

**19<sup>e</sup>**  
**Journée**  
**de pathologie**  
**infectieuse**  
**pédiatrique**  
**ambulatoire**

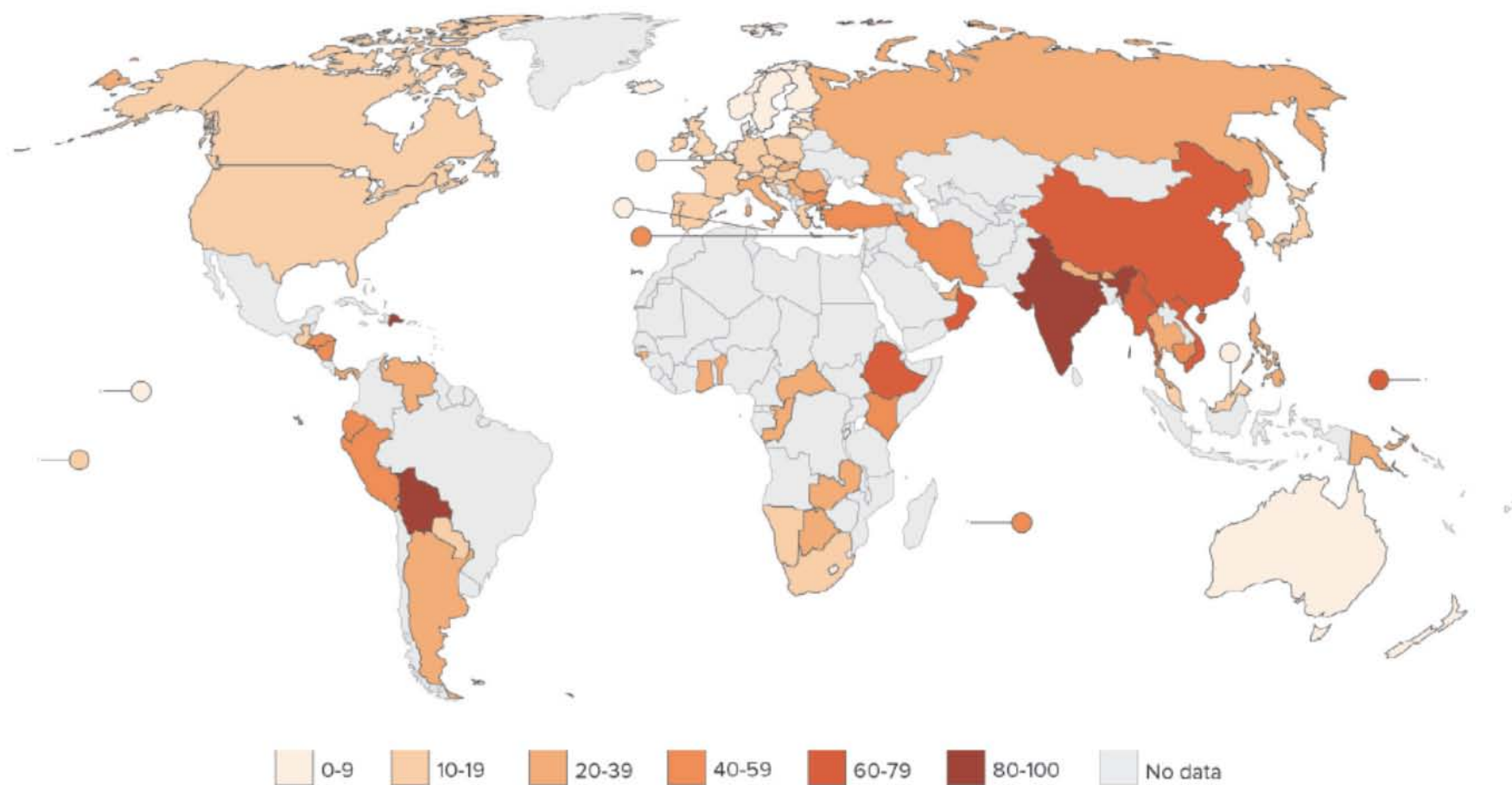


**Que nous ont appris les**  
**études ACTIV en**  
**pathologie infectieuse**  
**cette année?**

Corinne Levy

François Angoulvant

# Situation mondiale BLSE

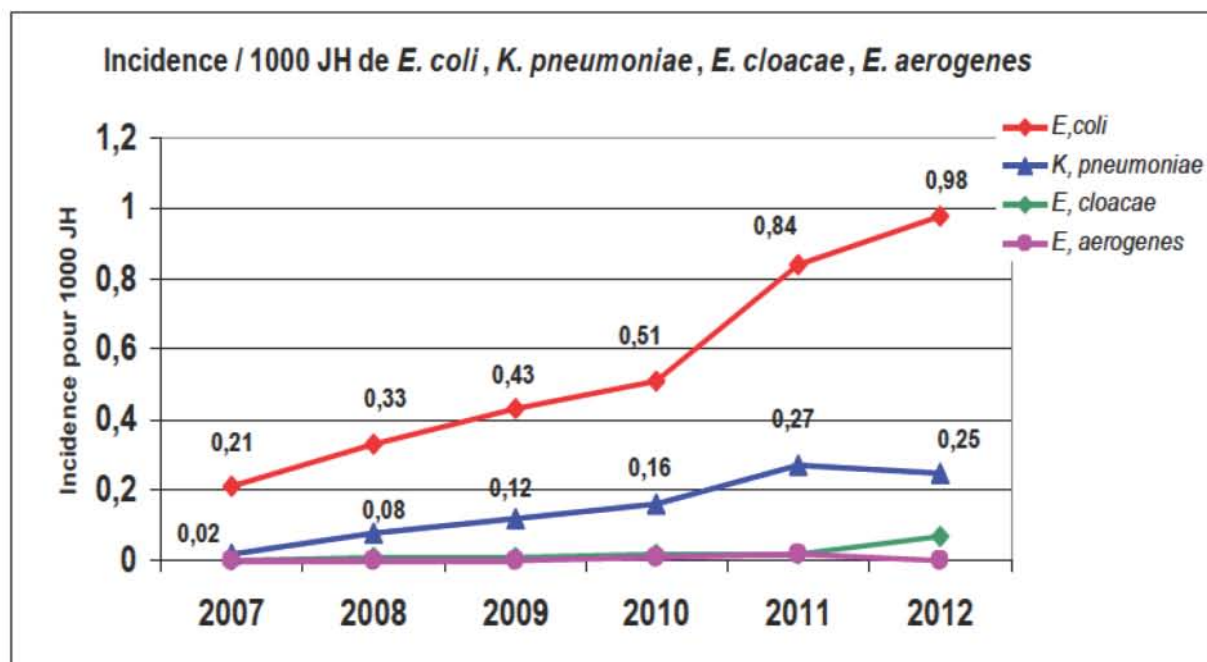


**FIGURE 1-2:** Percentage of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*\*, by country (most recent year, 2011–2014)

Source: CDDEP 2015, WHO 2014 and PAHO, forthcoming

# Entérobactéries productrices de BLSE ... et alors?

Les entérobactéries productrices de BLSE dans les infections urinaires  
ne cessent d'augmenter...



**Figure n°2:**

Hôpital Intercommunal de Créteil : incidence pour 1000j d'hospitalisation des patients détectés porteurs d'EBLSE- Prélèvements à visée diagnostique.

# Etude de portage

- Portage intestinal = Réservoir potentiel d'infections extra intestinales à entérobactéries productrices de BLSE
- But : étudier le portage fécal communautaire d' entérobactéries productrices de BLSE chez les jeunes enfants de 6 à 24 mois
  - vus en consultation pour OMA ou témoins
  - écouvillonnage rectal

**Octobre 2010 à Mars 2015**



**18 pédiatres**

**1885 enfants prélevés**

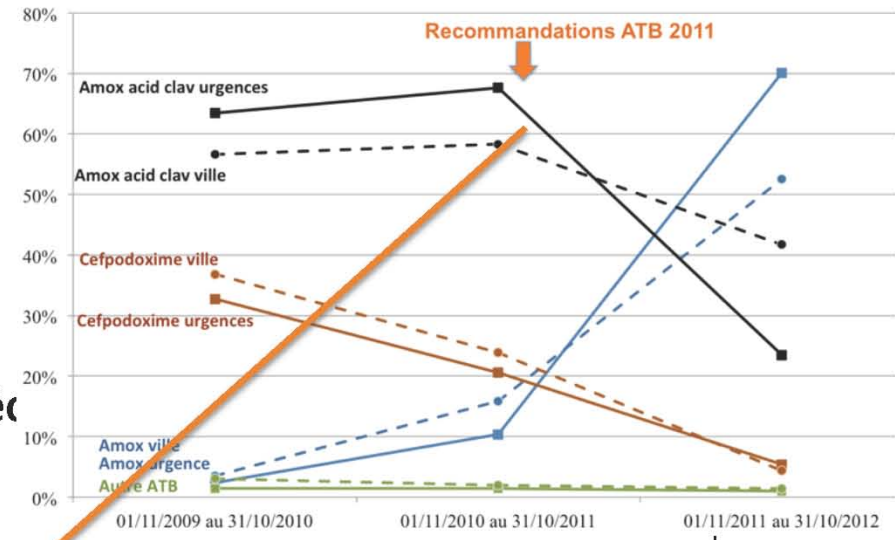
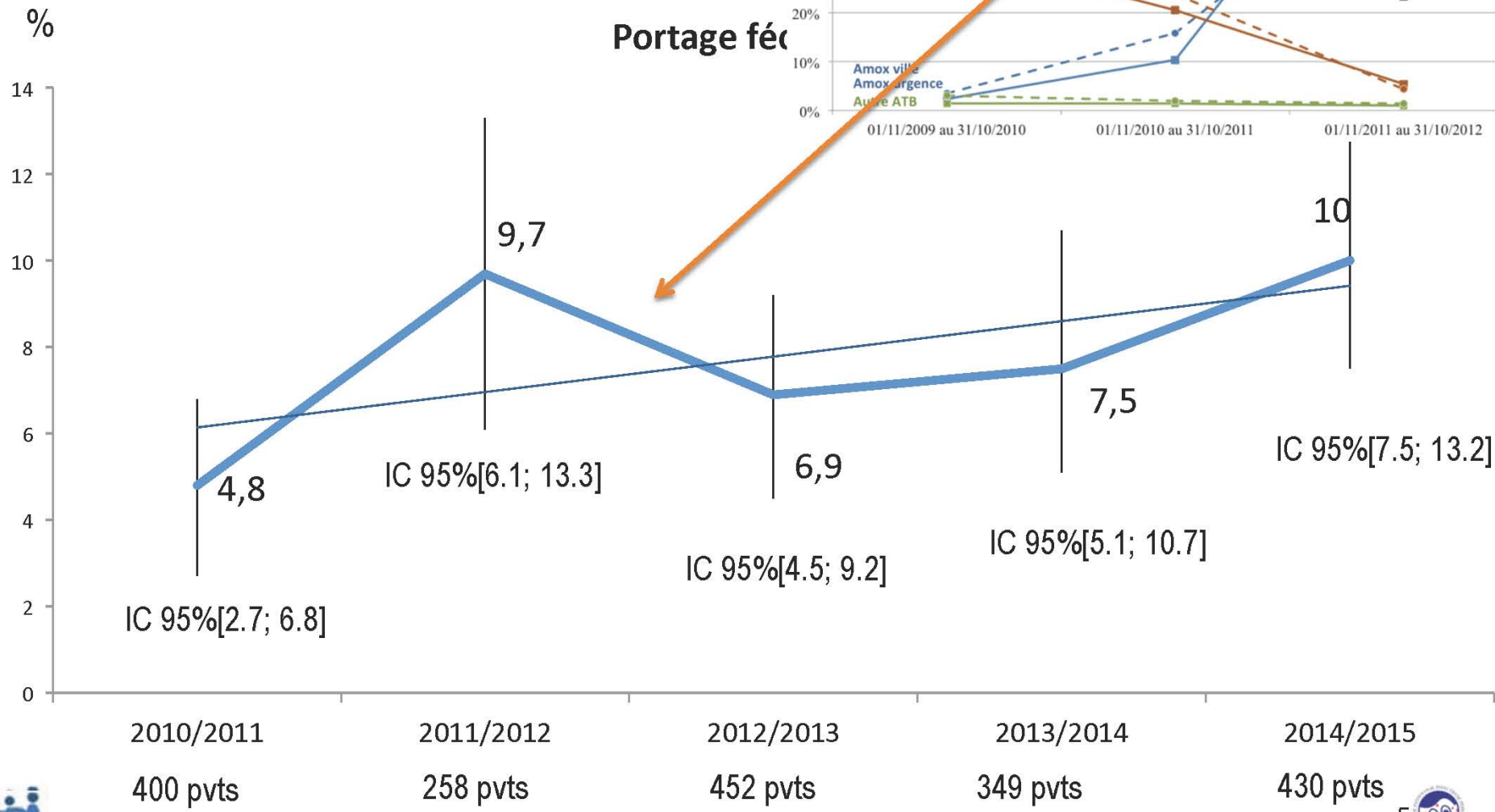


**SUPPORT BACTERIA!**  
*it's the only culture some people have*



# Résistance E coli

Octobre 2010 à Mars 2015 (18 pédiatres, 1885 enfants)

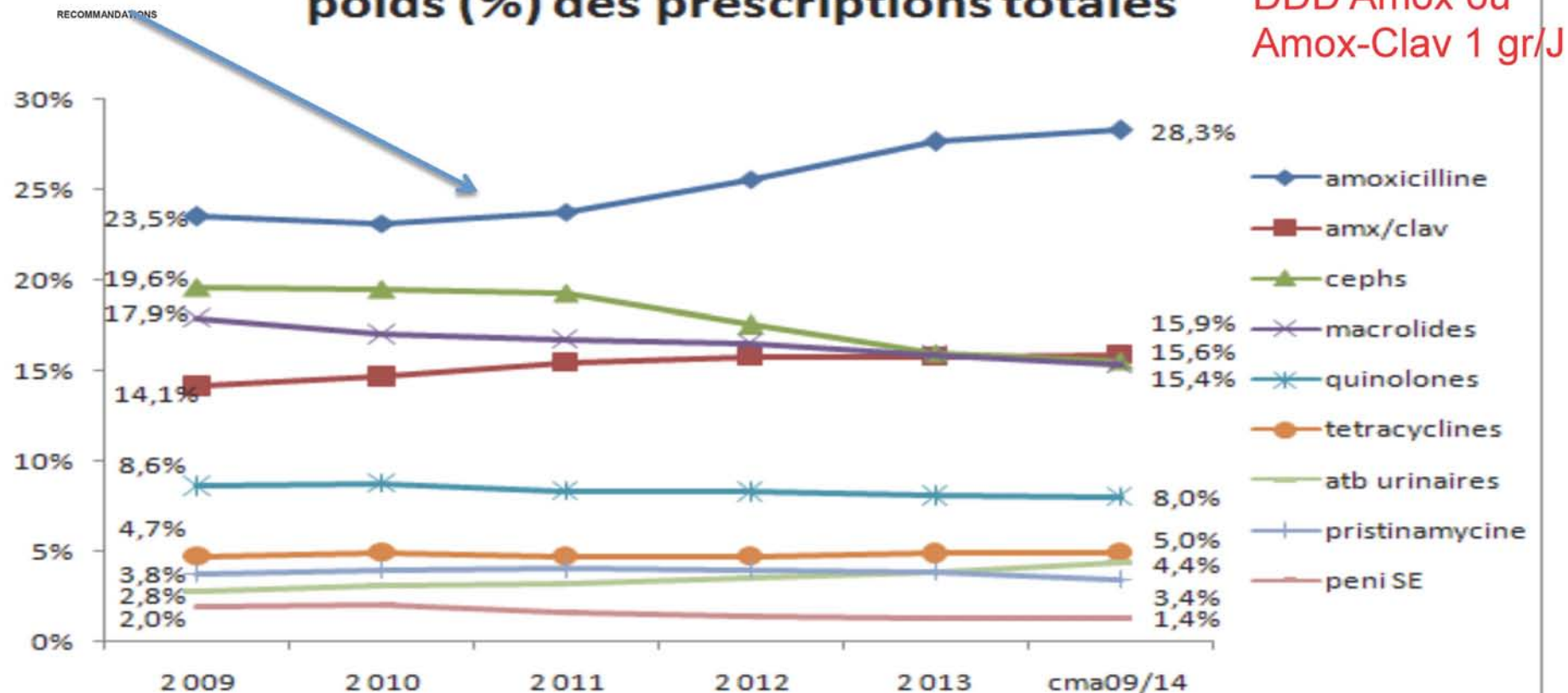


# C'est pas partout pareil!

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE GENERALE  
EN PRATIQUE COURANTE  
DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES HAUTES  
DE L'ADULTE ET L'ENFANT

## poids (%) des prescriptions totales



source : IMS/SDM

(\*) 2014 = cma09/14

Evolution du poids des familles d'antibiotiques dans les prescriptions ambulatoires totales (2009-14)

# Facteurs de risque de portage de BLSE



→ Avoir voyager dans les 6 mois précédents

→ Asie: 36%

→ Afrique : 11%

→ Etre garder au domicile, diffusion intra familiale+++

- Fernández-Reyes M, High rate of fecal carriage of extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* in healthy children in Gipuzkoa, northern Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1822–4.
- Lo W-U, Fecal carriage of CTXM type extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms by children and their household contacts. *J Infect.* 2010 Apr;60(4):286–92.

→ Depuis que les C3G ont été remplacées par l'Amox en pédiatrie → L'ATB préalable **n'apparaît plus comme** un facteur de risque de BLSE (*dans notre étude*)

→ La diffusion est importante aujourd'hui ... les BLSE se sont installées

→ Comment ralentir l'évolution de la courbe ?

**Limiter l'usage de C3G et bon usage des ATB**

- Clone ST 131:
  - 5% des BLSE en 2011 → 37% en 2015
- Multi résistant (disséminé dans le monde)
- Fréquent dans les infections urinaires
- L'hospitalisation est un FDR
  - 75% ST131 hospitalisation dans les 6 mois



Depuis 2014 → Observatoire hospitalier de pyelonéphrites BLSE

170 cas

25 services

A suivre...*alternatives thérapeutiques*

# Impact du Prevenar<sup>®</sup>... on en est où?

RESEARCH ARTICLE

Open Access

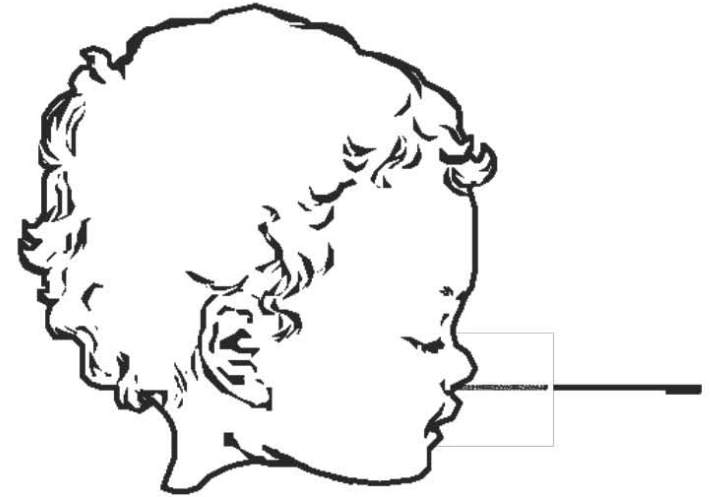
Trends in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolated from nasopharyngeal flora in children with acute otitis media in France before and after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine introduction

François Angoulvant<sup>1\*</sup>, Robert Cohen<sup>2,3,4,5</sup>, Catherine Doit<sup>6,7</sup>, Annie Elbez<sup>2</sup>, Andreas Werner<sup>5</sup>, Stéphane Béchet<sup>2</sup>, Stéphane Bonacors<sup>6,7</sup>, Emmanuelle Varon<sup>8</sup> and Corinne Levy<sup>2,3,5</sup>

→ Septembre 2006 – Avril 2013

- 66 pédiatres → 7200 patients prélevés
- Fébrile ± otalgie
- Pvts NP
  - Transportés en 48 h au
    - CNRP (HEGP)
    - Robert Debré

## Etude portage: enfants 6/24 mois ayant une Otite Moyenne Aiguë



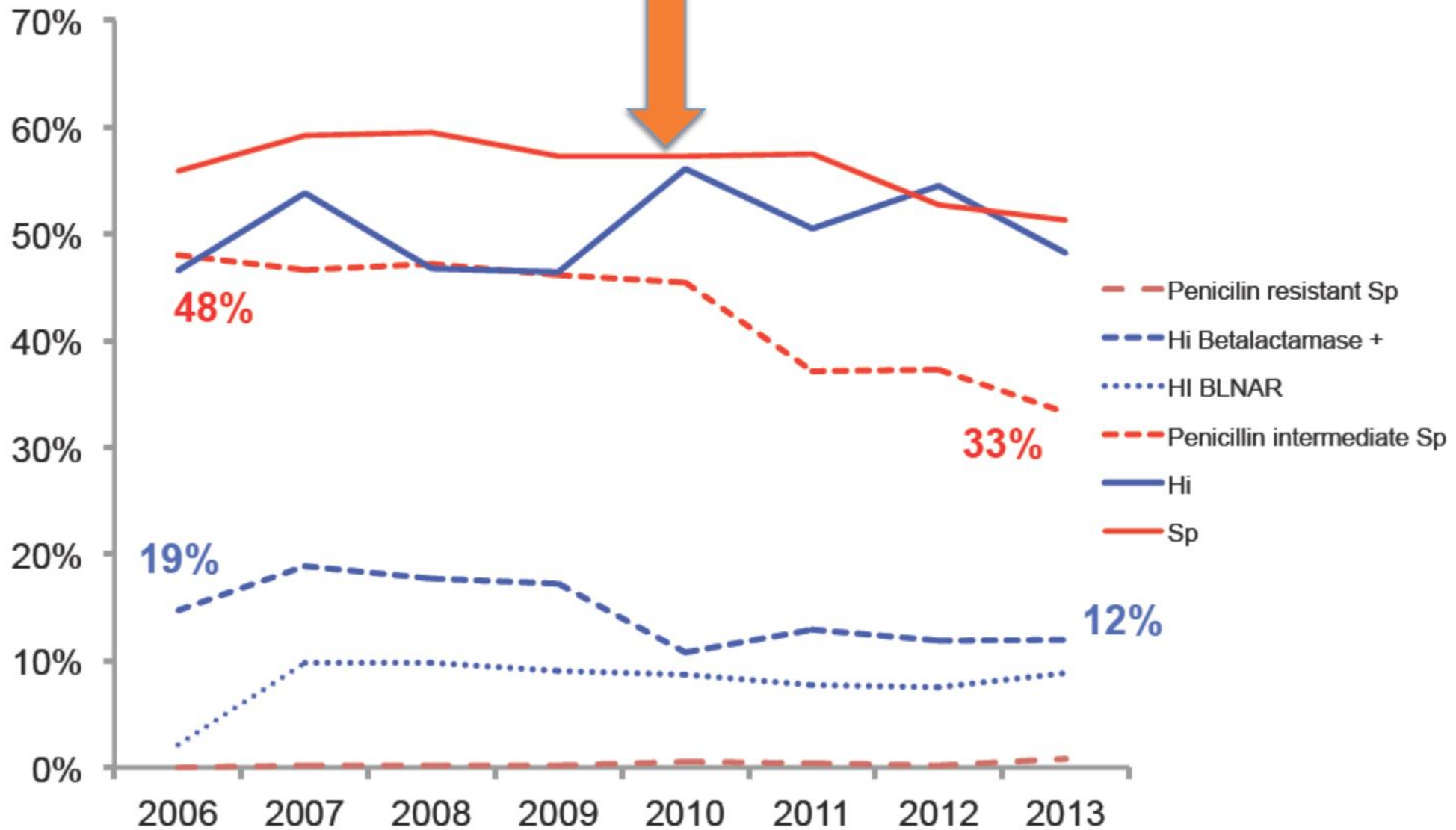
- 2 périodes définies:
  - Avant 2010 => Pré-PCV13
  - 2010 et au-delà => Post-PCV13

# Caractéristiques

| Caractéristiques               | Avant PCV13 | Après PCV13 | p       |
|--------------------------------|-------------|-------------|---------|
|                                | n=3,498 (%) | n=3,702 (%) |         |
| Age (mois), mean±SD            | 13.5±5.0    | 13.7±5.0    | 0.05    |
| Antibiotiques dans les 3 mois  | 1652 (47.3) | 1591 (43.0) | 0.001   |
| Cephalosporines                | 809 (49.1)  | 393 (24.8)  |         |
| Amoxicilline + Ac clavulanique | 670 (40.7)  | 561 (35.4)  | <0.0001 |
| Amoxicilline                   | 116 (7)     | 598 (37.7)  |         |
| Conjonctivite                  | 886 (25.3)  | 1062 (28.7) | 0.001   |
| Otalgie                        | 2595 (74.3) | 2686 (72.6) | 0.1     |
| Fièvre ≥38.5°C                 | 2061 (59.4) | 2052 (55.9) | 0.003   |

# Portage NP chez les enfants ayant une OMA

PCV13



# FDR de portage (analyse multivariée)

| Risque de porter un pneumocoque |                    |
|---------------------------------|--------------------|
| ↓ ATB récente (OR=0,7)          | ↑ Crèche (OR=1,5)  |
| ↓ Après PCV13 (OR=0,8)          | ↑ Fratrie (OR=1,5) |

| Risque de porter un pneumocoque I+R |                        |
|-------------------------------------|------------------------|
| ↓ Après PCV13 (OR=0,7)              | ↑ ATB récente (OR=1,8) |
| ↓ Fratrie (OR=0,8)                  | ↑ Crèche (OR=1,6)      |

| Risque de porter un Hi |                          |
|------------------------|--------------------------|
| ↓ rien!                | ↑ Conjonctivite (OR=4,1) |
|                        | ↑ Crèche (OR=1,9)        |
|                        | ↑ Fratrie (OR=1,8)       |
|                        | ↑ Age<1 an (OR=1,5)      |
|                        | ↑ ATB récente (OR=1,3)   |
|                        | ↑ Après PCV13 (OR=1,2)   |

Et les facteurs de risque de portage  
de Hi résistant ?

Rien

# Les échecs d'otite... un vieille histoire

- Depuis 22 ans, de 1992 à 2014: Etudes sur les échecs d'OMA en France

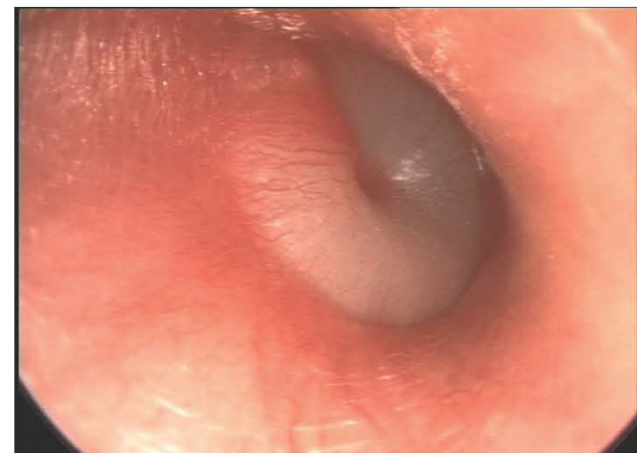
*Cohen R J Chemother 1994*

*Dupont D Diag microbiol infec 2010*

*Couloignier V PIDJ2012*

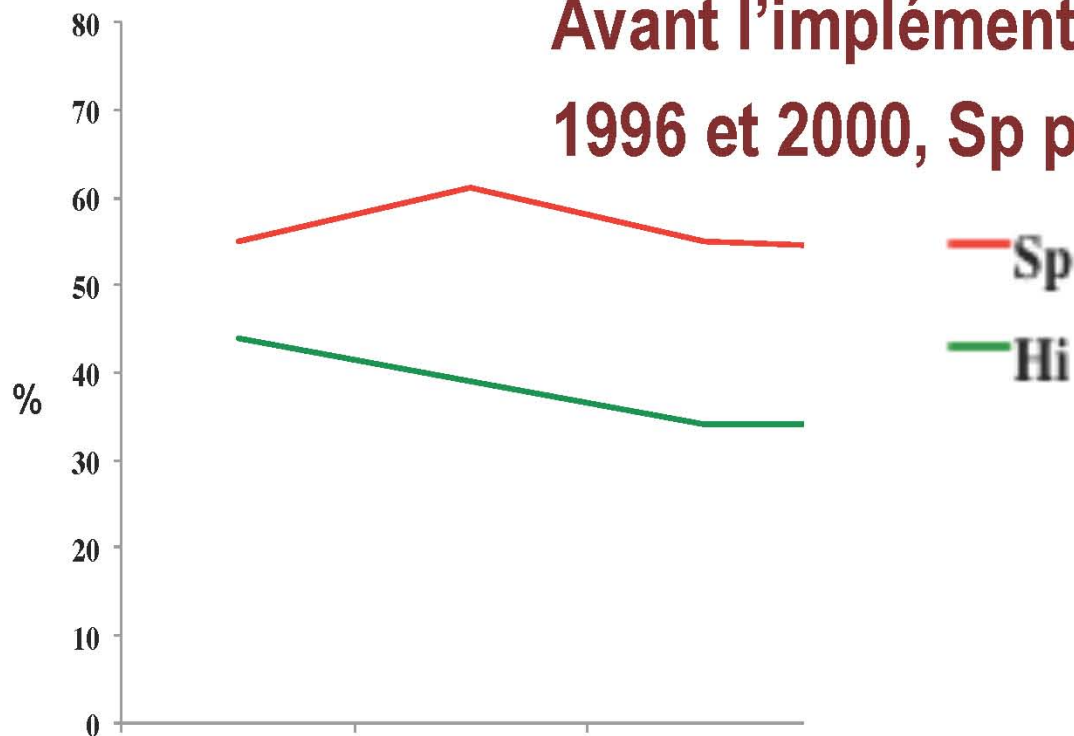
*Kempf M, CMI 2015*

*Cohen R Human Vaccine 2015*



- Définition précise de l'échec: persistance des signes après 48 h d'ATB ou réapparition 4 jours après la fin de l'ATB
- Paracentèse pour obtenir le pus d'oreille

## Avant l'implémentation du PCV7 entre 1996 et 2000, Sp prédomine+++/ Hi

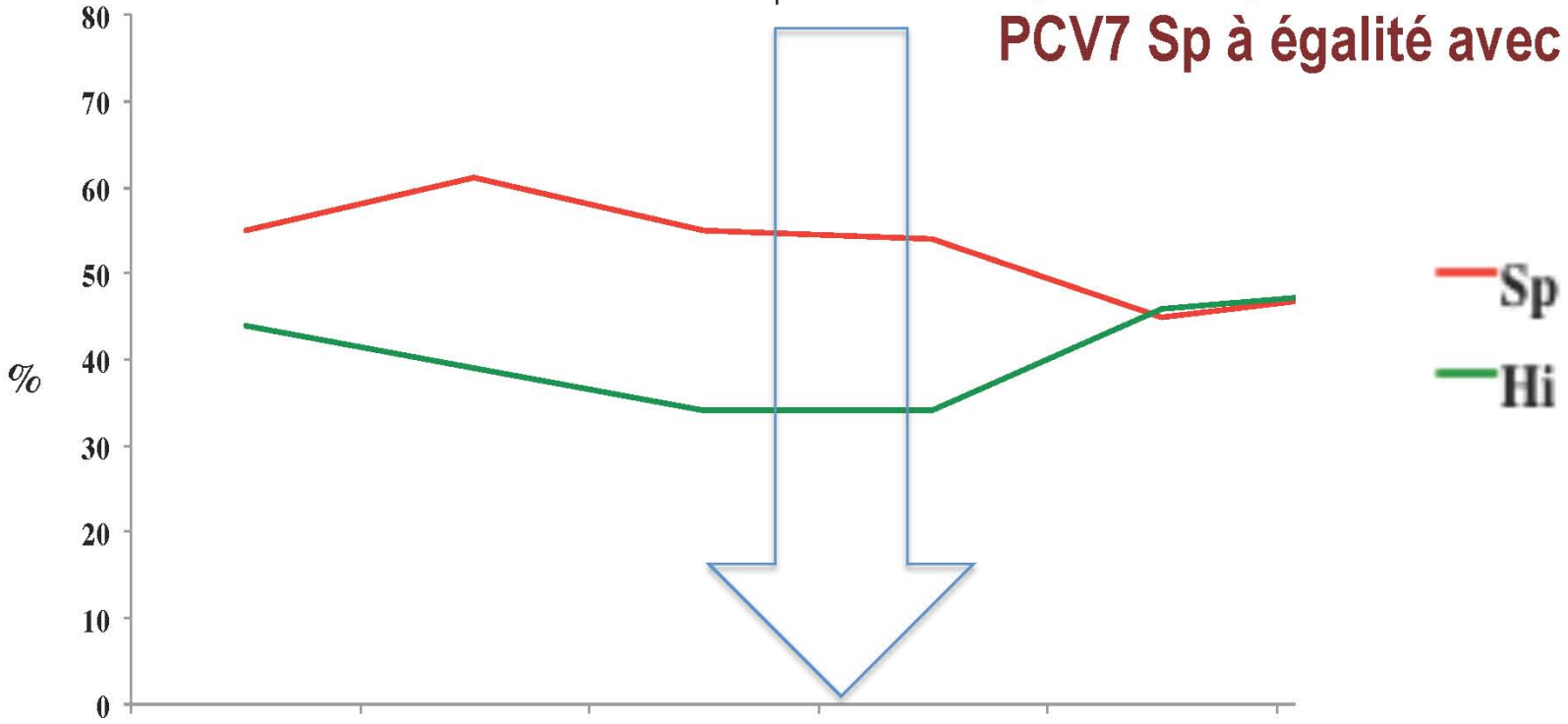


| Study years     | 1992/1994         | 1996/1998                     | 2000/2001          |
|-----------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|
| Number of MEF   | n=293             | n=185                         | n=190              |
| Sp n (%)        | 81 (55.1)         | 73 (60.8)                     | 104 (54.7)         |
| Hi n (%)        | 65 (44.2)         | 47 (39.2)                     | 65 (34.2)          |
| No growth n (%) | 146 (49.8)        | 65 (35.1)                     | NR                 |
| References      | Cohen et al. 1994 | Cohen et al. Unpublished data | Dupont et al. 2010 |

MEF results

Après l'implémentation du PCV7 Sp à égalité avec Hi

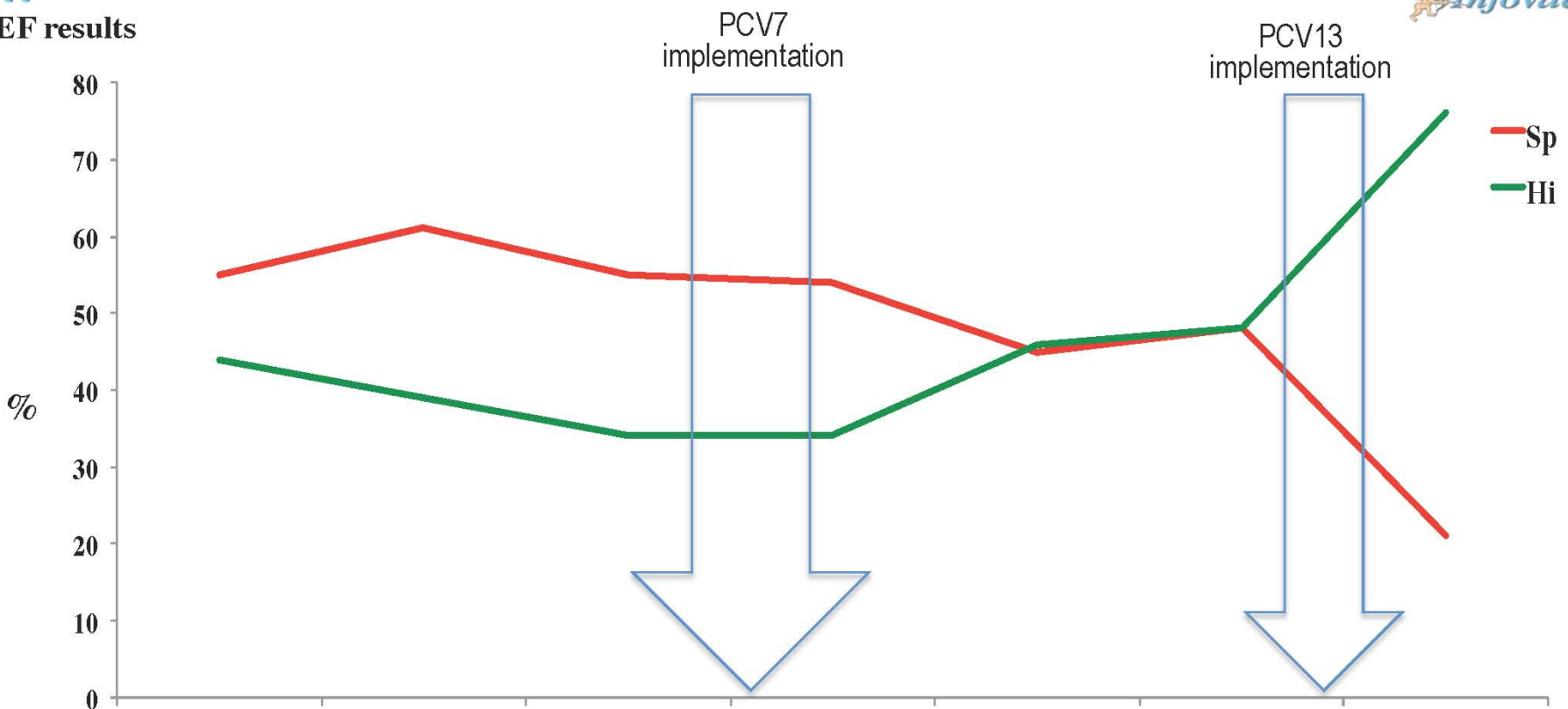
PCV7 implementation



| Study years     | 1992/1994         | 1996/1998                     | 2000/2001          | 2002/2004          | 2005/2006          |
|-----------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Number of MEF   | n=293             | n=185                         | n=190              | n=203              | n=110              |
| Sp n (%)        | 81 (55.1)         | 73 (60.8)                     | 104 (54.7)         | 110 (54.2)         | 49 (44.5)          |
| Hi n (%)        | 65 (44.2)         | 47 (39.2)                     | 65 (34.2)          | 68 (33.5)          | 51 (46.4)          |
| No growth n (%) | 146 (49.8)        | 65 (35.1)                     | NR                 | NR                 | NR                 |
| References      | Cohen et al. 1994 | Cohen et al. Unpublished data | Dupont et al. 2010 | Dupont et al. 2010 | Dupont et al. 2010 |

NR: Not recorded

MEF results

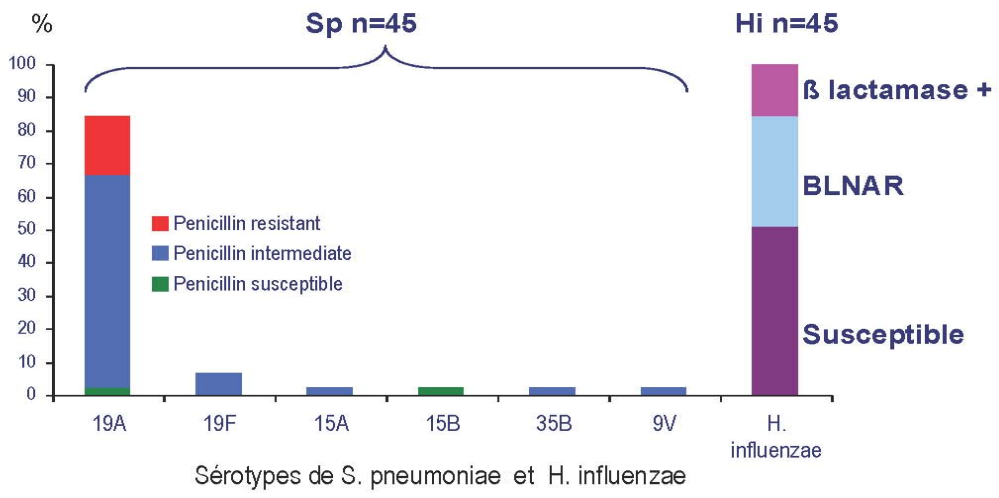


| Study years     | 1992/1994         | 1996/1998                     | 2000/2001          | 2002/2004          | 2005/2006          | 2007/2009              | 2011/2014        |
|-----------------|-------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|------------------|
| Number of MEF   | n=293             | n=185                         | n=190              | n=203              | n=110              | n=133                  | n=56             |
| Sp n (%)        | 81 (55.1)         | 73 (60.8)                     | 73 (60.8)          | 73 (60.8)          | 49 (44.5)          | 45 (48.4)              | 6 (20.7)         |
| Hi n (%)        | 44 (44.4)         | 44 (44.4)                     | 65 (34.2)          | 68 (33.5)          | 51 (46.4)          | 45 (48.4)              | 22 (75.9)        |
| No growth n (%) | 146 (49.8)        | 65 (35.1)                     | NR                 | NR                 | NR                 | 50 (35.0)              | 27 (48.2)        |
| References      | Cohen et al. 1994 | Cohen et al. Unpublished data | Dupont et al. 2010 | Dupont et al. 2010 | Dupont et al. 2010 | Couloigner et al. 2012 | Levy et al. 2014 |

**Après l'implémentation du PCV13 Hi représente 76% des pus d'oreille**

# Résistance aux pénicilline de *S. pneumoniae* et *H. influenzae*

## Avant PCV13



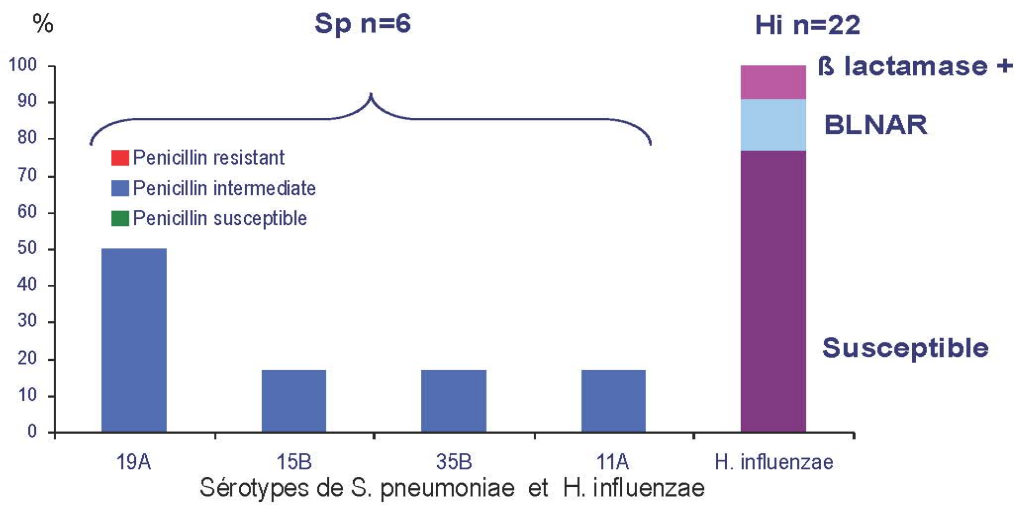
Pathogens Implicated in Acute Otitis Media Failures After 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France

Distribution, Serotypes, and Resistance Levels

Vincent Couloigner, MD,\* Corinne Levy, MD,† Martine François, MD,‡ Philippe Bidet, PhD,§  
William P. Hausdorff, PhD,¶ Thierry Pascol, PhD,¶ Michel Boucherat, MD,‡ Edouard Bingen, PhD,§  
Patricia Mariani, PhD,§ Sébastien Pierrot, MD,\* Emmanuelle Bille, PhD,|| Etienne Carbonnelle, PhD,||  
Emmanuelle Varon, MD,\*\* and Robert Cohen, MD†

| N (%)       | Avant PCV13 2007-2009<br>N=143 | Après PCV13 2011-2014<br>N=56 |
|-------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Hi          | N=45                           | N=22                          |
| %β+         | 16%                            | 9%                            |
| %BLNAR      | 33%                            | 14%                           |
| β+ et BLNAR | 11%                            | 0                             |

## Après PCV13

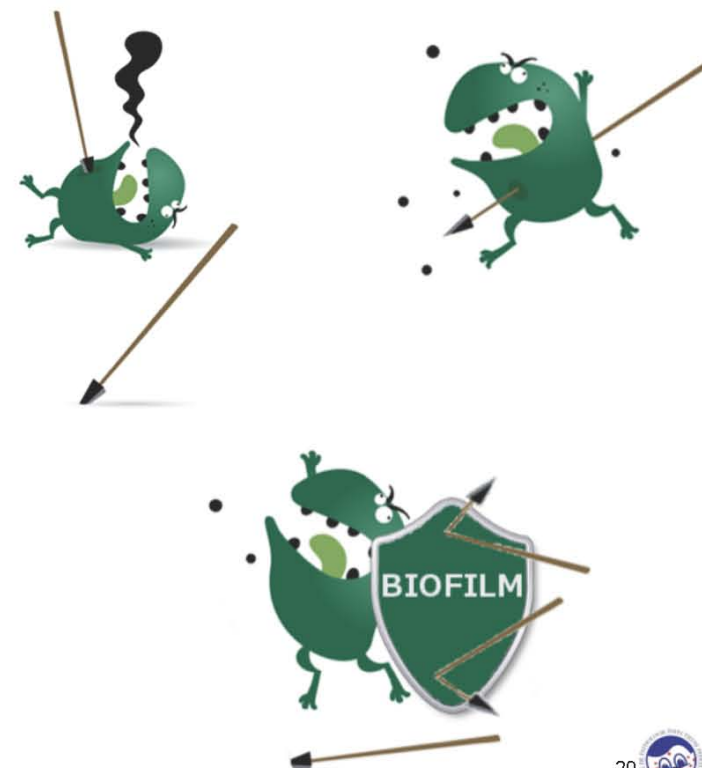
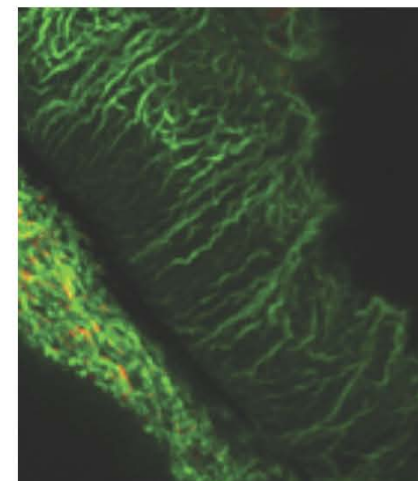


# Comment expliquer ces échecs d'Hi?

- Peu de souches résistantes...

## Rôle des biofilms ...

- Permet à la bactérie de survivre dans un environnement hostile
- Les biofilms entraînent une diminution de la sensibilité aux ATB par plusieurs mécanismes:
  - Mauvaise pénétration des ATB à l'intérieur du biofilm
  - Ce retard peut être suffisant pour induire l'expression de gènes de résistance
  - Les enzymes présentes dans les biofilms peuvent « désactiver » les ATB
  - Etc...



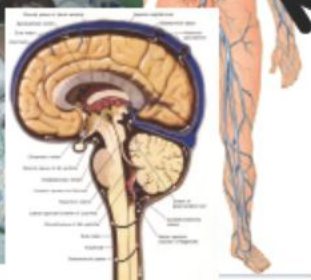
# Prochaine étape en 2015/2016 étude sur les otorrhées spontanées ACTIV/AFPA

*Les portes de l'avenir sont ouvertes à ceux qui savent les pousser*

Coluche

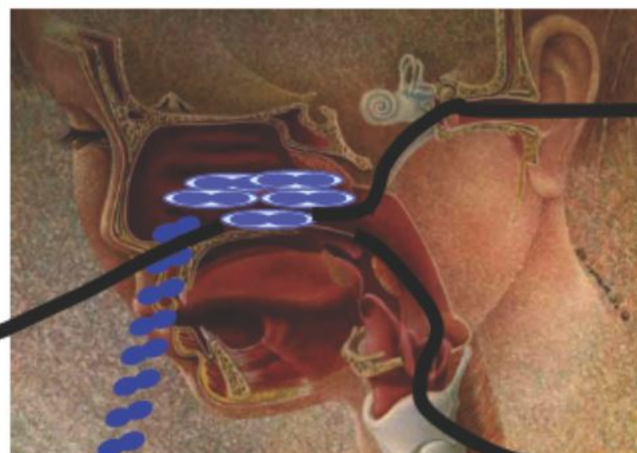


# Infections à Pneumocoque



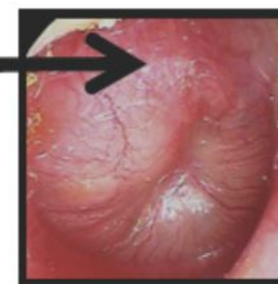
## Invasive infections

- sepsis
- meningitis
- Bacteremic pneumonia
- Osteomyelitis
- Septic arthritis
- Cellulitis
- Brain abscess
- Pericarditis, endocarditis

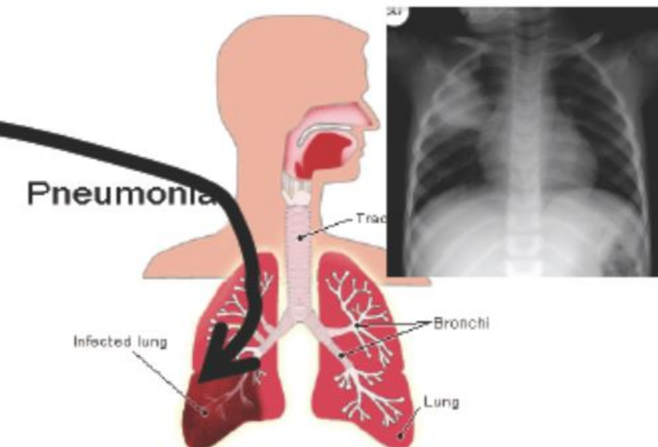


Carriage & spread to other individuals

Antibiotic resistance



Otitis media and its complications



Pneumonia

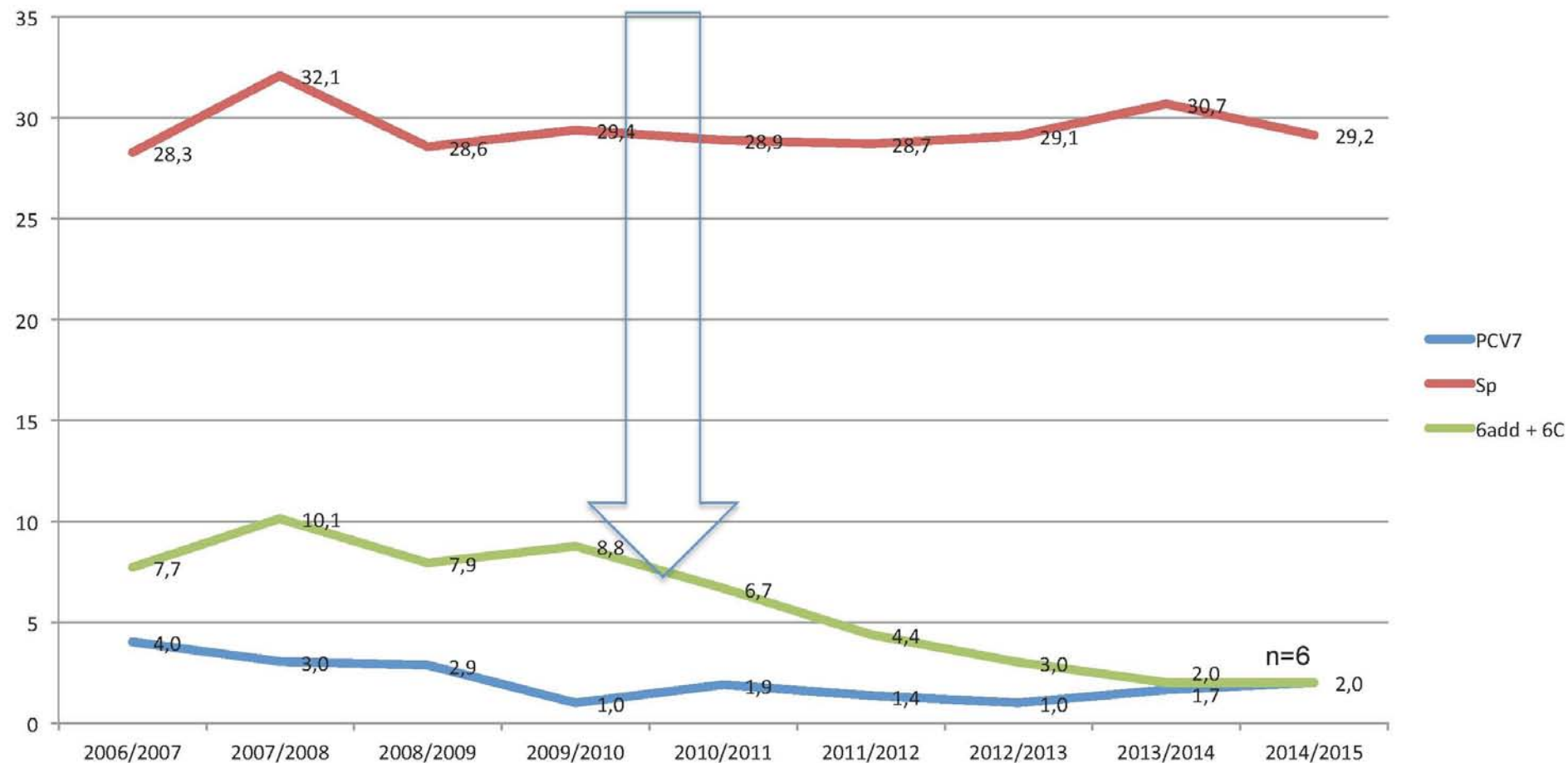
## Mucosal infections

- otitis media
- sinusitis
- conjunctivitis
- pneumonia

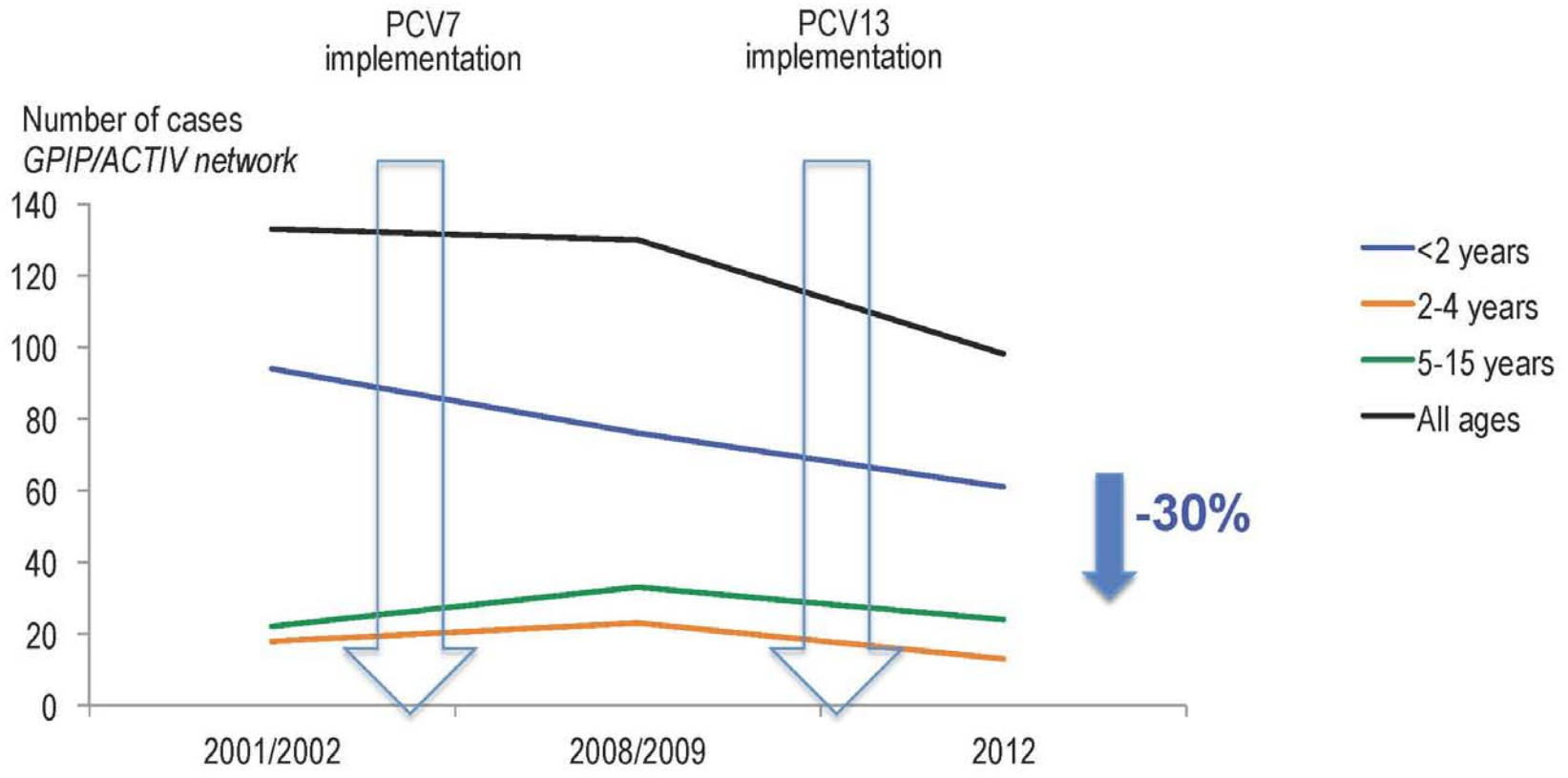
# Portage du pneumocoque des enfants sains (6 à 24 mois)



PCV13  
implementation



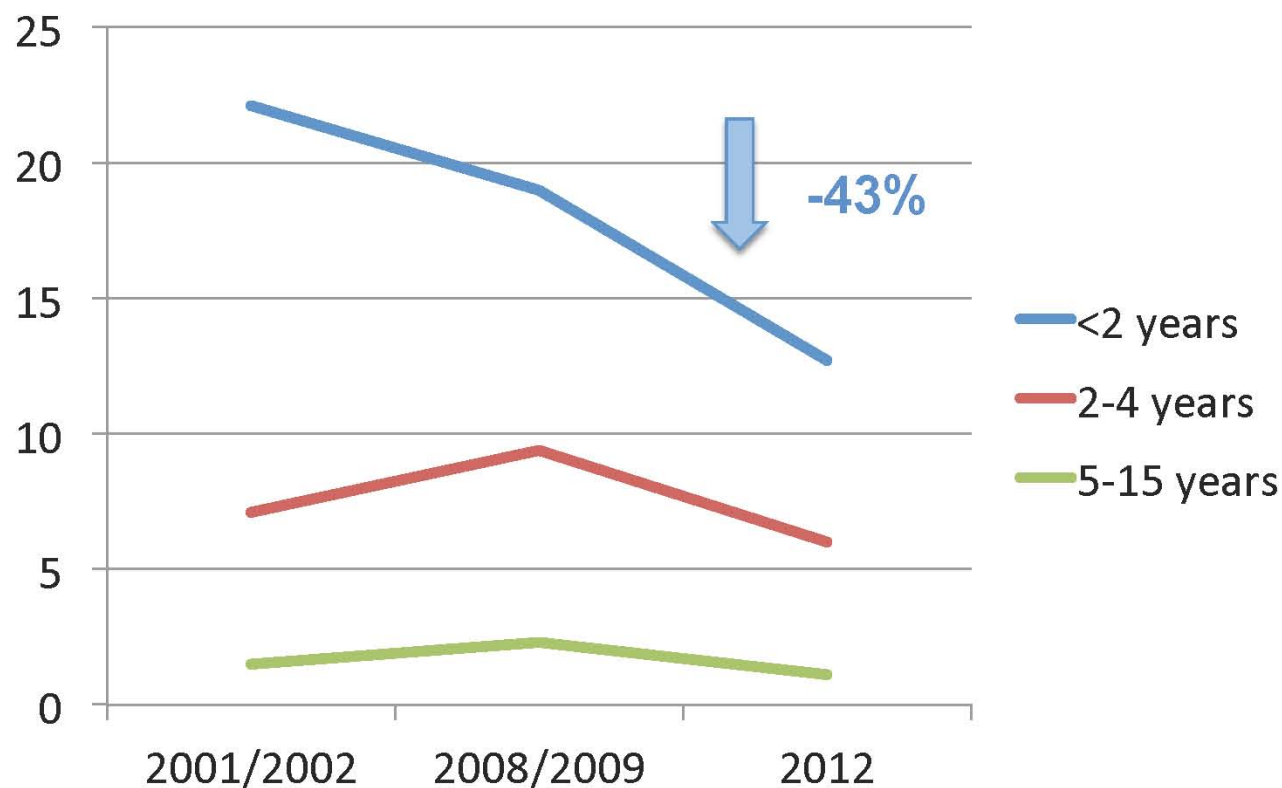
# Impact du Prevenar® sur les méningites à pneumocoque



### Trends of Pneumococcal Meningitis in Children After Introduction of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in France

Corinne Levy, MD,\*†‡ Emmanuelle Varon, MD,§ Capucine Picard, MD,¶||\*\*†† Stéphane Béchet, MSc,†  
Alain Martinot, MD,\*‡‡ Stéphane Bonacorsi, MD,§§¶¶ and Robert Cohen, MD\*†‡|||

# Impact du PCV13 sur l'incidence des IIP



Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001–2012

A. Lepoutre<sup>a,\*</sup>, E. Varon<sup>b</sup>, S. Georges<sup>a</sup>, F. Dorléans<sup>a</sup>, C. Janoir<sup>b,c</sup>, L. Gutmann<sup>b</sup>,  
D. Lévy-Bruhl<sup>a</sup>, the Microbiologists of the Epibac<sup>1</sup> and the ORP Networks<sup>2</sup>,

# Les sérotypes du pneumocoque... tous les mêmes?



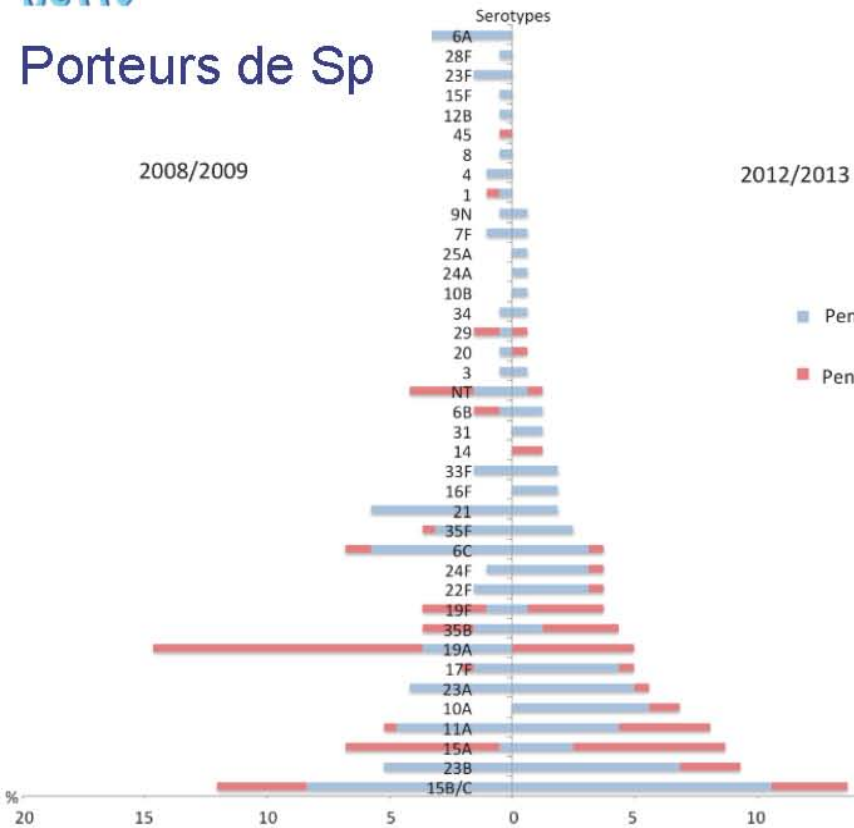
**« Disease potential »**

**Discordance entre les sérotypes portés et le risque qu'ils donnent une pathologie... et pas n'importe laquelle...**

# Porteurs de Sp

2008/2009

2012/2013



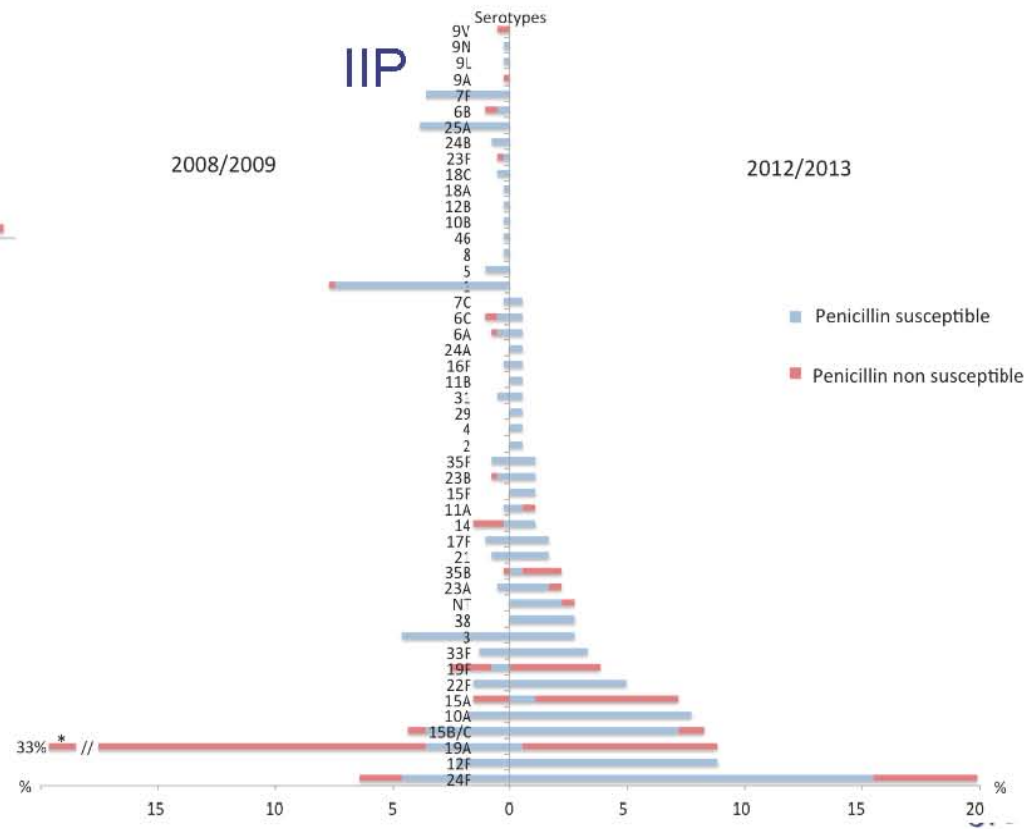
# « Disease potential »

- Avant l'introduction du PCV, parmi plus de 94 sérotypes seulement 11 étaient responsables de 90% des IIP
- Ces sérotypes étaient distribués différemment dans le portage et dans les IIP
- Ils étaient également les plus résistants

# IIP

2008/2009

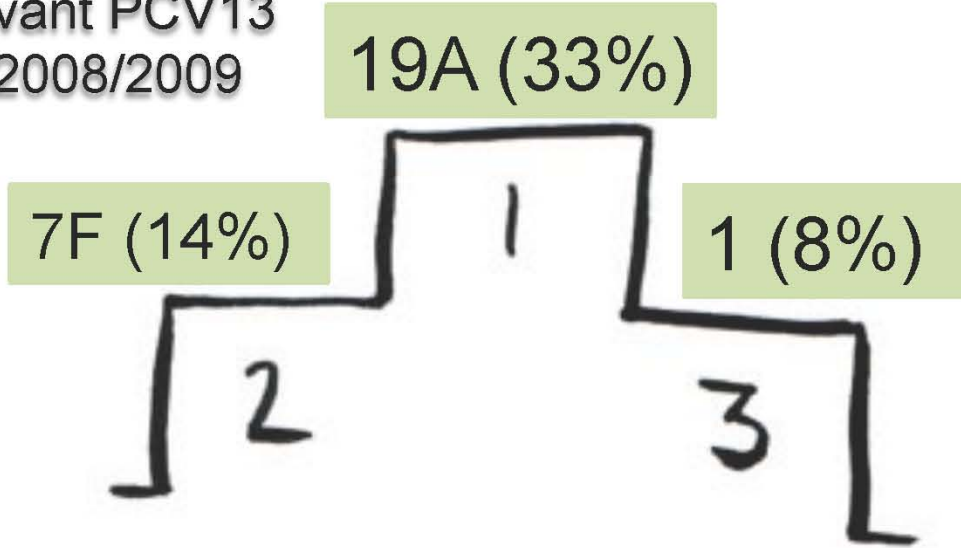
2012/2013



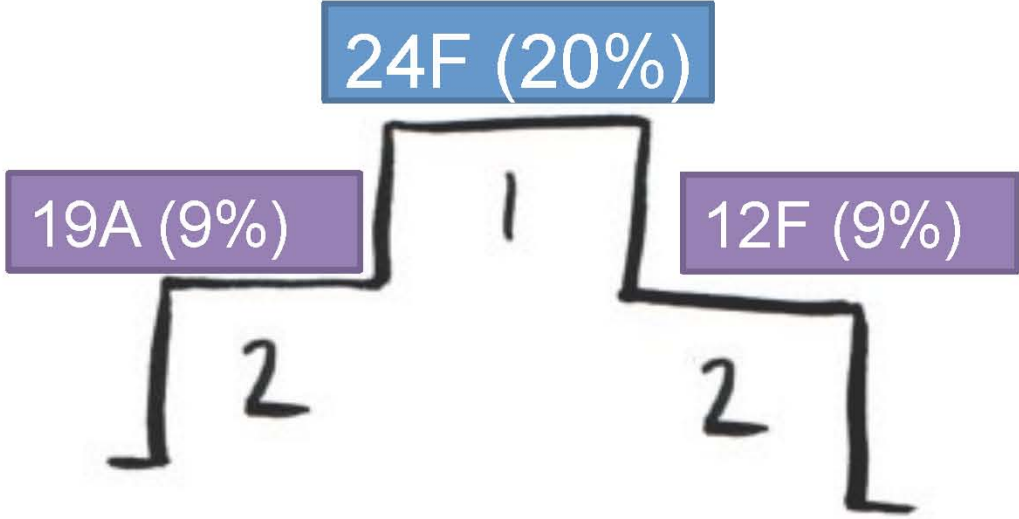
Comparaison des sérotypes isolés du portage de ceux isolés des IIP

# Tiercé gagnant Sérotypes des IIP avant et après PCV13

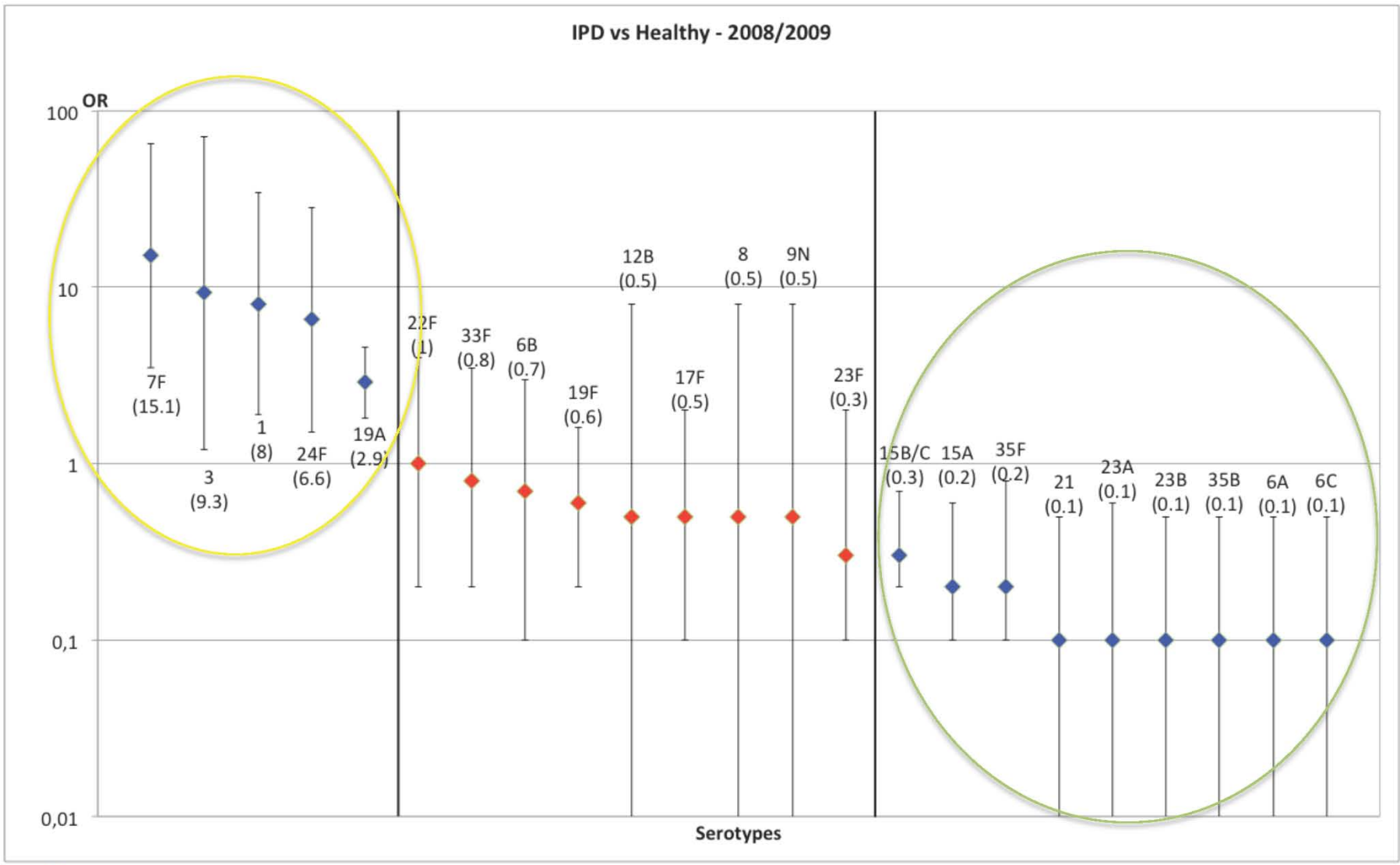
Avant PCV13  
2008/2009



Après PCV13  
2012/2013

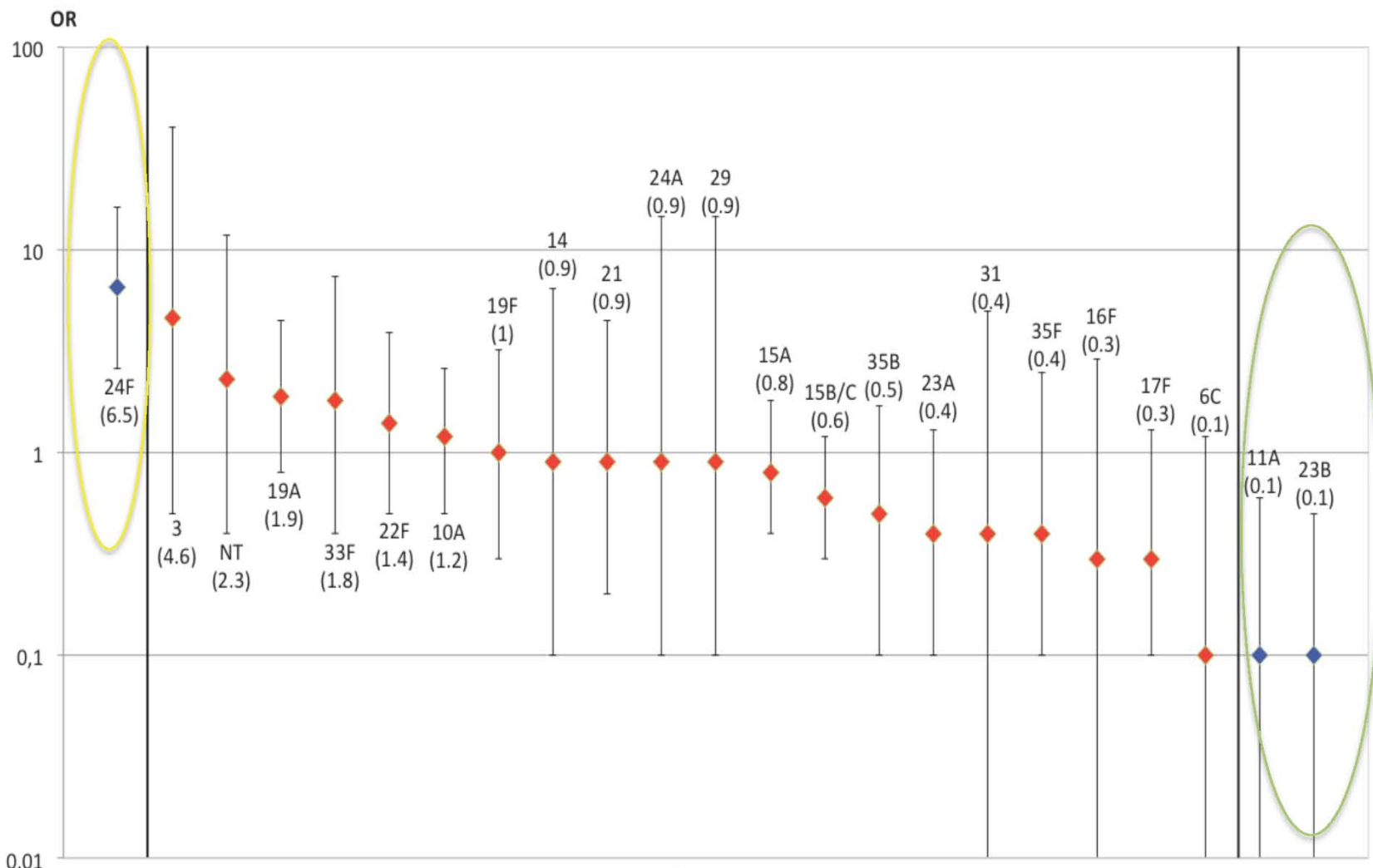


# Comparaison des sérotypes isolés du portage de ceux isolés des IIP avant PCV13



# Comparaison des sérotypes isolés du portage de ceux isolés des IIP après PCV13

IPD vs Healthy - 2012/2013



12F: OR= 15

Serotypes

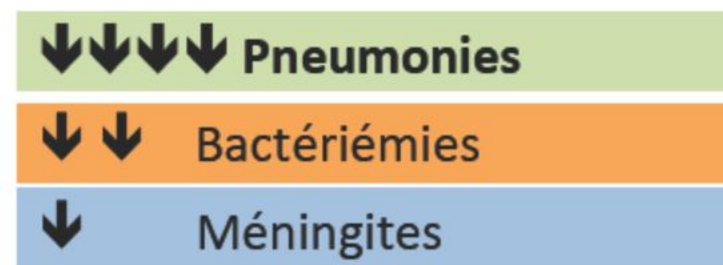
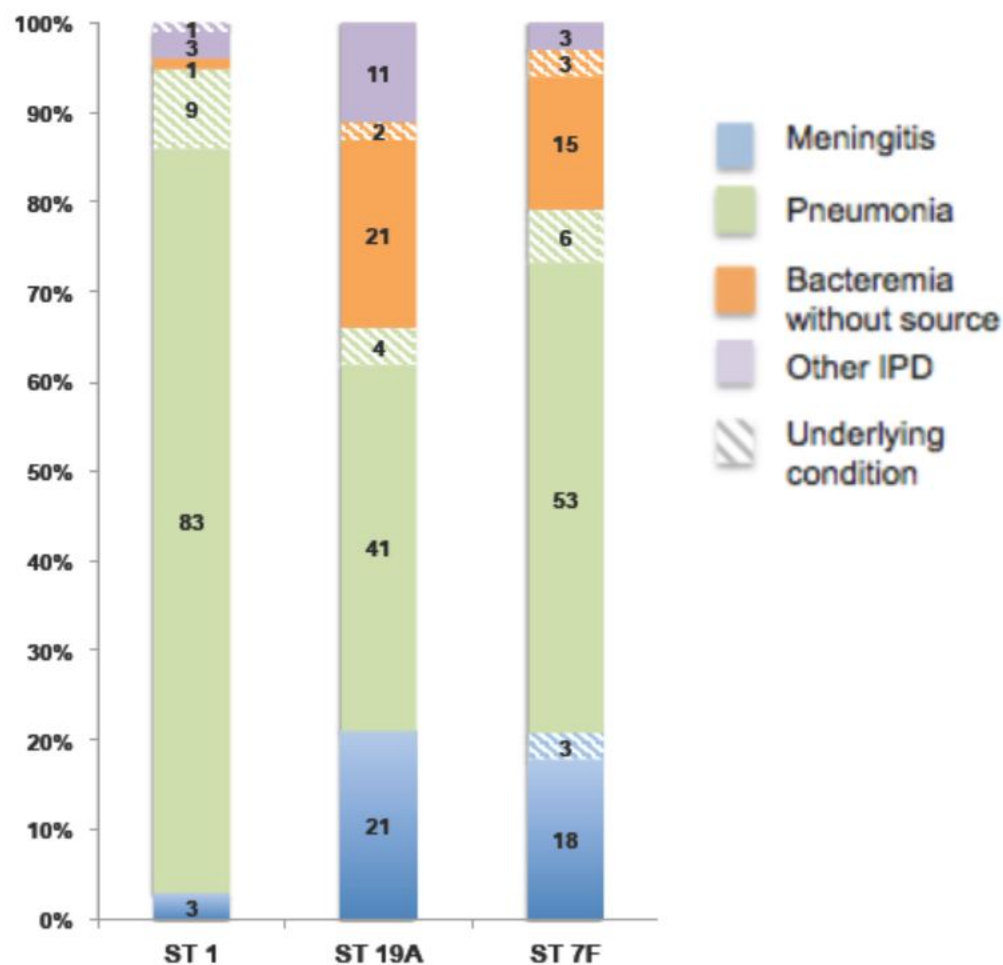
# Correspondence

Corinne Levy,<sup>1,2,3,4</sup> Emmanuelle Varon,<sup>5</sup>  
Stéphane Bêchet,<sup>3,4</sup> and Robert Cohen<sup>1,2,3,4,6</sup>

## Effect of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in Children

First, Olarte et al [1] did not find a significant reduction in PM in children <2 years old. By contrast, we have observed different results in France. Using our

mentation, whereas the number of PM cases remained stable; obviously, the proportion of PM would increase relatively. We aim to explain their results by varying



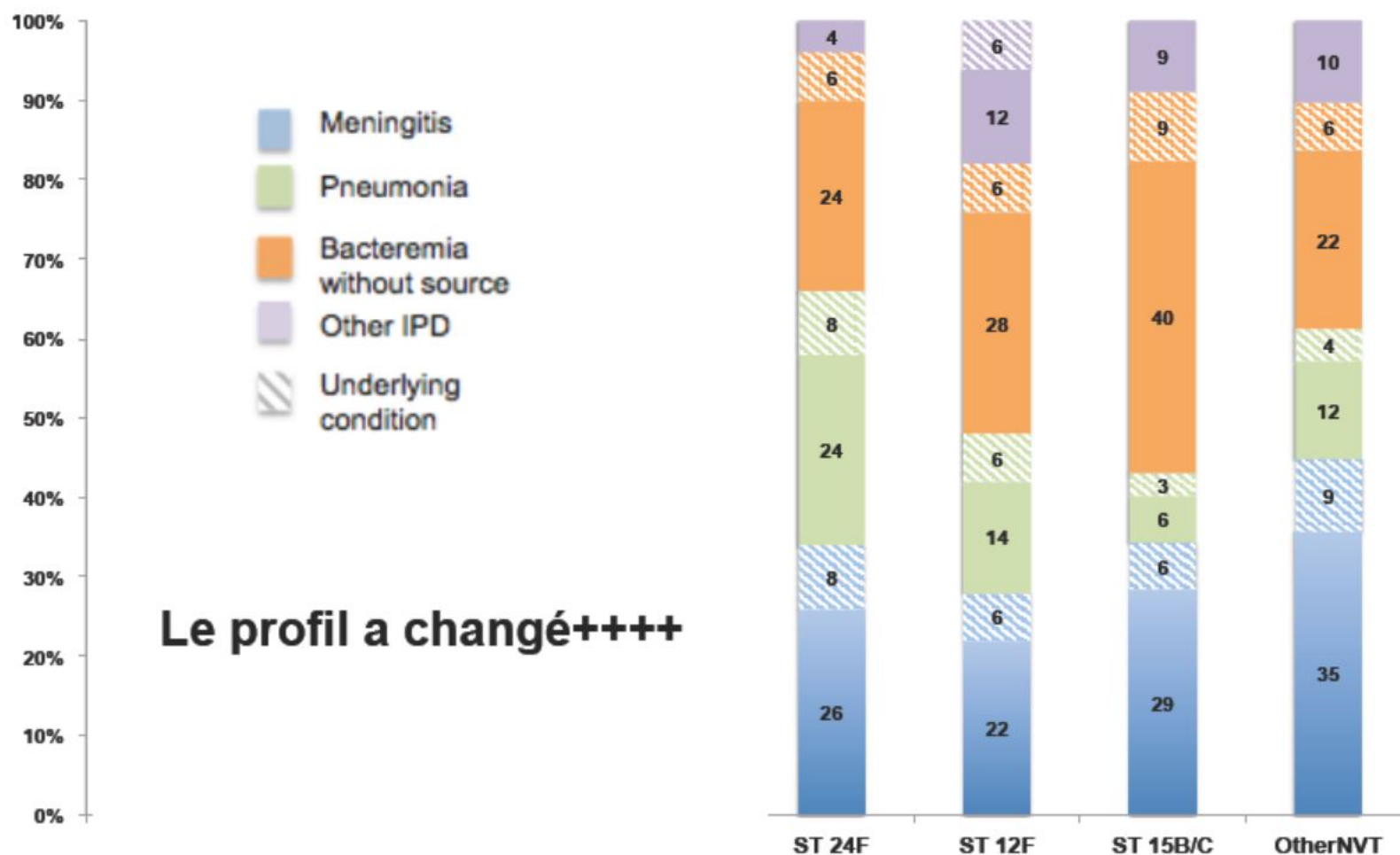
# Correspondence

Corinne Levy,<sup>1,2,3,4</sup> Emmanuelle Varon,<sup>5</sup>  
Stéphane Béchét,<sup>3,4</sup> and Robert Cohen<sup>1,2,3,4,6</sup>

## Effect of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in Children

First, Olarte et al [1] did not find a significant reduction in PM in children <2 years old. By contrast, we have observed different results in France. Using our

mentation, whereas the number of PM cases remained stable; obviously, the proportion of PM would increase relatively. We aim to explain their results by varying



Le profil a changé++++

Selon vous quelle est l'infection bactérienne documentée la plus fréquente chez le nourrisson de moins de 3 mois?

 *E coli*

 Strepto B

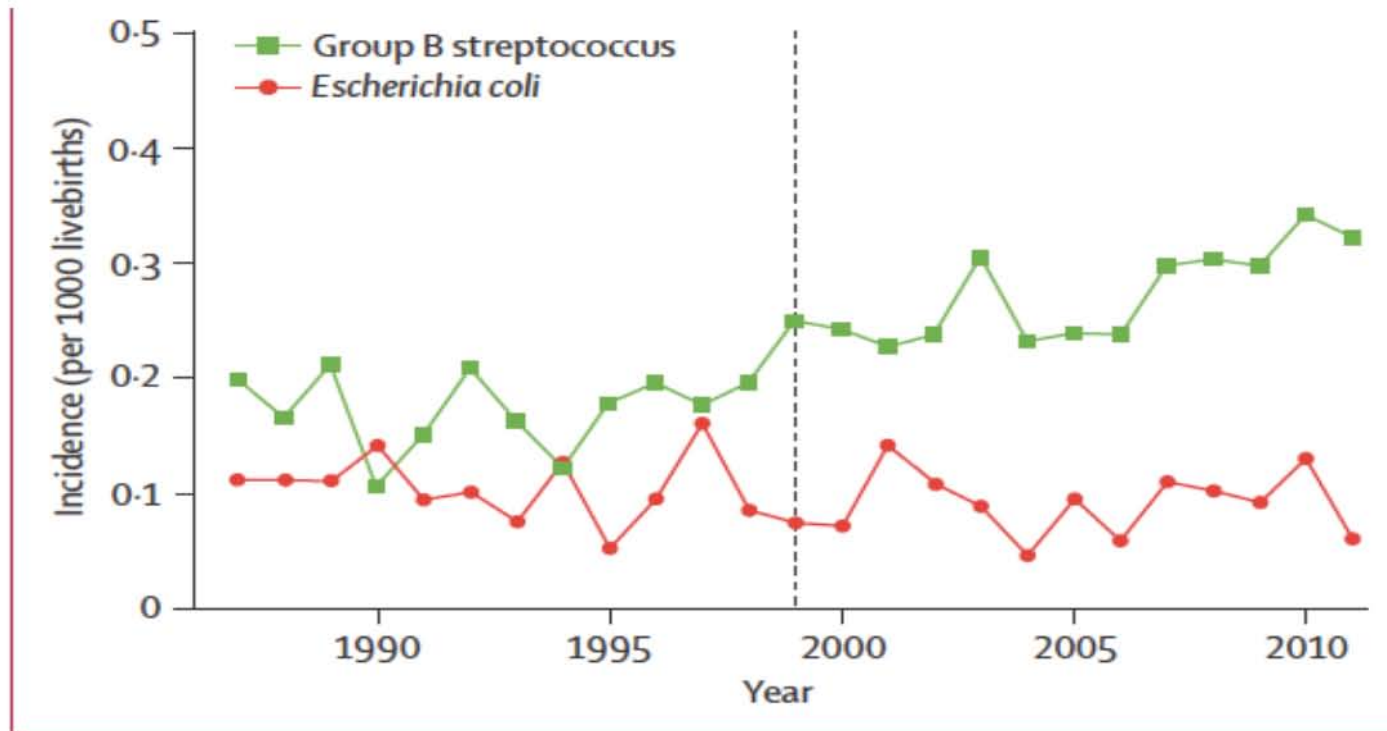
 *S aureus*

 pneumocoque

Il parlait de millions... c'est après  
que j'ai découvert qu'il était  
bactériologiste!

# Incidence of invasive group B streptococcal disease and pathogen genotype distribution in newborn babies in the Netherlands over 25 years: a nationwide surveillance study

Vincent Bekker, Merijn W Bijlsma, Diederik van de Beek, Taco W Kuijpers\*, Arie van der Ende\*



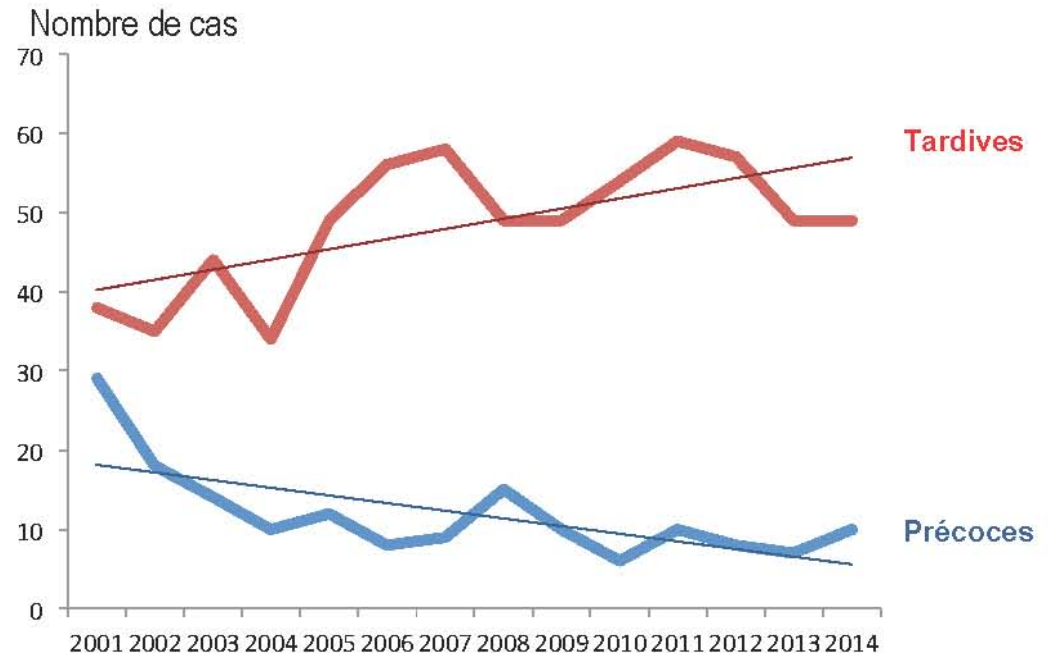
**Figure 1:** Incidence of group B streptococcus and *Escherichia coli* invasive disease in the Netherlands among patients aged 3 months or younger. Vertical dashed line represents the introduction of prevention guidelines in Netherlands in 1999.

*Lancet Infect Dis* 2014;  
14: 1083-89

# Augmentation des méningites à Strepto B

Données de l'Observatoire National des méningites bactériennes de l'enfant

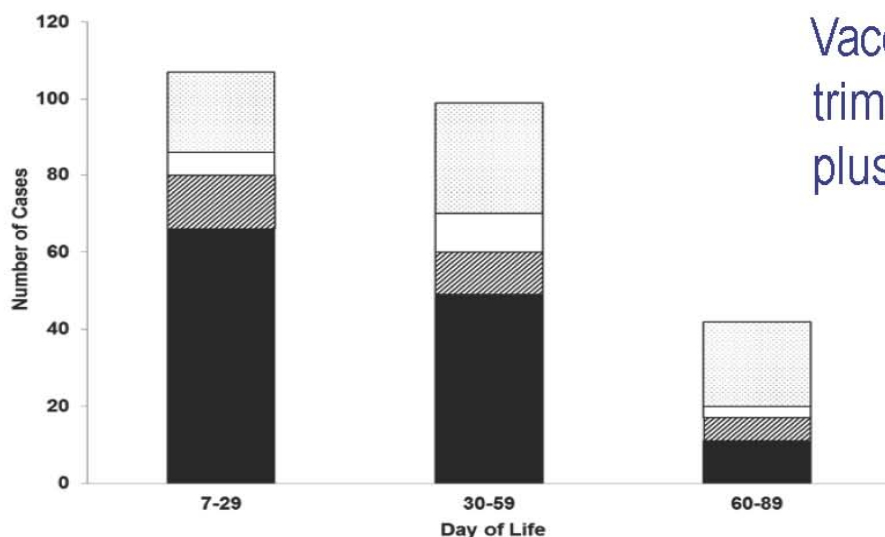
- Tardive=après les 7 premiers jours de vie et jusqu'à l'âge de 4 mois
- Cette augmentation est liée en partie à l'émergence de nvx clones (ST 17)
- L'ATB per partum a entraîné une diminution des infections à Strepto B **précoces** (même si des cas surviennent encore...)
- Cette ATB n'a aucune influence sur les infections tardives



- Qq chiffres...
  - ✓ les méningites représentent 60% des infections tardives Strepto B
  - ✓ Taux de mortalité 18% et nb séquelles
  - ✓ Entre 2001 et 2013: 5567 méningites dont 14% à Strepto B

# Une solution... Vacciner la femme enceinte contre le Strepto B...

- Depuis plus de 15 ans, des vaccins conjugués contre les différents Strepto B ont été étudiés
- Ils induisent la production d'ac potentiellement protecteurs chez la mère et le nv né pendant plusieurs mois



Vaccin contre Strepto B administré au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse pourrait protéger contre plus de 2/3 des infections tardives aux US

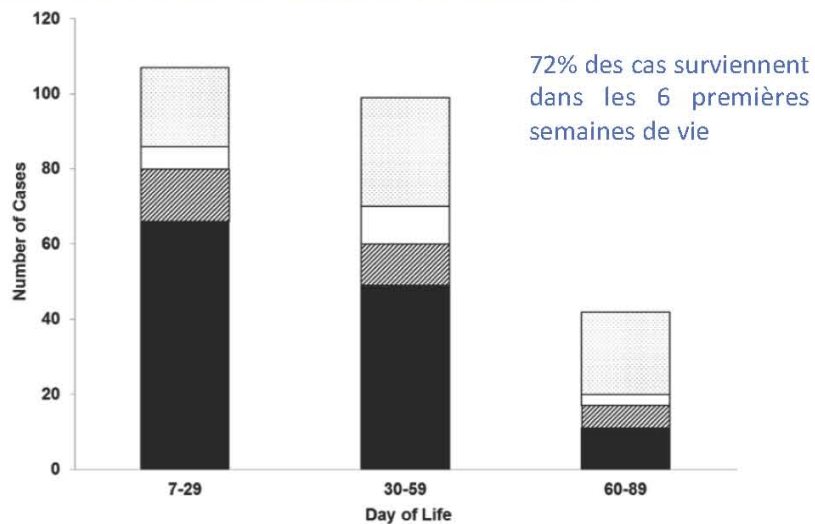
72% des cas surviennent dans les 6 premières semaines de vie

**FIGURE 1.** The distribution of 248 infants with late-onset GBS disease is displayed by gestation at birth and age at onset. Infants born at term ( $\geq 37$  weeks gestation) are indicated by the black portion of the bars, at 35–36 weeks by the striped, at 33–34 weeks by the white and those at  $\leq 33$  weeks gestation by the stippled portion of the bars.

# Une solution... Vacciner la femme enceinte contre le Strepto B...

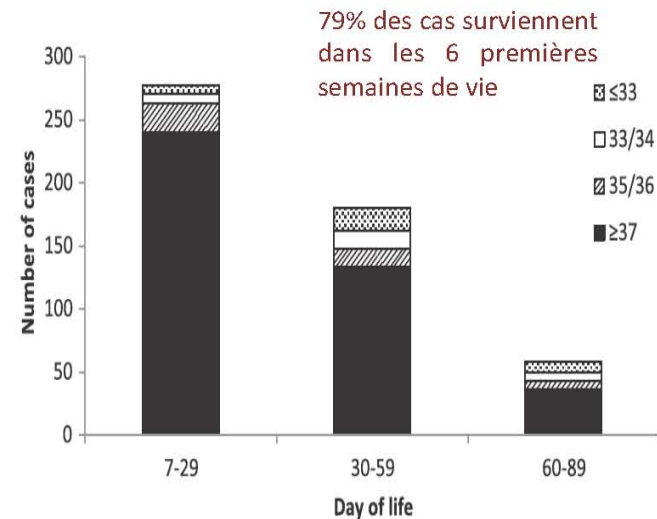
- Depuis plus de 15 ans, des vaccins conjugués contre les différents GBS ont été étudiés
- Ils induisent la production d'ac potentiellement protecteurs chez la mère et le nv né pendant plusieurs mois

Vaccin contre Strepto B administré au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse pourrait protéger contre plus de 2/3 des infections tardives aux US



**FIGURE 1.** The distribution of 248 infants with late-onset GBS disease is displayed by gestation at birth and age at onset. Infants born at term ( $\geq 37$  weeks gestation) are indicated by the black portion of the bars, at 35–36 weeks by the striped, at 33–34 weeks by the white and those at  $\leq 33$  weeks gestation by the stippled portion of the bars.

Vaccin contre Strepto B administré au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse pourrait protéger contre plus de 80% des méningites tardives à Strepto B en France



**FIGURE 1.** Distribution of 515 infants with late-onset GBS meningitis by gestation at birth and age at disease onset.

# Remerciements à tous les pédiatres qui travaillent avec nous!

