sont possibles (cf introduction), bien que moins efficaces et présentant leurs inconvénients propres. En outre, si la prévention est depuis longtemps bien codifiée pour le suivi des patients infectés par le VIH avec la mesure régulière du nombre de lymphocytes T CD4+, il reste à déterminer des marqueurs pertinents propres aux autres patients. Les valeurs prédictives du taux des lymphocytes n'ont pas fait l'objet d'évaluation aussi large dans ces populations chez lesquelles l'immunodépression relève de mécanismes différents [8]. Des études prospectives portant sur ces différents aspects (facteurs et marqueurs de risque, prophylaxies) sont en cours ; une sensibilisation accrue vis-à-vis du risque de pneumocystose est nécessaire chez les patients VIH-.

Nous ne constatons aucune relation entre la présence de mutations du gène de la DHPS et la prise de prophylaxie ou l'évolution clinique de l'épisode de PCP. Récemment toutefois, un modèle in vitro de *Saccharomyces cerevisiae* a permis de démontrer que la présence de mutations sur les deux positions étudiées génère une diminution de la sensibilité au cotrimoxazole [6]. Dans notre étude, 25 % des souches présentaient au moins une mutation et 5 % une double mutation. Ceci pourrait constituer un indicateur de développement futur de résistance. Des études réalisées dans différents pays ont montré une grande disparité de prévalence des mutations, probablement dues à des différences de prescription des sulfamides [9]. Une extension géographique du recueil des souches dans le cadre d'un réseau national améliorerait donc la pertinence de l'analyse du génotypage et de la fréquence des mutations de la DHPS.

Le Réseau AP-HP doit être pérennisé afin de suivre l'évolution de ces mutations qui, multiples et combinées, pourraient à l'avenir être associées à une résistance aux thérapeutiques les plus utilisées.

Malgré la connaissance des facteurs de risque, l'existence de prophylaxies efficaces et les progrès dus aux antirétroviraux hautement actifs dans la prise en charge de l'infection par le VIH, la pneumocystose reste une infection opportuniste fréquente. Elle révèle encore souvent l'infection par le VIH à un stade tardif, témoignant d'un déficit de dépistage précoce. A ce jour, et malgré l'existence de mutations sur le gène de *Pneumocystis* impliqué dans le mécanisme d'action du cotrimoxazole et qu'il convient de surveiller, une prophylaxie bien conduite par cette molécule, la plus active pour traiter la PCP, reste efficace.

Remerciements

Pour leur participation technique : Philippe Lacube et Josiane Bolognini, Service de parasitologie, Faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Références

- [1] Delfraissy JF (sous la direction de). Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts, Rapport 2002. Editions Médecine-Sciences Flammarion; 1-402.
- [2] Stringer J, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for *Pneumocystis* from humans. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 891-6.
- [3] Wakefield AE. DNA sequences identical to *Pneumocystis carinii* f. sp. *carinii* and *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* in samples of air spora. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 1754-9.
- [4] Soulez B, Palluault F, Cesbron J, Dei-Cas E, Capron A, Camus D. Introduction of *Pneumocystis carinii* in a colony of SCID mice. *J Protozool* 1991; 38: 123-55.
- [5] Roux P, Ha MC, Brucker G, Costagliola D. *Pneumocystis* and pneumocystosis in Europe at the end of the 20th century. *FEMS Immun Med Microbiol* 1998; 22: 87-91.
- [6] Meneau I, Sanglard D, Bille J, Hauser PM. *Pneumocystis jirovecii* dihydropteroate synthase polymorphisms confer resistance to sulfadoxine and sulfanilamide in *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2610-6.
- [7] Santos L, Lacube P, Kac G, Mayaud C, Marteau M, Poirot JL et al. Contribution of DHPS gene typing for *Pneumocystis carinii* f. sp. *hominis* epidemiology. *J Euk Microbiol* 1999; 46:133-45.
- [8] Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala F, Dary M et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2002; 21:523-31.
- [9] Huang L, Beard CB, Creasman J, Levy D, Duchin JS, Lee S et al. Sulfra or sulfone prophylaxis and geographic region predict mutations in the *Pneumocystis carinii* dihydropteroate synthase gene. *J Infect Dis* 2000; 182: 1192-8.

Tableau 3 Facteurs de risque chez les patients VIH- (n = 127*) : pathologies et traitements, Réseau AP-HP, France, 2003-2005 / Table 3 Immunosuppressing pathologies and therapies in HIV- patients (n=127*), Réseau AP-HP, France, 2003-2005

Pathologies sous-jacentes	Traitements immunosuppresseurs				Total
	Corticothérapie	Chimiothérapie	Corticothérapie + Chimiothérapie	NR	
Transplantations					
Cœur	3	0	1	1	5
Moelle	3	1	3	4	11
Rein dont 1+grêle et 1+pancréas	7	0	3	1	11
Foie dont 1+grêle	0	0	1	1	2
Total					29
Pathologies tumorales					
Lymphomes non hodgkiniens	6	7	8	5	26
Hodgkin	0	3	1	2	6
Leucémie	6	8	6	7	27
Myelome	0	2	1	1	4
Cancers solides	3	3	5	1	12
Autres pathologies tumorales	0	1	1	0	2
Total					77
Autres pathologies	12	1	6	10	29
Total	40	26	36	33	135

* 8 cas avec pathologies multiples NR : non renseigné

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec indication de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directeur de la publication : Pr Gilles Brückner, directeur général de l'InVS
Rédactrice en chef : Florence Rossollin, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédacteur 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 ; Dr Claude Attali, médecin généraliste ; Dr Juliette Bloch, InVS ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Yuriko Iwatsubo, InVS ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Dr Loïc Jossier, InVS ; Eric Jouglu, Inserm CépIdc ; Dr Najoua Mlika-Cabanne, HAS ; Jostiane Pillonel, InVS ; Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.

N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 -ISSN 0245-7466
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 2006 : 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)
 Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr