

- 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 2016

Epidémiologie 2015

Emmanuelle VARON
Claire JANOIR

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, 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, Philippe Lehours, Didier TANDÉ, Michel VERGNAUD, Véronique VERNET-GARNIER et Frédéric WALLET.

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

B. BERGUES, I. COUTURIER, S. DUBOURDIEU, E. FARFOUR, F. GOURIET, F. JAMES, S. LEDRU, B. PANGON.

Santé Publique France 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, Lynda DJOUADI, Assiya EL MNIAI, Claudia G-JERMIDI et Nadya HAMOUDA.

Sommaire

Charte	5
Résumé analytique	6
<i>Etat de l'art et enjeux de santé publique</i>	6
<i>L'essentiel de l'épidémiologie de l'année 2015</i>	8
Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques	8
Résumé de la surveillance de la distribution des sérotypes	10
Missions et organisation du CNRP en 2016	16
Activités d'expertise	16
<i>Confirmation de l'identification</i>	16
<i>Sérotypage</i>	16
<i>Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux</i>	16
<i>Contrôle de qualité externe</i>	16
<i>Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage</i>	16
<i>Evolutions des techniques au cours de l'année 2016</i>	17
Mise au point du typage capsulaire (Capsular Sequence Typing)	17
Evaluation d'une technique diagnostique de détection des antigènes urinaires	17
<i>Activités réalisées en 2016</i>	19
Activités de surveillance	20
<i>Composition du réseau de surveillance</i>	20
<i>Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2016</i>	23
<i>Surveillance de la distribution des sérotypes</i>	25

Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture sérotypique	28
Évaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant	29
<i>Surveillance des infections à S. pneumoniae</i>	30
Méningites à <i>S. pneumoniae</i>	30
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i>	40
Otites moyennes aiguës de l'enfant (OMA)	48
Infections respiratoires de l'adulte (hors bactériémies)	51
Pleuro-pneumopathies	54
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques</i>	57
Résistance globale aux antibiotiques	57
Résistance aux bêta-lactamines	57
Résistance aux macrolides et apparentés	63
Autres marqueurs de résistance	63
Résistances associées et multi-résistance	65
Résistance aux fluoroquinolones	66
<i>Résistance aux antibiotiques et sérotypes</i>	67
<i>Participation aux réseaux de surveillance</i>	70
Réseaux nationaux	70
Réseaux internationaux	70
Etudes ancillaires concourant à la surveillance	70
Alerte	71
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques</i>	71
Activités d'information, de formation et de conseil	71
<i>Formation</i>	71
<i>Conseil</i>	72
Publications en lien direct avec l'activité du CNR	73
<i>Publications nationales</i>	73

<i>Publications internationales</i>	74
<i>Communications nationales</i>	77
<i>Communications internationales</i>	78
<i>Conférences sur invitation</i>	80

Programme d'activité et de recherche pour les années suivantes82

<i>Renforcer la surveillance épidémiologique</i>	82
Réseaux partenaires	82
Réseaux de surveillance internationaux.....	83
<i>Optimiser l'expertise microbiologique</i>	83
<i>Génomique - NGS</i>	84
<i>Accréditation</i>	84
<i>Conseil, formation et information</i>	84

Annexe 185

<i>Missions et organisation du CNRP en 2016</i>	85
<i>Locaux, équipements et logistique</i>	85
<i>Infrastructure informatique</i>	86
<i>Sécurisation du système d'information</i>	86
<i>Surveillance et maintenance du système d'information</i>	86

Annexe 288

<i>Capacités techniques du laboratoire</i>	88
<i>Protocoles d'étude du CNRP</i>	88
Sérotypage	88
Étude de la sensibilité aux antibiotiques.....	89
Typage moléculaire par Multi Locus Sequence Typing (MLST)	90
Identification des souches atypiques par méthodes moléculaires	91
Collection de souches	91

<i>Fiche de recueil 2016 du CNRP</i>	92
<i>Données transmises par les microbiologistes des Observatoires Régionaux du Pneumocoque pour les souches en 2015</i>	93
Table des illustrations	94
<i>Figures</i>	94
<i>Tableaux</i>	97

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.*

Résumé analytique

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 redoutable, 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, alcoolo-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).

En France, des objectifs prioritaires ont été inscrits dans le contrat d'objectifs et de moyens 2002-2003 passé entre Santé Publique France (ex Institut de Veille Sanitaire) 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 29,9 en 2015, reste un des pays les plus consommateurs d'antibiotiques en médecine ambulatoire (30 % de plus que la moyenne européenne).

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 Santé Publique France 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 Santé Publique France 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 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 Santé Publique France 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^{ère} 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, qui s'est poursuivie jusqu'en 2013, semble s'être stabilisée autour de 25% cinq 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 (Données Epibac 2015, <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 Santé Publique France 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 clone¹.

Grâce au partenariat ORP-CNRP- Santé Publique France, 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 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.² Le CNRP et les ORP contribuent activement aux côtés de la SPILF à une surveillance exhaustive des méningites de l'adulte à travers l'étude COMBAT. Enfin, au niveau européen, le CNRP et les ORP contribuent activement avec ACTIV pour les enfants, la SPILF pour les adultes, et Santé Publique France, à une surveillance exhaustive des infections invasives, ce qui 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.

¹ Janoir *et al.*, Open Forum Infect Dis, 2016

² Feikin *et al.*, PLoS Med, 2013

L'essentiel de l'épidémiologie de l'année 2015

Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques

En 2015, cinq 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 25%. 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) observée entre 2003 et 2012, 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 :

- 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 InVS³).
- Une consommation d'antibiotiques élevée dans le secteur ambulatoire (4^{ème} rang européen) : en effet, après une période de 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 est en hausse depuis 2010 (+5,4% entre 2010 et 2015). Avec 29,9 DDJ/1000H/J en 2015, la France se situe toujours parmi les pays dont le niveau de consommation est élevé (4^{ème} rang) dans le secteur ambulatoire. Elle consomme 30 % de plus que la moyenne européenne. (ANSM – L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 – janvier 2017⁴).

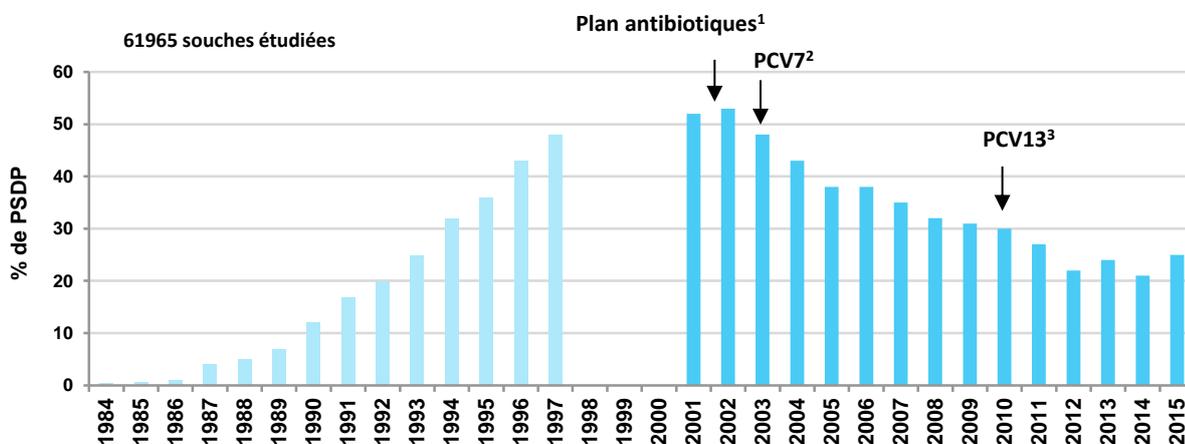


Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2015 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/hm/actu/34_01.htm ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

³ <http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale>

⁴ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>.

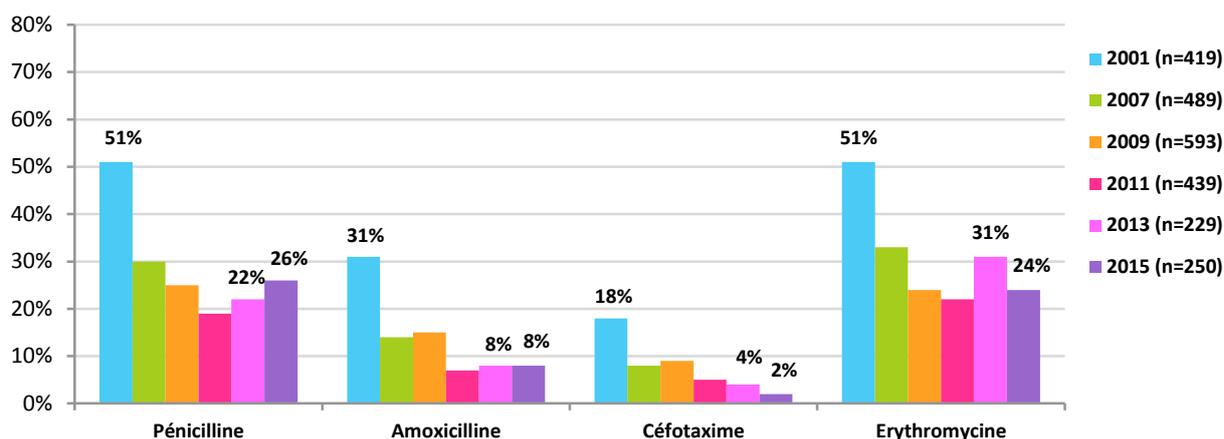


Figure 2 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les **infections invasives** (méningites et bactériémies) de l'enfant de 2001 à 2015.

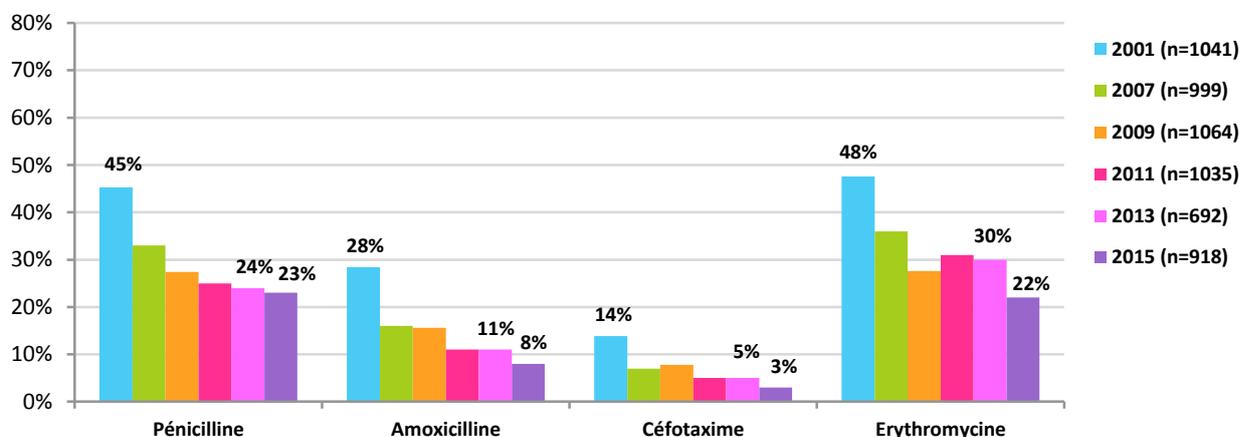


Figure 3 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les **infections invasives** (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2015.

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la **résistance aux antibiotiques des souches invasives** de *S. pneumoniae* en 2015

% I+R	Bactériémies (n=857)		Méningites (n=312)	
	Enfant (≤15 ans) (n=161)	Adulte (n=696)	Enfant (≤15 ans) (n=89)	Adulte (n=223)
Pénicilline	27%	22%	24%	28%
Amoxicilline	7%	8%	9%	9%
Céfotaxime	1%	3%	3%	2%
Vancomycine	0%	0%	0%	0%
Érythromycine	22%	21%	26%	26%
Rifampicine	1%	0%	0%	0%
Cotrimoxazole	21%	10%	20%	10%
Fluoroquinolones*	1%	2%	0%	1%

Selon le CA-SFM 2015

*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 significativement diminué chez les enfants de moins de 2 ans, passant de 30,3 à 16,3 cas/100 000 en 2015 (-46% , $p < 10^{-3}$). 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 2015 ($p < 10^{-3}$). Il est à noter une légère augmentation de l'incidence de ces infections entre 2014 et 2015 (8,5 à 8,8 cas/100 000, $p = 0,003$)⁵.

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 Santé Publique France⁵. Entre 2001-2002 et 2015, 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, le nombre des infections à sérotypes non vaccinaux (Non PCV13) n'a pas progressé par rapport à 2013, excepté chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 4).

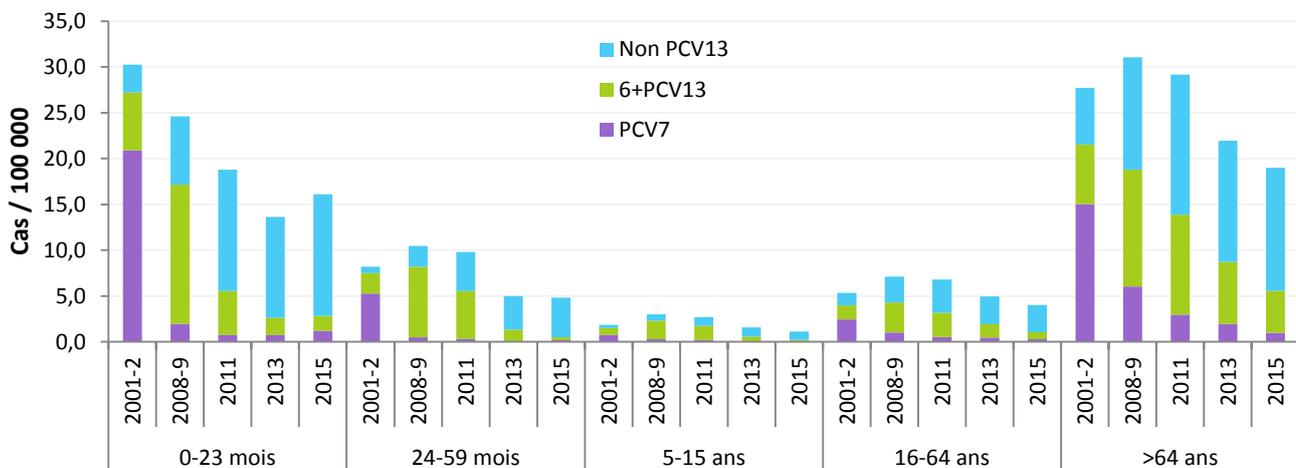


Figure 4 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), 6+PCV13 (1, 3, 5, 6A, 7F et 19A,) ou non vaccinal (non PCV13) selon le groupe d'âges.

- Chez l'enfant de moins de 2 ans (Figure 5, Figure 26, Figure 41, Figure 37, Figure 51) :
 - 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, y compris les infections liées au sérotype 3
 - Les sérotypes des infections invasives sont désormais des sérotypes non vaccinaux très divers avec en particulier les sérotypes 24F, 15B/C, 12F, 10A, 22F et 38.

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

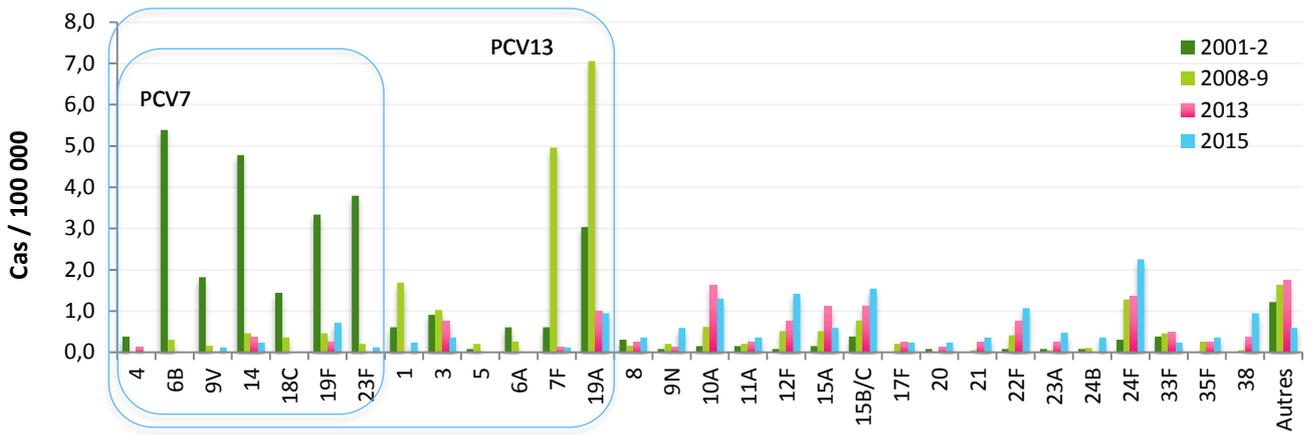


Figure 5 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2015.

- Chez l'enfant de 2 à 15 ans (Figure 6, Figure 7, Figure 27, Figure 28, Figure 42, Figure 43) :
 - 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 12F, 15B/C et 24F ont progressé en 2015.

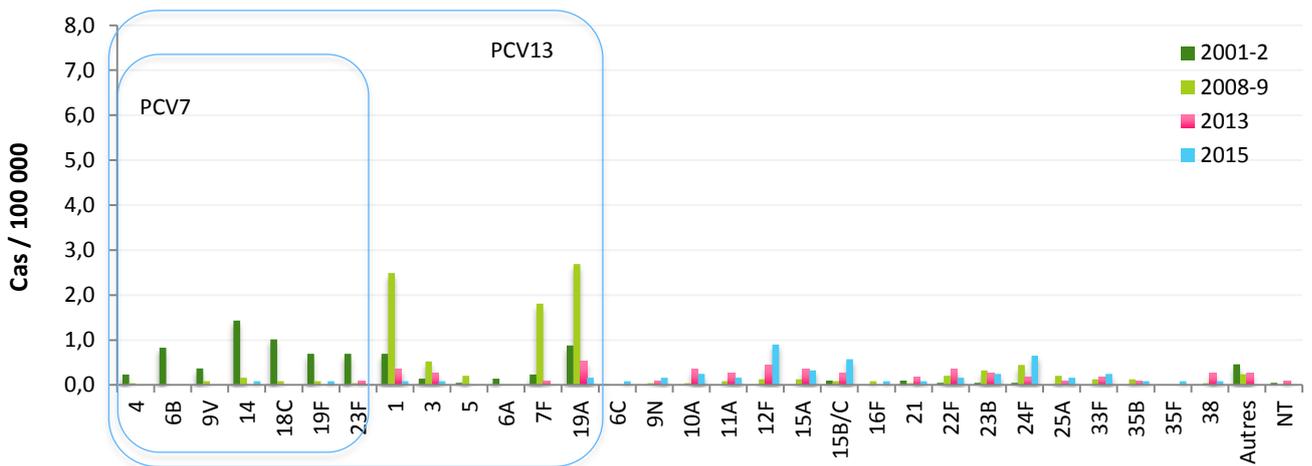


Figure 6 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 24-59 mois entre 2001-2002 et 2015.

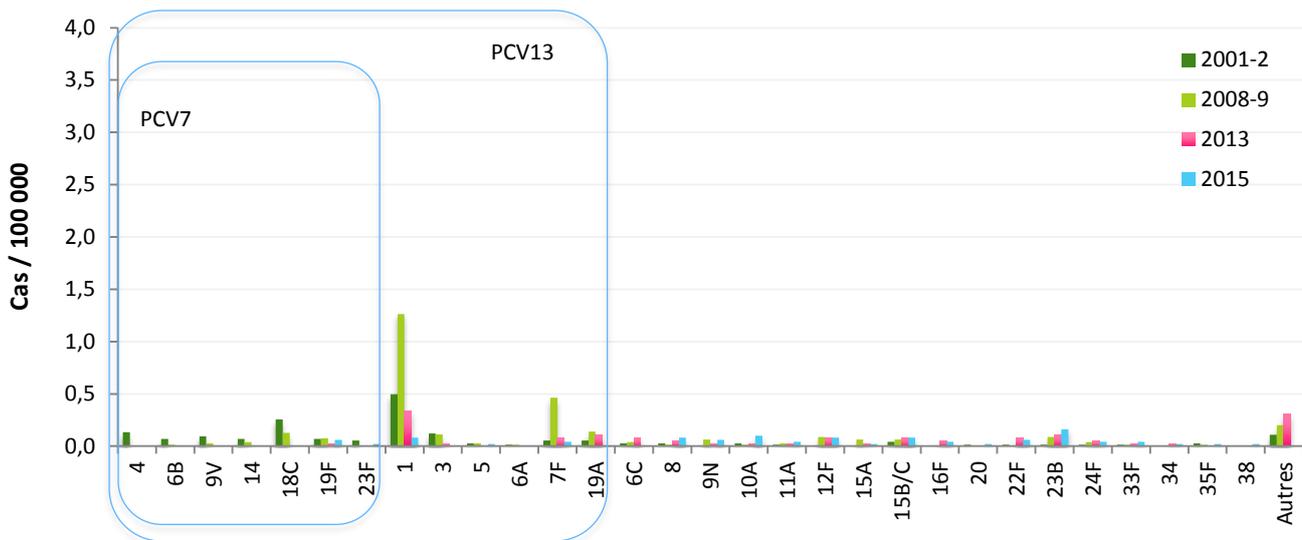


Figure 7 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 5 à 15 ans entre 2001-2002 et 2015.

- Chez l'adulte (Figure 8, Figure 9, Figure 29, Figure 30, Figure 45, Figure 46) 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 qui en 2015 occupe le 1^{er} rang. Comme chez l'enfant, si certains sérotypes comme le 22F, 12F, 9N, ou 15A ont augmenté, aucun sérotype non vaccinal n'est en position prédominante.

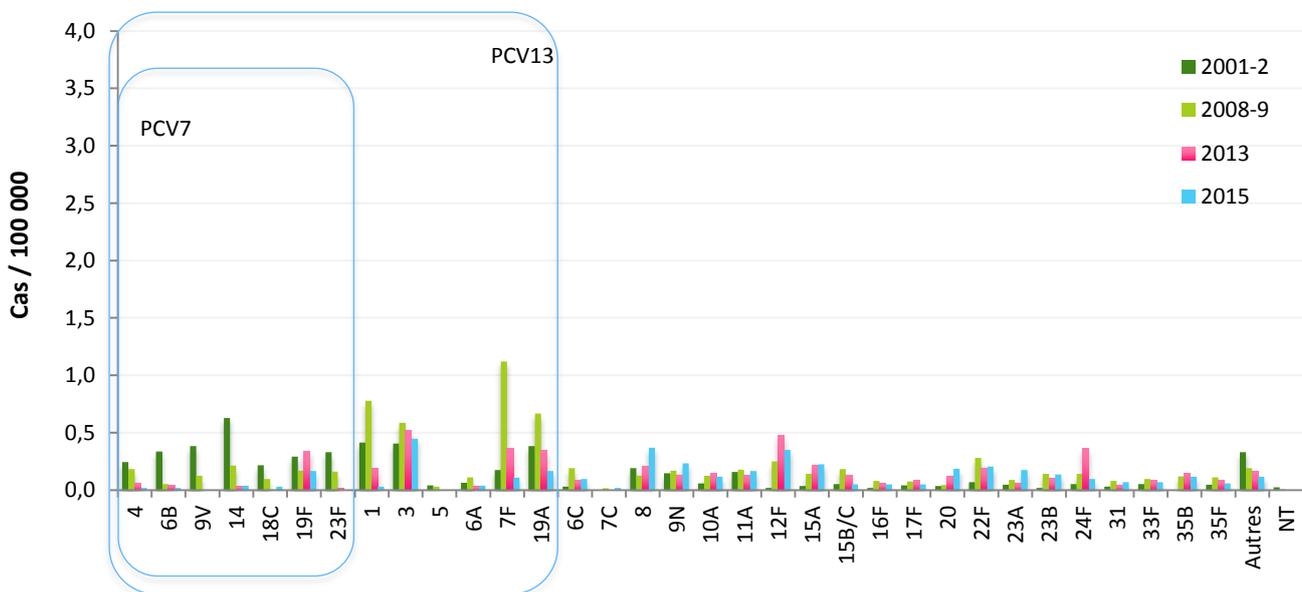


Figure 8 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 16 à 64 ans entre 2001-2002 et 2015.

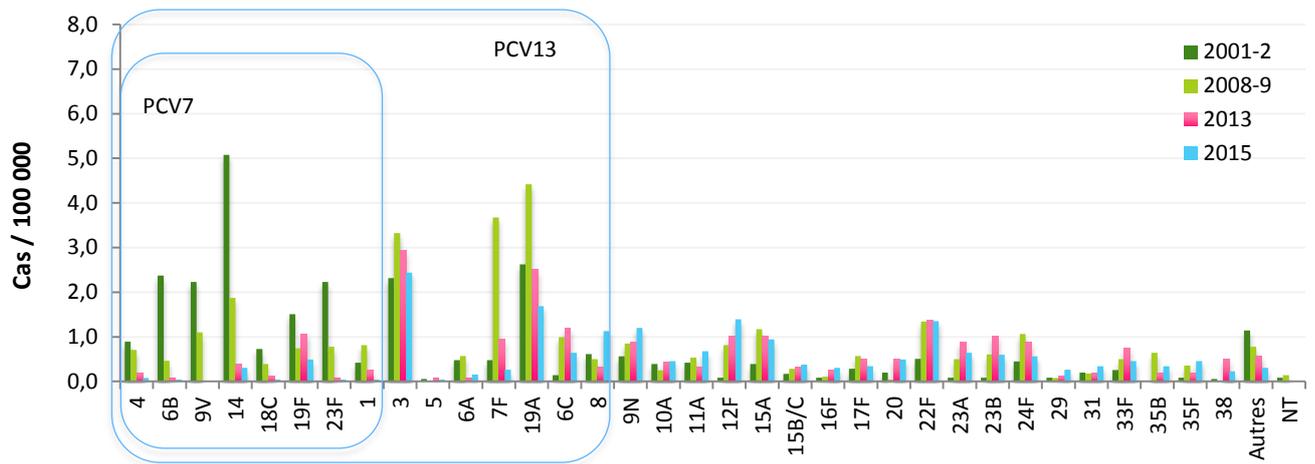


Figure 9 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2015.

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 à Figure 9).

Tableau 2 – Principaux sérotypes (fréquence ≥ 2%) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2015.

Sérotype	Bactériémies (n=857)		Méningites (n=312)		Total (n=1169)
	Enfant (≤15 ans) (n=161)	Adulte (n=696)	Enfant (≤15 ans) (n=89)	Adulte (n=223)	
3*	2,5%	13,1%	-	9,0%	9,8%
12F°	13,0%	8,5%	6,7%	6,3%	8,6%
8°	3,1%	8,3%	2,2%	4,5%	6,4%
19A*	4,3%	7,6%	3,4%	4,0%	6,2%
22F°	3,1%	6,2%	10,1%	6,3%	6,1%
9N°	3,7%	6,0%	4,5%	6,3%	5,6%
15A	3,1%	4,9%	5,6%	6,3%	5,0%
24F	11,2%	2,7%	12,4%	2,7%	4,6%
10A	7,5%	2,0%	7,9%	4,5%	3,7%
11A°	1,9%	3,4%	4,5%	4,9%	3,6%
23B	3,7%	2,2%	6,7%	6,7%	3,6%
19F*	4,3%	1,7%	3,4%	8,1%	3,4%
15B°/C	9,9%	1,7%	9,0%	1,3%	3,3%
23A	2,5%	2,9%	-	6,7%	3,3%
20	0,6%	3,9%	2,2%	2,2%	3,0%
6C	-	2,7%	1,1%	3,6%	2,4%
33F°	1,2%	1,9%	5,6%	2,7%	2,2%
35F	1,9%	2,0%	2,2%	1,8%	2,0%

* 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 2015

Sérotype	Bactériémies (n=194)		Méningites (n=83)		Total (n=277)
	Enfant (≤15 ans) (n=44)	Adulte (n=150)	Enfant (≤15 ans) (n=21)	Adulte (n=62)	
19A*	13,6%	27,3%	9,5%	12,9%	20,6%
15A	11,4%	18,7%	23,8%	21,0%	18,4%
19F*	13,6%	6,7%	9,5%	25,8%	12,3%
24F	22,7%	8,0%	33,3%	8,1%	12,3%
35B	2,3%	8,0%	-	6,5%	6,1%
11A°	2,3%	6,0%	9,5%	4,8%	5,4%
14*	2,3%	7,3%	4,8%	1,6%	5,1%
23B	6,8%	2,7%	4,8%	9,7%	5,1%
23A	4,5%	2,0%	-	6,5%	3,2%
15B°/C	9,1%	2,7%	-	-	2,9%
29	-	4,0%	-	-	2,2%
6B	-	2,0%	-	-	1,1%
6C	-	1,3%	-	-	0,7%
9A	2,3%	0,7%	-	-	0,7%
10A°	2,3%	0,7%	-	-	0,7%
17F°	-	0,7%	4,8%	-	0,7%
24B	4,5%	-	-	-	0,7%
6A	-	0,7%	-	-	0,4%
13	-	0,7%	-	-	0,4%
18C	-	-	-	1,6%	0,4%
22F	2,3%	-	-	-	0,4%
23F*	-	-	-	1,6%	0,4%

* 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 2015.

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
2015	PCV7	7,4	3,4	7,3	6,8	5,1
	PCV13	10,3	6,8	12,7	19,7	24,3
	PPV23	82,4	89,8	80,0	73,5	70,6

*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.

Missions et organisation du CNRP en 2016

Cf. Annexe 1.

Activités d'expertise

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, et/ou non typables) doit être vérifiée par des méthodes moléculaires (Cf. Annexe 2).

Sérotypage

Le **sérotypage** est une des principales activités du CNRP. En 2016, 3060 **souches ont été sérotypées, dont 1756 souches isolées en 2015 dans le cadre de l'étude épidémiologique** du réseau de surveillance de *S. pneumoniae* (Tableau 7). Le sérotypage est réalisé dans la majorité des cas à l'aide d'antisérums fournis par le Statens Serum Institut (Copenhague, Danemark), et permet de déterminer 92 sérotypes. Les souches ne réagissant avec aucun des antisérums sont déclarées "non typables".

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 SFM⁶.

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 (gradients de concentration sur bandelettes). Le CNRP répond à toute demande d'étude de la sensibilité de souches aux bêta-lactamines et aux autres antibiotiques en utilisant les méthodes standardisées recommandées par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM EUCAST).

L'ensemble des techniques utilisées, y compris moléculaires, sont détaillées en Annexe 2.

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 (sérotypage par méthode conventionnelle et par biologie moléculaire) et génotypique (identification moléculaire et typage par MLST) sur différents échantillons (souches, ADN en solutions).

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.

⁶ <http://www.sfm-microbiologie.org>

Evolutions des techniques au cours de l'année 2016

Mise au point du typage capsulaire (Capsular Sequence Typing)

Le principe du typage capsulaire ou Capsular sequence typing (CST) repose sur l'amplification par PCR multiplexe puis le séquençage d'une portion du gène capsulaire *wzh*. La séquence obtenue est comparée à une collection de séquences⁷ obtenues à partir de souches de sérotype connu (plusieurs souches par sérotype). A chaque séquence correspond un type capsulaire, qui indique l'allèle séquencé ainsi que le(s) sérotype(s) à partir du(des)quel(s) il a été obtenu. Cette méthode a l'avantage de permettre la détermination de tous les sérotypes, contrairement à la méthode par PCR multiplexes, et surtout de pouvoir détecter de nouveaux variants du gène *wzh*.

Evaluation d'une technique diagnostique de détection des antigènes urinaires

Nous avons comparé les performances du test SOFIA® *Streptococcus pneumoniae* Quidel (SOFIA) avec celles du test immunochromatographique BinaxNOW® *S. pneumoniae* Alere (BINAX), référence actuelle. Cette étude a fait l'objet d'une communication affichée à la RICAI 2016 (Communications nationales, ref 20).

Principe

Le test SOFIA permet la détection des antigènes urinaires pneumococciques par immunofluorescence avec lecture automatisée en 10 minutes.

Méthode

Les tests ont été réalisés sans concentration préalable des urines en prospectif (217 urines consécutives entre février et mars 2016) et en rétrospectif après décongélation (40 urines de la collection du CNRP, stockées à -40°C). Les patients étaient classés en 4 catégories sur des critères cliniques, d'imagerie (radio de thorax) et microbiologiques (hémoculture et/ou prélèvement respiratoire de bonne qualité) : (i) pneumonie aiguë communautaire (PAC) et/ou bactériémie à pneumocoque, (ii) PAC d'étiologie autre, (iii) PAC non documentée et (iv) absence de PAC.

Résultats

Tableau 5 – Résultats du test SOFIA vs. BINAX en fonction du tableau clinique.

Tableau clinique	Effectif	BINAX		SOFIA	
		Positif	Négatif	Positif	Négatif
PAC ¹ à pneumocoque	13	8	5	11	2
PAC non pneumococcique	44	5	39	6	38
Absence de PAC	162	12	150	18	144
Total diagnostics certains²	219	25	194	35	184
PAC d'étiologie inconnue	38	10	28	12	26
Total	257	35	222	47	210

¹PAC, pneumonie aiguë communautaire

²Cas pris en compte pour l'évaluation des performances du test

Les faux positifs (11,7% (24/206) pour SOFIA vs. 8,3% (17/206) pour BINAX) ont surtout été retrouvés chez les patients présentant une surinfection de grippe ou de BPCO.

⁷ <http://www.rivm.nl/mpf/spn/cst/>

Tableau 6 – Performances du test SOFIA comparées à celles du test BINAX

Performances SOFIA vs. BINAX	BINAX		SOFIA		McNemar (exact)
		95% IC		95% IC	
Sensibilité	61,5%	35,5 – 82,3	84,6%	57,8 – 95,7	0,24
Spécificité	91,7%	87,2 – 94,8	88,3%	83,2 – 92,0	
Rapport de vraisemblance positif	7,5	5,7 – 9,8	7,3	6,5 – 8,1	-
Rapport de vraisemblance négatif	0,4	0,3 – 0,6	0,2	0,1 – 0,5	-
Valeur prédictive positive	32,0%	17,2 – 51,6	31,4%	18,6 – 48,0	-
Valeur prédictive négative	97,4%	94,1 – 98,9	98,9%	96,1 – 99,7	-

Conclusion

Sur la période de l'étude, le test SOFIA a présenté de bonnes performances, comparables au test BINAX sur des urines non concentrées. Il présente l'avantage d'un lecteur automatique, permettant une lecture standardisée en 10 minutes et une bonne traçabilité (lot, opérateur).

Le test SOFIA aurait permis de poser un diagnostic de PAC à pneumocoque dans 31,6% (12/38) des PAC non documentées vs. 26,3% (10/38) pour le test BINAX. Il pourrait ainsi contribuer à améliorer le diagnostic étiologique des PAC et favoriser la juste prescription d'une antibiothérapie.

Activités réalisées en 2016

L'ensemble des activités réalisées en 2016 au Centre National de Référence des Pneumocoques est résumé dans le Tableau 7.

Tableau 7 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2016

Activité	Étude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
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 ou d'otorrhées	Epidémiologie de la colonisation ¹	857
Sérotypage	ORP ²	1681
	Autres correspondants	520
	Epidémiologie du portage	859
	Total	3060
Conservation		1065
Étude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, érythromycine, lincosamides, synergistines, kétolide, vancomycine, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, aminosides, fluoroquinolones.	ORP & Études	768
Étude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)		
Pénicilline	ORP & Études	805
Amoxicilline	ORP & Études	397
Céfotaxime	ORP & Études	397
Ceftriaxone	ORP & Études	224
Érythromycine	Epidémiologie du portage & Études	408
Péfloxacin	ORP	46
Norfloxacin	ORP	46
Ciprofloxacine	ORP	46
Lévofloxacine	ORP	196
Moxifloxacine	ORP	196
Identification/sérotypage moléculaire		
Extraction		37
PCR simples		15
PCR multiplexes	Dans le cadre de la mission du CNR ou de projets de recherche : recherche de gènes spécifiques dans des produits	22
Sérotypage par PCR multiplexes	pathologiques, identification des souches atypiques, sérotypage par PCR	11
Typage moléculaire (MLST 7 gènes / locus capsulaire)	multiplexes, étude de la résistance aux antibiotiques.	148
Extraction		982
PCR		1964
Séquences (Sens et antisens)		139
MLST analysés		9
Locus capsulaires analysés		5
Séquençage génome		
Formation	Etude de la sensibilité aux antibiotiques, sérotypage par méthode conventionnelle : accueil d'une étudiante stagiaire (2 mois).	

¹A partir d'échantillons du rhino-pharynx ou d'otorrhée chez l'enfant ;

²ORP : 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).

Activités de surveillance

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 sont ensuite comparées aux données internationales (Projet SpIDnet2 de l'ECDC, 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 (Fiche de recueil 2016 du CNRP) à partir d'un réseau de laboratoires stable et représentatif (Tableau 8 et Tableau 9) :

- 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...

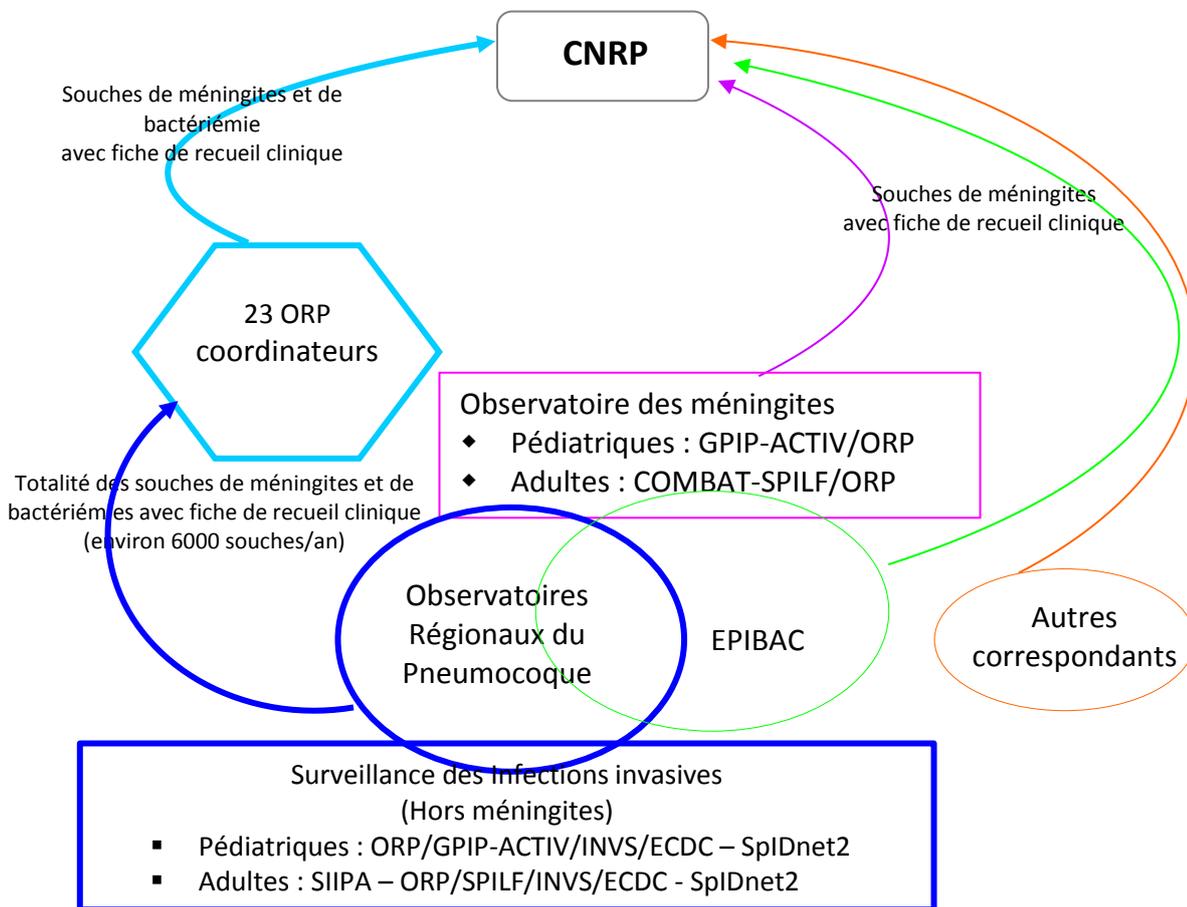


Figure 10 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* se compose de 22 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 9), 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%** en 2013 (Tableau 8). La couverture des ORP par région est illustrée par la Figure 11 (chaque losange représente un ORP).

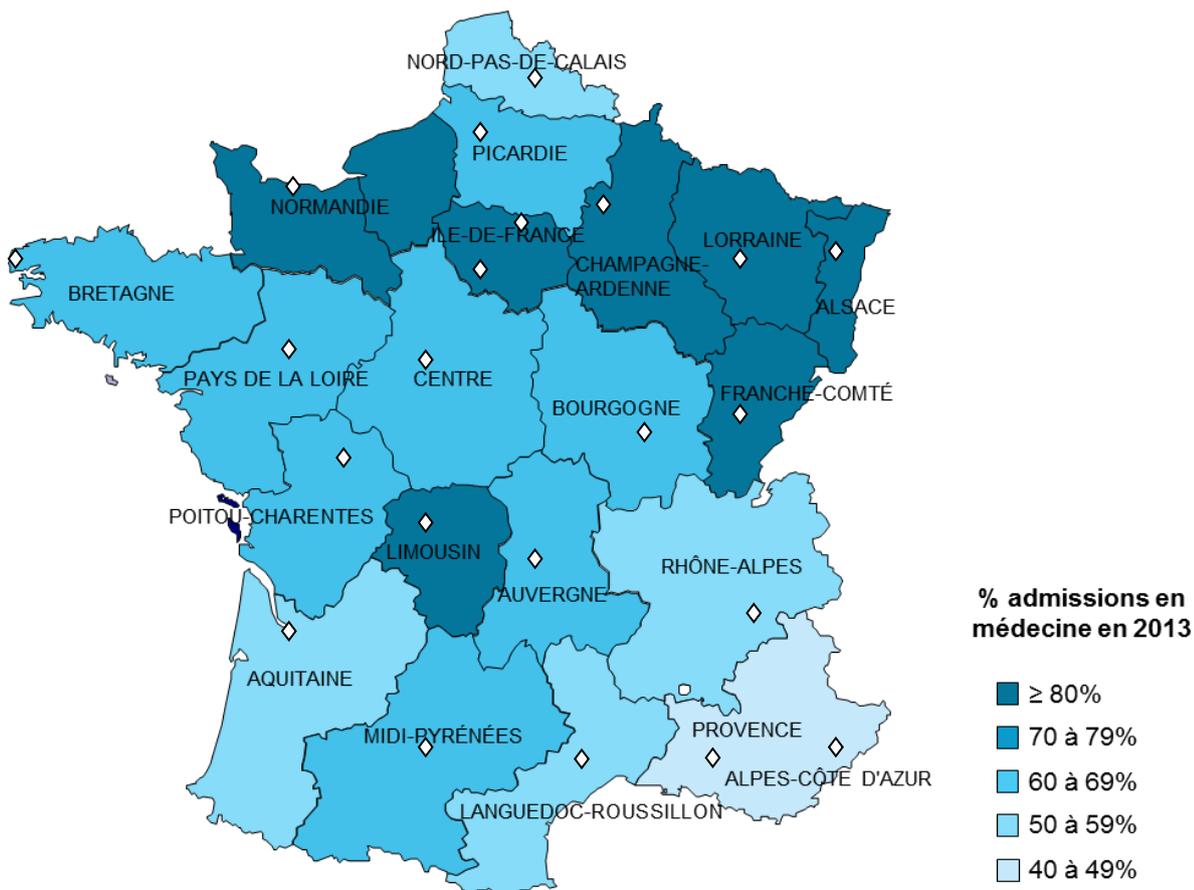


Figure 11 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine.

Tableau 8 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque.

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

*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 11), qui en raison de leur expérience et de leur motivation, participent aux réseaux suivants :
 - EPIBAC (Santé Publique France, ex Institut de Veille Sanitaire)
 - Observatoire des méningites bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV)
 - Cohorte 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). Le recueil exhaustif des cas d'infections invasives de l'adulte hors méningites est réalisé dans le cadre de l'étude SIIPA, qui à partir de 2016, permet à la France de participer au volet adulte de l'étude européenne Spidnet2 (Cf. Programme d'activité pour les années suivantes).

Tableau 9 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2015.

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

Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2016

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 cérébro-spinaux ou LCS, 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 2015. 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 7). 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, chez l'adulte et chez l'enfant
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤15 ans
- Un échantillon (1/4) de souches isolées d'hémocultures chez l'adulte (il était auparavant de 1/6 souches)
- Toutes les souches isolées de liquide pleural
- Un échantillon (1/4) de souches isolées d'OMA chez l'enfant (il était auparavant de 1/6 souches)
- Un échantillon de souches responsables d'infections respiratoires chez l'adulte > 15 ans : les deux premières souches isolées chaque mois dans chacun des laboratoires coordinateurs, à l'exclusion des souches isolées parallèlement d'hémocultures.

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 **1756 souches isolées au cours de l'année 2015** en France métropolitaine parmi les 1759 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (3 souches (0,2%) subculture négative) (Tableau 10).

Tableau 10 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2015 étudiées au CNRP (nombre de souches subculture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCS		Liquides pleuraux		Respiratoires	OMA	Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	>15 ans	<15 ans	
Alsace	6	20	4	6	-	1	16	4	57
Aquitaine	2	-	3	3	-	-	-	-	8
Auvergne	4	16	1	5	-	-	22	6	53
Bourgogne	4	54	2	1	2	2	22	6	91
Bretagne	6	47(1)	1	13	1	1	3	7	79(1)
Centre	7	20	4	9	-	2	14	13	69
Champagne-Ardenne	2	38	1	7	-	-	23	3	74
Côte d'Azur	5	9	1	7	-	-	23	8	53
Franche-Comté	2	17	1	1	-	3	14	-	38
Ile de France-Est	11	25	5	14	-	3	14	4	76
Languedoc-Roussillon	3	18	5	13(1)	-	-	19	-	58(1)
Limousin	5	9	-	2	1	-	21	6	44
Lorraine	5	40	2	6	-	-	16	6	75
Midi-Pyrénées	4	22(1)	2	14	-	1	19	19	81(1)
Nord-Pas de Calais	17	50	8	17	-	9	23	23	147
Normandie	11	30	2	9	-	2	24	11	89
Paris-Ile de France-Ouest	18	30	8	18	1	1	10	22	108
Pays de La Loire	7	47	5	12	1	-	10	20	102
Picardie	7	23	3	9	-	1	21	9	73
Poitou-Charentes	4	18	4	9	-	1	17	3	56
Provence	5	33	1	8	-	1	13	15	76
Rhône-Alpes	32	144	15	18	-	4	14	6	233
Autre (Méningites)	1*	3*	4	8	-	-	-	-	16
France métropolitaine	168	713(2)	82	209(1)	6	32	358	191	1759(3)

* Souches isolées d'hémoculture au cours de méningites

En 2015, l'ORP ultra-marin de Nouvelle-Calédonie a envoyé 1 seule souche isolée d'un LCS.

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 2015 est indiqué dans le Tableau 11.

Tableau 11 – 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 2015.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H.U. La Timone, Marseille	Dr. F. GOURIET	6
C.H. André Mignot, Le Chesnay	Dr. B. PANGON	3
C.H., Gisors	Dr. S. DUBOURDIEU	2
C.H., Lens	Dr. S. LEDRU & Dr B. BERGUES	2
C.H. Foch, Suresnes	Dr. E. FARFOUR & Dr. E. CARDOT	1
L.A.B.M. Les Eaux Claires, Grenoble	Dr. I. COUTURIER	1
L.A.B.M. James-Fontenelle-Perchais-Brune, Ploërmel	Dr. F. JAMES	1
Total		16

Surveillance de la distribution des sérotypes

En 2015, 1759 souches ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique (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 2015 (Figure 12).
- Après stratification par groupe d'âges :
 - Enfants ≤ 15 ans (Figure 13)
 - Adultes > 15 ans (Figure 14)
- Pour l'année 2015, après stratification par type de prélèvement (hémoculture et LCS)
 - Globalement (Figure 15)
 - En fonction de l'âge :
 - Enfants ≤ 15 ans (Figure 16)
 - Adultes > 15 ans (Figure 17)

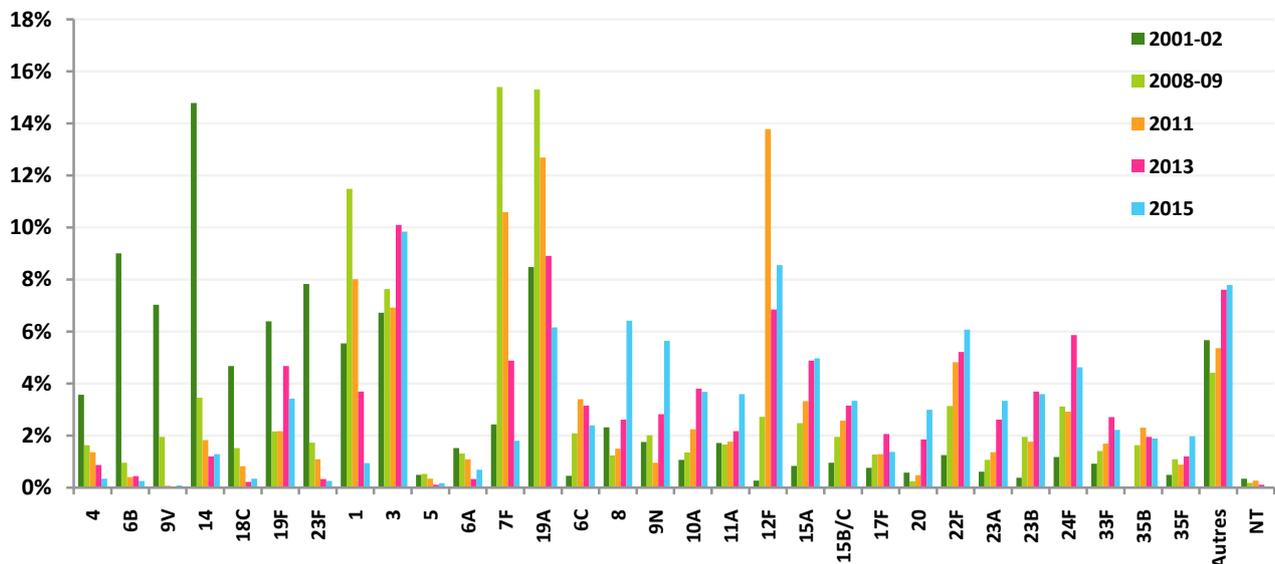


Figure 12 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* quel que soit l'âge en 2001-2002 (n=2631), 2009 (n=1657), 2011 (n=1473), 2013 (n=921) et en 2015 (n=1169).

- Globalement (Figure 12), les sérotypes prédominants dans les infections invasives sont les sérotypes 3 (vaccinal) et 12F (non vaccinal) 12F. Plusieurs autres sérotypes non vaccinaux sont en augmentation par rapport à 2013, comme les sérotypes 8, 22F et 9N. Le sérotype 15A et 24F sont globalement stables. A noter l'absence de souches non typables (NT) en 2015.
- 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 sont les sérotypes 24F, 12F, 15B/C et 10A, avec une nette augmentation des sérotypes 24F et 15B/C. Parmi les sérotypes vaccinaux, il est à noter la forte diminution du sérotype 19A, la baisse du sérotype 3, et à l'inverse, le maintien du sérotype 19F à 4% en 2015 comme en 2014 (vs. 1% en 2013).
 - Chez l'adulte (> 15 ans), le sérotype 3 n'a pas augmenté mais reste prédominant dans les infections invasives, alors que le sérotype vaccinal 19A continue de diminuer. Cinq sérotypes non vaccinaux représentent chacun plus de 5% des souches : les sérotypes 12F, 8, 9N, 22F et 15A.

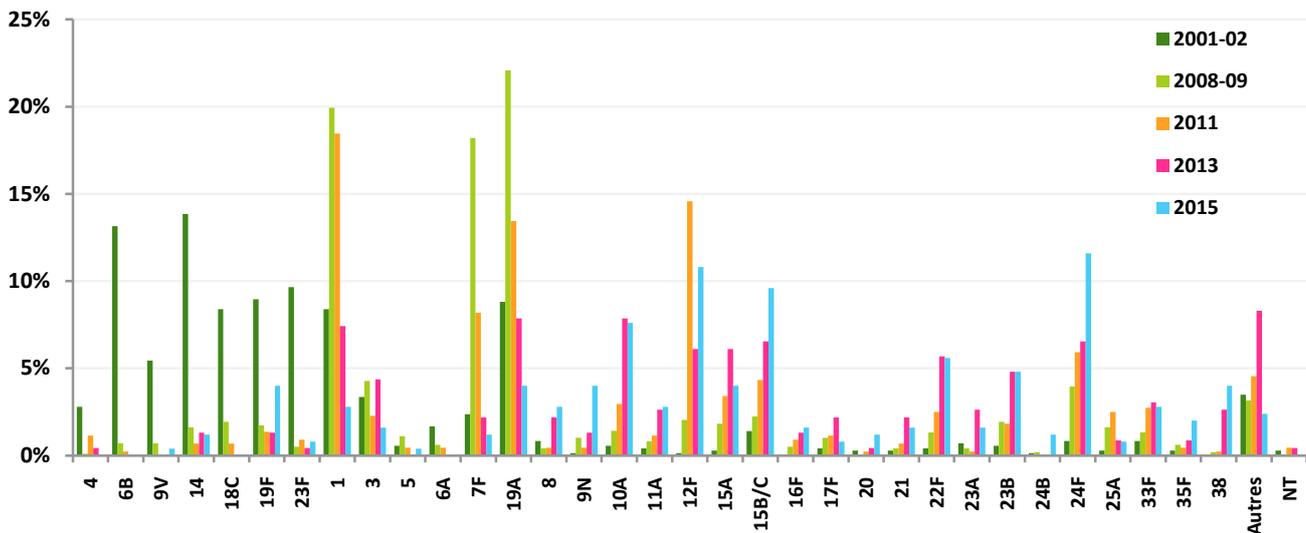


Figure 13 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'enfant (≤ 15 ans) en 2001-2002 (n=715), 2008-2009 (n=983), 2011 (n=438), 2013 (n=229) et en 2015 (n=250).

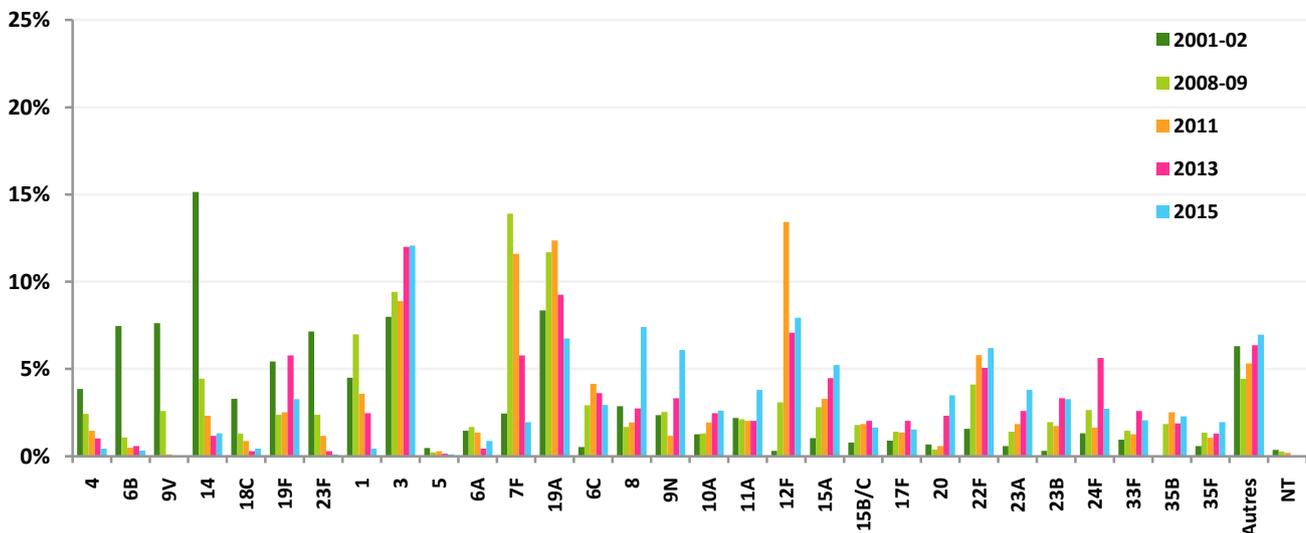


Figure 14 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'adulte en 2001-2002 (n=1916), 2008-2009 (n=1848), 2011 (n=1035), 2013 (n=692) et en 2015 (n=919).

- La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement (Figure 15 à Figure 17) :
 - Dans les hémocultures, deux sérotypes représentent chacun globalement près de 10% des souches étudiées : les sérotypes 3 (11%) et 12F (9%). Chez l'adulte, les 3 sérotypes prédominants sont les sérotypes 3 (13%), 12F (8%) et 8 (8%). Chez l'enfant, les deux sérotypes prédominants sont le sérotype 12F et le sérotype 24F (12% chacun).
 - Dans les LCS, la diversité des sérotypes est plus importante et neuf sérotypes représentent globalement chacun au moins 5% des souches : 22F, 23B et 12F (chacun 7% des souches) puis les sérotypes 3, 19A, 15A et 9N (6% chacun), puis 10A et 11A (5% chacun), avec une répartition différente en fonction de l'âge. Chez l'enfant, deux sérotypes prédominent : 22F et 24F (11% des souches chacun) ; chez l'adulte, les deux sérotypes prédominants sont les sérotypes 3 (9% des souches) et 19F (8% des souches).

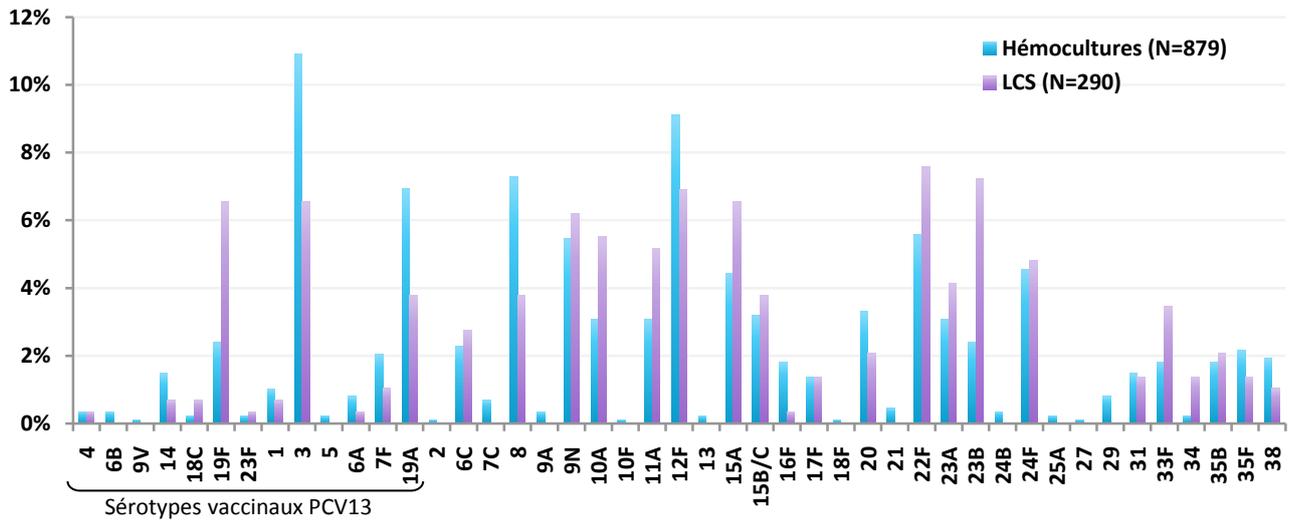


Figure 15- Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture ou de LCS en 2015, quel que soit l'âge.

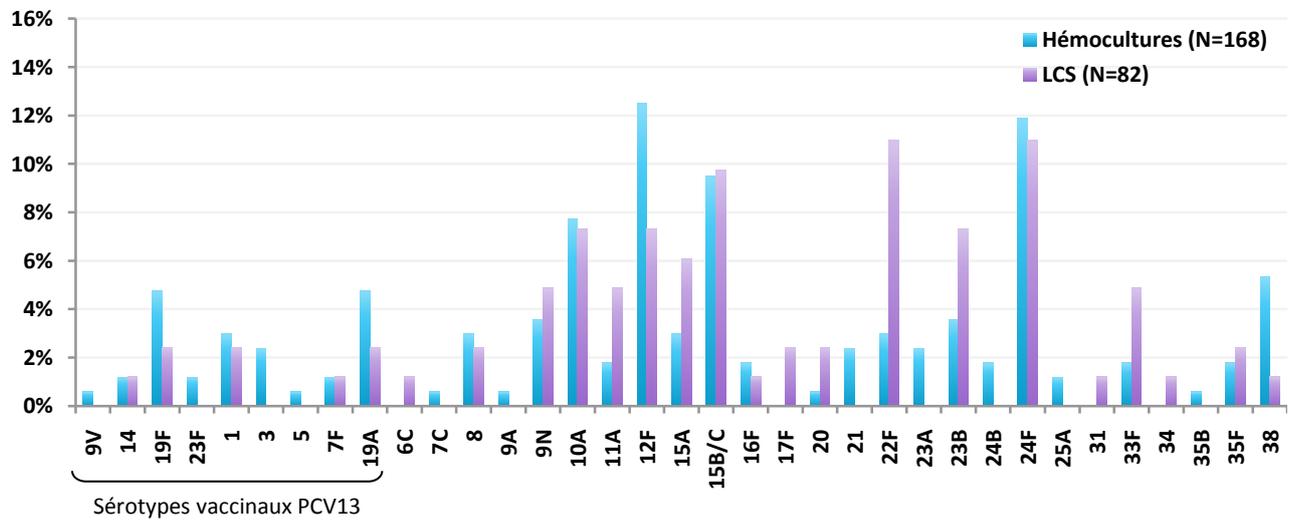


Figure 16 – Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2015 chez l'enfant (≤15 ans).

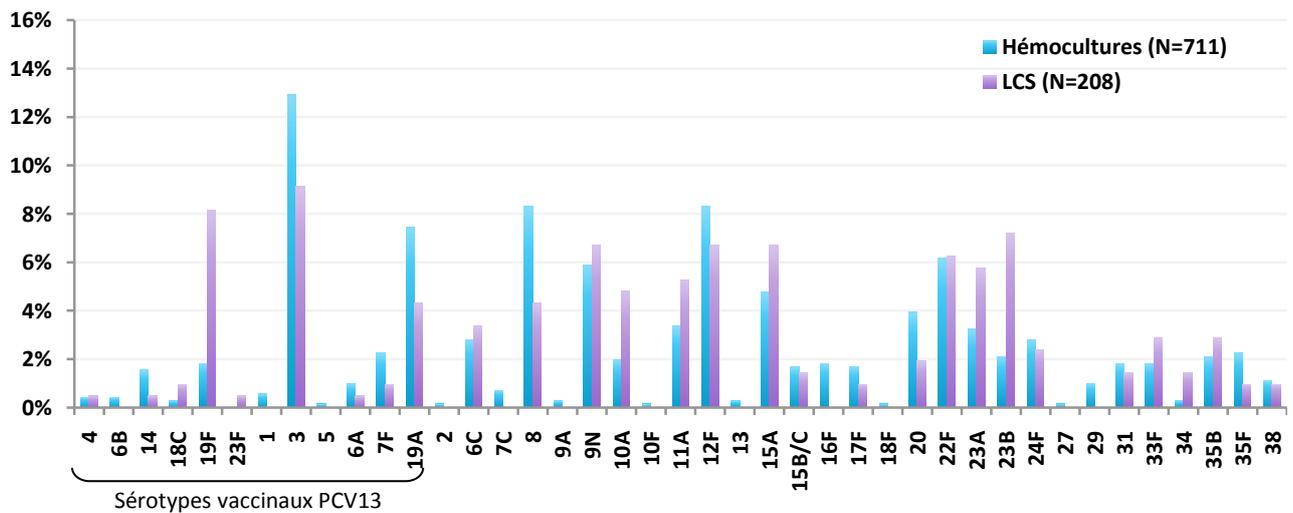


Figure 17 - Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2015 chez l'adulte (> 15 ans).

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 12).

Les sérotypes couverts par le PCV13 représentent 18,5% des bactériémies et 16,4% des méningites de l'enfant de moins de 2 ans (Figure 18, Figure 19).

En 2015, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent dans la population étudiée est plus élevée pour les souches isolées de bactériémies (31,7%) que pour celles isolées de méningites (21,2%) (Tableau 12).

Dans la population adulte > 64 ans, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent est de 29,8% pour les bactériémies et de 26,9% pour les méningites. La couverture sérotypique du vaccin polysidique 23-valent est de 70% pour les souches isolées de bactériémies et de méningites.

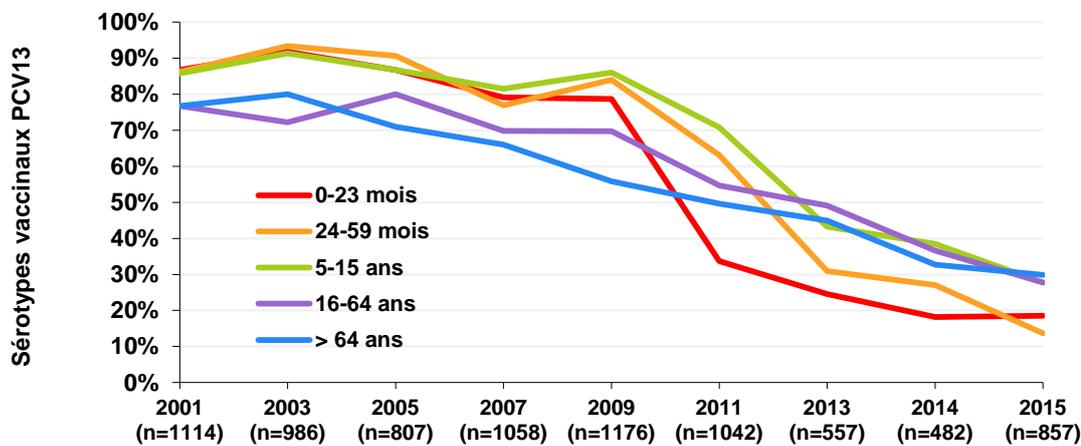


Figure 18 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2015 en fonction du groupe d'âges.

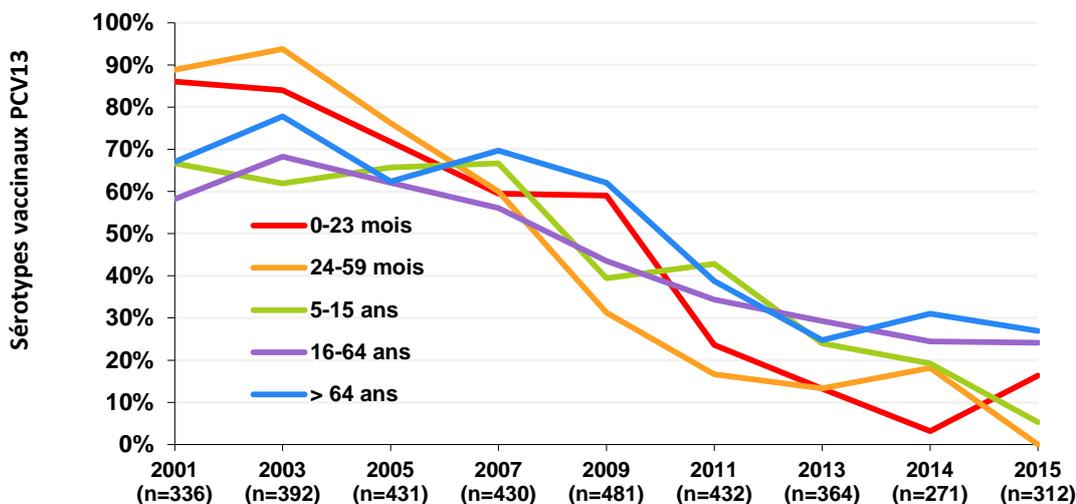


Figure 19 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2015 en fonction du groupe d'âges.

Tableau 12 – 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 2015.

Groupe d'âges	Couverture sérotypique							
	Méningites				Bactériémies			
	N	PCV7	PCV13	PPV23	N	PCV7	PCV13	PPV23
0-23 mois	55	7,3%	16,4%	67,3%*	81	7,4%	18,5%	55,6%*
24-59 mois	15	0,0%	0,0%	53,3%	44	4,5%	13,6%	63,6%
5-15 ans	19	0,0%	5,3%	57,9%	36	11,1%	27,8%	72,2%
16-64 ans	145	11,0%	24,1%	61,4%	267	4,5%	27,7%	74,9%
>64 ans	78	10,3%	26,9%	70,5%	429	4,2%	29,8%	69,0%
Total	312	9,0%	21,2%	64,1%	857	4,9%	31,7%	69,4%

*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 2015-2016 **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). Parmi les sérotypes vaccinaux du vaccin 7-valent, seul le sérotype 19F est retrouvé (3,7%) et les six sérotypes additionnels du vaccin 13-valent ne représentent plus que 3,3% des pneumocoques de colonisation. Deux sérotypes non vaccinaux de remplacement dépassent les 10% en 2015 : les sérotypes 11A et 15B/C (Figure 20). Viennent ensuite les sérotypes 23B, 21, 23A, 10A, 35B et 35F. Parmi ces sérotypes, les sérotypes 15A et 35B sont majoritairement de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et de rares souches de sérotype 11A présentent un haut niveau de résistance aux bêta-lactamines, alors que ce sérotype était majoritairement 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 77, Résistance aux antibiotiques et sérotypes).

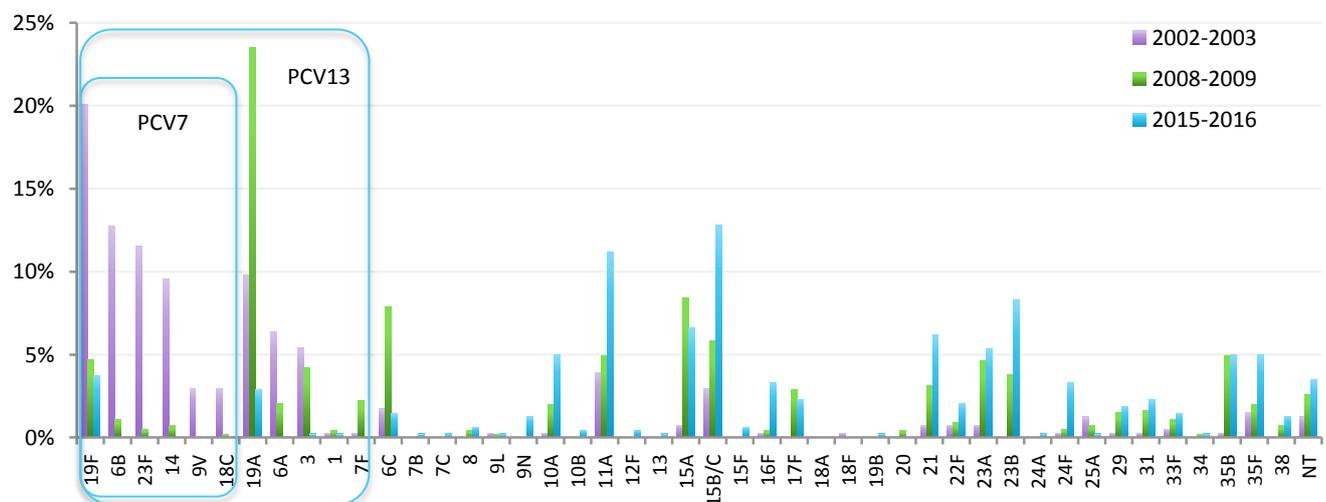


Figure 20 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), et 2014-2015 (n=510), quel que soit leur statut vaccinal.

Surveillance 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 cébro-spinaux, hémocultures). Le nombre des cas enregistrés au CNRP nous permet d'estimer, sur la base des données d'incidence du réseau EPIBAC (Santé Publique France), 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 2015, en France métropolitaine, 313 cas de méningite ont été signalés au CNRP, dont 297 (95%) cas signalés par les ORP et 16 par les correspondants ne participant pas au réseau des ORP. L'étude a porté sur 312 souches viables, dont 89 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant, et 223 souches isolées chez l'adulte (> 15 ans).

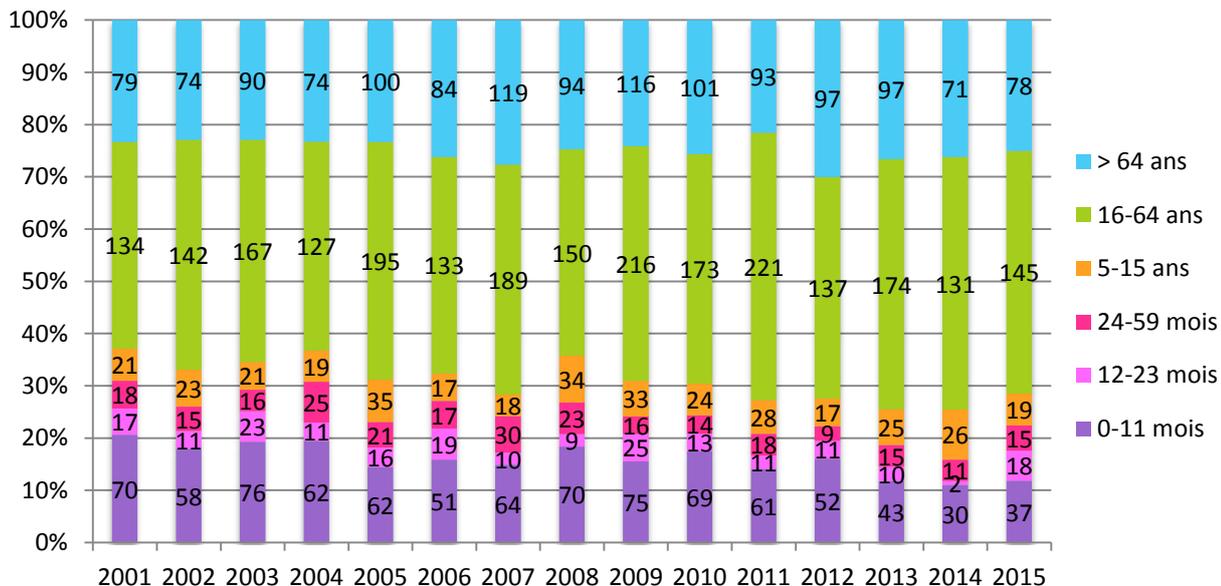


Figure 21 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2015.

D'après les dernières données du réseau EPIBAC de Santé Publique France⁸, 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 2015 (-37%, $p < 10^{-3}$).

⁸ <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 312 cas de méningite à *S. pneumoniae* étudiés en 2015 est indiquée en Figure 22. En moyenne, 16 cas de méningite ont été rapportés par région en 2015 (médiane = 13), les extrêmes allant de 2 en Limousin à 55 en Ile-de France.

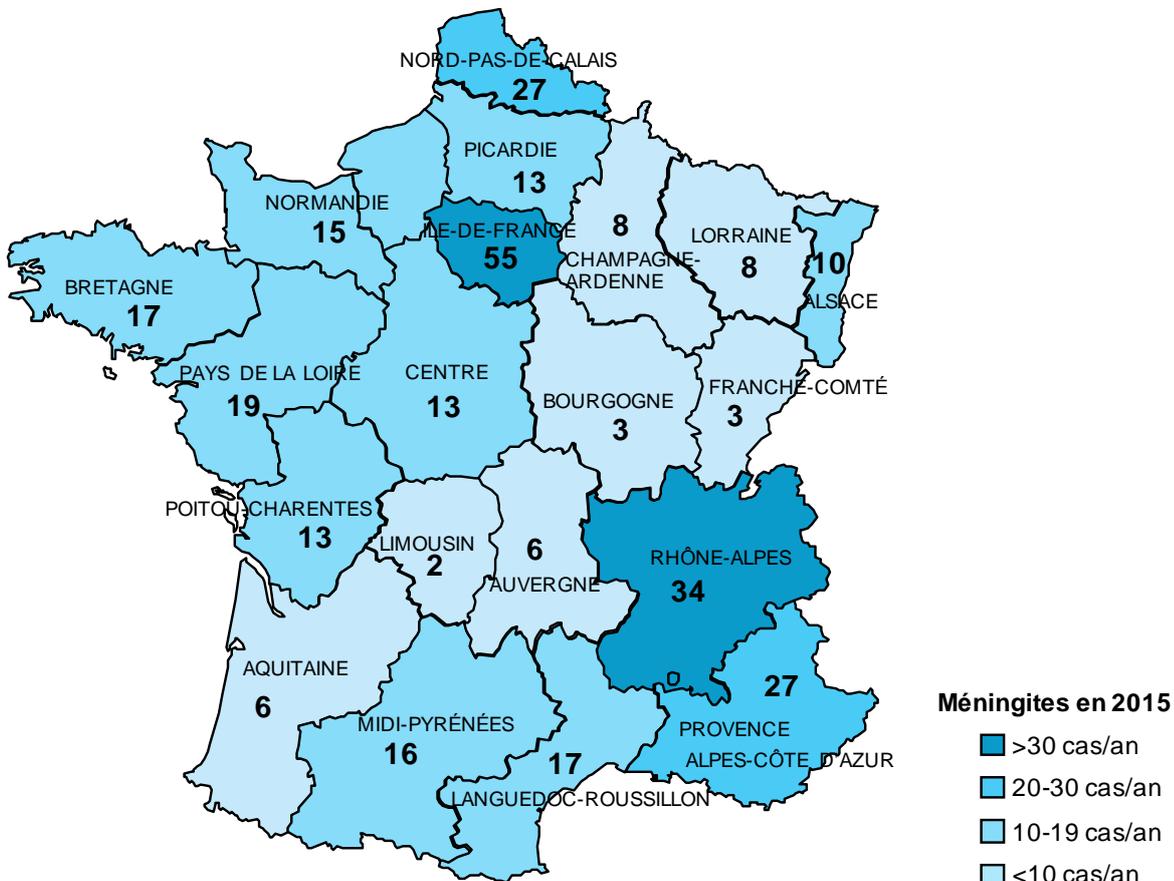


Figure 22 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2015.

Dans 290 cas, la souche de pneumocoque a été isolée dans le LCS, dans 22 cas à partir d'une hémoculture.

Distribution temporelle

La Figure 23 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas cumulés de méningite à pneumocoque de 2001 à 2015. C'est durant les mois de décembre, janvier, février et mars qu'est enregistré le plus grand nombre de cas.

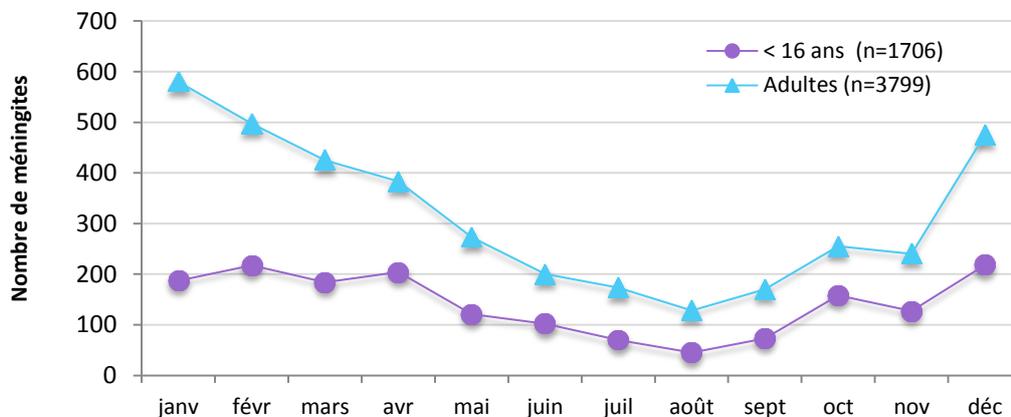


Figure 23 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2015.

Répartition par classe d'âge

Les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes nourrissons (en particulier 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 24, Figure 25).

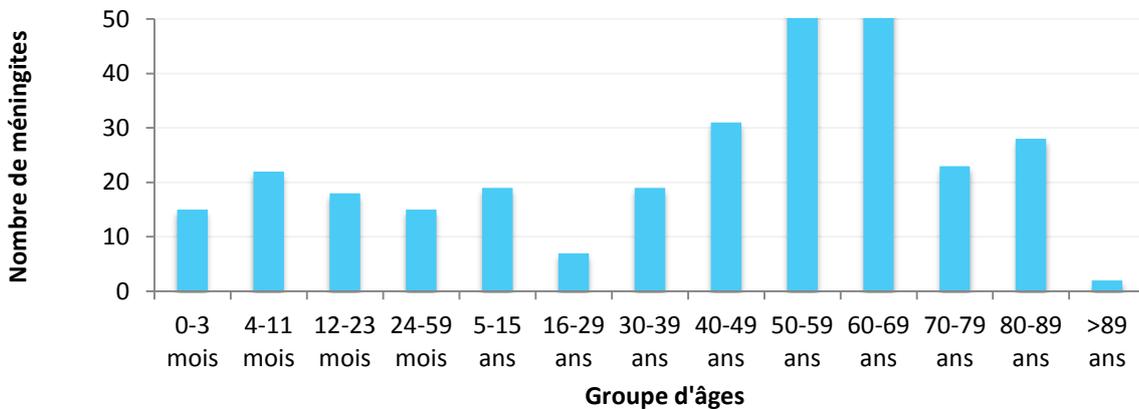


Figure 24 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2015 (n=312) en fonction de l'âge.

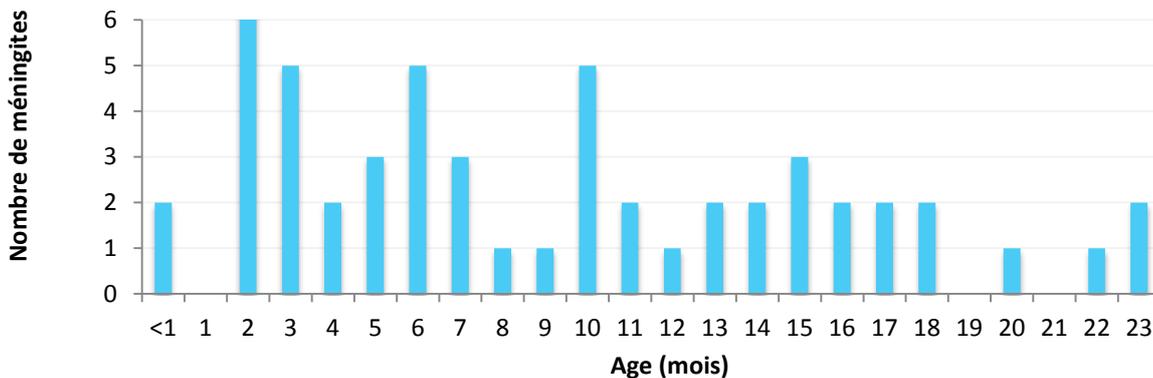


Figure 25 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2015 (n=55).

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 progressive des méningites à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux (Figure 4).

Chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 26), il persiste des cas de méningites à sérotypes vaccinaux PCV7 en 2015, en particulier à sérotype 19F. En ce qui concerne les sérotypes additionnels inclus dans le PCV13, quelques cas à sérotype 1, 7F et 19A ont été observés. En 2015, les sérotypes non vaccinaux prédominants et en augmentation sont le 24F, 22F et 15B/C. Ceux-ci rassemblent des souches essentiellement sensibles aux bêta-lactamines (Figure 32, Figure 33).

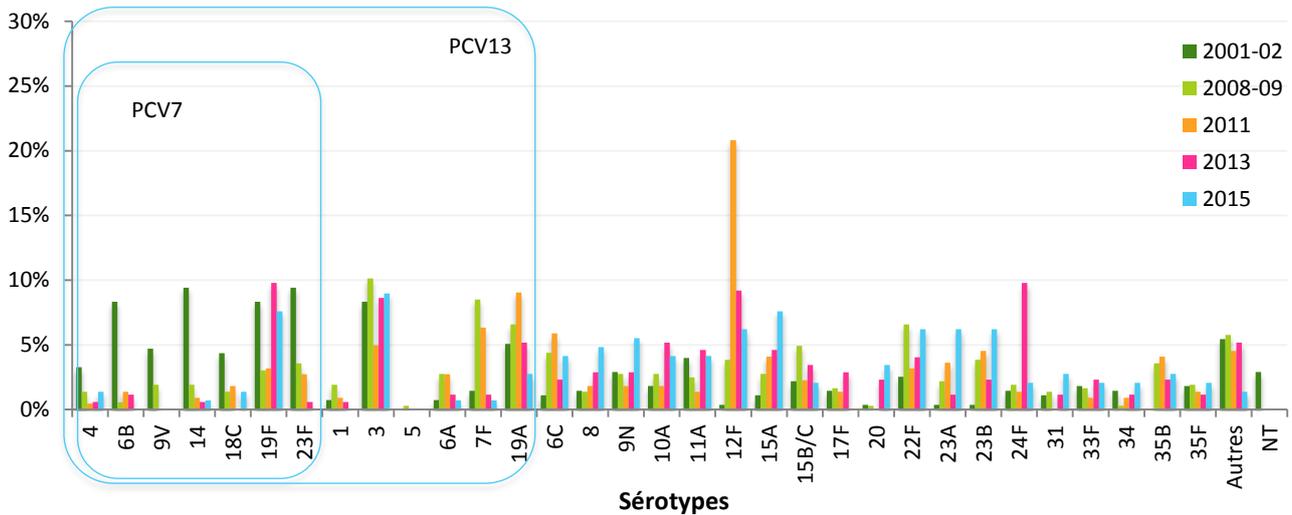


Figure 29 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=276), 2008-2009 (n=365), en 2011 (n=221), en 2013 (n=174) et en 2015 (n=145).

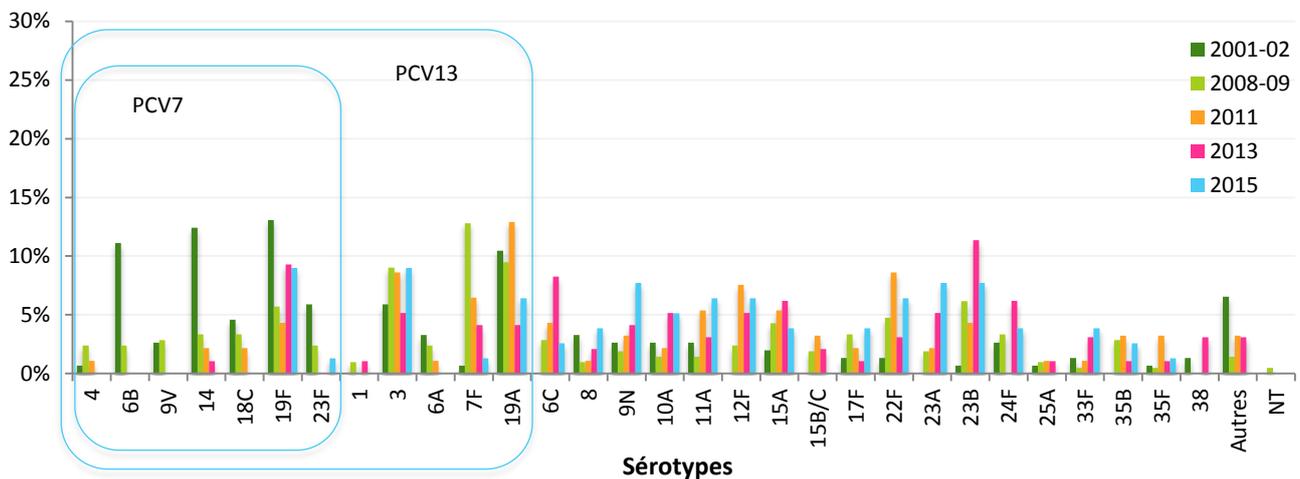


Figure 30 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=151), 2008-2009 (n=211), en 2011 (n=93), en 2013 (n=97) et en 2015 (n=78).

Dans la population adulte (> 15 ans) qui n'est pas vaccinée, les méningites à sérotypes vaccinaux PCV7 en baisse ne représentent que 11% des cas (Figure 29 et Figure 30). Les méningites dues aux six sérotypes additionnels inclus dans le PCV13 sont stables par rapport à 2013 (14% vs. 15% en 2013). Parmi les sérotypes non vaccinaux, aucune tendance nette ne se dégage.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines est présentée sur la Figure 31.

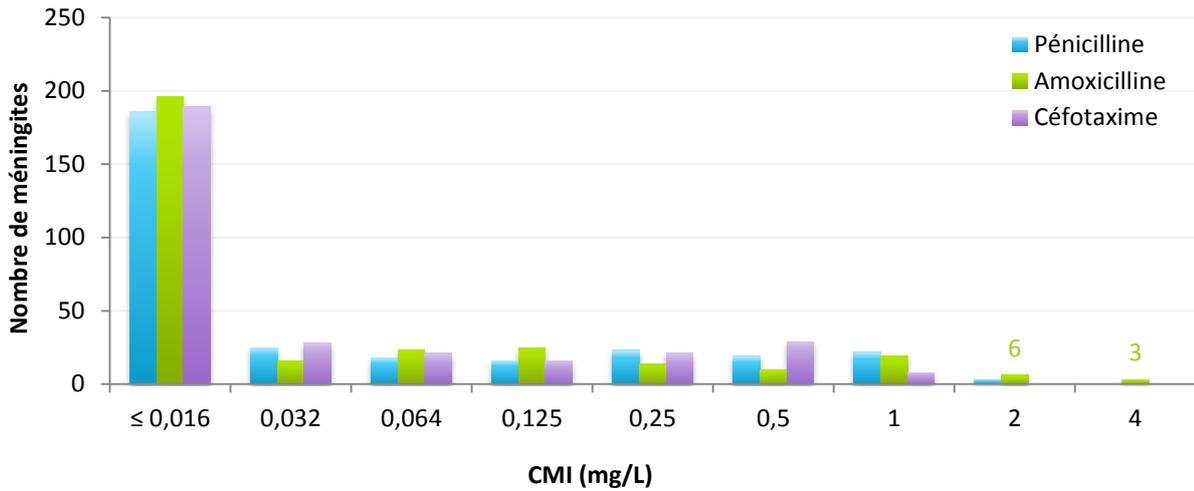


Figure 31 – Distribution des souches isolées de méningites (n=312) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Le nombre de souches de méningites de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines n'a pas notablement diminué en 2015 par rapport à 2014, et est stable par rapport à 2013 (Figure 39). Le pourcentage de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline est de 9%, parmi lesquelles trois souches ont une CMI d'amoxicilline égale à 4 mg/L. En ce qui concerne les céphalosporines injectables de 3^{ème} génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, le nombre de souches de sensibilité diminuée vis à vis du céfotaxime est en légère hausse (2,6%) par rapport à 2014 (1,5%) ; aucune souche ayant une CMI > 2 mg/L n'a été isolée.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites

La sensibilité de chaque sérotype à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 32 à la Figure 33 pour l'enfant, et de la Figure 34 à la Figure 35 pour l'adulte.

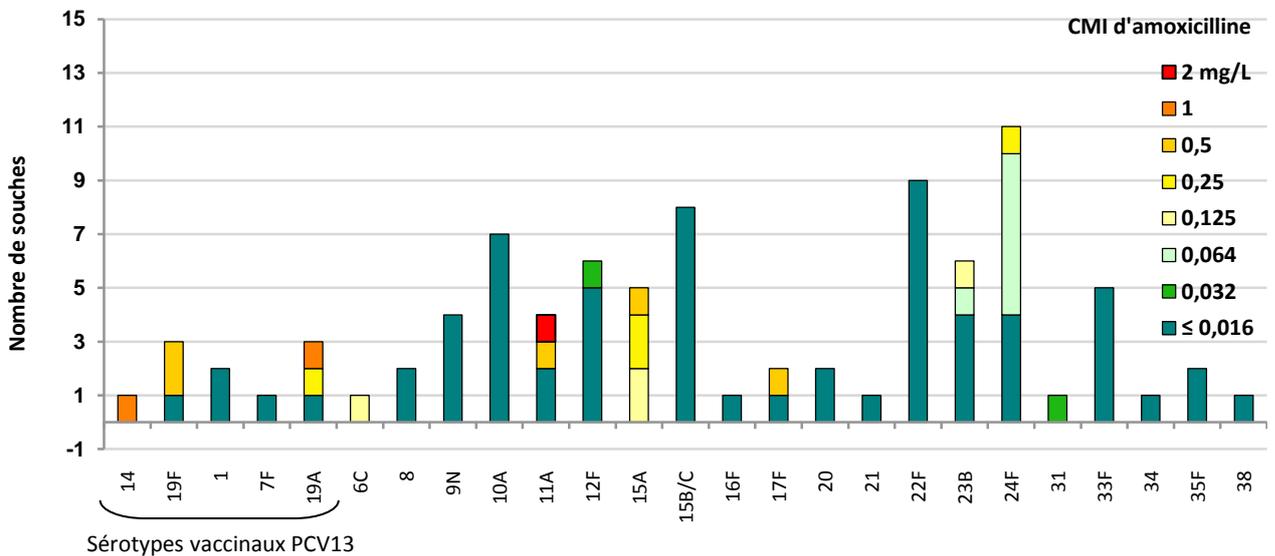


Figure 32 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=89).

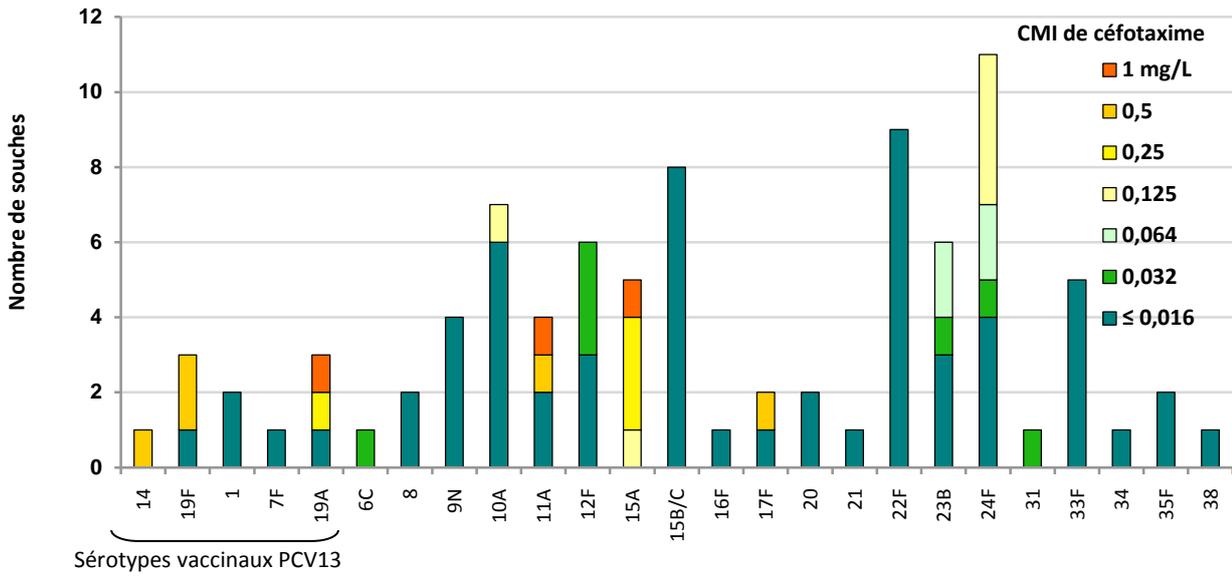


Figure 33 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=89).

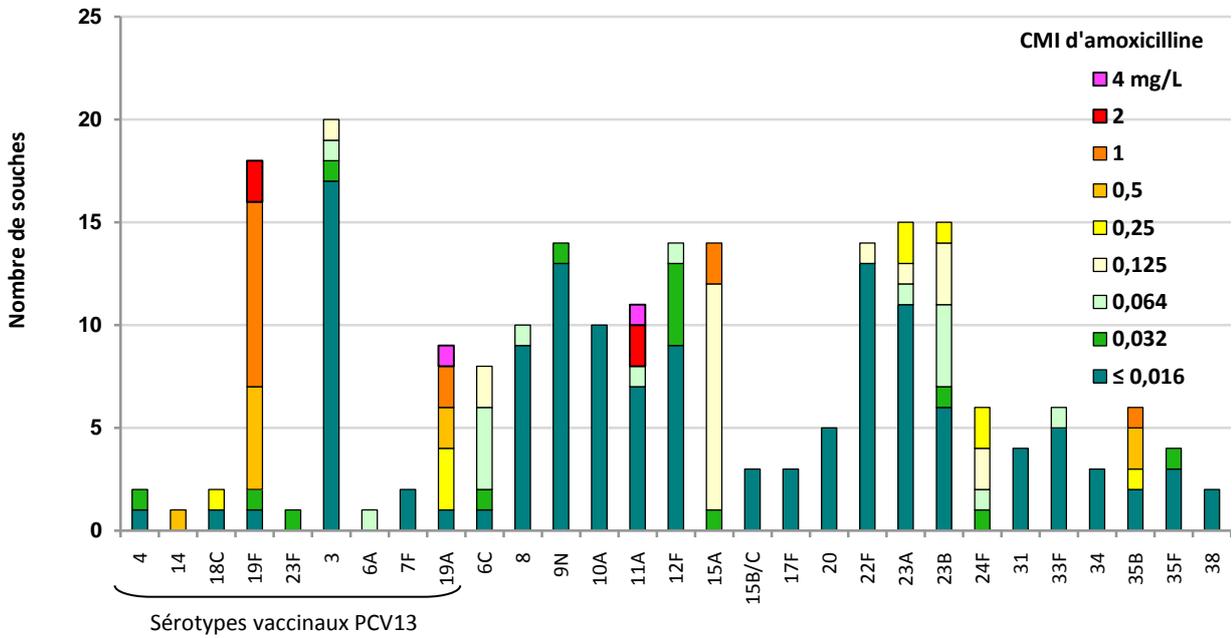


Figure 34 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'adulte (> 15 ans) (n=223).

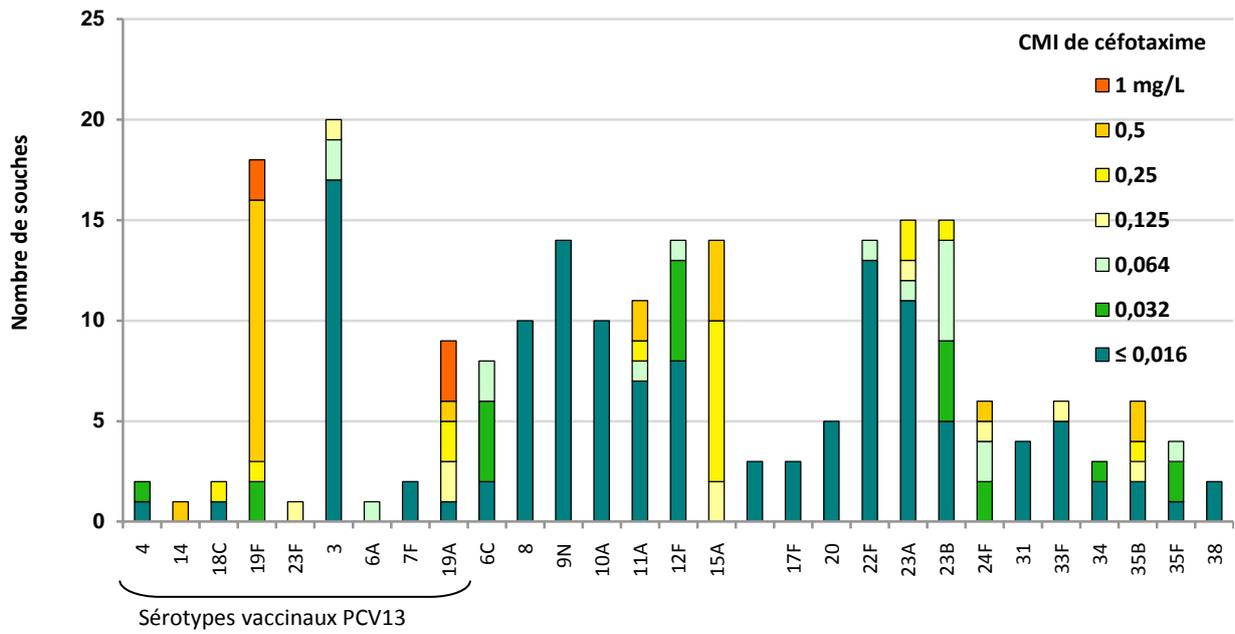


Figure 35 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=223).

Bilan de l'épidémiologie des méningites

Depuis 2001, l'étude des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur 5504 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 36, Figure 37, Figure 38).

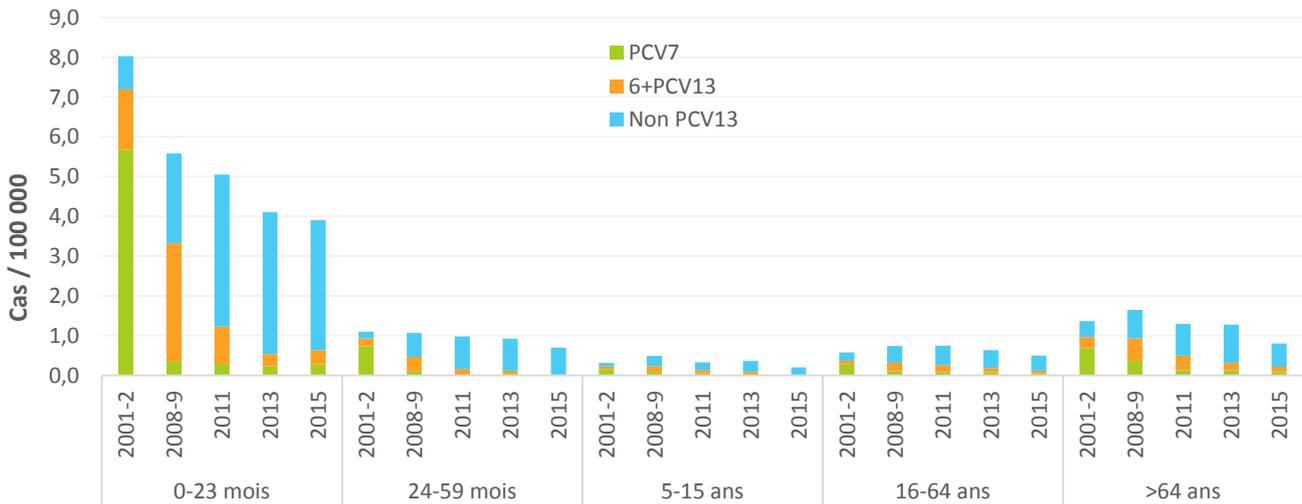


Figure 36 – Evolution de l'incidence des méningites par groupe de sérotypes selon l'âge, France, 2001-2015 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). (PCV7, sérotypes du vaccin conjugué 7-valent ; 6+PCV13, sérotypes du vaccin conjugué 13-valent non contenus dans le PCV7 ; non PCV13, sérotypes non contenus dans le PCV13).

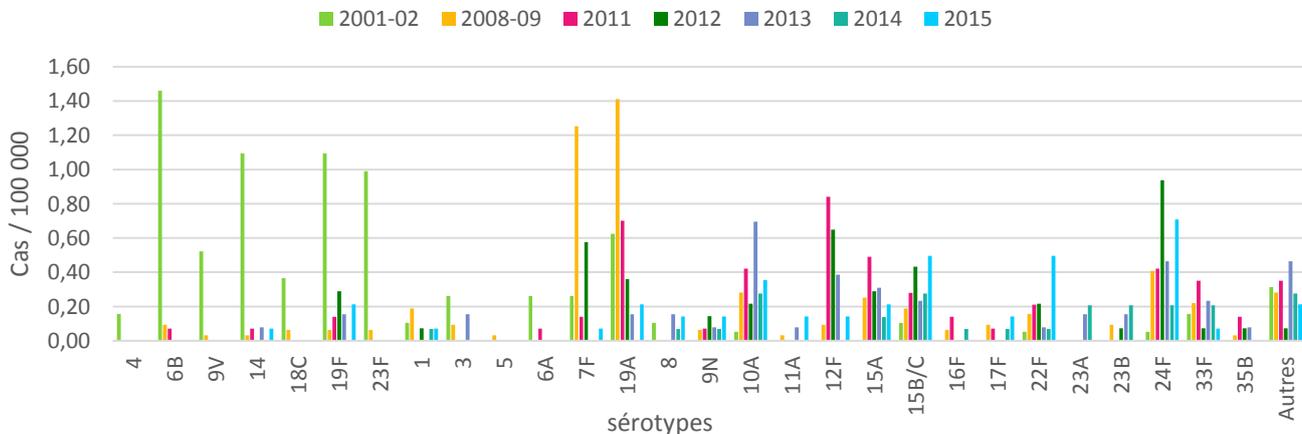


Figure 37 - Incidence des méningites, enfants de 0 à 23 mois, 2001-2015 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

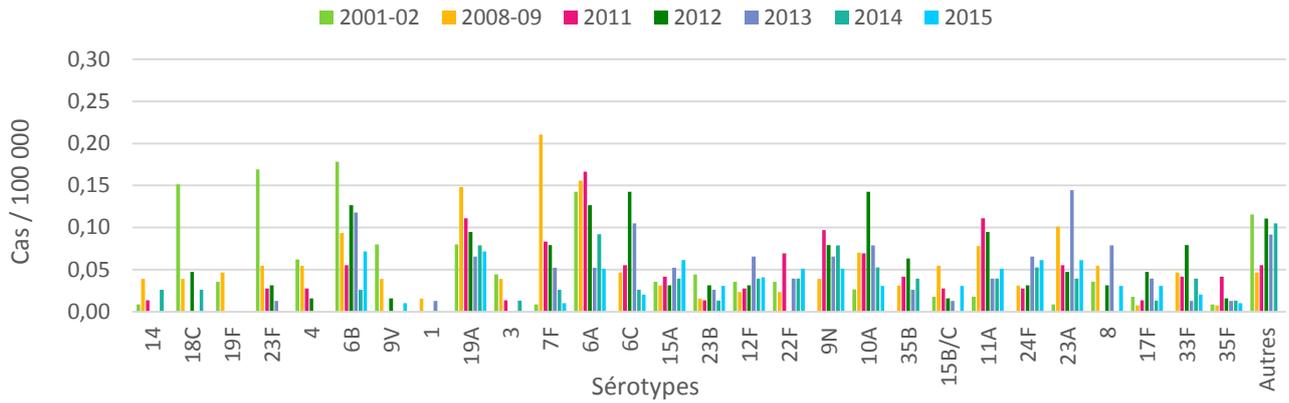


Figure 38 - Incidence des méningites, adultes > 64 ans, 2001-2015. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

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 2015 de 49% à 27%, de 29% à 9%, et de 14% à 3% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime.

Depuis le début de la surveillance en 2001, l'incidence des méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines semble avoir atteint son point le plus bas en 2014 (Figure 39), avec une tendance à la hausse en 2015.

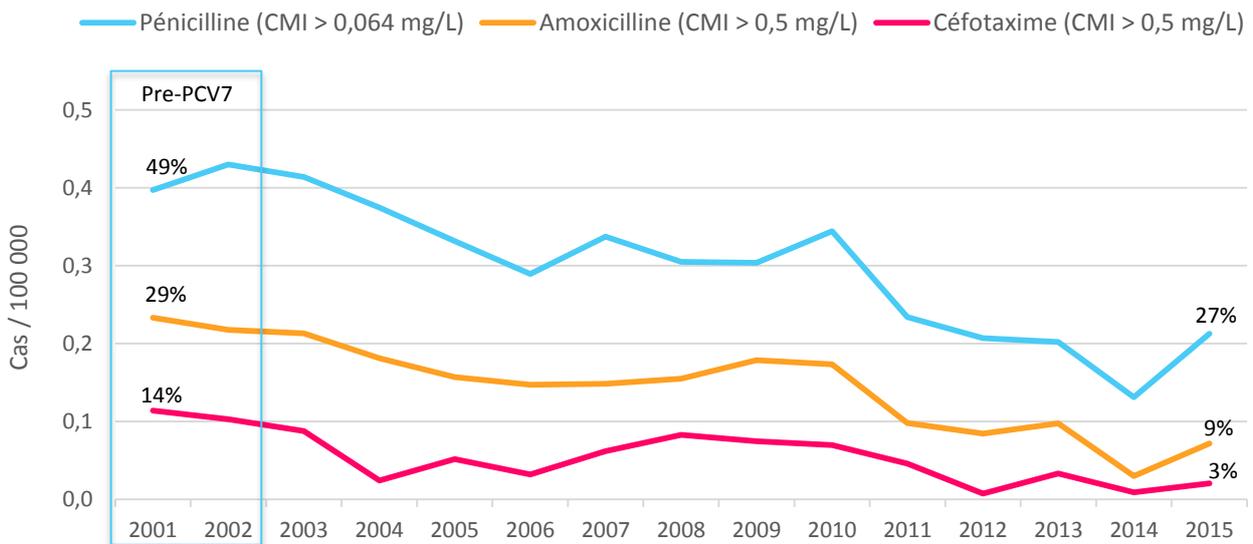


Figure 39 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de **sensibilité diminuée aux bêta-lactamines** isolés de méningites, 2001-2015. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

Bactériémies à *S. pneumoniae*

En 2015, l'étude a porté sur 857 souches viables isolées d'hémocultures au cours de pneumonies ou de bactériémies sans porte d'entrée précisée (161 chez l'enfant et 696 chez l'adulte).

Répartition par classe d'âge

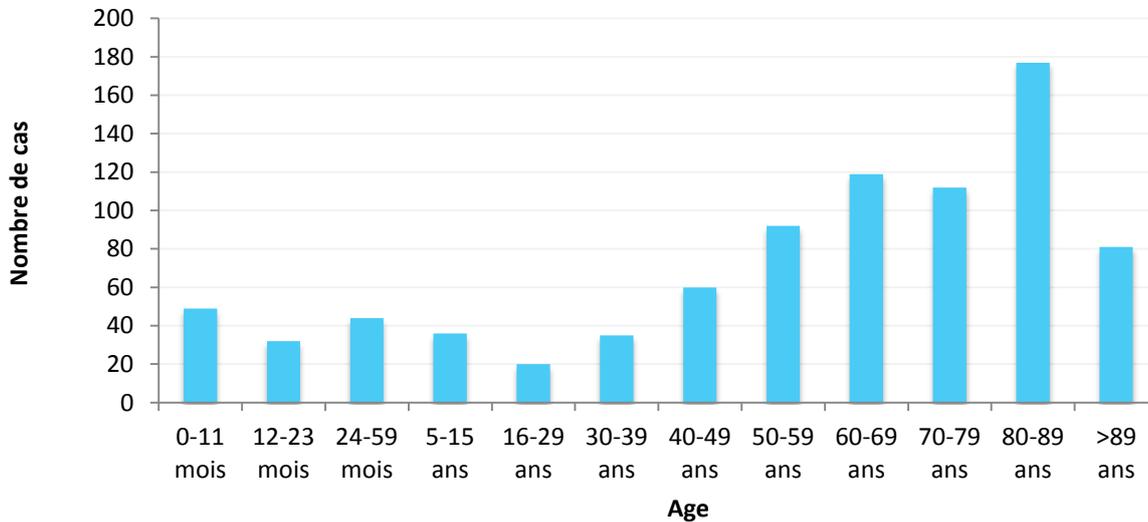


Figure 40 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge.

Surveillance des sérotypes

D'après les données de Santé Publique France (réseau EPIBAC)⁹, tous âges confondus, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre 2008-2009 et 2015 de 10,2 à 6,2 cas / 100 000 (-39 %, $p < 10^{-3}$).

- Chez les enfants de moins de 2 ans, population cible du PCV13, le sérotype 19A ne représente plus que 6,0% des souches isolées de bactériémies en 2015. Les sérotypes vaccinaux, y compris le sérotype 3, sont en diminution, à l'exception du sérotype 19F, qui représente encore 3,7% des souches en 2015. 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 41) :
 - Sérotype 12F (12,4%),
 - Sérotype 24F (11,1%),
 - Sérotype 38 (9,9%)
 - Sérotype 15B/C (7,4%),
- Chez les enfants de 24 à 59 mois, les bactériémies à sérotypes vaccinaux PCV13 ont disparu. Parmi les sérotypes non vaccinaux, 3 sérotypes dépassent 10% : les sérotypes 12F, 15B/C et 24F (Figure 42).
- Chez l'enfant de 5 à 15 ans, les sérotypes 1, 7F et 12F ont quasi-disparu, et aucun sérotype ne semble émerger en 2015. (Figure 43).

⁹ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>

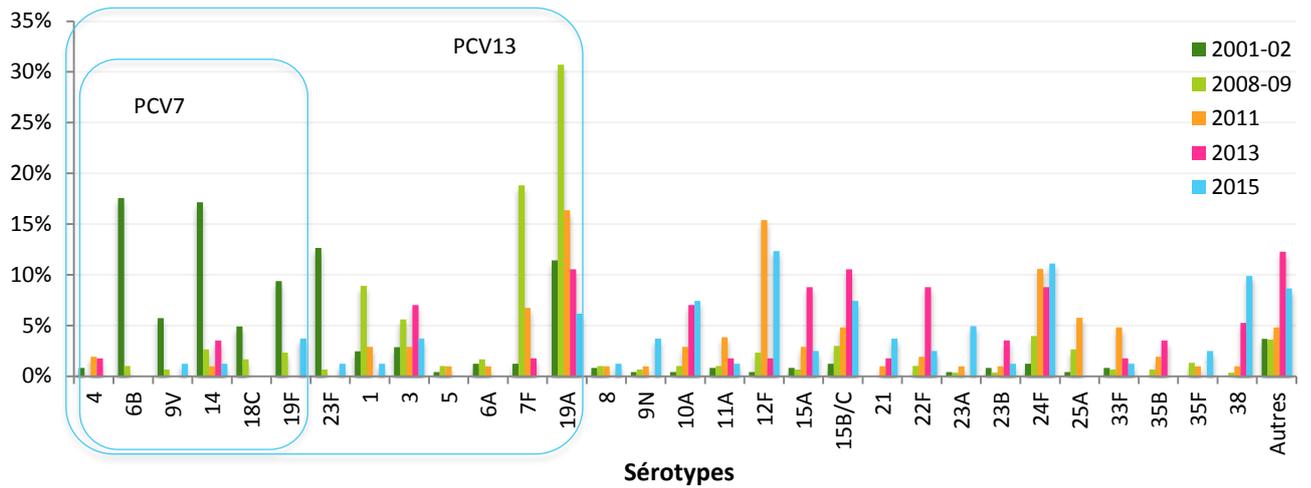


Figure 41 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=245), 2008-2009 (n=303), 2011 (n=104), 2013 (n=57) et 2015 (n=81).

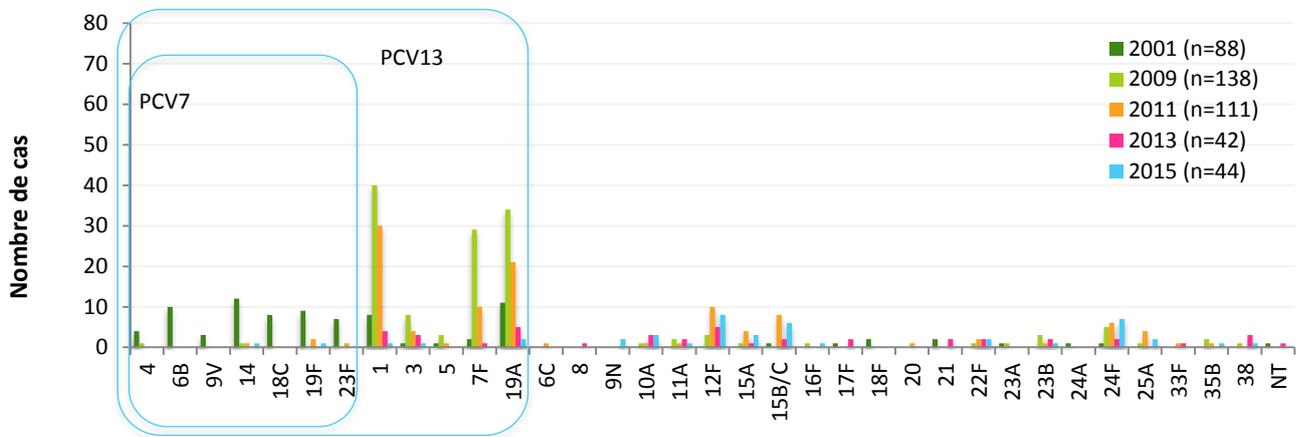


Figure 42- Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2015.

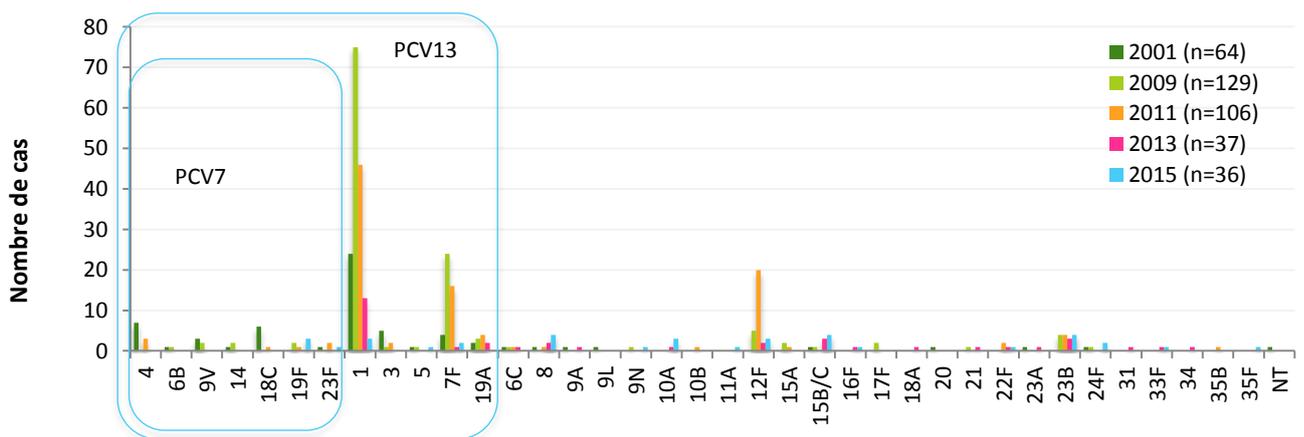


Figure 43 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2015.

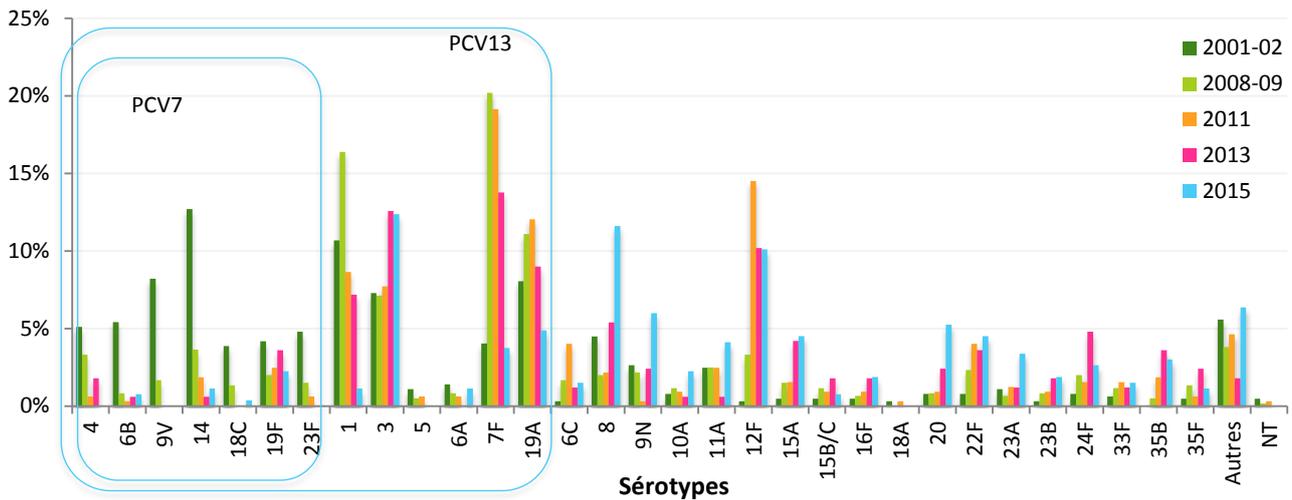


Figure 44 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=646), 2008-2009 (n=604), 2011 (n=324), 2013 (n=167) et 2015 (n=267).

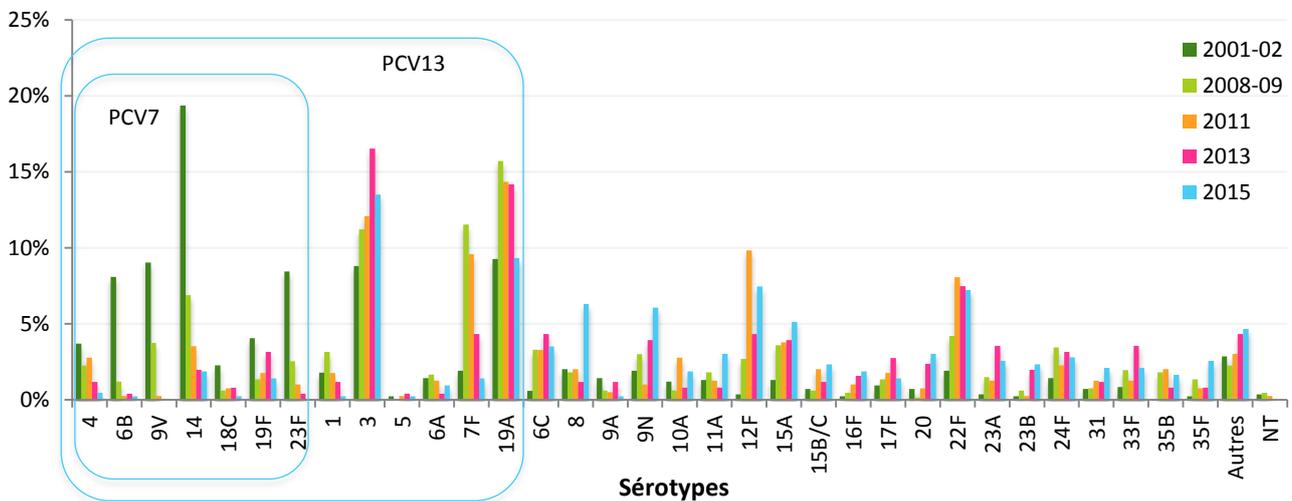


Figure 45 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=841), 2008-2009 (n=668), 2011 (n=397), 2013 (n=254) et 2015 (n=429).

- Chez l'adulte de 16 à 64 ans, 28% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13 en 2015 et 75% par le vaccin polyosidique PPV23. Dans ce groupe d'âges, le sérotype majoritaire reste le sérotype 3 inclus dans le PCV13, qui représente 13% en 2015 comme en 2013. Deux autres sérotypes non couverts par le PCV13 représentent plus de 10% des souches : les sérotypes 8 (11,6%) et 12F (10,1%), inclus dans le PPV23.
- Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, 30% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13, et 69% par le vaccin polyosidique PPV23. Les sérotypes majoritaires sont :
 - Les sérotypes 3 (13,5%), puis 19A (9,3%), couvert par le PCV13, en diminution par rapport à 2013,
 - Les sérotypes 12F (7,5%), 22F (7,2%), 8 (6,3%, en nette progression), 9N (6,1%) et 15A (5,1%).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2015 est indiquée sur la Figure 46.

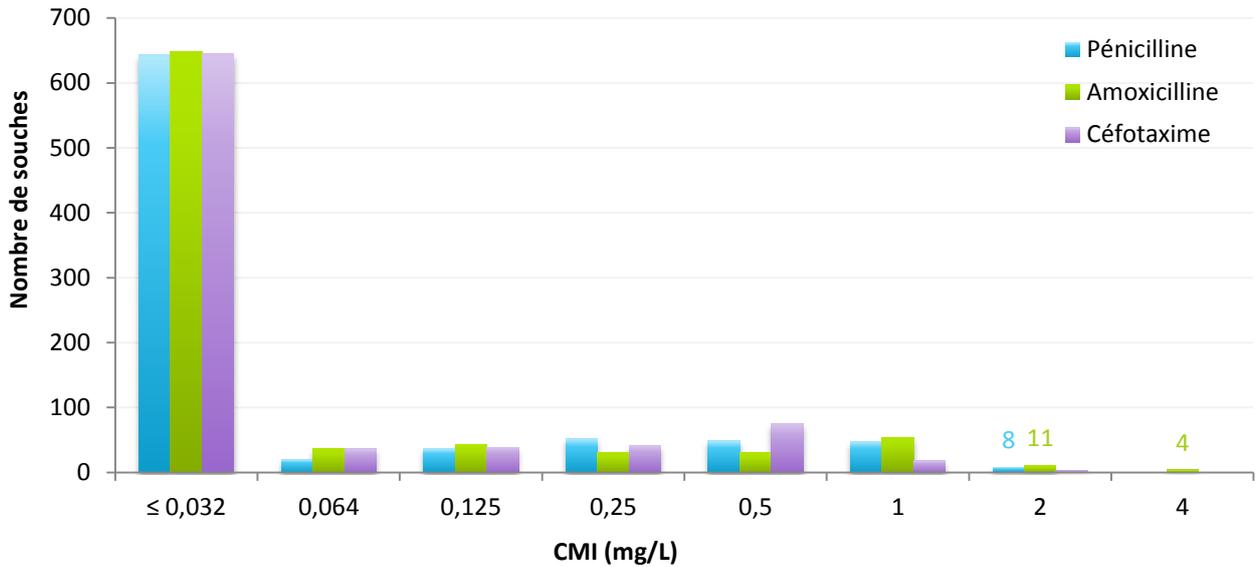


Figure 46 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2015 (n=857) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline et à l'amoxicilline est présentée en Figure 47 et Figure 48 pour l'enfant, et en Figure 49 et Figure 50 pour l'adulte.

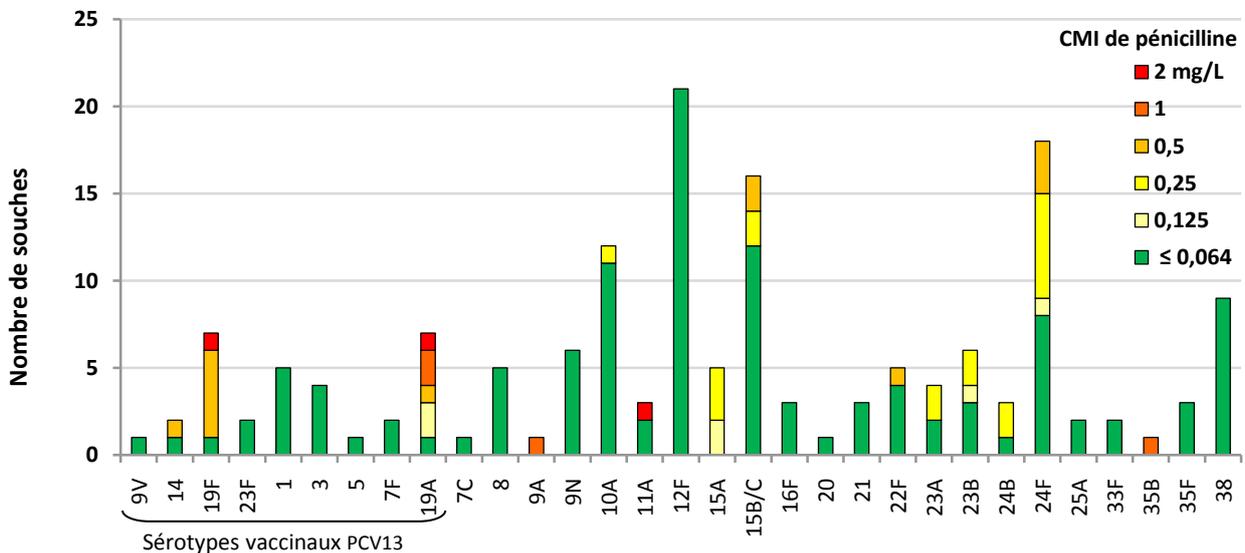


Figure 47 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=161).

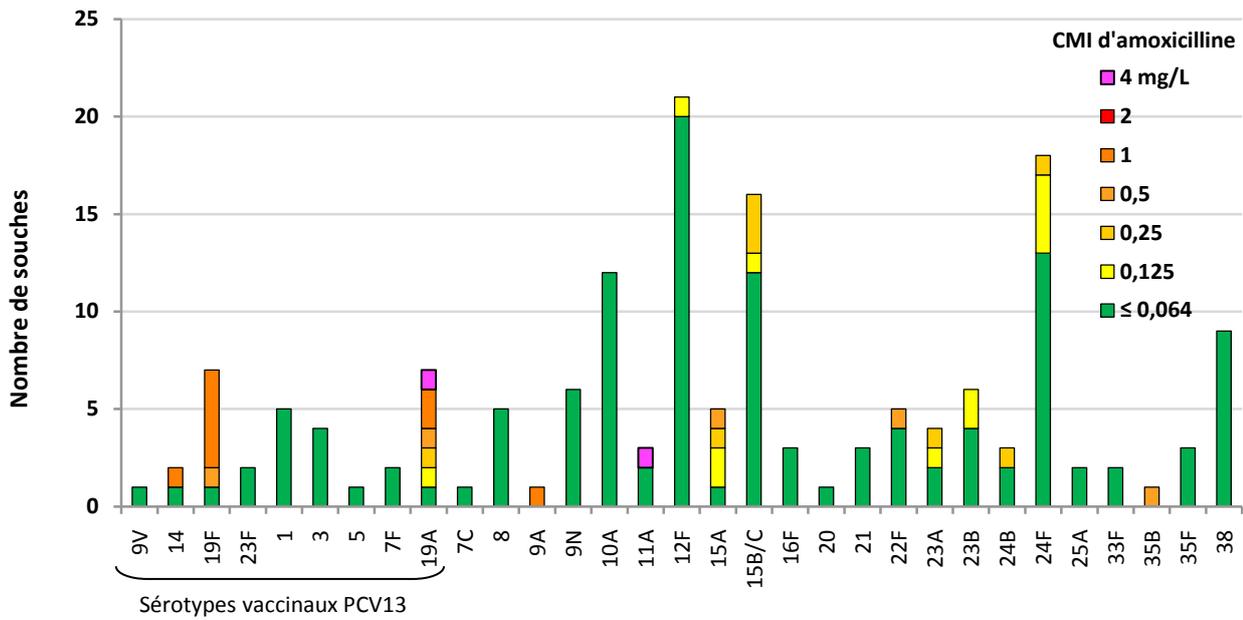


Figure 48 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=161).

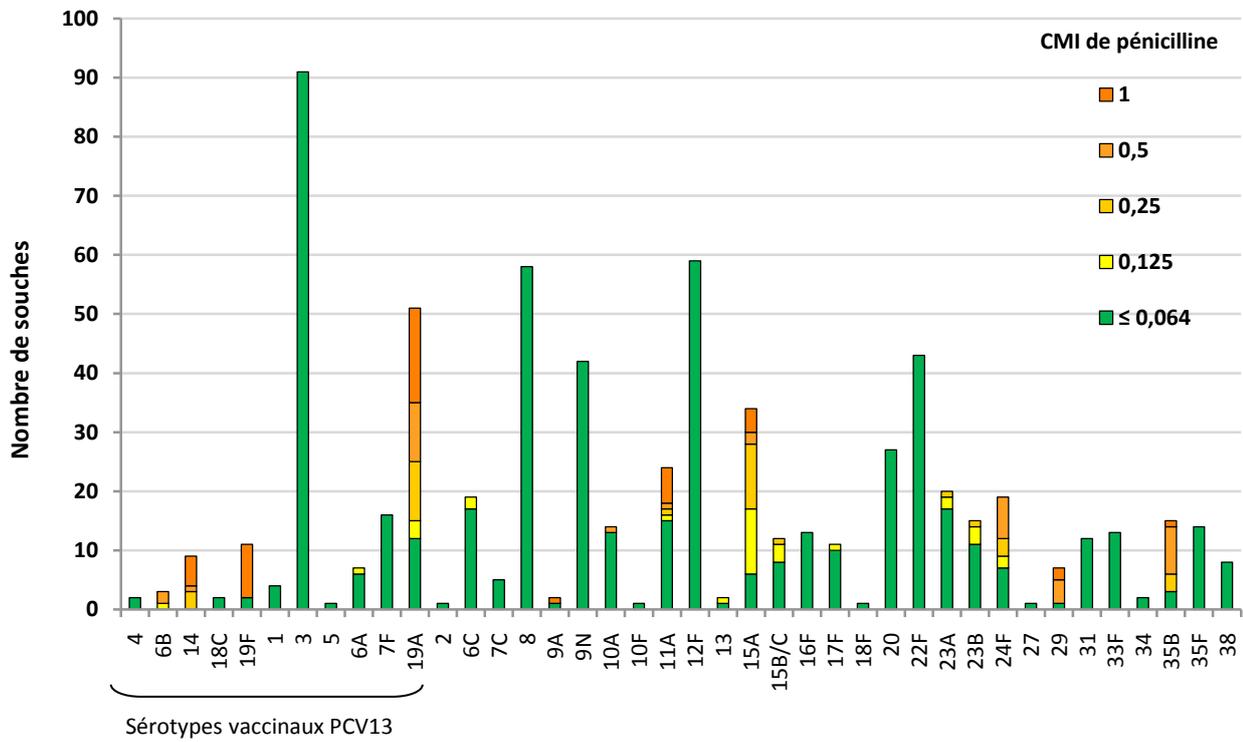


Figure 49 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=696).

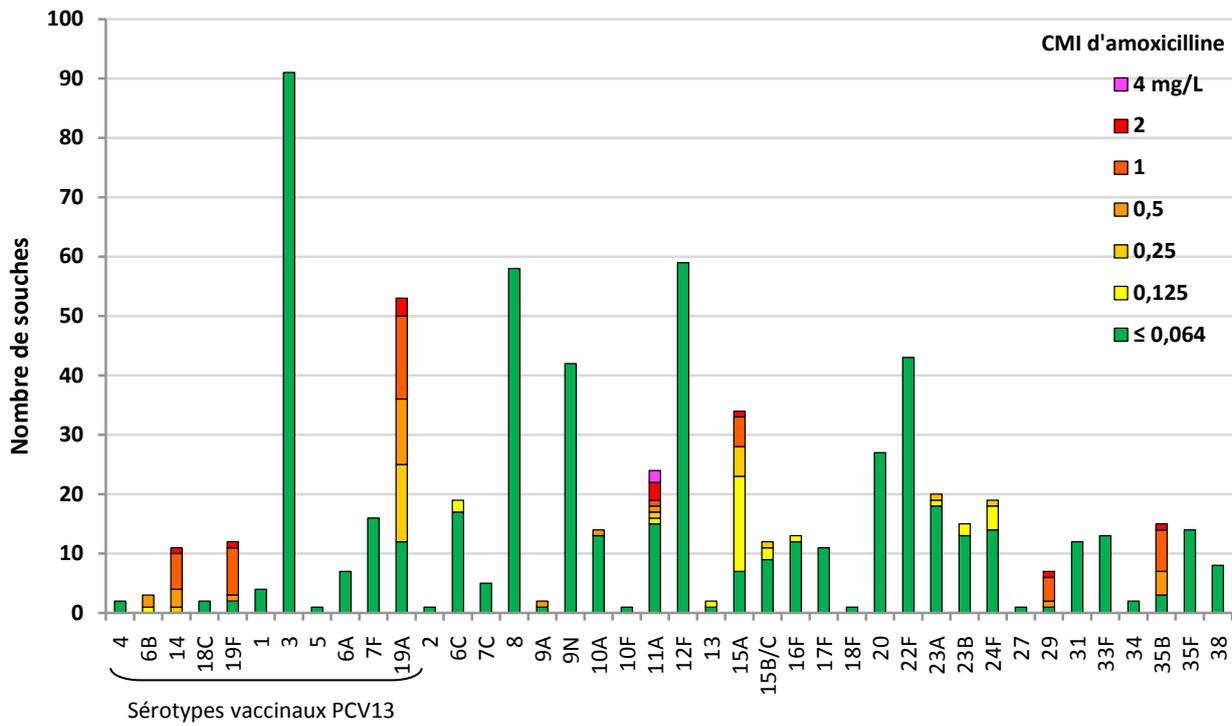


Figure 50 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=696).

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 sur l'incidence des bactériémies à pneumocoques. En effet, nous observons chez l'enfant de moins de 2 ans la disparition des bactériémies dues à des pneumocoques de sérotypes vaccinaux, à l'exception du sérotype 19F (Figure 51), et leur nette baisse dans le reste de la population. Chez les adultes de plus de 64 ans (Figure 52), les sérotypes vaccinaux 19A et 3 restent majoritaires mais ont significativement diminué. Parallèlement, il existe une diversité importante des sérotypes non couverts par le PCV13 en progression.

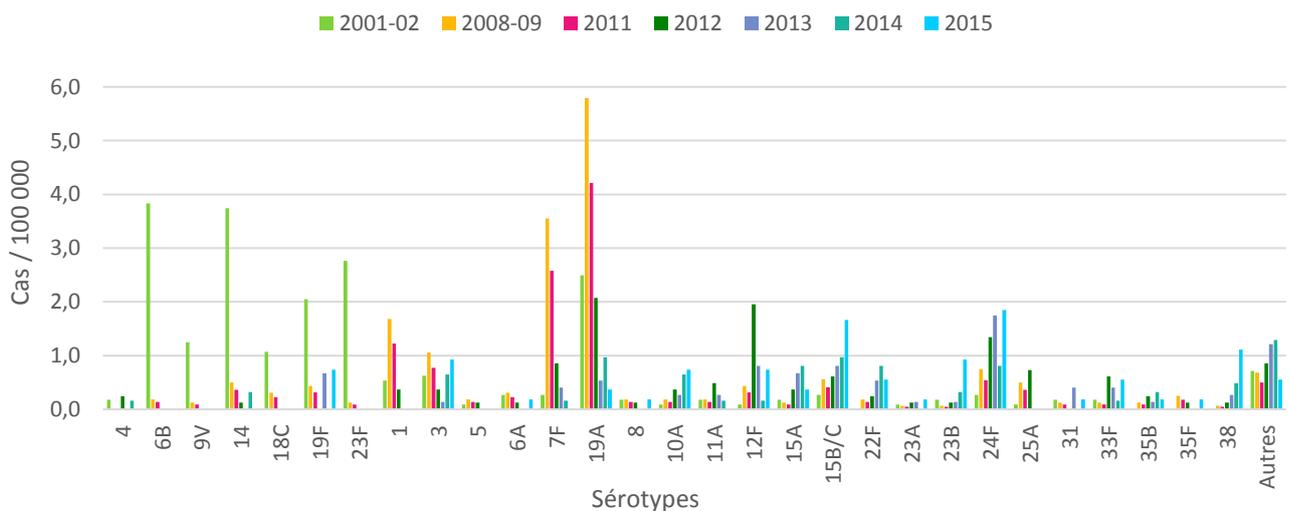


Figure 51 - Incidence des bactériémies, enfants de 0 à 23 mois, 2001-2015 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

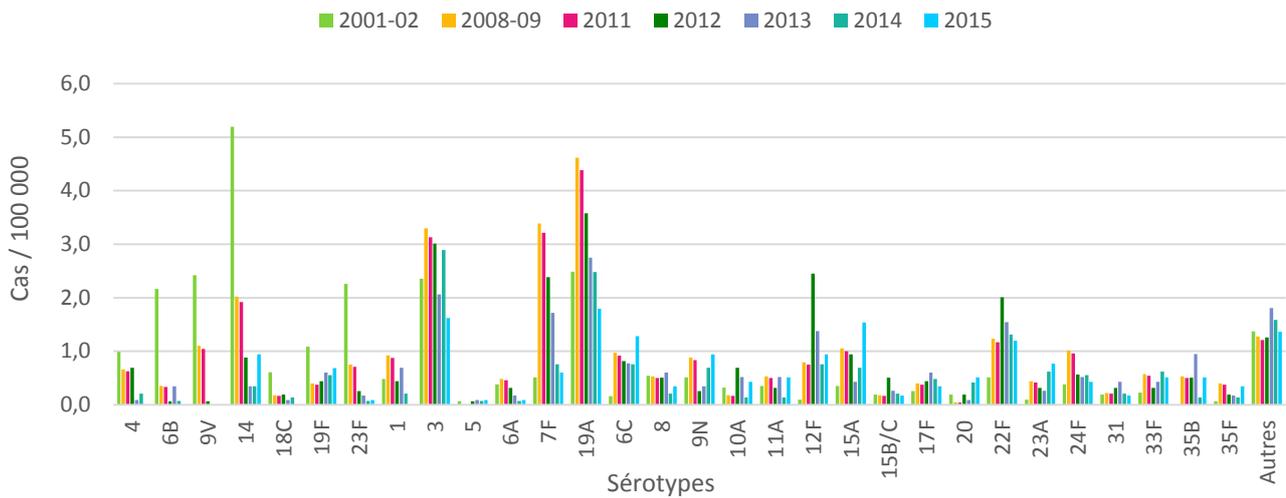


Figure 52 - Incidence des bactériémies, adultes > 64 ans, 2001-2015. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

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 2015 de 46% à 22%, de 29% à 8%, et de 15% à 2% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime (Figure 53).

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 54).

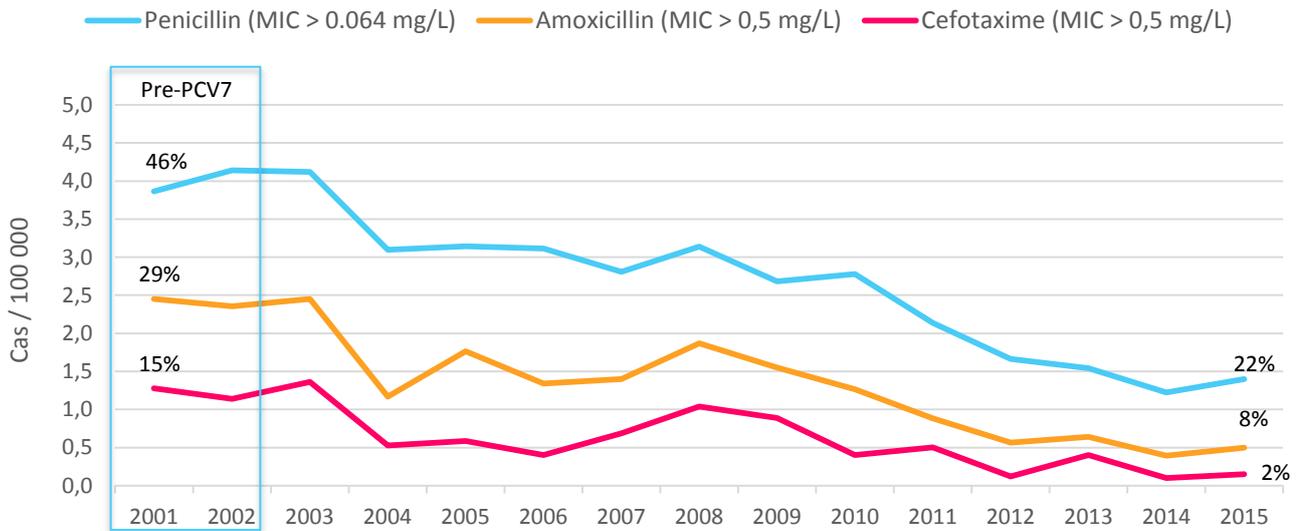


Figure 53 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de **sensibilité diminuée aux bêta-lactamines** isolés de bactériémies, 2001-2015. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

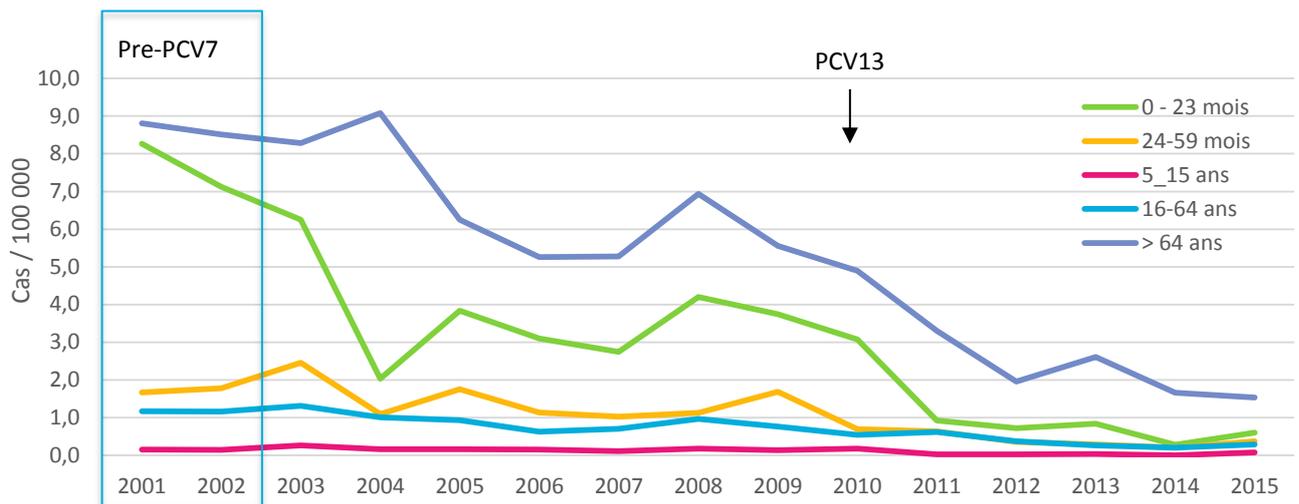


Figure 54 - Incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (CMI > 0,5 mg/L) isolés de bactériémies, selon le groupe d'âge, 2001-2015 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent ; PCV13, introduction du vaccin conjugué 13-valent.

Otitis moyennes aiguës de l'enfant (OMA)

Chaque année impaire, un échantillon de souches isolées d'OMA par les ORP sont adressées au CNRP. Ce recueil a permis d'étudier environ 350 souches isolées d'otite chaque année jusqu'en 2007. La diminution régulière du nombre de ces souches (199 en 2009, 151 en 2011 et 80 en 2013) nous a conduit à augmenter le % de souche étudié : à partir de 2015, l'échantillon étudié représente ¼ des souches isolées. Ainsi en 2015, 191 souches ont été étudiées au CNRP.

Répartition en fonction de l'âge

Les OMA à pneumocoque sont observées chez les jeunes enfants, particulièrement avant l'âge de 2 ans.

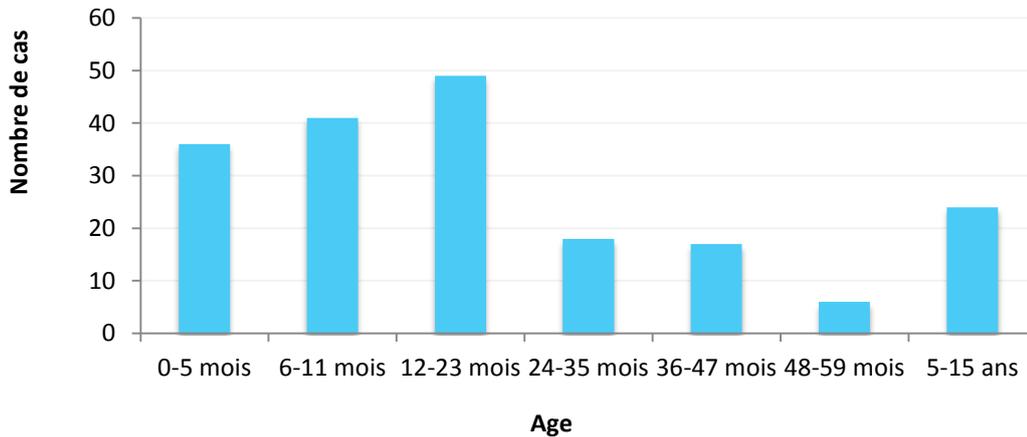


Figure 55- Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge (n=191).

Surveillance des sérotypes

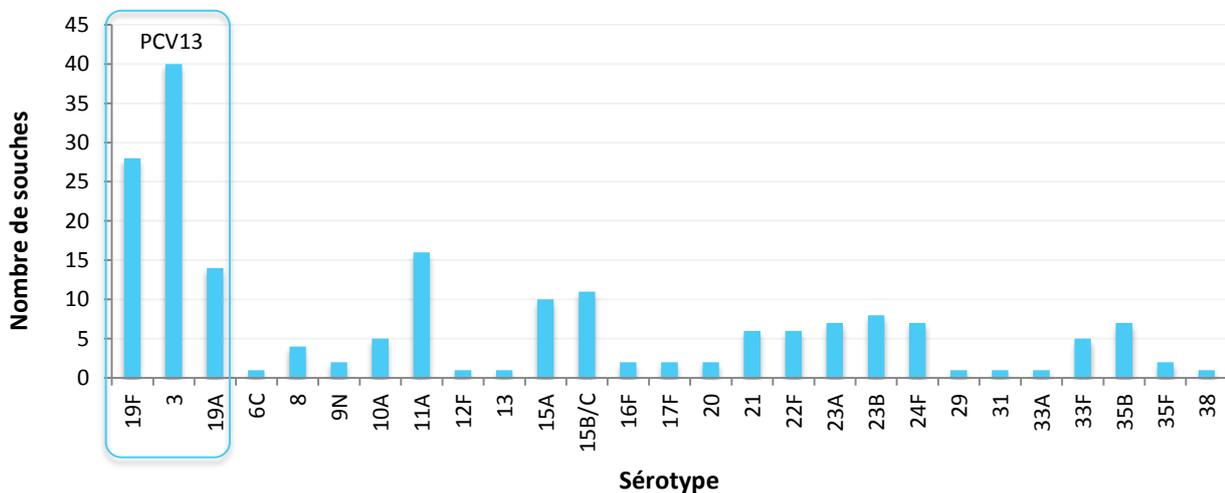


Figure 56 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées d'OMA en 2015 (n=191).

En 2015, le sérotipe 3 reste prédominant avec 21% des souches isolées d'OMA. Les otites à sérotipe 19A ont significativement baissé après l'introduction du vaccin conjugué 13-valent en 2010 (7,3% en 2015 vs. 37,3% en 2011), sans diminution depuis 2013 où ils représentaient 7,5%. Viennent ensuite le sérotipe vaccinal 19F (15%), puis les sérotypes non vaccinaux 11A, 15B/C et 15A qui représentent respectivement 8%, 6% et 5% des souches isolées d'OMA. Globalement, 43% des souches isolées d'otites en 2015 étaient théoriquement couvertes par le vaccin 13-valent (Figure 56, Figure 57).

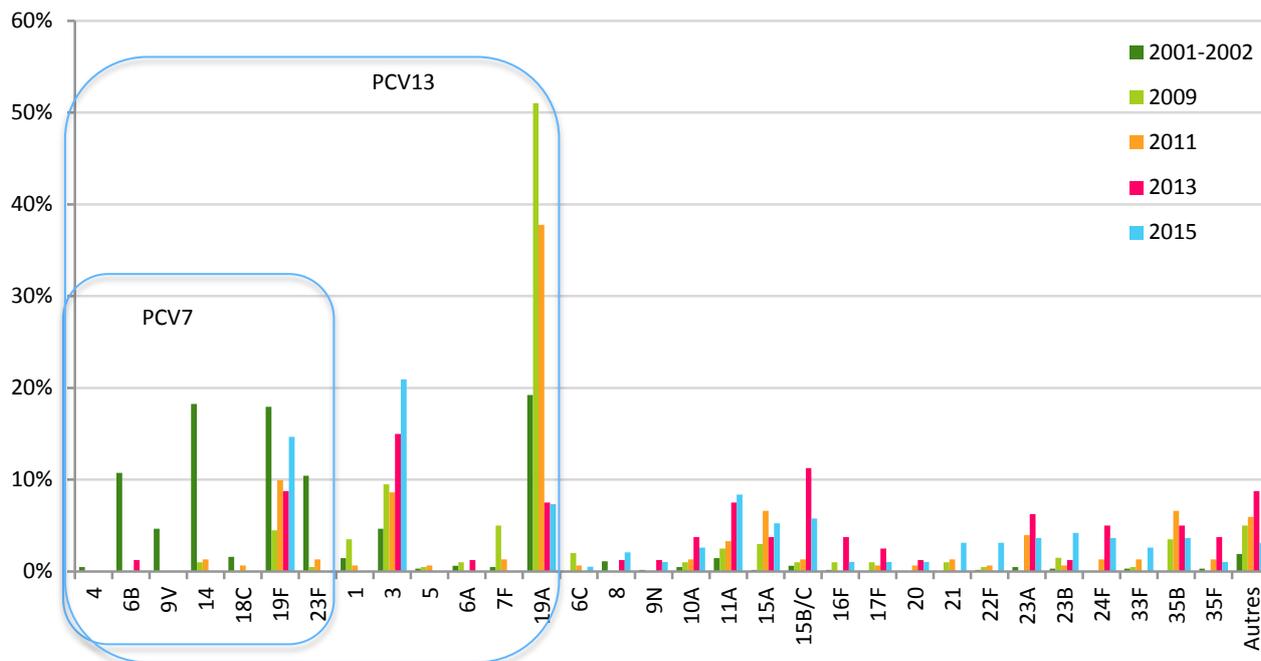


Figure 57 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'OMA chez l'enfant en 2001-2002 (n=624), 2009 (n=199), en 2011 (n=151), 2013 (n=80) et en 2015 (n=191).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 2 mg/L pour le céfotaxime, 4 mg/L pour la pénicilline et 8 mg/L pour l'amoxicilline. En 2015, 40% des souches isolées d'OMA chez l'enfant présentent une sensibilité diminuée à la pénicilline ; ce chiffre a significativement diminué par rapport aux 1^{ères} années de la surveillance, grâce en particulier à la diminution du nombre de cas liés au sérotype 19A. Cependant, la tendance semble s'inverser (35% en 2013) en raison probablement de l'émergence des sérotypes 11A et 15A, et 24F dans une moindre mesure.

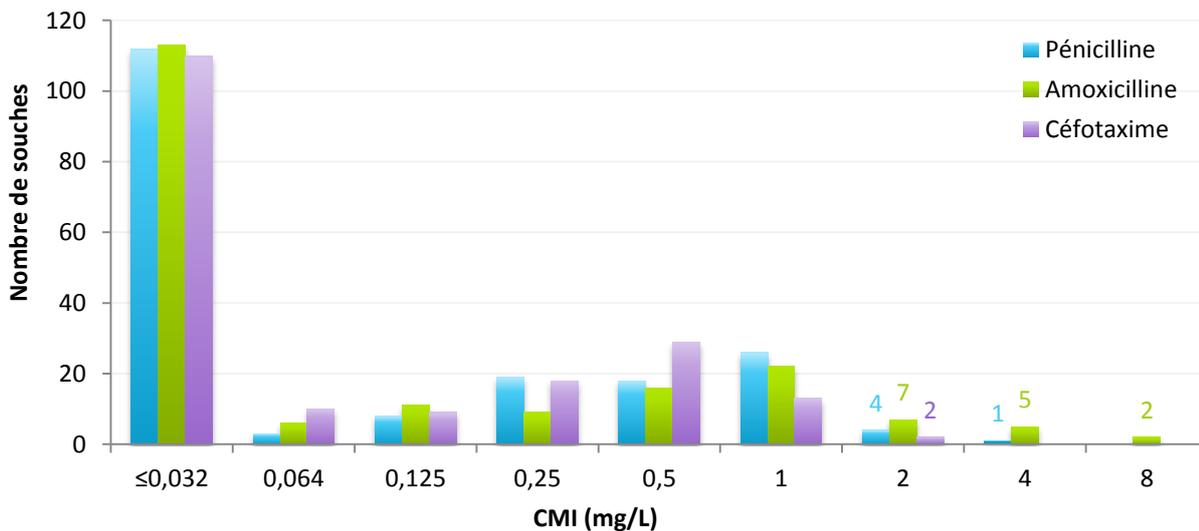


Figure 58 - Distribution des souches isolées d'OMA (n=191) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés d'OMA

La sensibilité de chaque sérotype à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée en Figure 59 et Figure 60.

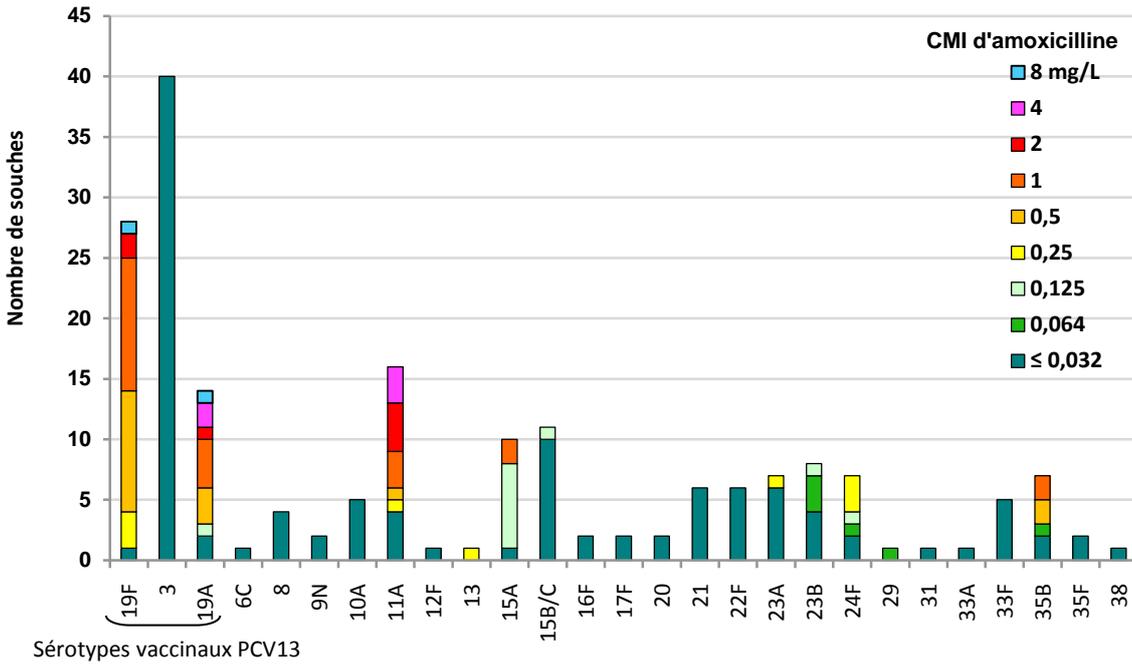


Figure 59 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (≤15 ans) (n=191).

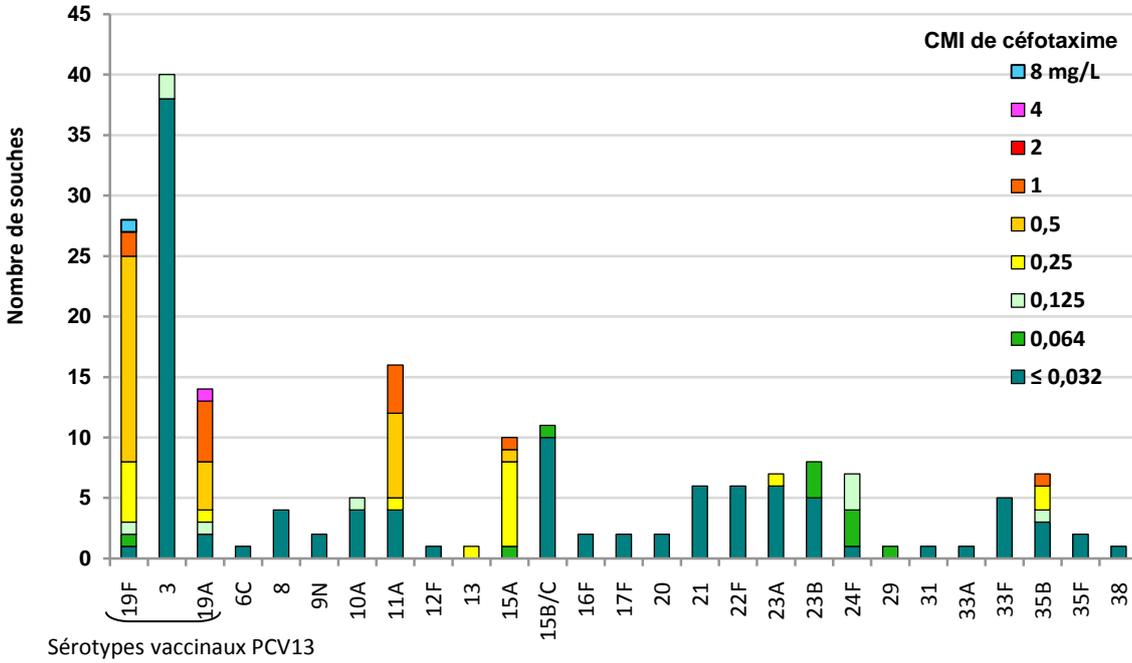


Figure 60 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (≤15 ans) (n=191).

Infections respiratoires de l'adulte (hors bactériémies)

En 2015, 358 souches isolées de prélèvements respiratoires au cours d'infections respiratoires chez l'adulte (âge moyen 57,8 ans ; âge médian 60 ans ; extrêmes de 17 à 98 ans) ont été étudiées (Tableau 10).

Surveillance des sérotypes

Les sérotypes vaccinaux contenus dans le PCV13 représentent 23% des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires, tandis que les sérotypes vaccinaux contenus dans le vaccin polysaccharidique 23-valent représentent 70% de l'ensemble. En 2015, les sérotypes prédominants sont les sérotypes non vaccinaux 11A, 35B, 15A, devant les sérotypes vaccinaux 19A, 19F, et 3. A noter la nette diminution du sérotype 19A par rapport à 2011 (6% en 2015 vs. 13% en 2011), et la stabilité des sérotypes 3 et 19F.

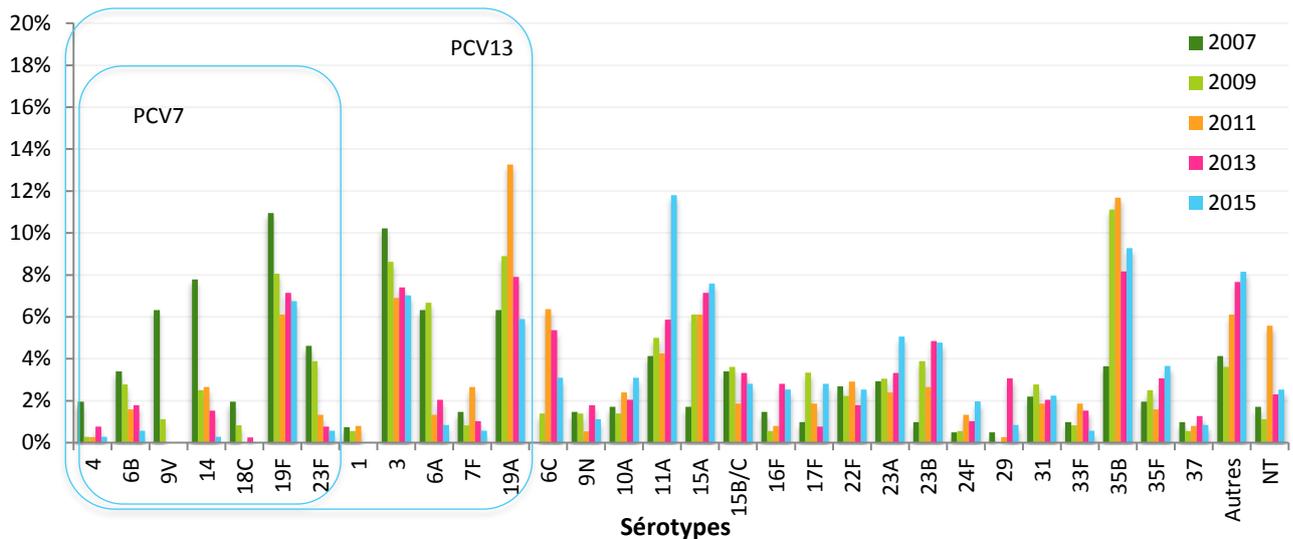


Figure 61 – Evolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=411), 2009 (n=360), 2011 (n=377), 2013 (n=400) et 2015 (n=358).

Activité comparée des bêta-lactamines

La CMI modale d'amoxicilline est à 1 mg/L pour les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, et 11 souches étaient résistantes (CMI d'amoxicilline > 2 mg/L). Les CMI maximales observées en 2015 sont de 2 mg/L pour la pénicilline et le céfotaxime et de 4 mg/L pour l'amoxicilline (Figure 62). Les souches de sérotype 11A, 35B, et 15A rassemblent (avec les sérotypes 19A et 19F), la majorité des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (Figure 63 à Figure 65).

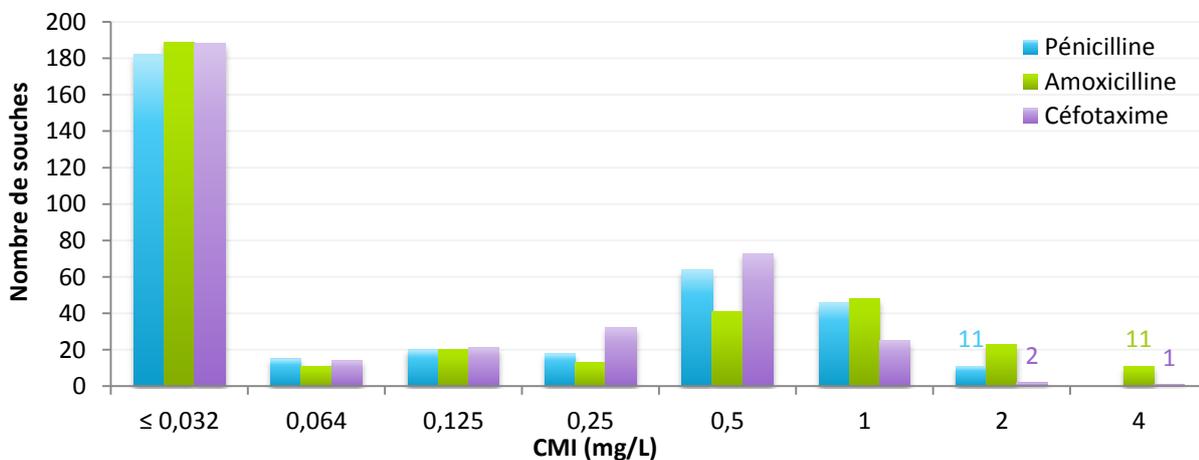


Figure 62 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=358) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires

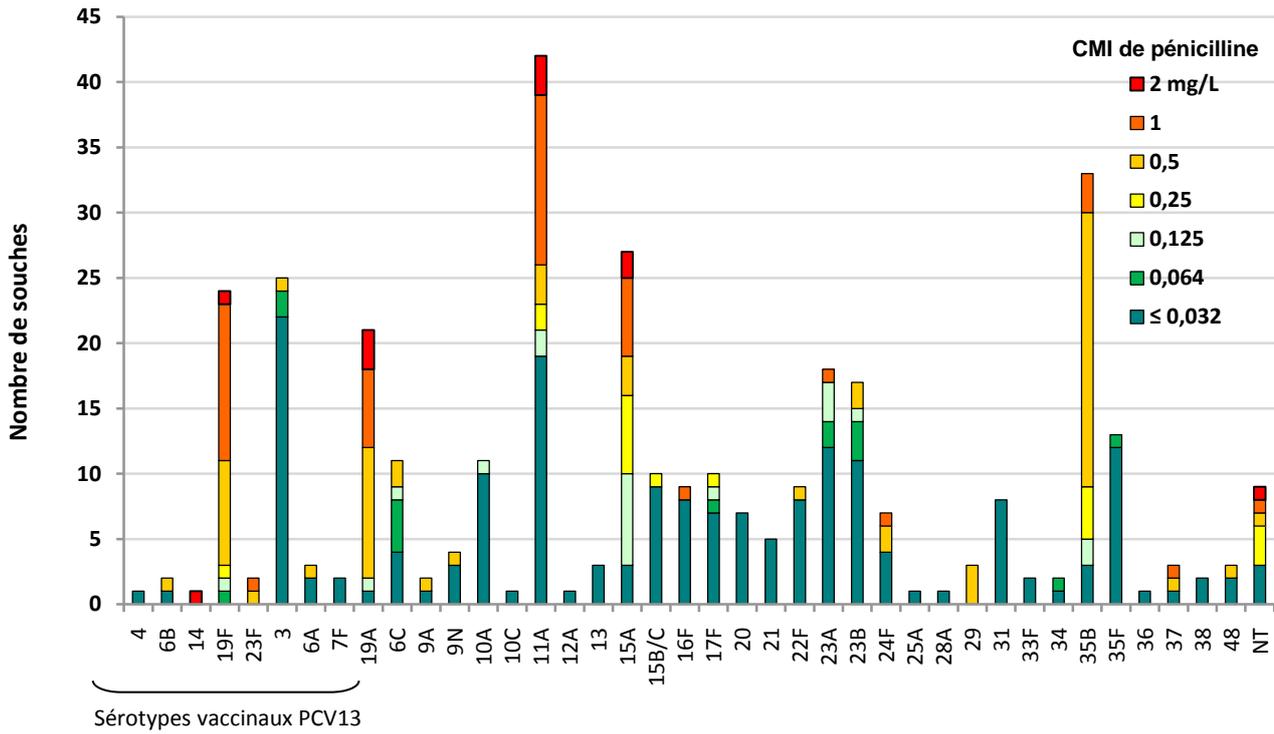


Figure 63 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=358).

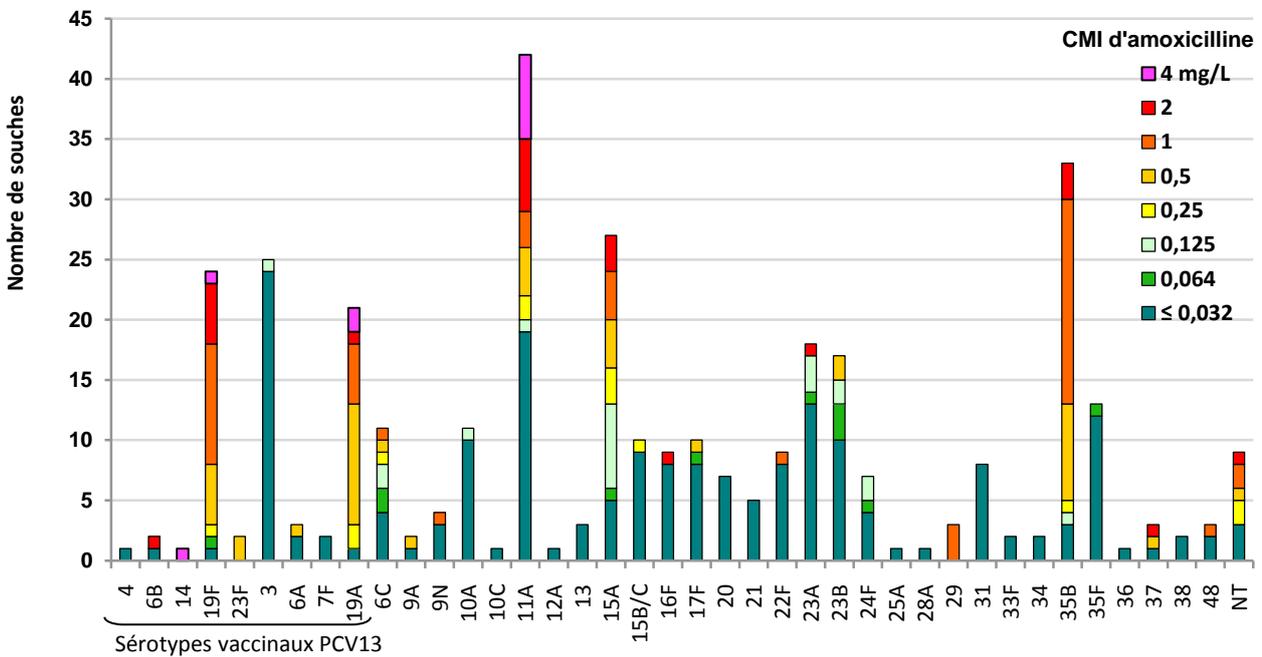


Figure 64 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=358).

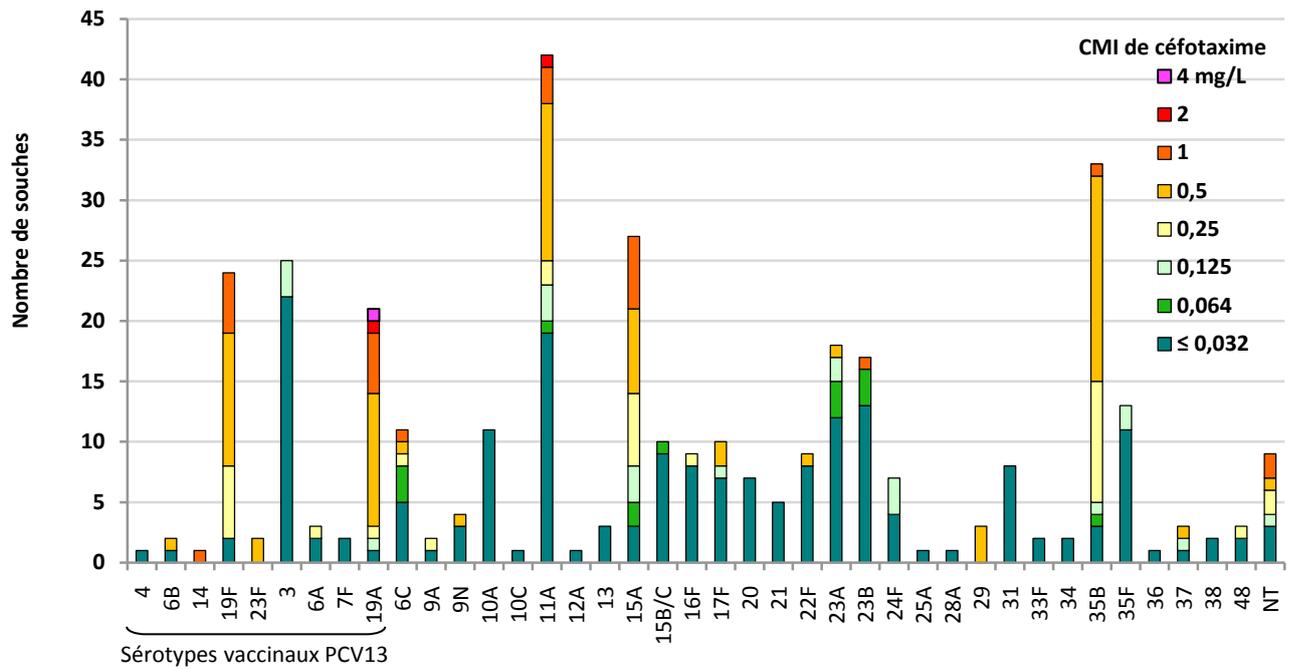


Figure 65 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=358).

Parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte, 10 ont présenté un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones, soit 3% des souches étudiées en 2015. Elles présentaient des sérotypes variés.

Tableau 13 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2015.

Phénotype	Prélèvements respiratoires adultes (n=358)		Niveau de résistance	Sérotypes associés
	n	%		
Efflux	2	0,6%	Bas ou inapparent	17F-19A
ParC/E	5	1,4%	Bas ou inapparent	19A-11A-35F-37
ParC/E + GyrA	3	0,8%	Haut	35B-19F
Total	10	2,8%	-	

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 2015, 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 66).

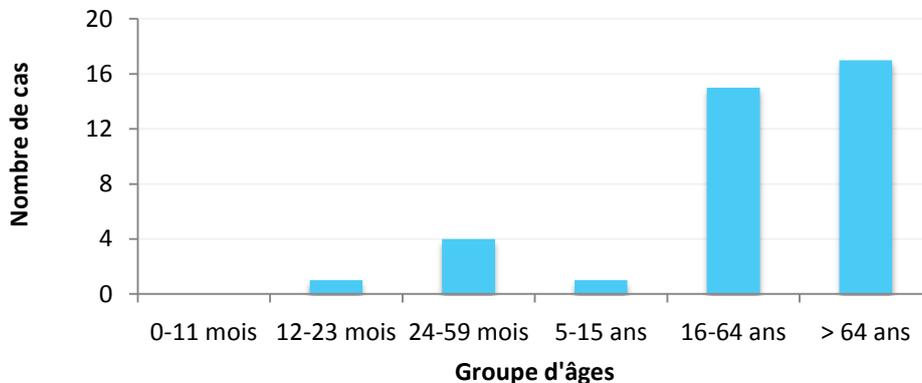


Figure 66 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=38).

Répartition géographique

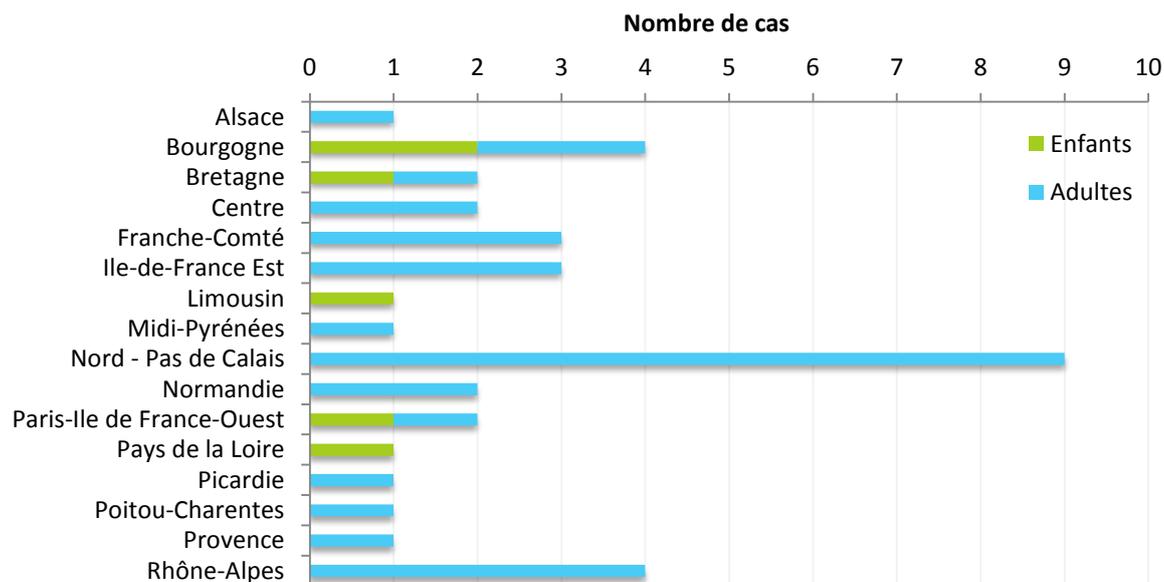


Figure 67 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=38).

Surveillance des sérotypes

Cinq sérotypes ont été isolés de liquides pleuraux chez l'enfant et 18 chez l'adulte. Malgré le petit nombre de souches étudiées, aucun sérotype n'apparaît dominant dans les pleuro-pneumopathies en 2015. Chez l'adulte, le sérotype 3 représente 13% (4/32) des cas (Figure 68). Chez l'adulte, les pleuro-pneumopathies sont théoriquement couvertes par le vaccin conjugué 13-valent dans 22% des cas, et par le vaccin 23-valent dans 63% des cas.

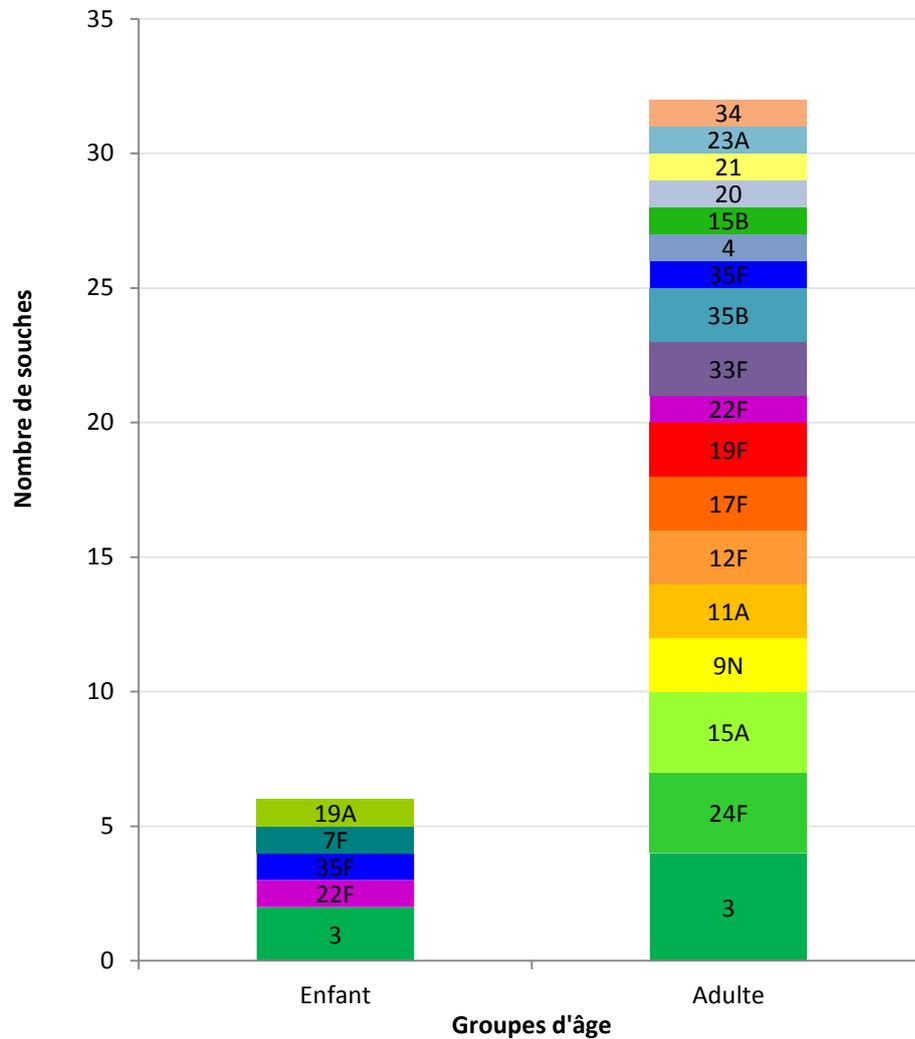


Figure 68 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de liquides pleuraux en 2015 est indiquée sur la Figure 69. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 32% des souches (0/6 souches chez les enfants et 12/32 souches chez les adultes).

Une seule souche résistante aux bêta-lactamines (CMI amoxicilline de 4 mg/L) a été isolée, il s'agit d'une souche de sérotype 11A.

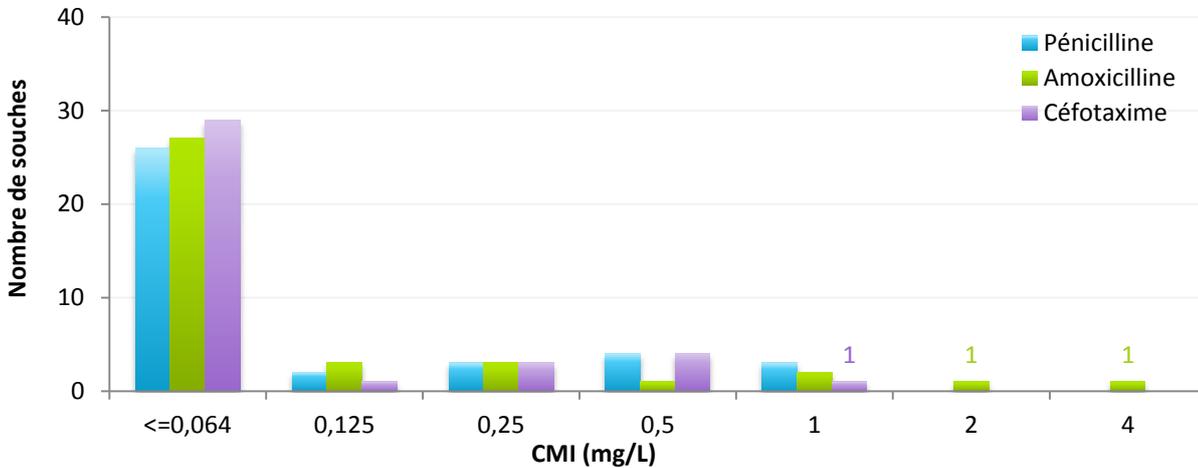


Figure 69 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=38) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux antibiotiques des sérotypes isolés de liquides pleuraux.

Les souches de sérotype 3 sont toutes sensibles aux bêta-lactamines et à l'ensemble des antibiotiques, alors que les souches de sérotype 19F, 15A, 24F, 11A et 35B présentent une sensibilité diminuée à la pénicilline (Figure 70).

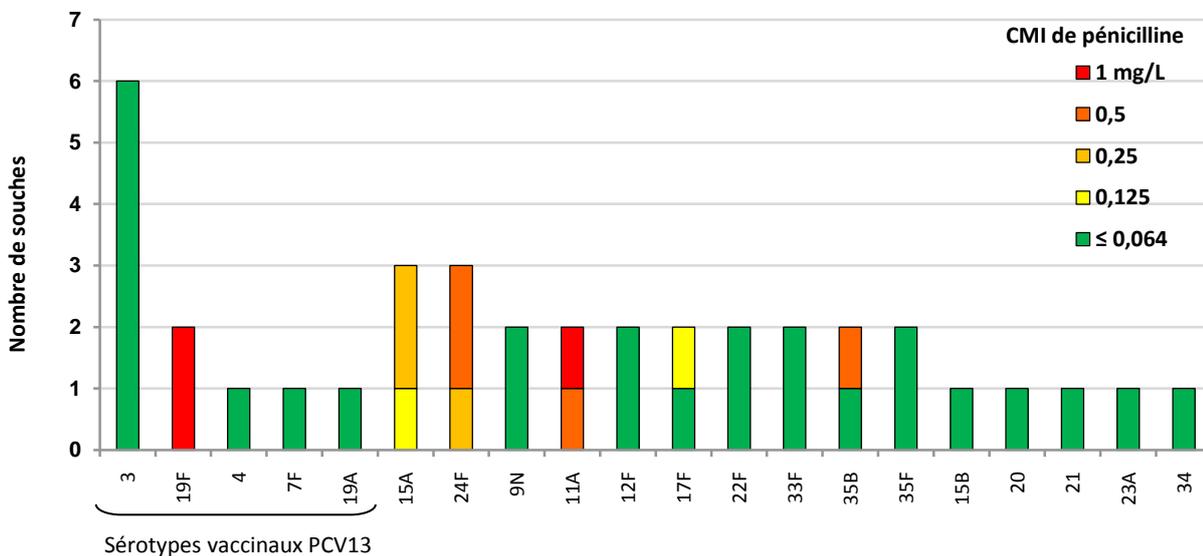


Figure 70 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux, tous âges confondus (n=38).

Surveillance de la résistance aux antibiotiques

Le CNRP réalise l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Annexe 2). 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 14)

Résistance globale aux antibiotiques

En 2015, 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) d'une part, et les souches isolées d'otites chez l'enfant d'autre part.

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 14 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2015.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	1360	74,0	25,9	0,1
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1360	90,2	8,8	1,0
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1360	96,8	3,1	0,1
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	1357	99,9	-	0,1
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1357	99,9	-	0,1
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	1359	75,7	0	24,3
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1359	75,1	4,4	20,5
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1359	100	-	0
Télithromycine	≥ 23 mm	< 20 mm	1355	98,9	1,0	0,1
Cotrimoxazole	≥ 18 mm	< 15 mm	1357	87,2	3,0	9,8
Rifampicine	≥ 22 mm	< 17 mm	1355	99,6	0	0,4
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	1357	98,2	-	1,8
Tétracycline	≥ 25 mm	< 22 mm	1357	77,8	0,7	21,5
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1357	95,8	0	4,2
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	1359	100	0	0
Vancomycine	≥ 16 mm	-	1359	100	-	0

Selon le CA-SFM 2015.

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats globaux

En 2015, 26,0% des 1360 souches étudiées (isolées d'hémocultures, de LCS et d'OMA de l'enfant) sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L). Selon la définition proposée par le CA-SFM et EUCAST, seule une souche résistante à la pénicilline (CMI > 2 mg/L) a été isolée d'une OMA chez l'enfant. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) représentent respectivement 9,8% et 3,2% ; cette proportion est en hausse par rapport à l'année précédente, mais cela s'explique principalement par un taux de sensibilité diminuée plus important parmi les souches isolées d'OMA que d'infections invasives. Quatorze souches (1,0%) sont résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) et une seule souche est résistante au céfotaxime (< 0,1%).

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime des souches de pneumocoques isolées en 2015 est indiquée en Figure 71.

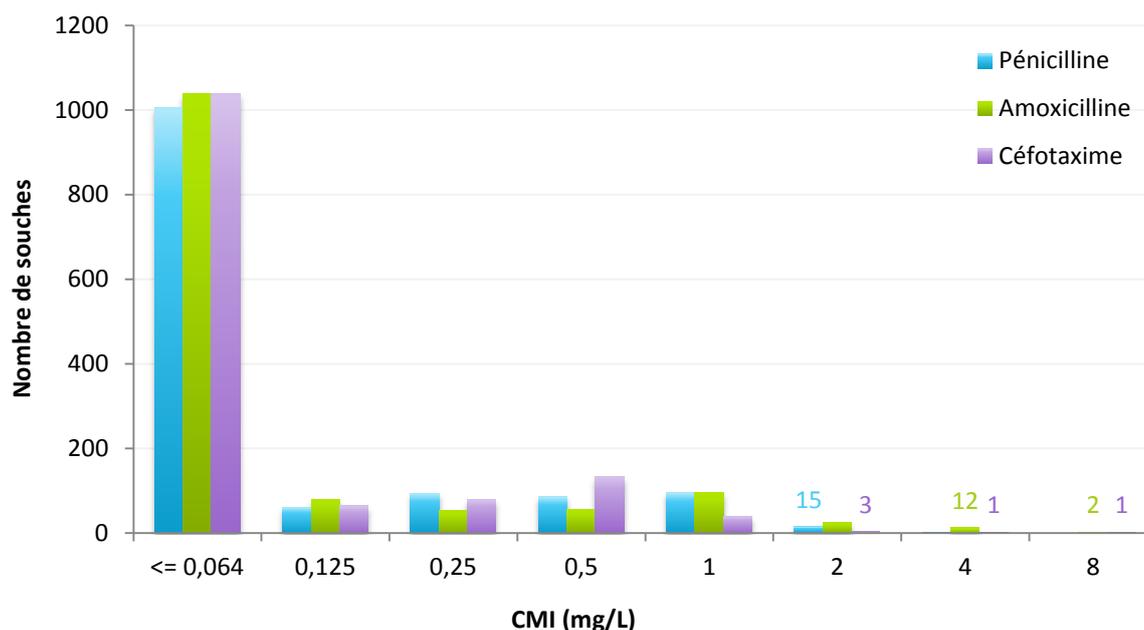


Figure 71 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2015 d'infections invasives et d'OMA chez l'enfant en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1360).

Les CMI les plus élevées atteignent 4 mg/L pour la pénicilline, 8 mg/L pour l'amoxicilline et pour le céfotaxime. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 15.

Tableau 15 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=38).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)			Résistance(s) associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	
0 mois	19A	Hémoculture	Auvergne	1	1	1	E-T-K
1 mois	11A	OMA	Centre	1	2	1	E-T-Co
3 mois	19A	LCS	Ile-de-France Est	1	2	1	E-T-Co
4 mois	11A	OMA	Nord - Pas de Calais	2	1	1	E-T-Co
5 mois	19F	OMA	Limousin	1	1	1	E-T
5 mois	19A	OMA	Paris - IdF Ouest	1	4	1	E-T-Co
6 mois	19A	OMA	Paris - IdF Ouest	1	2	1	E-T-Co
7 mois	35B	OMA	Paris - IdF Ouest	1	1	1	Co
7 mois	11A	OMA	Paris - IdF Ouest	2	4	1	Co
8 mois	19A	OMA	Champagne - Ardenne	1	1	1	E-T-K
11 mois	11A	LCS	Provence	2	1	1	Co
1 an	19A	OMA	Nord - Pas de Calais	1	1	1	E-T
1 an	19A	OMA	Nord - Pas de Calais	1	4	1	E-T-Co
1 an	19F	OMA	Nord - Pas de Calais	1	1	1	E-T
2 ans	19F	OMA	Normandie	4	8	8	E-T
2 ans	19A	Hémoculture	Normandie	2	4	1	E-T-Co
2 ans	15A	OMA	Auvergne	1	1	1	E-T-Co
5 ans	19A	OMA	Côte d'Azur	2	8	4	E-T-Co
46 ans	19A	Hémoculture	Poitou-Charentes	1	1	1	-
49 ans	11A	Hémoculture	Centre	1	2	1	Co
49 ans	14	Hémoculture	Midi - Pyrénées	1	1	2	E-T-K-Co

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)			Résistance(s) associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	
54 ans	19A	LCS	Nord - Pas de Calais	1	1	1	E-T-K
59 ans	19F	LCS	Alsace	1	1	1	E-K
59 ans	19F	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	2	1	1	E-Co
64 ans	19F	Hémoculture	Arc Alpin	1	2	1	E-K
67 ans	19A	LCS	Paris - IdF Ouest	1	1	1	E-T-K-Co
67 ans	14	Hémoculture	Provence	2	1	2	E-T-Co
71 ans	19A	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	1	1	1	E-K
73 ans	19A	Hémoculture	Provence	1	1	1	E-K
73 ans	19A	LCS	Languedoc - Roussillon	2	4	1	E-T-K
75 ans	19F	LCS	Paris - IdF Ouest	1	2	1	E
78 ans	19A	Hémoculture	Lorraine	2	2	1	E-T-K
82 ans	15A	Hémoculture	Champagne - Ardenne	1	2	1	E-T-K
86 ans	19A	Hémoculture	Normandie	1	1	1	E-T
87 ans	15A	Hémoculture	Rhône-Foréz	1	1	1	E-T-K
87 ans	19A	Hémoculture	Poitou-Charentes	1	1	1	E-T
90 ans	19A	Hémoculture	Pays de la Loire	2	2	1	E-T-K
91 ans	15A	Hémoculture	Bourgogne	1	1	1	E-T-K-Co

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

Les caractéristiques des sept souches isolées de méningite ayant une CMI de céphalosporine injectable de 3^{ème} génération plus élevée que la CMI d'amoxicilline sont décrites dans le Tableau 16. Une souche était catégorisée résistante au céfotaxime (CMI = 1 mg/L).

Tableau 16 - Description des souches isolées de méningites pour lesquelles la CMI de céfotaxime est supérieure (d'au moins deux dilutions) à la CMI d'amoxicilline (n=7).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)			Résistance(s) Associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	
10 mois	10A	LCS	Poitou-Charentes	0,008	0,008	0,125	-
1 an	15A	LCS	Normandie	0,5	0,25	1	E-T
36 ans	15A	LCS	Centre	0,25	0,125	0,5	E-T
45 ans	15A	LCS	Poitou-Charentes	0,25	0,125	0,5	E-T
50 ans	15A	LCS	Nord - Pas de Calais	0,064	0,032	0,25	E-T
78 ans	35F	LCS	Lorraine	0,016	0,008	0,064	-
82 ans	23F	LCS	Bretagne	0,125	0,032	0,125	Co

*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; E, érythromycine ; E, erythromycine ; Te, tétracycline ; Co, cotrimoxazole.

B. Chez l'enfant (≤ 15 ans)

Parmi les souches isolées chez l'enfant (méningites, bactériémies et OMA), en 2015 la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R) a progressé pour la pénicilline et l'amoxicilline par rapport à 2013 (même échantillon étudié) : 32% pour la pénicilline, 12,7% pour l'amoxicilline et 4,5% pour le céfotaxime (Tableau 17, Figure 2). Parmi ces souches, quelques souches résistantes à ces trois bêta-lactamines ont été isolées.

Tableau 17 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2015.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	$\leq 0,06$ mg/L	> 2 mg/L	441	68,0	31,8	0,2
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	441	87,3	10,4	2,3
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	441	95,5	4,1	0,4
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	441	100	-	0
Moxifloxacine	$\leq 0,5$ mg/L	-	441	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	441	71,2	0	28,8
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	441	69,6	4,8	25,6
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	441	100	-	0
Télithromycine	≥ 23 mm	< 20 mm	441	99,8	0,2	0
Cotrimoxazole	≥ 18 mm	< 15 mm	439	81,5	3,9	14,6
Rifampicine	≥ 22 mm	< 17 mm	440	99,3	0	0,7
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	440	98,6	-	1,4
Tétracycline	≥ 25 mm	< 22 mm	440	73,9	1,3	24,8
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	440	97,0	0	3,0
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	441	100	0	0
Vancomycine	≥ 17 mm	-	441	100	-	0

Selon le CA-SFM 2015.

Pour les souches isolées de méningites, la CMI₅₀ et la CMI₉₀ de la pénicilline sont respectivement de 0,016 mg/L et de 0,5 mg/L.

C. Chez l'adulte

Chez l'adulte, parmi les souches isolées d'infections invasives, la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R) aux bêta-lactamines est en légère progression par rapport à 2014 : 23,1% pour la pénicilline, 8,5% pour l'amoxicilline, et 2,6% pour le céfotaxime (Tableau 18, Figure 3). Seules 0,4% des souches sont résistantes à l'amoxicilline (proportion en baisse par rapport à 2014).

Tableau 18 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2015.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	919	76,9	23,1	0
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	919	91,5	8,1	0,4
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	919	97,4	2,6	0
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	916	99,8	-	0,2
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	916	99,9	-	0,1
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	918	77,9	0	22,1
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	918	77,6	4,3	18,1
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	918	100	-	0
Télithromycine	≥ 23 mm	< 20 mm	918	98,6	1,3	0,1
Cotrimoxazole	≥ 18 mm	< 15 mm	918	89,9	2,6	7,5
Rifampicine	≥ 22 mm	< 17 mm	915	99,8	0	0,2
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	917	97,9	-	2,1
Tétracycline	≥ 25 mm	< 22 mm	917	79,7	0,4	19,9
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	917	95,2	0	4,8
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	918	100	0	0
Vancomycine	≥ 17 mm	-	918	100	-	0

Selon le CA-SFM 2015.

Pour les souches isolées de méningites, la CMI₅₀ et la CMI₉₀ de la pénicilline sont respectivement de 0,016 mg/L et 0,5 mg/L.

D. Résistance aux bêta-lactamines en fonction des sites d'infection

En 2015, 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 19).

Tableau 19 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) et chez l'adulte, selon le CA-SFM 2015.

% de souches par catégorie	Méningites		Bactériémies	
	Enfant (n=89)	Adulte (n=223)	Enfant (n=161)	Adulte (n=696)
CMI de Pénicilline				
S ($\leq 0,064$ mg/L)	76,4	72,2	72,7	78,4
I	23,6	27,8	23,3	21,6
R (> 2 mg/L)	0	0	0	0
I+R ($> 0,064$ mg/L)	23,6	27,8	23,3	21,6
CMI d'Amoxicilline				
S ($\leq 0,5$ mg/L)	91,0	91,0	92,6	91,7
I	7,9	8,1	6,2	8,0
R (> 2 mg/L)	1,1	0,9	1,2	0,3
I+R ($> 0,5$ mg/L)	9,0	9,0	7,4	8,3
CMI de Céfotaxime				
S ($\leq 0,5$ mg/L)	96,6	97,8	98,8	97,3
I	3,4	2,2	1,2	2,7
R (> 2 mg/L)	0	0	0	0
I+R ($> 0,5$ mg/L)	3,4	2,2	1,2	2,7

En 2015, plus de 96% des souches isolées de méningites étaient sensibles au céfotaxime (céphalosporine de troisième génération recommandée en 1ère intention dans le traitement des méningites) chez l'enfant et chez l'adulte, et aucune souche résistante (CMI > 2 mg/L) n'a été isolée. Trois souches résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) ont été isolées de méningites (deux chez des adultes et une chez l'enfant).

Le Tableau 20 permet de comparer la fréquence des souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par classe d'âge, chez l'enfant.

Tableau 20 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives chez l'enfant, par groupe d'âges et type d'infection.

Age	Méningites (n=89)			Bactériémies (n=161)			OMA (n=191)			
	PEN*	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX	
0-23 mois	S	38 (69%)	49 (89%)	52 (95%)	60 (74%)	77 (95%)	80 (99%)	72 (57%)	100 (79%)	114 (90%)
	I	17 (31%)	6 (11%)	3 (5%)	21 (26%)	4 (5%)	1 (1%)	54 (43%)	21 (17%)	12 (10%)
	R	0	0	0	0	0	0	0	5 (4%)	0
	Total		55			81			126	
24-59 mois	S	12 (80%)	14 (93%)	15 (100%)	30 (68%)	40 (91%)	43 (98%)	24 (59%)	34 (83%)	39 (96%)
	I	3 (20%)	0	0	14 (32%)	3 (7%)	1 (2%)	16 (39%)	6 (15%)	1 (2%)
	R	0	1 (7%)	0	0	1 (2%)	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)
	Total		15			44			41	
5-15 ans	S	18 (95%)	18 (95%)	19 (100%)	27 (75%)	32 (89%)	36 (100%)	19 (79%)	21 (88%)	23 (96%)
	I	1 (5%)	1 (5%)	0	9 (25%)	3 (8%)	0	5 (21%)	2 (8%)	0
	R	0	0	0	0	1 (3%)	0	0	1 (4%)	1 (4%)
	Total		19			36			24	

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

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2015, le taux de résistance (I+R) aux macrolides des souches étudiées (souches invasives et souches isolées d'OMA) s'établit à 24,3% (22,4% dans les infections invasives – 23,2% chez l'enfant, 22,1% chez l'adulte, Figure 2 et Figure 3 – et 36,1% dans les OMA).

Comme les années précédentes, il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type MLS_B (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, 78,5% sont résistantes aux macrolides (83,5% chez l'enfant, 74,4% chez l'adulte). Pour les souches invasives, cette proportion de souches résistantes aux macrolides parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est 76,6%. Cette proportion est en légère augmentation par rapport à 2014.

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1359 souches. En 2015, 15 souches (1,1%) présentent une résistance à la télithromycine (Tableau 14 et Tableau 18). Ces souches, isolées principalement d'hémocultures chez l'adulte (13/15), sont résistantes aux macrolides avec un phénotype MLS_B et sont majoritairement de sérotype 19A (10/15).

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 72) et pour l'adulte (Figure 74).

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).

Globalement, 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 74, Figure 75).

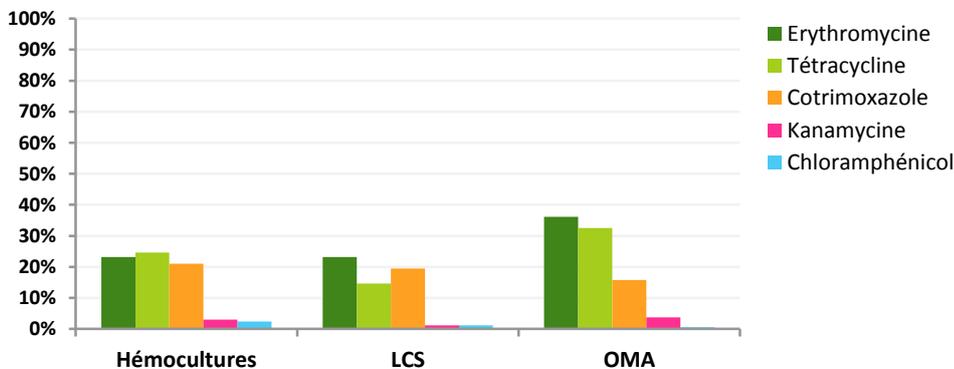


Figure 72 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (n=441), selon le CA-SFM 2015.

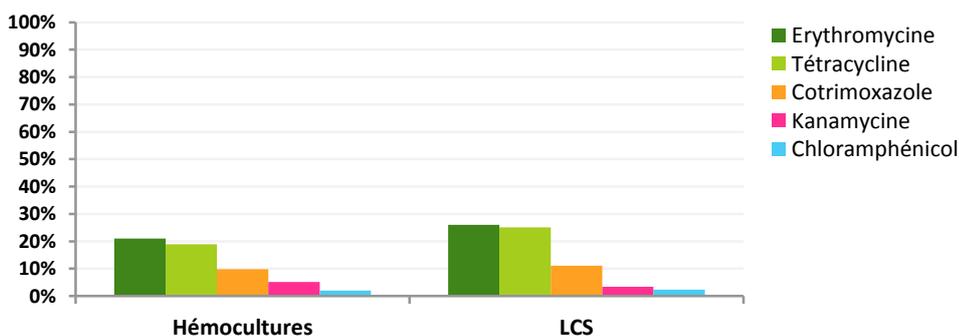


Figure 73 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (n=919), selon le CA-SFM 2015.

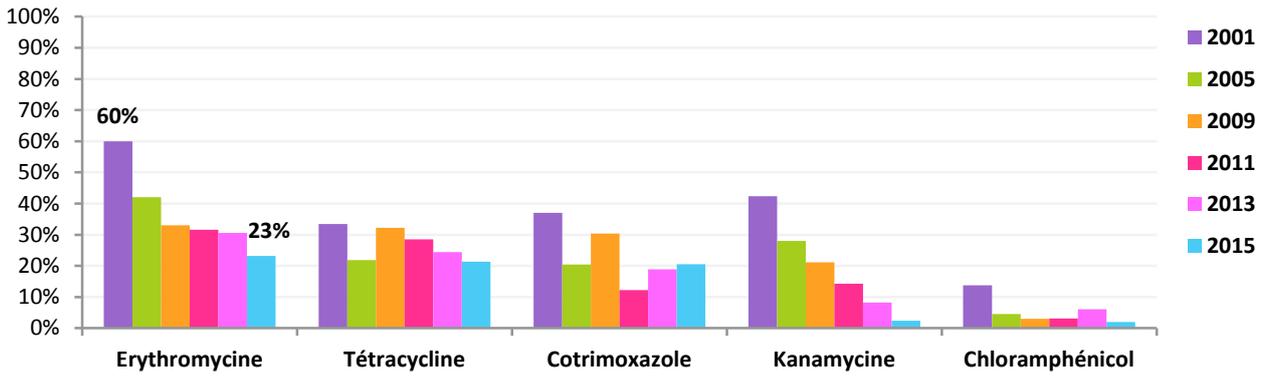


Figure 74 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant (CA-SFM 2015).

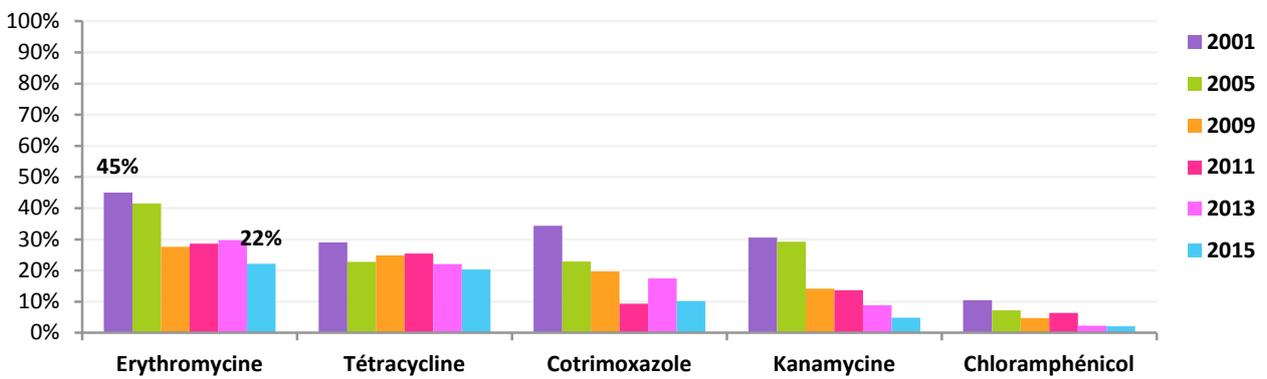


Figure 75 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'adulte (CA-SFM 2015).

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches invasives cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 21. Sur les 1166 souches pour lesquelles les six marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) ont été étudiés, 747 soit 64% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent 18% de l'ensemble (vs. 16% en 2003) et 51% 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 17% (n=204) de l'ensemble des souches étudiées et 49% des souches non sauvages (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (93%, n=190) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides ; ce taux est stable depuis 2003.

Tableau 21 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1166 souches invasives étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype°	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
1	P	8	32	40	35B, 29
	E	5	17	22	33F
	Co	23	30	53	12F, 24F
	Te	2	6	8	-
	Ch	-	4	4	12F
	K	-	-	-	-
2	ET	3	29	32	6C
	PCo	8	24	32	11A, 23B
	PE	5	4	9	15A
	TCh	1	8	9	12F
	Divers Péni-S	3	3	6	-
	Divers Péni-R	-	-	-	-
Total 1 ou 2 marqueurs de résistance		58	157	215	
3	PET	26	87	113	19F, 15A, 24F, 19A
	PTCo	2	2	4	19A
	TCoCh	2	4	6	12F
	PEK	0	5	5	-
	PECo	1	4	5	-
	Divers Péni-S	2	1	3	-
	Divers Péni-R	-	-	-	-
4	PETK	2	26	28	19A, 15A
	PETCo	9	16	25	19A, 24F, 15A
	PEKCo	-	5	5	-
	PEKCh	-	1	1	-
	Autres	-	1	1	-
5	PETKCo	3	3	6	-
	PETCoCh	-	1	1	-
	Autres	-	-	-	-
6	PETKCoCh	-	1	1	6B
Total ≥ 3 marqueurs de résistance		47	157	204	

°P, pénicilline ; E, érythromycine ; Co, cotrimoxazole ; T, tétracycline ; Ch, chloramphénicol ; K, kanamycine.

*Le sérotype prédominant dans chaque phénotype est indiqué en gras.

Résistance aux fluoroquinolones

La détection des différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones par l'antibiogramme (cf. protocole en Annexe 2) est recommandée en France depuis 2004 (CA-SFM).

Au total, sur les 1169 souches invasives étudiées en 2015 :

- 64 souches (5,5%) présentaient une résistance isolée à la norfloxacine, évocatrice d'un phénotype de résistance de type efflux, touchant la norfloxacine et dans une moindre mesure la ciprofloxacine ; ces souches conservent une sensibilité vis-à-vis des fluoroquinolones anti-pneumococciques indiquées dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) ;
- 17 souches (1,5%) présentaient une résistance à la norfloxacine et à la péfloxacine, évocatrice d'un mécanisme de résistance liée à une ou des mutations dans la gyrase et/ou la topoisomérase IV. Parmi ces souches, deux (0,2%) présentaient un haut niveau de résistance conférant une résistance à l'une au moins des fluoroquinolones anti-pneumococciques (CMI lévofloxacine > 2 mg/L, CMI moxifloxacine > 0,5 mg/L). Ces deux souches ont été isolées chez l'adulte, l'une d'une hémoculture et l'autre d'un LCS.

Résistance aux antibiotiques et sérotypes

En 2015, le sérotype 19A représente encore 20,6% (57/277) des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline dans l'ensemble de la population (3,0% chez l'enfant de moins de 5 ans), alors qu'il ne représente que 6,2% (72/1169) des souches isolées d'infections invasives. Le restant des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est représenté essentiellement par le sérotype vaccinal 19F (12,3%), et les sérotypes 15A (18,4%) et 24F (12,3%), pour lesquels plus de 2/3 des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (Figure 76, Figure 78 et Figure 79).

Les souches de sérotype non vaccinal 11A sont associées dans 36% des cas à une sensibilité diminuée à la pénicilline et aux autres bêta-lactamines, avec parfois des CMI élevées (CMI > 2 mg/L), et la proportion des souches de sensibilité diminuée est en hausse au sein de ce sérotype émergent (Figure 77).

Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines sont retrouvées parmi les sérotypes 14, 19F, 19A, 11A, 15A et 35B (Tableau 15). A l'inverse, cinq des six sérotypes les plus fréquents (>5% des infections invasives), les sérotypes 3, 12F, 8, 22F et 9N, sont sensibles à la pénicilline. 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 76). Par conséquent, ils sont peu exposés à la pression antibiotique.

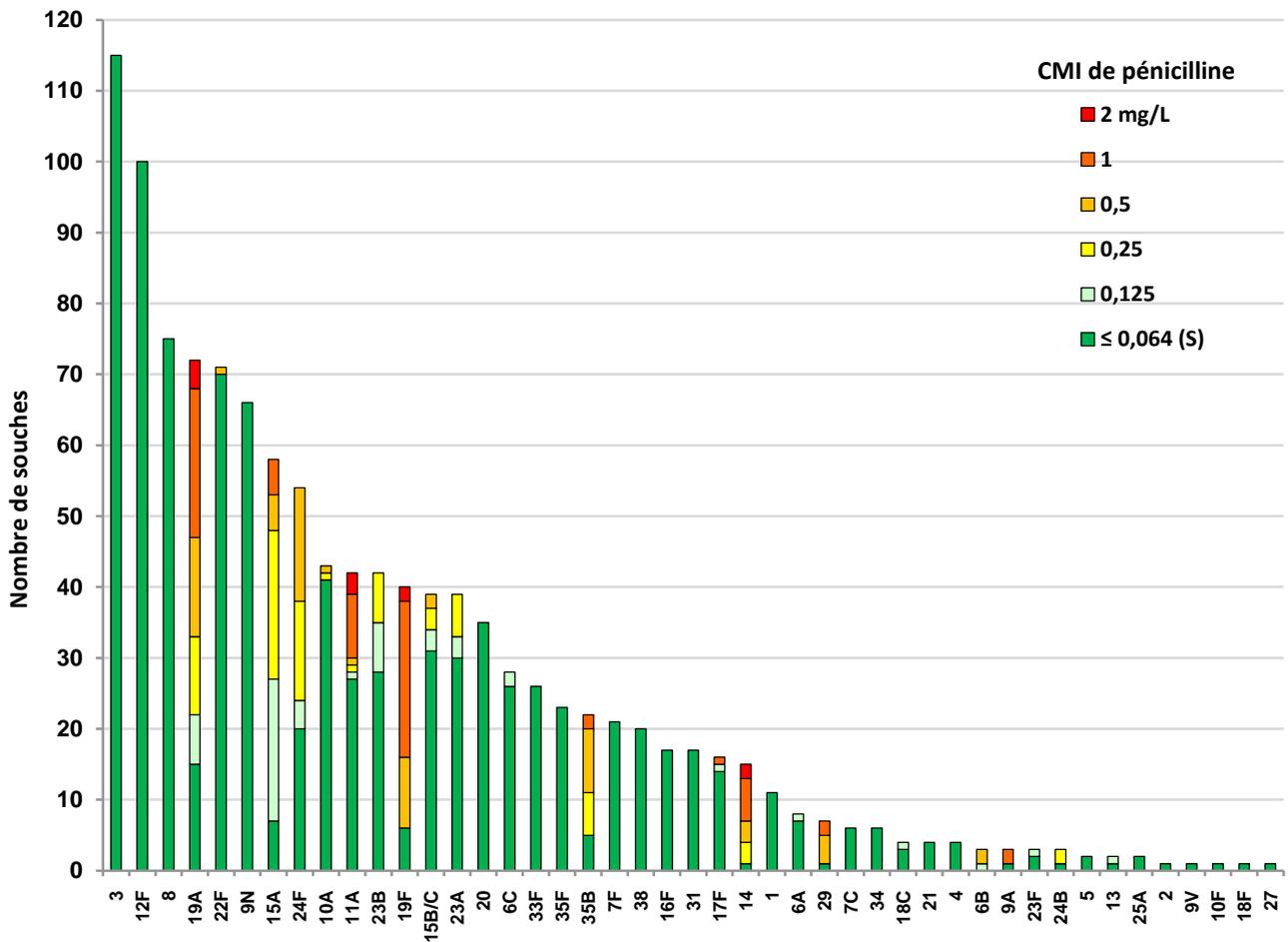


Figure 76 - Sensibilité à la **pénicilline** par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2015 (n=1169).

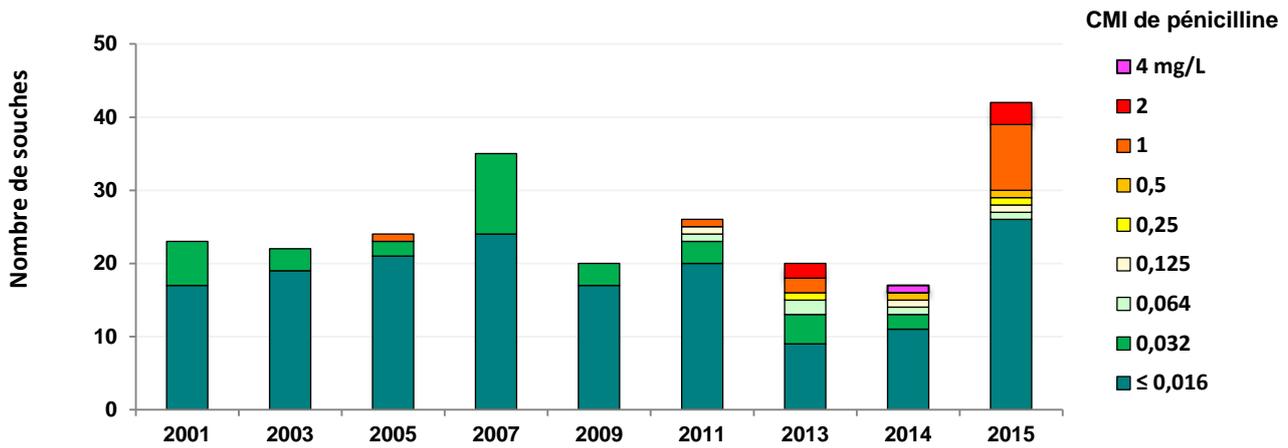


Figure 77 - Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de *S. pneumoniae* de sérotype 11A entre 2001 et 2015.

En 2015, les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline appartiennent essentiellement aux sérotypes vaccinaux 19A, 19F, 14 et 29 pour lesquels plus de 60% des souches ont une CMI de l'amoxicilline supérieure à 0,5 mg/L (Figure 78). Les souches les plus résistantes appartiennent aux sérotypes 19A et 11A.

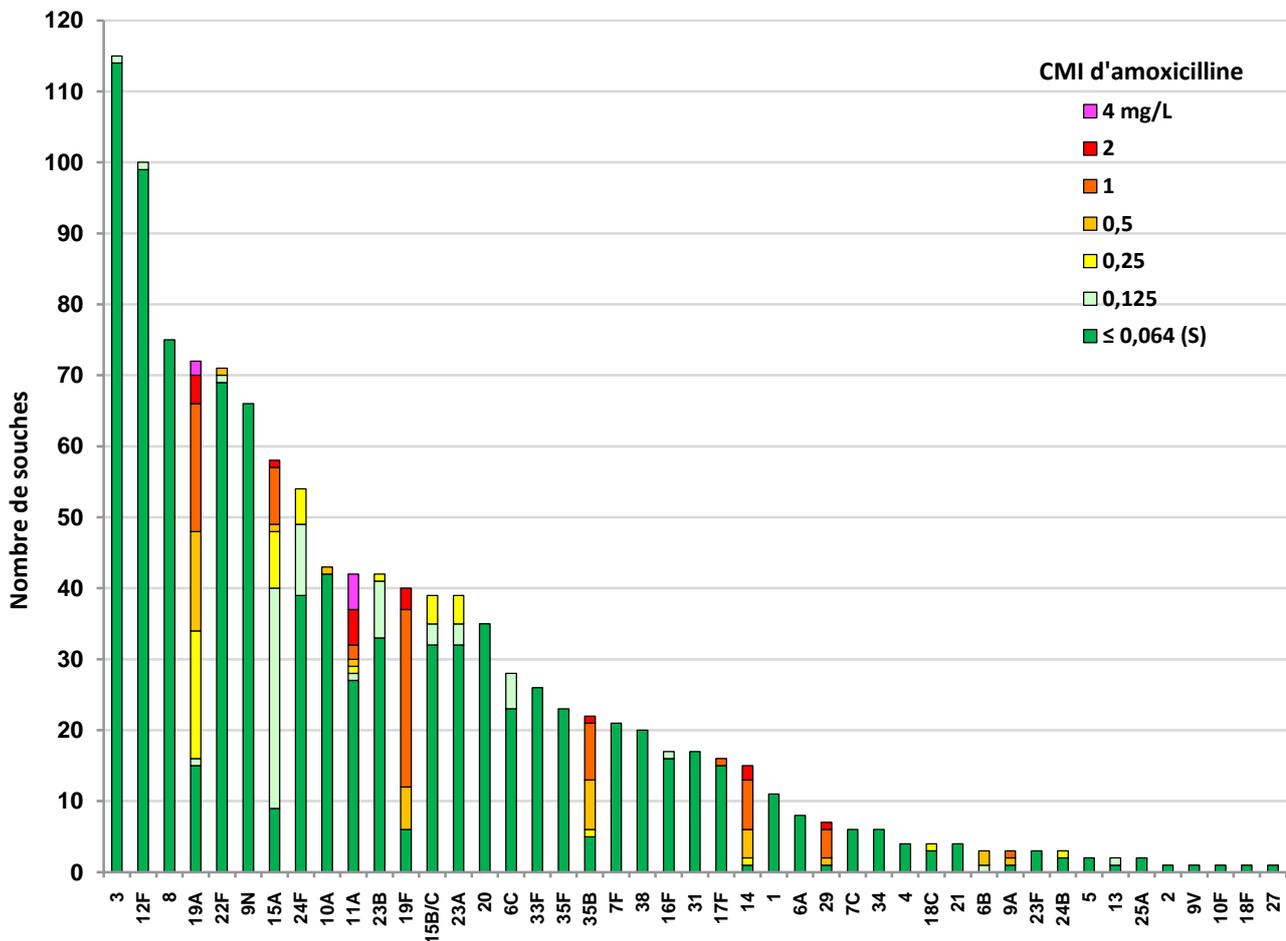


Figure 78 - Sensibilité à l'amoxicilline par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2015 (n=1169).

Globalement, les souches appartenant à ces mêmes sérotypes présentent aussi une sensibilité diminuée au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/L: sérotypes vaccinaux 19A, 19F et 14 ainsi que les sérotypes non vaccinaux 15A et 11A (Figure 79). Aucune souche invasive avec une CMI de céfotaxime > 2 mg/L n'a été isolée en 2015.

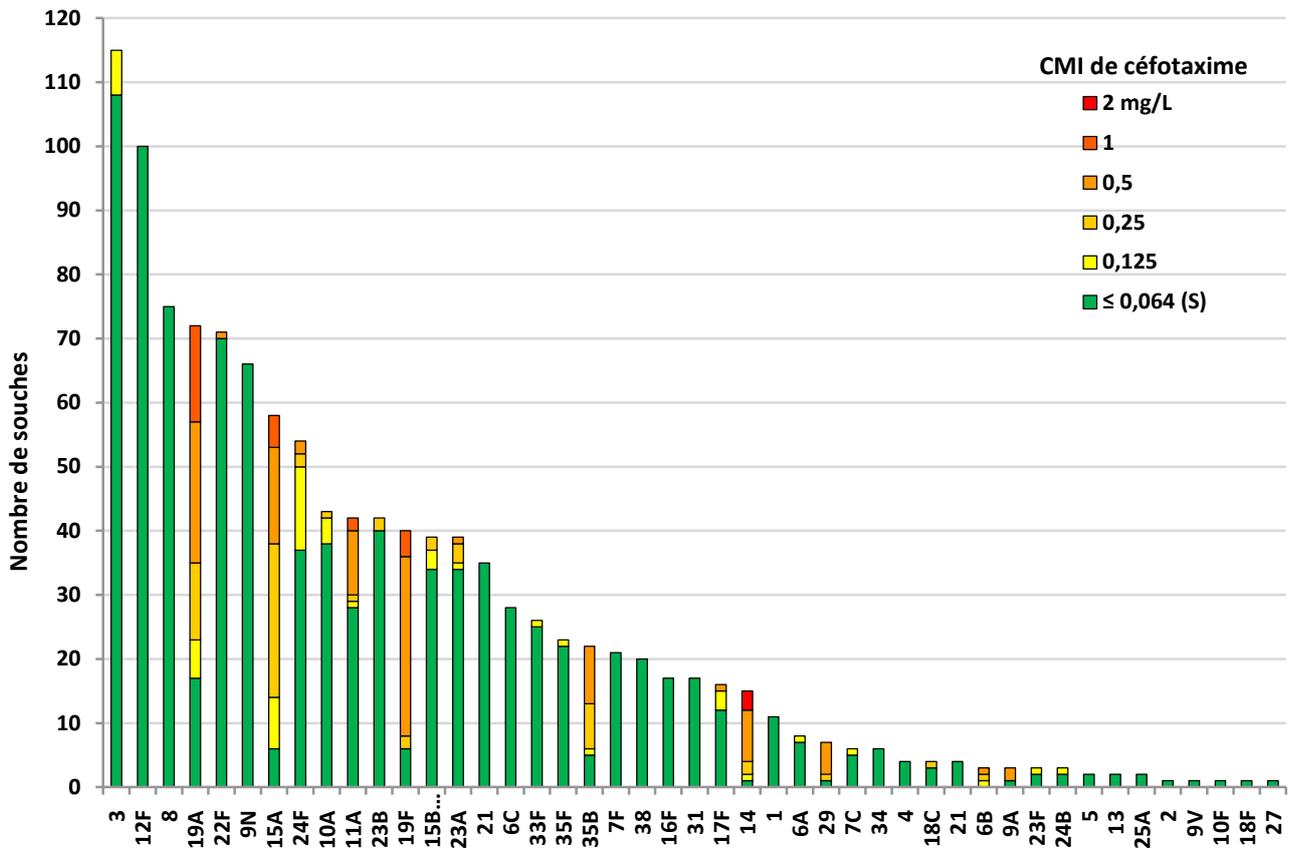


Figure 79 - Sensibilité au **céfotaxime** par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2015 (n=1159).

Par ailleurs, à part les souches de sérotype vaccinal 19A, 19F et 14, il existe une prévalence élevée de la résistance aux macrolides pour certains sérotypes non vaccinaux : 15A (91% des souches), 24F (56%), 6C (61%) et 33F (62%) (Figure 80).

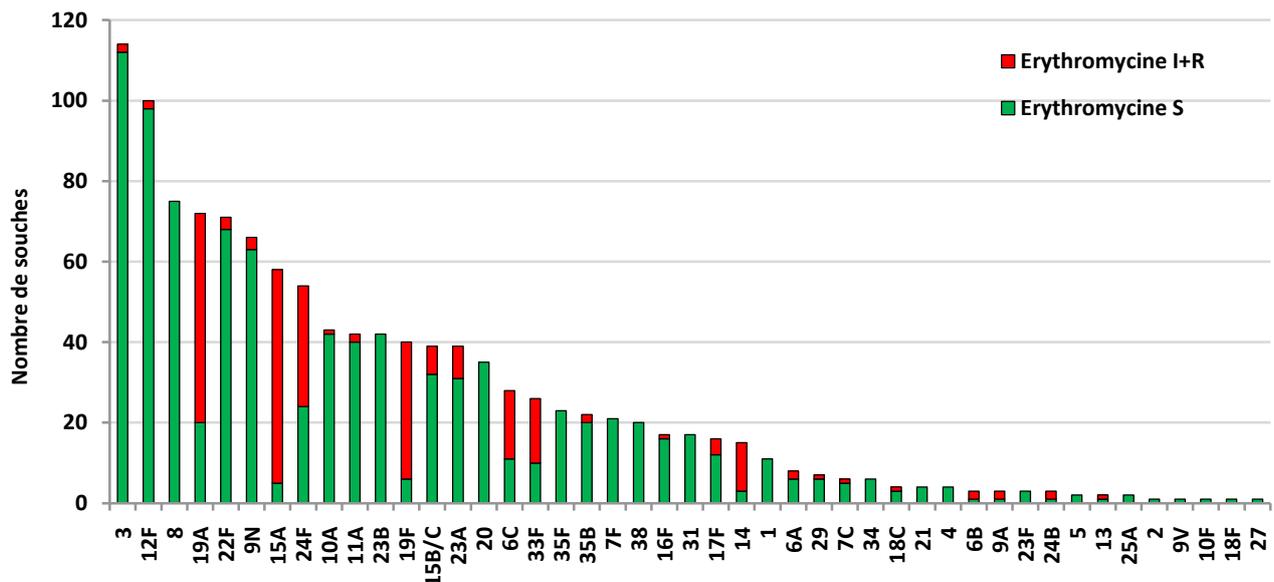


Figure 80 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2015 (n=1169) d'infections invasives.

Participation aux 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 2015 concernant la sensibilité aux antibiotiques (distribution des CMI, % de sensibilité) sera disponible sur le site WEB de l'ONERBA (<http://www.onerba.org>).

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 depuis 2011¹⁰.

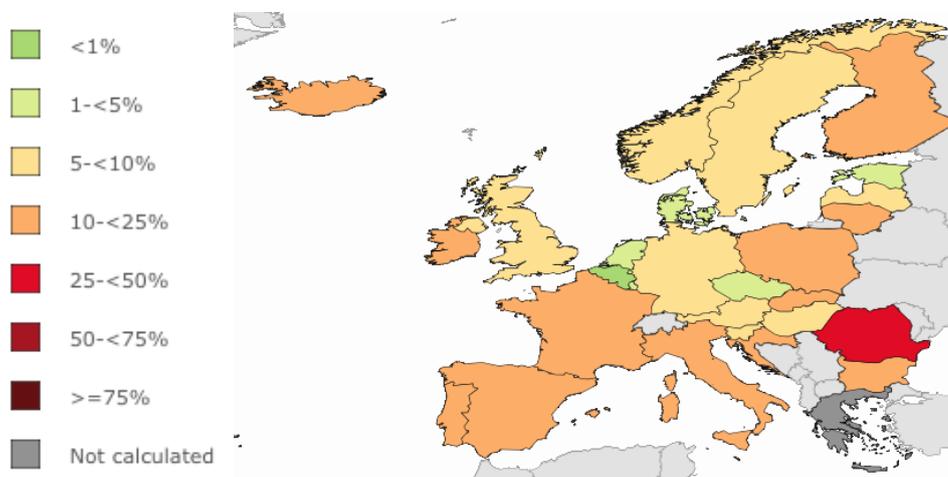


Figure 81 – Proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe 2015. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

Le CNRP participe régulièrement depuis 2000 au contrôle de qualité annuel organisé par Neqas pour Ears-Net. En 2016, 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).

Etudes ancillaires concourant à la surveillance

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
- La cohorte des méningites bactériennes de l'adulte « COMBAT » mis en place en janvier 2013.
- La surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque de l'adulte (SIIP) (Cf. Programme d'activité et de recherche pour les années suivantes).

¹⁰ <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas>

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 Emmanuel Belchior ou Daniel Lévy-Brühl, avec copie du courriel à Bruno Coignard, 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 Multi-Locus Sequence Typing (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 2016, un épisode de cas groupés de pneumonies à pneumocoque a été étudié au CNRP : Nous avons étudié trois souches de *Streptococcus pneumoniae* adressées en février 2016 isolées au cours de bactériémies chez trois personnes vivant en EHPAD (Région Rhône-Alpes). Le typage phénotypique a retrouvé pour les trois souches un sérotype 14 et le même antibiotype. Le génotypage par MLST a permis de rattacher ces trois souches **au même clone** ou sequence-type (ST) : **ST143**. L'analyse de l'ensemble de ces données a démontré un lien de clonalité entre ces trois souches.

Activités d'information, de formation et de conseil

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-SFM¹¹, Guide de l'ONERBA et rapports d'activité annuels de l'ONERBA¹².
- Enseignement :
 - Universitaire (différents DIU, M2 et M2Pro, DESC d'Infectiologie, DESC de Vaccinologie)
 - 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)

¹¹ <http://www.sfm-microbiologie.org>

¹² <http://www.onerba.org>

- 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).

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.
- 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, depuis 2012¹³.
- Conférences de consensus (CC), recommandations de bonnes pratiques (RBP), recommandations de prise en charge (RPC) 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)
 - Actualisation des recommandations pour la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (SPILF, 2016-2017) : en phase de finalisation actuellement
- Haute Autorité de Santé : participation en 2015-2016 à l'élaboration de l'évaluation de la recherche du pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) par amplification génique dans le diagnostic des méningites¹⁴.

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 permet de trouver les principales informations sur le CNRP et permet de télécharger différents documents ou formulaires, ainsi les rapports annuels au format PDF :

Retrouvez-nous :

<http://cnr-pneumo.com>

¹³ <http://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>

¹⁴ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/argu_meningites_bact_vd.pdf.

Publications en lien direct avec l'activité du CNR

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.
17. Lepoutre A, Ploy M, Gaillat J, Forestier E, Sifaoui F, Guinard J, Janssen C, Tellini C, Lévy-Bruhl D, Varon E. Épidémiologie des infections invasives à pneumocoque de l'adulte en France et recommandations vaccinales, résultat de la cohorte Surveillance des infections invasives à pneumocoques (SIIP) de l'adulte. *Med Mal Infect.* 2016 Jun;46(4 Suppl 1):3.

18. Gaillat J, Varon E, Lanotte P, Lepoutre A, Pelloux I, Epaulard O, Bernard L, Chavanet P, Mootien Y. Surveillance épidémiologique clinico-microbiologique des infections invasives à pneumocoque de l'adulte (SIIPA). *Med Mal Infect.* 2016 Jun;46(4 Suppl 1):3.

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, Derkx 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, Carboneille 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, Puhon 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, Zenkhrif 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.
41. Janoir C, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E. Insight Into Resistance Phenotypes of Emergent Non 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Type Pneumococci Isolated From Invasive Disease After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Feb 2;3(1):ofw020.
42. Le Bourgeois M, Ferroni A, Leruez-Ville M, Varon E, Thumerelle C, Brémont F, Fayon MJ, Delacourt C, Ligier C, Watier L, Guillemot D; Children, Antibiotics, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Childhood Empyema (ChANCE) Study Group. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug without Antibiotics for Acute Viral Infection Increases the Empyema Risk in Children: A Matched Case-Control Study. *J Pediatr*. 2016 Aug;175:47-53.e3.
43. Cohen R, Varon E, Béchet S, Bonacorsi S, Levy C. Comparative impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis according to underlying conditions. *Vaccine*. 2016 Aug 29. pii: S0264-410X(16)30765-4.
44. Hénaff F, Levy C, Cohen R, Picard C, Varon E, Le Guen CG, Launay E; French Group of Pediatric Infectious Diseases (GPIP). Risk factors in children older than 5 years with pneumococcal meningitis: data from a national network. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Dec 13. doi: 10.1097/INF.0000000000001470.
45. Hays C, Vermeë Q, Agathine A, Dupuis A, Varon E, Poyart C, Ploy MC, Raymond J; and the ORP Ile de France Ouest. Demonstration of the herd effect in adults after the implementation of pneumococcal vaccination with PCV13 in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Dec 20. doi: 10.1007/s10096-016-2868-5.
46. Alari A, Chaussade H, Domenech De Cellès M, Le Foulher L, Varon E, Opatowski L, Guillemot D, Watier L. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis. *BMC Med*. 2016 Dec 21;14(1):211. doi: 10.1186/s12916-016-0755-7.

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^{èmes} 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 95/25SEP
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, Dalmay 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^{èmes} 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^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, Bordeaux, 2014. Abstract A19.
18. Lepoutre A, Ploy MC, Gaillat J, Forestier E, Sifaoui F, Guinard J, Janssen C, Tellini C, Lévy-Bruhl D, Varon E. Epidémiologie des infections invasives à pneumocoque de l'adulte en France et recommandations vaccinales. Résultat de la cohorte Surveillance des infections invasives à pneumocoques (SIIP) de l'adulte. 17^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie, Lille, 2016.
19. Gaillat J, Lepoutre A, Lanotte P, Pelloux I, Epaulard O, Bernard L, Mootien J, Chavanet P, Varon E. Surveillance épidémiologique clinico-microbiologique des infections invasives à pneumocoque de l'adulte (SIIPA). 17^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie, Lille, 2016.
20. Compain F, Fernandez-Gerlinger MP, Gominet M, El-Mniai A, Culeux C, Varon E. Evaluation du test SOFIA *Streptococcus pneumoniae* pour la recherche d'antigènes urinaires. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2016. P243.
21. Cremlinger J, Kempf M, Varon E, Grelaud C, Luce S, Labrunie A, Lepoutre A, Ploy MC, Raymond J. Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) : données 2003-2015. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2016. P360.

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 β -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. 28th 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. 28th 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. 28th 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. 50th 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. 50th 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. 50th 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. 50th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract K-940.
10. Janoir C, Lepoutre L, Grondin S, Simon S, Gutmann L, Varon E and The French Regional Observatories of Pneumococcus (ORP) network. 21st 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. 51th 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. 51th 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. 51th 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. 52nd 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. 52nd 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^{ème} 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^{ème} 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^{ème} 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. 31st 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.
24. Chapoutot AG, Dessein R, Guilluy O, Lagree M, Wallet F, Varon E, Martinot A, Dubos F. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of pneumococcal meningitis in children. 34th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brighton, 2016. Abstract ePV14.

25. Levy C, Hau I, Biscardi S, Craiu I, Dommergues MA, Dubos F, Gillet Y, Gras-le guen C, Grimprel E, Hess L, Launay E, Levieux K, Lorrot M, Martinot A, Minodier P, Zenkhri F, Varon E, Bechet S, Angoulvant F, Cohen R. Impact of PCV13 on community-acquired pneumonia according to the C-reactive protein and procalcitonin thresholds in children. 34th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Brighton, 2016. Abstract OPS07.
26. Lepoutre A, Varon E, Ploy MC, Gaillat J, Personne V, Partouche H, Lévy-Bruhl D. Vaccine-preventable burden due to severe pneumococcal diseases in adults in France. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Glasgow, Abstract 655.
27. Cremniter J, Kempf M, Varon E, Grelaud C, Luce S, Labrunie A, Lepoutre A, Ploy MC, Raymond J. Evolution from 2003 to 2015 of antibiotics resistance and serotype distribution of *Pneumococcus* isolated in invasive pneumococcal disease (IPD) in France. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Glasgow, Abstract 380.
28. Gaillat J, Varon E, Lepoutre A, Gravet A, Strady C, Levast M, Pelloux I, Lanotte P, Bernard L, Pechinot A, Chavanet P, Maulin L, Brieu N, Vernet-Garnier V, Banisadr F, Labrunie A, Luce S, Prouhet-Poux M, Lévy-Bruhl D, Ploy MC. Invasive pneumococcal disease (IPD) in adults: a French cohort survey. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Glasgow, Abstract 020.
29. Duval X, Tubiana S, Varon E, Revest M, Gorenne I, Biron C, Ploy MC, Martin-Blondel G, Hoen B, Mourvillier B. *Streptococcus pneumoniae* meningitis morbidity and mortality: results from the French national meningitis cohort (COMBAT). 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Glasgow, Abstract 245.
30. Alari A, Chaussade H, Domenech de Cellès M, Le Fouler L, Opatowski L, Varon E, Watier L, Guillemot D. Pneumococcal meningitis dynamics in France: fluctuations hidden behind a first significant decrease 11 years post-vaccination. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Glasgow, Abstract 001.
31. Savulescu C, Pastore Celentano L, Hanquet G, and SpIDnet2 group. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: results of SpIDnet2 - a european multicentre study (2012-2014). 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Glasgow, Abstract 051.
32. Savulescu C, Pastore Celentano L, Hanquet G, and SpIDnet2 group. Impact of higher-valency pneumococcal conjugate vaccination programmes on invasive pneumococcal disease incidence (2010-2014): results of a european multicentre study. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Glasgow, Abstract 052.
33. Levy C, Aurel M, Biscardi S, Crau I, Dommergues MA, Dubos F, Gillet Y, Gras Le Guen C, Hau I, Hees L, Launay E, Levieux K, Lorrot M, Morin L, Martinot A, Minodier P, Zenkhri F, Varon E, Angoulvant F, Cohen R. Dynamic of community-acquired pneumonia in children following 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Glasgow, Abstract 182.
34. Levy C, Varon E, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R. Long-term impact of PCV7 and PCV13 on pneumococcal meningitis in children. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Glasgow, Abstract 183.

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. 11èmes 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^{ème} 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^{ème} 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^{ème} 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^{ème} 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^{ème} Congrès national de la Société Française de Microbiologie Lille, 2013.
11. Varon E. Les nouveaux outils de diagnostic en bactériologie. 8^{ème} Journée des Référents en Antibiothérapie, Clermont-Ferrand, 2013.
12. Varon E. Impact des vaccins sur l'épidémiologie des infections à pneumocoques : Prévenar[®]7, Synflorix[®]10, Prevenar[®]13, et après ? Journée des CNR, Paris, 2013.
13. Varon E. « Lecture interprétative de l'antibiogramme. » 9^{ème} Journée des Référents en Antibiothérapie, Bordeaux, 2014.
14. Varon E. 33. « Actualités du Centre National de Référence des pneumocoques. » 34^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2014.
15. Varon E. « Epidémiologie des résistances aux antibiotiques : relation sérotype/résistance. » 34^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2014.
16. Varon E. « (R)évolution des pneumocoques à l'ère vaccinale ». 11^{ème} Congrès national de la Société Française de Microbiologie, Paris, 2015.
17. Varon E. « Epidémiologie des infections à pneumocoque ». 35^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2015.
18. Varon E. « Antibiogramme restreint des infections urinaires ». 35^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2015.
19. Varon E. « Non-antibiotic promising alternatives: Vaccines ». Advanced Course on Antibiotics, Veyrier-du-Lac, 2016.
20. Varon E. « Pneumocoque à Sensibilité Diminuée aux Pénicillines : mythe ou réalité ? ». Journée du GREPI (Groupe pour la Recherche et l'Enseignement en Pneumo-Infectiologie, Société de Pneumologie de Langue Française), Chantilly, 2016.

Programme d'activité et de recherche pour les années suivantes

Pour les cinq années à venir, l'ensemble des activités réalisées au CNRP pour répondre à ses missions sera poursuivi dans le cadre du partenariat ORP-CNRP-Santé Publique France.

Renforcer la surveillance épidémiologique

Réseaux partenaires

- À travers le réseau des **Observatoires Régionaux du Pneumocoque** qui couvre près de 70% des admissions en médecine, nous poursuivons la surveillance épidémiologique des pneumocoques isolés d'infections sévères : méningites, pleuro-pneumopathies, pneumonies bactériémiques de l'adulte hospitalisé, bactériémies et OMA de l'enfant. Cette surveillance a pour objectif de suivre l'émergence, tant en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques que l'évolution des sérotypes, des souches de remplacement sous la double pression du vaccin conjugué 13-valent et des antibiotiques.
 - Le CNRP poursuit l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques par des méthodes standardisées et travaille au sein du CA-SFM à l'harmonisation des méthodes et des règles d'interprétation de l'antibiogramme avec le comité européen de l'antibiogramme EUCAST.
 - Une surveillance des **infections invasives (hors méningites) à pneumocoque de l'adulte (SIIPA)** : cette surveillance active exhaustive s'intègre dans le projet européen de mesure d'impact du vaccin 13-valent SpIDnet2 (ECDC/Epiconcept), la France étant l'un des 13 pays d'Europe invités à y participer.
- À travers le réseau Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique – ACTIV
 - Le CNRP continue de participer à l'étude prospective des méningites pédiatriques (**Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant**). Ces travaux, qui ont fait l'objet de publications (Cohen *et al.* Vaccine. 2016 ; Hénaff *et al.* *Pediatr Infect Dis J.* 2016), permettent d'estimer les facteurs de risque, la mortalité et les séquelles attribuables à cette pathologie et contribuent à l'évaluation de l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué.
 - **L'observatoire des infections invasives à pneumocoque de l'enfant** a été mis en place en janvier 2011 à l'initiative du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique – ACTIV, en étroite collaboration avec le CNRP et les ORP. Les résultats de la 1^{ère} phase de cette surveillance concernant l'impact du PCV13 sur les pneumonies communautaires de l'enfant ont été publiés (Angoulvant *et al.* *Clin Infect Dis.* 2014)
 - Le CNRP en collaboration avec ACTIV poursuit l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué sur le **portage rhino-pharyngé** chez des enfants de 6 à 59 mois, soit porteurs sains, soit présentant une OMA, et qui reflète le réservoir naturel de pneumocoques en circulation dans la population. Il s'agit d'une étude phénotypique de l'ensemble des souches (sensibilité aux antibiotiques et sérotype) et génotypique (MLST) pour les souches non vaccinales émergentes.
- Le CNRP et les Observatoires Régionaux du Pneumocoque participent à l'**Observatoire national des méningites bactériennes de l'adulte**. Il s'agit de « **COMBAT** », étude de cohorte nationale observationnelle prospective et exhaustive dans les centres participants. Ce projet est piloté par Xavier Duval (Investigateur coordonnateur), Bruno Hoehn, Bruno Mourvillier, Marie-Cécile Ploy et Emmanuelle Varon. Entre février 2013 et juillet 2015, sur 521 malades inclus, 247 (47%) ont présenté une méningite à pneumocoque.
- Le dosage global par ELISA des IgG dirigées contre les 23 antigènes capsulaires contenus dans le vaccin polyosidique (VaccZyme™ PCP IgG, Binding Site, France), s'il reflète mal l'immunogénicité du vaccin en raison d'une faible corrélation entre concentration et fonctionnalité des anticorps, et de l'absence de seuil protecteur connu, fait partie de l'exploration de certains déficits immunitaires. Il est effectué dans le laboratoire de Microbiologie de l'HEGP.
- Depuis la fin de l'année 2012, le dosage des anticorps spécifiques de chacun des types capsulaires contenus dans les vaccins pneumococciques est opérationnel dans le service d'Immunologie de l'hôpital Cochin (Pr Frédéric Batteux, Mathilde Bahuaud). Jusque là, aucun laboratoire en France n'effectuait ce dosage ni *a fortiori*,

n'évaluait l'activité fonctionnelle de ces anticorps. En collaboration avec le CIC de Cochin (Pr Odile Launay), dans le but **d'évaluer l'immunogénicité des vaccins anti-pneumococciques**, le CNRP a participé à la **mise en place de cette plateforme de sérologie pneumococcique** afin de pouvoir mesurer :

- Les **IgG spécifiques** de chacun des 13 polysaccharides capsulaires du vaccin conjugué par **ELISA**
- La **fonctionnalité** de ces IgG spécifiques en raison de la faible corrélation entre concentration et fonctionnalité dans certains cas, grâce à la **mise au point de tests d'opsonisation, selon les standards de l'OMS** (en collaboration avec Pr Moon Nahm, Department of pathology, WHO reference laboratory for pneumococcal serology, University of Alabama à Birmingham, USA).
- Dans le cadre du **PHRC national**, le CNRP est partenaire des **projets de recherche clinique** suivants :
 - « **STREPTOGENE** » : Pronostic des pneumonies à pneumocoque en réanimation : importance de la variabilité de la relation hôte-pathogène, étude observationnelle génétique prospective multicentrique (investigateur-coordonnateur Dr JP Bédos CH Versailles, responsable Scientifique Pr JP Mira, AP-HP Cochin, INSERM U567, PHRC national 2008). Résultats en cours de publication.
 - « **HYPOPNEUMO** » : Open Randomized trial comparing the immunogenicity of four Pneumococcal vaccination in adults » Hélène Bodilis, Investigateur principal - CIC Vaccinologie Cochin-Pasteur (Pr Odile Launay) (PHRC national 2013). Il s'agit d'une étude de phase 2, ayant pour objectif de comprendre le mécanisme de l'hyporéponse après vaccinations répétées par PPV23. Elle compare l'efficacité de la réponse immunitaire de 4 stratégies vaccinales anti-pneumococciques associant les vaccins PCV13 et PPV23. Elles comprennent 1 ou 2 injections de PCV13 et des injections à doses normales ou faibles de PPV23. L'inclusion de 60 participants (15x4) est prévue sur 6 mois **avec un suivi à 3 ans**. L'étude a démarré depuis novembre 2014.

Réseaux de surveillance internationaux

- L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) a intégré la surveillance des infections invasives à pneumocoque à celle des infections invasives à méningocoque et à *Haemophilus influenzae* (IBD-labnet, coordinateur Matthias Frosch). Les objectifs de cette surveillance sont dans un 1^{er} temps, de comparer dans les différents pays l'évolution de la résistance aux antibiotiques et la distribution des sérotypes. Le CNRP participe avec Santé Publique France à ce réseau de surveillance depuis 2011.
- En juillet 2012, l'ECDC a mis en place dans 9 pays européens une surveillance active des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant (Epiconcept, coordination internationale), incluant un recueil de données cliniques et microbiologiques. La France y participe grâce au réseau coordonné par ACTIV/GPIP pour le volet clinique, les ORP et le CNRP/ORP pour le volet microbiologique, et par Santé Publique France pour la coordination générale. Il s'agit d'une surveillance exhaustive des cas survenant dans les régions Nord-Pas de Calais, Picardie et Haute Normandie. Les autres régions ou pays participant sont l'Irlande, l'Ecosse, la Norvège, la Suède, les régions de Navarre, Madrid et Catalogne en Espagne, la République Tchèque et la Roumanie.
 - Le second volet de cette étude SpIDnet2 à laquelle 13 pays participent dont la France, comprend outre la surveillance active des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant, la surveillance exhaustive des cas d'infections invasives de l'adulte (hors méningites) exercée dans le cadre de l'étude SIIPA.

Optimiser l'expertise microbiologique

Le CNRP souhaite continuer d'améliorer le typage phénotypique et génotypique.

- En 2016, le sérotypage par séquençage du gène *wzh* du locus capsulaire (Capsular Sequence Typing) a été mis en place. Cette méthode de typage repose sur l'amplification par PCR multiplexe puis le séquençage d'une portion du gène capsulaire *wzh*. La séquence obtenue est comparée à une collection de séquences¹⁵. Cette méthode a l'avantage de permettre la détermination de tous les sérotypes connus, contrairement à la méthode par PCR multiplexes, et surtout de pouvoir détecter de nouveaux sérotypes et de pouvoir mieux caractériser les souches non typables.
- Développer le typage génotypique des souches invasives par MLST. En effet, l'analyse des profils génétiques obtenus par MLST pour des souches de sérotypes émergents rares et/ou de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines permet de détecter les « switches » capsulaires et d'identifier les clones circulants dans notre pays.

¹⁵ <http://www.rivm.nl/mpf/spn/cst/>

Génomique - NGS

Le CNRP a acquis en 2014 un séquenceur haut-débit Miseq (Illumina), à disposition sur la plateforme de génétique de l'HEGP afin de développer :

- Le **typage moléculaire haut-débit MLST-like** : cet outil devrait nous permettre d'évaluer en routine la circulation des clones de pneumocoques dans la population, d'investiguer les cas groupés d'infections ou les épidémies de façon plus précise que le MLST, de détecter de nouveaux sérotypes.
- Le **séquençage de génomes entiers de pneumocoque** : pour la recherche de facteurs de pathogénicité, de gènes de résistance, en particulier chez les patients dont le génotype sera connu (Streptogène, ...)

Les runs de séquençage whole-genome des premières souches de pneumocoque ont montré une très bonne qualité des données.

A ce jour, un des points critiques est le manque de bio-informaticien spécialisé dans l'analyse des données de séquençage. En effet, l'exploitation des données secondaires nécessite le développement ou l'utilisation de méthodes bioinformatiques non standardisées à ce stade (scripts nécessaires à l'extraction des données utiles pour typage, profil de résistance, virulence).

De plus, l'analyse des données primaires requiert une grande puissance de calcul et un réseau informatique à très haut débit. La problématique de la gestion et du stockage des données, inhérente à ces activités de séquençage haut-débit en général, nécessite par conséquent des investissements informatiques importants qui doivent être arbitrés non seulement au niveau de l'HEGP, mais également au niveau de la direction de l'AP-HP.

Accréditation

Depuis l'ouverture de l'HEGP (juillet 2000), l'ensemble des disciplines biologiques a mis en place un système qualité selon les procédures GBEA avec une mise à jour périodique. Le Laboratoire de Biologie Médicale (LBM) s'est ensuite engagé en décembre 2010 dans la démarche d'accréditation selon le référentiel NF EN ISO 15189.

Le CNRP accompagne la démarche d'accréditation du laboratoire de Biologie de l'HEGP (2013-2016) qui, à la suite du 1^{er} audit en avril 2013, a été **accrédité par le COFRAC** pour une durée de quatre ans (15/12/2013 au 30/11/2017). Le LBM a été accrédité pour environ 80% de l'ensemble des analyses (rapport COFRAC et attestation d'accréditation¹⁶). Concernant la bactériologie, les analyses accréditées sont : les hémocultures, les ECBU, les prélèvements respiratoires, ORL, oculaires, les liquides de ponctions, les dispositifs médicaux et la recherche d'antigènes de légionelles et de pneumocoques dans les urines.

Cette démarche exige l'investissement de toutes les catégories de personnel du CNRP (responsables scientifiques, techniciennes-ingénieures et attachée de recherche clinique). La prochaine visite du COFRAC est prévue à l'été 2017.

Conseil, formation et information

Le CNRP continuera d'assurer un conseil technique d'expert, en particulier auprès de la Direction Générale de la Santé, et de l'HAS.

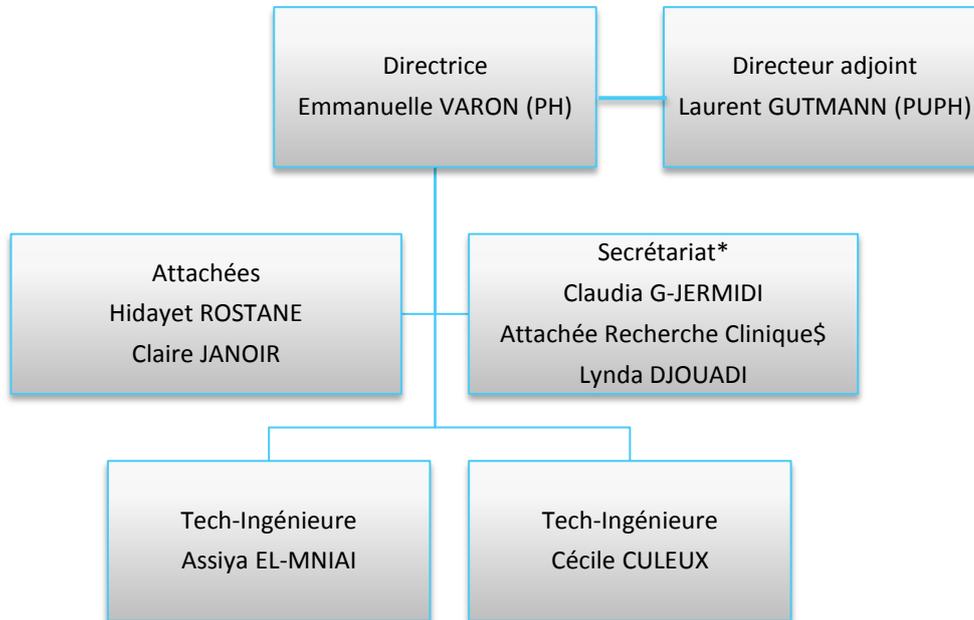
Le CNRP assurera aussi un conseil technique d'expert en continuant de participer :

- Au conseil scientifique de l'ONERBA
- Au comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie
- Au groupe de travail « Recommandations » de la SPILF
- Le CNRP continuera d'assurer un conseil sur des questions techniques ou scientifiques auprès des professionnels de santé (cliniciens et biologistes) à la demande, par téléphone et par courriel.
- Le CNRP est organisé afin de pouvoir continuer d'accueillir stagiaires, techniciens ou biologistes en formation.
- Le site web du CNRP <http://cnr-pneumo.com> qui permet de trouver les principales informations sur le CNRP et de télécharger différents documents ou formulaires, ainsi les rapports annuels au format PDF sera amélioré, grâce aux compétences de Stéphane Béchet, bio-statisticien d'ACTIV, pour permettre la saisie en ligne du formulaire bactério-clinique qui doit accompagner toute souche/échantillon adressé au CNRP.

¹⁶ https://www.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82047698

Annexe 1

Missions et organisation du CNRP en 2016



Le CNRP a fonctionné **en 2016** avec le personnel suivant :

- Titulaire : 0,66 ETP PH temps plein, et 0,1 ETP PU-PH
- Temporaire (dont le salaire a été payé grâce à la subvention de Santé Publique France) : 2 ETP techniciennes ingénieures, 1 ETP secrétaire (6 mois) remplacé par un ARC (6 mois) et deux biologistes vacataires (assurant au total 5 vacations hebdomadaires pendant 7 mois), puis 1 biologiste vacataire (2 vacations hebdomadaires).
- Un troisième poste de technicien est financé par l'association ACTIV.

Locaux, équipements et logistique

- Laboratoire de Microbiologie de l'HEGP
 - 800 m² (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 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 m², 27 rue Inkermann à Saint Maur (94)
 - Equipement : secrétariat, bureautique, informatique

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 2

Capacités techniques du laboratoire

- Diagnostic et identification :
 - Techniques conventionnelles de bactériologie (colorations, cultures, enceinte thermostatée à CO₂)
 - MALDI-ToF à disposition
- 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 / microdilution Lecteur de plaques 96 puits (Vizion)
 - E-tests
- Sérotypage

Par gonflement capsulaire ou « Quellung » et par agglutination de particules de latex sensibilisés avec le panel complet d'antisérums spécifiques de groupe et de type (Statens Serum Institut, Copenhague, Danemark)

- Biologie moléculaire
 - PCR conventionnelle (Thermocycleur 96 puits, matériel de migration, caméra)
 - Séquençage (séquenceur 96 capillaires à disposition sur la plateforme de génétique)
 - NGS : Séquençage Whole Genome (Miseq, Illumina - sur la plateforme de génétique)

Protocoles d'étude du CNRP

Sérotypage

Méthodes conventionnelles

Agglutination sur lame, à l'aide de latex sensibilisés (en routine)

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 ".

Gonflement capsulaire ou « Quellung »

Méthode utilisée en cas d'agglutinations douteuses, ou de discordances.

Méthodes moléculaires

PCR multiplexes

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 sérogroupe(s) ou sérotype(s) 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 déterminer le sérotype de pneumocoques responsables de pleurésies purulentes.

Capsular sequence typing (CST)

Cette méthode de typage repose sur l'amplification par PCR multiplexe puis le séquençage d'une portion du gène capsulaire *wzh*. La séquence obtenue est comparée à une collection de séquences¹⁷ obtenues à partir de souches de sérotype connu (plusieurs souches par sérotype). A chaque séquence correspond un type capsulaire, qui indique l'allèle séquencé ainsi que le(s) sérotype(s) à partir du(des)quel(s) il a été obtenu. Cette méthode a l'avantage de permettre la détermination de tous les sérotypes, contrairement à la méthode par PCR multiplexes, et surtout de pouvoir détecter de nouveaux variants du gène *wzh*.

Étude de la sensibilité aux antibiotiques

- Antibiogramme : optochine (identification), oxacilline (dépistage), chloramphénicol, tétracycline, érythromycine, lincomycine/clindamycine, pristinamycine, télichromycine, cotrimoxazole, vancomycine, rifampicine, kanamycine, gentamicine, norfloxacine (dépistage), péfloxacin (dépistage), lévofloxacine, moxifloxacine.
- Détermination des concentrations moyennes inhibitrices (CMI) par la méthode de dilution en gélose ou en microdilution, selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie - Eucast : Pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone ; péfloxacin, norfloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine (souches pour lesquelles la zone d'inhibition autour du disque de norfloxacine 10 µg est inférieure à 12 mm).
- 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.

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 MHF à l'écouvillon. 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 CO₂

¹⁷ <http://www.rivm.nl/mpf/spn/cst/>

Antibiotiques à tester

- Norfloxacine (NOR) : détection des mutants de ParC ou ParE ou des mutants d'efflux
- Péfloxacin (PEF) : détection des mutants de ParC ou ParE
- Ciprofloxacine (CIP) et sparfloxacin (SPX 5µg) : détection des mutants de GyrA
- Lévofloxacine (LVX) : 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 R6¹)

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

¹ Varon *et al.* Antimicrob. Agents Chemother, 1999;43;302-306.

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

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

^c Diamètres observés pour un disque de norfloxacine chargé à 5µg.

*Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II).*Tableau II - Phénotypes de résistance aux fluoroquinolones (FQ) chez *S. pneumoniae*.

Mécanisme de résistance	Valeurs interprétatives ^{1,2,*}				
	NOR 5µg	NOR 10µg ²	LVX 5µg	PEF 5µg	SPX 5µg / CIP 5µg [°]
	R <7 mm	R <12 mm	R* <17 mm	R <8 mm	-°
ParC (ou ParE)	R	R	S	R	SPX>CIP
Efflux	R	R	S	S	SPX>CIP
GyrA	S	S	S	S	SPX<CIP
ParC (ou ParE) + GyrA	R	R	I or R	R	-°°

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

²CASFM 2015

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

° La comparaison des diamètres permet d'orienter vers le phénotype GyrA lorsque le diamètre de la sparfloxacin est inférieur à celui de la ciprofloxacine

°° Sans intérêt pour ce phénotype.

Typage moléculaire par 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.
- Extrapoler 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.

- Et surtout, 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.

Identification des souches atypiques par méthodes moléculaires

La méthode utilisée en première intention consiste à mettre en évidence par PCR (simplexes ou multiplexe) 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), ou par séquençage du gène capsulaire *wzh*.

En seconde intention, le typage par séquençage du locus capsulaire (Capsular Sequence Typing ou CST) peut être réalisé, permettant d'identifier l'allèle du gène *wzh* et de déterminer le sérotype - cf. § Capsular sequence typing (CST).

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, Oceasoftware) 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.

Fiche de recueil 2016 du CNRP



CNRP

Fiche clinique et bactériologique 2016

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir) Date de réception : ___/___/2016 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
- Observatoires Infections Invasives à Pneumocoque (SIIP)
- 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, ensemencer une gélose Columbia au sang, sans l'incuber. Expédier sous emballage conforme avec la législation.

OBJET DE LA DEMANDE

Sérotypage Vérification de la sensibilité aux antibiotiques : (précisez)

Vérification de l'identification Autre (précisez) :

LABORATOIRE EXPÉDITEUR (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

- Drépanocytose
- Brèche ostéo-méningée
- Splénectomie
- Myélome

VACCINATION : oui non ?

Conjugué 7-valent (PCV7) ou 13-valent (PCV13)

Date et vaccin utilisé :

- 1^{ère} dose : ___/___/___ PCV7 PCV13

- 2^{ème} dose : ___/___/___ PCV7 PCV13

- 3^{ème} dose : ___/___/___ PCV7 PCV13

- Rappel : ___/___/___ PCV7 PCV13

Polysaccharidique 23 valences

CAS GROUPÉS

PRELEVEMENT

VOTRE RÉFÉRENCE (indispensable) :

SITE(S) DU PRELEVEMENT

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

DATE DU PRÉLÈVEMENT : ___/___/2016

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 - 75908 Paris Cedex 15
 Tél : 01 56 09 39 67 Fax : 01 56 09 24 46



Données transmises par les microbiologistes des Observatoires Régionaux du Pneumocoque pour les souches en 2015

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

- LCS
- 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. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2015 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann).....	8
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 2015.	9
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 2015.	9
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.	10
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 2015.	11
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 2015.	11
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 2015.	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 2015.	12
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 2015.	13
Figure 10 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).	20
Figure 11 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine. ...	21
Figure 12 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) 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 2015 (n=1169).	25
Figure 13 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de <i>S. pneumoniae</i> de l'enfant (≤ 15 ans) en 2001-2002 (n=715), 2008-2009 (n=983), 2011 (n=438), 2013 (n=229) et en 2015 (n=250).	26
Figure 14 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de <i>S. pneumoniae</i> de l'adulte en 2001-2002 (n=1916), 2008-2009 (n=1848), 2011 (n=1035), 2013 (n=692) et en 2015 (n=919).....	26
Figure 15- Distribution des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémoculture ou de LCS en 2015, quel que soit l'âge.....	27
Figure 16 – Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2015 chez l'enfant (≤ 15 ans). ...	27
Figure 17 - Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2015 chez l'adulte (> 15 ans).	27
Figure 18 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2015 en fonction du groupe d'âges.	28

Figure 19 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2015 en fonction du groupe d'âges.	28
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).	29
Figure 21 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2015.	30
Figure 22 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2015.	31
Figure 23 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2015.	31
Figure 24 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2015 (n=312) en fonction de l'âge.	32
Figure 25 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2015 (n=55).	32
Figure 26 – 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), 2008-2009 (n=178), en 2011 (n=72), en 2013 (n=53) et en 2015 (n=55).	33
Figure 27 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2015.	33
Figure 28 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2015.	33
Figure 29 – 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), 2008-2009 (n=365), en 2011 (n=221), en 2013 (n=174) et en 2015 (n=145).	34
Figure 30 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=151), 2008- 2009 (n=211), en 2011 (n=93), en 2013 (n=97) et en 2015 (n=78).	34
Figure 31 – Distribution des souches isolées de méningites (n=312) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	35
Figure 32 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=89).	35
Figure 33 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=89).	36
Figure 34 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=223).	36
Figure 35 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=223).	37
Figure 36 – Evolution de l'incidence des méningites par groupe de sérotypes selon l'âge, France, 2001-2015 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	38
Figure 37 - Incidence des méningites, enfants de 0 à 23 mois, 2001-2015 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	38
Figure 38 - Incidence des méningites, adultes > 64 ans, 2001-2015. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	39
Figure 39 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines isolés de méningites, 2001-2015. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	39
Figure 40 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge.	40
Figure 41 – 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), 2008-2009 (n=303), 2011 (n=104), 2013 (n=57) et 2015 (n=81).	41

Figure 42- Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2015.....	41
Figure 43 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2015.....	41
Figure 44 - 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), 2008-2009 (n=604), 2011 (n=324), 2013 (n=167) et 2015 (n=267).	42
Figure 45 - 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), 2008-2009 (n=668), 2011 (n=397), 2013 (n=254) et 2015 (n=429).....	42
Figure 46 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2015 (n=857) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	43
Figure 47 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=161).	43
Figure 48 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=161).	44
Figure 49 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=696).....	44
Figure 50 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=696).....	45
Figure 51 - Incidence des bactériémies, enfants de 0 à 23 mois, 2001-2015 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).....	45
Figure 52 - Incidence des bactériémies, adultes > 64 ans, 2001-2015. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	46
Figure 53 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines isolés de bactériémies, 2001-2015. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).....	46
Figure 54 - Incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée à l' amoxicilline (CMI $> 0,5$ mg/L) isolés de bactériémies, selon le groupe d'âge, 2001-2015 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	47
Figure 55- Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge (n=191).....	48
Figure 56 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'OMA en 2015 (n=191).....	48
Figure 57 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés d'OMA chez l'enfant en 2001-2002 (n=624), 2009 (n=199), en 2011 (n=151), 2013 (n=80) et en 2015 (n=191).	49
Figure 58 - Distribution des souches isolées d'OMA (n=191) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	49
Figure 59 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=191).	50
Figure 60 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=191).	50
Figure 61 – Evolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=411), 2009 (n=360), 2011 (n=377), 2013 (n=400) et 2015 (n=358).....	51
Figure 62 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=358) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	51
Figure 63 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=358).52	
Figure 64 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=358).52	

Figure 65 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=358).	53
Figure 66 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=38).	54
Figure 67 - Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=38).	54
Figure 68 - Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.	55
Figure 69 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=38) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	56
Figure 70 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux, tous âges confondus (n=38).	56
Figure 71 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2015 d'infections invasives et d'OMA chez l'enfant en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1360).	58
Figure 72 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (n=441), selon le CA-SFM 2015.	63
Figure 73 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (n=919), selon le CA-SFM 2015.	63
Figure 74 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant (CA-SFM 2015).	64
Figure 75 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'adulte (CA-SFM 2015).	64
Figure 76 - Sensibilité à la pénicilline par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'infections invasives en 2015 (n=1169).	67
Figure 77 - Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> de sérotype 11A entre 2001 et 2015.	68
Figure 78 - Sensibilité à l' amoxicilline par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'infections invasives en 2015 (n=1169).	68
Figure 79 - Sensibilité au céfotaxime par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'infections invasives en 2015 (n=1159).	69
Figure 80 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2015 (n=1169) d'infections invasives.	69
Figure 81 - Proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe 2015. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).	70

Tableaux

Tableau 1 - Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> en 2015	9
Tableau 2 - Principaux sérotypes (fréquence $\geq 2\%$) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2015.	14
Tableau 3 - Fréquence des sérotypes des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline en 2015.	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 infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2015.	15

Tableau 5 – Résultats du test SOFIA vs. BINAX en fonction du tableau clinique.	17
Tableau 6 – Performances du test SOFIA comparées à celles du test BINAX	18
Tableau 7 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2016.....	19
Tableau 8 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque.	21
Tableau 9 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2015.	22
Tableau 10 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2015 étudiées au CNRP.....	23
Tableau 11 – 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 2015.	24
Tableau 12 – 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 2015.	29
Tableau 13 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2015.....	53
Tableau 14 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2015.	57
Tableau 15 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=38).....	58
Tableau 16 - Description des souches isolées de méningites pour lesquelles la CMI de céfotaxime est supérieure (d'au moins deux dilutions) à la CMI.....	59
Tableau 17 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2015.....	60
Tableau 18 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte en 2015.....	61
Tableau 19 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) et chez l'adulte, selon le CA-SFM 2015.....	62
Tableau 20 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives chez l'enfant, par groupe d'âges et type d'infection.....	62
Tableau 21 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs.	65