



Éditorial

Une information en santé exigeante, scientifiquement juste et accessible à tous

Pour ce premier numéro de 2006, nous abordons un problème émergent depuis plusieurs années et dont les développements doivent nous alarmer : la résistance bactérienne aux antibiotiques. Elle trouve ici son illustration sur deux thèmes importants : les gonocoques et les pneumocoques.

Pour les premières, notons que le nombre de souches de gonocoques isolées par les laboratoires appartenant au réseau Renago s'est accru de 48 % entre 2002 et 2004 (cette hausse concerne essentiellement des hommes) et, surtout, que la proportion de souches résistantes à la ciprofloxacine atteint 30 % (le double de celle observée chez nos voisins européens).

Pour les deuxièmes, si le pourcentage de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline régresse, passant de 55 % en 2001 à 50 % en 2003, la France reste cependant le pays européen où ce taux est le plus élevé. Le début d'amélioration observée sur ce niveau de résistance porte surtout sur les souches isolées chez l'enfant : il faut espérer que les recommandations pour un meilleur usage des antibiotiques commencent à porter leurs fruits... mais il reste beaucoup à faire en la matière. Aussi, les professionnels de santé doivent-ils être associés à ces programmes de santé publique dont la réussite passe également par une compréhension et une appropriation des recommandations de bon usage du système de soins par les malades et leurs familles.

Aussi, en cette période de vœux, nous formulons pour le BEH ceux d'une meilleure contribution à la politique d'information et de communication sur les grandes questions de santé publique.

Plus que jamais cette information apparaît nécessaire pour un lectorat qui s'élargit chaque année : professionnels de santé certes, mais aussi décideurs des choix de santé ou journalistes qui sont les relais majeurs de ces informations vers un public spécialisé mais également vers le grand public.

Améliorer cette politique de communication est pour l'Institut de veille sanitaire un objectif essentiel : le BEH en est un des instruments clés.

La liste des numéros thématiques publiés en 2005 illustre la diversité des sujets : certes, les maladies transmissibles (VIH/Sida, tuberculose, poliomyélite) mais aussi les pathologies chroniques (diabète, insuffisance rénale),

les addictions (Journée mondiale sans tabac) et l'importante question de la surveillance de la santé au travail (troubles musculo-squelettiques). Par ailleurs, le renforcement des systèmes d'alerte constitue l'un des éléments marquants de ces dernières années, nécessitant des évolutions et des innovations dont nous avons rendu compte (veille sanitaire : nouveaux enjeux ou encore signalements d'agrégats : investigations et réponses).

Mais le BEH doit savoir garder une parution équilibrée entre numéros thématiques et numéros de base pour couvrir largement l'ensemble du champ. Afin de réduire les délais de publication des articles, ces numéros de base passent dès aujourd'hui de 4 à 8 pages et le nombre d'articles continuera de progresser, comme il l'a fait très largement ces dernières années.

Il faut aujourd'hui penser cette démarche de diffusion de la connaissance épidémiologique dans le contexte européen. 2005 a été l'année de la mise en place de l'ECDC, Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, à Stockholm. 2006 sera l'année du développement des stratégies européennes de surveillance : vaste projet qui devra trouver les moyens d'assurer la cohérence et la coordination des systèmes de veille sanitaire pour les 25 pays de l'Union européenne. Aussi, le BEH publiera-t-il à partir de juin prochain des résumés en anglais.

Pour renforcer également la richesse de la francophonie, nous préparons pour octobre un numéro franco-québécois qui fêtera les 10 ans de l'Institut de santé publique du Québec.

Nous consacrerons aussi des numéros thématiques à la santé des populations les plus vulnérables, notamment les personnes âgées et celles nécessitant le recours à l'aide alimentaire, ou plus largement au problème des inégalités de santé.

Meilleurs vœux pour 2006 au BEH au service d'une information en santé exigeante, scientifiquement juste et accessible à tous.

Gilles Brücker
Directeur général de l'Institut de veille sanitaire
Directeur de la publication

Renago 2004 : gonococcies en hausse, progression importante de la résistance des souches à la ciprofloxacine

Magid Herida¹, Betty Basselier¹, Edith Laurent¹, Véronique Goulet¹, Patrice Sednaoui² et les biologistes du réseau Renago³

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ² Centre national de référence des infections à gonocoque, Paris

³ Liste des participants disponible sur www.invs.sante.fr/beh

INTRODUCTION

Instauré en 1986, le réseau Renago (Réseau national des gonocoques) repose sur un réseau de laboratoires de microbiologie volontaires répartis dans toute la France métropolitaine. Les objectifs de ce réseau sont d'estimer les tendances évolutives des gonococcies en France d'une part et d'étudier la sensibilité des souches de *Neisseria gonorrhoeae* (NG) à 6 classes d'antibiotiques d'autre part.

MÉTHODES

Chaque laboratoire participant envoie à l'institut de veille sanitaire (InVS), une fiche épidémiologique mensuelle où sont notifiés le nombre de gonocoques isolés et certaines données épidémiologiques comme le sexe, l'âge du patient, le site de prélèvement ou la région du laboratoire. Comme le nombre de laboratoires varie chaque année, l'indicateur retenu pour suivre les tendances épidémiologiques est le nombre moyen de gonocoques isolés par an par laboratoire actif (Ng/lab/an). Un laboratoire est considéré comme actif s'il a envoyé au moins six fiches mensuelles dans l'année.

Chaque souche isolée est envoyée à l'Institut Alfred Fournier (Centre national de référence (CNR) des gonocoques), où est étudiée la sensibilité des souches à six antibiotiques (pénicilline, tétracycline, ciprofloxacine, ceftriaxone, thiamphénicol et spectinomycine) par la méthode en E-test [1].

Afin de comparer les données françaises avec ceux de la littérature internationale, les critères d'interprétation des résistances sont ceux élaborés par le Comité national américain pour les critères de laboratoires (NCCLS) [2]. Pour la pénicilline et la tétracycline, six catégories de souches sont considérées (souches PPNG, TRNG, PP/TRNG, PenR, TetR et CMNRG). Les souches avec sensibilité diminuée à la ciprofloxacine ont une CMI comprise entre 0,125 et 0,5 mg/l. Les souches résistantes à la ciprofloxacine ont une CMI ≥ 1 mg/l. Concernant la ceftriaxone, les isolats présentant une CMI $\geq 0,5$ mg/l sont définis comme ayant une sensibilité diminuée à cet antibiotique. Les souches avec une CMI spectinomycine ≥ 128 mg/l sont définies comme résistantes à cet antibiotique. Les critères de résistance pour le thiamphénicol sont ceux retenus par la Société française de microbiologie [3], une souche avec une CMI > 16 mg/l est définie comme résistante au thiamphénicol

RÉSULTATS

Laboratoires participants

En 2004, 231 laboratoires de microbiologie (74 % privé ; 26 % public) ont participé au moins six mois au réseau Renago et sont donc considérés comme laboratoires actifs. Ils ont participé au réseau pendant 11,2 années en moyenne (1-19 ans). Parmi eux, 20 nouveaux laboratoires (33 % public ; 10 % en Ile-de-France) ont intégré le réseau Renago en 2004.

Toutes les régions sont représentées à l'exception de la Corse (figure 1).

Parmi ces laboratoires, 86 (37,2 %) n'ont isolé aucun gonocoque, 126 (54,5 %) ont isolé de 1 à 5 gonocoques et 11 (4,8 %) ont isolé entre 6 et 10 gonocoques. Seuls 8 laboratoires (3,5 %) ont isolé plus de 10 gonocoques en 2004.

Tendances épidémiologiques

En 2004, 550 souches de gonocoque ont été isolées dans les laboratoires participant dont 2 sont des gonococcies néonatales. Parmi les 548 souches isolées chez des adultes, 498 l'ont été chez des hommes et 50 chez des femmes.

Le nombre moyen de gonocoque isolé par laboratoire s'élève à 2,38 Ng/lab/an ; soit une hausse de 16 % par rapport à 2003, et une hausse de 48 % depuis 2002 (tableau 1). L'indicateur du réseau (2,5 Ng/lab/an) est légèrement supérieur dans les 20 nouveaux

Figure 1

Répartition régionale en nombre (%) des laboratoires, Renago 2004

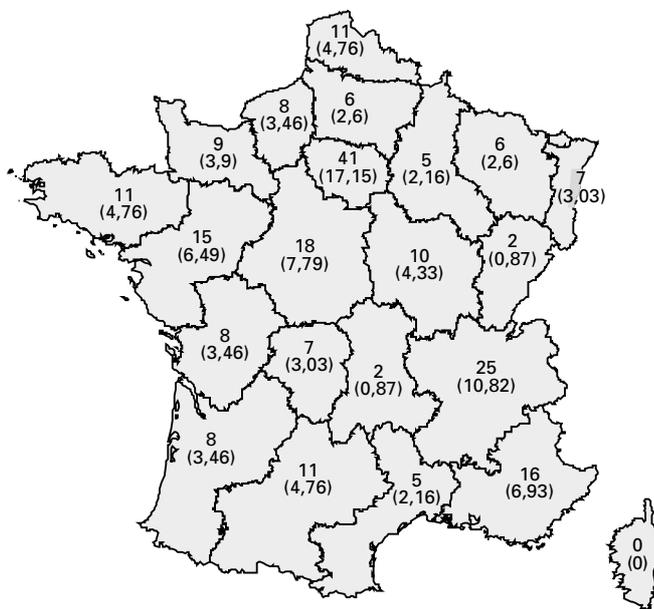


Tableau 1

Nombre de laboratoires actifs par an et nombre de souches de gonocoque isolées par an et par sexe, Renago, France métropolitaine, 2000-2004

	2000	2001	2002	2003	2004
Nombre de laboratoires actifs	208	210	195	203	231
Nombre total de gonocoques isolés chez les hommes	366	287	282	372	498
Nombre total de gonocoques isolés chez les femmes	31	35	31	45	50
Ng/lab/an chez les hommes	1,75	1,36	1,44	1,83	2,15
Ng/lab/an chez les femmes	0,15	0,17	0,16	0,22	0,22
Sex-ratio H/F	11,8	8,2	9,1	8,3	10,0

laboratoires recrutés en 2004. En excluant ces nouveaux laboratoires, l'indicateur global (2,36 Ng/lab/an) demeure cependant en hausse (+15 %) par rapport à 2003.

L'indicateur est à la hausse chez les hommes (2,15 Ng/lab/an ; + 17 %) (figure 2) et surtout en Ile-de-France (5,5 Ng/lab/an ; + 25 %) (figure 3). On observe une augmentation moindre dans les régions hors Ile-de-France (1,7 Ng/lab/an ; + 13 %) et une stabilité chez les femmes avec un indicateur identique à celui de 2003 (0,22 Ng/lab/an). Alors que le nombre de prélèvements effectués chez les femmes est 15 fois plus important que chez les hommes, le sex-ratio est de 10 hommes pour 1 femme.

Caractéristiques des patients

Parmi les patients pour lesquels l'information était disponible, l'âge médian des hommes était de 31 ans (rang : 25-38), celui des femmes était de 25,5 ans (rang : 21-37). Chez les femmes, la quasi-totalité des souches (98 %) ont été isolées au niveau du col et 1 (2 %) dans une hémoculture. Chez les hommes, 434 (87 %) souches ont été isolées au niveau urétral, 61 (12 %) souches au niveau anal, 2 dans une hémoculture et 1 dans un liquide articulaire. La proportion de souches anales a significativement augmenté, de 8 % en 2000 à 12 % en 2004 (Chi2 de tendance $p = 0,03$). Chez les hommes, 155 souches ont été acquises en France, 13 à l'étranger dont 2 en Asie et 6 en Afrique.

Figure 2

Nombre de souches de gonocoque isolées par an et par laboratoire chez tous les patients et en fonction du sexe, Renago, 1986-2004

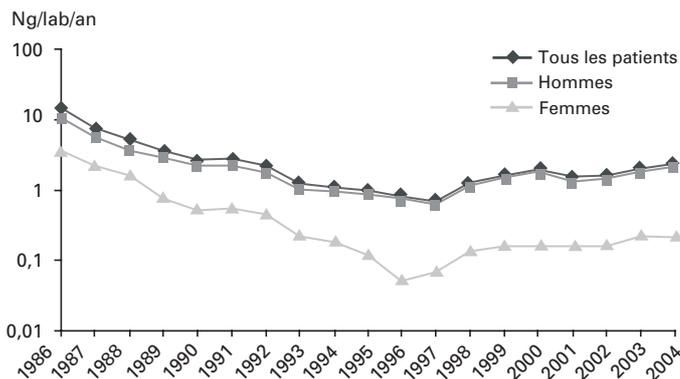
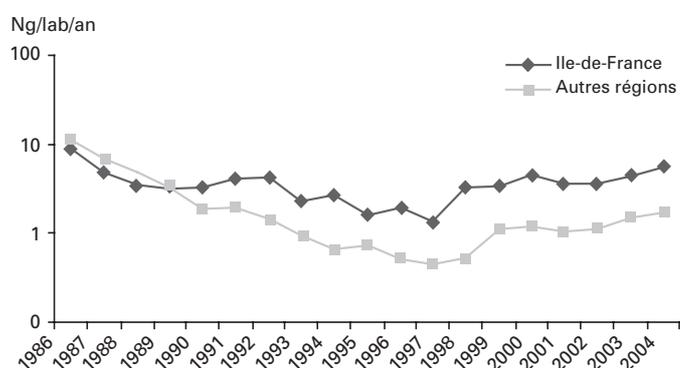


Figure 3

Nombre de souches de gonocoque isolées par an et par laboratoire en Ile-de-France et dans les autres régions, Renago, 1986-2004



Deux cas de gonococcies néo-natales ont été signalés au réseau en 2004. La première infection a été découverte à l'accouchement par l'isolement d'une souche de gonocoque dans le liquide d'aspiration gastrique. Cette souche était résistante à la tétracycline. L'autre infection a été diagnostiquée chez un bébé de 15 jours qui présentait une conjonctivite purulente bilatérale. La souche de gonocoque isolée était sensible à tous les antibiotiques. Les mères des nouveaux-nés étaient totalement asymptomatiques.

Analyse microbiologique des souches

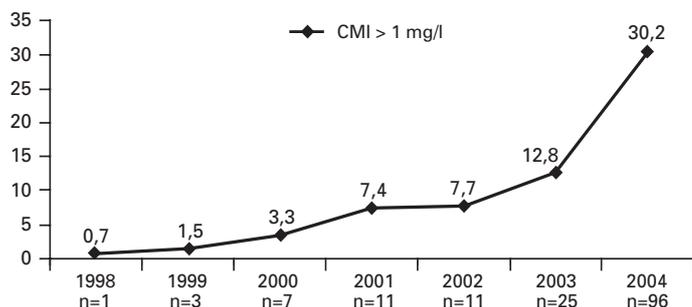
Parmi 550 souches isolées dans le réseau, 457 (83 %) ont été envoyées au CNR et 317 (69 %) ont été remises en culture.

Résistance à la ciprofloxacine (figure 4)

La proportion de souches de gonocoque dont la CMI est supérieure à 1 mg/l a significativement augmenté de 12,8 % en 2003 à 30,2 % en 2004 ($p < 10^{-4}$). Les souches résistantes ne sont pas significativement différentes des souches sensibles pour ce qui concerne la région du laboratoire (Ile-de-France versus autres régions), le sexe ou le site de prélèvement. En

Figure 4

Évolution des souches résistantes à la ciprofloxacine, Renago, 1998-2004



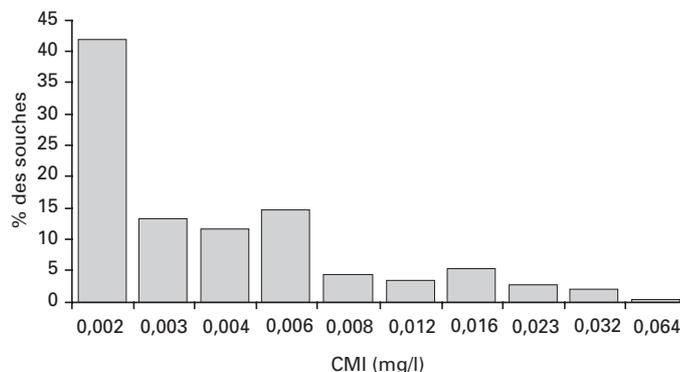
revanche, les souches résistantes à la ciprofloxacine sont plus souvent résistantes à la pénicilline et à la tétracycline.

Résistance à la ceftriaxone (figure 5)

Aucune souche ne présente de sensibilité diminuée à la ceftriaxone (MIC >= 125 mg/l). Près de 82 % des souches ont une CMI inférieure ou égale à 0,006 mg/l. A l'inverse, 7 souches ont des CMI comprises entre 0,032 et 0,064 mg/l.

Figure 5

Distribution des CMI à la ceftriaxone parmi les souches de gonocoque, Renago, 2004



Résistance aux autres antibiotiques

Résistance à la pénicilline et à la tétracycline : l'analyse a porté sur 314 souches comparées aux 473 souches analysées durant les trois années précédentes (2001-2003). La proportion de souches résistantes à la pénicilline est de 9,2 % contre 10,7 % en 2001-2003 ($p = 0,45$). Les souches PPNG représentent 4,7 % des isolats. La proportion de souches résistantes à la tétracycline s'élève en 2004 à 29 % des souches, contre 24,9 % les trois années précédentes ($p = 0,41$). La proportion de souches présentant une résistance de type plasmidique à ces 2 antibiotiques a baissé de 16,2 % à 11,5 % ($p = 0,06$) alors que celle présentant une résistance de type chromosomique a significativement augmenté de 14,3 à 22,3 % ($p = 0,004$).

Résistance à la spectinomycine et au thiamphenicol : aucune souche n'est résistante à la spectinomycine. Concernant le thiamphenicol, 6 souches (1,9 %) présentent une sensibilité réduite vis-à-vis de cet antibiotique.

DISCUSSION

Avec 2,38 NG/lab/an, l'indicateur du réseau Renago est en augmentation depuis deux années consécutives [4], dépassant le niveau de la précédente recrudescence des gonococcies en 2000 (1,99 NG/lab/an) et retrouvant les valeurs observées au début des années 1990. Cette hausse n'est pas due à un biais de surveillance (recrutement de 20 nouveaux laboratoires) car elle persiste quand ces 20 nouveaux laboratoires sont exclus de l'analyse. Ces tendances épidémiologiques sont comparables à celles retrouvées dans les déclarations des urétrites masculines du réseau de surveillance Sentinelle. Après deux années de tendances à la baisse (2001-2002), la valeur ponctuelle de l'estimation du nombre de cas par 100 000 habitants est en hausse en 2003 et en 2004 [5].

Alors qu'en 2003, on observait une augmentation des infections chez les deux sexes, la hausse affecte uniquement les hommes en 2004 avec un sex-ratio de 10 hommes pour une femme. Au Royaume-Uni, on dénombre 1,3 hommes hétérosexuels pour 1 femme [6]. Aux Pays-Bas, le rapport est de 1,6 hommes hétérosexuels pour 1 femme [7]. L'orientation sexuelle n'est pas renseignée dans le réseau Renago. Chez les hommes, on peut exclure les souches anales (n = 61) et un certain nombre de souches urétrales isolées chez des patients homosexuels. La proportion de patients homosexuels masculins a été estimée à 38 % dans une étude effectuée auprès de 62 laboratoires privés du réseau Renago en 2004 (données personnelles InVS). Cette proportion appliquée aux souches urétrales isolées chez les hommes conduirait à une estimation du sex-ratio de 5,4 hommes hétérosexuels pour 1 femme, soit un sex-ratio 3 à 4 fois supérieur à ceux retrouvés au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Il est donc très probable que le nombre de gonococcies

diagnostiquées chez les femmes dans le réseau Renago est sous-estimé. Outre le tableau clinique peu ou pas symptomatique et les difficultés techniques à isoler le gonocoque chez la femme (infection pauci bactérienne, flore associée), il existe probablement un biais de sélection dans le réseau, les femmes jeunes (18-24 ans) représentant seulement un tiers des cas. Enfin, il existe probablement un certain nombre de gonococcies traitées sans prélèvement chez les femmes. Chez les hommes, l'augmentation significative des gonococcies anales depuis 2000 et l'émergence de la lymphogranulomatose vénérienne rectale [8] sont des indicateurs de la recrudescence des infections sexuellement transmissibles chez les patients homosexuels.

Concernant l'étude de la sensibilité des souches, il convient de souligner que la mise en place d'un réseau de transport assurant le transfert des souches de gonocoque au CNR, a permis d'augmenter la proportion des souches remises en culture (69 % en 2004 ; 59 % en 2000).

Entre 2003 et 2004, la résistance des souches de gonocoque à la ciprofloxacine en France a été plus importante que chez nos voisins européens. Au Royaume-Uni, la résistance des souches de NG à la ciprofloxacine a augmenté de 9,8 à 14,4 % entre 2003 et 2004, avec cependant des grandes variations entre les régions (de 6.0 à 35,5 %) [5]. Aux Pays-bas, cette même résistance a augmenté de 9.5 % en 2003 à 14.8 % en 2004 [9]. Aux États-Unis, les résistances varient d'un état à l'autre, cependant il convient de souligner que les traitements par quinolones ne sont plus préconisés dans les états d'Hawaï et de Californie, ni chez les patients masculins ayant des relations sexuelles avec des hommes [10]. La comparaison des souches sensibles et résistantes de gonocoque à la ciprofloxacine, isolées depuis 2001 en France, ne montre aucune différence significative en ce qui concerne la région du laboratoire (Ile-de-France *versus* autres régions), le sexe ou le site de prélèvement. Afin de mieux décrire cette résistance, un échantillon aléatoire de 40 souches résistantes à la ciprofloxacine isolées en 2002/2003 et provenant de 9 régions a été génotypé selon la technique NG_Mast [11]. Parmi ces souches, 30 avaient un génotype unique. Les 10 souches restantes formaient 1 cluster de 6 souches et 2 clusters de 2 souches. Les résultats de ce génotypage confirment la circulation de plusieurs souches de gonocoque résistantes à la ciprofloxacine et montrent une dissémination géographique de ces souches sur le territoire [12].

L'ensemble des éléments décrits ci-dessus (proportion en hausse de souches résistantes en 2003, circulation de différents génotypes de résistance et dissémination géographique) ont amené

l'InVS à alerter l'Afssaps. Suite à cette alerte, un groupe de travail associant cliniciens, microbiologistes et épidémiologistes a émis de nouvelles recommandations thérapeutiques des gonococcies. Ces recommandations, validées par la commission d'Autorisation de mise sur le marché en juillet 2005, préconisent dorénavant la ceftriaxone en traitement de première intention des infections à gonocoque (voir texte ci-dessous).

RÉFÉRENCES

- [1] Herida M, Sednaoui P, Laurent E, Goulet V. Les infections à gonocoque en 2001 et 2002 : données du réseau national des gonococques. Bull. Épidémiol-hebd 2004 ; 15 :57-9.
- [2] National Committee for Clinical Laboratory Standards 2002. Approved standard M100-S12, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. National Committee for Clinical Laboratory Standard, Wayne, PA.
- [3] Société française de microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. Janvier 2003. <http://www.sfm.asso.fr/>
- [4] Herida M, Sednaoui P, Laurent E et les biologistes du Réseau Renago. Les infections à gonocoque en 2003 : données du réseau Renago. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003. Saint-Maurice : InVS in press.
- [5] Sentinelles. Surveillance épidémiologique du réseau Sentinelles. Bilan annuels (2001-2004). Paris <http://rhone.b3e.jussieu.fr/senti/>
- [6] GRASP steering group. The Gonococcal Resistance to antimicrobials Surveillance Programme (GRASP), year 2004 report. London: Health Protection Agency 2005.
- [7] RIVM report. HIV and sexually transmitted infections in the Netherlands in 2003. An update: November 2004. Bilthoven: RIVM 2004.
- [8] Herida M, Sednaoui P, Couturier E et al: Rectal Lymphogranuloma venereum, France Emerg Infect Dis, 2005; 11(3):505-6.
- [9] Borgen K, van Loo I, Koedijk F, van Laar M: Increase of gonococcal quinolone resistance in the Netherlands from 2002-2004. Eurosurveillance weekly 2005; 10(11). <http://www.eurosurveillance.org/index-01.asp>
- [10] Center for Disease Control and Prevention. Increases in fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* among men who have sex with men- United States, 2003 and revised recommendations for gonorrhoea treatment, 2004. MMWR Morbidity Mortality Weekly Report 2004; 53(16):335-38.
- [11] Martin I, Ison CA, Aanensen D, Fenton, KA, Spratt BG. Rapid sequence-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. J Infect Dis 2004; 189(April 15):1497-505.
- [12] Herida M, Desenclos JC, Martin I, Laurent E, Goulet V, Sednaoui P: Increase of *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacin resistance in France in 2001-2003: Sex Transm Dis 2006; 33(1):in press.

Mise au point sur le traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées

Texte validé par la commission d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) du 21 juillet 2005

Introduction

Au cours des infections sexuellement transmissibles, et plus particulièrement des urétrites et cervicites non compliquées, les deux agents infectieux le plus souvent isolés en France sont *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque) et *Chlamydia trachomatis*, isolés ou associés entre eux dans de nombreux cas.

Jusqu'à présent, la ciprofloxacine par voie orale a été très largement utilisée dans le traitement des infections à gonocoque.

La résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la ciprofloxacine atteint des taux importants dans de nombreux pays (Sud-Est Asiatique),

mais également maintenant en Europe (60 % des souches en Autriche, plus de 20 % en France). Les résistances bactériennes étant croisées entre fluoroquinolones, continuer la prescription de la ciprofloxacine ou d'autres fluoroquinolones sans réserve en première intention peut conduire à des échecs thérapeutiques fréquents, contribuant à la transmission des souches de gonocoques résistantes.

En raison de la progression récente de cette résistance en France, il convient d'établir une nouvelle stratégie nationale de prise en charge thérapeutique du traitement probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées.

Diagnostic des urétrites et cervicites non compliquées

Les urétrites et cervicites non compliquées doivent être recherchées devant tout signe clinique évocateur d'une infection génitale basse :

- chez l'homme : urétrite avec écoulement urétral, dysurie, brûlures mictionnelles ;
- chez la femme : cervicite avec leucorrhées, dysurie, dyspareunie.

Les localisations pharyngée ou ano-rectale sont des atteintes extra-génitales non compliquées, associées ou non à une urétrite ou une cervicite ; elles ne doivent pas être considérées comme des formes disséminées.

Toute suspicion d'urétrite ou cervicite doit être confirmée microbiologiquement. Un prélèvement bactériologique avant traitement est indispensable et permet :

- de confirmer le diagnostic en isolant l'agent responsable ;
- de réaliser un antibiogramme qui permettra, si nécessaire, une adaptation du traitement antibiotique probabiliste prescrit ;
- de surveiller l'épidémiologie de ces infections.

Quelles sont les bases des choix thérapeutiques du traitement antibiotique probabiliste ?

Les traitements probabilistes dans les urétrites et cervicites non compliquées sont des traitements-monodose :

- ils permettent d'interrompre rapidement la contagiosité ;
- ils ne sont pas indiqués dans les formes compliquées ou disséminées (bactériémie, arthrite, prostatite, orché-épididymite, salpingite, ...) ;
- ils sont administrables lors d'une consultation, ce qui favorise l'observance et limite la pression antibiotique facteur de résistance.

La stratégie antibiotique doit être dirigée en tout premier lieu contre *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* puisque ce sont les deux bactéries les plus fréquemment en cause.

Les traitements-monodose efficaces vis-à-vis des souches de gonocoques résistantes aux fluoroquinolones sont, en fonction des données issues de l'épidémiologie actuelle :

- certaines bêta-lactamines : céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, céfixime) :
 - la ceftriaxone (par voie intra-musculaire ou intra-veineuse) permet de traiter les souches résistantes aux fluoroquinolones, mais aussi celles résistantes aux pénicillines ; aucune souche résistante à la ceftriaxone n'a été isolée en France ;
 - il est à noter que l'administration par voie injectable de ceftriaxone, souvent pratiquée en consultation, offre une meilleure garantie d'observance, notion qui doit être prise en compte pour la population concernée ;
 - le céfixime (par voie orale) a un niveau de bactéricidie moins élevé que la ceftriaxone. Sa biodisponibilité est variable.

- un aminoside : la spectinomycine (par voie intra-musculaire) : les résistances de *Neisseria gonorrhoeae* à la spectinomycine n'ont pas encore été observées en France (entre 1986 et 2002) et sont encore rares à l'étranger. Même si les données microbiologiques sont assez rassurantes, il n'en demeure pas moins que les échecs cliniques décrits sous spectinomycine, notamment en cas de localisation pharyngée, ne font pas de ce produit un traitement de première intention. La spectinomycine pourra être proposée aux sujets ayant une contre-indication aux bêta-lactamines.

- une fluoroquinolone : la ciprofloxacine (par voie orale) : l'augmentation de la résistance du gonocoque à la ciprofloxacine, le niveau actuellement enregistré, et sa très probable évolution à court terme, font qu'un traitement par ciprofloxacine peut être utilisé mais seulement sous réserve d'une documentation bactériologique et d'une vérification de l'efficacité in vitro de l'antibiotique.

Les autres fluoroquinolones (ofloxacine, norfloxacine et péfloxacine) ne peuvent pas être recommandées du fait d'une résistance croisée entre toutes les fluoroquinolones ; de plus ces molécules présentent d'emblée une moins bonne activité que la ciprofloxacine vis à vis du gonocoque, la norfloxacine étant la moins performante, l'ofloxacine posant en plus des problèmes de mauvaise diffusion pharyngée.

Ces antibiotiques ne sont pas actifs sur *Chlamydia trachomatis*. Aussi, du fait de fréquentes co-infections, il est recommandé d'y associer un traitement anti-*Chlamydia* :

- azithromycine en dose unique.

Comment traiter ?

La prise en charge doit également intéresser le ou les partenaire(s) récent(s) et /ou habituel(s).

Le prélèvement bactériologique est indispensable.

L'établissement d'un dialogue entre le praticien et son patient sur les pratiques sexuelles et leurs risques ainsi que sur la façon de les prévenir, est indispensable.

Traitement antibiotique

Le traitement antibiotique probabiliste doit être mis en œuvre aussitôt après le prélèvement.

Le schéma suivant est recommandé :

- traitement anti-gonococcique

- première intention : ceftriaxone : 250 à 500 mg en une seule injection (intra-musculaire ou intra-veineuse)* ;
- seconde intention : céfixime : 400 mg en une prise orale unique.

En cas de contre-indication aux bêta-lactamines : spectinomycine : 2 g en une seule injection intra-musculaire.

Sous contrôle bactériologique : ciprofloxacine : 500 mg en une prise orale unique.

- associé au traitement anti-*Chlamydia*

- azithromycine : 1 g en monodose ;
- ou doxycycline : 200 mg/jour en deux prises par voie orale pendant 7 jours.

Autres mesures – Prévention

Des sérologies (syphilis, infection à VIH, hépatite B, hépatite C) sont à pratiquer en tenant compte des délais de séro-conversion.

La vaccination contre l'hépatite B doit être proposée à tout patient non immunisé.

Les rapports protégés (utilisation de préservatifs) doivent être préconisés.

* Le dosage à 250 mg n'est pas facilement disponible.

L'Afssaps a élaboré cette mise au point à partir des évaluations d'un groupe multidisciplinaire d'experts présidé par T. Debord (Saint-Mandé) et composé de : S. Fournier (Paris), T. Lecompte (Vandœuvre-les-Nancy), J. Beytout (Clermont-Ferrand), O. Chosidow, (Paris), M. Janier (Paris), F. Lassau (Paris), J.D. Cavallo (Saint-Mandé), P. Sednaoui (Paris), J.M. Bohbot (Paris), I. Casin (Paris), R. Azria (Vetheuil), M. Herida (Saint-Maurice), N. Dumarcet (Afssaps), I. Pellanne (Afssaps).

Ce document a été validé par la commission d'AMM du 21 juillet 2005 présidée par le Pr D. Vittecoq.

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

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

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

INTRODUCTION

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

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

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Étude épidémiologique

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

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

Sensibilité aux antibiotiques

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

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

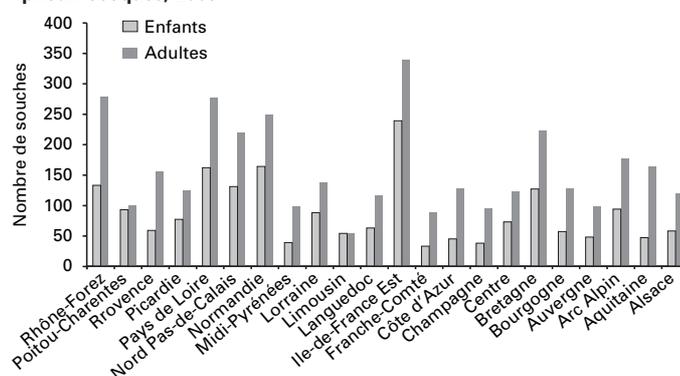
L'analyse statistique (chi²) a été réalisée avec le logiciel Épi-info (version 6).

RÉSULTATS

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

Figure 1

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



Sensibilité aux bêta-lactamines

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

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

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

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

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

Tableau 1

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

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

Sensibilité aux autres antibiotiques

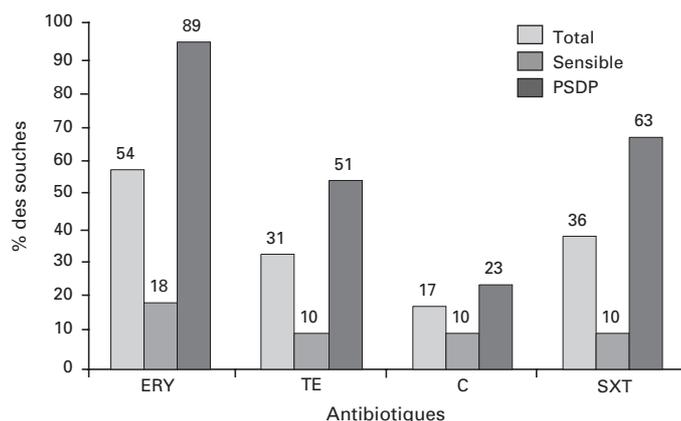
Le taux de résistance aux antibiotiques les plus fréquemment testés par les laboratoires sont résumés dans la figure 2. Le taux global de résistance était de 54 % pour l'érythromycine, mais atteignait 89 % pour les souches PSDP. Les taux de résistance étaient plus faibles pour les tétracyclines et le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

Les sérotypes (figures 3 et 4)

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

Figure 2

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



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

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

Figure 3

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

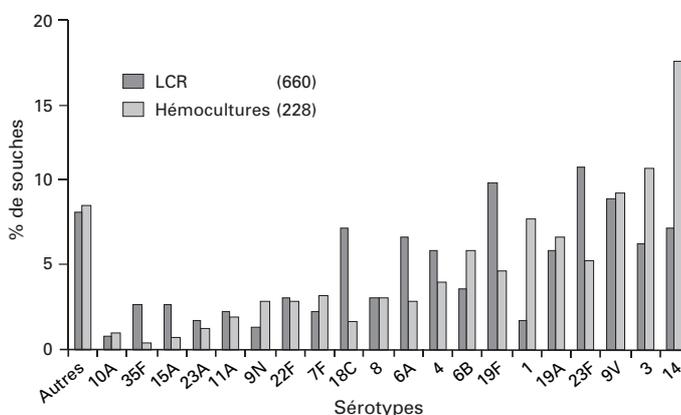
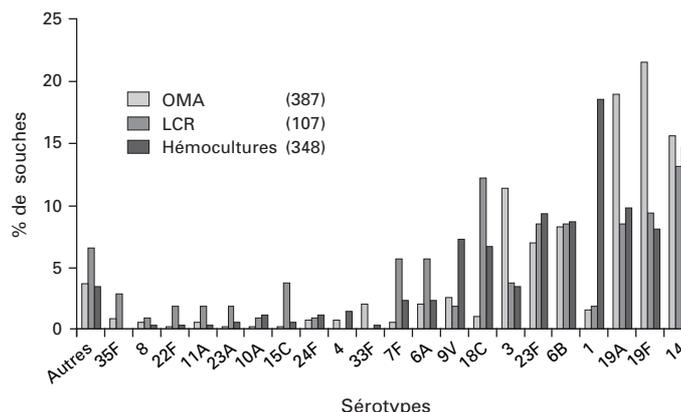


Figure 4

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



DISCUSSION - CONCLUSION

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

Tableau 2

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

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

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

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

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

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

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

RÉFÉRENCES

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

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

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

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH abonnements

12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex
 Tel : 01 41 79 67 00 - Fax : 01 41 79 68 40 - Mail : abobeh@invs.sante.fr
 Tarifs 2004 : France 46,50 € TTC - Europe 52,00 € TTC
 Dom-Tom et pays RP (pays de la zone francophone de l'Afrique, hors Maghreb, et de l'Océan Indien) : 50,50 € HT
 Autres pays : 53,50 € HT (supplément tarif aérien rapide : + 3,90 € HT)