

- Laboratoire de Microbiologie
- Hôpital Européen Georges-Pompidou
- 20 rue Leblanc, 75 908 Paris Cedex 15
- Tel : 01 56 09 39 67
- Fax : 01 56 09 24 46
- <http://cnr-pneumo.com>



CNRP

# Rapport d'activité 2015

Epidémiologie 2014

Emmanuelle VARON

Claire JANOIR

Laurent GUTMANN





# Remerciements

*Nous remercions vivement chacun de ceux qui ont permis la réalisation de ce travail :*

*Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque, et particulièrement les coordinateurs régionaux :*

Régine BARADUC, Nathalie BRIEU, Michel BRUN, Anne CARRICAJÓ, Julie CREMNITER, Jean-Winoc DECOUSSER, Alain GRAVET, Tahar HADOU, Farida HAMDAD, Marie KEMPF, Philippe LANOTTE, Sylvain MERMOND, Isabelle PATRY, André PECHINOT, Isabelle PELLOUX, Marie-Cécile PLOY, Josette RAYMOND, Raymond RUIMY, Christine SEGONDS, Bruno SOULLIÉ, Didier TANDÉ, Michel VERGNAUD, Véronique VERNET-GARNIER et Frédéric WALLET.

*Les correspondants qui nous ont adressé des souches responsables de méningite :*

B. ALVES-PEREIRA, M. BENHADJ, B. BERGUES, Dr. CAUMONT, E. FARFOUR, JL. GAILLARD, S. HERBRETEAU, S. LEDRU, B. PANGON, V. PERENNOU, L. ROUDIÈRE, P. VALAYER.

*L'Institut de Veille Sanitaire et particulièrement :*

Bruno COIGNARD, Scarlett GEORGES, Agnès LEPOUTRE, Daniel LEVY-BRUHL, et Sylvie MAUGAT.

*ACTIV et particulièrement :*

Stéphane BÉCHET, Martine BINGEN, Michel BOUCHERAT, Robert COHEN, Corinne LEVY, Manuela PEREIRA, Claire PRIEUR et Isabelle RAMAY.

*A l'Hôpital Européen Georges Pompidou :*

Stéphanie CHAMBAUD, Edith DORIAN, Diane MELI et Laurence QUINT.

*L'équipe du CNRP :*

Cécile CULEUX, Assiya EL MNIAI, Claudia G-JERMIDI, Nadya HAMOUDA, et Aurélie ROSE.



# Sommaire

Charte .....	6
Etat de l'art et enjeux de santé publique .....	7
L'essentiel de l'épidémiologie de l'année 2014.....	9
Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques.....	9
Résumé de la surveillance de la distribution des sérotypes.....	11
Expertise biologique .....	16
Confirmation de l'identification .....	16
Sérotypage .....	16
Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage.....	16
Participation à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage.....	16
Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux.....	17
Formation .....	17
Conseil.....	20
Contribution à la surveillance épidémiologique .....	21
Composition du réseau de surveillance.....	21
Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2014 .....	24
Surveillance de la distribution des sérotypes.....	26
Fréquence du sérotype 6C.....	29
Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture sérotypique .....	30
Évaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant .....	31

<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques</i> .....	32
Résistance globale aux antibiotiques .....	32
Résistance aux bêta-lactamines .....	33
Résistance aux macrolides et apparentés .....	38
Autres marqueurs de résistance .....	38
Résistances associées et multi-résistance .....	40
Résistance aux fluoroquinolones .....	41
<i>Résistance aux antibiotiques et sérotypes</i> .....	42
Typage moléculaire (MLST) des sérotypes de remplacement d'intérêt .....	44
<i>Surveillance des infections à <i>S. pneumoniae</i></i> .....	45
Méningites à <i>S. pneumoniae</i> .....	45
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i> .....	56
Pleuro-pneumopathies .....	65
<i>Participation à des réseaux de surveillance</i> .....	68
Réseaux nationaux .....	68
Réseaux internationaux .....	68
 <b>Alerte</b> .....	 <b>69</b>
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques</i> .....	69

Publications nationales.....	70
Publications internationales.....	71
Communications nationales .....	73
Communications internationales .....	74
Conférences sur invitation .....	76
Annexe A.....	78
<i>Organigramme du CNRP en 2014</i> .....	78
Annexe B .....	79
<i>Locaux, équipements et logistique</i> .....	79
<i>Capacités techniques du laboratoire</i> .....	79
<i>Infrastructure informatique</i> .....	80
<i>Sécurisation du système d'information</i> .....	80
<i>Surveillance et maintenance du système d'information</i> .....	80
Annexe C.....	82
<i>Protocoles d'étude du CNRP</i> .....	82
<i>Sérotypage</i> .....	82
<i>Étude de la sensibilité aux antibiotiques</i> .....	82
Annexe D.....	83
<i>Protocole de détection des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones chez S. pneumoniae par la méthode de l'antibiogramme</i> .....	83
<i>Antibiogramme par diffusion en gélose</i> .....	83

Antibiotiques à tester.....	83
Souches de référence (fournies par le CNRP).....	83
Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II). ....	84
 Annexe E .....	 85
<i>Fiche de recueil 2015 du CNRP</i> .....	85
 Annexe F.....	 86
<i>Données transmises en 2014 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque</i> .....	86
 Table des illustrations.....	 87
<i>Figures</i> .....	87
<i>Tableaux</i> .....	90

# Charte

*Le Centre National de Référence a pour mission d'assurer l'expertise biologique, et de contribuer à la surveillance des infections à pneumocoques et de leur résistance aux antibiotiques. L'ensemble de ces activités doit permettre d'assurer un conseil technique d'expert et, en cas de phénomènes épidémiologiques inhabituels, d'alerter la Direction Générale de la Santé et l'Institut National de Veille Sanitaire (J. O., Arrêté du 29 novembre 2004, modifié par l'Arrêté du 26 décembre 2011).*

*Les souches de pneumocoque qui sont confiées au CNRP sont la propriété du "microbiologiste correspondant". Dans le cas où une expertise complémentaire d'intérêt scientifique ou épidémiologique serait envisagée, celle-ci ne pourra être réalisée qu'avec la totale souscription du "microbiologiste correspondant", le choix du laboratoire expert lui revenant de droit.*

*Le CNRP tient à disposition les souches de référence de sa collection, ainsi que des souches médicales de phénotype et/ou de génotype bien caractérisés.*

*Pour remplir sa mission, le CNRP organise le recueil régulier de données cliniques et bactériologiques pertinentes à partir d'un réseau de laboratoires stable et représentatif :*

- *de l'ensemble du territoire : surveillance des différentes régions*
- *des différentes structures sanitaires : Centres Hospitaliers Universitaires, Centres Hospitaliers Généraux, cliniques...*
- *de la diversité géographique et démographique : hôpitaux pédiatriques, services de longs séjours, maisons de retraite...*

*Le CNRP, qui est associé à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) participe, pour ce qui est des pneumocoques, à la méthodologie de la surveillance de la résistance, à la démarche qualité, et à l'analyse des résultats obtenus.*

*Le CNRP n'a pas pour objectif d'exploiter les données transmises par les correspondants du réseau à des fins de communication, ou de publication, mais de procéder à une synthèse des données générées par les correspondants pour informer les autorités sanitaires sur les caractéristiques épidémiologiques des infections pneumococciques.*

*Le CNRP participe à la formation des biologistes et des cliniciens, de Paris et de Province (publication de recommandations techniques, publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française, stages pratiques).*

*Un rapport annuel est adressé aux autorités sanitaires.*

*Un conseil scientifique est organisé ; il est constitué du responsable du CNRP, de six membres représentant les microbiologistes du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque, d'épidémiologistes de l'Institut National de Veille Sanitaire, de cliniciens ayant un intérêt pour les infections pneumococciques (infectiologues, pédiatres...).*

*Le rôle du conseil scientifique est de :*

- *conseiller le responsable du CNRP dans le choix et la mise en œuvre du programme d'activités*
- *veiller à l'harmonisation des activités du CNRP avec celles des autres structures nationales impliquées dans la surveillance des infections à pneumocoque.*

# Etat de l'art et enjeux de santé publique

*Streptococcus pneumoniae* est une bactérie commensale du rhinopharynx de l'homme hautement recombinante. C'est aussi un pathogène majeur responsable chaque année de 15 millions de cas d'infections invasives dans le monde. Il est une cause majeure de morbidité et mortalité malgré l'existence d'antibiotiques efficaces et de vaccins. *S. pneumoniae* est le principal agent étiologique des pneumonies aiguës communautaires, quelque soit l'âge, et des méningites et des otites moyennes aiguës chez les enfants de moins de deux ans. Il est particulièrement redoutable chez les sujets immuno-déprimés (splénectomisés, alcool-tabagiques, patients infectés par le VIH). La mortalité des infections à pneumocoque est élevée, de 15% à 30% dans les cas de pneumonies graves et de méningite. Il constitue, à travers le monde, un problème de santé publique.

La surveillance de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques a été inscrite dès 1998 dans le projet européen de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques, la résistance du pneumocoque à la pénicilline ayant été choisie par les experts comme l'un des cinq indicateurs de l'effet délétère de la consommation d'antibiotiques en Europe (Conférence "The Microbial Threat", Copenhague, septembre 1998). Ce projet s'intègre dans une politique d'ensemble de maîtrise de la consommation des antibiotiques.

En France, des objectifs prioritaires ont été prévus dans le contrat d'objectifs et de moyens 2002-2003 passé entre l'InVS et le Ministère chargé de la Santé : suivre les tendances de la sensibilité aux antibiotiques pour certaines infections bactériennes prioritaires ; détecter l'émergence de nouvelles résistances pouvant limiter la prise en charge thérapeutique des patients ; contribuer à l'évaluation des politiques de contrôle et de prévention ; et participer au système de surveillance européen de la résistance aux antibiotiques (EARS-net). Depuis 2004, la résistance aux antibiotiques fait partie de la loi 2004-86 relative à la politique de santé publique. En particulier, la proportion de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et de souches résistantes à la pénicilline, à l'érythromycine et aux fluoroquinolones, ainsi que l'incidence des infections graves (méningites, bactériémies) à ces pneumocoques résistants, ont été retenus comme indicateurs nécessaires au suivi de l'atteinte des objectifs de la loi relative à la politique de santé publique - Objectif 30 : « Maîtriser la progression de la résistance aux antibiotiques ».

Compte-tenu du développement des résistances aux antibiotiques, et de la menace d'impasse thérapeutique qu'elles représentent pour la santé publique, un « plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques » a été mis en place. A la suite des plans nationaux pour préserver l'efficacité des antibiotiques (2001-2005 et 2007-2010), qui visaient à maîtriser et rationaliser la prescription des antibiotiques, ce troisième plan vise à mobiliser l'ensemble des acteurs du cycle de la vie des antibiotiques autour d'une finalité : la juste utilisation des antibiotiques avec une réduction de 25 % de la consommation d'antibiotiques sur cinq ans. La mesure II.1 insiste sur la nécessité d'un suivi répété de la résistance aux antibiotiques couplé à un suivi répété de la consommation en antibiotiques dans la même population.

Malgré cela, force est de constater que la France, avec une DDJ de 29,0 en 2014, reste un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques, dans la communauté (30 % de plus que la moyenne européenne) et en milieu hospitalier.

Cependant, certains indicateurs de suivi sont satisfaisants, et parmi eux, la résistance du pneumocoque à la pénicilline, aux macrolides et aux fluoroquinolones. Cette situation est à mettre en perspective avec la mise en place d'une autre mesure de santé publique : l'introduction de la vaccination pneumococcique chez les enfants de moins de 2 ans.

La nécessité d'une surveillance renforcée des infections à pneumocoque s'est imposée du fait de la mise à disposition du vaccin conjugué heptavalent anti-pneumococcique en 2001 en France, puis sa recommandation élargie à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans en juin 2006, et enfin son remplacement par sa version à 13 valences en juin 2010. La couverture vaccinale du vaccin heptavalent a augmenté progressivement. En 2008, si 75% des enfants de 6 à 12 mois avaient reçu une primo vaccination complète, seuls 60% des enfants de 16 à 24 mois avaient reçu un rappel (Gaudelus *et al.* Médecine et Enfance, 2009). A ce jour, la couverture vaccinale du vaccin conjugué 13-valent est élevée. En 2014, 93,6% des enfants âgés de 9 mois ont reçu 2 doses de PCV13 et 89,3% des enfants de 24 mois ont reçu un schéma complet comportant deux doses et un rappel (Drees, Remontées des services de PMI – Certificats de santé du 24e mois. Traitement InVS).

Dans ce cadre, le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) a joué un rôle important. Une des forces du CNRP est dans son réseau : la surveillance de *S. pneumoniae* s'appuie sur le réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque, qui regroupe près de 350 laboratoires (84% publics) répartis dans chaque région de métropole desservant près de 400 établissements de santé (25% CHU) et couvre 67% des admissions en médecine en 2014. Un partenariat entre les ORP, le CNRP et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a été conclu par la signature d'une charte commune en décembre 2002. Cette charte, renouvelée tous les 2 ans, a donné naissance au « Réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* » (RSSP). A ce titre, la participation de l'InVS au RSSP s'intègre dans le cadre

plus global du réseau national de santé publique, visé dans l'article L1413-2 du code de la santé publique. Cette collaboration se traduit par un soutien institutionnel, financier et méthodologique de l'InVS aux partenaires adhérant à la présente charte, afin de valoriser leurs données de surveillance des infections à pneumocoque dans le cadre de la politique de santé publique nationale et européenne. Elle concerne l'activité de surveillance permettant de suivre les tendances, de détecter l'émergence de nouvelles résistances et de certains sérotypes, et d'évaluer les politiques de santé publique mises en œuvre. Elle s'appuie sur un comité scientifique de pilotage composé de membres représentant les ORP, le CNRP, la SPILF et l'InVS et d'experts invités le cas échéant où sont discutés les axes de surveillance et de recherche, les moyens et les méthodes.

Les données de surveillance de la résistance des pneumocoques aux antibiotiques ont mis en évidence, pour la 1<sup>ère</sup> fois depuis la mise en place d'une surveillance nationale (1984), une diminution significative de la proportion des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (PSDP) et de ceux résistants aux macrolides à partir de 2003 (Figure 1). Cette diminution progressive de la proportion de PSDP au sein de l'échantillon étudié (souches invasives les années paires, souches invasives et souches isolées d'otite moyenne aiguë les années impaires) s'est poursuivie jusqu'en 2013, et depuis elle semble se stabiliser : elle est de 21% en 2014, quatre ans après l'introduction du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans le calendrier vaccinal des enfants de moins de 5 ans.

De plus, depuis 2010, l'incidence des infections invasives (bactériémies, méningites) à pneumocoques a significativement diminué chez les enfants de moins de 2 ans, et dans le reste de la population non vaccinée contre le pneumocoque. Tous âges confondus l'incidence des infections invasives à pneumocoques a diminué entre 2008-2009 et 2014 de 11,2 à 6,6 cas / 100 000 (-41%,  $p < 10^{-3}$ ), cette diminution est observée pour les méningites à pneumocoques (de 1,0 à 0,6 cas / 100 000, -37%,  $p < 10^{-3}$ ) et pour les bactériémies à pneumocoques (de 10,2 à 6,0 cas / 100 000, -41%,  $p < 10^{-4}$ ) (Données Epibac 2014, <http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/>).

Les données du CNRP mettent en évidence des modifications majeures de distribution des sérotypes, tant chez l'enfant que chez l'adulte, avec la quasi-disparition des sérotypes vaccinaux et l'émergence d'une grande diversité de sérotypes non vaccinaux. Le croisement des données d'incidence de l'InVS avec celles de distribution de sérotypes a permis de mettre en évidence l'effet direct de chacun des vaccins conjugués chez l'enfant de moins de 2 ans, et leur effet indirect dans les autres groupes d'âges (non vaccinés). Il permet aussi d'évaluer l'importance et la nature du remplacement par les sérotypes non vaccinaux et de comprendre les fluctuations d'incidence des infections invasives liées à certains sérotypes non vaccinaux de remplacement, en particulier les sérotypes 19A, 7F, 3 et 12F. Enfin, l'étude du lien de clonalité par Multi-Locus Sequence Typing des principaux sérotypes non vaccinaux émergents met en évidence pour certains d'entre eux une population de structure clonale (sérotypes 7F, 22F, 35B par exemple), et pour d'autres une structure plus complexe (11A, 12F, 24F). Il est intéressant de noter que les souches 24F du clone ST230 résultent probablement d'échange capsulaire avec des souches de sérotype 14, 19F, ou 19A du même clone<sup>1</sup>.

Grâce au partenariat ORP-CNRP-InVS, nous avons mis en place une surveillance de *S. pneumoniae* dont la grande qualité est reconnue en France et à l'étranger. Les données du CNRP sont diffusées et largement utilisées par la communauté médicale et les autorités de santé, ainsi que pour la mise à jour d'ouvrages de référence en Infectiologie et en Microbiologie. Depuis 2001, le CNRP participe au réseau de surveillance européen EARSS/EARS-net et fournit les données concernant la résistance aux antibiotiques des souches invasives de *S. pneumoniae*. Depuis 2011, le CNRP participe aussi à la surveillance des infections invasives à pneumocoque sous l'égide de l'ECDC (IBD-labnet). Le CNRP a participé, en collaboration avec l'OMS (Department of immunization, vaccines and biologicals), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health (International Vaccine Access Center, Baltimore) et le Center for Disease Control and Prevention, à une étude multi-centrique d'impact du vaccin conjugué heptavalent.<sup>2</sup> Avec ACTIV et l'InVS, le CNRP fournit des données de surveillance active pour les infections invasives de l'enfant, et permet à la France d'être l'un des 13 pays d'Europe invités à participer au projet de mesure d'impact du vaccin 13-valent SpIDnet2 de l'ECDC/Epiconcept. Enfin, au niveau national, le CNRP et les ORP contribuent activement aux côtés de la SPILF à une surveillance exhaustive des infections invasives de l'adulte à travers l'étude COMBAT pour les méningites, et SIIPA pour les autres infections invasives.

<sup>1</sup> Janoir *et al.*, Open Forum Infect Dis, 2016

<sup>2</sup> Feikin *et al.*, PLoS Med, 2013

# L'essentiel de l'épidémiologie de l'année 2014

## Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques

En 2014, quatre ans après l'introduction du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans le calendrier vaccinal des enfants de moins de 5 ans, la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) dans l'échantillon étudié est de 21%. Ainsi, la diminution progressive de la proportion de PSDP au sein de l'échantillon étudié chaque année (souches invasives les années paires, souches invasives et souches isolées d'otite moyenne aiguë les années impaires) amorcée en 2003, semble se stabiliser (Figure 1). Cette tendance est observée à la fois dans les infections invasives des enfants et des adultes (Figure 2 et Figure 3, Tableau 1). La proportion des souches résistantes à l'amoxicilline, au céfotaxime et à l'érythromycine suit la même tendance dans l'échantillon étudié, aussi bien dans les infections invasives de l'enfant que dans celles de l'adulte (Figure 2 et Figure 3, Tableau 1), dans les bactériémies et les méningites. Parmi les autres marqueurs de résistance, on constate également une diminution globale de la résistance au cotrimoxazole. Cette situation intervient dans le contexte suivant :

- Après une diminution de la consommation hivernale d'antibiotiques de 26,5% entre 2000-2001 et 2006-2007 (Sabuncu *et al.*, Plos Medicine, 2009), la consommation des antibiotiques en ville a augmenté : avec 29,0 DDJ/1000 hab./J en 2014, la France se situe parmi les pays les plus consommateurs en Europe, juste derrière la Grèce. Elle consomme 30 % de plus que la moyenne européenne. (Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2014, ANSM 2015<sup>3</sup>).
- Une couverture vaccinale du vaccin anti-pneumococcique conjugué élevée. En 2014, 93,6% des enfants âgés de 9 mois ont reçu 2 doses de PCV13 et 89,3% des enfants de 24 mois ont reçu un schéma complet comportant deux doses et un rappel (Drees, Remontées des services de PMI – Certificats de santé du 24e mois. Traitement InVS<sup>4</sup>).

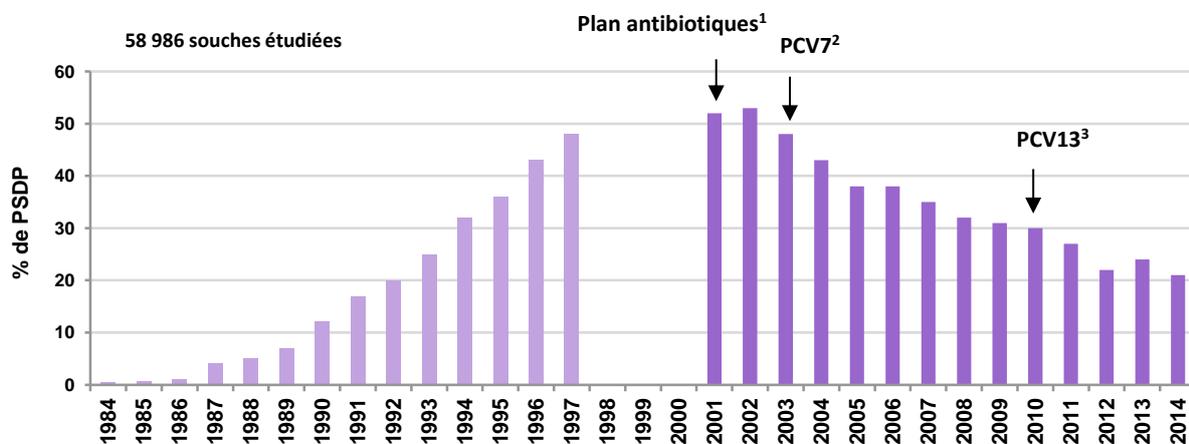


Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2014 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). <sup>1</sup>Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 [http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm); <sup>2</sup>Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; <sup>3</sup>Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

<sup>3</sup> Intitut de veille sanitaire (InVS) et Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable. Bilan des données de surveillance, 17 novembre 2015 <http://www.invs.sante.fr>

<sup>4</sup> <http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale>

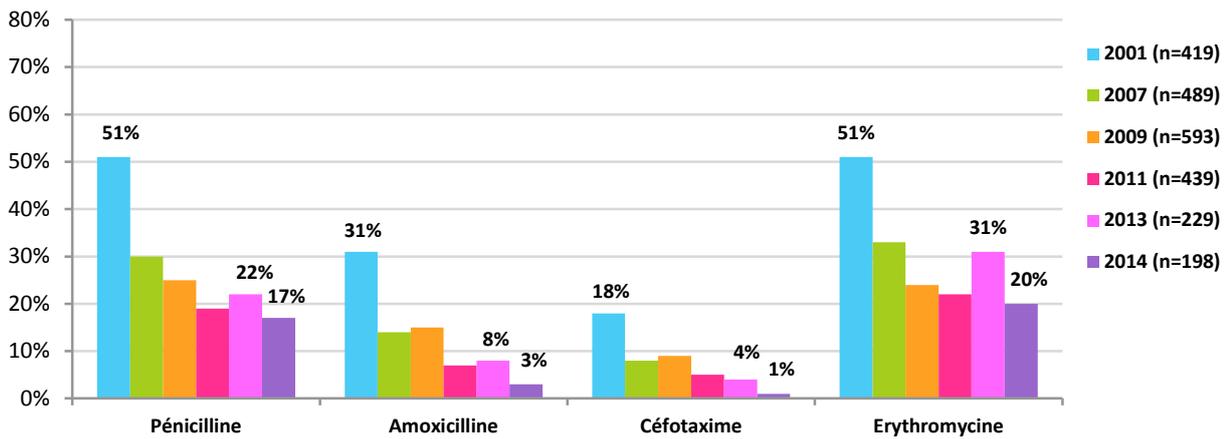


Figure 2 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les *infections invasives* (méningites et bactériémies) de l'enfant de 2001 à 2014.

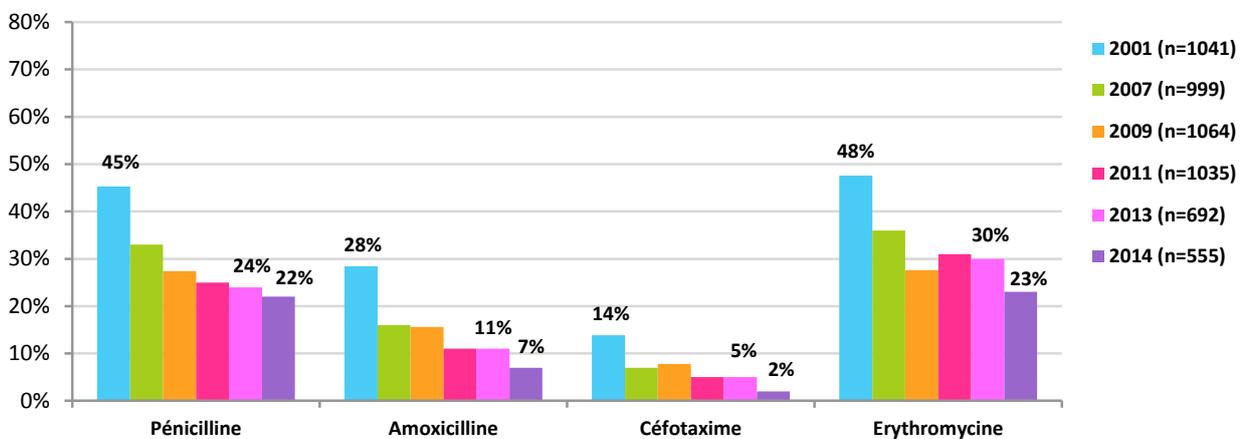


Figure 3 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les *infections invasives* (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2014.

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la *résistance aux antibiotiques* des *souches invasives* de *S. pneumoniae* en 2014

% I+R	Bactériémies (n=482)		Méningites (n=271)	
	Enfant (≤15 ans) (n=129)	Adulte (n=353)	Enfant (≤15 ans) (n=69)	Adulte (n=202)
Pénicilline	13%	23%	25%	20%
Amoxicilline	3%	8%	3%	5%
Céfotaxime	0%	2%	1%	1%
Vancomycine	0%	0%	0%	0%
Érythromycine	16%	25%	29%	21%
Rifampicine	1%	0%	0%	0%
Cotrimoxazole	14%	10%	10%	10%
Fluoroquinolones*	1%	1%	0%	1%

Selon le CA-SFM 2014

\*Souches de bas niveau de résistance (ParC/E mutée ou efflux) et de haut niveau de résistance (ParC/E+GyrA mutées).

## Résumé de la surveillance de la distribution des sérotypes

Depuis la période pré-vaccinale 2001-2002, l'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* a régulièrement diminué chez les enfants de moins de 2 ans, passant de 30,3 à 11,4 cas/100 000 en 2014 (-62%,  $p < 10^{-4}$ ). C'est aussi le cas dans les autres groupes d'âge où, après une tendance à la hausse jusqu'en 2008-2009 (dernières années de l'utilisation exclusive du PCV7), les infections invasives à pneumocoque ont significativement diminué entre 2008-2009 et 2014 ( $p < 10^{-4}$ )<sup>5</sup>.

L'incidence des infections invasives à pneumocoque par groupe de sérotypes a été estimée en appliquant les proportions de chaque groupe de sérotypes aux chiffres d'incidence calculés à partir des données du réseau EPIBAC de l'InVS<sup>5</sup>. Entre 2001-2002 et 2014, la diminution d'incidence des infections invasives s'explique par une diminution significative des infections à sérotype vaccinal (PCV7 et sérotypes additionnels du PCV13). Sur la même période, après une phase d'augmentation jusqu'en 2012, le nombre des infections à sérotypes non vaccinaux (Non PCV13) n'a pas progressé entre 2013 et 2014, avec pour résultat net une diminution des infections invasives à pneumocoque dans tous les groupes d'âge (Figure 4).

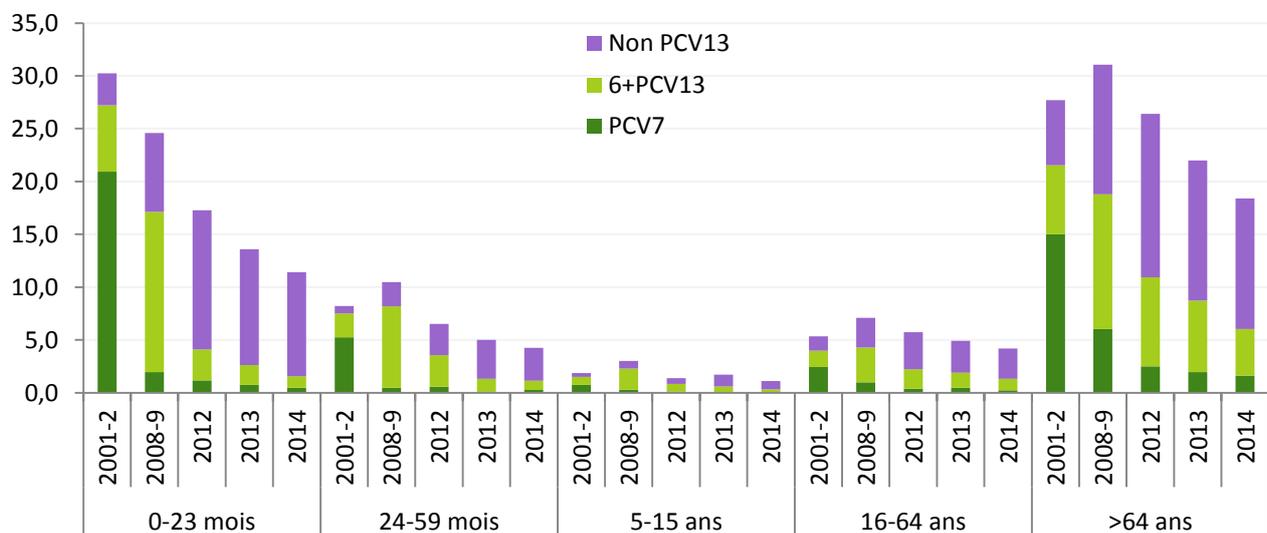


Figure 4 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), 6+PCV13 (1, 3, 5, 6A, 7F et 19A,) ou non vaccinal (non PCV13) selon le groupe d'âges.

- Chez l'enfant de moins de 2 ans (Figure 5, Figure 35, Figure 53) :
  - La disparition des infections invasives liées aux sérotypes du PCV7 à l'exception du sérotype 19F
  - La quasi-disparition des infections invasives liées aux sérotypes du PCV13 à l'exception des infections à sérotype 3, avec une tendance à la baisse
  - Les sérotypes des infections invasives sont désormais des sérotypes non vaccinaux très divers avec en particulier les sérotypes 10A, 24F et 15A/B/C, alors que les infections à sérotype 12F, qui avaient atteint jusqu'à 3 cas / 100 000 en 2011, sont en nette baisse avec 0,5 cas / 100 000 en 2014.

<sup>5</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>

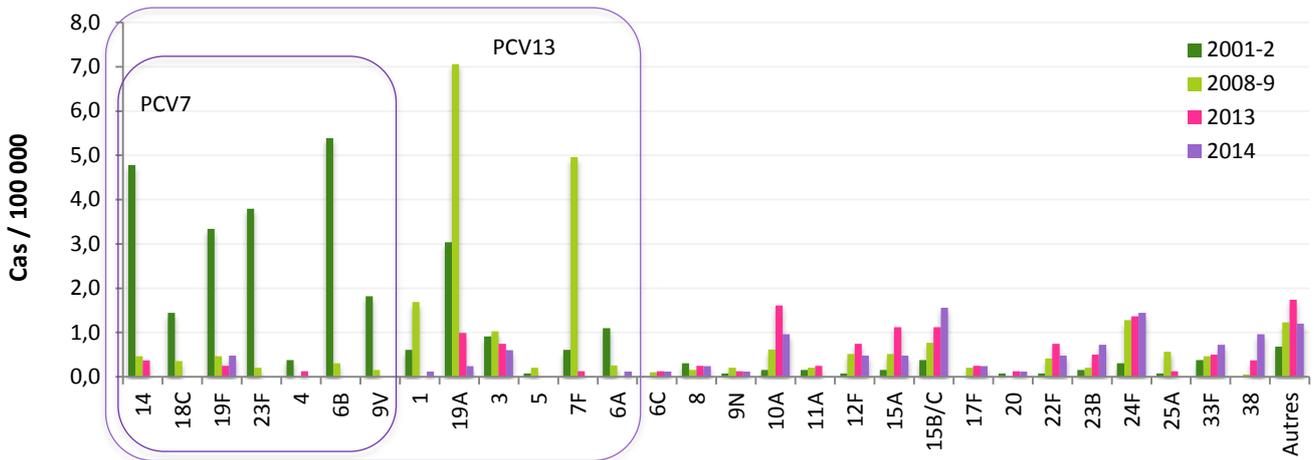


Figure 5 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2014.

■ Chez l'enfant de 2 à 15 ans (Figure 6, Figure 7, Figure 36, Figure 37, Figure 54, Figure 55) :

- La diminution d'incidence des infections invasives est liée à une importante diminution des infections liées aux sérotypes du PCV13, en particulier les sérotypes 1, 19A et 7F
- Les sérotypes non vaccinaux 15B/C et 24F ont progressé en 2014

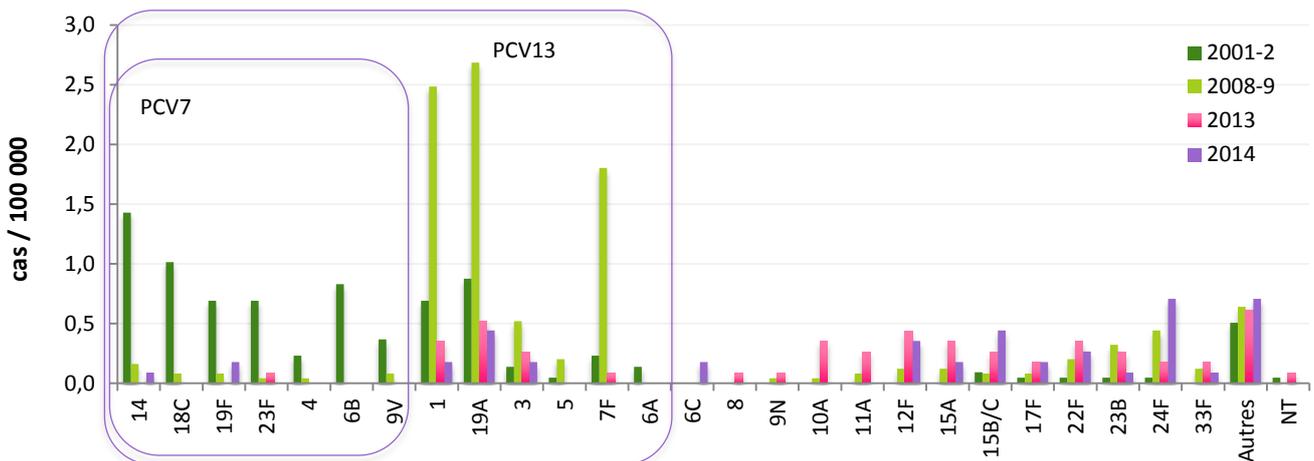


Figure 6 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 24-59 mois entre 2001-2002 et 2014.

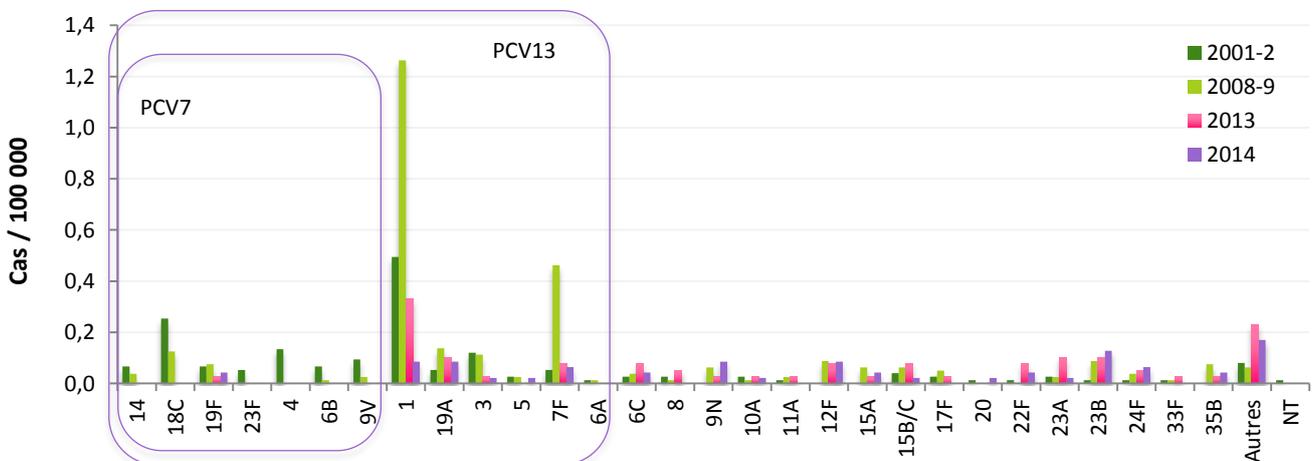


Figure 7 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 5 à 15 ans entre 2001-2002 et 2014.

■ Chez l'adulte (Figure 8, Figure 9, Figure 38, Figure 39, Figure 57, Figure 58) pour lequel la vaccination pneumococcique n'est recommandée qu'en cas de facteur de risque associé :

- L'effet indirect du vaccin conjugué est net : les infections invasives à sérotypes vaccinaux continuent de diminuer, excepté les infections liées au sérotype 3. En 2014, les sérotypes prédominants dans cette population sont encore les sérotypes 19A et 3 couverts par le PCV13. Comme chez l'enfant, si certains sérotypes comme le 12F, 15A, 22F ou le 24F ont augmenté, aucun sérotype non vaccinal n'est en position prédominante.

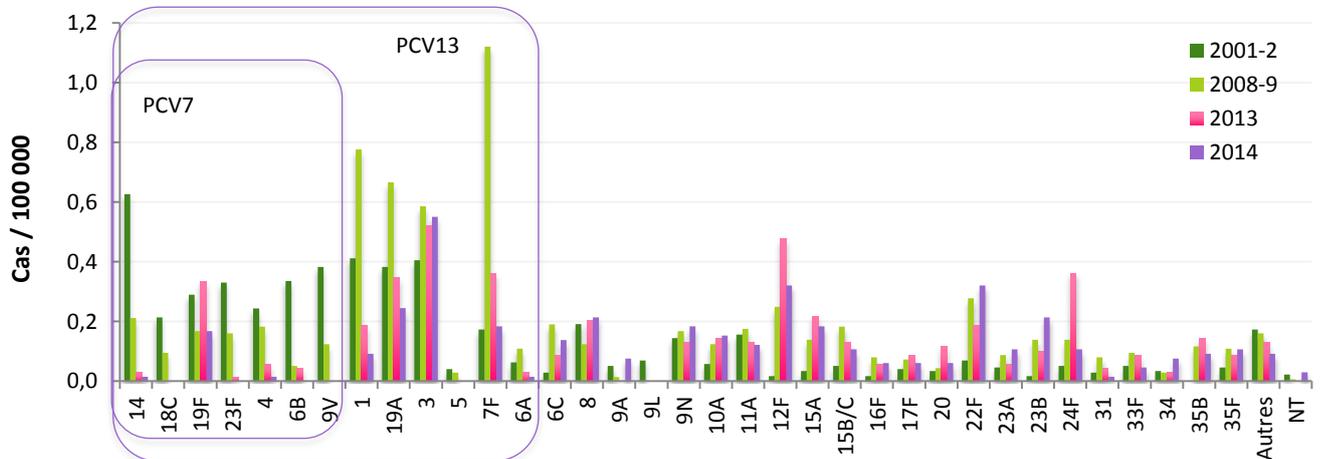


Figure 8 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 16 à 64 ans entre 2001-2002 et 2014.

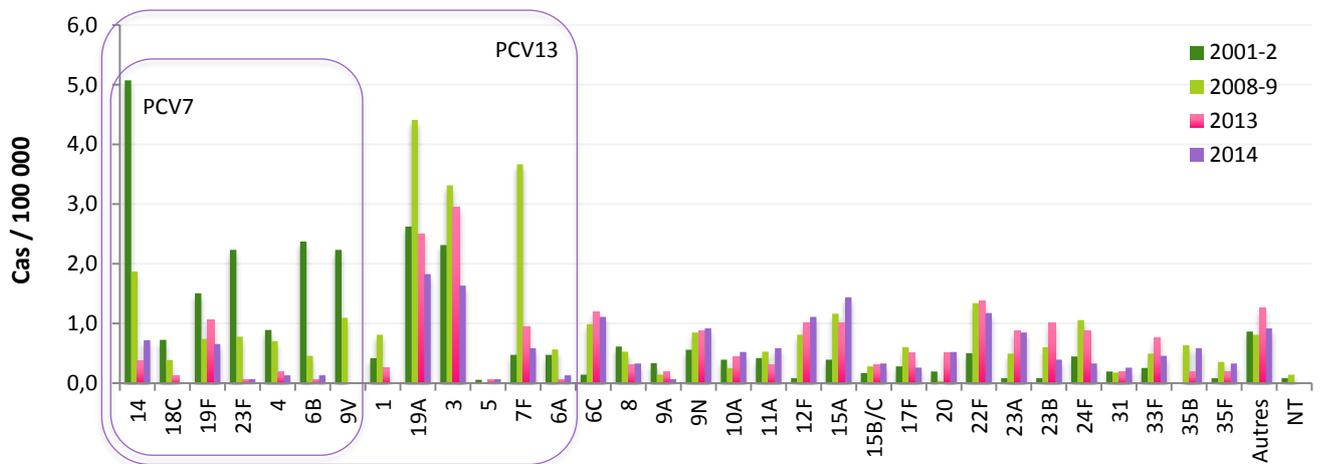


Figure 9 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2014.

Les données sur la distribution des sérotypes qui sont présentées dans les tableaux suivants (Tableau 2, Tableau 3, Tableau 4) doivent être mises en regard des données d'incidence (Figure 4, et Figure 5 à Figure 9).

Tableau 2 – Principaux sérotypes (fréquence ≥ 2%) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2014.

Sérotype	Bactériémies (n=482)		Méningites (n=271)		Total (n=753)
	Enfant (≤15 ans) (n=129)	Adulte (n=353)	Enfant (≤15 ans) (n=69)	Adulte (n=202)	
3*	5,4%	10,8%	1,4%	11,4%	9,2%
19A*	6,2%	8,8%	4,3%	6,4%	7,3%
12F°	8,5%	6,2%	1,4%	7,9%	6,6%
22F°	5,4%	6,2%	2,9%	8,4%	6,4%
15A	1,6%	6,8%	8,7%	5,0%	5,6%
24F	14,0%	2,5%	8,7%	1,5%	4,8%
23B	7,0%	2,3%	8,7%	5,9%	4,6%
6C	1,6%	5,1%	4,3%	4,0%	4,1%
15B°/C	10,1%	0,8%	8,7%	4,5%	4,1%
9N°	1,6%	4,5%	4,3%	5,0%	4,1%
19F*	3,9%	3,4%	4,3%	4,5%	3,9%
10A	3,1%	2,0%	7,2%	5,4%	3,6%
23A	0,8%	3,4%	5,8%	4,0%	3,3%
7F*	2,3%	4,8%	-	2,0%	3,2%
8°	0,8%	3,1%	1,4%	4,0%	2,8%
35B	1,6%	3,1%	1,4%	2,0%	2,4%
38	6,2%	1,4%	2,9%	1,0%	2,3%
11A°	-	3,4%	-	2,5%	2,3%
33F°	3,1%	2,3%	4,3%	1,0%	2,3%
35F	3,1%	2,0%	-	2,5%	2,1%

\* Sérotype contenu dans le vaccin conjugué 13-valent et dans le vaccin polysidique 23-valent,

° Sérotype contenu uniquement dans le vaccin polysidique 23-valent.

Tableau 3 – Fréquence des sérotypes des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline en 2014.

Sérotype	Bactériémies (n=99)		Méningites (n=57)		Total (n=156)
	Enfant (≤15 ans) (n=17)	Adulte (n=82)	Enfant (≤15 ans) (n=17)	Adulte (n=40)	
19A*	17,6%	26,8%	17,6%	30,0%	25,6%
15A	5,9%	24,4%	17,6%	15,0%	19,2%
19F*	23,5%	12,2%	17,6%	20,0%	16,0%
35B	5,9%	9,8%	5,9%	7,5%	8,3%
14*	-	13,4%	-	-	7,1%
24F	35,3%	-	11,8%	2,5%	5,8%
23B	5,9%	3,7%	5,9%	7,5%	5,1%
29	5,9%	-	5,9%	5,0%	2,6%
11A°	-	2,4%	-	2,5%	1,9%
15B°/C	-	1,2%	11,8%	-	1,9%
10A	-	-	5,9%	2,5%	1,3%
23A	-	-	-	5,0%	1,3%
NT	-	1,2%	-	2,5%	1,3%
9A	-	1,2%	-	-	0,6%
17F°	-	1,2%	-	-	0,6%
23F*	-	1,2%	-	-	0,6%
37	-	1,2%	-	-	0,6%

\* Sérotype contenu dans le vaccin conjugué 13-valent et dans le vaccin polysidique 23-valent,

° Sérotype contenu uniquement dans le vaccin polysidique 23-valent.

Tableau 4 – Évolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), et du vaccin polysidique 23-valent (PPV23) en fonction de l'âge dans les **infections invasives** (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2014.

Couverture sérotypique (%)	Vaccin*	Enfants			Adultes	
		0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	16-49 ans	≥ 50 ans
2001	PCV7	66,1	62,9	33,3	41,8	50,8
	PCV13	89,1	88,6	83,3	74,8	75,3
	PPV23	93,0	89,5	90,5	82,8	86,6
2003	PCV7	64,3	56,1	33,6	40,2	51,7
	PCV13	89,6	93,5	85,8	71,5	77,0
	PPV23	92,6	96,3	92,0	84,4	88,7
2005	PCV7	44,3	47,7	28,6	39,4	41,0
	PCV13	83,3	88,3	82,7	71,4	70,2
	PPV23	90,5	94,5	94,0	83,1	82,3
2007	PCV7	16,4	16,4	18,9	24,3	28,6
	PCV13	73,3	73,3	79,3	67,2	65,3
	PPV23	82,8	84,3	85,6	79,5	83,6
2009	PCV7	5,8	1,3	5,6	11,1	14,5
	PCV13	71,2	78,4	76,5	61,0	57,7
	PPV23	82,7	85,6	86,4	77,3	75,4
2011	PCV7	4,0	3,1	8,2	6,4	9,6
	PCV13	29,1	56,6	64,9	47,2	46,9
	PPV23	65,1	76,0	89,6	77,7	76,2
2013	PCV7	5,5	1,8	1,6	10,1	8,8
	PCV13	19,1	26,3	35,5	44,3	37,8
	PPV23	60,9	70,2	61,3	78,5	68,6
2014	PCV7	4,1	6,3	3,8	5,6	7,5
	PCV13	13,3	25,0	28,8	34,1	30,8
	PPV23	54,1	56,2	53,9	72,2	65,3

\*Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :

PCV7 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

PCV13 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

Sérotypes contenus dans le vaccin polysidique PPV23 : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7E, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19E, 20, 22F, 23F et 33F.

# Expertise biologique

## Confirmation de l'identification

L'identification des pneumocoques ne pose habituellement pas de problème. Cependant, conformément à sa mission, le CNRP répond à toute demande concernant l'identification, ou le sérotypage.

L'identification des souches atypiques est une tâche importante du CNRP. En effet, outre les tests phénotypiques que nous effectuons (aspect des colonies, sensibilité à l'optochine, lyse par les sels biliaires et sérotypage), l'appartenance à l'espèce *Streptococcus pneumoniae* des souches atypiques (résistantes à l'optochine, non lysées par les sels biliaires) et/ou non typables doit être vérifiée par des méthodes moléculaires.

La méthode utilisée en première intention consiste à mettre en évidence par PCR 3 gènes dont la présence conjointe est quasi-spécifique de *S. pneumoniae* :

- le gène codant pour l'autolysine principale (*lytA*)
- le gène de la pneumolysine (*ply*)
- le gène capsulaire *cpsA*

Dans les cas douteux (présence d'un seul ou 2 des 3 gènes précédemment cités), l'identification est précisée par MLST (Multi Locus Sequence Typing).

## Sérotypage

**Le sérotypage** est une des principales activités du CNRP. En 2015, 2029 souches ont été sérotypées, dont 791 souches isolées en 2014 dans le cadre de l'étude épidémiologique du réseau de surveillance de *S. pneumoniae* (Tableau 5). Le sérotypage (Annexe C) est réalisé dans la majorité des cas à l'aide d'antisérums fournis par le Statens Serum Institut (Copenhague, Danemark), et permet de déterminer 91 sérotypes, incluant le sérotype 6C. Les souches ne réagissant avec aucun des antisérums sont déclarées "non typables".

Les techniques utilisées au CNRP sont :

- l'agglutination sur lame, à l'aide de latex sensibilisés (en routine)
- le gonflement capsulaire ou « Quellung » (en cas d'agglutinations douteuses, discordances),
- la **PCR multiplexe** pour les prélèvements à culture négative (cf § Participation à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage).

## Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage

Le CNRP tient à disposition les souches de référence de sa collection, ainsi que des souches cliniques de phénotype et/ou de génotype bien caractérisés dont elle s'enrichit chaque année.

Chaque année, certaines de ces souches sont transmises à la demande et à titre gracieux.

Régulièrement, une sélection de souches est diffusée à l'ensemble des correspondants du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque, pour servir de contrôle de qualité (interne ou externe) à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques, ou au sérotypage, ou encore à des fins pédagogiques lors d'études spécifiques. Des souches de référence (R6, souche sauvage, et deux souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, ATCC49619 et CNRP966) sont utilisées comme contrôle de qualité interne pour la détermination des CMI de bêta-lactamines.

## Participation à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage

**Sérotypage par biologie moléculaire** : Une technique de sérotypage par PCR a été adaptée du protocole proposé par le CDC et est disponible au CNRP depuis 2010. Elle a l'avantage de permettre la détermination de sérotypes à partir de prélèvements dont les cultures sont négatives (antibiothérapie, ...). L'approche consiste à amplifier de courtes régions du locus capsulaire spécifiques de types ou de groupes (Brito et al. J Clin Microbiol. 2003;41:2378-84 ; Pai et al. J Clin

Microbiol. 2006;44:124-31). Elle a cependant des inconvénients. Elle est fastidieuse car met en œuvre jusqu'à 8 PCR multiplexes séquentielles. De plus, à ce jour, l'éventail des amorces ne permet de déterminer que les sérogroupes ou sérotypes suivants, sans pouvoir discriminer certains d'entre eux : 1, 2, 3, 4, 5, 6A/B, 6C, 7A/F, 7B/7C/40, 8, 9A/V, 9L/N, 10A, 10C/10F/33C, 11A/D, 12A/12F/44/46, 13, 14, 15A/F, 15B/C, 16F, 17F, 18A/B/C/F, 19A, 19F, 20, 21, 22A/F, 23A, 23B, 23F, 24A/B/F, 25F/38, 31, 33A/33F/37, 35A/35C/42, 35B, 35F/47F et 39 (Streptococcus Laboratory Protocols - NCIRD/DBD/RDB - Centers for Disease Control and Prevention). Elle a été mise à profit, par exemple, sur une centaine d'extraits d'ADN obtenus à partir de liquides pleuraux pour le typage de pneumocoques responsables de pleurésies purulentes.

**Multi Locus Sequence Typing (MLST)** : depuis 2002, le CNRP réalise la technique de typage moléculaire par séquençage d'un panel de 7 gènes représentatifs et conservés de *Streptococcus pneumoniae* ou MLST (<http://spneumoniae.mlst.net/>). Cette technique permet :

- d'affiner l'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à certains clones largement répandus (cas du sérotype 9V retrouvé dans les deux épidémies investiguées en 2002, du sérotype 1 en 2008, du sérotype 19A au début de l'année 2012).
- de déterminer le sérotype voire le sérotype directement à partir du prélèvement lorsque le sérotypage par PCR ne permet pas de conclure. Cette technique a été mise à profit pour caractériser le pathogène responsable d'empyème chez des sujets vaccinés.
- de caractériser les clones circulants et de repérer, entre autre, d'éventuels échanges capsulaires chez *S. pneumoniae*, dans le cadre par exemple du suivi du vaccin conjugué anti-pneumococcique. Les résultats obtenus pour les principaux sérotypes de remplacement retrouvés dans les infections invasives ou en portage sont présentés dans le Tableau 21.

**Contrôle de qualité externe** : Depuis 2010, le CNRP participe au contrôle de qualité européen organisé par l'ECDC dans le cadre du projet européen « IBD-net, Invasive Bacterial Diseases Surveillance in the European Union ». Celui-ci évalue les différentes méthodes de typage phénotypique (sérotype par méthode conventionnelle et par biologie moléculaire) et génotypique (identification moléculaire et typage par MLST) sur différents échantillons (souches, ADN en solutions).

## Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux

**Nouvelles recommandations Françaises pour l'étude de la sensibilité aux antibiotiques** : Le CNRP participe activement à l'élaboration des recommandations pour la réalisation et l'interprétation des antibiogrammes (Emmanuelle VARON fait partie du CA-SFM depuis 2003). Depuis 2014, le CA-SFM a décidé d'adhérer aux recommandations européennes EUCAST. Les recommandations du CA-SFM EUCAST sont disponibles sur le site de la SFM<sup>6</sup>.

Les laboratoires disposent à l'heure actuelle de moyens fiables, simples et rapides pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la pénicilline et de différentes bêta-lactamines à chaque fois que cela est nécessaire (E-test® ou MICE test®). Le CNRP répond à toute demande d'étude de la sensibilité de souches aux bêta-lactamines et aux autres antibiotiques, par la détermination des CMI selon les méthodes standardisées recommandées par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM EUCAST).

## Formation

Le CNRP participe à la formation de techniciens, de biologistes et de cliniciens, de Paris, de Province et de l'étranger :

- Stages de formation d'une ou plusieurs semaines (Travaux pratiques : étude des souches atypiques, antibiogramme, détermination des CMI par dilution en milieu gélosé, sérotypage) pour biologistes et techniciens.
- Publication de recommandations techniques : Cf. les recommandations du CA-SFM<sup>7</sup>, Guide de l'ONERBA et rapports d'activité annuels de l'ONERBA<sup>8</sup>.
- Enseignement :
  - Universitaire (différents DIU, M2 et M2Pro, DESC d'Infectiologie, DESC de Vaccinologie),

<sup>6</sup> [www.sfm-microbiologie.org](http://www.sfm-microbiologie.org)

<sup>7</sup> <http://www.sfm-microbiologie.org>

<sup>8</sup> <http://www.onerba.org>

- Hospitalier
- Cours de Bactériologie Médicale de l'Institut Pasteur.
- Formation Médicale Continue
  - Organisation et animation de sessions interactives en partenariat avec la SFM et la SPILF
  - Journées « Pneumocoques » (ORP)
- Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française (cf. liste des communications et publications).
- Organisation de congrès
  - Infectiologie : Emmanuelle Varon est membre du Conseil Scientifique des Journées Nationales d'Infectiologie (JNI), congrès national annuel de la Société Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

L'ensemble des activités réalisées en 2015 au Centre National de Référence des Pneumocoques est résumé dans le Tableau 5.

Tableau 5 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2015

Activité	Étude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
<b>Recherche de <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i> et <i>Staphylococcus aureus</i> à partir de prélèvements rhino-pharyngés</b>	Epidémiologie du portage <sup>1</sup>	<b>535</b>
<b>Sérotypage</b>	ORP <sup>2</sup>	<b>969</b>
	Autres correspondants	<b>476</b>
	Epidémiologie du portage	<b>559</b>
	Total	<b>2004</b>
<b>Conservation</b>		<b>911</b>
<b>Étude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistines, kétolide, vancomycine, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.</b>	ORP & Études	<b>1345</b>
<b>Étude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)</b>		
Pénicilline	ORP & Études	<b>1006</b>
Amoxicilline	ORP & Études	<b>793</b>
Céfotaxime	ORP & Études	<b>793</b>
Ceftriaxone	ORP & Études	<b>380</b>
Érythromycine	Epidémiologie du portage & Études	<b>230</b>
Péfloxacin	ORP	<b>30</b>
Norfloxacine	ORP	<b>30</b>
Ciprofloxacine	ORP	<b>30</b>
Lévofloxacine	ORP	<b>30</b>
Moxifloxacine	ORP	<b>30</b>
<b>Identification/sérotypage moléculaire</b>		
Extraction		<b>445</b>
Identification par PCR simples		<b>35</b>
Identification par PCR multiplexes	Dans le cadre de la mission du CNR ou de projets de recherche : recherche de	<b>331</b>
Sérotypage par PCR multiplexes	gènes spécifiques dans des produits	<b>25</b>
Migration - Analyse des fragments	pathologiques, identification des	<b>556</b>
PCR – hybridation	souches atypiques, sérotypage par PCR	<b>71</b>
Séquences de gènes de résistance aux FQ	multiplexes, étude de la résistance aux	<b>224</b>
Typage moléculaire par MLST (7 gènes)	antibiotiques.	
Extraction		<b>68</b>
PCR		<b>476</b>
Séquences (Sens et antisens)		<b>952</b>
MLST analysés		<b>68</b>
<b>Formation</b>	Etude de la sensibilité aux antibiotiques, sérotypage par méthode conventionnelle : accueil d'une étudiante stagiaire (deux semaines).	

<sup>1</sup>Epidémiologie des souches de pneumocoque isolées du rhino-pharynx chez l'enfant ;

<sup>2</sup>ORP : souches adressées par les ORP, dans le cadre de l'étude épidémiologique et dans le cadre de protocole (SIIP, Epidémiologie des infections invasives de l'adulte, hors méningites).

# Conseil

L'ensemble des activités du CNRP permet d'assurer un conseil technique d'expert auprès de :

- La Direction Générale de la Santé et du Haut Conseil de la Santé Publique :
  - Comité Technique des Vaccinations :
    - Groupe de travail sur la vaccination anti-pneumococcique.
    - Groupe de travail sur la vaccination des prématurés
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
  - Contrôle National de Qualité : en 2009, le CNRP a fourni deux souches de pneumocoque pour le contrôle national de qualité en bactériologie organisé par l'AFSSAPS, a participé à l'analyse et à la synthèse des résultats.
- Haute Autorité de Santé : participation à l'élaboration de l'évaluation de la recherche du pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) par amplification génique dans le diagnostic des méningites<sup>9</sup>.
- Conférences de consensus (CC), recommandations de bonnes pratiques (RBP) sous l'égide de société(s) savante(s):
  - Infections respiratoires de l'adulte (SPILF, 2006)
  - Méningites bactériennes aiguës communautaires (SPILF, 2008)
  - Antibiothérapie dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant (SPILF et GPIP, 2011)
  - Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones (SPILF, 2015)
- Conseil scientifique de l'ONERBA, depuis 2000.
- Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie (membre depuis 2006).
- Groupe « Consensus et Recommandations » de la SPILF<sup>10</sup>, depuis 2012.

Le CNRP assure aussi un conseil sur des questions techniques ou scientifiques auprès des professionnels de santé (cliniciens et biologistes) à la demande, par téléphone et par courriel.

Pour toute demande d'expertise, le CNRP s'efforce d'adresser une réponse dans les meilleurs délais, par courrier ou par courriel.

Le site web du CNRP <http://cnr-pneumo.com> permet de trouver les principales informations sur le CNRP et permet de télécharger différents documents ou formulaires, ainsi les rapports annuels au format PDF.

<sup>9</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/argu\\_meningites\\_bact\\_vd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/argu_meningites_bact_vd.pdf).

<sup>10</sup> <http://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>.

# Contribution à la surveillance épidémiologique

L'objectif du CNRP est de contribuer à l'obtention de données régulières et fiables concernant la résistance des pneumocoques aux antibiotiques d'intérêt médical et les infections pneumococciques. Ces données pourront ensuite être comparées aux données internationales (Projet de l'ECDC en cours, réseaux EARS-net, et IBD-labnet...).

## Composition du réseau de surveillance

Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, le CNRP a organisé un recueil de données cliniques et bactériologiques régulier et standardisé (Annexe E et Annexe F) à partir d'un réseau de laboratoires stable et représentatif (Tableau 6 et Tableau 7) :

- de l'ensemble du territoire : surveillance des différentes régions de France regroupées en 23 observatoires
- des différentes structures sanitaires : Centres Hospitaliers Universitaires, Centres Hospitaliers Généraux, cliniques...

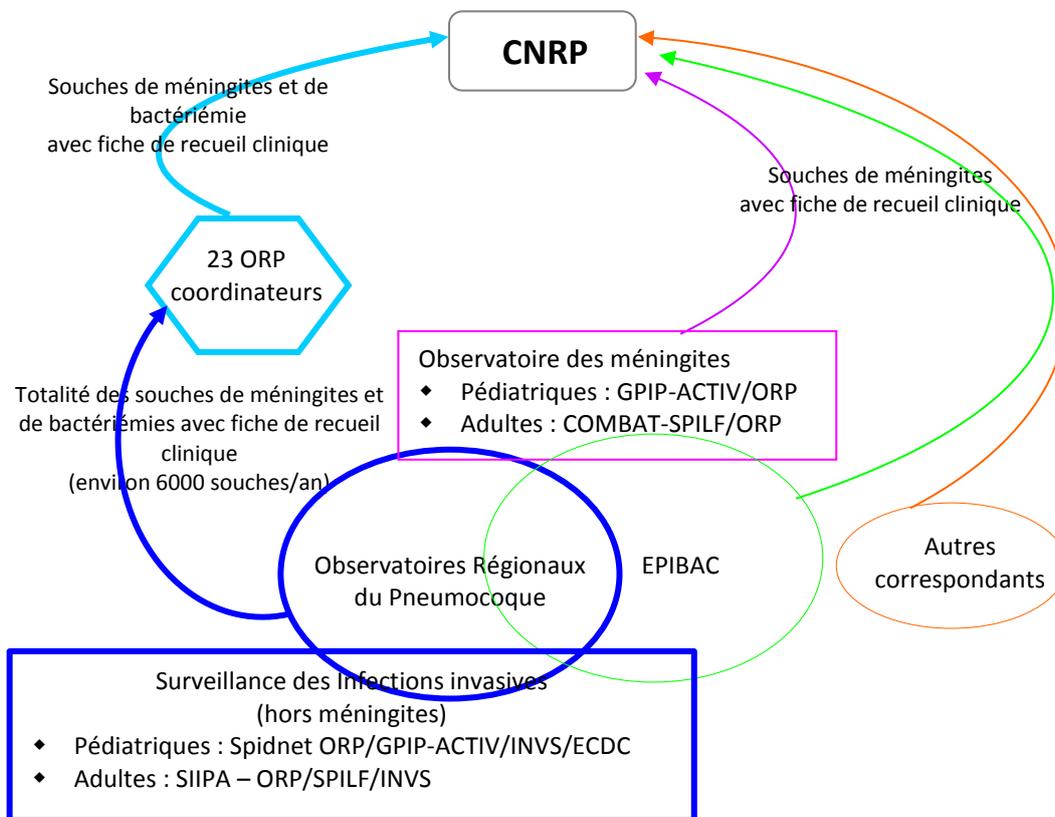


Figure 10 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

En 2014, le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* se compose, comme en 2013, de 23 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 7), auxquels participent 343 laboratoires dont :

- 289 (84%) laboratoires publics
- 54 (16%) laboratoires privés (LABM)

Ceux-ci desservent,

- 394 établissements de santé
- 4 232 999 entrées totales en médecine

soit **une couverture de 67%** (Tableau 6). La couverture des ORP par région est illustrée par la Figure 11 (chaque losange représente un ORP).

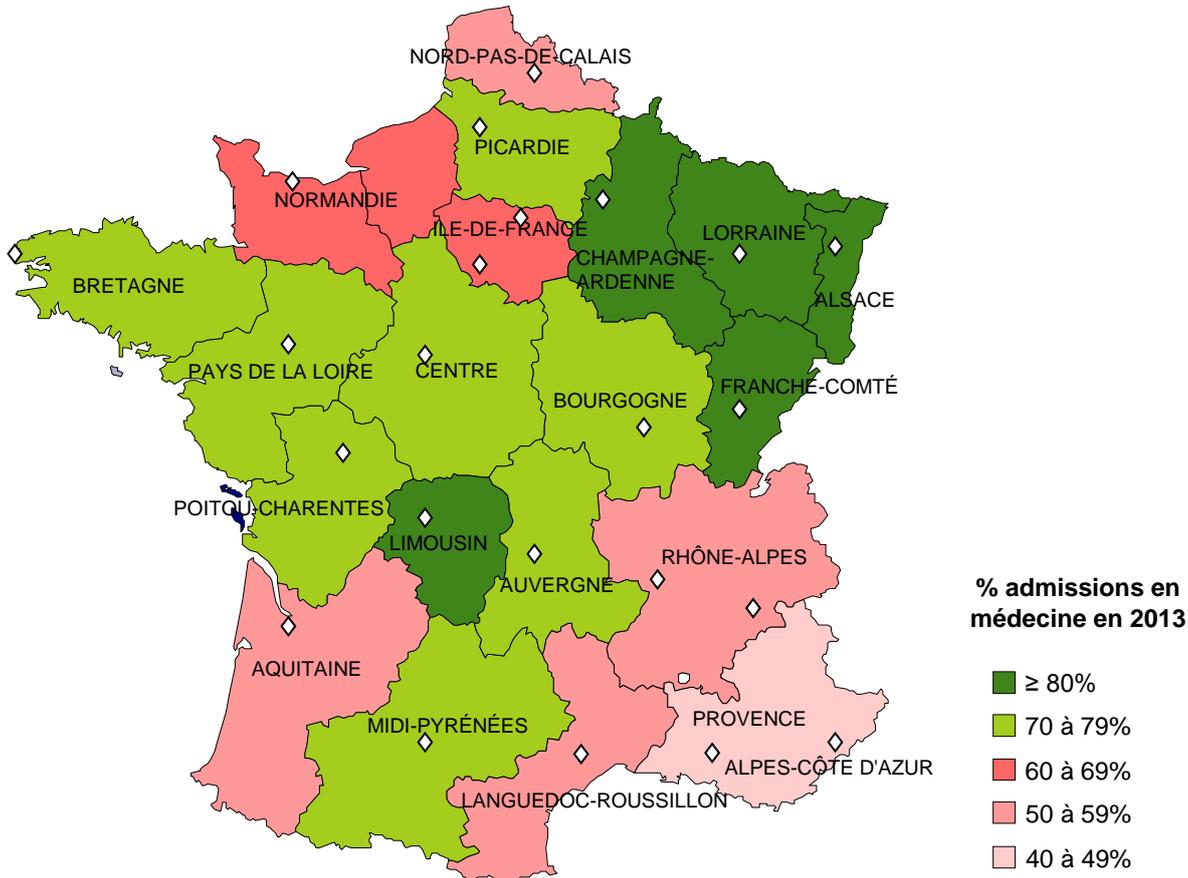


Figure 11 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2014.

Tableau 6 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque.

		2003	2005	2007	2009	2011	2013
<b>Laboratoires (n)</b>	publics	299	290	306	321	300	<b>289</b>
	privés	104	116	124	79	61	<b>54</b>
<b>Établissements de santé couverts (n)</b>	CHU, CHG, Cliniques,...	497	448	468	489	431	<b>394</b>
<b>Admissions en médecine (n)*</b>	Réseau ORP	2 948 867	2 952 727	4 117 827	4 013 259	4 318 726	<b>4 232 999</b>
	France métropolitaine	4 694 860	4 782 564	5 111 481	5 521 765	6 175 064	<b>6 295 046</b>
<b>Couverture du réseau</b>		62,8%	61,7%	80,6%	72,7%	69,9%	<b>67,2%</b>

\*Données SAE, <http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/>.

- Pour ce qui concerne le recueil des cas de méningites, l'ensemble des laboratoires est invité à participer, en particulier les laboratoires hospitaliers universitaires et non universitaires (Tableau 9), qui en raison de leur expérience et de leur motivation, participent aux réseaux suivants :

- EPIBAC (Institut de Veille Sanitaire)
- Observatoire des méningites bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV)
- Observatoire COMBAT des méningites bactériennes de l'adulte (SPILF).

La sensibilité du réseau ORP-CNRP à détecter les méningites de l'enfant a été estimée à 64% et 53% en 2001 et 2002, et à 58% pour la période 2001-2002 par une étude capture-recapture à 3 sources (EPIBAC, GPIP-ACTIV et ORP-CNRP) conduite en 2004 (Perrocheau *et al.*, BEH 02-03 2006).

- Pour ce qui concerne le recueil des cas d'infections invasives à pneumocoque hors méningites, la couverture de ce réseau prend en compte la diversité démographique (hôpitaux pédiatriques, services de longs séjours, maisons de retraite).

Tableau 7 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2014.

ORP	Coordinateur
ORP Alsace	Dr A. GRAVET
ORP Aquitaine	Dr B. SOULLIÉ
ORP Auvergne	Dr R. BARADUC
ORP Bourgogne	Dr A. PECHINOT
ORP Bretagne	Dr D. TANDÉ
ORP Centre	Dr P. LANOTTE
ORP Champagne-Ardenne	Dr V. VERNET-GARNIER
ORP Côte Azur	Dr R. RUIMY
ORP Franche-Comté	Dr I. PATRY
ORP Ile de France-Est	Dr J.-W. DECOUSSER
ORP Languedoc-Roussillon	Dr M. BRUN
ORP Limousin	Dr M.-C. PLOY
ORP Lorraine	Dr T. HADOU
ORP Midi-Pyrénées	Dr C. SEGONDS
ORP Nord-Pas de Calais	Dr F. WALLET
ORP Normandie	Dr M. VERGNAUD
ORP Paris-Ile de France Ouest	Dr J. RAYMOND
ORP Pays de La Loire	Dr M. KEMPF
ORP Picardie	Dr F. HAMDAD
ORP Poitou-Charentes	Dr J. CREMNITER
ORP Provence	Dr N. BRIEU
ORP Rhône-Alpes	Dr. I. PELLOUX
ORP Nouvelle-Calédonie	Dr S. MERMOND

## Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2014

Étant donné la fréquence très élevée d'isolement des pneumocoques dans les laboratoires de microbiologie, notre effort porte depuis 2001, sur l'estimation de l'incidence des méningites et des infections pneumococciques sévères, encore appelées « invasives », par le recensement des cas d'isolement de souches de prélèvements d'interprétation univoque (liquides céphalo-rachidiens, hémocultures).

Le CNRP a pris en charge l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogrammes) ainsi que la détermination complète des sérotypes pour l'ensemble des souches transmises en 2014. Les CMI de bêta-lactamines ont été déterminées pour toutes les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline ainsi que pour un échantillon de souches sensibles (Tableau 5). Les CMI des fluoroquinolones ont été déterminées pour les souches détectées résistantes par le test de la norfloxacine.

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé de :

- Toutes les souches isolées de méningites sur le territoire français, chez l'adulte et chez l'enfant
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤15 ans
- Un échantillon (17%) de souches isolées d'hémocultures chez l'adulte
- Toutes les souches isolées de liquide pleural

Il s'agit de souches non redondantes, doublons de prélèvements exclus. Pour un malade donné, un deuxième isolat de pneumocoque est pris en compte si le délai entre les deux prélèvements est supérieur à 30 jours.

La surveillance épidémiologique a porté sur **791 souches isolées au cours de l'année 2014** en France métropolitaine parmi les 804 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 8). La différence est représentée par 13 souches (1,6%), dont la subculture est restée négative.

En 2014, l'ORP ultra-marin de Nouvelle-Calédonie a envoyé 9 souches, dont trois ont présenté une subculture négative. En raison de ce faible nombre, il n'a pas été possible d'en faire l'analyse.

Tableau 8 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2014 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches subculture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCR		Liquides pleuraux		Autres	Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	>15 ans	
Alsace	8	17	3	11	-	2		41
Aquitaine	5	-	4	10	1	1	1 <sup>a</sup>	22
Auvergne	7	12	1	9(1)	-	1		30(1)
Bourgogne	4	13(1)	3	4	-	-		24(1)
Bretagne	3	23	3	3	-	1		33
Centre	4	16(1)	-	7	-	3		30(1)
Champagne-Ardenne	4	11	2	5	-	3		25
Côte d'Azur	-	10	-	5	-	1		16
Franche-Comté	2	12	-	3	-	-		17
Ile de France-Est	10	17	8	17	-	1	1 <sup>b</sup>	54
Languedoc-Roussillon	6	8	4	9	-	-		27
Limousin	1	27	-	3	-	1		32
Lorraine	2	25	3	5	-	4		39
Midi-Pyrénées	6	20	1	10	-	1		38
Nord-Pas de Calais	13	24(1)	7	14(4)	-	4		62(5)
Normandie	14	9	3	5	1	3		35
Paris-Ile de France-Ouest	9	6	5	10	1	1		32
Pays de La Loire	7(1)	20(2)	3	18(1)	-	-		48(4)
Picardie	5	19	-	10	2	2		38
Poitou-Charentes	4	16	-	2	-	1		23
Provence	2	4	-	9	-	2		17
Rhône-Alpes	23	64	7	12	1	-		107
Autre (Méningites)	-	-	4(1)	10	-	-		14(1)
<b>Total France métropolitaine</b>	139(1)	373(5)	61(1)	191(6)	6	32	2	<b>804(13)</b>

<sup>a</sup>Souche isolée d'un sinus chez un patient adulte atteint de méningite

<sup>b</sup>Souche isolée d'une mastoïdite chez un patient adulte atteint de méningite

Le nombre de souches adressées par des correspondants ne participant habituellement pas aux ORP et nous ayant envoyé une ou plusieurs souche(s) de pneumocoque isolée(s) de méningites en 2014 est indiqué dans le Tableau 9.

Tableau 9 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de *S. pneumoniae* isolée de méningite dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2014.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H. Foch, Suresnes	Dr. E. FARFOUR	<b>3</b>
L.A.B.M., Avesnelles	Dr. S. HERBRETEAU & Dr. M. BENHADJ	<b>3</b>
C.H., Ajaccio	Dr. P. VALAYER	<b>1</b>
C.H.G., Bastia	Dr. V. PERENNOU	<b>1</b>
C.H., Lens	Dr. S. LEDRU & Dr B. BERGUES	<b>1</b>
L.A.B.M., Fécamp	Dr. CAUMONT	<b>1</b>
C.H. André Mignot, Le Chesnay	Dr. B. PANGON	<b>1</b>
C.H.I., Frejus	Dr. L. ROUDIÈRE	<b>1</b>
L.A.B.M., Wissous	Dr. B. ALVES PEREIRA	<b>1</b>
C.H.U. Raymond Poincaré, Garches	Dr. J.-L. GAILLARD	<b>1</b>
<b>Total</b>		<b>14</b>

## Surveillance de la distribution des sérotypes

En 2015, 791 souches ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2014 (France métropolitaine).

### Remarque

La fréquence relative des différents sérotypes et l'analyse de leur distribution a été réalisée :

- Globalement pour l'ensemble des groupes d'âge, par année d'étude entre 2001-2002 et 2014 (Figure 12).
- Après stratification par groupe d'âges :
  - Enfants ≤ 15 ans (Figure 13)
  - Adultes > 15 ans (Figure 14)
- Pour l'année 2013, après stratification par type de prélèvement (hémoculture et LCR)
  - Globalement (Figure 15)
  - En fonction de l'âge
    - Enfants ≤ 15 ans (Figure 16)
    - Adultes > 15 ans (Figure 17)

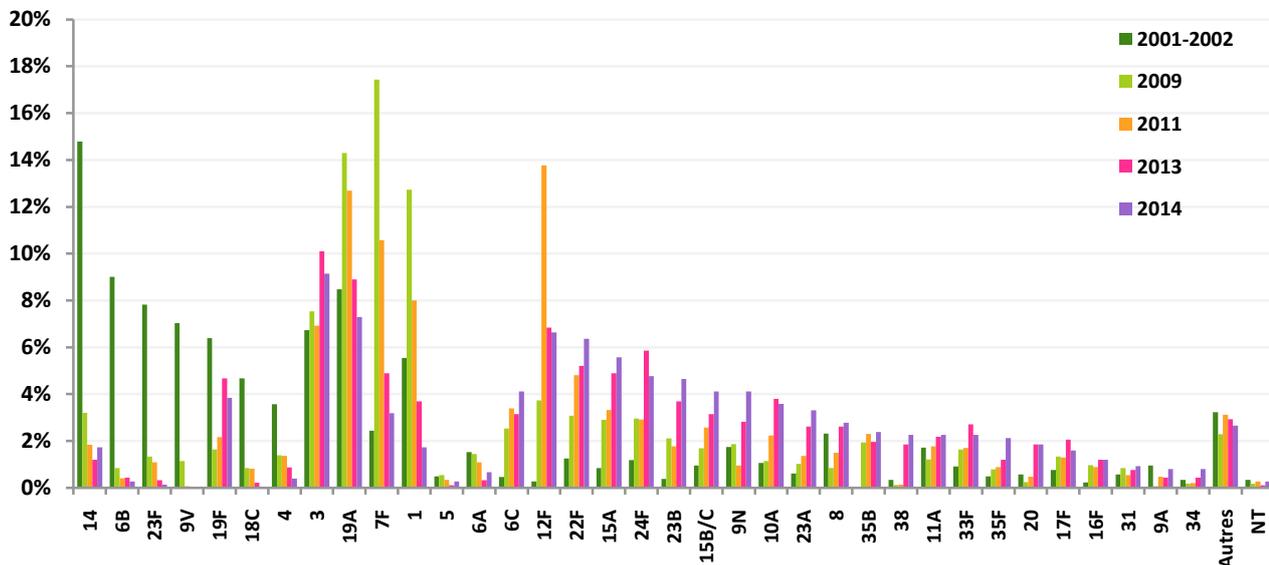


Figure 12 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* quel que soit l'âge en 2001-2002 (n=2631), 2009 (n=1657), 2011 (n=1473), 2013 (n=921) et en 2014 (n=753).

- Globalement (Figure 12), les trois sérotypes prédominants dans les infections invasives sont les sérotypes vaccinaux 3 et 19A et le sérotype non vaccinal 12F, stables ou en légère diminution en 2014 par rapport à 2013. Plusieurs sérotypes non vaccinaux sont en légère augmentation en 2014 par rapport à 2013 (comme le sérotype 22F en quatrième position), mais aucun n'émerge de manière franche. Le sérotype 15A, en cinquième position, est stable. Deux souches (0,3%) étaient non typables (NT) en 2014.
- La fréquence respective de ces sérotypes varie selon l'âge (Figure 13 et Figure 14)
  - Chez l'enfant (≤ 15 ans), les sérotypes majoritaires sont des sérotypes non vaccinaux : en première et deuxième positions, les sérotypes 24F et 15B/C sont en nette augmentation (12% en 2014 vs. 7% en 2013 et 10% en 2014 vs. 7% en 2013, respectivement). Le sérotype 23B est également en augmentation et représente désormais 8% des souches, alors que le sérotype 12F est stable (6% des souches). Les principaux sérotypes vaccinaux ont des évolutions différentes : la proportion du sérotype 19A continue à baisser (6% alors que celle des sérotype 3 est stable à 4% et que celle du sérotype 19F augmente (4% en 2014 vs. 1% en 2013).
  - Chez l'adulte (> 15 ans), les deux sérotypes majoritaires dans les infections invasives restent les sérotypes vaccinaux 3 et 19A, avec des proportions en très légère diminution par rapport à 2013 (11% pour le sérotype 3 vs. 12% en 2013 et 8% pour le sérotype 19A vs. 9% en 2013). Trois autres sérotypes non vaccinaux représentent chacun plus de 6% des souches : les sérotypes 22F, 12F et 15A.

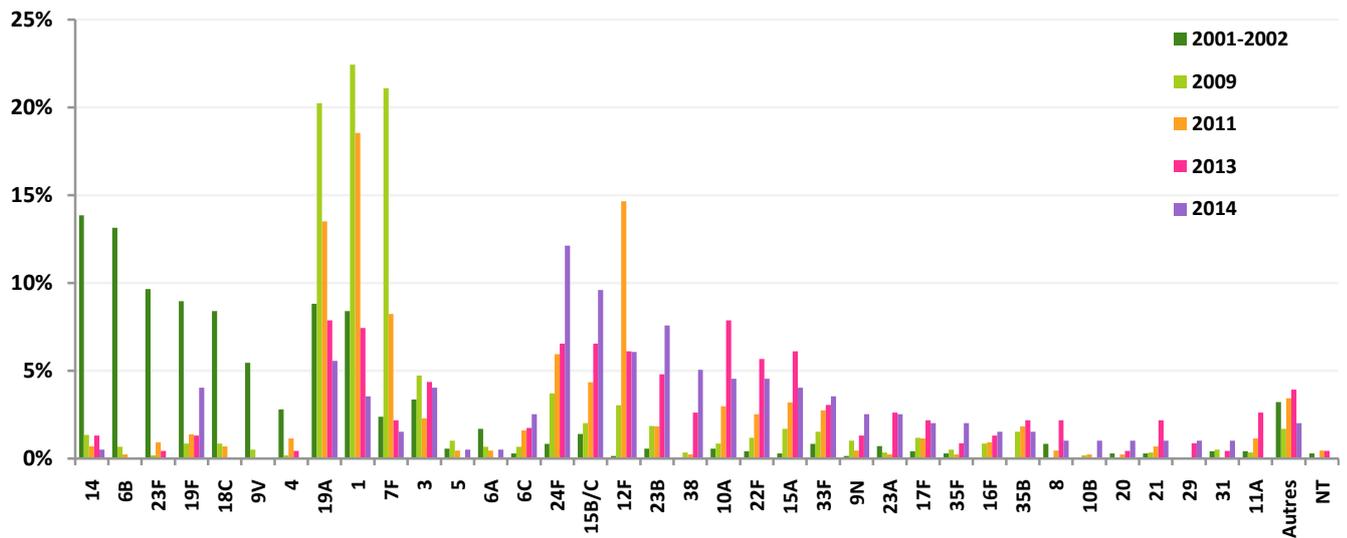


Figure 13 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* de l'enfant ( $\leq 15$  ans) en 2001-2002 ( $n=715$ ), 2009 ( $n=593$ ), 2011 ( $n=438$ ), 2013 ( $n=229$ ) et en 2014 ( $n=198$ ).

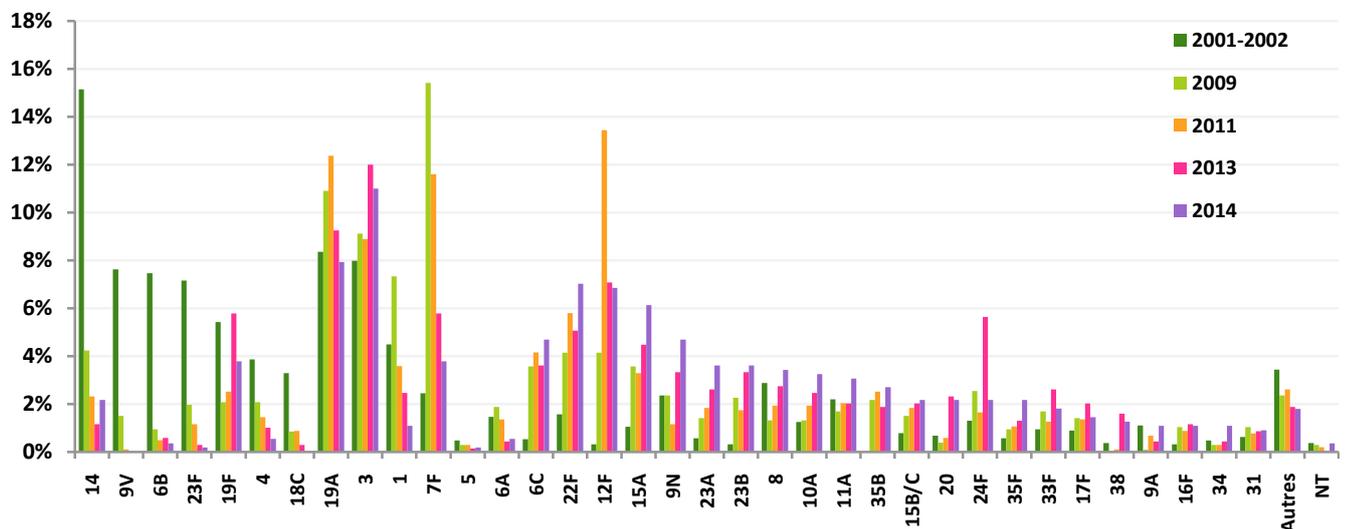


Figure 14 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* de l'adulte en 2001-2002 ( $n=1916$ ), 2009 ( $n=1064$ ), 2011 ( $n=1035$ ), 2013 ( $n=692$ ) et en 2014 ( $n=555$ ).

- La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement (Figure 15 à Figure 17) :
  - Dans les hémocultures, seuls deux sérotypes représentent chacun globalement 8% ou plus des souches étudiées : les sérotypes vaccinaux 3 et 19A. Cette distribution est retrouvée chez l'adulte. En revanche, chez l'enfant, c'est le sérotype 24F qui prédomine (14%) devant le sérotype 12F (8%).
  - Dans les LCR, la diversité des sérotypes est plus importante et sept sérotypes représentent globalement chacun au moins 5% des souches. Globalement, le sérotype majoritaire est le sérotype vaccinal 3 (10%), devant les sérotypes non vaccinaux 23B et 12F (représentant chacun 7% des souches) puis les sérotypes 22F, 19A et 10A (6% des souches chacun), mais leur répartition est différente en fonction de l'âge. Chez l'enfant, les sérotypes majoritaires dans les LCR sont les sérotypes non vaccinaux 15A, 23B et 24F (8% des souches chacun) ; chez l'adulte, les deux sérotypes prédominants sont les sérotypes 3 (12% des souches) et 12F (9% des souches). Le sérotype vaccinal 19F, majoritaire dans les LCR de l'adulte en 2013, est en nette diminution en 2014.

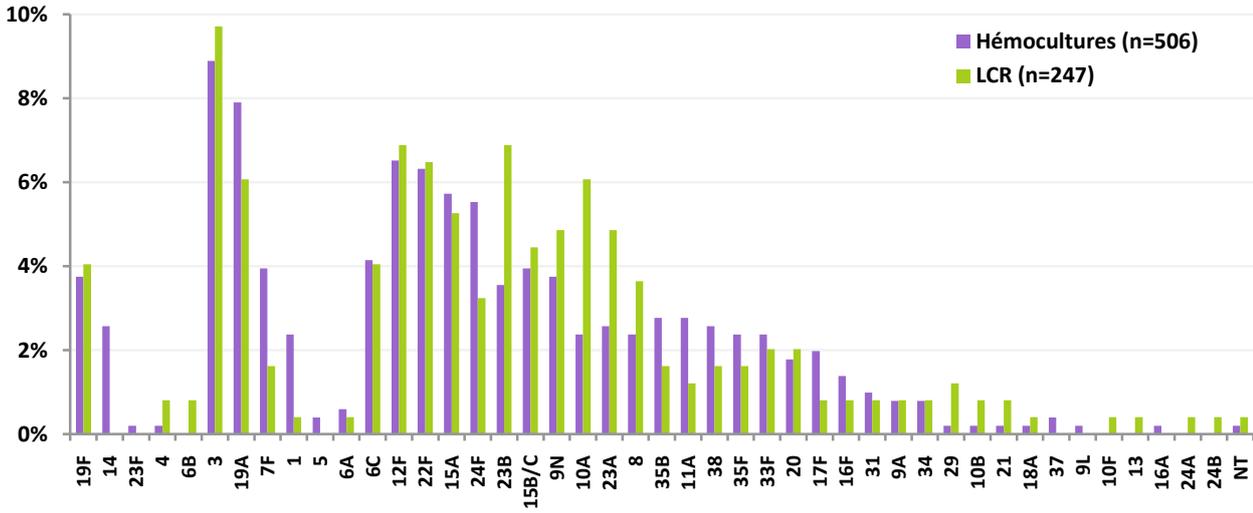


Figure 15- Distribution des sérotypes de 753 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture ou de LCR en 2014, quel que soit l'âge (les deux souches de méningites isolées de prélèvements de mastoïdite et de sinus ont été classées dans les LCR).

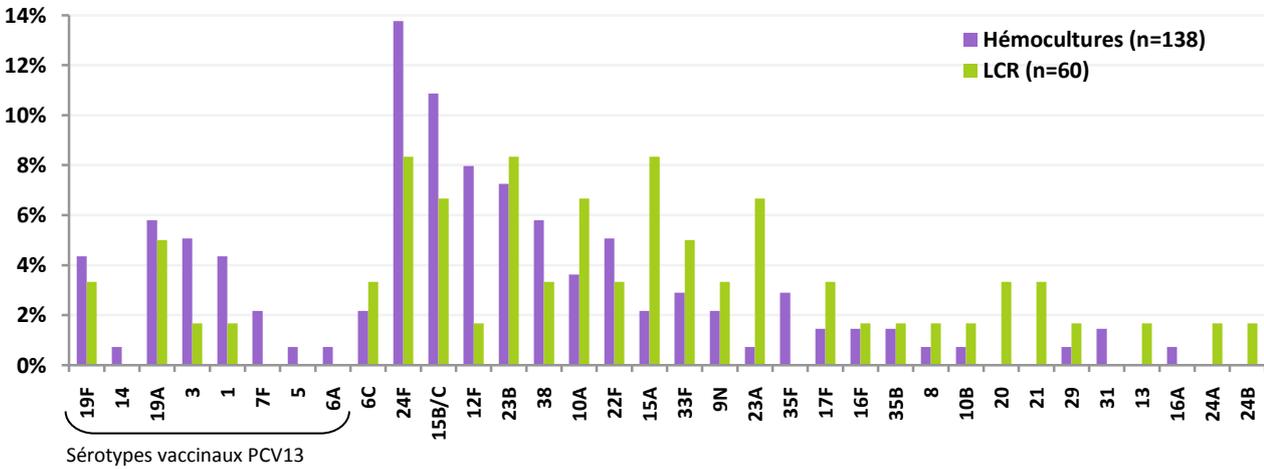


Figure 16 – Distribution des sérotypes de 198 souches isolées d'hémoculture ou de LCR en 2014 chez l'enfant (<= 15 ans).

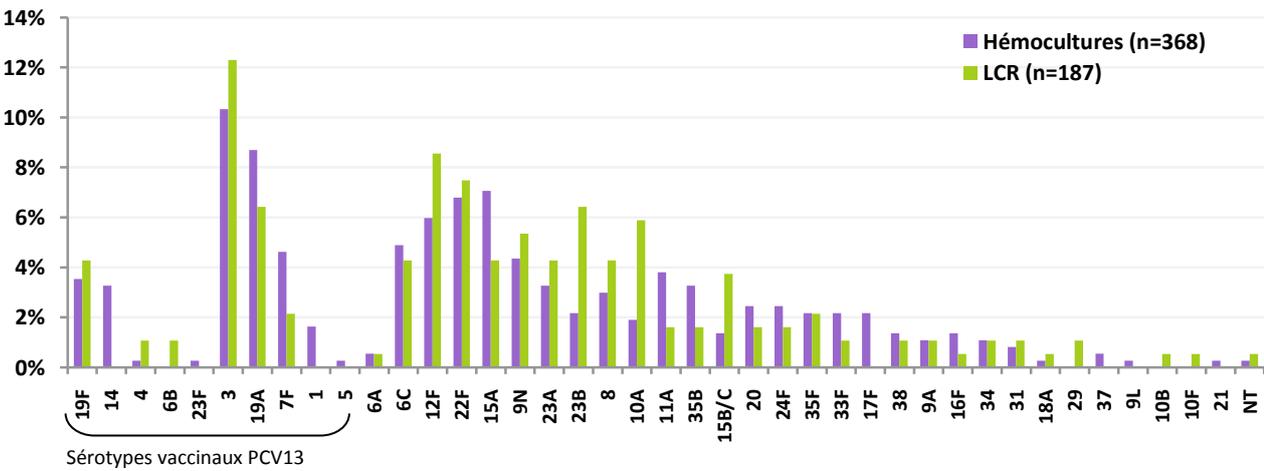


Figure 17 - Distribution des sérotypes des 555 souches isolées d'hémoculture ou de LCR en 2014 chez l'adulte (> 15 ans).

## Fréquence du sérotype 6C

Le sérotype 6C, vis-à-vis duquel il existe une immunogénicité croisée conférée par le sérotype 6A du PCV13, est devenu depuis 2009 le principal sérotype du séro groupe 6. Il est significativement plus souvent isolé dans les infections invasives à pneumocoques de l'adulte (Tableau 10). Par rapport à 2013, le nombre des infections invasives liées à ce sérotype est stable.

Tableau 10 - Nombre de souches invasives de *S. pneumoniae* du séro groupe 6 selon le groupe d'âges.

Age	Sérotype du groupe 6	2003	2007	2009	2011	2013	2014
<24 mois	6A	10	8	3	2	-	1
	6C	1	1	1	2	1	1
	6B	36	5	3	1	-	-
2-15 ans	6A	2	3	1	0	-	-
	6C	0	0	3	5	3	4
	6B	7	6	1	0	-	-
16-64 ans	6A	9	10	9	8	2	1
	6C	9	9	17	26	6	9
	6B	17	14	1	4	3	-
>64 ans	6A	11	14	11	6	1	2
	6C	2	9	21	17	19	17
	6B	20	8	9	1	1	2
<b>Total</b>		<b>124</b>	<b>87</b>	<b>80</b>	<b>72</b>	<b>36</b>	<b>37</b>

## Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture sérotypique

La surveillance épidémiologique des sérotypes de portage et d'infections a permis d'évaluer l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent (valences 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) introduit dans le calendrier vaccinal en 2003, puis l'impact du vaccin conjugué 13-valent (valences 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F) qui a remplacé le vaccin heptavalent depuis juin 2010.

Par son activité de sérotypage des souches invasives (méningites et bactériémies), le CNRP contribue à l'évaluation de la couverture « sérotypique » (% souches ayant un sérotype contenu dans le vaccin) pour les vaccins conjugués heptavalent et 13-valent, ainsi que pour le vaccin polysidique 23-valent (valences 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F) (Figure 18, Figure 19, Tableau 11).

Les sérotypes couverts par le PCV13 représentent 13,3% des infections invasives de l'enfant de moins de 2 ans et 31,5% de celles de l'adulte (Figure 18, Figure 19).

En 2014, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent dans la population étudiée est plus élevée pour les souches isolées de bactériémies (32%) que pour celles isolées de méningites (23%) (Tableau 11).

Dans la population adulte (> 15 ans), la couverture sérotypique du vaccin polysidique 23-valent est de 67% pour les souches isolées de bactériémies ou de méningites.

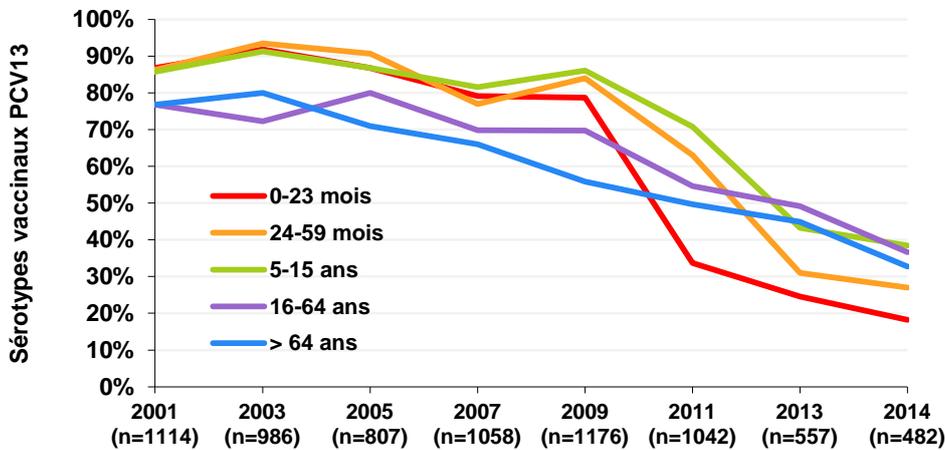


Figure 18 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2014 en fonction du groupe d'âges.

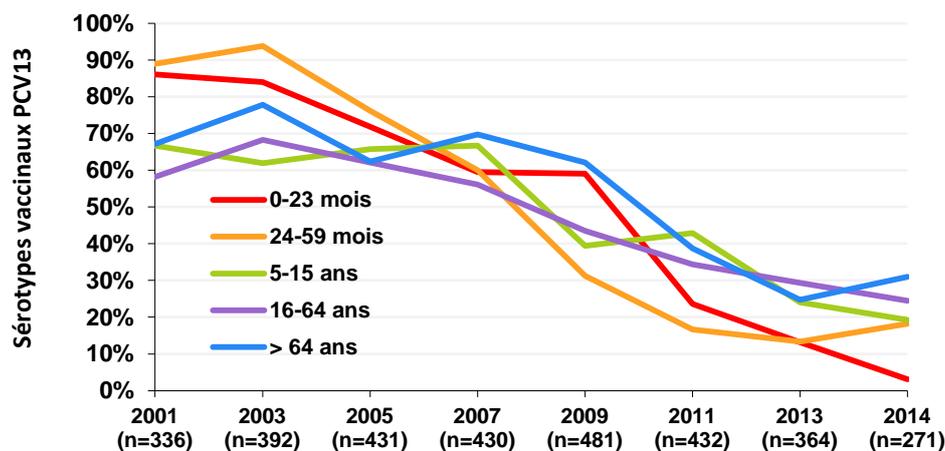


Figure 19 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2014 en fonction du groupe d'âges.

Tableau 11 – Couverture sérotypique des vaccins **conjugués heptavalent (PCV7)** et **13-valent (PCV13)**, et du vaccin **23-valent (PPV23)** pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte, en 2014.

Groupe d'âges	Couverture sérotypique							
	Méningites				Bactériémies			
	n	PCV7	PCV13	PPV23	n	PCV7	PCV13	PPV23
0-23 mois	32	0,0%	3,1%	53,1%*	66	6,1%	18,2%	54,6%*
24-59 mois	11	9,1%	18,2%	36,4%	37	5,4%	27,0%	62,2%
5-15 ans	26	7,7%	19,2%	46,2%	26	0,0%	38,5%	61,5%
16-64 ans	131	5,3%	24,4%	67,2%	142	4,2%	36,6%	69,7%
>64 ans	71	8,5%	31,0%	66,2%	211	9,5%	32,7%	64,9%
Total	271	5,9%	22,9%	62,0%	482	6,6%	31,7%	64,5%

\*PPV23 non indiqué avant l'âge de 2 ans.

## Évaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant

L'activité de sérotypage des souches isolées de portage rhino-pharyngé chez l'enfant de 6 à 24 mois dans le cadre d'études est un complément indispensable à la surveillance des sérotypes en circulation dans la population. En effet, la surveillance des sérotypes isolés d'OMA (par paracentèse) est insuffisante car elle reflète essentiellement les sérotypes responsables des OMA en échecs de traitement, seule situation où une paracentèse est recommandée en France.

Depuis Septembre 2002, le CNRP participe à l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent, puis 13-valent depuis juin 2010, sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois. Pour la période 2014-2015 **dans une population où plus de 97% des enfants sont vaccinés**, la proportion d'enfants porteurs de pneumocoques a significativement diminué (60% vs. 71% en 2002-2003) et les sérotypes contenus dans le vaccin 13-valent ne représentent plus que 8% des pneumocoques de colonisation. Deux sérotypes non vaccinaux de remplacement dépassent les 10% en 2014 : les sérotypes 15B/C et 23B (Figure 20). Viennent ensuite les sérotypes 11A, 21, 35B et 35F. Parmi ces sérotypes, les sérotypes 15A et 35B sont majoritairement de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et de rares souches résistantes aux bêta-lactamines de sérotype 11A ont été isolées, alors que ce sérotype était quasi-exclusivement sensible à la pénicilline jusqu'à présent. Il est intéressant de noter que les profils de sensibilité de ces sérotypes sont comparables à ceux des souches responsables d'infections invasives (cf. Figure 28, Résistance aux antibiotiques et sérotypes).

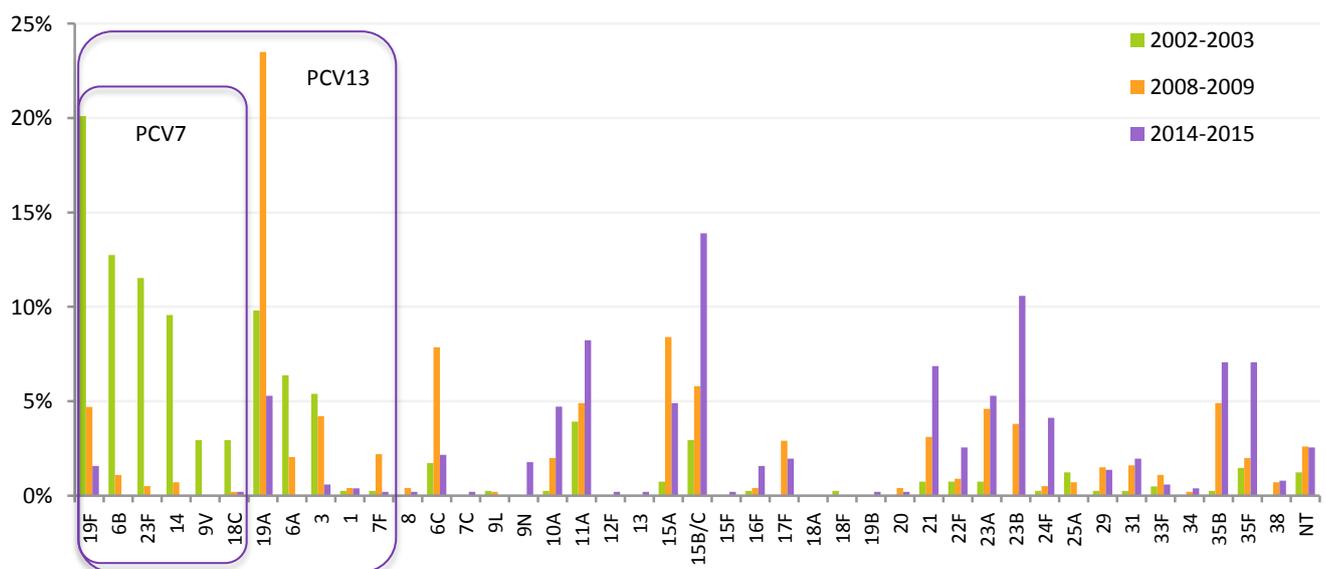


Figure 20 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), et 2014-2015 (n=510), quel que soit leur statut vaccinal.

## Surveillance de la résistance aux antibiotiques

Le CNRP réalise l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Annexe C). Un choix judicieux d'antibiotiques permet de détecter au moyen de l'antibiogramme (méthode des disques) les mécanismes de résistance connus. Cette étude est complétée par la détermination de la CMI de la pénicilline, de l'amoxicilline, du céfotaxime et de la ceftriaxone pour les souches dépistées de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. La CMI des fluoroquinolones considérées comme actives sur le pneumocoque, lévofloxacine et moxifloxacine, est déterminée pour les souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones détectées par l'antibiogramme (norfloxacine résistantes). (Résistance globale aux antibiotiques, Tableau 12)

### Résistance globale aux antibiotiques

En 2014, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance pour les souches isolées d'infections invasives (méningites et bactériémies accompagnant ou non une pneumonie, et ayant conduit à une hospitalisation).

Pour l'analyse des tendances, se reporter aux chapitres spécifiques.

**Remarque :** les données concernant les souches isolées de liquides pleuraux et de prélèvements respiratoires ne font pas partie, *sensu stricto*, de l'échantillon étudié chaque année, et sont présentées dans un chapitre spécifique.

Tableau 12 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2014.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
<b>Pénicilline</b>	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	753	79,3	20,4	0,3
<b>Amoxicilline</b>	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	753	94,0	5,2	0,8
<b>Céfotaxime</b>	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	753	98,4	1,6	<b>0</b>
<b>Lévofloxacine</b>	≤ 2 mg/L	-	753	99,9	-	0,1
<b>Moxifloxacine</b>	≤ 0,5 mg/L	-	753	<b>100</b>	-	0
<b>Érythromycine</b>	≥ 22 mm	< 19 mm	753	77,4	-	22,6
<b>Lincomycine</b>	≥ 21 mm	< 17 mm	753	77,2	4,5	18,3
<b>Pristinamycine</b>	≥ 19 mm	-	753	99,7	-	0,3
<b>Télithromycine</b>	≥ 23 mm	< 20 mm	753	99,7	0,3	-
<b>Cotrimoxazole</b>	≥ 18 mm	< 15 mm	753	89,3	2,5	8,2
<b>Rifampicine</b>	≥ 22 mm	< 17 mm	753	99,9	-	0,1
<b>Chloramphénicol</b>	≥ 21 mm	-	753	98,3	-	1,7
<b>Tétracycline</b>	≥ 25 mm	< 22 mm	753	78,2	0,4	21,4
<b>Kanamycine</b>	≥ 14 mm	< 10 mm	753	95,4	-	4,6
<b>Gentamicine</b>	≥ 17 mm	< 11 mm	753	<b>100</b>	0	0
<b>Vancomycine</b>	≥ 16 mm	-	753	<b>100</b>	-	0

Selon le CA-SFM 2014.

## Résistance aux bêta-lactamines

### A. Résultats globaux

En 2014, 20,7% des 753 souches étudiées (isolées d'hémocultures et de LCR) sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L). Selon la définition proposée par le CA-SFM et EUCAST, seules deux souches résistantes à la pénicilline (CMI > 2 mg/L) ont été isolées, l'une d'une hémoculture, l'autre d'un LCR. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) représentent respectivement 6,0% et 1,6% ; cette proportion est en nette diminution par rapport aux années précédentes. Six souches (0,8%) sont résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) et aucune souche n'était résistante au céfotaxime.

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime des souches de pneumocoques isolées en 2014 est indiquée en Figure 21.

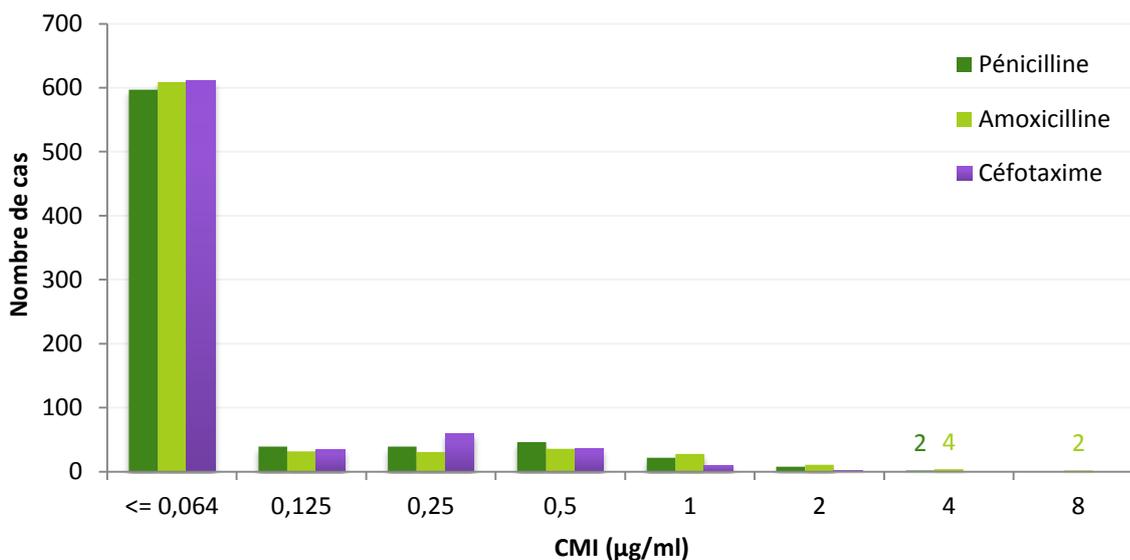


Figure 21 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2014 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=753).

Les CMI les plus élevées atteignent 4 mg/L pour la pénicilline, 8 mg/L pour l'amoxicilline et 2 mg/ml pour le céfotaxime. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 13.

Tableau 13 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=21).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)				Résistance(s) associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	CRO	
0 mois	19F	Hémoculture	Pays de la Loire	1	2	0,5	-	E-T
2 ans	19A	Hémoculture	Poitou-Charentes	2	1	0,5	-	E-T-K
30 ans	11A	Hémoculture	Nord-Pas de Calais	4	8	0,5	-	Co
32 ans	19A	Hémoculture	Pays de la Loire	0,5	2	1	-	E-T-Co
33 ans	19F	LCR	Paris - IdF Ouest	2	1	0,5	0,25	E-T
52 ans	19F	Hémoculture	Arc Alpin	1	2	0,5	0,5	E-T
53 ans	19A	LCR	Pays de la Loire	1	2	0,5	0,25	E-T
61 ans	19A	Hémoculture	Arc Alpin	1	2	1	0,5	E-T
64 ans	19F	LCR	Normandie	4	4	1	0,5	E-T
66 ans	19A	LCR	Centre	2	1	1	0,5	E-T
75 ans	35B	Hémoculture	Midi-Pyrénées	2	4	1	0,25	-
77 ans	14	Hémoculture	Ile-de-France Est	2	4	1	-	Co
83 ans	19F	Hémoculture	Centre	2	0,5	0,5	-	E-T-Co

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	Péni*	CMI (mg/L)			Résistance(s) associée(s)*
					AMX	CTX	CRO	
83 ans	23F	Hémoculture	Bretagne	2	8	2	1	E-K-Co-Lvx
85 ans	14	Hémoculture	Auvergne	1	2	0,5	0,5	E-T-K
85 ans	14	Hémoculture	Bretagne	1	4	1	0,5	Co
86 ans	9A	Hémoculture	Arc Alpin	1	2	1	0,5	Co
88 ans	19F	Hémoculture	Champagne-Ardenne	0,5	2	0,5	-	E-T
89 ans	19A	Hémoculture	Poitou-Charentes	2	2	2	1	E-T-Co
90 ans	14	Hémoculture	Auvergne	1	2	0,5	0,5	E-T-K
93 ans	14	Hémoculture	Alsace	1	2	0,5	0,25	E-Co

\*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; CRO, ceftriaxone ; E, érythromycine ; T, tétracycline ; K, kanamycine ; Co, cotrimoxazole ; Lvx, lévofloxacine.

Les caractéristiques des trois souches isolées de méningite ayant une CMI de céphalosporine injectable de 3<sup>ème</sup> génération plus élevée que la CMI de pénicilline G sont décrites dans le Tableau 14. Aucune souche n'était catégorisée intermédiaire au céfotaxime (CMI = 1 ou 2 mg/L).

Tableau 14 - Description des souches isolées de méningites pour lesquelles la CMI de céfotaxime est plus élevée que celle de la pénicilline (n=3).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)			Résistance(s) Associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	
6 mois	15A	LCR	Bretagne	0,125	0,25	0,25	E-T
3 ans	19F	Hémoculture	Paris - IdF Ouest	0,125	0,5	0,25	E-T
46 ans	15A	LCR	Ile-de-France Est	0,125	0,125	0,25	E

\*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; E, érythromycine ; Te, tétracycline ;

## B. Chez l'enfant ( $\leq 15$ ans)

Parmi les souches isolées chez l'enfant (méningites et bactériémies), le taux de sensibilité diminuée (I+R) a diminué nettement pour l'ensemble des bêta-lactamines par rapport à 2013. En 2014, le taux de sensibilité diminuée est de 17,2% pour la pénicilline, 3,0% pour l'amoxicilline et 0,5% pour le céfotaxime (Tableau 15, Figure 2). De plus, il s'agit exclusivement de souches de sensibilité intermédiaire.

Tableau 15 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2014.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
<b>Pénicilline</b>	$\leq 0,06$ mg/L	$> 2$ mg/L	198	82,8	17,2	0
<b>Amoxicilline</b>	$\leq 0,5$ mg/L	$> 2$ mg/L	198	97,0	3,0	0
<b>Céfotaxime</b>	$\leq 0,5$ mg/L	$> 2$ mg/L	198	99,5	0,5	0
<b>Lévofoxacine</b>	$\leq 2$ mg/L	-	198	<b>100</b>	-	0
<b>Moxifloxacine</b>	$\leq 0,5$ mg/L	-	198	<b>100</b>	-	0
<b>Érythromycine</b>	$\geq 22$ mm	$< 19$ mm	198	79,1	0	20,1
<b>Lincomycine</b>	$\geq 21$ mm	$< 17$ mm	198	77,4	5,0	17,6
<b>Pristinamycine</b>	$\geq 19$ mm	-	198	<b>100</b>	-	0
<b>Télithromycine</b>	$\geq 23$ mm	$< 20$ mm	198	<b>100</b>	0	0
<b>Cotrimoxazole</b>	$\geq 18$ mm	$< 15$ mm	198	87,4	2,0	10,6
<b>Rifampicine</b>	$\geq 22$ mm	$< 17$ mm	198	99,5	0	0,5
<b>Chloramphénicol</b>	$\geq 21$ mm	-	198	97,5	-	2,5
<b>Tétracycline</b>	$\geq 25$ mm	$< 22$ mm	198	77,9	0	22,1
<b>Kanamycine</b>	$\geq 14$ mm	$< 10$ mm	198	97,5	0	2,5
<b>Gentamicine</b>	$\geq 17$ mm	$< 11$ mm	198	<b>100</b>	0	0
<b>Vancomycine</b>	$\geq 17$ mm	-	198	<b>100</b>	-	0

Selon le CA-SFM 2014.

Dans les méningites de l'enfant, la CMI<sub>50</sub> et la CMI<sub>90</sub> de la pénicilline sont respectivement de 0,032 mg/L et de 0,25 mg/L.

## C. Chez l'adulte

Chez l'adulte, on observe la même tendance que celle observée chez l'enfant. En 2014, le taux de sensibilité diminuée (I+R) aux bêta-lactamines parmi les souches invasives est de 22,0% pour la pénicilline, 7,0% pour l'amoxicilline, et 2,0% pour le céfotaxime (Tableau 16, Figure 3). Seules 1,1% des souches sont résistantes à l'amoxicilline (proportion en légère augmentation par rapport à 2013).

Tableau 16 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2014.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
<b>Pénicilline</b>	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	555	78,0	21,6	0,4
<b>Amoxicilline</b>	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	555	93,0	5,9	1,1
<b>Céfotaxime</b>	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	555	98,0	2,0	<b>0</b>
<b>Lévofloxacine</b>	≤ 2 mg/L	-	555	99,8	-	0,2
<b>Moxifloxacine</b>	≤ 0,5 mg/L	-	555	<b>100</b>	-	0
<b>Érythromycine</b>	≥ 22 mm	< 19 mm	555	76,6	0	23,4
<b>Lincomycine</b>	≥ 21 mm	< 17 mm	555	77,1	4,3	18,6
<b>Pristinamycine</b>	≥ 19 mm	-	555	99,6	-	0,4
<b>Télithromycine</b>	≥ 23 mm	< 20 mm	555	99,6	0,4	0
<b>Cotrimoxazole</b>	≥ 18 mm	< 15 mm	555	89,9	2,7	7,4
<b>Rifampicine</b>	≥ 22 mm	< 17 mm	555	<b>100</b>	0	0
<b>Chloramphénicol</b>	≥ 21 mm	-	555	98,6	-	1,4
<b>Tétracycline</b>	≥ 25 mm	< 22 mm	555	78,4	0,5	21,1
<b>Kanamycine</b>	≥ 14 mm	< 10 mm	555	94,6	0	5,4
<b>Gentamicine</b>	≥ 17 mm	< 11 mm	555	<b>100</b>	0	0
<b>Vancomycine</b>	≥ 17 mm	-	555	<b>100</b>	-	0

Selon le CA-SFM 2014.

Dans les méningites de l'adulte, la CMI<sub>50</sub> et la CMI<sub>90</sub> de la pénicilline sont respectivement de 0,016 mg/L et 0,5 mg/L.

## Résistance aux bêta-lactamines dans les infections invasives en 2013

En 2014, que l'on considère les souches isolées de méningites ou de bactériémies, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est peu différente chez l'adulte et chez l'enfant (Tableau 17). Elle est cependant globalement plus importante dans les bactériémies de l'adulte.

Tableau 17 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$  ans) et chez l'adulte, selon le CA-SFM 2014.

% de souches par catégorie CMI de Pénicilline	Méningites		Bactériémies	
	Enfant (n=69)	Adulte (n=202)	Enfant (n=129)	Adulte (n=353)
S ( $\leq 0,064$ mg/L)	75,4	80,2	86,6	76,8
I	24,6	19,3	13,2	22,9
R ( $> 2$ mg/L)	0	0,5	0,0	0,3
I+R ( $> 0,064$ mg/L)	24,6	19,8	13,2	23,2
<b>CMI d'Amoxicilline</b>				
S ( $\leq 0,5$ mg/L)	97,1	94,5	96,9	92,1
I	2,9	4,5	3,1	6,8
R ( $> 2$ mg/L)	0	1,0	0,0	1,1
I+R ( $> 0,5$ mg/L)	2,9	5,5	3,1	7,9
<b>CMI de Céfotaxime</b>				
S ( $\leq 0,5$ mg/L)	98,6	98,5	100	97,7
I	1,4	1,5	0	2,3
R ( $> 2$ mg/L)	0	0	0	0
I+R ( $> 0,5$ mg/L)	1,4	1,5	0	2,3

En 2014, deux souches résistantes à l'amoxicilline (CMI  $> 2$  mg/L) ont été isolées de méningites chez des adultes. En ce qui concerne les céphalosporines de troisième génération recommandées en 1ère intention dans le traitement des méningites, plus de 98% des souches isolées de méningites sont sensibles au céfotaxime chez l'enfant et chez l'adulte, et aucune souche résistante n'a été isolée.

Le Tableau 18 permet de comparer la fréquence des souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par classe d'âge, chez l'enfant.

Tableau 18 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives chez l'enfant, par groupe d'âges et type d'infection.

Age		Méningites (n=69)			Bactériémies (n=129)		
		PEN*	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX
0-23 mois	n	<b>32</b>			<b>66</b>		
	S	27 (78%)	32 (100%)	32 (100%)	55 (83%)	64 (97%)	66 (100%)
	I	7 (22%)	0	0	11 (17%)	2 (3%)	0
	R	0	0	0	0	0	0
24-59 mois	n	<b>11</b>			<b>37</b>		
	S	8 (73%)	10 (91%)	10 (91%)	32 (86%)	35 (95%)	37 (100%)
	I	3 (27%)	1 (9%)	1 (9%)	5 (14%)	2 (5%)	0
	R	0	0	0	0	0	0
5-15 ans	n	<b>26</b>			<b>26</b>		
	S	19 (73%)	25 (96%)	26 (100%)	25 (96%)	26 (100%)	26 (100%)
	I	7 (27%)	1 (4%)	0	1 (4%)	0	0
	R	0	0	0	0	0	0

\*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime.

## Résistance aux macrolides et apparentés

En 2014, le taux de résistance (I+R) aux macrolides des souches invasives de pneumocoque s'établit à 22,6% (20,2% chez l'enfant, 23,4% chez l'adulte, Figure 2 et Figure 3).

Comme les années précédentes, il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type MLS<sub>B</sub> (qui touche l'ensemble des Macrolides Lincosamides et Streptogramine B). La résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) est stable et concerne moins de 5% des souches résistantes à l'érythromycine.

La résistance aux macrolides reste la résistance le plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 73,1% sont résistantes aux macrolides (67,6% chez l'enfant, 74,6% chez l'adulte). Cette proportion est cependant en diminution par rapport aux années précédentes.

Deux souches de sensibilité diminuée à la pristinamycine ont été isolées en 2014, dans des hémocultures chez l'adulte. L'une des souches était résistante à l'érythromycine et à lincomycine, l'autre en revanche y était sensible.

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 753 souches. En 2014, 2 souches (0,3%) présentent une résistance à la télithromycine (Tableau 12 et Tableau 16). Ces deux souches, isolées chez l'adulte, sont résistantes aux macrolides avec un phénotype MLS<sub>B</sub>.

## Autres marqueurs de résistance

La fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol dans les infections invasives est indiquée en fonction du type de prélèvement pour l'enfant (Figure 22) et pour l'adulte (

Figure 23). La résistance à l'érythromycine, à la tétracycline et au cotrimoxazole, sont les marqueurs les plus fréquents, quel que soit l'âge et le type de prélèvement. Cette situation est liée à la présence d'éléments mobiles porteurs de gènes de résistance présents chez *S. pneumoniae*, les transposons Tn1545, Tn916 ou apparentés. Alors que le chloramphénicol est un marqueur indépendant, les 4 autres marqueurs sont liés car les gènes de résistance à ces antibiotiques sont souvent sur un même transposon et peuvent ainsi être co-sélectionnés et transmis ensemble (cf. chapitre Résistances associées et multi-résistance ci-dessous).

La diminution de la proportion de souches résistantes à ces différents marqueurs se poursuit depuis 2001, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte (Figure 24, Figure 25).

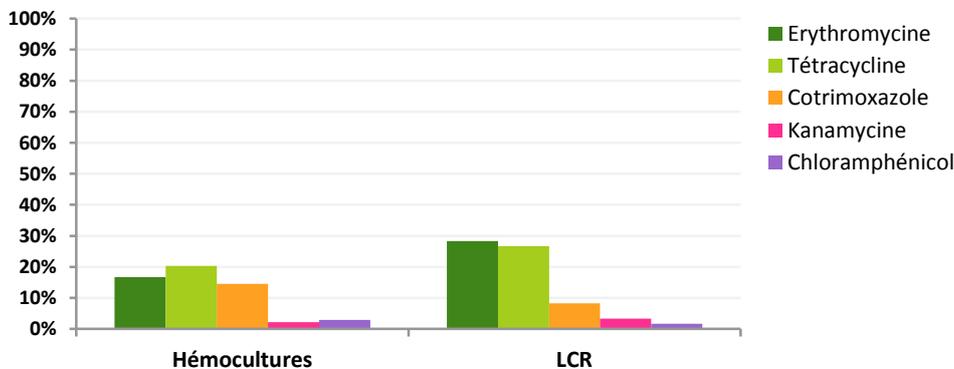


Figure 22 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (n=198), selon le CA-SFM 2014.

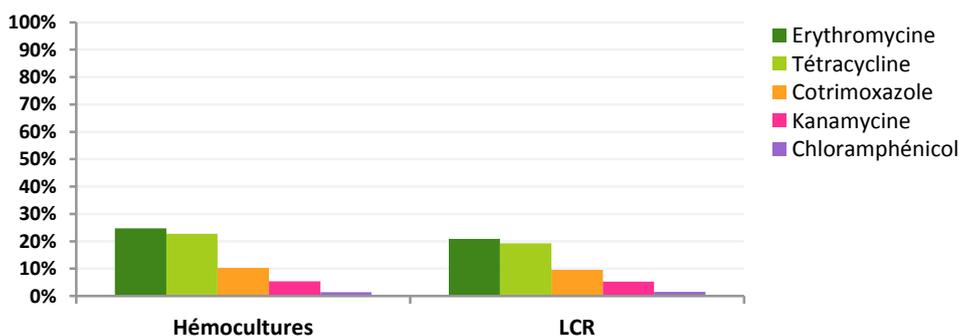


Figure 23 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (n=555), selon le CA-SFM 2014.

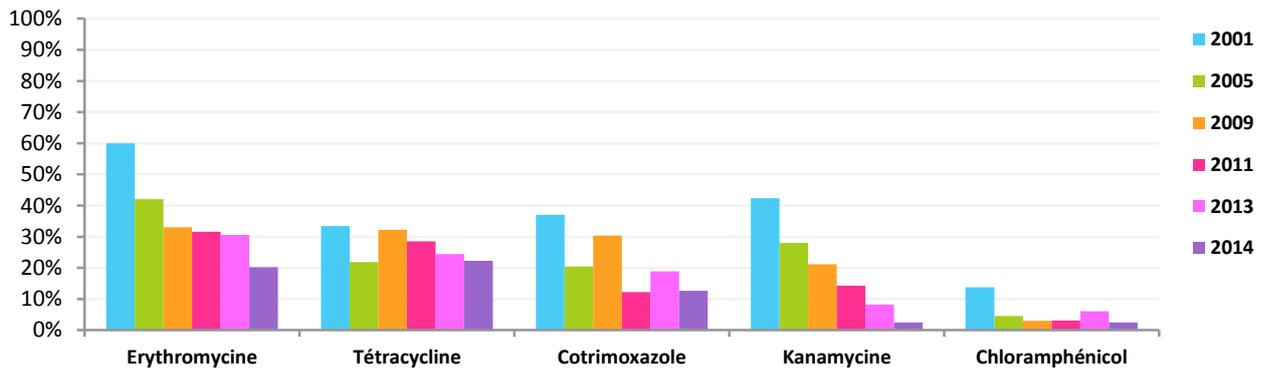


Figure 24 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant (CA-SFM 2014).

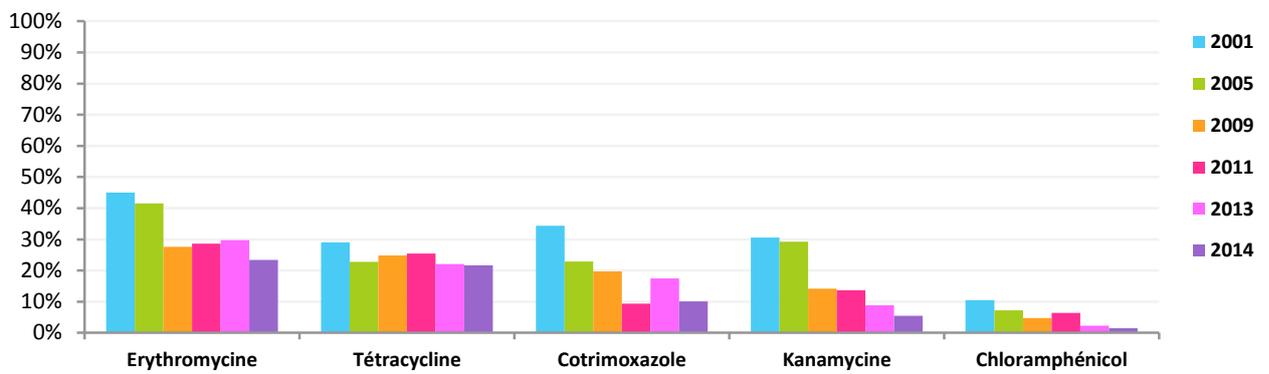


Figure 25 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte (CA-SFM 2014).

## Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches invasives cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 19. Sur les 753 souches pour lesquelles les six marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) ont été étudiés, 478 soit 63% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent 21% (n=158) de l'ensemble (vs. 16% en 2003) et 57% des souches non sensibles (vs. 27% en 2003).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 16% (n=117) de l'ensemble des souches étudiées et 43% des souches non sauvages (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (91%, n=107) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides ; ce taux est stable depuis 2003.

Tableau 19 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (753 souches invasives étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype <sup>o</sup>	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
1	P	6	16	22	35B
	E	4	7	11	33F
	Co	16	26	42	24F, 12F
	Te	3	4	7	-
	Ch	3	1	4	-
	K	-	-	-	-
2	ET	10	30	40	6C
	PCo	3	13	16	23B
	PE	-	7	7	15A
	TCh	2	4	6	12F
	Divers Péni-S	-	2	2	-
	Divers Péni-R	-	1	1	-
<b>Total 1 ou 2 marqueurs de résistance</b>		<b>47</b>	<b>111</b>	<b>158</b>	
3	PET	19	46	65	19F, 15A, 19A, 24F
	PTCo	2	1	3	-
	TCoCh	2	1	3	-
	PEK	1	1	2	-
	ETK	2	-	2	-
	Divers Péni-S	1	1	2	-
	Divers Péni-R	1	-	1	-
4	PETK	2	23	25	19A, 15A, 19F
	PETCo	1	8	9	19A, 15A
	PEKCo	-	2	2	-
	PEKCh	-	1	1	-
	Autres	-	-	-	-
5	PETKCo	-	1	1	-
	PETCoCh	-	1	1	-
	Autres	-	-	-	-
6	PETKCoCh	-	-	-	-
<b>Total ≥ 3 marqueurs de résistance</b>		<b>31</b>	<b>86</b>	<b>117</b>	

<sup>o</sup>P, pénicilline ; E, érythromycine ; Co, cotrimoxazole ; T, tétracycline ; Ch, chloramphénicol ; K, kanamycine.

\*Le sérotype prédominant dans chaque phénotype est indiqué en couleur.

## Résistance aux fluoroquinolones

La détection des différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones par l'antibiogramme (cf. protocole en Annexe D) est recommandée en France depuis 2004 (Ca-SFM).

Au total, sur les 753 souches invasives étudiées en 2014, 5 souches (0,7%), isolées principalement chez l'adulte (seulement 1 souche isolée chez l'enfant), expriment un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones. Quatre d'entre elles ont acquis un mécanisme de résistance lié à un efflux actif et conservent une sensibilité vis-à-vis des fluoroquinolones anti-pneumococciques indiquées dans les infections respiratoires (CMI lévofloxacine  $\leq 2$  mg/L, CMI moxifloxacine  $\leq 0,5$  mg/L). La dernière souche a acquis un mécanisme de résistance liée à une mutation dans la topoisomérase IV ; elle est résistante à la lévofloxacine mais reste sensible à la moxifloxacine. Ce mécanisme peut néanmoins représenter une étape préalable à la sélection, en cours de traitement, de mutants de plus haut niveau de résistance.

Les cinq souches expriment au moins une résistance associée (Tableau 20).

Tableau 20 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2014.

Phénotype	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)					Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	LVX	MFX	
<b>Sauvage</b>	-	-	-	-	8	4	1	1	0,12	-
<b>Efflux</b>	9 ans	9N	Hémoculture	Normandie	8	16	4	2	0,125	Rf
<b>Efflux</b>	64 ans	37	Hémoculture	Midi-Pyrénées	8	64	8	2	0,25	P
<b>Efflux</b>	68 ans	24F	Hémoculture	Lorraine	8	32	4	1	0,25	Co
<b>Efflux</b>	72 ans	9N	LCR	Languedoc-Roussillon	8	16	4	2	0,25	E
<b>ParC/E</b>	83 ans	23F	Hémoculture	Bretagne	64	128	4	4	0,25	P-E-T-Ch-Co

\*PEF, péfloxacin ; NOR, norfloxacine ; CIP, ciprofloxacine ; LVX, lévofloxacine ; MFX, moxifloxacine ; P, pénicilline ; E, érythromycine ; T, tétracycline ; Ch, chloramphénicol ; Rf, rifampicine ; Co, cotrimoxazole.

## Résistance aux antibiotiques et sérotypes

La sensibilité à la pénicilline des sérotypes des souches invasives isolées en 2014 est indiquée en Figure 26. Les sérotypes majoritaires de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines sont les sérotypes vaccinaux 19A, 19F et 14, en baisse, et les sérotypes non vaccinaux 15A, 35B et 29. Seule une faible proportion de ces souches a conservé sa sensibilité naturelle. Ainsi en 2014, plus de 70% des souches de ces six sérotypes sont de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Parmi les autres sérotypes non contenus dans le PCV13, un quart environ des souches de sérotype 24F, 23B, 11A et 9A expriment également une résistance aux bêta-lactamines (Figure 26). Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines sont retrouvées parmi les sérotypes 19A, 19F, 11A, 14, 35B et 23F (Tableau 13 et Figure 26). A l'inverse, les sérotypes suivants sont essentiellement sensibles à la pénicilline : 3, 12F, 22F, 6C, 7F, 8, 33F, 38 et 1. Ces sérotypes sont responsables de vagues d'infections invasives d'ampleur variable, mais ils sont rarement retrouvés dans le rhino-pharynx des porteurs sains car leur durée de portage est courte (Figure 20 et Figure 26). Par conséquent, ils sont peu exposés à la pression antibiotique.

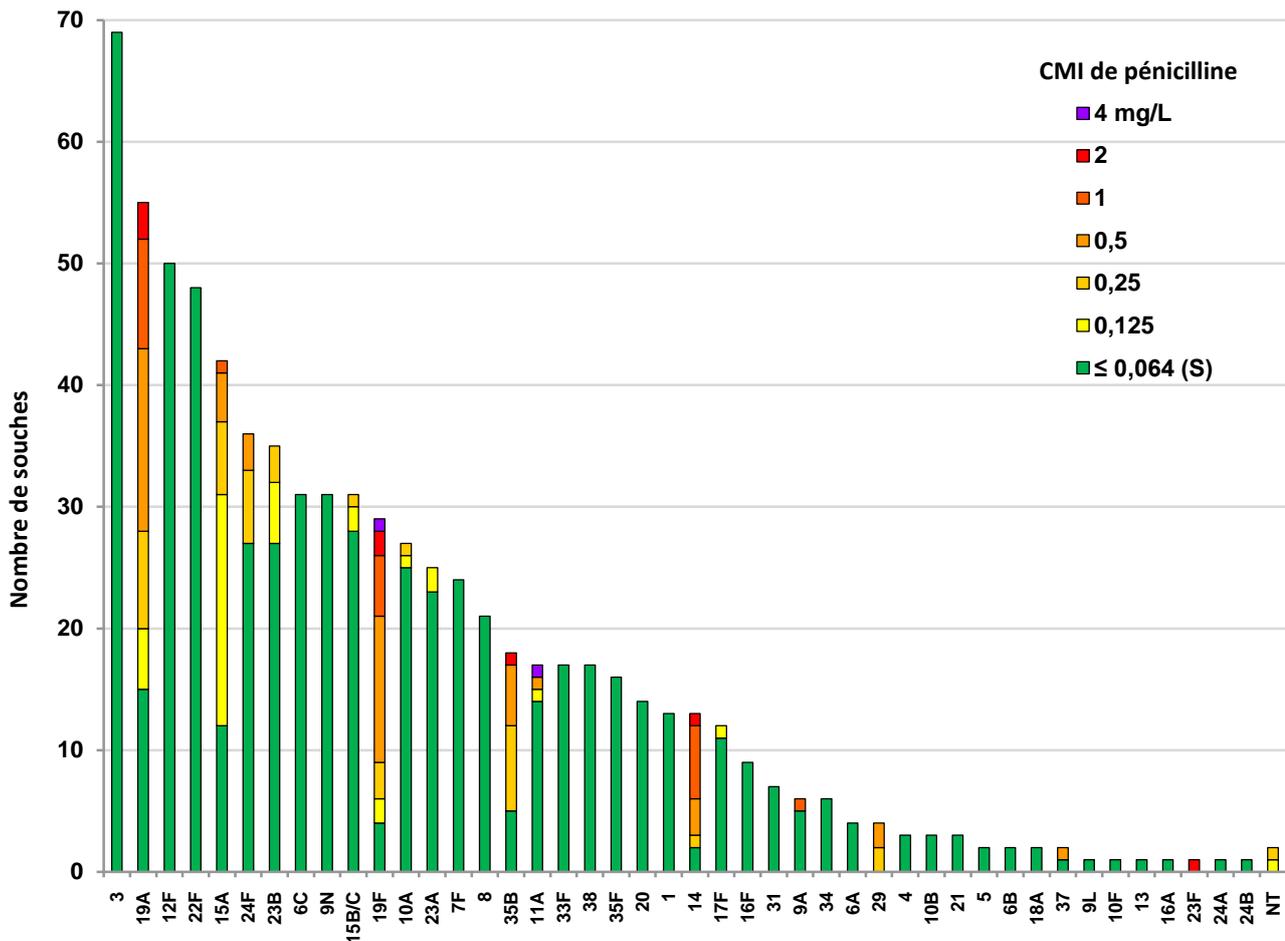


Figure 26 - Sensibilité à la pénicilline par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2014 (n=753).

En 2014, les souches de sérotype 19A représentent 7,3% (55/753) des souches étudiées (infections invasives) et représentent 25,6% (40/156) des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline dans l'ensemble de la population (et seulement 15% chez l'enfant de moins de 5 ans). Leur CMI de pénicilline n'excède pas 2 mg/L en 2014 (Figure 27). Le restant des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est représenté surtout par le sérotype vaccinal 19F (86% des souches sont de sensibilité diminuée) et le sérotype non vaccinal 15A (Figure 26). Quelques souches de sérotype non vaccinal 11A présentent également une sensibilité diminuée à la pénicilline, voire une résistance à cette dernière (CMI > 2 mg/L), cependant leur nombre est stable ces dernières années dans les infections invasives (Figure 28). La résistance aux bêta-lactamines ne semble donc pas conférer un avantage suffisant à ce sérotype pour émerger de manière importante.

La structure de la population des souches de sérotypes émergents, en particulier 12F et 24F, a été analysée par MLST (cf § Typage moléculaire (MLST) des sérotypes de remplacement d'intérêt).

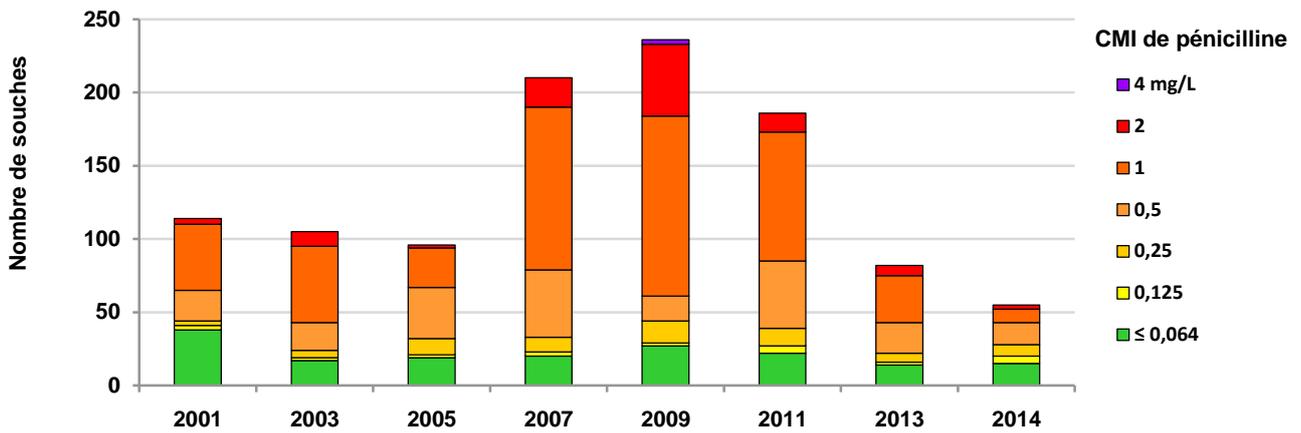


Figure 27 – Évolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de *S. pneumoniae* de sérotype 19A entre 2001 et 2014.

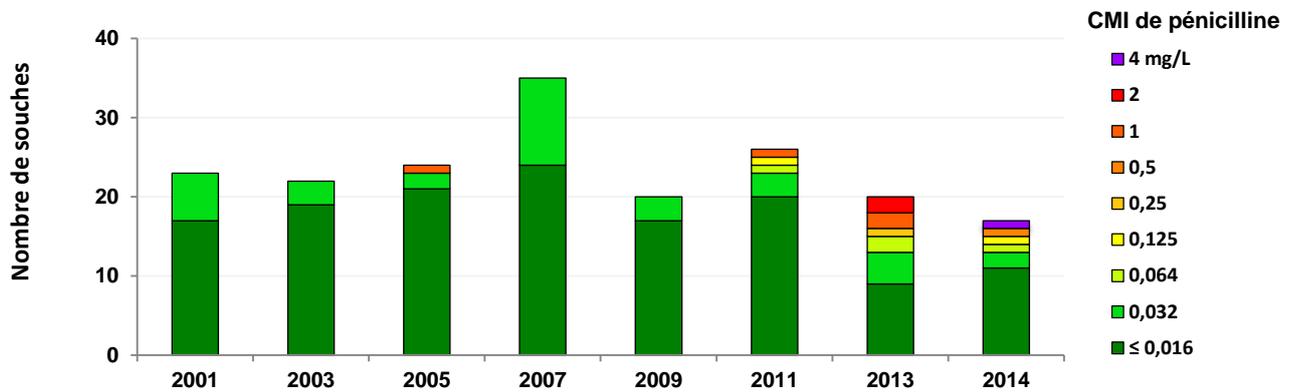


Figure 28 - Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de *S. pneumoniae* de sérotype 11A entre 2001 et 2014.

Par ailleurs, à part les souches de sérotype vaccinal 19A, 19F et 14, il existe une prévalence élevée de la résistance aux macrolides parmi certains sérotypes non vaccinaux : 81% pour les souches de sérotype 15A et 87% pour les souches de sérotype 6C (Figure 29). En revanche, cette proportion est en nette diminution chez les souches de sérotype 33F (53% en 2014 vs. 75% en 2013), par ailleurs constamment sensibles aux bêta-lactamines

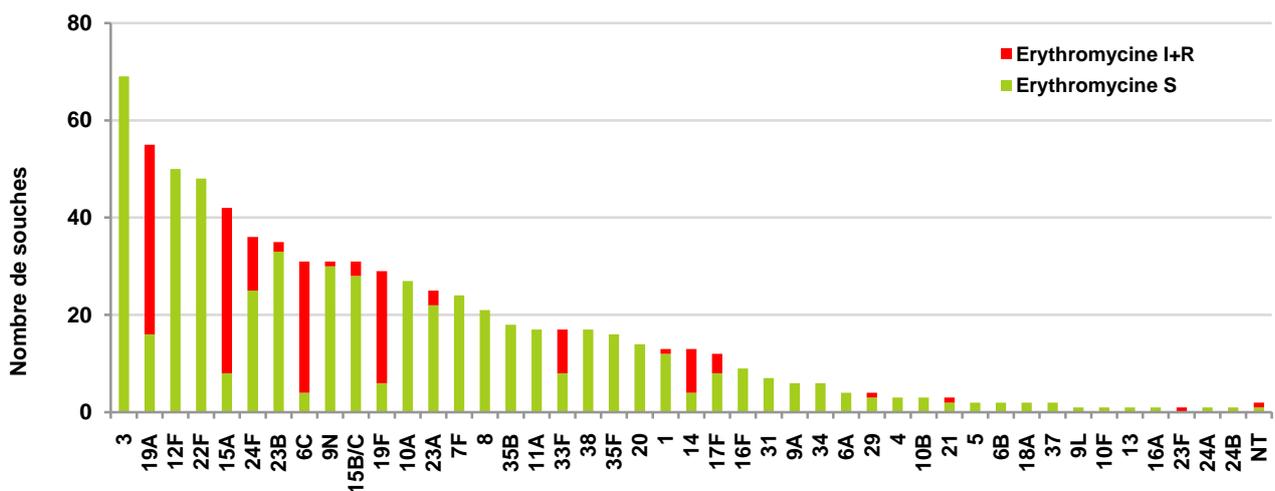


Figure 29 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2014 (n=753) d'infections invasives.

## Typage moléculaire (MLST) des sérotypes de remplacement d'intérêt

L'étude du profil génétique au moyen du MLST permet de déterminer quels sont les clones circulants en France et mettre en évidence d'éventuels échanges capsulaires pour expliquer l'émergence de la résistance aux antibiotiques, en particulier parmi les sérotypes de remplacement. Nous avons étudié plusieurs sérotypes à l'origine d'infections invasives en progression récente : 11A, 12F, 22F et 24F. Les populations de souches invasives de sérotypes 22F (sensibles aux antibiotiques) sont clonales, représentées essentiellement par le ST433. Les souches de sérotype 11A sensibles à la pénicilline et celles qui sont de sensibilité diminuée appartiennent à des complexes clonaux distincts, respectivement le CC62 et les CC156 ou CC1010). Nous avons analysé plus en détail les sérotypes 12F et 24F, majoritaires dans les infections invasives de l'enfant et dont le potentiel invasif est élevé (Varon *et al.*, Vaccine, 2015). Les résultats sont indiqués dans le Tableau 21 (Janoir *et al.*, Open Forum Infect Dis, 2016).

- L'émergence du sérotype 12F semble reliée à l'expansion de plusieurs clones appartenant à des complexes clonaux distincts : CC989, CC3774 et le clone ST8060.
- Les souches invasives de sérotype 24F sont essentiellement représentées par les clones ST72 (CC72) et ST162 (CC156). Il est intéressant de noter que le complexe clonal CC230 rassemble toutes les souches de sensibilité diminuée. D'après la base de données MLST, le clone ST230 comprend aussi des souches de sérotype 19A, 19F et 14. Ainsi les souches 24F de ce clone résultent probablement d'échange capsulaire avec ces dernières.

Tableau 21 – Complexes clonaux (CC) et « sequence-types » (ST) des sérotypes non vaccinaux 12F et 24F isolés chez l'enfant de moins de 2 ans

Sérotype	CC	ST	Sensibilité à la pénicilline		Nombre de souches
			CMI ≤ 0,064 mg/L	CMI > 0,064 mg/L	
12F	989	989	12	-	12
	218	218	5	-	5
		220	2	-	2
	3774	3524	12	-	12
		11 368	1	-	1
	Singleton	8060	19	-	19
	433	433	1	-	1
460	1551	1	-	1	
<b>Total 12F</b>			<b>53</b>		<b>53</b>
24F	156	162	20	-	20
	230	230	1	8	9
		4253	-	7	7
		11 349		1	1
	72	72	27	-	27
		11 369	1	-	1
392	392	1	-	1	
63	5172	1	-	1	
<b>Total 24F</b>			<b>51</b>	<b>16</b>	<b>67</b>

## Surveillance des infections à *S. pneumoniae*

Depuis 2001, notre effort s'est poursuivi pour estimer au mieux l'incidence par sérotype des infections pneumococciques sévères, encore appelées « invasives », par le recensement des cas d'isolement de souches de prélèvements d'interprétation univoque (liquides céphalo-rachidiens, hémocultures). Le nombre des cas enregistrés au CNRP nous permet d'estimer, sur la base des données d'incidence du réseau EPIBAC (InVS), l'incidence des différents sérotypes impliqués dans ces infections, et ainsi d'évaluer l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent et le nouveau conjugué 13-valent.

L'ensemble des laboratoires est invité à participer au recueil des cas de méningites, en particulier les laboratoires hospitaliers universitaires et non universitaires participant au réseau EPIBAC (Institut de Veille Sanitaire), à l'Observatoire des Méningites Bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV), ceci en raison de leur expérience et de leur motivation à participer à des réseaux de surveillance.

### Méningites à *S. pneumoniae*

En 2014, en France métropolitaine, 279 cas de méningite ont été signalés au CNRP, dont 265 (95%) cas signalés par les ORP et 14 par les correspondants ne participant pas au réseau des ORP. L'étude a porté sur 271 souches viables, dont 69 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant, et sur 202 souches isolées chez l'adulte (> 15 ans).

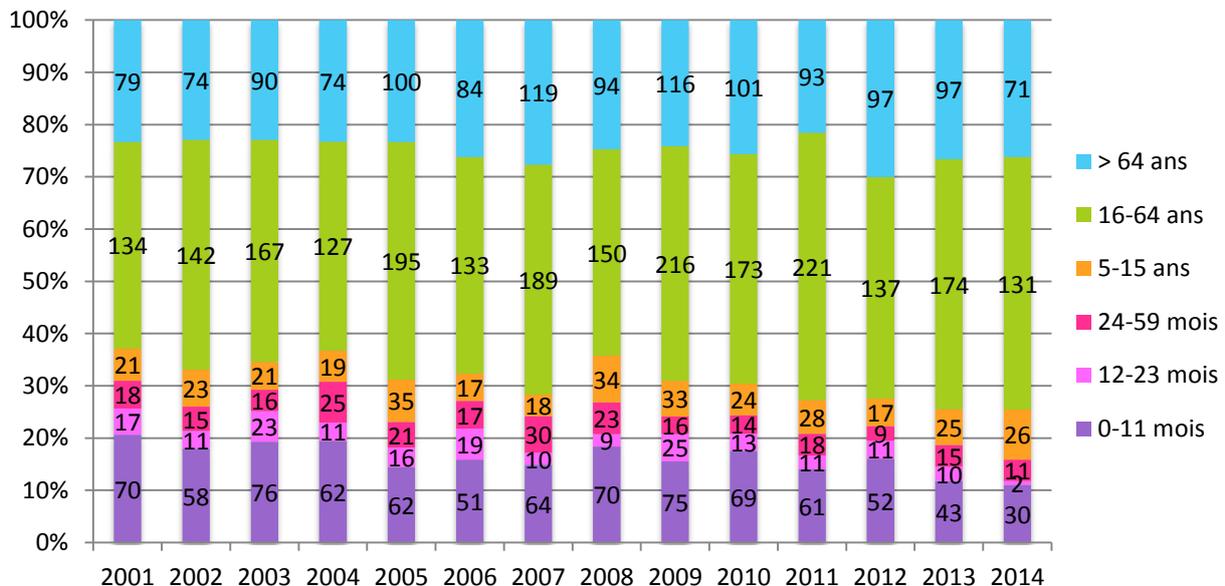


Figure 30 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2014.

D'après les dernières données du réseau EPIBAC de l'InVS<sup>11</sup>, l'incidence globale des méningites à *S. pneumoniae* a significativement diminué de 1,0 à 0,6 cas / 100 000 entre 2008-2009, dernières années d'utilisation exclusive du PCV7, et 2014 (-38%,  $p < 10^{-4}$ ).

<sup>11</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>

## Répartition géographique

La répartition géographique des 279 cas de méningite à *S. pneumoniae* en 2014 est indiquée en Figure 31. En moyenne, 14 cas de méningite ont été rapportés par région en 2014 (médiane = 10), les extrêmes allant de 2 en Poitou-Charentes à 55 en Ile-de France.

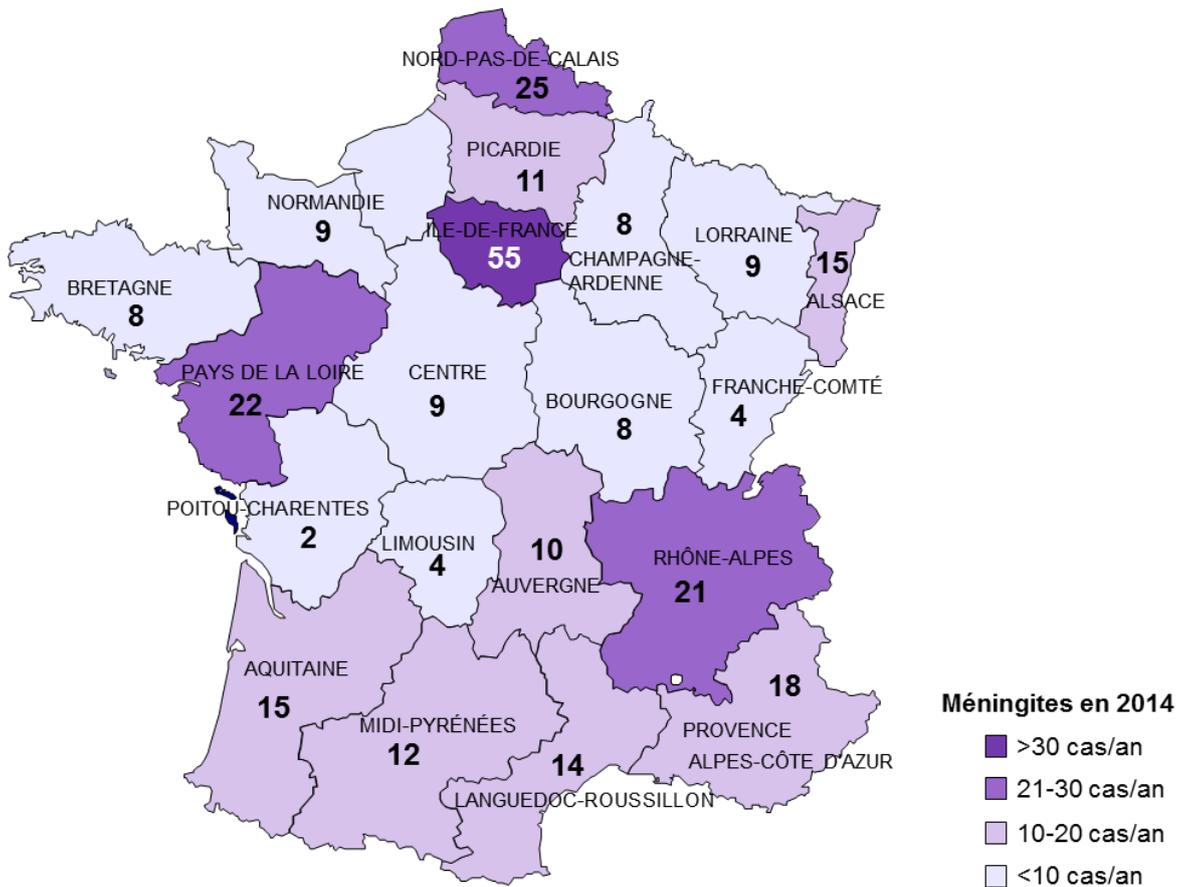


Figure 31 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2014 (n=279).

Dans 252 cas, la souche de pneumocoque a été isolée dans le LCR, dans 25 cas à partir d'une hémoculture, dans un cas à partir d'une mastoïdite et dans un cas à partir d'un prélèvement respiratoire.  
 Dans huit cas, la souche n'a pas été obtenue en sub-culture.

## Distribution temporelle

La Figure 32 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas cumulés de méningite à pneumocoque de 2001 à 2014. C'est durant les mois de décembre, janvier, février et mars qu'est enregistré le plus grand nombre de cas.

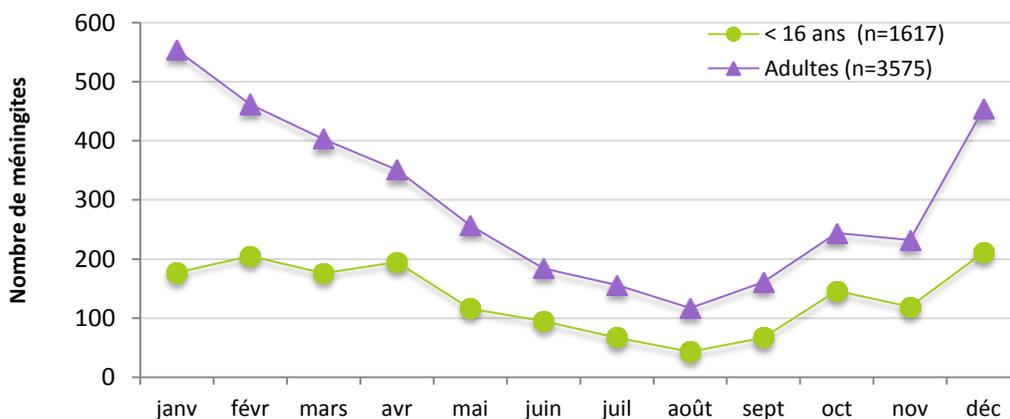


Figure 32 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2014.

## Répartition par classe d'âge

Les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les très jeunes nourrissons de moins de 6 mois (trop jeunes pour être vaccinés ou ayant reçu un nombre insuffisant de doses), ainsi que les adultes à partir de 50 ans (Figure 33, Figure 34).

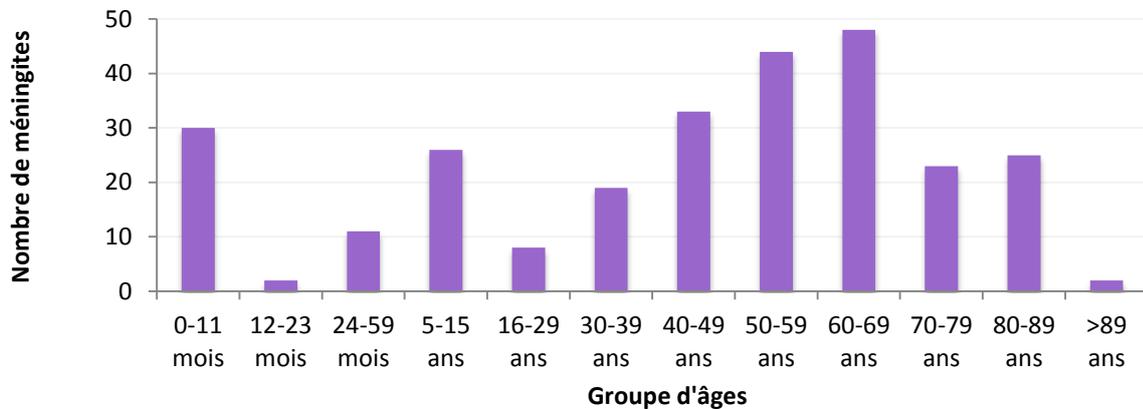


Figure 33 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2014 (n=271) en fonction de l'âge.

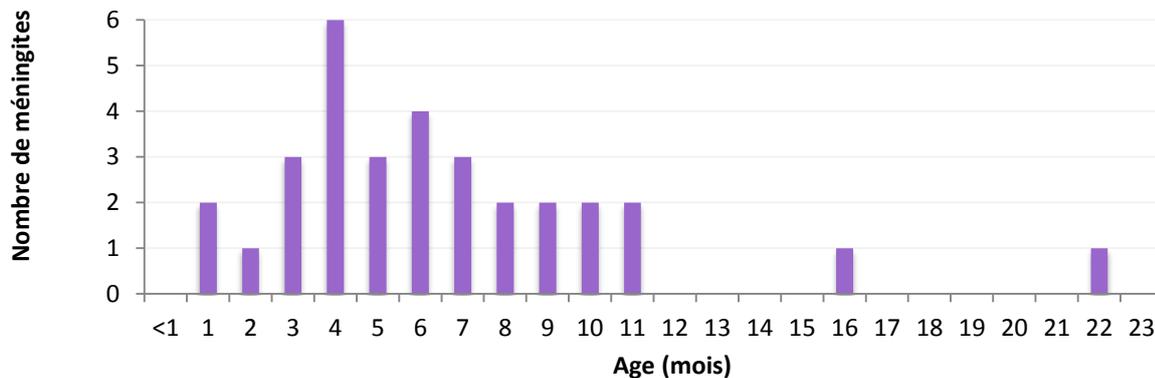


Figure 34 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2014 (n=32).

## Surveillance des sérotypes

Dans toutes les tranches d'âge, on assiste à une diminution globale des méningites à pneumocoque de sérotypes vaccinaux partiellement compensée par l'augmentation des méningites à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux (Figure 4).

Chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 35), il n'y a eu aucun cas de méningites à sérotypes vaccinaux PCV7 en 2014. En ce qui concerne les sérotypes additionnels inclus dans le PCV13, seul le sérotype 1 persiste en 2014 et représente 3% des cas de méningites. En 2014, deux sérotypes non vaccinaux prédominent (12,5% des cas chacun) : le 10A, en diminution par rapport à l'année 2013 et les sérotypes 15B/C, en forte augmentation. Tous deux rassemblent des souches essentiellement sensibles aux bêta-lactamines. En troisième position (9,4% des cas chacun), plusieurs sérotypes sont retrouvés : le 24F, le 23A, le 23B et le 33F (Figure 42, Figure 43).

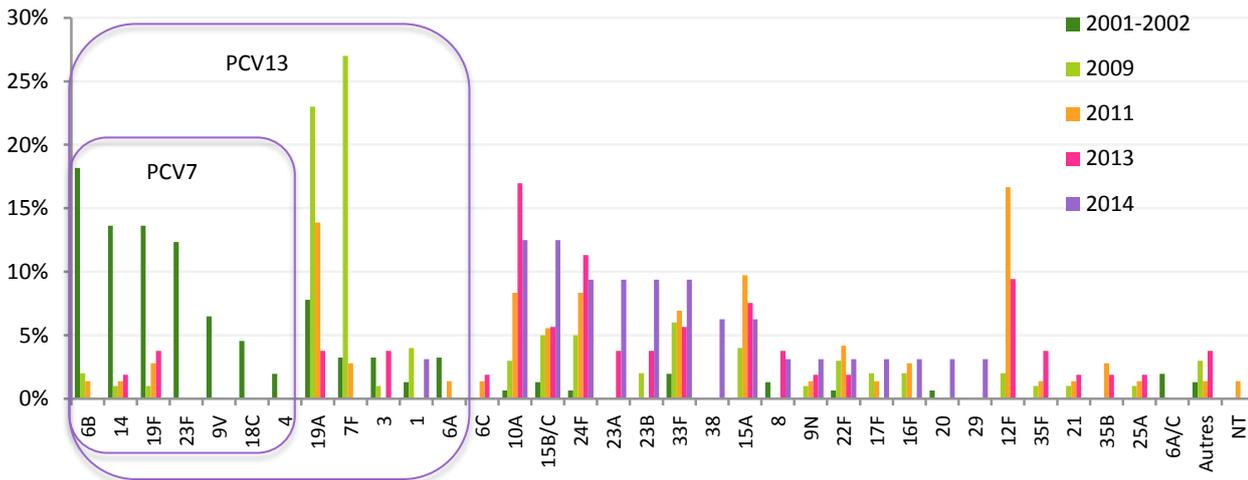


Figure 35 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=154), 2005 (n=78), 2007 (n=74), 2009 (n=100), en 2011 (n=72), en 2013 (n=53) et en 2014 (n=32).

Pour les enfants de 2 à 15 ans, l'évolution de la fréquence de chaque sérotype est indiquée sur la Figure 36 et la Figure 37.

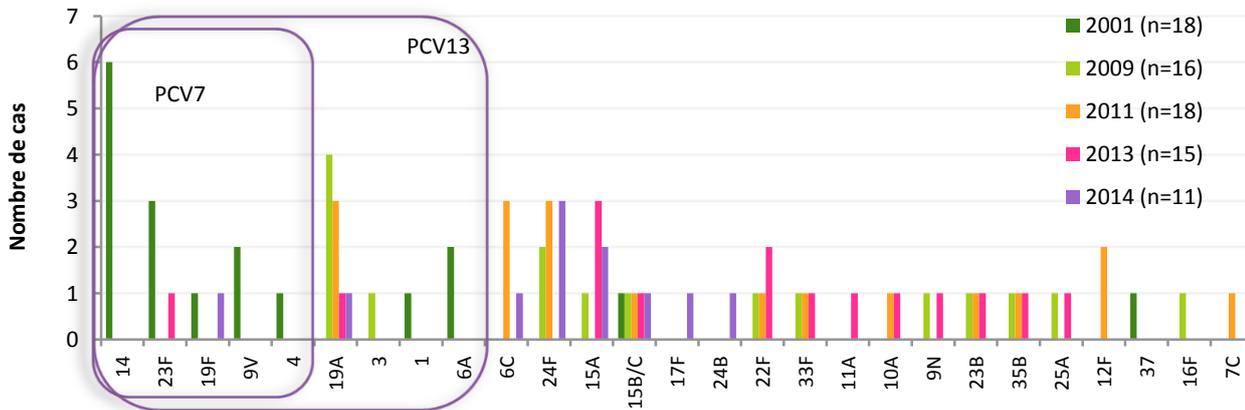


Figure 36 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2014.

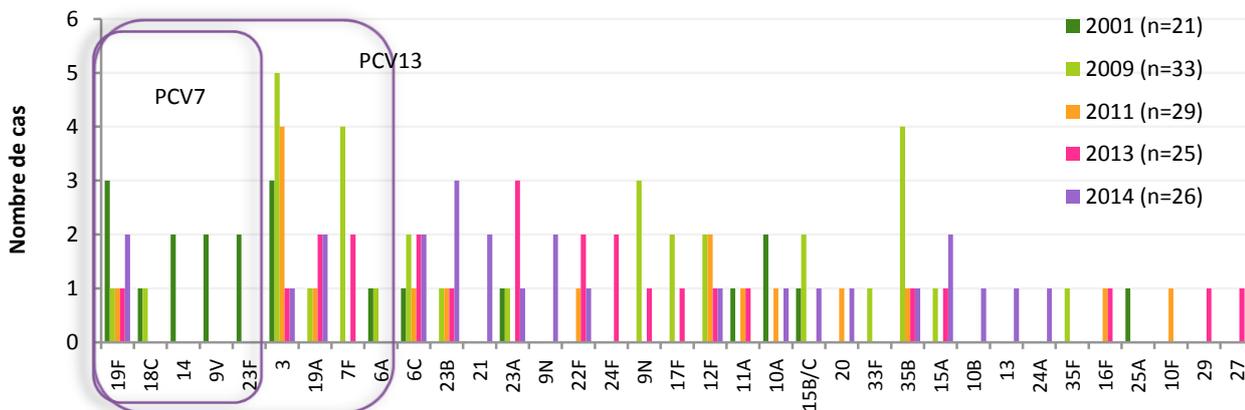


Figure 37 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2014.

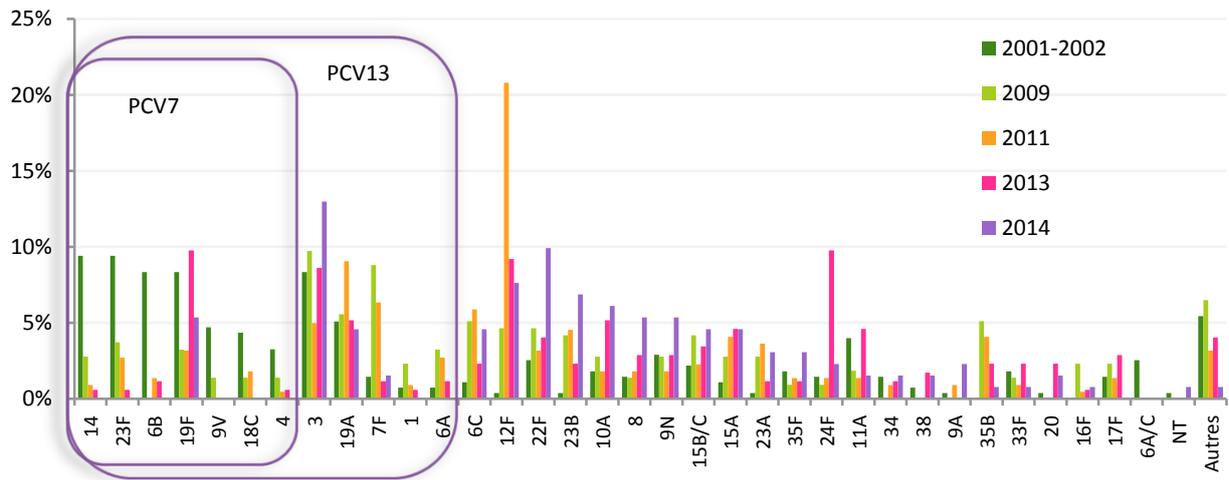


Figure 38 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=276), 2005 (n=195), 2007 (n=189), 2009 (n=216), en 2011 (n=221), en 2013 (n=174) et en 2014 (131).

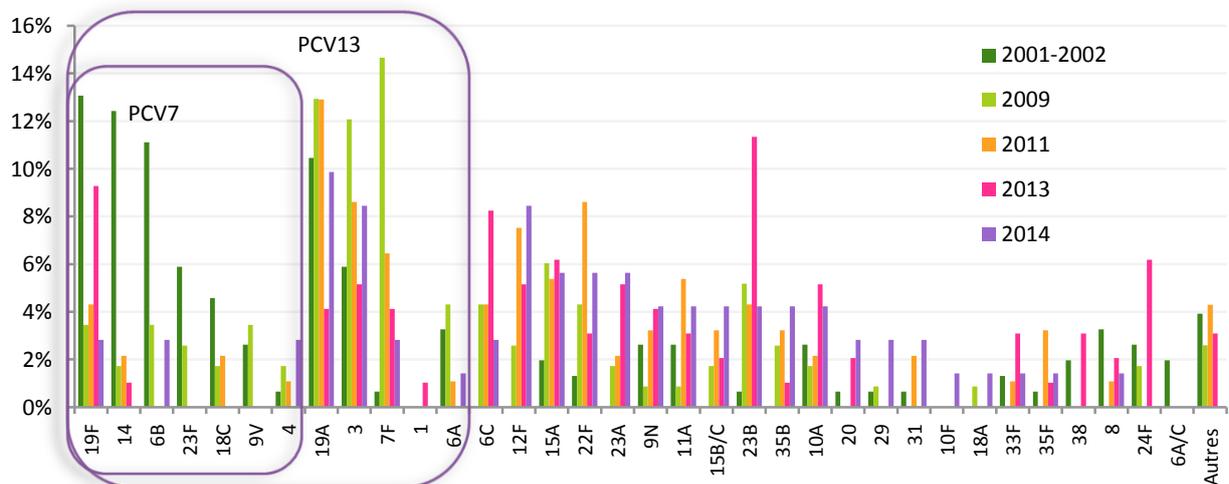


Figure 39 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=151), 2005 (n=101), 2007 (n=119), 2009 (n=116), en 2011 (n=93), en 2013 (n=97) et en 2014 (n=71).

Dans la population adulte (> 15 ans) qui n'est pas vaccinée, les méningites à sérotypes vaccinaux PCV7 sont en baisse et ne représente plus que 6,5% des cas (Figure 38 et Figure 39). En revanche, les méningites dues aux six sérotypes additionnels inclus dans le PCV13 sont en légère hausse par rapport à 2013 (20% en 2014 vs. 15% en 2013), principalement en raison de la hausse des méningites à sérotype 3 chez les 16-64 ans (sérotipe globalement majoritaire chez les adultes représentant 11% des cas de méningites). Globalement chez les adultes, parmi les sérotypes non vaccinaux, les deux sérotypes majoritaires sont les sérotypes 12F et 22F, ce dernier étant en nette augmentation par rapport à 2013, en particulier chez les 16-64 ans. De manière surprenante, on note l'effondrement des méningites liées au sérotype non vaccinal 24F (1,5% en 2014 vs. 8% en 2013) et leur disparition totale chez les adultes de plus de 64 ans. En quatrième position, le sérotype non vaccinal 23B poursuit sa lente progression (6% des cas en 2014).

## Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines est présentée sur la Figure 40.

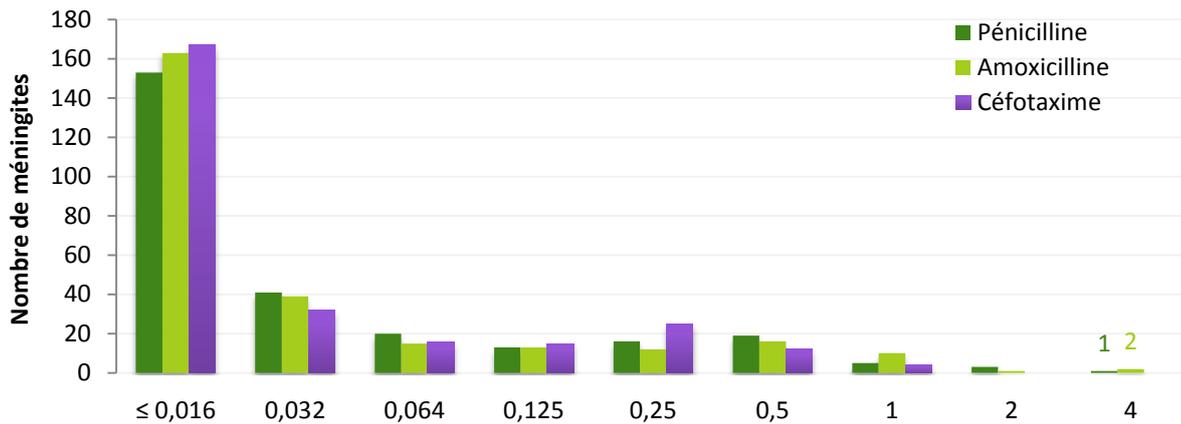


Figure 40 – Distribution des souches isolées de méningites (n=271) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Le nombre de souches de méningites de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines continue à diminuer par rapport à 2013 (Figure 49). Le pourcentage de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline est en très nette baisse (4,8% vs. 12,1% en 2013), et deux souches résistantes à cette molécule ont été isolées de méningite en 2014. En ce qui concerne les céphalosporines injectables de 3<sup>ème</sup> génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, on constate également une diminution du nombre de souches de sensibilité diminuée vis à vis du céfotaxime (1,5%) par rapport à 2013 (4,1%) ; aucune souche résistante à cette molécule (CMI > 2 mg/L) n'a été isolée. La diminution de la résistance est significative pour les trois molécules ( $p < 10^{-4}$ , chi2 de tendance (Mantel-Haenszel) S vs. I+R (Figure 50).

Les souches plus résistantes au céfotaxime qu'à l'amoxicilline (au moins deux dilutions de plus, en rouge sur le graphique) représentent 2,2% des souches de méningites en 2014 et sont toutes catégorisées « sensibles » aux bêta-lactamines (Figure 41).

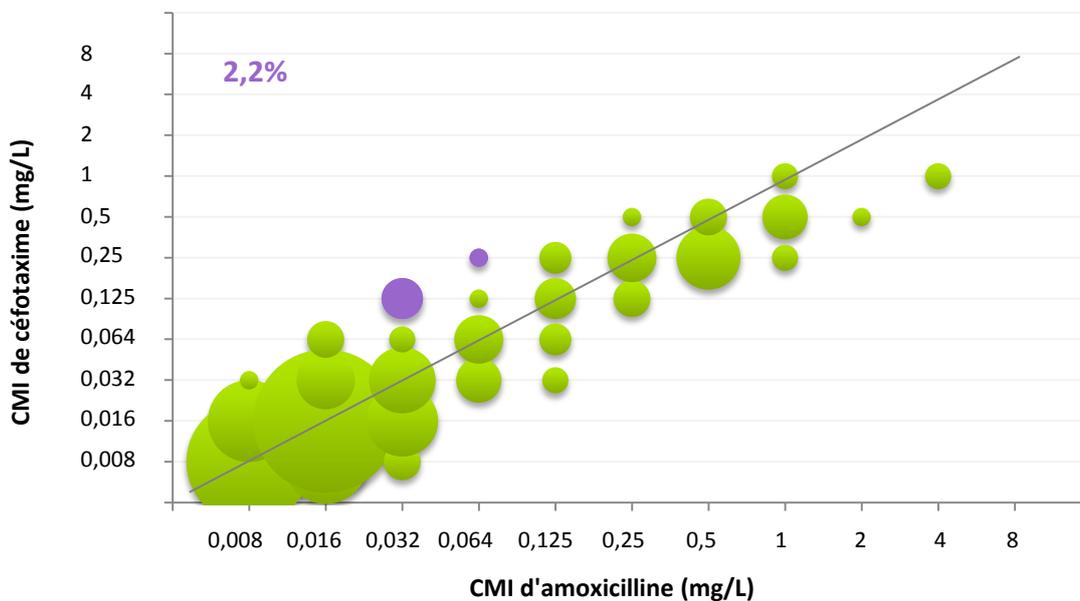


Figure 41 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=271). Les bulles mauves indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline.

### Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 42 à la Figure 43 pour l'enfant, et de la Figure 44 à la Figure 45 pour l'adulte.

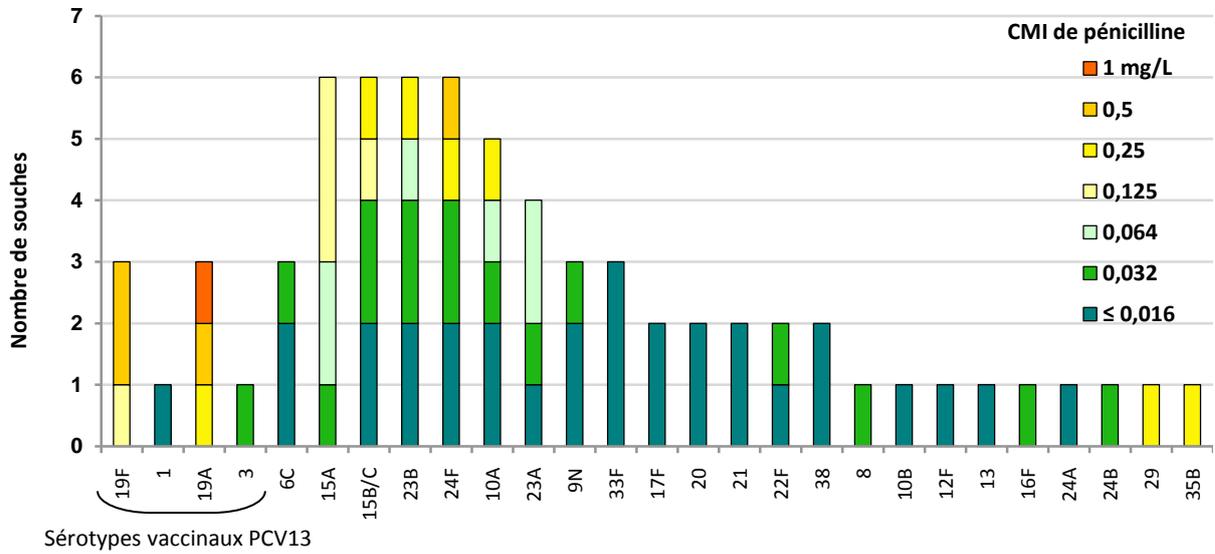


Figure 42 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\leq 15$  ans) (n=69).

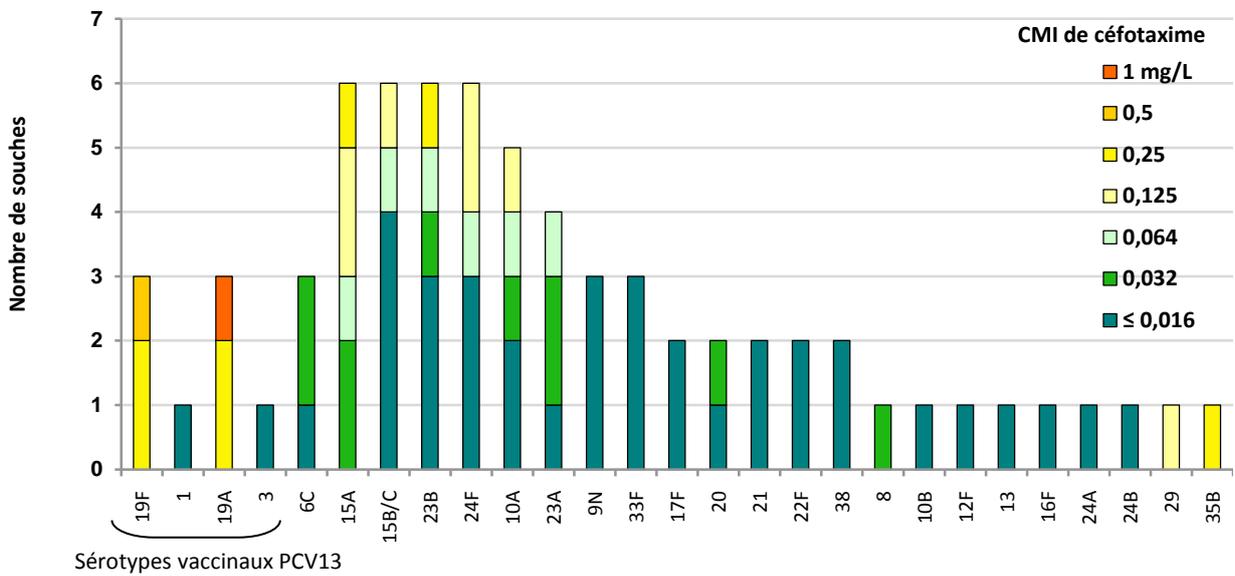


Figure 43 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\leq 15$  ans) (n=69).

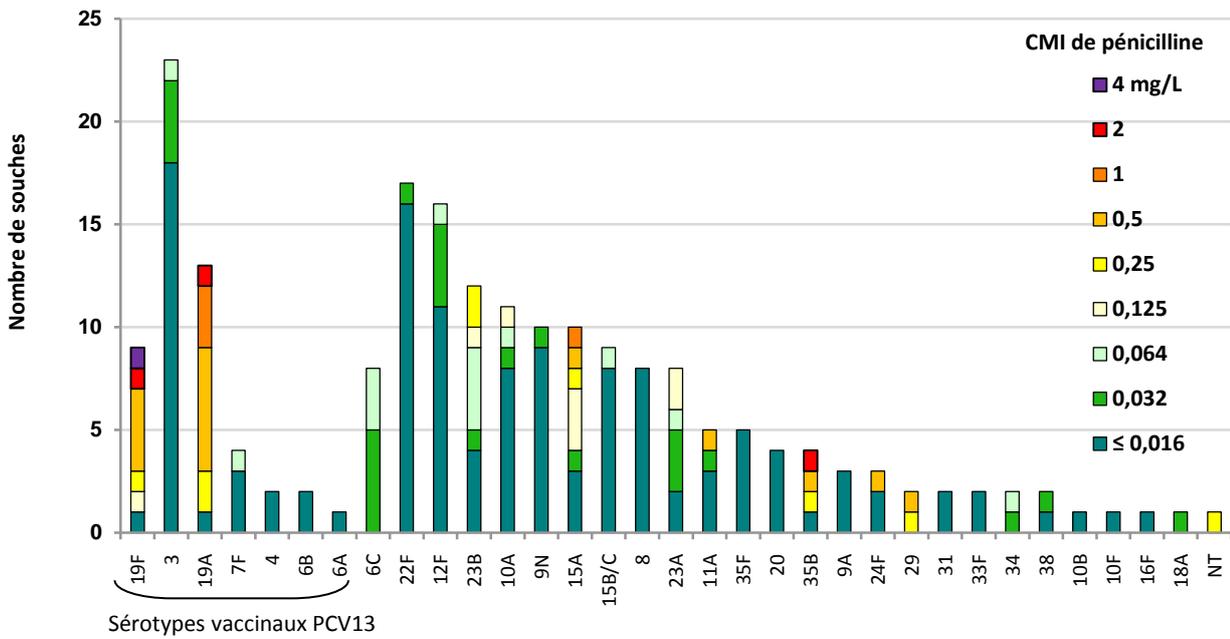


Figure 44 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=202).

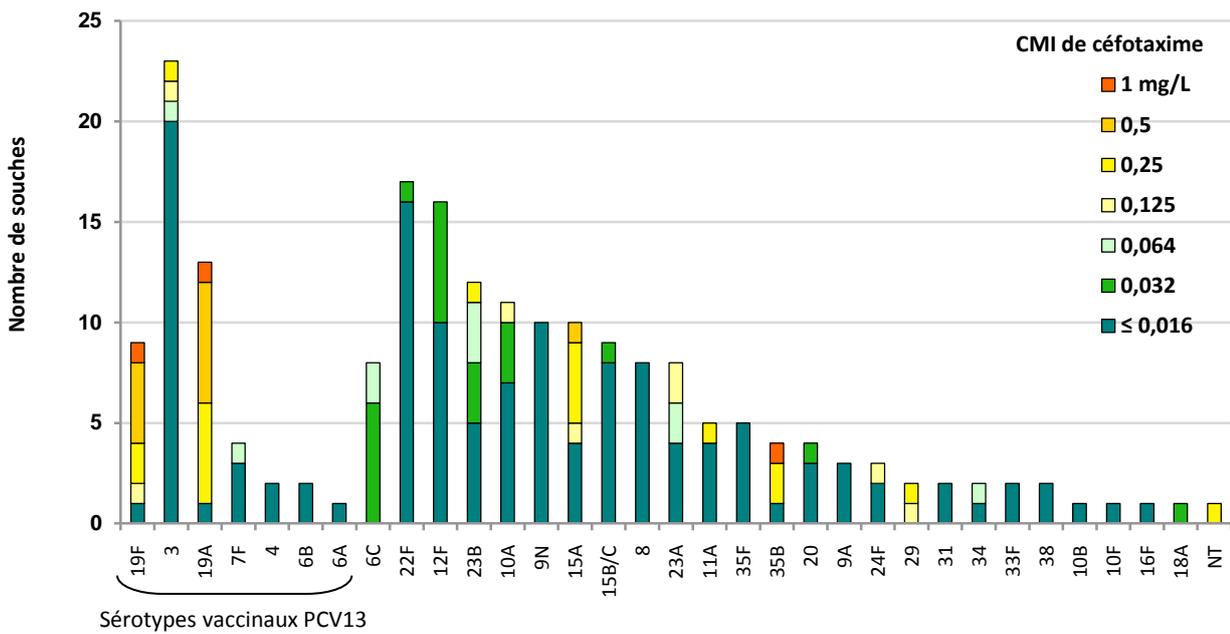


Figure 45 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=202).

## Bilan de l'épidémiologie des méningites

Depuis 2001, l'étude des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur 5192 souches de pneumocoques responsables de méningites isolées en métropole et adressées au CNR des Pneumocoques. L'effet direct et indirect de la vaccination des enfants de moins de 2 ans par le vaccin conjugué (7-valent fin 2002, remplacé par le 13-valent en juin 2010) a joué un rôle important dans la diminution significative de l'incidence des méningites à pneumocoques. En effet, nous observons la disparition des méningites dues à des pneumocoques de sérotypes vaccinaux chez l'enfant de moins de 2 ans, et leur quasi-disparition dans le reste de la population (Figure 46, Figure 47, Figure 48).

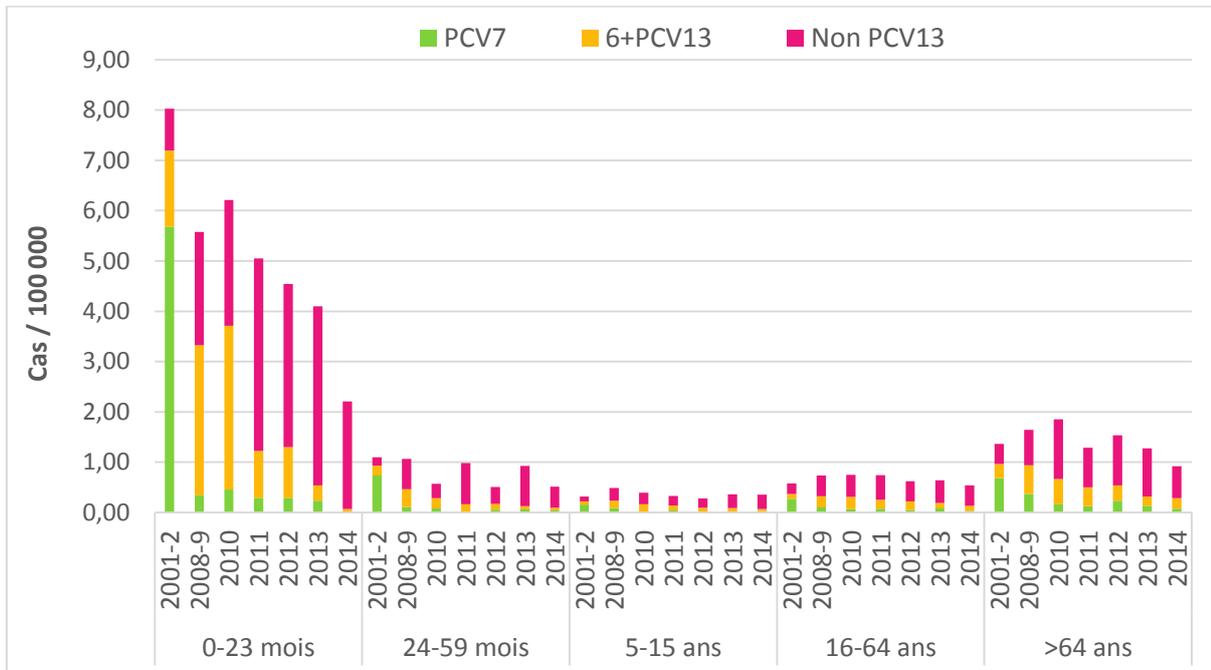


Figure 46 – Evolution de l'incidence des méningites par groupe de sérotypes selon l'âge, France, 2001-2014 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). (PCV7, sérotypes du vaccin conjugué 7-valent ; 6+PCV13, sérotypes du vaccin conjugué 13-valent non contenus dans le PCV7 ; non PCV13, sérotypes non contenus dans le PCV13).

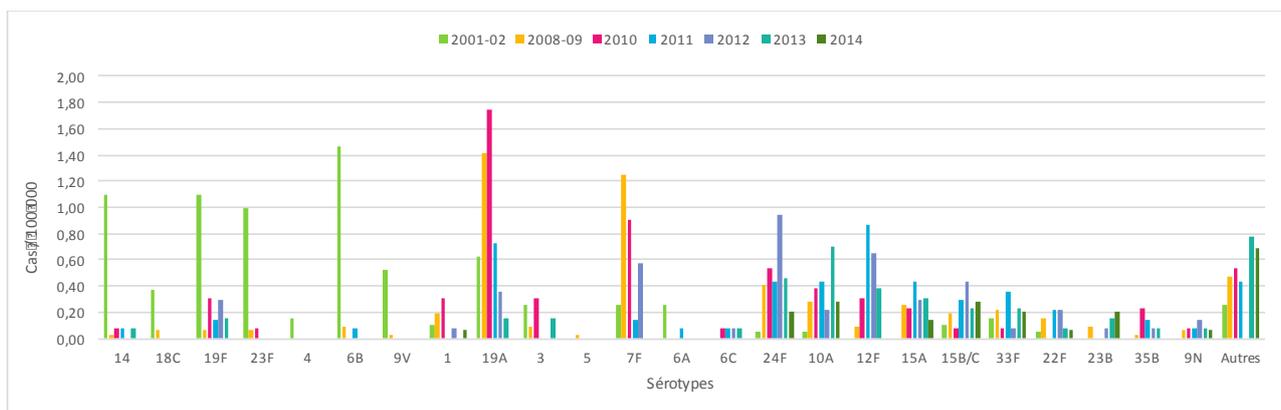


Figure 47 - Incidence des méningites, enfants de 0 à 23 mois, 2001-2014 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

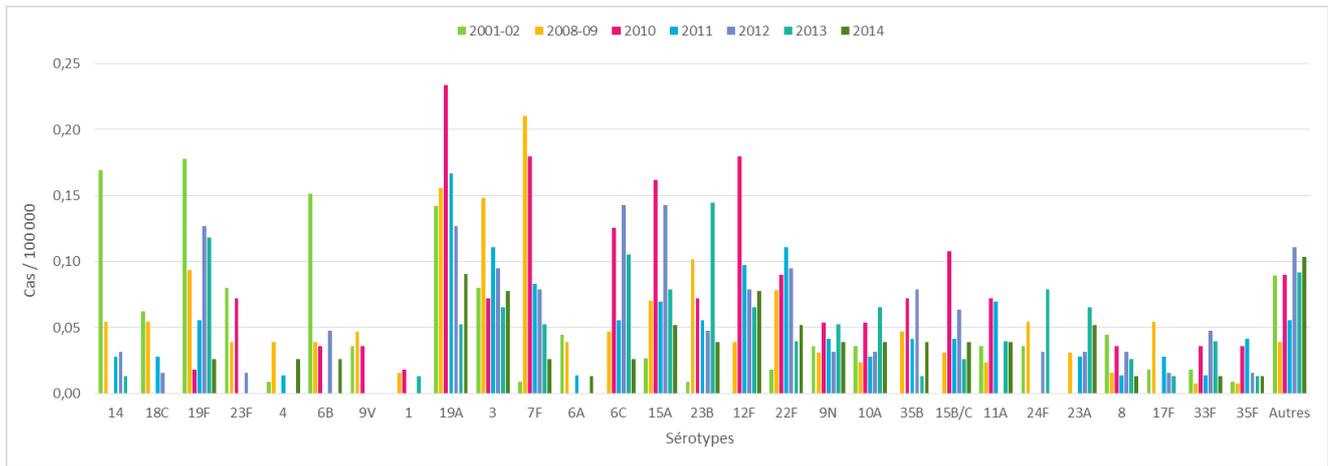


Figure 48 - Incidence des méningites, adultes > 64 ans, 2001-2014. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

Cette tendance accompagne la diminution significative de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de méningites, qui est passée entre 2001 et 2014 de 49% à 21%, de 29% à 5%, et de 14% à 1% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime (Figure 49).

Ainsi, l'incidence des méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a atteint son point le plus bas depuis le début de la surveillance en 2001, et ce dans tous les groupes d'âges (Figure 50, Figure 51).

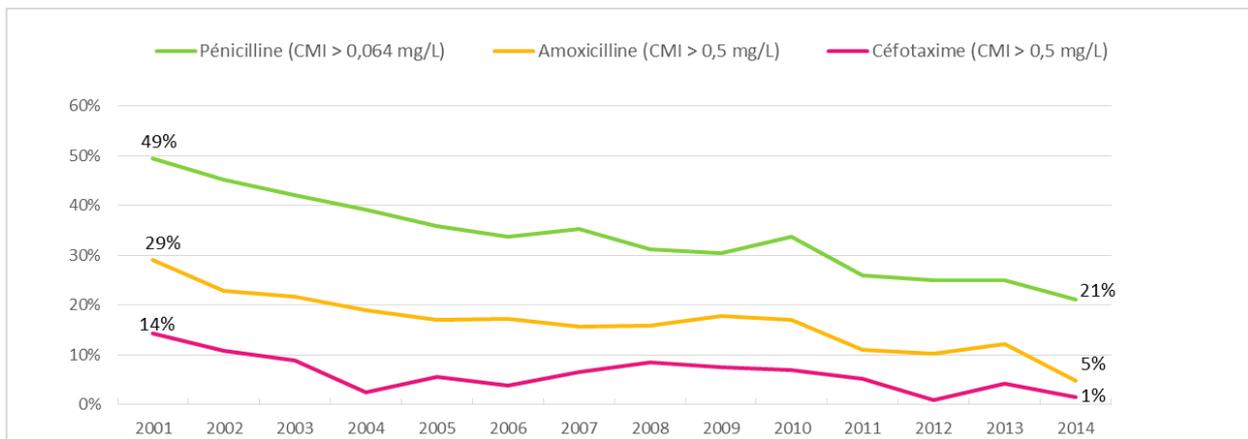


Figure 49 – Pneumocoques de sensibilité diminuée (%) isolés de méningites, 2001-2014.

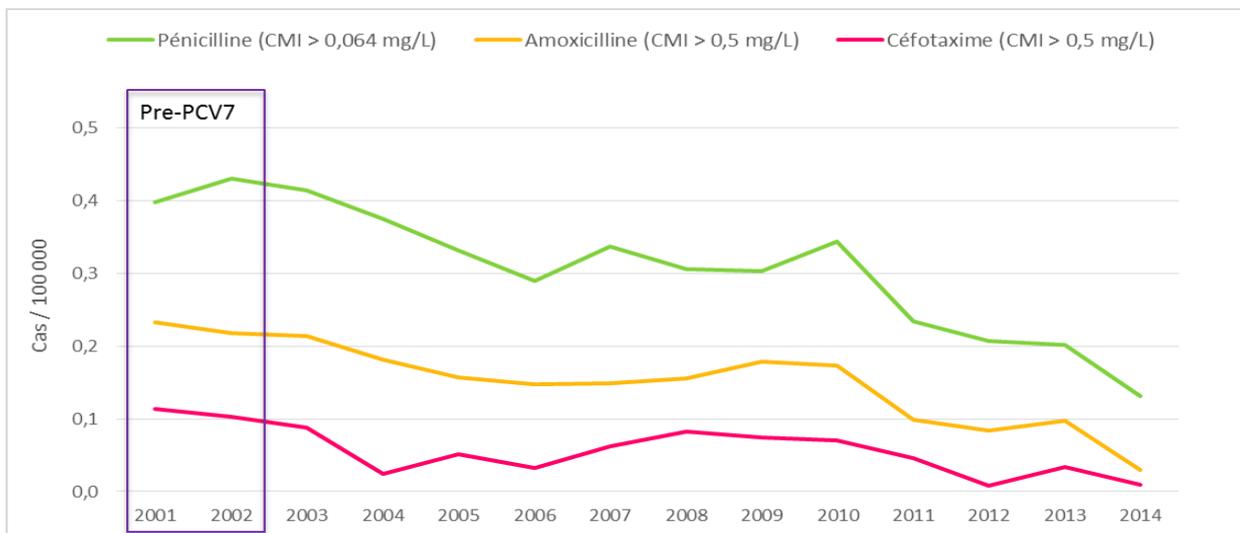


Figure 50 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines isolés de méningites, 2001-2014. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

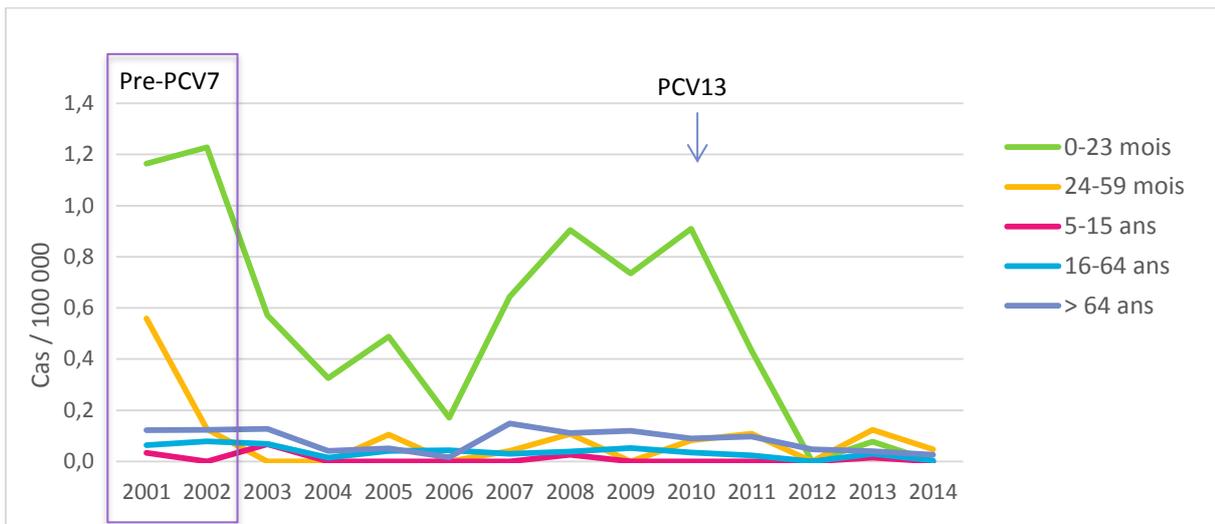


Figure 51 - Incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée au **céfotaxime** (CMI > 0,5 mg/L) isolés de méningites, selon le groupe d'âge, 2001-2014 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent ; PCV13, introduction du vaccin conjugué 13-valent.

## Bactériémies à *S. pneumoniae*

En 2014, l'étude a porté sur 482 souches viables isolées d'hémocultures au cours de pneumonies ou de bactériémies sans porte d'entrée précisée (129 chez l'enfant et 353 chez l'adulte).

### Répartition par classe d'âge chez l'enfant

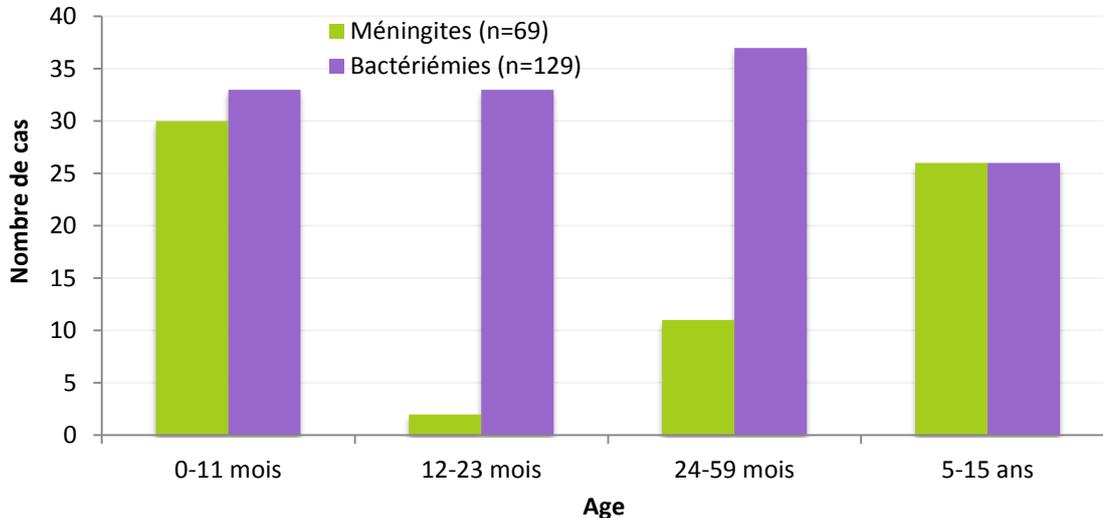


Figure 52 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.

### Surveillance des sérotypes

D'après les données de l'InVS (réseau EPIBAC)<sup>12</sup>, tous âges confondus, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre 2008-2009 et 2014 de 10,2 à 6,0 cas / 100 000 (-42 %,  $p < 10^{-4}$ ).

- Chez les enfants de moins de 2 ans, population cible du PCV13, le sérotype 19A ne représente plus que 3,0% des souches isolées de bactériémies en 2014. Tous les sérotypes vaccinaux sont en diminution, à l'exception du sérotype 3, stable, et du sérotype 19F, en progression (6,1% en 2014 vs. 0% en 2011 et 2013). L'ensemble des sérotypes vaccinaux PCV13 représentent désormais 18% des souches dans les bactériémies.

Les principaux sérotypes non vaccinaux en progression par rapport aux années précédentes sont (Figure 53):

- le sérotype 24F (15,2%),
- les sérotypes 15B/C (13,6%),
- le sérotype 38 (9,1%)

- Chez les enfants de 24 à 59 mois, les bactériémies à sérotypes vaccinaux PCV13 représentent 27%, le seul sérotype vaccinal représentant plus de 10% des souches étant le sérotype 19A (10,8%). Parmi les sérotypes non vaccinaux, 3 sérotypes dépassent 10% : les sérotypes 24F (13,5%), 15B/C et 12F (10,8% chacun) (Figure 54).

- Chez l'enfant de 5 à 15 ans, 5 sérotypes représentent chacun plus de 10% des cas : les sérotypes vaccinaux 1 (15,5%) et 7F (11,5%), et les sérotypes non vaccinaux 12F, 23B et 24F (11,5% chacun) (Figure 55).

<sup>12</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>

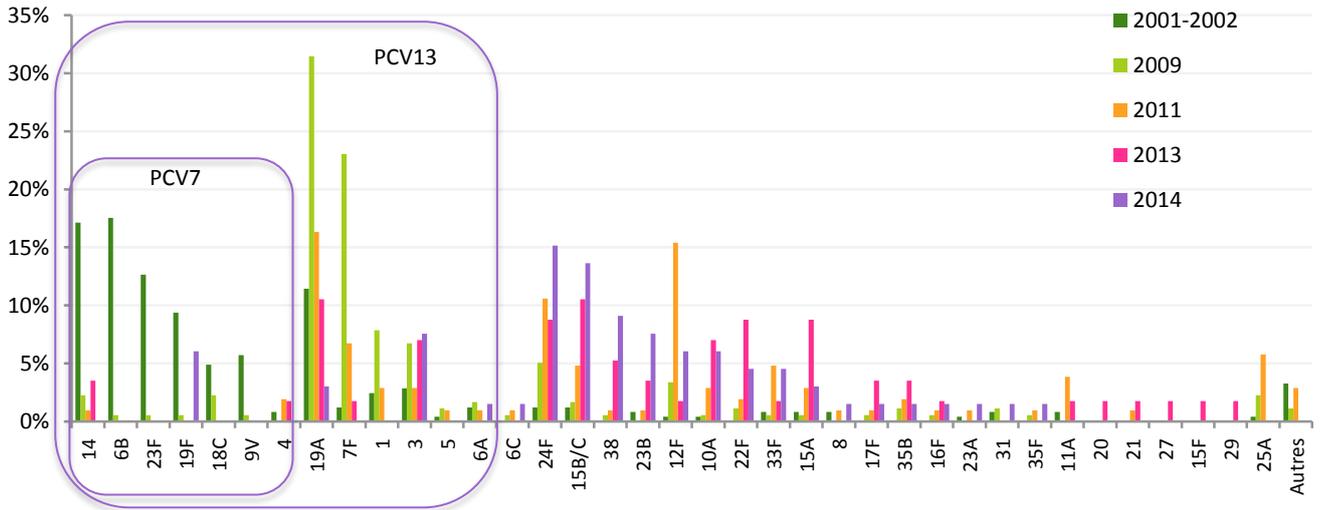


Figure 53 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=245), 2009 (n=178), 2011 (n=104), 2013 (n=57) et 2014 (n=66).

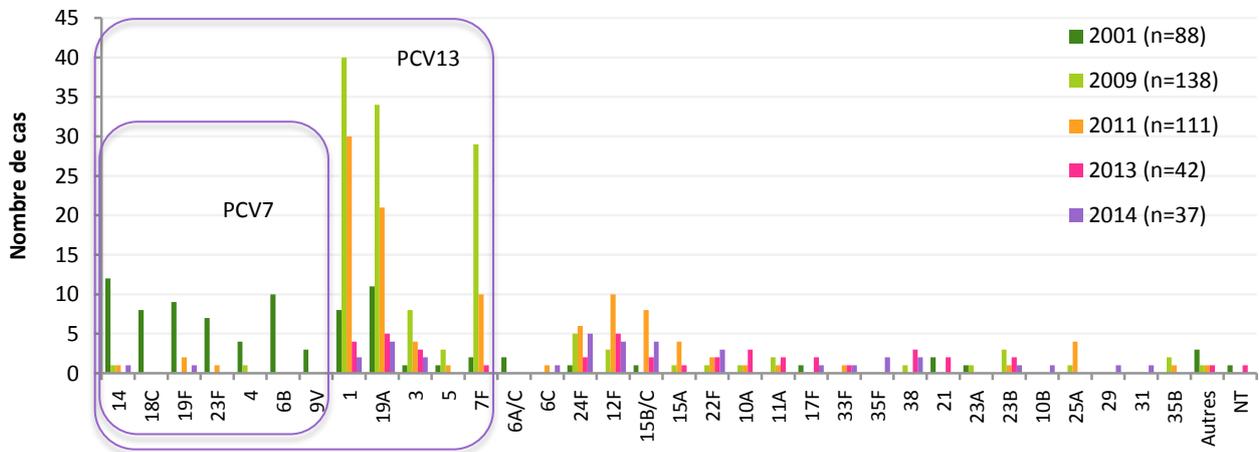


Figure 54- Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2014.

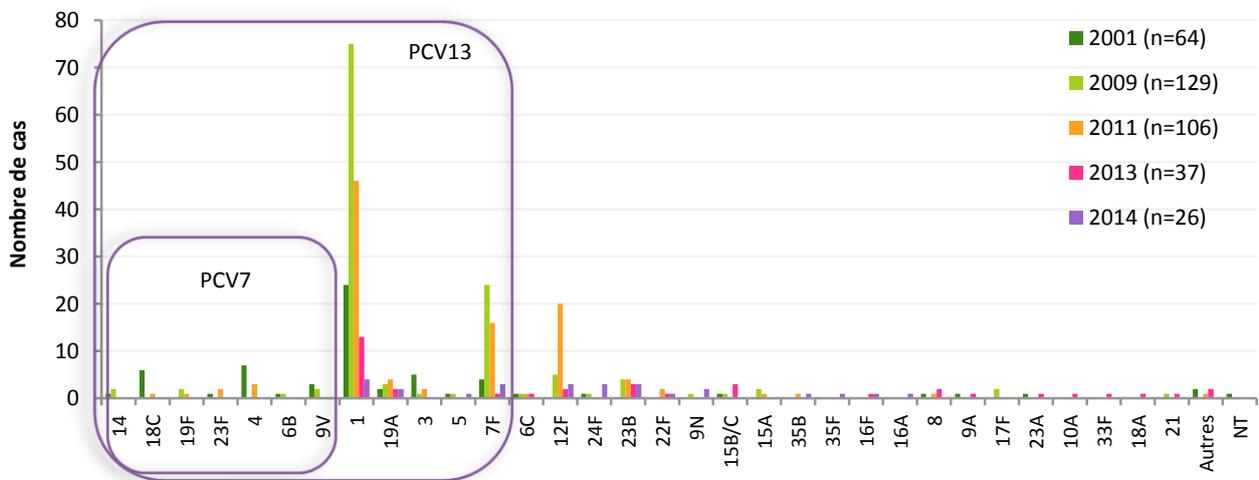


Figure 55 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2014.

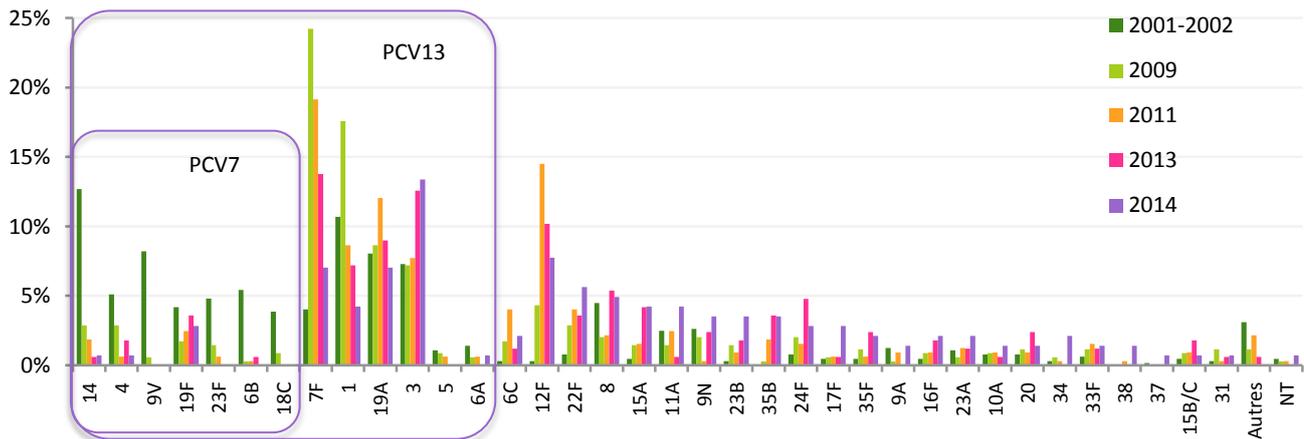


Figure 56 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=646), 2009 (n=347), 2011 (n=324), 2013 (n=167) et 2014 (n=142).

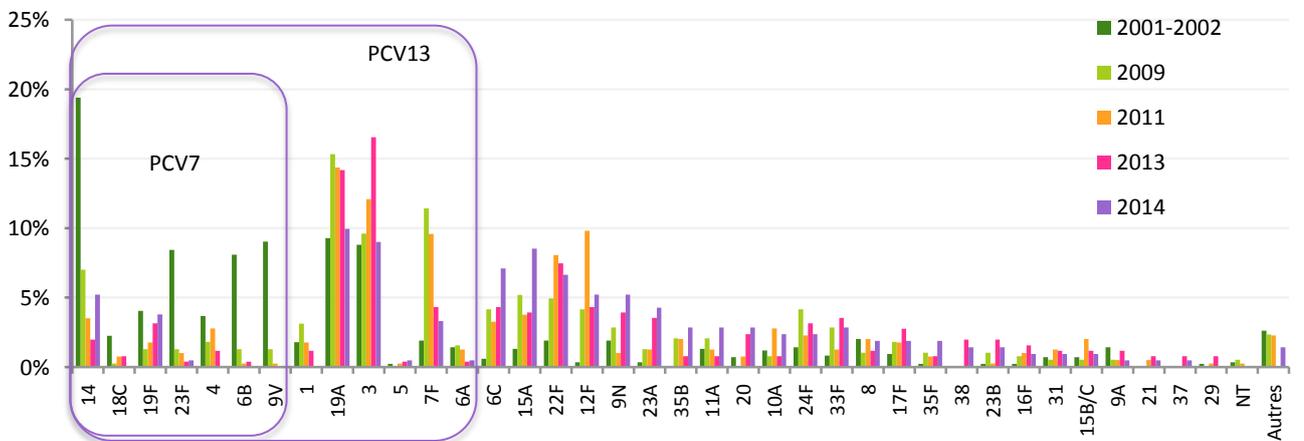


Figure 57 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=841), 2009 (n=385), 2011 (n=397), 2013 (n=254) et 2014 (n=211).

- Chez l'adulte de 16 à 64 ans, 37% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13 en 2014 et 70% par le vaccin polysidique PPV23. Dans ce groupe d'âges, le sérotype nettement majoritaire est le sérotype 3 inclus dans le PCV13, qui représente 13%, inchangé par rapport à 2013. C'est le seul sérotype au dessus de 10%. Quatre autres sérotypes représentent plus de 5% des souches ; les sérotypes vaccinaux 19A et 7F (7,0% chacun) (inclus dans le PCV13 et dans le PPV23), et les sérotypes 12F (7,8%) et 22F (5,6%) inclus dans le PPV23.
- Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, 33% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13, et 65% par le vaccin polysidique PPV23. Les sérotypes majoritaires sont :
  - les sérotype 19A et 3, couvert par le PCV13, en diminution par rapport à 2013,
  - les sérotypes 15A (9%, en augmentation), 22F (7%, stable), 6C (7%, en légère progression), et le sérotype 12F (6%, stable par rapport à 2013).

### Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2014 est indiquée sur la Figure 58.

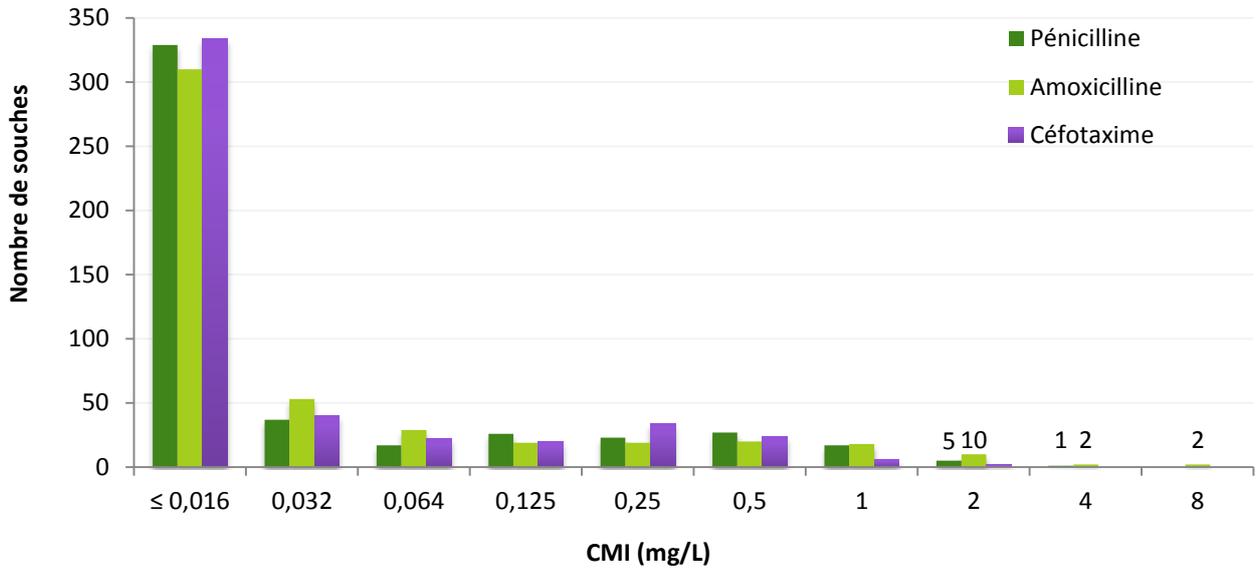


Figure 58 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2014 (n=482) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

### Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 59 à la Figure 61 pour l'enfant, et de la Figure 62 à la Figure 64 pour l'adulte.

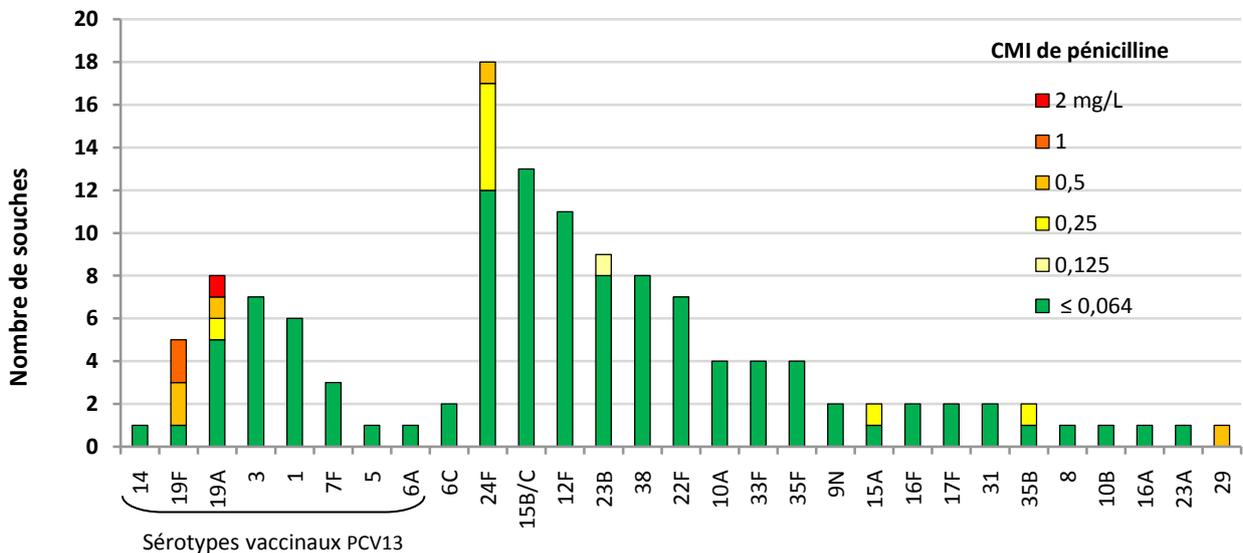


Figure 59 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=129).

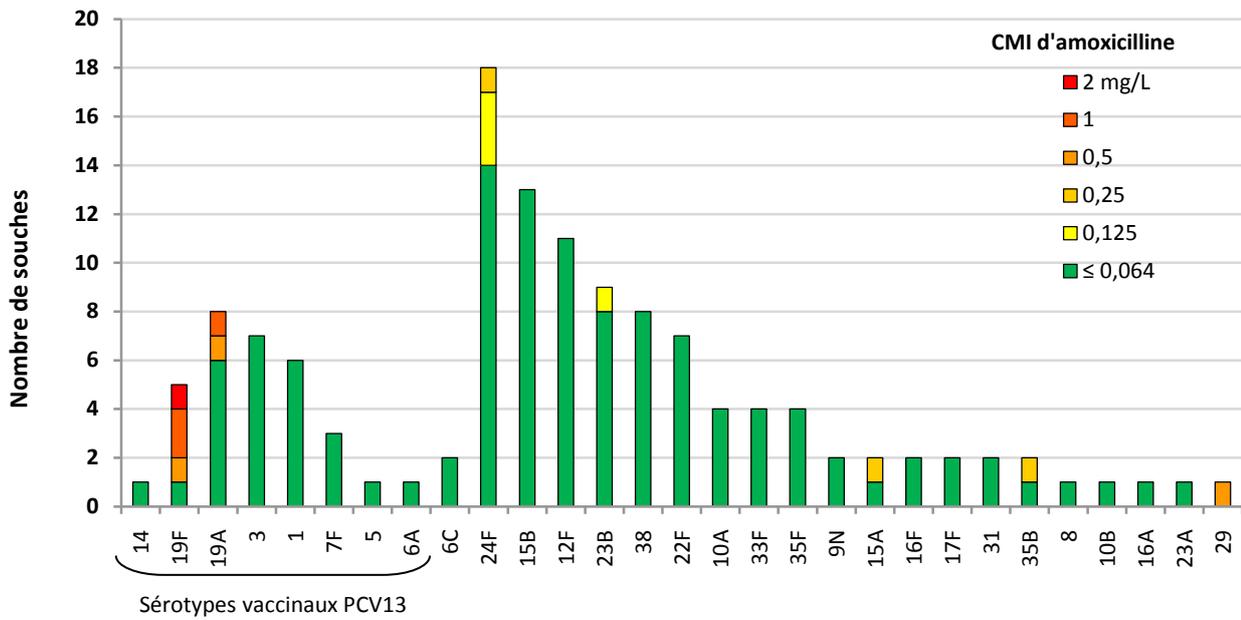


Figure 60 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=129).

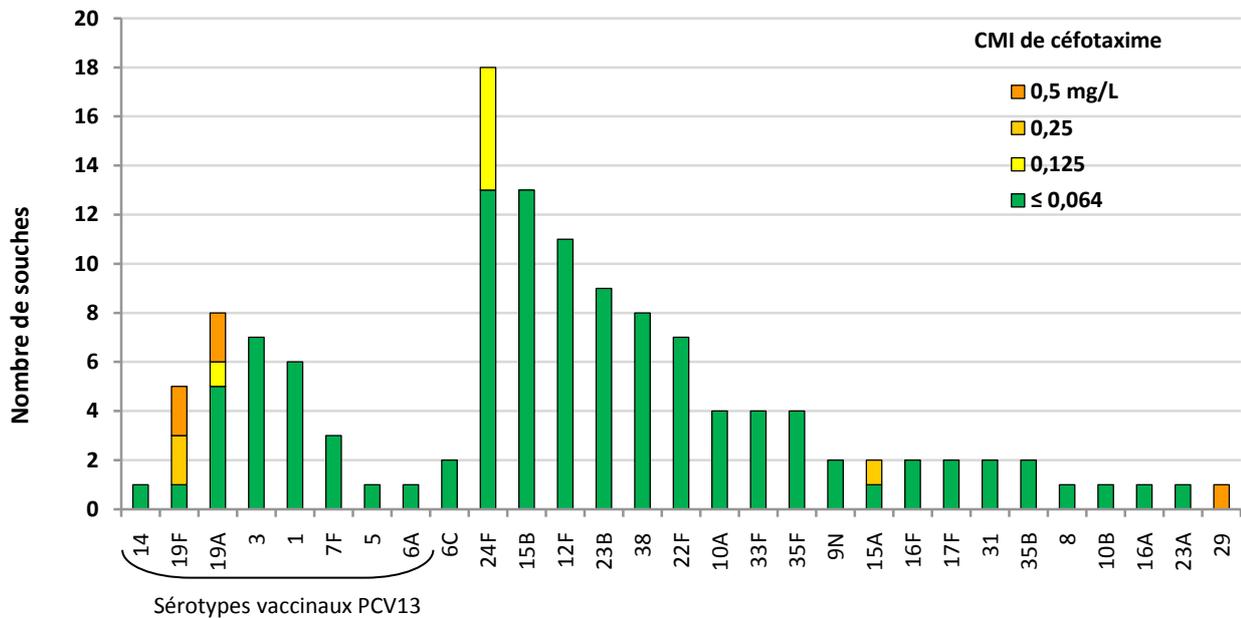


Figure 61 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=129).

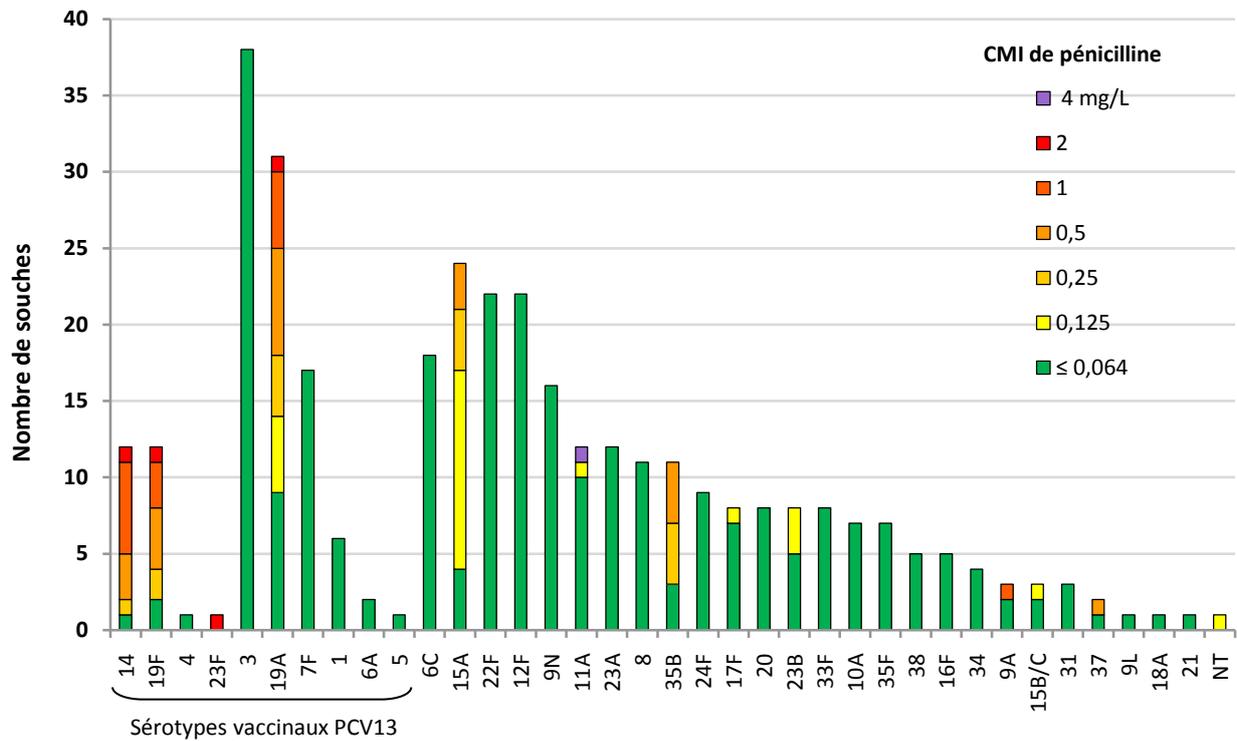


Figure 62 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=353).

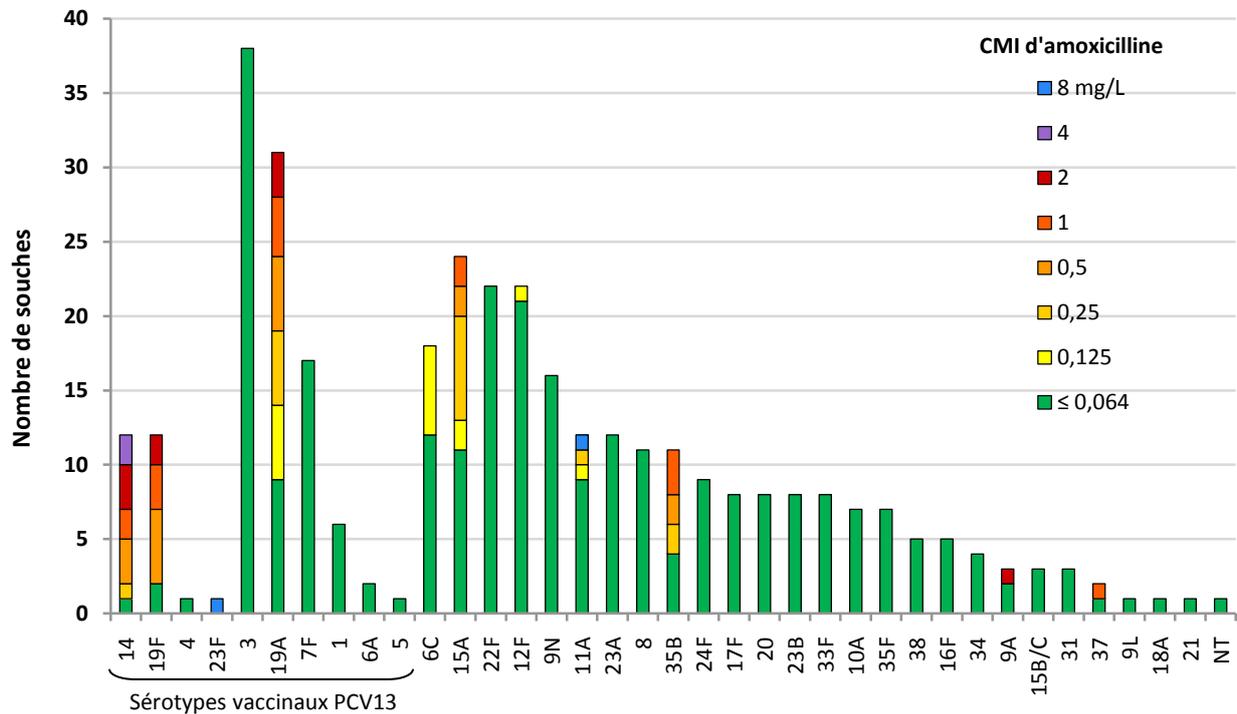


Figure 63 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=353).

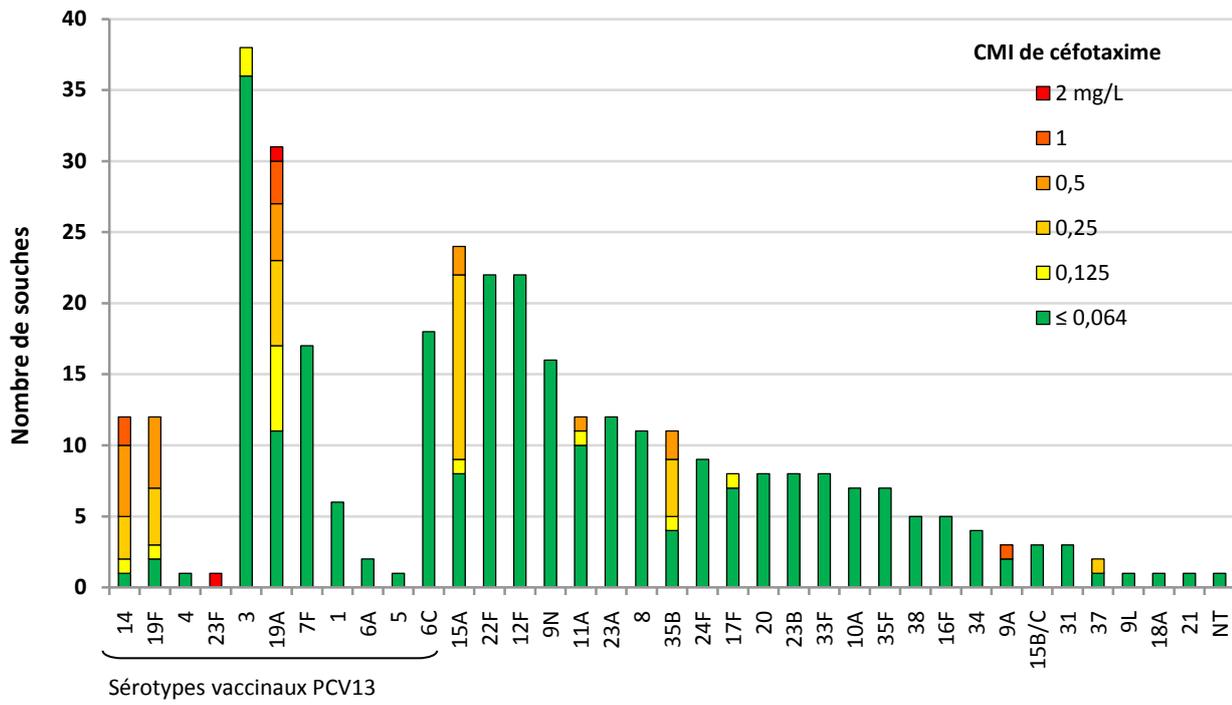


Figure 64 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=353).

## Bilan de l'épidémiologie des bactériémies

Depuis 2001, l'étude des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur plus de 11 000 souches de pneumocoques responsables de bactériémies adressées au CNR des Pneumocoques.

La vaccination des enfants de moins de 2 ans par le vaccin conjugué (7-valent fin 2002, remplacé par le 13-valent en juin 2010) a un impact significatif de l'incidence des bactériémies à pneumocoques. En effet, nous observons la disparition des bactériémies dues à des pneumocoques de sérotypes vaccinaux chez l'enfant de moins de 2 ans (Figure 65), et leur nette baisse dans le reste de la population. Chez les adultes de plus de 64 ans (Figure 66), malgré leur diminution, les sérotypes vaccinaux 19A et 3 restent majoritaires et il existe une diversité importante des sérotypes non couverts par le PCV13 en progression.

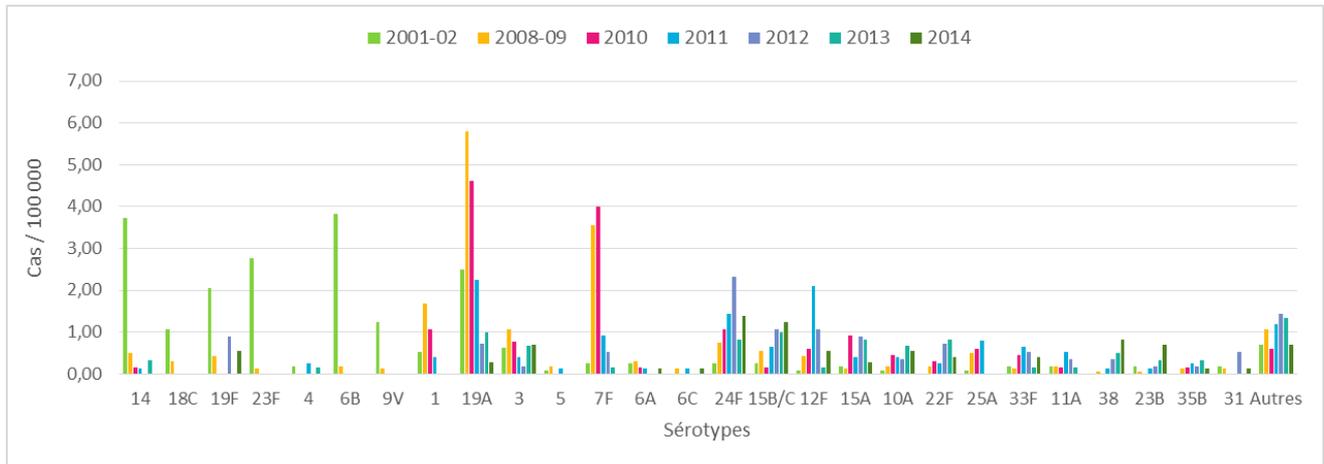


Figure 65 - Incidence des bactériémies, enfants de 0 à 23 mois, 2001-2014 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

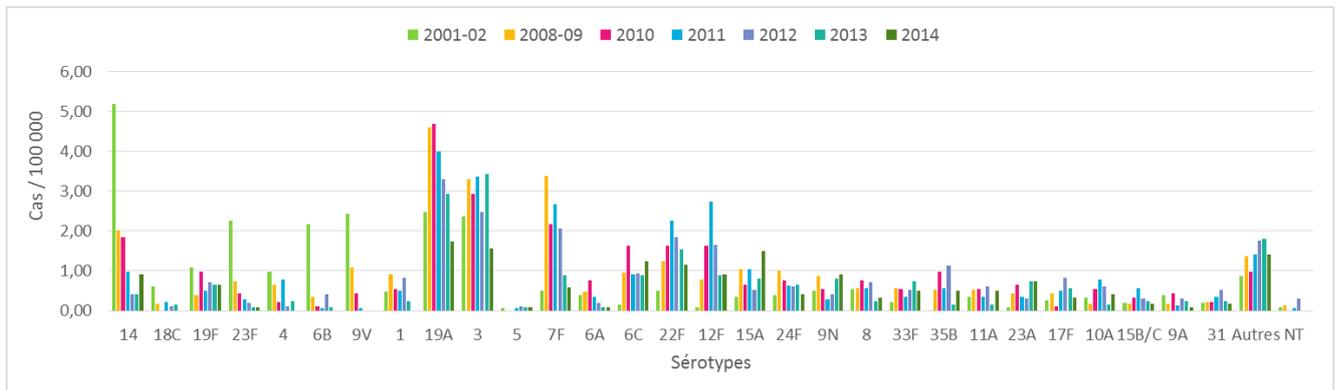


Figure 66 - Incidence des bactériémies, adultes > 64 ans, 2001-2014. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

Cette tendance accompagne la diminution significative de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de bactériémies, qui est passée entre 2001 et 2014 de 46% à 21%, de 29% à 7%, et de 15% à 2% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime (Figure 67).

Ainsi, l'incidence des bactériémies à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a atteint son point le plus bas depuis le début de la surveillance en 2001, et ce dans tous les groupes d'âges (Figure 68, Figure 69).

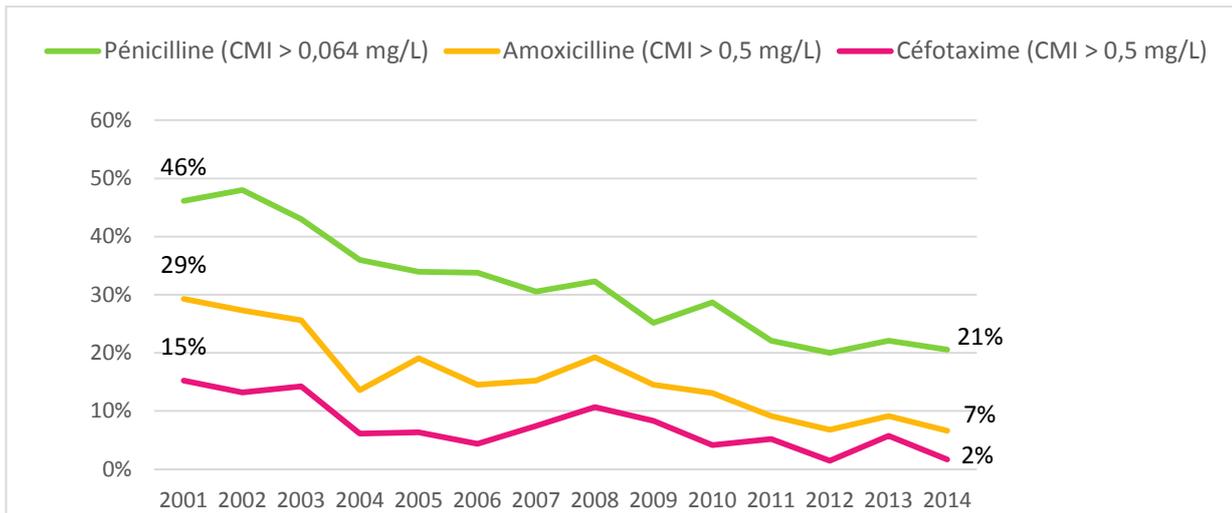


Figure 67 – Pneumocoques de sensibilité diminuée (%) isolés de bactériémies, 2001-2014.

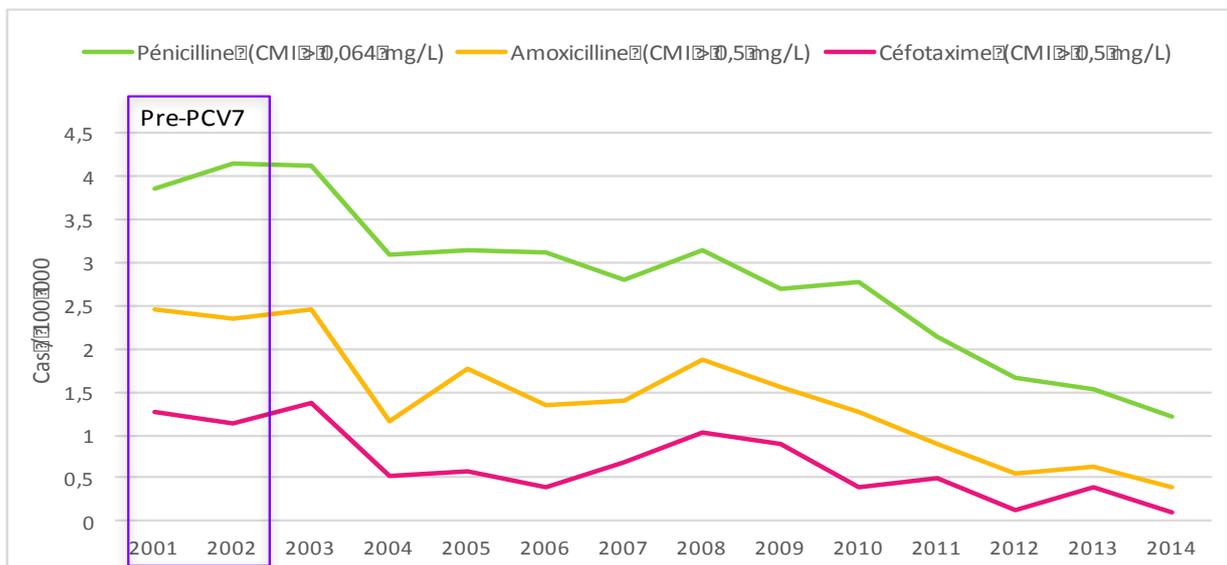


Figure 68 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines isolés de bactériémies, 2001-2014. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

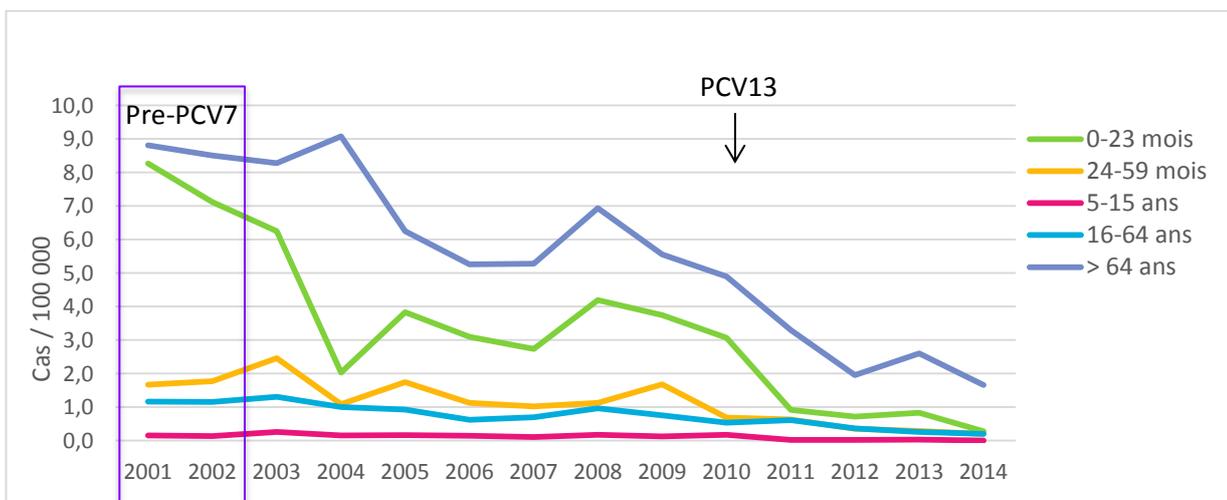


Figure 69 - Incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (CMI > 0,5 mg/L) isolés de bactériémies, selon le groupe d'âge, 2001-2014 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent ; PCV13, introduction du vaccin conjugué 13-valent.

## Pleuro-pneumopathies

En raison de leur apparente augmentation observée au début des années 2000 en France et dans différents pays, en particulier chez l'enfant, (Eastham *et al.* Thorax 2004 ; 59 :522-5 – Schultz *et al.* Pediatrics 2004 ; 113 :1735-40), le réseau des ORP participe à la surveillance des pleuro-pneumopathies en collectant les souches de *S. pneumoniae* isolées de liquide pleural. L'empyème pleural est une complication rare des pneumopathies communautaires. L'étiologie microbienne des pleuro-pneumopathies n'est documentée que dans un cas sur deux au moyen des méthodes conventionnelles car l'isolement bactérien est souvent rendu difficile par l'antibiothérapie instaurée, à juste titre, devant les signes d'atteinte pulmonaire qui ont précédé. En France, le pneumocoque est responsable d'au moins 2/3 des cas de pleuro-pneumopathie, *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* représentant les principales autres étiologies (Le Monnier *et al.* Clin Infect Dis 2006;42:1135-40).

En 2014, cette surveillance a permis d'étudier 38 souches.

### Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés sont survenus chez des adultes dans 32 cas (84%) et chez des enfants dans 6 cas (16%) (Figure 70).

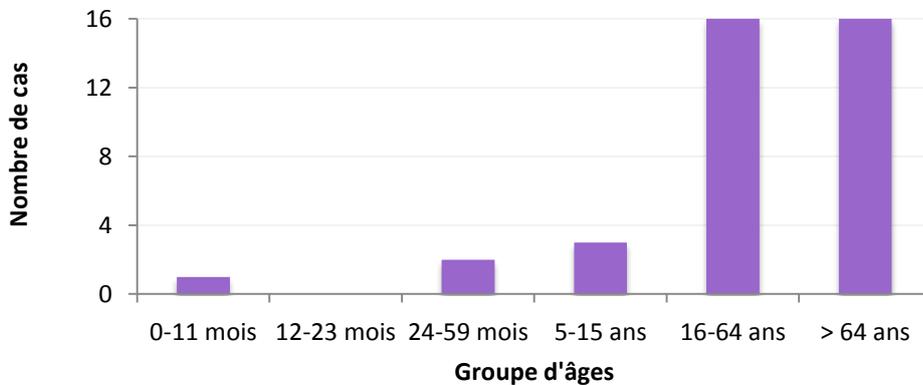


Figure 70 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=38).

### Répartition géographique

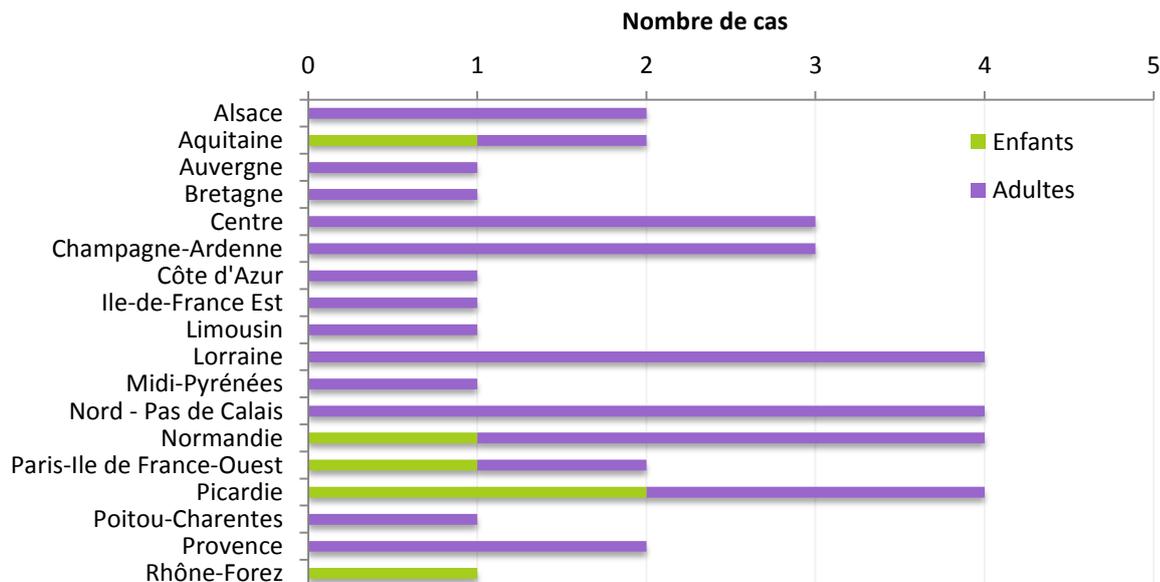


Figure 71 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies (n=38).

## Surveillance des sérotypes

Six sérotypes ont été isolés de liquides pleuraux chez l'enfant et 19 chez l'adulte. Le petit nombre de souches étudiées ne permet pas de conclure sur les sérotypes dominants dans les pleuro-pneumopathies de l'enfant en 2014. Chez l'adulte, les sérotypes 3 et 19F prédominent et représentent respectivement 16% (5/32) et 13% (4/32) des cas (Figure 72). Chez l'adulte, les pleuro-pneumopathies sont théoriquement couvertes par le vaccin conjugué 13-valent dans 41% des cas, et par le vaccin 23-valent dans 63% des cas.

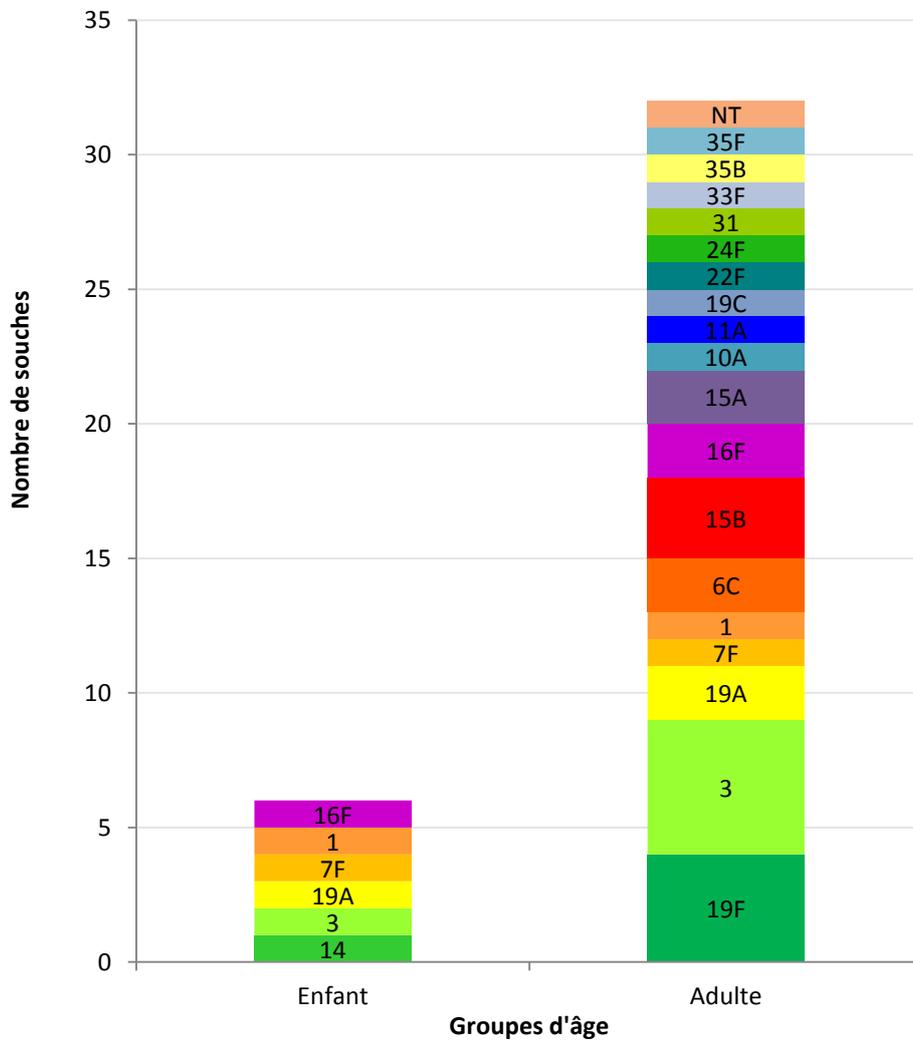


Figure 72 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.

### Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de liquides pleuraux en 2014 est indiquée sur la Figure 73. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 32% des souches (1/6 souches chez les enfants et 11/31 souches chez les adultes).

Aucune souche résistante aux bêta-lactamines n'a été isolée.

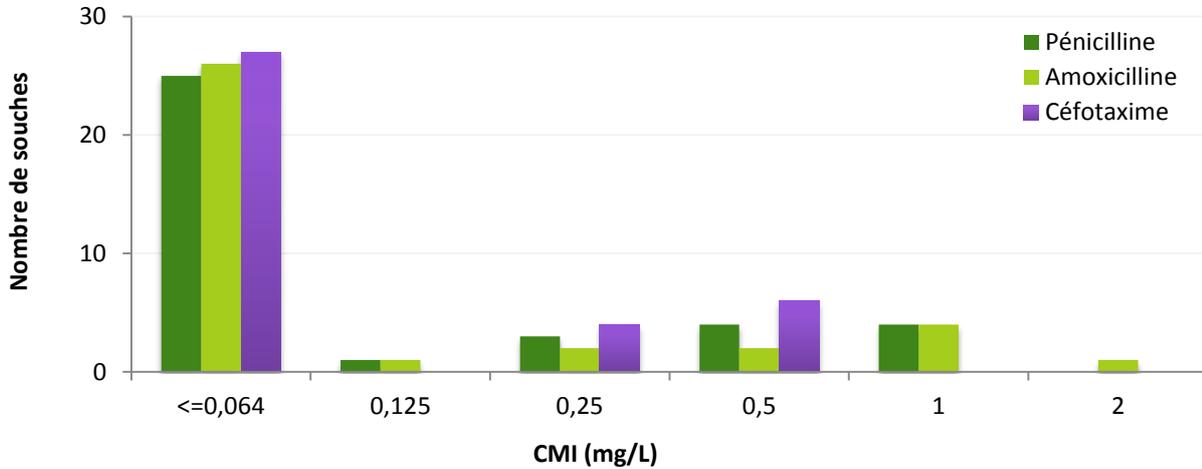


Figure 73 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=37) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

### Résistance aux antibiotiques des sérotypes isolés de liquides pleuraux.

Parmi les sérotypes les plus fréquents, les souches de sérotype 3 sont toutes sensibles aux bêta-lactamines et à l'ensemble des antibiotiques, alors que les souches de sérotype 19F présentent toutes une sensibilité diminuée à la pénicilline associée à une résistance à l'érythromycine et la tétracycline (Figure 74).

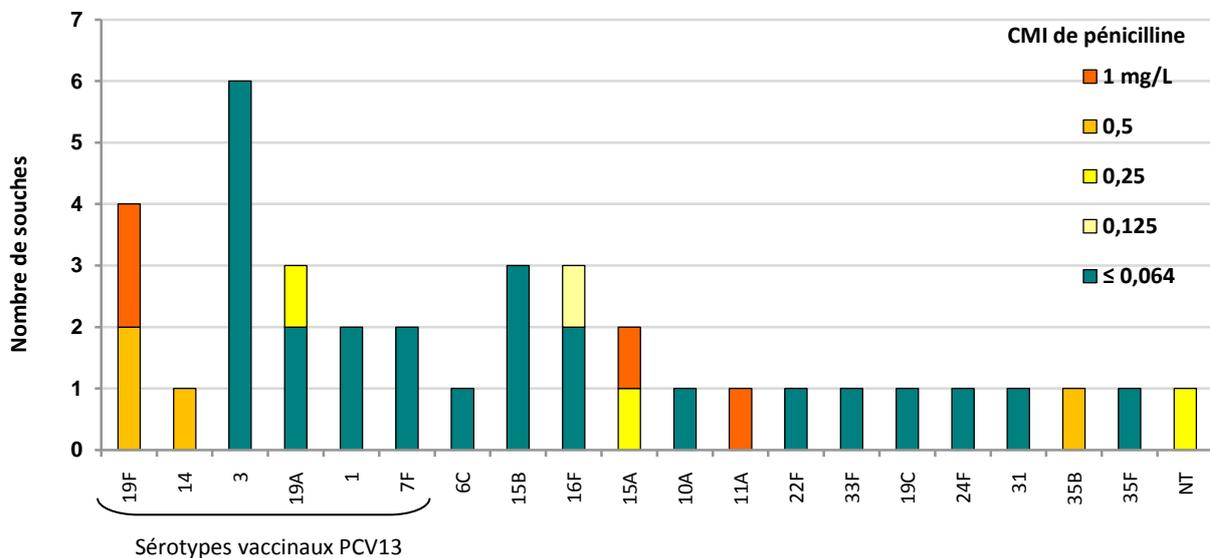


Figure 74 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux, tous âges confondus (n=37).

## Participation à des réseaux de surveillance

### Réseaux nationaux

---

Le CNRP, qui est associé à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) participe, pour ce qui concerne les pneumocoques, à la méthodologie de la surveillance de la résistance, à la démarche qualité, et à l'analyse des résultats obtenus par l'ONERBA. Après analyse, une sélection des résultats de l'année 2014 concernant la sensibilité aux antibiotiques (distribution des CMI, % de sensibilité) sera disponible sur le site WEB de l'ONERBA (<http://www.onerba.org>).

En outre, le CNRP participe à :

l'Observatoire des méningites bactériennes de l'enfant depuis 2001 (GPIP-ACTIV).

l'Observatoire des infections invasives de l'enfant (GPIP-ACTIV) depuis 2011

l'Observatoire des méningites bactériennes de l'adulte « COMBAT » mis en place depuis janvier 2013.

La mise en place d'une surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque de l'adulte (SIIP) (Cf § Perspectives - Renforcer la surveillance épidémiologique en lien avec l'Institut de veille sanitaire).

### Réseaux internationaux

---

Le CNRP participe au réseau de surveillance européen EARSS/EARS-Net et fournit, depuis 2001, les données concernant la résistance à la pénicilline, au céfotaxime, à l'érythromycine et à la ciprofloxacine des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture et de méningites. La diminution régulière de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline observée en France a permis à la France d'apparaître en orange sur la carte de l'Europe en 2011 et en 2012. Depuis 2013, on observe une stabilisation de cette tendance. Cependant, la carte de l'Europe n'a pas été mise à jour depuis 2013 en raison de difficultés d'harmonisation des critères d'interprétation de la résistance pour différents pays, et par conséquent de comparabilité des données.

Le CNRP participe régulièrement depuis 2000 au contrôle de qualité annuel organisé par Neqas pour Ears-Net.

En 2014, le CNRP a participé au contrôle de qualité organisé par l'ECDC dans le cadre de la surveillance des infections invasives en Europe (IBD-Labnet surveillance network). L'ensemble des techniques mises en œuvre au CNRP satisfait aux exigences d'une surveillance de qualité, et a permis de répondre avec succès aux différents items (étude de sensibilité aux antibiotiques, sérotypage, MLST, identification et sérotypage par PCR).

# Alerte

Lorsque que nous recevons l'information de la survenue de cas groupés d'infections invasives à pneumocoque, ou si nous détectons un phénotype de résistance, ou encore la diffusion d'un sérotype inhabituel, nous en informons par téléphone puis par courriel Agnès Lepoutre ou Bruno Coignard, avec copie du courriel à Daniel Lévy-Brühl, au département de Maladies Infectieuses de l'agence Santé Publique France.

## *Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques*

En cas de survenue de cas groupés d'infections pneumococciques, ou sur demande, nous déterminons le profil de sensibilité aux antibiotiques, le sérotypage et l'étude du lien de clonalité est réalisée par MLST.

La surveillance exercée par le CNRP permet en outre le dépistage de :

- Émergence de sérotypes rares
- Antibiotypes nouveaux
- Cas groupés dans une région
- Diffusion de souches multi-résistantes

Au cours de l'année 2015, aucun épisode de cas groupés d'infections invasives à pneumocoque n'a été signalé au CNRP.

**Retrouvez-nous :**

<http://cnr-pneumo.com>

# Publications nationales

1. Chavanet P, Atale A, Mahy S, Neuwirth C, Varon E, Dabernat H, Portier H. Nasopharyngeal carriage, antibiotic susceptibility and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children attending day care centers. *Med Mal Infect.* 2011 Jun;41(6):307-17.
2. Levy C, Varon E, Bingen E, Aujard Y, Boucherat M, Cohen R et le Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Épidémiologie nouvelle des méningites bactériennes sous l'effet des vaccinations. *Arch Pediatr.* 2011 ;18:91-93.
3. Carlet J; le groupe Alliance francophone contre le développement des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (AC-2-BMR). Stop bacterial resistance: save antibiotics. *Med Mal Infect.* 2011 Jul;41(7):351-2.
4. Cohen R, Bingen E, Levy C, Benani M, Thollot F, Klink Z, Schlemmer C, Elbez A, Varon E. Antibiotic resistance of pneumococci and *H. influenzae* isolated from the nasopharyngeal flora of children with acute otitis media between 2006 and 2010. *Arch Pediatr.* 2011 Aug;18(8):926-31.
5. Varon E. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*. *Med Mal Infect.* 2012 Aug;42(8):361-5.
6. Carlet J, Rambaud C, Pulcini C; l'Alliance contre développement des bactéries multi-résistantes (ACdeBMR). Alliance against MDRO: safeguarding antibiotics. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012 Sep;31(9):704-8.
7. Cohen R, Levy C, Bingen E, Bechet S, Derkx V, Werner A, Koskas M, Varon E. Nasopharyngeal carriage of children 6 to 60 months during the implementation of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Pediatr.* 2012 Oct;19(10):1132-9.
8. Varon E, Stahl JP, Strady C, Gauzit R, Blanchard PY, Gachot B, Benslama L. Continued professional development: antibiotic prophylaxis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2013 Jun;114(3):125-45.
9. Janoir C et Varon E. Infections à pneumocoque. In Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Maladies infectieuses, Elsevier Masson SAS ed., Issy-Les-Moulineaux, 2014, Article 8-012-A-10.
10. Munier AL, de Lastours V, Donay JL, Varon E, Porcher R, Molina JM. Infections invasives à pneumocoque chez le patient infecté par le VIH : facteurs de risques et caractéristiques microbiologiques. *Med Mal Infect.* 2014 Jun;44(6 Suppl):23-4;
11. Gaillat J, Ploy MC, Pelloux I, Lanotte P, Maulin L, Varon E, Lepoutre A. Épidémiologie des infections invasives à pneumocoque de l'adulte, phase pilote du réseau SIIP. *Med Mal Infect.* 2014 Jun;44(6 Suppl):39.
12. Levy C, Varon E, Taha MK, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R, Bingen E. Change in French bacterial meningitis in children resulting from vaccination. *Arch Pediatr.* 2014 Jul;21(7):736-44.
13. Maury E, Tankovic J, Pichereau C, Varon E, Guidet B. Immunochromatographic test of pneumococcal antigen performed on cerebrospinal fluid for pneumococcal pneumoniae. *Med Mal Infect.* 2015; 45:237-8.
14. Pulcini C, Alfandari S, Ballereau F, Bonnet E, Bruneel F, Castan B, Chidiac C, Cohen R, Descamps D, Doco-Lecompte T, Gauzit R, Guéry B, Jarlier V, Lesprit P, Marcelin AG, Molina JM, Rabaud C, Riché A, Salmon-Céron D, Senneville E, Stahl JP, Tattevin P, Varon E, Roblot F; Conseil d'administration de la SPILF., [European Antibiotic Awareness Day: What is new in France?], *Med Mal Infect.* 2015; 45:345-7.
15. Chidiac C, SPILF working group. Update on a proper use of systemic fluoroquinolones in adult patients (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin)., *Med Mal Infect.* 2015; 45:348-73.
16. Alfandari S, Robert J, Péan Y, Rabaud C, Bedos JP, Varon E, Lepape A, Bru JP, Gauzit R; French Infectious Diseases Society (French acronym SPILF), the French National Observatory for Epidemiology of Bacterial Resistance to Antibiotics (ONERBA), and the SPA2 group. Antibiotic use and good practice in 314 French hospitals: The 2010 SPA2 prevalence study., *Med Mal Infect.* 2015; 45:475-80.

# Publications internationales

1. Alexandre C, Dubos F, Courouble C, Pruvost I, Varon E, Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood Diseases, Martinot A. Rebound in the incidence of pneumococcal meningitis in northern France: effect of serotype replacement. *Acta Paediatr.* 2010;99(11):1686-90.
2. Loulergue P, Burgel PR, Carrat F, Fritzell B, Guthmann JP, Loch C, Power UF, Varon E, Dusser D, Launay O. Report of the 2nd "French Clinical Vaccinology Meeting Jean-Gerard Guillet": immunization and respiratory diseases. *Vaccine.* 2010;28(40):6551-5.
3. Matta M, Kernéis S, Day N, Lescat M, Buu Hoi A, Varon E, Gutmann L, Mainardi JL. Do clinicians consider the results of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test when adapting antibiotic regimens for pneumonia patients? *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(9):1389-93.
4. Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, Tarragó D, Varon E, Verhaegen J. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(9):1428-39.
5. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Grondin S, Desvignes V, Lecuyer A, Fritzell B, Varon E. Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France. *Vaccine.* 2010;28(37):6114-21.
6. Opatowski L, Mandel J, Varon E, Boëlle PY, Temime L, Guillemot D. Antibiotic dose impact on resistance selection in the community: a mathematical model of beta-lactams and *Streptococcus pneumoniae* dynamics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2330-7.
7. Hanquet G, Perrocheau A, Kissling E, Bruhl DL, Tarragó D, Stuart J, Stefanoff P, Heuberger S, Kriz P, Vergison A, de Greeff SC, Amato-Gauci A, Celentano LP; ECDC Country Experts for Pneumococcal Disease. Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? *Vaccine.* 2010;28(23):3920-8.
8. Varon E, Mainardi JL, Gutmann L. *Streptococcus pneumoniae*: still a major pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(5):401.
9. Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, Bidet P, Bonacorsi S, Carol A, Varon E, Bingen E. Epidemiology of pediatric community-acquired bloodstream infections in a children hospital in Paris, France, 2001 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;66(3):332-5.
10. Kempf M, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, Chabanon G, Chardon H, Croizé J, Demachy MC, Donnio PY, Dupont P, Fosse T, Gibel L, Gravet A, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Joly-Guillou ML, Koeck JL, Maugein J, Péchinot A, Ploy MC, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, Lanotte P. Epidemiology and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France in 2007: data from the pneumococcus surveillance network. *Microb Drug Resist.* 2011 Mar;17(1):31-6.
11. Levy C, Varon E, Bingen E, Lécuyer A, Boucherat M, Cohen R; Bacterial Meningitis Study Group. Pneumococcal meningitis in french children before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Feb;30(2):168-70
12. Grall N, Hurmic O, Al Nakib M, Longo M, Poyart C, Ploy MC, Varon E, Raymond J; ORP Ile de France Ouest. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in France before introduction of the PCV-13 vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Dec;30(12):1511-9.
13. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Thollot F, Boucherat M, Fritzell B, Derckx V, Bingen E, Varon E. Risk factors for serotype 19A carriage after introduction of 7-valent pneumococcal vaccination. *BMC Infect Dis.* 2011 Apr 18;11:95.
14. Grohs P, Janoir C, Grondin S, Simon S, Bonnet G, Henry L, Gutmann L, Varon E. Accuracy of MIC determination for *Streptococcus pneumoniae* using the Sirscan2000 automatic MIC determination system. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Jul;70(3):399-403.
15. Domenech de Cellès M, Opatowski L, Salomon J, Varon E, Carbon C, Boëlle PY, Guillemot D. Intrinsic epidemicity of *Streptococcus pneumoniae* depends on strain serotype and antibiotic susceptibility pattern. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Nov;55(11):5255-61.
16. Varon E. Quinolones and Gram positive bacteria. In P. Courvalin, R. Leclercq and L. Rice: *Antibiogramme*, Ed. ESKA, Paris 2012.

17. Couloigner V, Levy C, François M, Bidet P, Hausdorff WP, Pascal T, Boucherat M, Bingen E, Mariani P, Pierrot S, Bille E, Carbonnelle E, Varon E, Cohen R. Pathogens implicated in acute otitis media failures after 7-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in France: distribution, serotypes, and resistance levels. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):154-8.
18. Robert J, Péan Y, Varon E, Bru JP, Bedos JP, Bertrand X, Lepape A, Stahl JP, Gauzit R; Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF); Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA); Surveillance de la prescription des antibiotiques (SPA) Group. Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Apr;67(4):1020-6.
19. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Mar;31(3):297-301.
20. Cohen R, Bingen E, Levy C, Thollot F, Boucherat M, Derkx V, Varon E. Nasopharyngeal flora in children with acute otitis media before and after implementation of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *BMC Infect Dis*. 2012 Mar 7;12:52.
21. Grohs P, Trieu-Cuot P, Podglajen I, Grondin S, Firon A, Poyart C, Varon E, Gutmann L. Molecular basis for different levels of tet(M) expression in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Oct;56(10):5040-5.
22. Munier AL, de Lastours V, Varon E, Donay JL, Porcher R, Molina JM. Invasive pneumococcal disease in HIV-infected adults in France from 2000 to : antimicrobial susceptibility and implication of serotypes for vaccination. *Infection*. 2013 Jun;41(3):663-8.
23. Cohen R, Martin E, de La Rocque F, Thollot F, Pecquet S, Werner A, Boucherat M, Varon E, Bingen E, Levy C. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug;32(8):810-4.
24. Opatowski L, Varon E, Dupont C, Temime L, van der Werf S, Gutmann L, Boëlle PY, Watier L, Guillemot D. Assessing pneumococcal meningitis association with viral respiratory infections and antibiotics: insights from statistical and mathematical models. *Proc Biol Sci*. 2013 Jun 19;280(1764):20130519.
25. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, Levine OS, Whitney CG, O'Brien KL, Moore MR; Serotype Replacement Study Group. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517.
26. Caeymaex L, Varon E, Levy C, Béchet S, Derkx V, Desvignes V, Doit C, Cohen R. Characteristics and outcomes of acute otitis media in children carrying *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae* in their nasopharynx as a single otopathogen after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 May;33(5):533-6.
27. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, Minodier P, Dommergues MA, Hees L, Gillet Y, Craiu I, Zenkhri F, Dubos F, Guen CG, Launay E, Martinot A, Cohen R. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr;58(7):918-24.
28. Janoir C, Cohen R, Levy C, Bingen E, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E; Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) network. Clonal expansion of the macrolide resistant ST386 within pneumococcal serotype 6C in France. *PLoS One*. 2014 Mar 6;9(3):e90935.
29. Gaschignard J, Levy C, Chrabieh M, Boisson B, Bost-Bru C, Dauter S, Dubos F, Durand P, Gaudelus J, Gendrel D, Gras Le Guen C, Grimprel E, Guyon G, Jeudy C, Jeziorski E, Leclerc F, Léger PL, Lesage F, Lorrot M, Pellier I, Pinquier D, dePontual L, Sachs P, Thomas C, Tissières P, Valla FV, Desprez P, Frémeaux-Bacchi V, Varon E, Bossuyt X, Cohen R, Abel L, Casanova JL, Puel A, Picard C. Invasive pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 15;59(2):244-51.
30. Mizrahi A, Cohen R, Varon E, Bonacorsi S, Bechet S, Poyart C, Levy C, Raymond J. Non typable-Haemophilus influenzae biofilm formation and acute otitis media. *BMC Infect Dis*. 2014 Jul 19;14:400.
31. Hurmic O, Grall N, Al Nakib M, Poyart C, Grondin S, Ploy MC, Varon E, Raymond J; ORP Ile de France-Ouest Network. Evidence of a clonal expansion of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in adults as in children assessed by the DiversiLab® system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Nov;33(11):2067-73.
32. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, Lévy-Bruhl D; the Microbiologists of the Epibac; the ORP Networks. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in

- France, 2001-2012. Vaccine. 2014 Nov 20. pii: S0264-410X(14)01535-7. doi:10.1016/j.vaccine.2014.11.011. [Epub ahead of print].
33. Levy C, Varon E, Picard C, Béchet S, Martinot A, Bonacorsi S, Cohen R. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Dec;33(12):1216-21.
  34. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, *et al*. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine*, 2015;33: 359-66.
  35. Kempf M, Varon E, Lepoutre A, Gravet A, Baraduc R, Brun M, *et al*. Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with acute otitis media; a 2001-2011 survey by the French Pneumococcal Network. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:35-42.
  36. de Cellès MD, Pons-Salort M, Varon E, Vibet MA, Ligier C, Letort V, Opatowski L, Guillemot D. Interaction of vaccination and reduction of antibiotic use drives unexpected increase of pneumococcal meningitis. *Sci Rep*. 2015;5:11293.
  37. Angoulvant F, Cohen R, Doit C, Elbez A, Werner A, Béchet S, Bonacorsi S, Varon E, Levy C. 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. *BMC Infect Dis*. 2015;15:236.
  38. Godot C, Levy C, Varon E, Picard C, Madhi F, Cohen R. Pneumococcal meningitis vaccine breakthroughs and failures after routine 7-Valent and 13-Valent pneumococcal conjugate vaccination in children in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34:e260-3.
  39. Cohen R, Varon E, Doit C, Schlemmer C, Romain O, Thollot F, Béchet S, Bonacorsi S, Levy C. A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine* 2015;33:5118-26.
  40. Varon E, Cohen R, Béchet S, Doit C, Levy C. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine* 2015; 33: 6178-85.

## Communications nationales

1. Conseil Scientifique de l'Onerba. Résistance aux antibiotiques en France : résultats 1998-2009 des réseaux fédérés dans l'ONERBA. 11èmes Journée Nationales d'Infectiologie, Montpellier, 2010.
2. Gauzit R, Bedos JP, Bru JP, Lepape A, Péan Y, Robert J, Stahl JP, Varon E, au nom de tous les participants. Surveillance de la prescription des anti-infectieux (Spa) : enquête un jour donné en 2009. 11èmes Journée Nationales d'Infectiologie, Montpellier, 2010.
3. Varon E. Epidémiologie : Un germe et sa prévention : évolution des résistances, de la distribution des sérotypes. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 6/2SR.
4. Cohen R, Bingen E, Thollot F, Corrad F, Koskas M, Bonnet E, Lecuyer A, Fritzell B, Coudy C, Boucherat M, Levy C, Varon E. Impact du vaccin pneumococcique conjugué sur le portage rhino-pharyngé de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Staphylococcus aureus* chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 227/600.
5. Biscardi S, Levy C, Angoulvant F, Minodier P, Bonnet E, Bingen E, Martin E, Fritzell B, Varon E, Cohen R, Grimprel E. Pneumonies et empyèmes, épidémiologie avant l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent en France. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 228/600.
6. Grohs P, Varon E, Podglajen I, Grondin S, Trieu-Cuot P, Poyart C, Gutmann L. Influence du polymorphisme du promoteur du gène tetM sur le niveau d'expression de la résistance à la tétracycline chez *Streptococcus pneumoniae*. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 241/620.
7. Hurmic O, Grall N, Al Nakib M, Poyart C, Ploy MC, Varon E, Raymond J. Evidence of a clonal expansion of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in adults as in children in Paris area assessed by the Diversilab® system. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 519/87A.

8. Demachy MC, Faibis F, Varon E et groupe des Microbiologistes de l'ORP Ile-de-France Est. Evolution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en Ile-de-France Est entre 2001 et 2009. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 529/87A.
9. Kempf M, Baraduc R, Bonnabeau H, Brun M, Burucoa C, Chardon H, Croizé J, Demachy MC, Dupont P, Fosse T, Gibel L, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Lanotte P, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Soullié B, Tandé D, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, Ploy MC, Gravet A. Poursuite de la diminution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae*, résultats 2009 des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 530/87A.
10. Alfandari S, Robert J, Péan Y, Rabaud C, Bedos JP, Varon E, Gauzit R. Prévalence et bon usage des antibiotiques : enquête SPILF- ONERBA SPA2 dans 314 établissements de santé français. 12<sup>èmes</sup> Journée Nationales d'Infectiologie, Toulouse, 2011.
11. Varon E. Modifications des valeurs critiques: quel impact sur l'épidémiologie de la résistance? L'exemple du pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011. Abstract 95/25SE
12. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: strong impact on pneumococcal carriage of additional serotypes included in the new vaccine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011. Abstract 181/460.
13. Gravet A, Kempf M, Baraduc R, Bonnabeau H, Brun M, Burucoa C, Chardon H, Croizé J, Demachy MC, Dupont P, Fosse T, Grélaud C, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Lanotte P, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Soullié B, Tandé D, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, Ploy MC. Decrease in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* between 2003 and 2009 in France and changes in serotype distribution: Ongoing survey of the French Pneumococcus Network. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011. Abstract 440/77A.
14. Kempf M, Gravet A, Baraduc R, Brun M, Chardon H, Cremniter J, Croizé J, Dalmy F, Demachy MC, Eb F, Fosse T, Grelot C, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Lanotte P, Luce S, Mermond S, Patry I, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Segonds C, Soullié B, Tandé D, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Wallet F, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, M.C. Ploy MC. Diminution de la résistance aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées d'infections invasives en France entre 2005 et : résultats des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP). Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2012. Abstract 604A.
15. Mizrahi A, Lévy C, Varon E, Bonacorsi S, Béchet S, Poyart C, Cohen R, Raymond J. Does biofilm production impact on *Haemophilus influenzae* acute otitis media outcome in children? Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2013. Abstract 178/420.
16. Gaillat J, Ploy MC, Pelloux I, Lanotte P, Maulin L, Varon E, Lepoutre A. Épidémiologie des infections invasives à pneumocoque de l'adulte, phase pilote du réseau SIIP. 15<sup>èmes</sup> Journée Nationales d'Infectiologie, Bordeaux, 2014. Abstract E13.
17. Munier AL, de Lastours V, Donay JL, Varon E, Porcher R, Molina JM. Infections invasives à pneumocoque chez le patient infecté par le VIH : facteurs de risques et caractéristiques microbiologiques. 15<sup>èmes</sup> Journée Nationales d'Infectiologie, Bordeaux, 2014. Abstract A19.

## Communications internationales

1. Levy C, Varon E, Bingen E, Lécuyer A, D'Athis P, Aujard Y, Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Group of Observatoire National des Méningites Bactériennes de l'Enfant. Features of *S. pneumoniae* serotype 19A meningitis in children before and after introduction of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine. The 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Tel Aviv, 2010. Abstract P01-181.
2. Opatowski L, Mandel J, Varon E, Boelle PY, Temime L, Guillemot D. Antibiotic dose impact on resistance selection in the community: a mathematical model of  $\beta$ -lactams and *Streptococcus pneumoniae* dynamics. The 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Tel Aviv, 2010. Abstract O18.
3. Levy C, Cohen R, Bonnet E, Lécuyer A, Thollot F, Boucherat M, Fritzell B, Mariani P, Bingen E, Varon E, Pediatricians Group of Sp Carriage Surveillance Study. *Haemophilus influenzae* nasopharyngeal carriage before and after pneumococcal conjugate vaccine implementation. 28<sup>th</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010. Abstract 490.

4. Levy C, Varon E, Lécuyer A, Taha MK, Floret D, Dabernat H, Boucherat M, Gendrel D, Aujard Y, Cohen R, Bingen E, Pediatricians and Microbiologists group of observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant. Surveillance network of bacterial meningitis in French children: 3376 cases in 8 years. 28<sup>th</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010. Abstract 129.
5. François M, Levy C, Varon E, Hausdorff WP, Boucherat M, Bingen E, Couloigner V, Pierrot S, Brunaud A, Levy P, Nemni F, Bille E, Cohen R. Pathogens implicated in acute otitis media failures after pneumococcal conjugate vaccine implementation in France: distribution, serotypes and resistance levels. 28<sup>th</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010. Abstract 47.
6. Hurmic O, Grall N, Al Nakib M, Poyart C, Ploy MC, Varon E, Raymond J. Evidence of a clonal expansion of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in adults as in children in Paris area assessed by the Diversilab® system. 50<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract C2-727.
7. Levy C, Bonnet E, Angoulvant F, Bingen E, Coudy C, Lécuyer A, Fritzell B, Grimprel E, Moulin F, Dommergues MA, Martin E, Varon E, Cohen R, Pneumonia Study Group. Epidemiological pediatric study on pneumonia and empyema before 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in France. 50<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract G1-502.
8. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lécuyer A, Fritzell B, Thollot F, Martin E, Coudy C, Boucherat M, Bingen E, Varon E. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal carriage in children before and after pneumococcal conjugate vaccine implementation. 50<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract G1-503.
9. Robert J, Pean Y, Bedos JP, Varon E, Stahl JP, Lepape A, Bru JP, Bertrand X, Gauzit R, and the SPILF. Survey of antibiotic prescriptions (spa) in a network of French hospitals in 2009. 50<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract K-940.
10. Janoir C, Lepoutre L, Groncin S, Simon S, Gutmann L, Varon E and The French Regional Observatories of Pneumococcus (ORP) network. 21<sup>st</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, 2011.
11. Chaussade H, Varon E, Vibet MA, Watier L, Guillemot D. Paradoxical trends in pneumococcal meningitis following a decrease in antibiotic use and the introduction of pneumococcal vaccination, in France. 51<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, 2011. Abstract L1-1924b.
12. Cohen R, Levy C, Bingen E, Bonnet E, Koskas M, Attal S, Nave I, Fritzell B, Varon E; ACTIV, AFPA. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal flora in children with acute otitis media. 51<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, 2011.
13. Sunder S, Gutmann L, Bernard L, Varon E. Dynamics of Serotypes 1, 7F and 19A in invasive pneumococcal disease between 1984 and 2009 in France. 51<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, 2011.
14. Cohen R, Levy C, Bingen E, Elkhoury N, Romain O, Varon E. 10 years of pneumococcal carriage surveillance in children: trends before and after 7 then 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. The 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Iguazu, 2012. Abstract 54.
15. Feikin D, Moore M, Serotype Replacement Study Team. A multi-site analysis of serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after conjugate vaccine introduction among children < 5 years old. The 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Iguazu, 2012. Abstract 9.
16. Levy C, Varon E, Bingen E, Béchet S, Cohen R and the « Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Effect of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis in French children under 2 years. 52<sup>nd</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Francisco, 2012. Abstract G-864.
17. Janoir C, Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque, Gutmann L, Lepoutre A, Varon E. Changes in epidemiology of invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* (Spn) in France following Introduction of 13-valent conjugate vaccine 7 years after PCV7. 52<sup>nd</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Francisco, 2012. Abstract C2-1359.
18. Bedos JP, Mira JP, Varon E et le "Streptogene Study Group". Pneumonies à pneumocoques, étude prospective multicentrique. 41<sup>ème</sup> Congrès International de la Société de Réanimation, Paris, 2013.

19. Varon E, Bedos JP, Mira JP et le "Streptogene Study Group". Caractéristiques des pneumocoques isolés au cours des pneumonies graves hospitalisées en réanimation. 41<sup>ème</sup> Congrès International de la Société de Réanimation, Paris, 2013.
20. Mira JP, Varon E, Bedos JP, et le "Streptogene Study Group". Polymorphismes de TNFA et PAI-1 et mortalité des pneumonies à pneumocoques : étude Streptogene. 41<sup>ème</sup> Congrès International de la Société de Réanimation, Paris, 2013.
21. Kempf M, Lanotte P, Varon E, Lepoutre A, Ploy MC, on behalf of the French Regional Pneumococcal Observatories (ORP) Network. Resistance decrease and serotype modifications of Pneumococci isolated during acute otitis media in children; 2001- survey of the French Network. 31<sup>st</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Milan, 2013. Abstract A-534-2-924.
22. Levy C, Varon E, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R, Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Pneumococcal meningitis caused by vaccine serotypes in pneumococcal conjugate vaccinated children in France. 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Hyderabad, 2014. Abstract 0052.
23. Varon E, Levy C, Béchet S, Doit C, Cohen R. Pediatric invasive disease potential of pneumococci at the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Hyderabad, 2014.

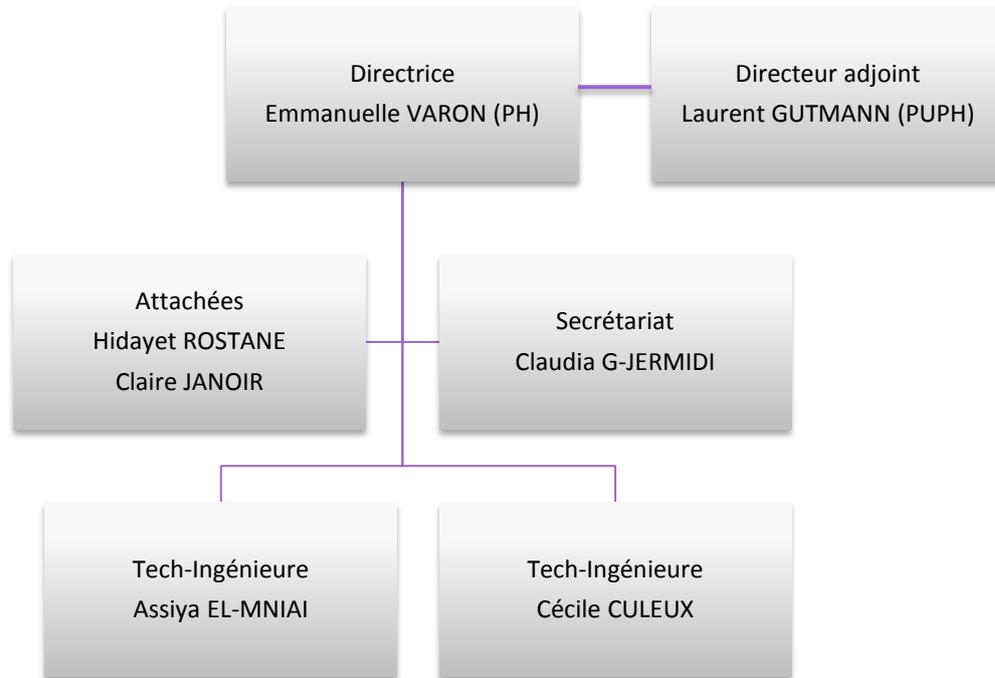
## Conférences sur invitation

1. Varon E. Actualité sur le pneumocoque. Colloque de Microbiologie, Paris, 2010.
2. Varon E, Ovetchkine P. How to manage resistant Gram positive infections in children. 28th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010.
3. Varon E. Le pneumocoque en 2010 : de la génomique à la Clinique - Evolution de l'épidémiologie. 11<sup>èmes</sup> Journée Nationales d'Infectiologie, Montpellier, 2010.
4. Varon E. Impact on vaccination of antibiotic use. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, 2010.
5. Varon E, Riché A. Analyse interprétative de l'antibiogramme. 6<sup>ème</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie, Toulouse, 2011.
6. Varon E. Intérêt pratique des nouveaux outils de diagnostic bactérien. Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation SFAR, Paris, 2011.
7. Varon E. Diagnostics microbiologiques "très rapides" 40<sup>ème</sup> Congrès International de la Société de Réanimation, Paris, 2012.
8. Varon E. « Le pneumocoque et sa prévention : Données du Centre National de Référence des Pneumocoques. » 16<sup>ème</sup> Congrès de Pneumologie de langue française, Lyon, 2012.
9. Varon E. « Ecologie bactérienne générale et buccale en particulier, problématique de la résistance aux antibiotiques. » 48<sup>ème</sup> Congrès de la Société française de Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale, Versailles, 2012.
10. Varon E. Evolution de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques 9<sup>ème</sup> Congrès national de la Société Française de Microbiologie Lille, 2013.
11. Varon E. Les nouveaux outils de diagnostic en bactériologie. 8<sup>ème</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie, Clermont-Ferrand, 2013.
12. Varon E. Impact des vaccins sur l'épidémiologie des infections à pneumocoques : Prévenar<sup>®</sup>7, Synflorix<sup>®</sup>10, Prevenar<sup>®</sup>13, et après? Journée des CNR, Paris, 2013.
13. Varon E. « Lecture interprétative de l'antibiogramme. » 9<sup>ème</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie, Bordeaux, 2014.
14. Varon E. 33. « Actualités du Centre National de Référence des pneumocoques. » 34<sup>ème</sup> Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2014.

15. Varon E. « Epidémiologie des résistances aux antibiotiques: relation sérotype/résistance. » 34<sup>ème</sup> Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2014.
16. Varon E. « (R)évolution des pneumocoques à l'ère vaccinale ». 11<sup>ème</sup> Congrès national de la Société Française de Microbiologie, Paris, 2015.
17. Varon E. « Epidémiologie des infections à pneumocoque ». 35<sup>ème</sup> Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2015.
18. Varon E. « Antibiogramme restreint des infections urinaires ». 35<sup>ème</sup> Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2015.

# Annexe A

## Organigramme du CNRP en 2014



Le CNRP a fonctionné **en 2015** avec le personnel suivant :

- Titulaire : 0,8 ETP PH temps plein, et 0,1 ETP PU-PH
- Temporaire : 2 ETP techniciennes ingénieures, 1 ETP secrétaire et deux biologistes vacataires (5 vacations hebdomadaires au total) dont le salaire a été payé grâce à la subvention de l'Institut de Veille Sanitaire.
- Un troisième poste de technicien est financé par l'association ACTIV.

# Annexe B

## Locaux, équipements et logistique

- Laboratoire de Microbiologie de l'HEGP
  - 800 m<sup>2</sup> (Bactériologie, Virologie, Myco-parasitologie, Biologie moléculaire)
  - Equipement microbiologique et biologie moléculaire, 1 séquenceur haut-débit et séquenceurs 96 capillaires à disposition
  - Techniciens de laboratoire : 14,9 ETP
  - Secrétaire médicale : 1 ETP
  - Biologistes : 3,33 ETP pour la Bactériologie dont 1 PU-PH (0,5 ETP), 2 MCU-PH (1 ETP), 1 PH (0,33 ETP), 1 AHU (0,5 ETP), et à partir de novembre 2016, 1 ETP praticien attaché (10 vacations).
  
- Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV), est une association régie par la loi du 1/7/1901 dont le but est de promouvoir les études cliniques et épidémiologiques, la recherche diagnostique et thérapeutique en pathologie pédiatrique. ACTIV est agréé au titre du Crédit Impôt Recherche en application de l'article 244 quater B II du CGI. ACTIV s'est constituée autour de deux pôles, la recherche et l'enseignement Post Universitaire (EPU). ACTIV dispose de l'expérience, des moyens structurels, humains et méthodologiques pour réaliser des études cliniques, de la conception du protocole à la publication nationale et internationale.
  - 200 m<sup>2</sup>, 27 rue Inkermann à Saint Maur (94)
  - Equipement : secrétariat, bureautique, informatique

## Capacités techniques du laboratoire

- Diagnostic et identification :
  - Techniques conventionnelles de bactériologie (colorations, cultures), lyse par les sels biliaires,
  - MALDI-ToF à disposition
  - Par PCR des gènes spécifiques *lytA*, *ply*, *caps* sur colonies et sur prélèvements cultures négatives
- Etude de la sensibilité aux antibiotiques :
  - Antibiogramme par la méthode des disques (lecture automatisée par caméra SirScan (I2A))
  - CMI en milieu gélosé (lecture automatisée par caméra SirScan avec module de lecture des Steers (I2A)).
  - CMI en milieu liquide (Lecteur de plaque 96 puits)
  - E-tests
  - Séquençage des gènes cibles
    - *parC*, *parE*, *gyrA*, *gyrB* pour les fluoroquinolones
    - *plp* pour les bêta-lactamines
- Typage
  - Sérotypage
    - Par agglutination de particules de latex sensibilisés avec le panel complet d'antiséums spécifiques de groupe et de type (Statens Serum Institut, Copenhague, Danemark)
    - Par gonflement capsulaire ou « Quellung » (en cas d'agglutinations douteuses, discordances),
    - Par PCR multiplexes (sur colonies et sur prélèvements cultures négatives)
    - Séquençage du locus capsulaire (sur colonies et sur prélèvements cultures négatives)
  - MLST (sur culture et sur prélèvements cultures négatives)
  - NGS : Séquençage Whole Genome (Miseq, Illumina)
- Collection de souches
  - La collection de souches du CNRP est conservée dans deux enceintes réfrigérées à -80°C. La température de ces enceintes est surveillée en continu par une sonde thermique reliée à un logiciel dédié (Thermocontrol, OceaSoft) permettant de générer différents types d'alertes (matériel, température...), entre autres quand la température s'écarte d'une plage prédéfinie.
  - Les souches de référence de pneumocoque peuvent être mises à disposition : elles sont adressées à titre gracieux en France métropolitaine, et aux frais du demandeur pour les autres destinations.

## Infrastructure informatique

Le CNRP, au sein du LBM, dispose du système informatique de l'hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Le LBM est équipé d'un système unique de gestion de laboratoire (SGL) DxLab® (société Medasys) auquel s'ajoute, pour l'unité de bactériologie, le SIRWEB (société IZA) assurant la connexion entre le SGL, les automates et la robotique. DxLab fait partie du système d'Information et Communication Hospitalier de l'HEGP. A ce titre, il communique de façon bidirectionnelle avec DxC@re (logiciel de gestion du dossier patient et de gestion des identités, mouvements et séjours). Le traitement des échantillons biologiques est réalisé majoritairement grâce à une prescription connectée sur le site HEGP. Les échantillons sont réceptionnés par la plateforme "Accueil et Gestion des Echantillons Biologiques" (AGEB), qui prend également en charge les demandes d'analyses biologiques hors prescription connectée et/ou venant de l'extérieur.

### Sauvegarde - Archivage

La sauvegarde des données est quotidienne (7 checkpoints) avec une veille instantanée. L'ensemble des données critiques du système d'information de l'HEGP est hébergé sur des baies de disques EMC de haute technologie, alliant performance et sécurité. Toutes les données liées aux bases de production incluant celles du CNRP sont sauvegardées chaque soir, d'une part de façon incrémentale sur un robot de bande LTO à l'aide du logiciel Time Navigator, et d'autre part, sur disques, via des exports de bases réalisés en local (HEGP) et à distance (Corentin-Celton). Une sauvegarde totale est effectuée une fois par mois. Une sauvegarde du système (ex. VM Virtual Machine) est effectuée à chaque modification de fichiers systèmes.

Le journal légal peut être généré à la demande à partir de DxLab.

La restauration et le contrôle de l'intégrité des données sont garantis du fait de la structuration de la base (Oracle).

Le CNRP dispose pour le stockage de ses données, d'un espace informatique dédié.

## Sécurisation du système d'information

Une fiche institutionnelle intitulée « Sécurité de l'information : les règles essentielles » décrit les bonnes pratiques concernant les ressources informatiques.

### Sécurité intrusion

Le réseau de l'HEGP, comme celui de chaque hôpital de l'AP-HP, est relié au niveau central de l'AP et éventuellement à d'autres hôpitaux de l'AP, avec un système de filtrage non standard qui est géré par l'équipe centrale Réseau et Sécurité de l'AP.

### Réseau interne

Concernant le réseau interne de l'HEGP, l'équipement réseau a une fibre optique reliée par un double attachement à chacun des deux passeports, assurant une fonctionnalité du réseau en cas de dysfonctionnement de l'un des deux.

Le CNRP dispose de trois PC reliés au réseau et de deux imprimantes reliées au réseau.

### Comptes-utilisateurs

Chaque personnel du CNRP possède un identifiant et une session protégée par mot de passe changé tous les 6 mois. L'ensemble du personnel est soumis au règlement intérieur de l'AP-HP qui précise entre autre les principes fondamentaux liés au respect du patient et les principes de la bonne conduite professionnelle.

L'accès à la base de données et à l'ensemble des fichiers du CNRP est protégé et restreint au seul personnel du CNRP. Les accès sont gérés par un des administrateurs du réseau, au service informatique de l'HEGP.

## Surveillance et maintenance du système d'information

L'équipe plateaux techniques du DIH est organisée de manière à assurer une continuité de service. Le DIH assure un service d'astreinte (ingénieur d'astreinte) 24h/24, 7J/7 en dehors des heures ouvrables, joignable par téléphone, susceptible d'effectuer une réparation par télémaintenance ou d'intervenir sur site si nécessaire.

Un ensemble d'outils permet de garantir un très bon niveau de disponibilité des applications médicales. En particulier, le logiciel Centreon, basé sur l'outil Nagios, surveille en temps réel l'état de santé des serveurs et des équipements réseaux. Il informe l'équipe système, par mail et sur la console de l'outil, de l'indisponibilité d'un élément critique du système d'information, qui peut rapidement intervenir sans attendre les appels des utilisateurs. Ce même outil permet aussi de surveiller des éléments système comme l'espace disque, la charge CPU, la charge réseau.

Les équipements informatiques impliqués dans le système d'information (ex. serveurs, baie de disques, switches réseaux) possèdent un contrat de maintenance propre, lié au code des marchés publics. Celui-ci garantit un délai d'intervention maximum, ainsi qu'un engagement de remise en service des éléments en panne. Le contrat en cours prévoit un délai d'intervention sous 4h et un engagement de remise en service sous 6h pour les équipements les plus critiques.

L'accès à distance pour l'équipe d'astreinte du DIH et pour les opérations de maintenance se fait via un accès VPN (Virtual Private Network). L'AP-HP possède un système d'accès par VPN, et des comptes utilisateurs sont définis pour chaque prestataire. Toutes les connexions sont tracées.

Pour les prestataires extérieurs, toute intervention est précédée d'un appel au DIH demandant l'autorisation de la connexion. L'engagement des prestataires sur le respect de confidentialité et du secret professionnel est géré par le siège de l'Assistance Publique.

Le CNRP bénéficie de la surveillance et de la maintenance du système d'information de l'HEGP. L'équipe du DIH est disponible pour assurer si nécessaire, la mise en place de connections, voire l'écriture de scripts, pour permettre le transfert ou l'échange de données.

# Annexe C

## Protocoles d'étude du CNRP

### Sérotypage

---

Un ensemble de sérums et de « factor sérums », fournis par le Statens Serum Institut de Copenhague, permet de déterminer les 91 sérotypes ou sérogroupe connus, y compris le sérotype 6C. Chaque souche est testée successivement avec les différents antisérums :

- Sérums poolés “ A ” à “ I ” et “ P ” à “ T ”: chacun des 14 pools d'antisérum se compose d'un mélange de 7 à 11 anticorps. L'ensemble des 14 pools couvre les 91 sérogroupe et sérotypes connus.
- Factor sérums (n = 65) : permettant de déterminer le sérotype dans un sérogroupe donné.
- Groupe sérums (n = 21) ou type sérums (n = 25) permettant de déterminer sérogroupe ou le sérotype dans un sérogroupe donné.
- “ Omni-sérum ” : antisérum contenant un mélange d'anticorps de lapins dirigés contre tous les antigènes capsulaires pneumococciques connus.

Les souches ne réagissant ni avec le sérum “ Omni-sérum ”, ni avec aucun des 14 pools d'antisérums sont déclarées “ non typables ”.

### Étude de la sensibilité aux antibiotiques

---

- Antibiogramme : optochine, oxacilline, chloramphénicol, tétracycline, érythromycine, lincomycine, pristinamycine, télichromycine, cotrimoxazole, vancomycine, rifampicine, fosfomycine, kanamycine, gentamicine, péfloxacin, norfloxacin, lévofloxacin, moxifloxacin.
- Détermination des concentrations moyennes inhibitrices (CMI) par la méthode de dilution en gélose, selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie : Pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone ; péfloxacin, norfloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacin, moxifloxacin (souches pour lesquelles la zone d'inhibition autour du disque de norfloxacin est inférieure à 7 mm).

# Annexe D

## Protocole de détection des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones chez *S. pneumoniae* par la méthode de l'antibiogramme

Ce protocole repose sur l'utilisation de la péfloxacin pour la détection des mutants de la topoisomérase IV (ParC ou ParE), de la ciprofloxacine et de la norfloxacine pour la détection de l'efflux (Efflux), et de la sparfloxacine pour la détection des mutants de la gyrase (GyrA).

### Antibiogramme par diffusion en gélose

- A partir d'une culture fraîche (18 heures), préparer un inoculum de densité équivalente à 0,5 Mc Farland en eau physiologique stérile (15 à 20 colonies, selon la taille).
- Ensemencer une boîte ronde de MH + 5% de sang de cheval (ou de mouton) à l'écouvillon (ou par inondation : dans ce cas, diluer l'inoculum au 1/10 ; 15 à 20 minutes de séchage sont nécessaires).

NB. Compte tenu des variations des diamètres d'inhibition observées pour les souches cliniques (cf. tableau II), il est important de veiller à utiliser un inoculum standardisé.

- Incuber 18 heures à 37°C sous 5% de CO<sub>2</sub>

### Antibiotiques à tester

Déposer sur MHS un disque de :

- Norfloxacine (NOR 5µg) : détection des mutants de ParC ou ParE ou des mutants d'efflux
- Péfloxacin (PEF 5µg) : détection des mutants de ParC ou ParE
- Ciprofloxacine (CIP 5µg) et sparfloxacine (SPX 5µg) : détection des mutants de GyrA
- Lévofloxacine (LVX 5µg) : détection des doubles mutants ParC+GyrA

### Souches de référence (fournies par le CNRP)

A utiliser comme contrôles de qualité internes (CQI) (Cf. caractéristiques Tableau I).

Tableau I - Caractéristiques des souches de référence (CQI)  
(Transformants de R6, Varon *et al.*, AAC, 1999 ;43 ;302-306)

Souche	Mutation(s)		CMI mg/L (diamètre mm)			
	ParC <sup>a</sup>	GyrA <sup>b</sup>	PEF	CIP	SPX	NOR
<b>R6-WT</b>	-	-	8 (16)	1 (25)	0,25 (26)	4 (18)
<b>Ref ParC</b>	Ser79Tyr	-	64 (6)	4 (19)	0,5 (24)	64 (6)
<b>Ref GyrA</b>	-	Ser81Phe	8 (16)	2 (21)	1 (18)	4 (17)
<b>Ref ParC+GyrA</b>	Ser79Tyr	Glu85Lys	128 (6)	32 (6)	32 (6)	64 (6)
<b>Ref Efflux</b>	-	-	8 (16)	8 (16)	0.25 (26)	16 (9)

<sup>a</sup> Position d'après Pan *et al.* J. Bacteriol., 1996 ; 178 : 4060-4069

<sup>b</sup> Position d'après Balas *et al.* J. Bacteriol., 1998 ; 180 : 2854-2861

## Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II).

Tableau II - Phénotypes de résistance aux fluoroquinolones (FQ) chez *S. pneumoniae*.

Mécanisme de résistance	Valeurs interprétatives* <sup>1</sup>			
	NOR	LVX	PEF	SPX /CIP <sup>°</sup>
	R <7 mm	R* <17 mm	R <8 mm	- <sup>°</sup>
<b>ParC (ou ParE)</b>	R	S	R	SPX>CIP
<b>Efflux</b>	R	S	S	SPX>CIP
<b>GyrA</b>	S	S	S	SPX<CIP
<b>ParC (ou ParE) + GyrA</b>	R	I or R	R	- <sup>°°</sup>

<sup>1</sup>Varon *et al.* Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(2):572-9

\*L'antibiogramme minimum et les mécanismes de résistances qu'il permet de détecter sont indiqués en caractères de couleur.

<sup>°</sup> La comparaison des diamètres permet d'orienter vers le phénotype GyrA lorsque le diamètre de la sparfloxacine est inférieur à celui de la ciprofloxacine

<sup>°°</sup> Sans intérêt pour ce phénotype.

# Annexe E

## Fiche de recueil 2015 du CNRP



CNRP

Fiche clinique et bactériologique 2015

### STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

**Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir)**

Date de réception : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
 Réceptionné par : .....  
 Sérotype : \_\_\_\_

**Réf Souche :**

Boîte : .....  
 N°Boîte :\_\_ Place :\_\_  
 Date de réponse : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Souche envoyée dans le cadre d'un protocole :  non  oui

- Si oui, lequel  Observatoires Régionaux du Pneumocoque  
 Observatoire Méningites Pédiatriques (GPIP-ACTIV)  
 Observatoire Méningites Adultes (COMBAT)  
 Observatoire Infections Invasives Pédiatriques (GPIP-ACTIV)  
 Autre (précisez) : .....

**A partir d'une culture riche de moins de 18h, ensemercer une gélose Columbia au sang, sans l'incuber. Expédier sous emballage conforme avec la législation.**

**OBJET DE LA DEMANDE**

- Sérotypage  Etude de la sensibilité aux antibiotiques  
 Vérification de l'identification  Autre (précisez) : .....

**LABORATOIRE EXPEDITEUR (Adresse complète pour l'envoi des résultats)**

Date de l'envoi : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Responsable de l'envoi : .....  
 Adresse : .....  
 Code postal : \_\_\_\_ Ville : .....

**PATIENT**

Nom (Initiales) : \_\_\_\_  
 Prénom (Initiales) : \_\_\_\_  
 Sexe :  M  F  
 Date de naissance (jj/mm/aaaa) : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**SERVICE :** .....  
 Hospitalisation  Consultation

- DIAGNOSTIC**  
 Méningite  
 Pneumonie  
 Pleuro-Pneumonie  
 Arthrite  
 Otite moyenne aiguë  
 Sinusite  
 Syndrome Hémolytique et Urémique  
 Autre (précisez).....

**TERRAIN**  
 HIV  Drépanocytose  
 Splénectomie

**VACCINATION :**  oui  non  ?  
 Conjugué 7-valent (PCV7) ou 13-valent (PCV13)  
 Date et vaccin utilisé :  
 - 1<sup>ère</sup> dose : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  PCV7  PCV13  
 - 2<sup>ème</sup> dose : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  PCV7  PCV13  
 - 3<sup>ème</sup> dose : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  PCV7  PCV13  
 - Rappel : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  PCV7  PCV13  
 Polysaccharidique 23 valences

CAS GROUPÉS

**PRELEVEMENT**

**VOTRE RÉFÉRENCE (indispensable) :** .....

- SITE(S) D'ISOLEMENT**  
 LCR  
 Hémoculture  
 Liquide pleural  
 Prélèvement distal protégé, brosse  
 Asp. bronchique  
 Expectoration  
 Oreille moyenne  
 Sinus  
 Conjonctive  
 Rhino-pharynx (sur écouvillon)  
 Autre (précisez) : .....

**DATE DU PRÉLÈVEMENT :** \_\_/\_\_/\_\_\_\_

CMI de pénicilline = ..... µg/ml  
 CMI d'amoxicilline = ..... µg/ml  
 CMI de céfotaxime = ..... µg/ml  
 CMI de ceftriaxone = ..... µg/ml

Cette souche présente-t-elle une particularité ?  
 non  
 difficulté d'identification  
 sensibilité aux antibiotiques  
 (précisez).....

**Dans tous les cas, joindre une copie de l'antibiogramme. Merci.**



**Centre National de Référence des Pneumocoques**  
 Laboratoire de Microbiologie / Hôpital Européen Georges-Pompidou, 20 rue Leblanc - 75008 Paris Cedex 15  
 Tél : 01 56 09 39 67 Fax : 01 56 09 24 46

# Annexe F

## Données transmises en 2014 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque

N° de souche ORP: .....

### IDENTIFIANT

Nom de l'hôpital ou du laboratoire :

N° de dossier du centre d'origine :

Date de naissance : .. / .. / ..

Sexe :  M  F

Hospitalisation :

Consultation :

Date du prélèvement : .. / .. / ..

### SITE(S) D'ISOLEMENT

LCR

Hémoculture

Pus d'oreille

Prélèvement respiratoire

Liquide pleural

Antigénurie pneumocoque positive/négative/ ?

### Données cliniques :

➤ Pneumonie oui/non/ ?

➤ Méningite oui/non/ ?

➤ OMA oui/non/ ?

### Données microbiologiques :

Méthode et résultats des CMI de bêta-lactamines réalisées en routine :

➤ Pénicilline

➤ Amoxicilline

➤ Céfotaxime

Sensibilité aux autres antibiotiques (antibiogramme) :

➤ Oxacilline 5 µg (Diamètre)

➤ Érythromycine (Sensible, Intermédiaire, Résistant)

➤ Cotrimoxazole (SIR)

➤ Pristinamycine (SIR)

➤ Rifampicine (SIR)

➤ Norfloxacin (S/R)

# Table des illustrations

## Figures

Figure 1 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP .....	9
Figure 2 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les <b>infections invasives</b> (méningites et bactériémies) de l'enfant de 2001 à 2014. ....	10
Figure 3 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les <b>infections invasives</b> (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2014. ....	10
Figure 4 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), 6+PCV13 (1, 3, 5, 6A, 7F et 19A,) ou non vaccinal (non PCV13) selon le groupe d'âges. ....	11
Figure 5 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2014. ....	12
Figure 6 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 24-59 mois entre 2001-2002 et 2014. ....	12
Figure 7 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 5 à 15 ans entre 2001-2002 et 2014. ....	12
Figure 8 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 16 à 64 ans entre 2001-2002 et 2014. ....	13
Figure 9 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2014. ....	13
Figure 10 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques). ....	21
Figure 11 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2014. ....	22
Figure 12 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> quel que soit l'âge en 2001-2002 (n=2631), 2009 (n=1657), 2011 (n=1473), 2013 (n=921) et en 2014 (n=753). ....	26
Figure 13 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> de l'enfant ( $\leq 15$ ans) en 2001-2002 (n=715), 2009 (n=593), 2011 (n=438), 2013 (n=229) et en 2014 (n=198). ....	27
Figure 14 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> de l'adulte en 2001-2002 (n=1916), 2009 (n=1064), 2011 (n=1035), 2013 (n=692) et en 2014 (n=555). ....	27
Figure 15- Distribution des sérotypes de 753 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémoculture ou de LCR en 2014, quel que soit l'âge.....	28
Figure 16 – Distribution des sérotypes de 198 souches isolées d'hémoculture ou de LCR en 2014 chez l'enfant ( $\leq 15$ ans).28	
Figure 17 - Distribution des sérotypes des 555 souches isolées d'hémoculture ou de LCR en 2014 chez l'adulte ( $> 15$ ans).28	
Figure 18 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2014 en fonction du groupe d'âges. ....	30

Figure 19 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2014 en fonction du groupe d'âges. ....	30
Figure 20 - Distribution des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 ( n=410), 2008-2009 (n=549), et 2014-2015 (n=510), quel que soit leur statut vaccinal.....	31
Figure 21 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2014 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime .....	33
Figure 22 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (n=198), .....	38
Figure 23 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (n=555), .....	38
Figure 24 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant.....	39
Figure 25 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte .....	39
Figure 26 - Sensibilité à la pénicilline par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'infections invasives .....	42
Figure 27 – Évolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> de sérotype 19A entre 2001 et 2014.....	43
Figure 28 - Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> de sérotype 11A entre 2001 et 2014.....	43
Figure 29 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2014 (n=753) d'infections invasives. ....	43
Figure 30 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2014.....	45
Figure 31 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2014 .....	46
Figure 32 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2014. ....	46
Figure 33 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2014 (n=271) en fonction de l'âge.....	47
Figure 34 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans.....	47
Figure 35 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=154), 2005 (n=78), 2007 (n=74), 2009 (n=100), en 2011 (n=72), en 2013 (n=53) et en 2014 (n=32).....	48
Figure 36 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2014.....	48
Figure 37 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2014.....	48
Figure 38 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=276), 2005 (n=195), 2007 (n=189), 2009 (n=216), en 2011 (n=221), en 2013 (n=174) et en 2014 (131). ....	49
Figure 39 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=151), 2005 (n=101), 2007 (n=119), 2009 (n=116), en 2011 (n=93), en 2013 (n=97) et en 2014 (n=71). ....	49
Figure 40 – Distribution des souches isolées de méningites (n=271) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	50

Figure 41 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites (n=271).....	50
Figure 42 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=69).....	51
Figure 43 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=69).....	51
Figure 44 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte ( $> 15$ ans) (n=202).....	52
Figure 45 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte ( $> 15$ ans) (n=202).....	52
Figure 46 – Evolution de l'incidence des méningites par groupe de sérotypes selon l'âge, France, 2001-2014 .....	53
Figure 47 - Incidence des méningites, enfants de 0 à 23 mois, 2001-2014 .....	53
Figure 48 - Incidence des méningites, adultes $> 64$ ans, 2001-2014. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). .....	54
Figure 49 – Pneumocoques de sensibilité diminuée (%) isolés de méningites, 2001-2014. ....	54
Figure 50 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines isolés de méningites, 2001-2014. ....	54
Figure 51 - Incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée au <b>céfotaxime</b> (CMI $> 0,5$ mg/L) isolés de méningites, selon le groupe d'âge, 2001-2014 .....	55
Figure 52 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant. ...	56
Figure 53 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=245), 2009 (n=178), 2011 (n=104), 2013 (n=57) et 2014 (n=66).....	57
Figure 54- Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2014.....	57
Figure 55 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2014.....	57
Figure 56 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=646), 2009 (n=347), 2011 (n=324), 2013 (n=167) et 2014 (n=142).....	58
Figure 57 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=841), 2009 (n=385), 2011 (n=397), 2013 (n=254) et 2014 (n=211).....	58
Figure 58 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2014 (n=482) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	59
Figure 59 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) .....	59
Figure 60 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$ ans).....	60
Figure 61 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$ ans).....	60
Figure 62 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte ( $> 15$ ans).....	61
Figure 63 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte ( $> 15$ ans).....	61
Figure 64 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte ( $> 15$ ans) .....	62
Figure 65 - Incidence des bactériémies, enfants de 0 à 23 mois, 2001-2014. ....	63

Figure 66 - Incidence des bactériémies, adultes > 64 ans, 2001-2014. ....	63
Figure 67 – Pneumocoques de sensibilité diminuée (%) isolés de bactériémies, 2001-2014.....	64
Figure 68 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines isolés de bactériémies, 2001-2014. ....	64
Figure 69 - Incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée à l' <b>amoxicilline</b> (CMI > 0,5 mg/L) isolés de bactériémies, selon le groupe d'âge, 2001-2014.....	64
Figure 70 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges .....	65
Figure 71 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies .....	65
Figure 72 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.....	66
Figure 73 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=37) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	67
Figure 74 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux, tous âges confondus.....	67

## Tableaux

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la <b>résistance aux antibiotiques des souches invasives</b> de <i>S. pneumoniae</i> en 2014 .....	10
Tableau 2 – <b>Principaux sérotypes</b> (fréquence $\geq 2\%$ ) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2014.14	
Tableau 3 – Fréquence des sérotypes des <b>souches de sensibilité diminuée à la pénicilline</b> en 2014.....	14
Tableau 4 – Évolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), et du vaccin polysidique 23-valent (PPV23) en fonction de l'âge dans les <b>infections invasives</b> (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2014.....	15
Tableau 5 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2015.....	19
Tableau 6 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. ....	22
Tableau 7 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2014. ....	23
Tableau 8 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2014 effectivement adressées et étudiées au CNRP .....	24
Tableau 9 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de <i>S. pneumoniae</i> isolée de méningite dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2014. ....	25
Tableau 10 - Nombre de souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> du sérogroupe 6 selon le groupe d'âges.....	29
Tableau 11 – Couverture sérotypique des vaccins <b>conjugués heptavalent</b> (PCV7) et <b>13-valent</b> (PCV13), et du vaccin <b>23-valent</b> (PPV23) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte, en 2014. ....	31
Tableau 12 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2014. ....	32
Tableau 13 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines .....	33
Tableau 14 - Description des souches isolées de méningites pour lesquelles la CMI de céfotaxime est plus élevée que celle de la pénicilline.....	34
Tableau 15 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2014.....	35

<i>Tableau 16 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'adulte en 2014. ....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 17 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant (<math>\leq 15</math> ans) et chez l'adulte. ....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 18 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives chez l'enfant, par groupe d'âges et type d'infection.</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 19 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs. ....</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 20 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2014. ....</i>	<i>41</i>
<i>Tableau 21 – Complexes clonaux (CC) et « sequence-types » (ST) des sérotypes non vaccinaux 12F et 24F isolés chez l'enfant de moins de 2 ans.....</i>	<i>44</i>