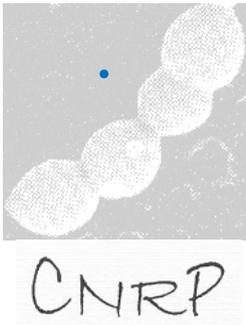


• Centre de Recherche Clinique et Biologique
• Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil
• 40 avenue de Verdun, 94 000 Créteil.
• Tél : 01 57 02 28 65
• Fax : 01 57 02 24 09
• <http://cnr-pneumo.com>



Rapport d'activité 2021

Epidémiologie 2020

Emmanuelle VARON
Julien BATAH

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 :

Corentine ALAUZET, Dr Gabriel AUGER, Julien BADOR, Nathalie BRIEU, Vincent CATTOIR, Julie CREMNITER, Paul-Louis WOERTHER, Alain GRAVET, Hélène GUET-REVILLET, Farida HAMDAD, Christophe ISNARD, Marie KEMPF, Philippe LANOTTE, Christlène LAURENS, Nadine LEMAITRE, Isabelle PATRY, Isabelle PELLOUX, Olivia PEUCHANT, Céline PLAINVERT, Marie-Cécile PLOY, Frédéric ROBIN, Raymond RUIMY, Jennifer TETU, Véronique VERNET-GARNIER et Frédéric WALLET.

Coordination / Data Management des ORP :

Carole GRELAUD, Anaïs LABRUNIE, Sandrine LUCE, Eliza MUNTEANU.

SIIPA :

Cécile JANSSEN, Jacques GAILLAT et tous les infectiologues/cliniciens qui participent à SIIPA

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

B. BERGUES, C. CHAPLAIN, E. FARFOUR, S. LEDRU, A.S. DAUBIE & Dr S. HENQUET, B. HEYM, D. MAMMES, et M. MICAËLO.

Santé Publique France et particulièrement :

Bruno COIGNARD, Kostas DANIS, Céline FRANÇOIS, Scarlett GEORGES, Daniel LEVY-BRUHL, Sylvie MAUGAT, Isabelle PARENT du CHATELET, et Delphine VIRIOT.

ACTIV et particulièrement :

Stéphane BÉCHET, Michel BOUCHERAT, Robert COHEN, Karin LE JEUNE, Corinne LEVY, Naïm OULDALI, Isabelle RAMAY, Mathilde SERVERA et le réseau de pédiatres du GPIP-ACTIV.

L'équipe du CNRP :

Julien BATAH, Cécile CULEUX, Assiya EL MNIAI, Mélanie LORIN, Elfie VIVIEN et Mélissa AZOUAOU.

Sommaire

Charte	7
Résumé analytique	9
<i>Etat de l'art et enjeux de santé publique</i>	9
Missions et organisation du CNRP en 2021	11
<i>Organigramme</i>	11
<i>Processus qualité et garanties mises en œuvre au sein du laboratoire</i>	11
<i>Confidentialité des données</i>	12
Activités d'expertise microbiologique	13
<i>Travaux d'évaluation de techniques</i>	13
<i>Collection de matériel biologique</i>	13
Contribution à la surveillance épidémiologique	15
<i>Composition du réseau de surveillance</i>	15
<i>Définition de l'échantillon de souches étudiées</i>	18
<i>Surveillance des infections invasives à S. pneumoniae</i>	20
<i>Distribution des sérotypes</i>	20
<i>Évaluation de la couverture sérotypique dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique</i> ,	23
<i>Incidence des infections à S. pneumoniae</i>	24
<i>Méningites à S. pneumoniae</i>	28
<i>Bactériémies à S. pneumoniae</i>	36
<i>Pleuro-pneumopathies</i>	43
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques</i>	46

Données globales de la résistance aux antibiotiques en 2020.....	46
Résistance aux bêta-lactamines	47
Résistance aux macrolides et apparentés	51
Autres marqueurs de résistance.....	51
Résistances associées et multi-résistance	52
Résistance aux fluoroquinolones.....	52
Résistance aux antibiotiques et sérotypes	53
Participation aux réseaux de surveillance	56
<i>Etudes ancillaires concourant à la surveillance</i>	<i>57</i>
Évaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant	57
Observatoires des infections invasives à pneumocoque de l'enfant	57
Observatoire national des méningites bactériennes de l'adulte	58
Surveillance des infections invasives à pneumocoque de l'adulte (SIIPA)	58
Réseaux de surveillance international IRIS	59
 Contribution à l'alerte	 60
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques</i>	<i>60</i>
 Conseil aux professionnels et aux autorités de santé	 61
<i>Conseil et expertise aux professionnels de santé.....</i>	<i>61</i>
<i>Conseil et expertise aux autorités sanitaires</i>	<i>62</i>
 Thématiques de recherche dans le domaine d'expertise du CNRP - Publications.....	 63
<i>Activités de recherche</i>	<i>63</i>
<i>Liste des publications et communications de 2019 à 2021</i>	<i>65</i>
Publications nationales	65
Publications internationales	65
Communications nationales.....	68
Communications internationales.....	68

Conférences sur invitation	69
Table des illustrations	70
<i>Figures</i>	70
<i>Tableaux</i>	73
Annexe - Capacités techniques du laboratoire.....	75
<i>Domaines techniques</i>	75
<i>Techniques de référence du CNRP</i>	75
Sérotypage	75
Étude de la sensibilité aux antibiotiques	76
Typage moléculaire par Multi Locus Sequence Typing (MLST)	78
Identification des souches atypiques par méthodes moléculaires.....	78
<i>Fiche de recueil 2020 du CNRP</i>	79

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 pneumococciennes.

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 pneumococciennes (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, bactérie commensale du rhinopharynx de l'homme hautement recombinante est le principal pathogène responsable des pneumonies aiguës communautaires, quel que soit l'âge, des méningites et des otites moyennes aiguës chez les enfants de moins de deux ans. Il est particulièrement redoutable chez les sujets immunodéprimés (splénectomisés, alcoolo-tabagiques, patients infectés par le VIH). Dans les pays à développement socio-économique élevé, la mortalité des infections à pneumocoque reste élevée, de 10% à 30% dans les cas de pneumonies graves et de méningite. Il représente un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale et bien qu'en recul net depuis 1997, reste la 1^{ère} cause de mortalité liée aux infections respiratoires chez les enfants de moins de 5 ans.¹

La nécessité d'une surveillance renforcée des infections à pneumocoque s'est imposée avec la mise à disposition en France des vaccins conjugués anti-pneumococques heptavalent en 2003, puis 13-valent en 2010. Avec l'obligation vaccinale depuis 2018, la couverture vaccinale est élevée, 99,7% des nourrissons de moins de 8 mois ayant reçu au moins une dose en 2020 et 91% des moins de 2 ans, un schéma complet (deux doses et un rappel).²

Le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) avec le réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP : près de 350 laboratoires (84% publics) répartis dans chaque région de métropole desservant près de 400 établissements de santé (25% CHU) et couvrant près de 70% des admissions en médecine), fournit des données de surveillance de *S. pneumoniae* de grande qualité reconnue en France et dans le monde. Un partenariat entre les ORP, le CNRP et Santé Publique France a été conclu en 2002 par la signature d'une charte (article L1413-2 du code de la santé publique). Celui-ci se traduit par un soutien institutionnel, financier et méthodologique afin de valoriser la surveillance des infections à pneumocoque dans le cadre de la politique de santé publique nationale et européenne.

Au niveau national, le CNRP et les ORP ont contribué activement aux côtés de la SPILF à travers l'étude COMBAT pour les méningites, et continuent la surveillance des infections invasives de l'adulte (hors méningites) à travers l'étude SIIPA. 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.

Au niveau international, le CNRP et les ORP contribuent activement aux côtés de Santé Publique France à la surveillance régulière de la résistance aux antibiotiques des souches invasives de *S. pneumoniae* à travers le réseau européen EARS-net (depuis 2001), des infections invasives à pneumocoque à travers le réseau IBD-labnet sous l'égide de l'ECDC (depuis 2011), et enfin à une mesure de l'impact des vaccins conjugués anti-pneumococques dans 13 pays d'Europe (projet SpIDnet/IMove+ Pneumo sous l'égide de l'ECDC/Epiconcept) en collaboration avec ACTIV pour le volet pédiatrique, et en collaboration avec la SPILF pour les infections invasives de l'adulte (hors méningites). Dans ce cadre, le CNRP participe à nouveau, en collaboration avec l'OMS, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health et le Center for Disease Control and Prevention, à l'étude multicentrique d'impact des vaccins conjugués anti-pneumococques, Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE).³

Les données du CNRP mettent en évidence des modifications majeures de la distribution des sérotypes, tant chez l'enfant que chez l'adulte, avec une quasi-disparition des sérotypes vaccinaux à l'exception du sérotype 3 et l'émergence de divers sérotypes non vaccinaux. Ces modifications jouent un rôle important dans la diminution d'incidence des infections invasives à pneumocoques observée dans l'ensemble de la population.⁴ Elles sont aussi à l'origine d'une diminution significative de la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline bien que depuis 2014 une tendance à la hausse soit observée (35% des souches invasives en 2020), ceci dans le contexte d'une consommation d'antibiotique élevée en médecine ambulatoire, après cependant une diminution nette observée au décours de la pandémie de COVID-19 (18 DDJ/1000h/j en 2020, soit -17% par rapport à 2019).⁵ Le croisement des données d'incidence de Santé Publique France avec celles de distribution de sérotypes permet de préciser 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 les fluctuations d'incidence des infections invasives liées à certains d'entre eux (3, 8, 12F, 24F). En particulier l'émergence du sérotype 24F, à l'origine d'un nombre élevé de cas de méningites chez l'enfant de moins de 5 ans depuis 2016⁶, s'est confirmée ensuite pour ce groupe d'âge, avec l'augmentation des cas de bactériémies. En 2020, le nombre de cas n'a pas augmenté.

¹ GBD 2017 Causes of Death Collaborators, Lancet Infect Dis 2018

² www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/BSP-mai-2021

³ Garcia Quesada *et al.* Microorganisms 2021

⁴ Données EPIBAC 2019 - www.invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC

⁵ https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.ddd_j01&s=2020&t=a02&view=map1

⁶ Ouldali *et al.*, Lancet Infect Dis 2018

Le génotypage par MLST a permis de mettre en évidence pour certains sérotypes non vaccinaux émergents une population de structure clonale (sérotypes 7F, 22F), et pour d'autres sérotypes une structure plus complexe (12F, 24F).⁷ Dans le cadre du projet *Global Pneumococcal Sequencing*⁸, l'analyse du génome entier de plus de 400 souches de sérotypes 24F isolées en France d'infections invasives et du rhino-pharynx, montre l'évolution de différents lignages en compétition, et souligne le rôle de la pression antibiotique dans la diffusion de certains clones. Cette analyse approfondie devrait contribuer à une meilleure compréhension des origines de ce sérotypes non vaccinal et de ses facteurs de virulence.

Enfin, en 2020, la pandémie de COVID-19 a fortement impacté l'épidémiologie des infections à pneumocoque. La mobilisation de près de 40 laboratoires de référence internationaux (dont le CNR Méningocoque-Haemophilus et le CNRP en France) pour former l'IRIS Consortium (Invasive Respiratory Infections Surveillance) a permis de montrer dans chaque pays un infléchissement brutal de la courbe des infections invasives liées au pneumocoque, ainsi qu'aux autres pathogènes respiratoires (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) après la mise en place du confinement et des mesures barrières.⁹ Paradoxalement, en France pendant cette même période, le portage rhinopharyngé des pneumocoques chez l'enfant est resté stable. Cette situation illustre toute la complexité des interactions entre les différents groupes d'âges de la population, comme au sein du microbiote rhinopharyngé, virus y compris.

Une collaboration fructueuse s'est construite entre les partenaires du CNRP : microbiologistes des ORP, cliniciens d'ACTIV-GPIP, de la SPILF, et épidémiologistes de Santé publique France. La motivation qui anime les différents acteurs n'est plus à démontrer, compte-tenu de la longévité de notre réseau : plus de 20 ans ! Ceci nous a permis d'accumuler des données épidémiologiques, microbiologiques et moléculaires sur une longue période, et un recul indispensable à leur analyse pertinente. La prévention des infections à pneumocoque reste un défi, tout comme la lutte contre la résistance aux antibiotiques. Sous peu, des vaccins anti-pneumococciques de nouvelle génération seront disponibles. L'expérience acquise depuis l'introduction du vaccin conjugué 7-valent au début des années 2000 sera mise à profit pour contribuer à l'évaluation de leur impact et pour conseiller les autorités de santé dans le choix et l'élaboration des stratégies de prévention.

⁷ Janoir *et al.*, Open Forum Infect Dis 2016

⁸ www.pneumogen.net/gps

⁹ Brueggemann *et al.*, Lancet Digit Health 2021

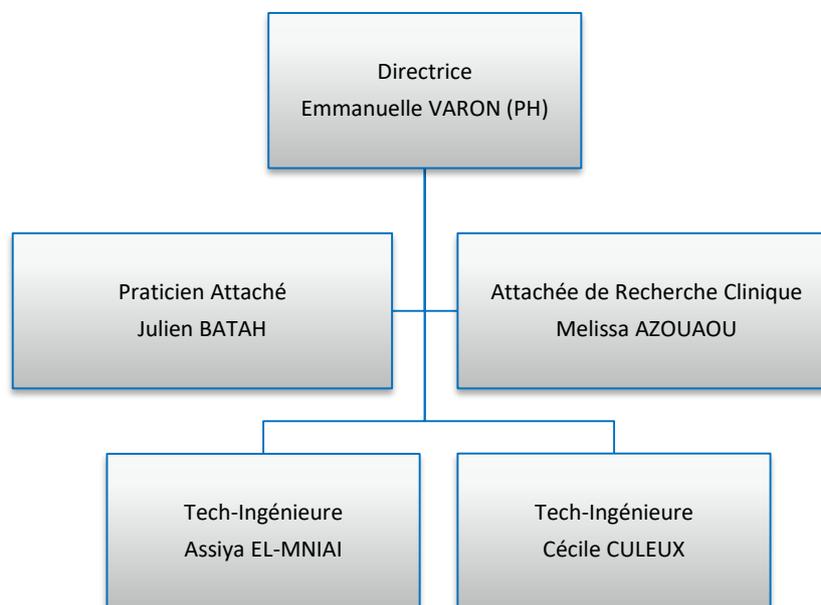
Missions et organisation du CNRP en 2021

L'ensemble du personnel du CNRP est rémunéré par la subvention de la DGOS selon le plan de financement décrit dans la convention signée entre Santé publique France et le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil.

Le CNRP a fonctionné en 2021 avec le personnel suivant :

- Responsable PH temps plein : 0,60 ETP
- Praticien attaché : 1 ETP
- Techniciennes-Ingénieures : 2 ETP
- Attaché de Recherche Clinique : 1 ETP

Organigramme



Processus qualité et garanties mises en œuvre au sein du laboratoire

Le laboratoire de Biologie Médicale du CHIC est **accrédité par le COFRAC** selon la norme NF EN ISO 15189 depuis le 15/11/2014 (attestation d'accréditation N° 8-3269 rév. 9, valide jusqu'au 30 septembre 2023¹⁰), et selon la norme NF EN ISO 22870 relative à la biologie délocalisée depuis décembre 2019 (Liste des sites et portées disponibles sur le site du COFRAC¹⁰).

Conformément à l'arrêté SSAP 2107482A du 8 mars 2021, le LBM du CHIC a effectué une demande d'extension le 25 octobre 2021 visant à accréditer 100% des lignes de portées. La recevabilité administrative de cette demande a été prononcée par le COFRAC en mars 2022.

Le CNRP participe chaque année depuis 2000 au contrôle de qualité externe européen organisé pour Ears-Net (NEQAS jusqu'en 2020).

Le CNRP participe aussi régulièrement depuis 2012 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).

¹⁰ https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82076198

Confidentialité des données

Chaque personnel du CNRP possède un identifiant unique et une session protégée par mot de passe robuste changé tous les 3 mois. L'ensemble du personnel est soumis au règlement intérieur du CHIC qui précise entre autres 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 au regard des missions selon des profils utilisateurs qui permettent de limiter l'accès aux données par un des administrateurs du réseau, au service informatique du CHIC.

Activités d'expertise microbiologique

Éléments-clés

- En 2020, le CNRP a répondu à 359 demandes d'expertise dont :
 - 61% pour sérotypage / identification de souche par méthodes conventionnelles
 - 6% pour sérotypage / identification par biologie moléculaire (liquides biologiques, extraits d'ADN)
 - 33% pour vérification de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme, détermination de CMI)
- Le CNRP a répondu à près de 30 questions d'ordre technique ou scientifique par courriel ou par téléphone.

Le délai moyen de restitution des résultats de sérotypage ou d'expertise de la sensibilité aux antibiotiques est de 3 ± 3 jours (allant de 0 à 28 jours) (vs. 10 ± 7 en 2017). Ce délai plus long lorsqu'un génotypage est requis.

Travaux d'évaluation de techniques

En 2018-2020, nous avons évalué les performances de typage par la **spectrométrie en infra-rouge FT-IR (Fourier Transformation-Infrared Spectroscopy)**.

Il s'agit d'une technique permettant l'analyse de la composition des polysides capsulaires. Grâce à la mise à disposition temporaire du spectromètre pour le CNRP après les essais de mise au point, nous avons analysé le pouvoir discriminant de cette technique sur 59 souches de pneumocoques représentant chacune un sérotype et un génotype distinct. Ce travail a fait l'objet d'une communication à la RICAI en 2018. En 2019, nous avons poursuivi ce travail en analysant 230 souches de pneumocoques de 60 sérotypes différents (4 souches en moyenne pour chaque sérotype). Les résultats sont en cours d'analyse en vue d'une publication.

Nous avons aussi exploré « en vie réelle » un cas groupé d'infections invasives, comprenant des souches invasives et non invasives de pneumocoques (28 souches, 10 sérotypes) recueillies dans ce contexte. Les résultats ont permis le regroupement des souches non seulement en fonction de leur sérotype, mais aussi en fonction de leur génotype (MLST), plusieurs clones étant présents au sein de certains des sérotypes.

- Grâce à cette étude, qui est la première à avoir analysé autant de sérotypes de pneumocoques, la spectroscopie FT-IR apparaît comme une technique de typage efficace prometteuse, capable de discriminer les pneumocoques en fonction leur type capsulaire, voire en fonction de leur MLST, de façon simple et rapide
- Elle présente aussi l'intérêt de permettre une analyse fine de la composition des capsules d'un sérotype donné
- Si des conditions standardisées n'affectant pas la lecture du signal peuvent être trouvées, il sera possible de constituer une base de spectres afin de déterminer le type capsulaire d'une souche de pneumocoque.

En 2020-2021, nous avons évalué une méthode de détermination des CMI par microdilution en milieu liquide MICRONAUT-S (Merlin, Bruker). Ce travail a fait l'objet d'une communication affichée à la RICAI en 2021.

Collection de matériel biologique

Régulièrement, une sélection de souches issues de la collection du CNRP 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.

Organisation – Conditions de stockage

La collection de souches du CNRP est conservée dans trois enceintes réfrigérées à -80°C placées dans un espace climatisé sécurisé au 1er étage du bâtiment I qui héberge le Centre de Recherche Clinique et le Centre de Ressources Biologiques (CRC-CRB). La température de ces enceintes et l'état d'alimentation électrique sont surveillés en continu (sondes Spy®, logiciel Sirius) et équipés d'alarmes de température reliées au PC sécurité de l'hôpital, comme les autres congélateurs du CRB.

Conditions de mise à disposition

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.

Nature et volume de la collection du CNRP

- La collection de souches de pneumocoques du CNRP comprenait au 1^{er} janvier 2022
 - 28 266 souches invasives (isolées de sites normalement stériles)
 - 12 364 souches non invasives (isolées de prélèvements respiratoires et d'otites)
 - 6 463 souches de portage (isolées du rhino-pharynx)
 - 144 souches de référence
- Le CNRP dispose en outre d'une collection de 171 antisérums de référence fabriqués par le Statens Serum Institut de Copenhague, indispensables pour déterminer les 91 sérotypes ou sérogroupes connus par la méthode de référence :
 - 14 sérums poolés
 - 25 "type" sérums
 - 67 "groupe" sérums
 - 65 "facteur" sérums

Contribution à la surveillance épidémiologique

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

Éléments-clés

- En 2020, 594 souches invasives de pneumocoque ont été étudiées au CNRP dont 178 souches responsables de méningites et 416 isolées au cours de bactériémies.
- Les 9 sérotypes les plus fréquents, tous âges confondus étaient par ordre décroissant : 8, 3, 24F, 23B, 10A, 9N, 22F, 11A, 12F. Comme l'année dernière, le sérotype 8 est prédominant.
 - Chez les enfants de moins de 5 ans, 11% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, et 47% étaient dues à un sérotype couvert par aucun vaccin.
 - Chez les adultes de plus de 64 ans, 23% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, et 68% étaient dues à un sérotype couvert par le PPV23.
- La sensibilité à l'amoxicilline (CMI \leq 2 mg/L) était observée pour 95% des souches isolées de bactériémies, et la sensibilité au céfotaxime (CMI \leq 0,5 mg/L) pour 88% des souches responsables de méningite ; aucune souche n'était résistante au céfotaxime et à la ceftriaxone.

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 2020 du CNRP) à partir d'un réseau de laboratoires stable et représentatif (Tableau 1 et Tableau 2) :

- De l'ensemble du territoire : surveillance des différentes régions de France regroupées en 22 observatoires (avec depuis 2017 la réunion des ORP Arc alpin et Rhône-Forez pour former l'ORP Rhône-Alpes).
- Des différentes structures sanitaires : Centres Hospitaliers Universitaires, Centres Hospitaliers Généraux, cliniques...

Le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae*, avec **une couverture autour de 70%** des entrées totales en médecine (Tableau 1, Figure 2), est stable dans le temps et se compose en 2019 de 22 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 2), auxquels participent 323 laboratoires dont :

- 253 (78%) laboratoires publics
- 70 (22%) laboratoires privés (LABM)

Ceux-ci desservent,

- 418 établissements de santé

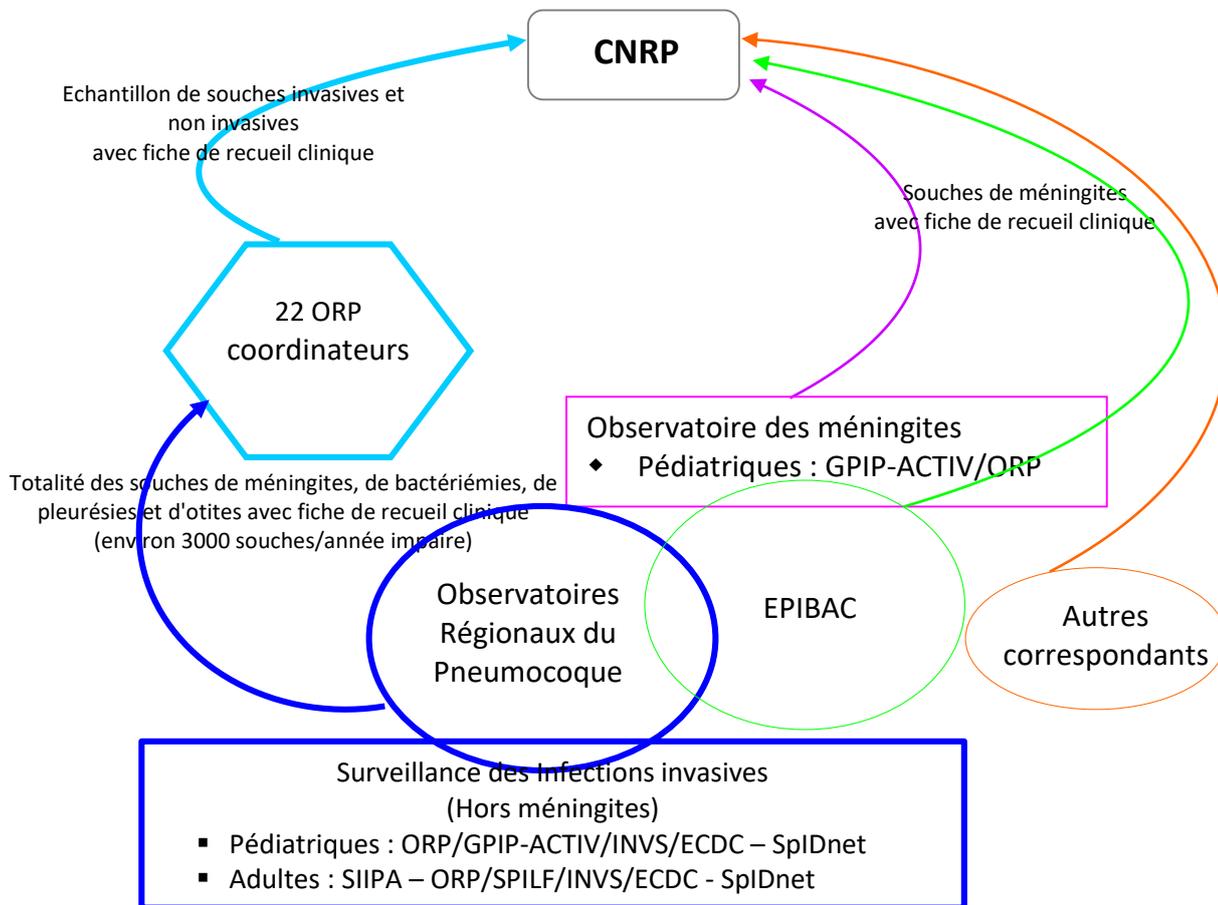


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : partenaires et modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Tableau 1 – 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/>.

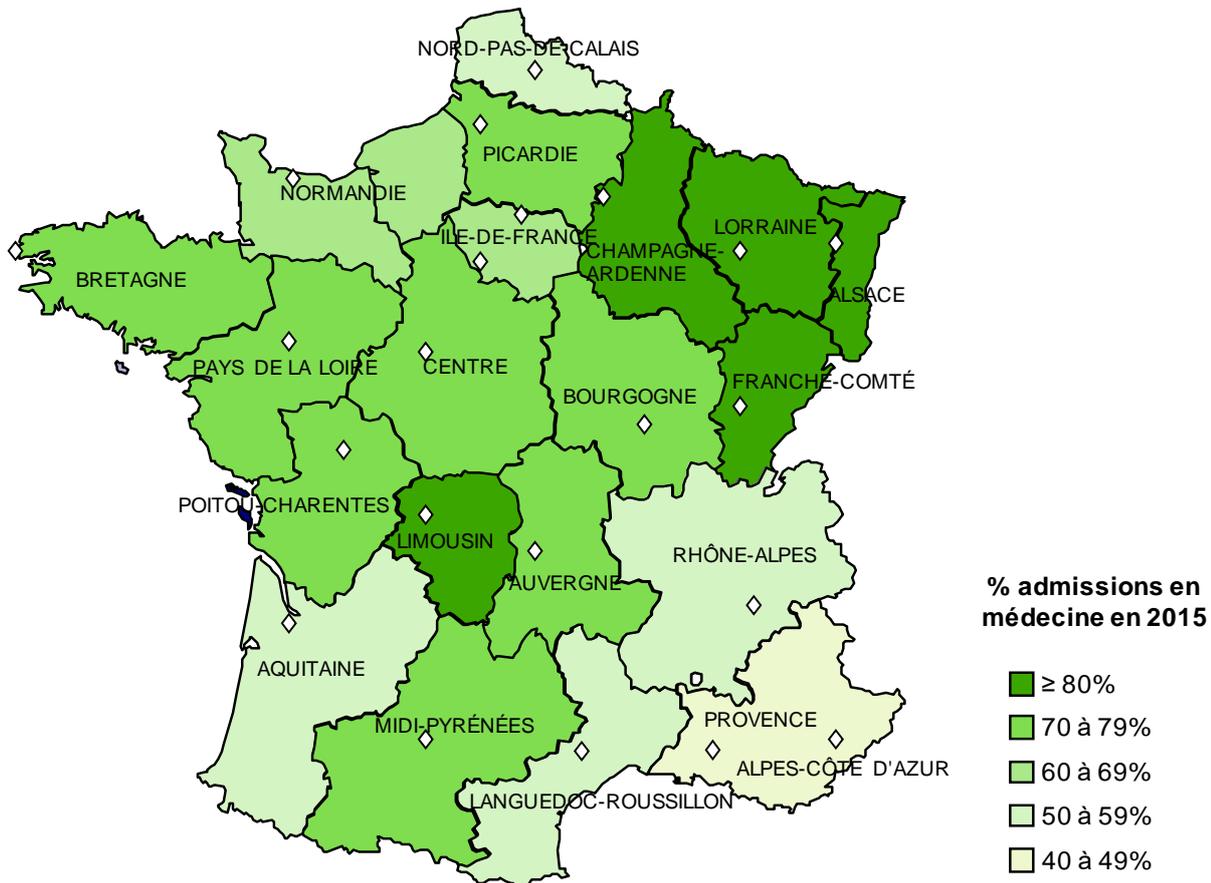


Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine.

- 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 4), qui en raison de leur expérience et de leur motivation, participent ou ont participé aux réseaux suivants :
 - EPIBAC (Santé Publique France)
 - Observatoire des méningites bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV)

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). En outre, un recueil exhaustif des cas d'infections invasives de l'adulte hors méningites est réalisé dans le cadre de l'étude SIIPA, qui depuis 2016, a permis à la France de participer au volet adulte de l'étude européenne SpIDnet (Cf. Programme d'activité pour les années suivantes).

Tableau 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2020.

ORP	Coordinateur
ORP Alsace	Dr A. GRAVET
ORP Aquitaine	Dr O. PEUCHANT
ORP Auvergne	Dr F. ROBIN
ORP Bourgogne	Dr J. BADOR – Dr J. TETU
ORP Bretagne	Dr G. AUGER
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 C. LAURENS
ORP Limousin	Dr M.C. PLOY
ORP Lorraine	Dr T. HADOU – Dr C. ALAUZET
ORP Midi-Pyrénées	Dr H. GUET REVILLET
ORP Nord-Pas de Calais	Dr F. WALLET
ORP Normandie	Dr C. ISNARD
ORP Paris-Ile de France Ouest	Dr C. PLAINVERT – 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

Étant donné la fréquence très élevée d'isolement des pneumocoques dans les laboratoires de microbiologie, notre effort se concentre depuis 2001 sur l'estimation de l'incidence des méningites et des bactériémies, qui correspondent aux infections « invasives » à pneumocoque, à partir du recensement des souches isolées de prélèvements d'interprétation univoque (liquides cérébro-spinaux ou LCS, hémocultures).

Le CNRP prend en charge l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogrammes) ainsi que la détermination complète des sérotypes. Les CMI de bêta-lactamines sont déterminées pour toutes les souches de isolées de méningite, ainsi que pour les souches de sensibilité diminuée pour lesquelles les ORP rapportent une CMI de pénicilline supérieure ou égale à 0,5 mg/L. Les CMI des fluoroquinolones sont déterminées pour les souches détectées résistantes par le test de la norfloxacine.

L'étude épidémiologique en 2020 a porté 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 de souches (20%) isolées d'hémocultures chez l'adulte.
- Toutes les souches isolées de liquide pleural

Définition des cas - Dédoublonnage

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 **623 souches isolées au cours de l'année 2020** en France métropolitaine parmi les 630 isolats de *S. pneumoniae* adressés au CNRP (7 isolats (1%) sub-culture négative) (Tableau 3).

Tableau 3 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2020 étudiées au CNRP (nombre d'isolats sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCS		Liquides pleuraux		Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
Alsace		7		1	1		9
Aquitaine	10	11	3	6			30
Auvergne	3	33		2	4		42
Bourgogne	3	12	1	1			17
Bretagne	5	22(3)	1	5		1	34(3)
Centre	14	12		14		1	41
Champagne-Ardenne		4	1				5
Côte d'Azur	5	16		1			22
Franche-Comté		16	2				18
Ile-de-France Est	14	8	5	4		2	33
Paris-Ile de France-Ouest	12	11	3	9		1	36
Languedoc-Roussillon	4	11	1	4		1	21
Limousin	1	10	1	3			15
Lorraine	1	10	1	5			17
Midi-Pyrénées	4	19	1	8		1	33
Nord - Pas de Calais	8	23(1)	4	6		2	43(1)
Normandie	6	15	4	5		2	32
Pays de La Loire	11	24	1	5			41
Picardie	3	8		8			19
Poitou-Charentes	1	20	2	1			24
Provence	6	4	3	4		2	19
Rhône-Alpes	15(1)	14(1)	6	13	2	8	58(2)
Non ORP (Méningites)	1	1*	1	10(1)		1	14(1)
France métropolitaine	127(1)	311(5)	41	115(1)	2	27	623(7)

* Souche isolée d'hémoculture au cours d'une méningite

Le nombre de souches adressées par des correspondants ne participant habituellement pas aux ORP et nous ayant envoyé une ou plusieurs souche(s) de pneumocoque isolée(s) de méningites en 2020 est indiqué dans le Tableau 4.

Tableau 4 – 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 2020.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H., Lens	Dr S. LEDRU & Dr B. BERGUES	4
Hôpital de la Croix St. Simon, Paris	Dr B. HEYM	1
L.A.B.M. Val de l'Orne, Argentan	Dr D. MAMMES	1
C.H. Foch, Suresnes	Dr. E. FARFOUR	2
C.H. Delafontaine, Saint-Denis	Dr C. CHAPLAIN	2
C.H. André Mignot, Le Chesnay	Dr M. MICAËLO	1
Laboratoire Biopath Bercy, Charenton	Dr A.S. DAUBIE & Dr S. HENQUET	1
Total		12

Surveillance des infections invasives à *S. pneumoniae*

Distribution des sérotypes

En 2020, 594 souches isolées d'hémocultures et de LCS ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique (France métropolitaine).

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 2020 (Figure 3).
- Après stratification par groupe d'âges :
 - Enfants ≤ 15 ans (Figure 4)
 - Adultes > 15 ans (Figure 5)
- Pour l'année 2020, après stratification par type de prélèvement (hémoculture et LCS)
 - Globalement (Figure 6)
 - En fonction de l'âge :
 - Enfants ≤ 15 ans (Figure 7)
 - Adultes > 15 ans (Figure 8)

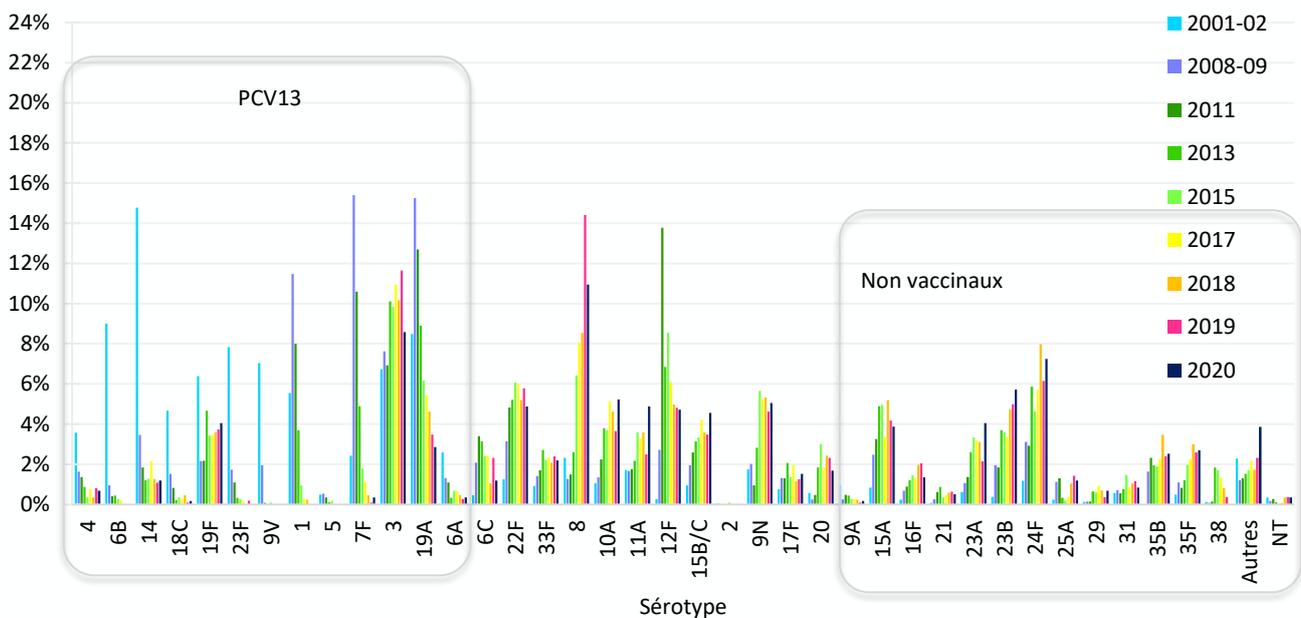


Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* quel que soit l'âge en 2001-02 (n=2631), 2008-09 (n=2832), 2011 (n=1473), 2013 (n=921), 2015 (n=1169), 2017 (n=1068), 2018 (n=866), 2019 (n=1124) et en 2020 (n=594).

- Globalement (Figure 3), les sérotypes prédominants dans les infections invasives sont les sérotypes 8, suivi des sérotypes 3, 24F, 23B, 10A, 9N, 22F, 11A et 12F. A noter la quasi-absence de souches non typables (NT, 0,3%) en 2020 comme en 2019.
- La fréquence respective de ces sérotypes varie selon l'âge (Figure 4 et Figure 5)
 - Chez l'enfant (≤ 15 ans), le sérotype prédominant est le sérotype non vaccinal 24F (15%), sans augmentation par rapport à 2019. Les sérotypes 10A et 23B ont nettement augmenté et atteignent près de 12% et 9% respectivement. Les sérotypes 15B/C, 15A et 12F sont stables. Nous avons constaté une baisse de sérotype 8 (4%) contrairement à l'année 2019 (10%). Parmi les sérotypes vaccinaux, il est à noter que trois sérotypes se maintiennent : les sérotypes 3, 19F (3%) et 19A (4%).
 - Chez l'adulte (> 15 ans), le sérotype 8 reste au 1^{er} rang (14%), devant le sérotype vaccinal 3 qui est stable par rapport à 2019. Trois sérotypes non couverts par le PCV13 contribuent pour plus de 5% : les sérotypes 9N, 11A et 22F, et sont stables par rapport à 2019.

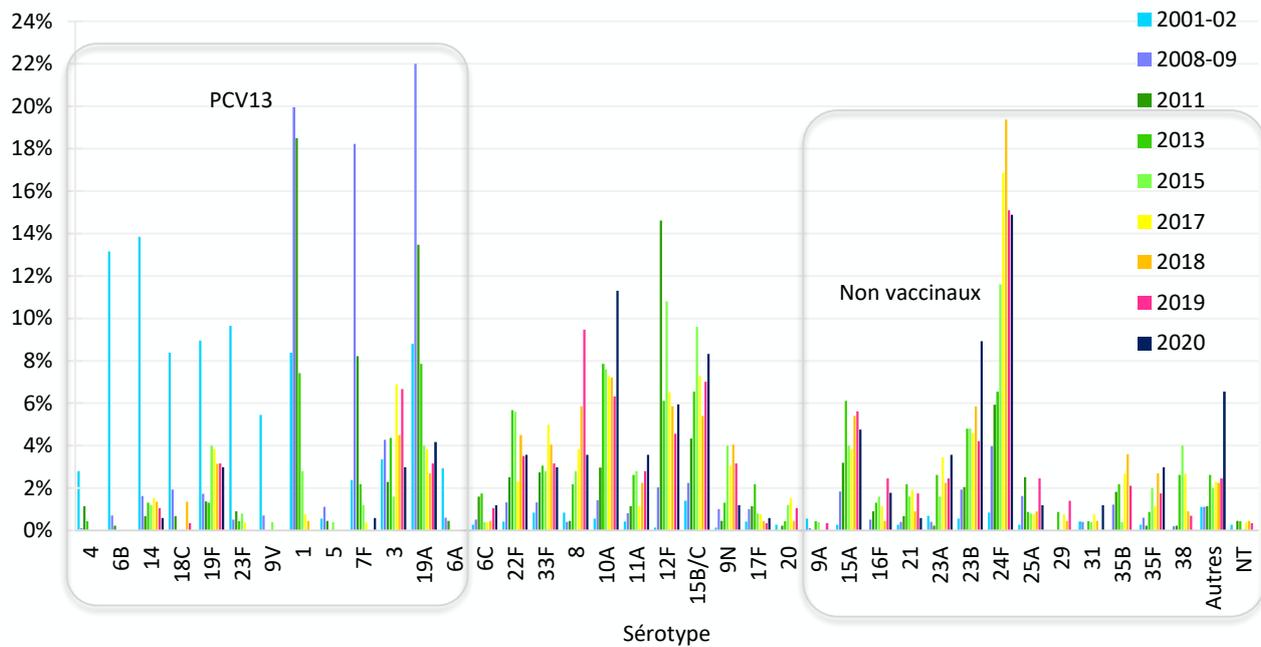


Figure 4 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'enfant (≤ 15 ans) en 2001-02 (n=715), 2008-09 (n=982), 2011 (n=438), 2013 (n=229), 2015 (n=250), 2017 (n=261), 2018 (n=222), 2019 (n=285) et en 2020 (n=168).

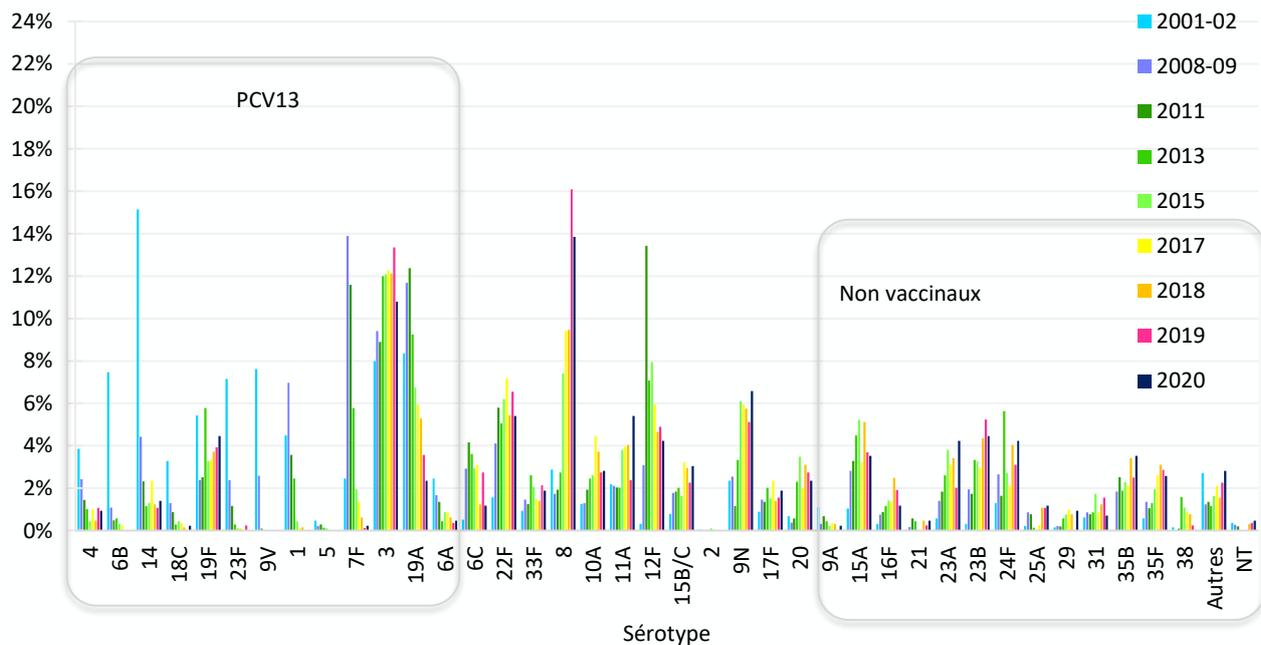


Figure 5 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'adulte en 2001-02 (n=1916), 2008-09 (n=1850), 2011 (n=1035), 2013 (n=692), 2015 (n=919), 2017 (n=807), 2018 (n=644), 2019 (n=839) et en 2020 (n=426).

- La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement (Figure 6 à Figure 8) :
 - Dans les hémocultures, deux sérotypes représentent chacun $\geq 10\%$ des souches étudiées, tous âges confondus : les sérotypes 8 (12%) et 3 (10%).
 - Chez l'enfant, les sérotypes 24F, 23B et 10A sont prédominants représentant 16%, 10% et 10% respectivement. Le sérotype 8 a nettement diminué (3%) par rapport à l'année 2019 (12%).
 - Chez l'adulte, les 2 sérotypes prédominants sont les sérotypes 8 (16%) et 3 (12%).
 - Dans les LCS, les sérotypes prédominants sont : 8 (9%), 10A (8%), 23A (8%) et 3 (7%), tous âges confondus.
 - Cette répartition diffère chez l'enfant, le sérotype 10A prédomine (14%) devant les sérotypes 24F (12%) et 15B/C (10%).

- Chez l'adulte, les sérotypes prédominants sont : 8 (10%), 3 (10%) et 23A (9%).
- Quel que soit l'âge, le sérotype 23A est plus souvent responsable de méningites que de bactériémies.

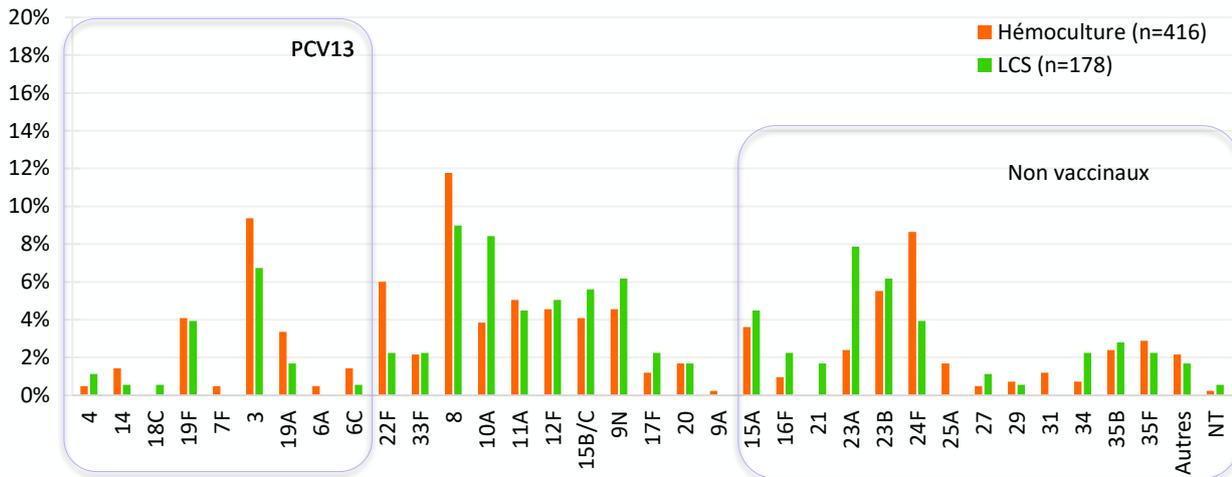


Figure 6- Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture ou de LCS en 2020, quel que soit l'âge.

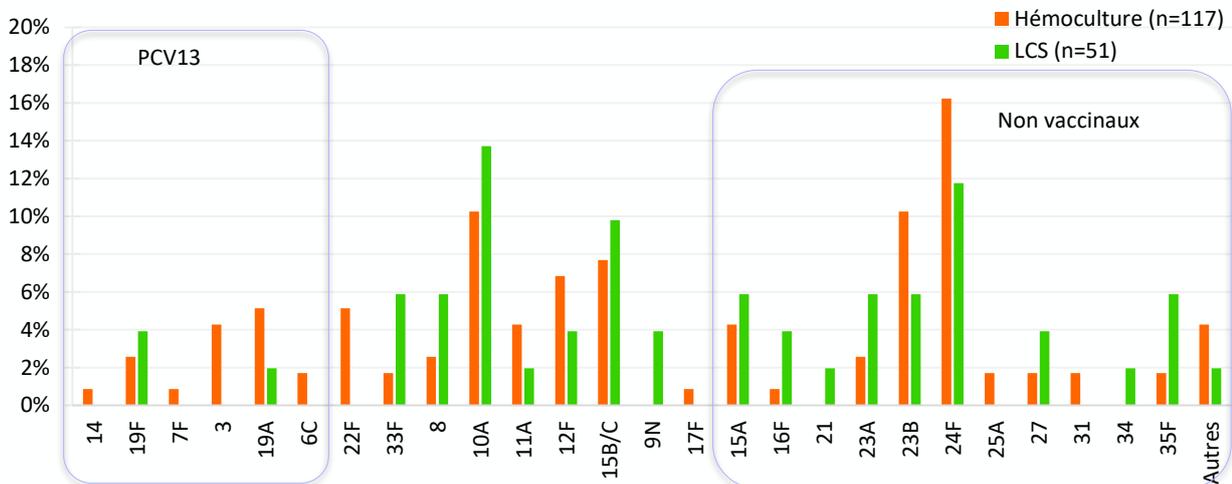


Figure 7 – Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2020 chez l'enfant (≤ 15 ans).

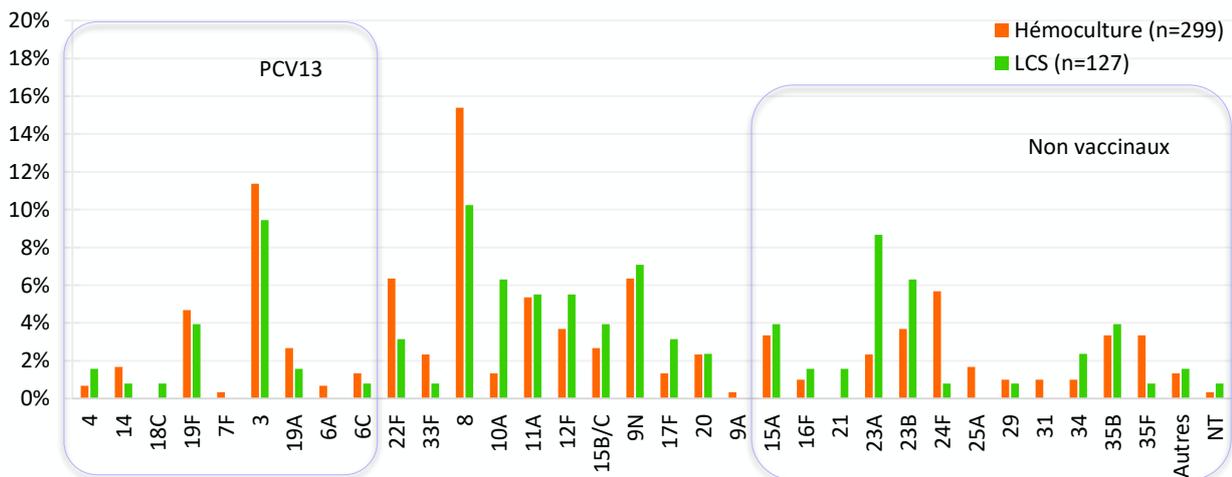


Figure 8 - Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2020 chez l'adulte (> 15 ans).

Évaluation de la couverture sérotypique dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique,

La surveillance épidémiologique des sérotypes identifiés au cours d'études de portage ou responsables 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, 13-valent, 15-valent (qui comprend en plus des 13 sérotypes, les sérotypes 22F et 33F) et 20-valent (qui comprend en plus des 15 sérotypes, les sérotypes 8, 10A, 11A, 12F, et 15B), 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 9, Figure 10, Tableau 5).

En 2020, dans l'ensemble de la population, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent est plus élevée pour les souches isolées de bactériémies (20%) que pour celles isolées de méningites (15%) (Tableau 5). Les sérotypes couverts par le PCV13 représentent 8% des bactériémies et 5% des méningites de l'enfant de moins de 2 ans (Figure 9, Figure 10). Pour la population de plus de 64 ans, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent est de 23% pour les bactériémies et de 24% pour les méningites. La couverture sérotypique du vaccin polysidique 23-valent est de 68% pour les souches isolées de bactériémies et de 67% pour les méningites.

Le vaccin 15-valent permettrait de couvrir 19% des méningites (13% chez les enfants < 2 ans, 28% chez les adultes > 64 ans) et 28% des bactériémies (18% chez les enfants < 2 ans, 34% chez les adultes > 64 ans). Le vaccin 20-valent permettrait de couvrir 52% des méningites (57% chez les enfants < 2 ans, 59% chez les adultes > 64 ans) et 57% des bactériémies (48% chez les enfants < 2 ans, 60% chez les adultes > 64 ans).

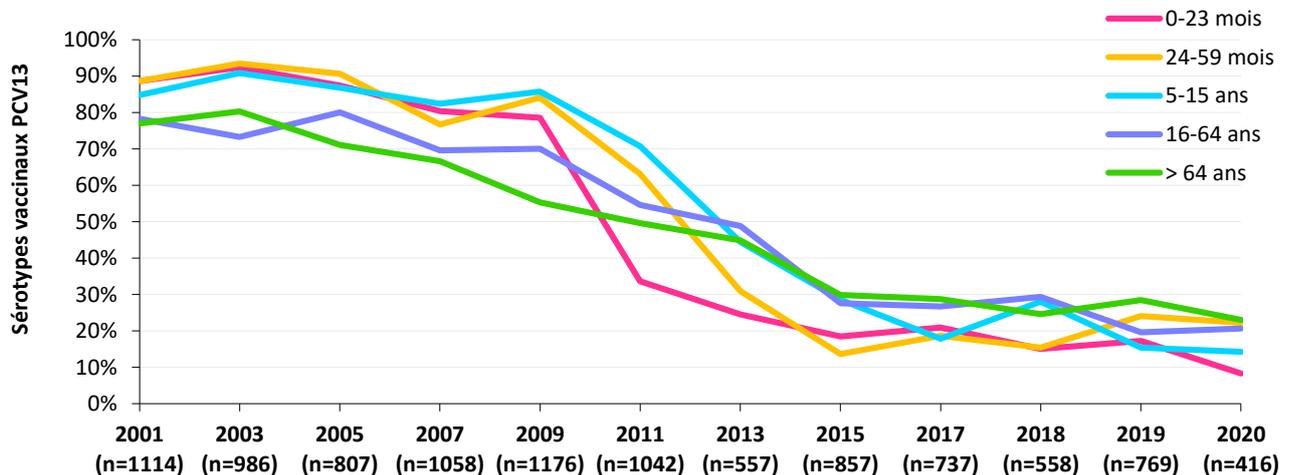


Figure 9 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2020 en fonction du groupe d'âges.

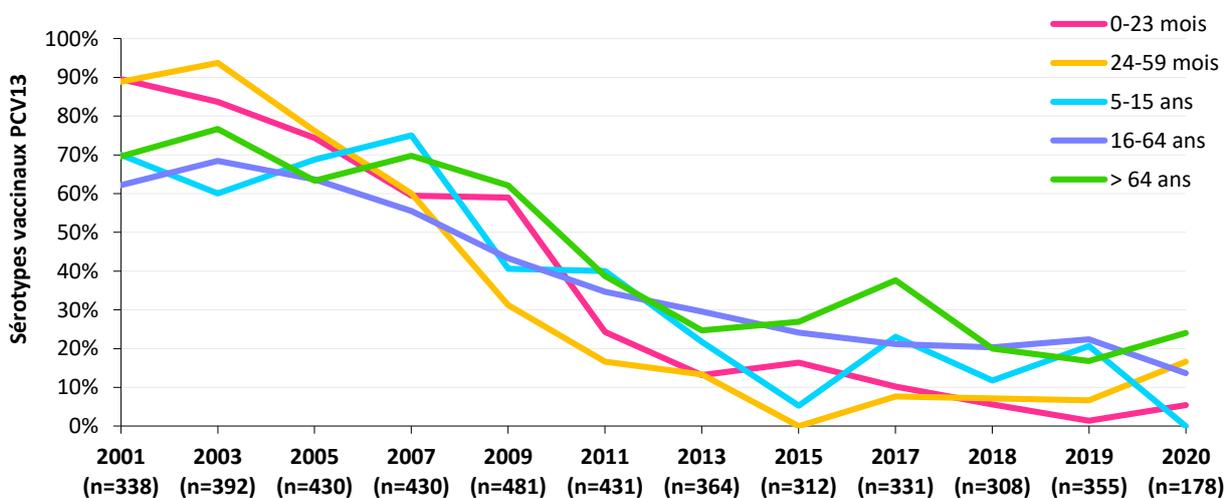


Figure 10 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2020 en fonction du groupe d'âges.

Tableau 5 – Couverture sérotypique des vaccins **conjugués heptavalent (PCV7) et 13-valent (PCV13), 15-valent (PCV15), 20-valent (PCV20) et du vaccin 23-valent (PPV23) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte en 2020.**

Groupe d'âges	Couverture sérotypique											
	Méningites						Bactériémies					
	N	PCV7	PCV13	PCV15	PCV20	PPV23	N	PCV7	PCV13	PCV15	PCV20	PPV23
0-23 mois	37	3%	5%	13%	57%	59%*	60	2%	8%	18%	48%	50%*
24-59 mois	6	17%	17%	18%	50%	50%	36	8%	22%	22%	50%	50%
5-15 ans	8	0%	0%	0%	0%	13%	21	0%	14%	24%	67%	67%
16-64 ans	73	5%	14%	18%	49%	66%	121	6%	21%	26%	58%	71%
>64 ans	54	9%	24%	28%	59%	67%	178	8%	23%	34%	60%	68%
Total	178	6%	15%	19%	52%	62%	416	6%	20%	28%	57%	65%

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

Incidence des infections à *S. pneumoniae*

Depuis la période pré-vaccinale 1998-2002, l'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* a significativement diminué chez les enfants de moins de 2 ans, passant de 32,8 à 18,7 cas/100 000 en 2019 (-43%, $p < 10^{-4}$). C'est aussi le cas dans les autres groupes d'âge où, après une tendance à la hausse jusqu'en 2008-2009 (dernières années de l'utilisation exclusive du PCV7), les infections invasives à pneumocoque ont significativement diminué entre 2008-2009 et 2019 (-31% à -57% selon le groupe d'âge) ($p < 10^{-3}$). Depuis 2014, une augmentation progressive de l'incidence de ces infections est observée, plus nette chez les enfants de moins de 2 ans (11,4 à 18,7 cas/100 000)¹¹. Depuis 2001-02, le nombre de cas d'infections invasives à pneumocoques évités est estimé à 44 667 (dont 7 600 cas de méningites)¹².

Depuis 2001, notre effort s'est poursuivi pour estimer au mieux l'incidence par sérotype des infections pneumococciques « invasives », grâce au recensement des souches isolées de prélèvements d'interprétation univoque (liquides cérébro-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 puis 13-valent).

L'incidence des infections invasives à pneumocoque par sérotype ou groupe de sérotypes a été estimée en appliquant les proportions obtenues pour chaque sérotype ou groupe de sérotypes aux chiffres d'incidence calculés à partir des données du réseau EPIBAC de Santé Publique France⁸.

Entre 2001-2002 et 2019, la diminution d'incidence des infections invasives s'explique par une diminution significative des infections à sérotype vaccinal (PCV7 et sérotypes additionnels du PCV13), dont la part résiduelle est stable entre 2018 et 2019. Sur la même période, le nombre des infections à sérotypes non couverts par le PCV13 a progressé par rapport à 2013 chez les enfants de moins de 2 ans et chez les adultes, et en particulier les infections liées à des sérotypes qui ne sont couverts par aucun vaccin (Figure 11).

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

¹² Ouldali *et al.* Lancet Infect Dis. 2020 Jul 20:S1473-3099(20)30165-1.

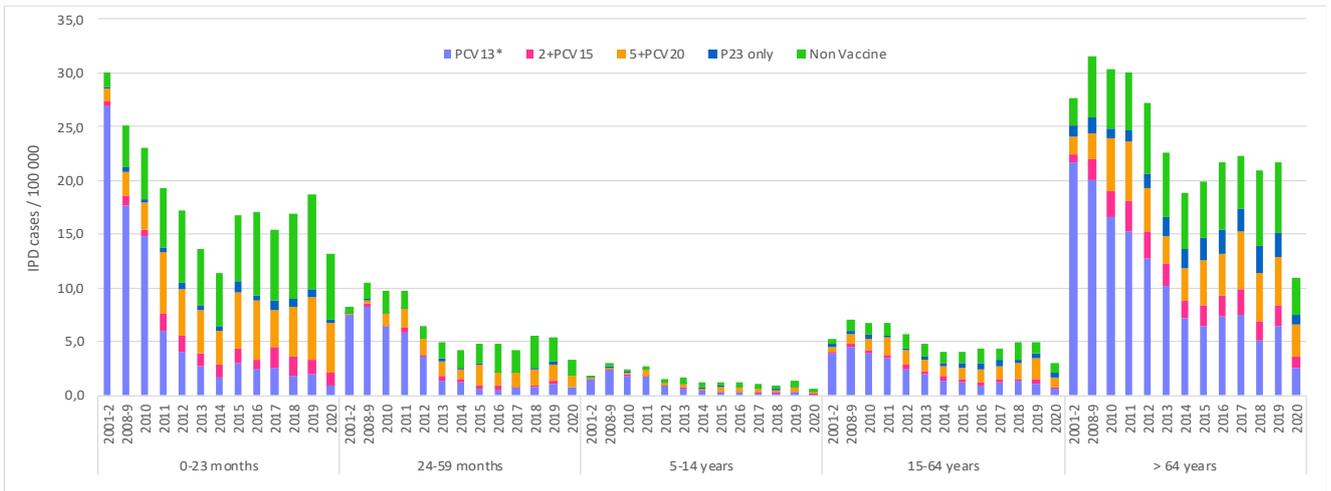


Figure 11 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou non vaccinal selon le groupe d'âges.

■ Chez l'enfant de moins de 2 ans (Figure 12) :

- Disparition des infections invasives liées aux sérotypes du PCV7
- Disparition des infections invasives liées aux sérotypes additionnels du PCV13, à l'exception du sérotype 3.
- Les sérotypes des infections invasives sont désormais des sérotypes non-PCV13 assez divers : 24F nettement prédominant, sans augmentation en 2020, puis 10A, 15A, 15B/C et 22F avec diminution notable du sérotype 8 en 2020. Parmi ceux-ci à noter les sérotypes 24F (Figure 13) et 15A, qui ne sont couverts par aucun vaccin.

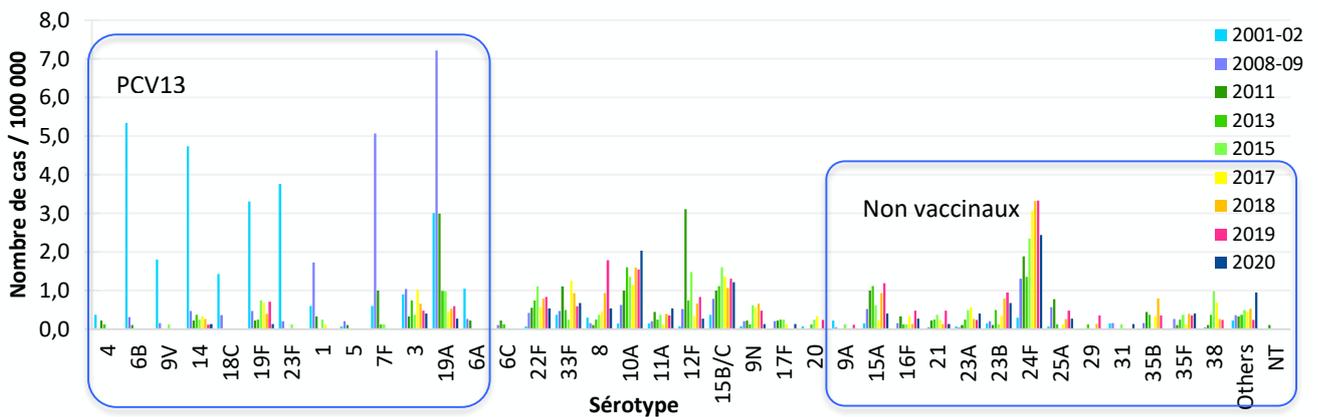


Figure 12 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2020.

L'analyse de l'évolution de l'incidence des méningites et des bactériémies liées au sérotype 24F dans les différents groupes d'âge montre une diminution des méningites en 2020, tandis que les cas de bactériémies sont stables (Figure 13).

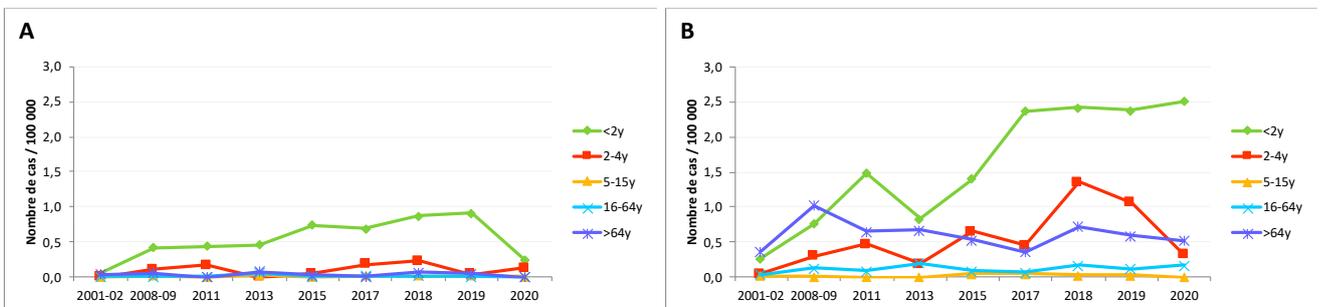


Figure 13 - Évolution de l'incidence des méningites (A) et des bactériémies (B) à pneumocoque de sérotype 24F selon le groupe d'âge entre 2001-2002 et 2019.

- Chez les adultes (Figure 14, Figure 15) pour lesquels 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 fluctuent selon les années. Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 8 a fortement progressé dans la population de plus de 64 ans, alors que les sérotypes 22F et 9N sont stables. Aucun sérotype non vaccinal n'est à ce jour clairement prédominant. En particulier, le sérotype 24F n'a pas progressé comme chez les enfants de moins de 5 ans.

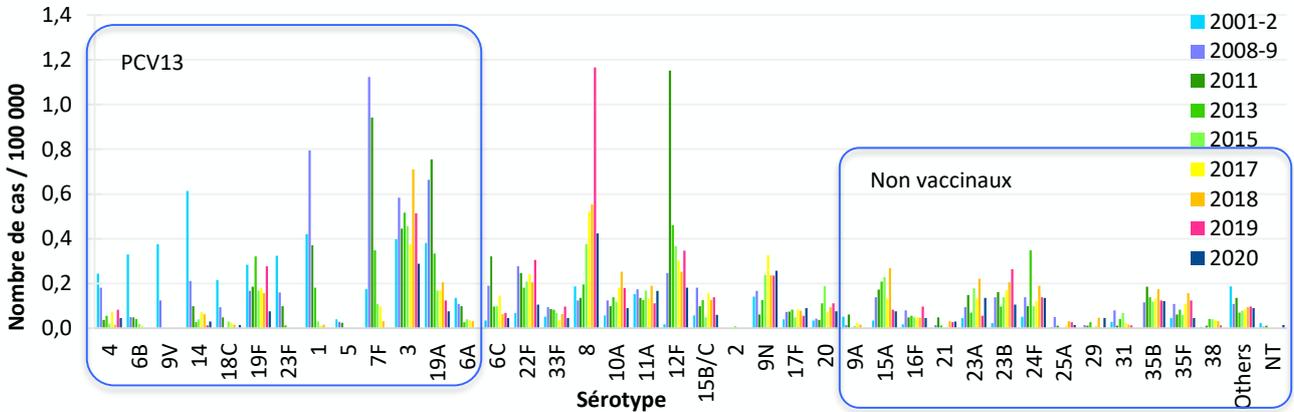


Figure 14 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 16 à 64 ans entre 2001-2002 et 2020.

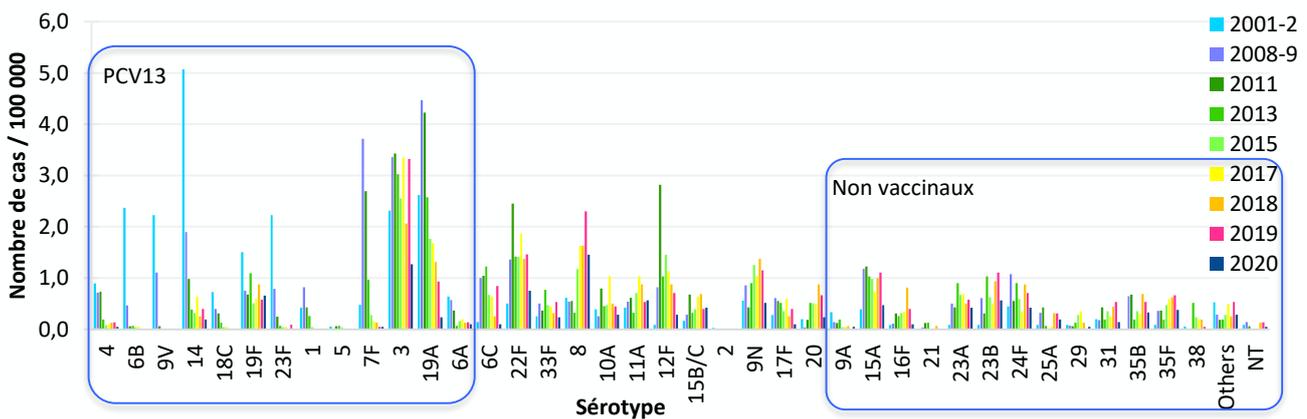


Figure 15 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2020.

Les données sur la distribution des sérotypes qui sont présentées dans les tableaux suivants (Tableau 6, Tableau 7) doivent être mises en regard des données d'incidence (Figure 11 à Figure 15).

Tableau 6 – Principaux sérotypes (fréquence ≥ 2%) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2020.

Sérotype	Bactériémies (n=769)		Méningites (n=355)		Total (n=1124)
	Enfant (≤15 ans) (n=171)	Adulte (n=598)	Enfant (≤15 ans) (n=114)	Adulte (n=241)	
8°	2,56%	15,38%	5,88%	10,24%	10,94%
3*	4,27%	11,37%	0,00%	9,45%	8,59%
24F	16,24%	5,69%	11,76%	0,79%	7,24%
23B	10,26%	3,68%	5,88%	6,30%	5,72%
10A°	10,26%	1,34%	13,73%	6,30%	5,22%
9N°	0,00%	6,35%	3,92%	7,09%	5,05%
11A°	4,27%	5,35%	1,96%	5,51%	4,88%
22F°	5,13%	6,35%	0,00%	3,15%	4,88%
12F°	6,84%	3,68%	3,92%	5,51%	4,71%
19F*	2,56%	4,68%	3,92%	3,94%	4,04%
23A	2,56%	2,34%	5,88%	8,66%	4,04%
15A	4,27%	3,34%	5,88%	3,94%	3,87%
19A*	5,13%	2,68%	1,96%	1,57%	2,86%
15B°/C	3,42%	1,34%	5,88%	3,94%	2,69%
35F	1,71%	3,34%	5,88%	0,79%	2,69%
35B	0,00%	3,34%	0,00%	3,94%	2,53%
33F°	1,71%	2,34%	5,88%	0,79%	2,19%

* 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 7 – Fréquence des sérotypes des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) en 2020 (% par colonne).

Sérotype	Bactériémies (n=416)		Méningites (n=178)		Total (n=594)
	Enfant (≤15 ans) (n=117)	Adulte (n=299)	Enfant (≤15 ans) (n=51)	Adulte (n=127)	
24F	35,29%	14,14%	30,00%	2,27%	18,22%
23B	21,57%	9,09%	15,00%	13,64%	13,55%
11A°	5,88%	16,16%	5,00%	13,64%	12,15%
19F*	5,88%	14,14%	10,00%	11,36%	11,21%
19A*	9,80%	7,07%	5,00%	4,55%	7,01%
15A	5,88%	4,04%	15,00%	9,09%	6,54%
23A	3,92%	5,05%	0,00%	15,91%	6,54%
35B	0,00%	8,08%	0,00%	9,09%	5,61%
15B°/C	3,92%	5,05%	5,00%	4,55%	5,14%
14*	1,96%	5,05%	0,00%	2,27%	3,27%
9N°	0,00%	3,03%	5,00%	0,00%	1,87%
29	0,00%	3,03%	0,00%	0,00%	1,40%
34	0,00%	1,01%	0,00%	4,55%	1,40%
6A°°	0,00%	2,02%	0,00%	0,00%	0,93%
24B	3,92%	0,00%	0,00%	0,00%	0,93%
6C	0,00%	2,02%	0,00%	0,00%	0,93%
12F°	0,00%	0,00%	0,00%	2,27%	0,47%
16F	0,00%	1,01%	0,00%	0,00%	0,47%
17F°	0,00%	0,00%	0,00%	2,27%	0,47%
21	0,00%	0,00%	5,00%	0,00%	0,47%
35F	1,96%	0,00%	0,00%	0,00%	0,47%
9L	0,00%	0,00%	0,00%	2,27%	0,47%
NT	0,00%	0,00%	0,00%	2,27%	0,47%

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

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

°° Sérotype contenu uniquement dans le vaccin conjugué 13-valent.

Méningites à *S. pneumoniae*

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 (Santé publique France), à l'Observatoire des Méningites Bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV), ou ayant participé à la Cohorte COMBAT des méningites bactériennes de l'adulte (SPILF), ceci en raison de leur expérience et de leur motivation à participer à des réseaux de surveillance.

En 2020, en France métropolitaine, 178 souches viables responsables de méningite ont été adressées au CNRP dont 51 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant et 127 souches isolées chez l'adulte (Figure 16). Parmi celles-ci, 12 (7%) provenaient correspondants ne participant pas au réseau des ORP (Tableau 4).

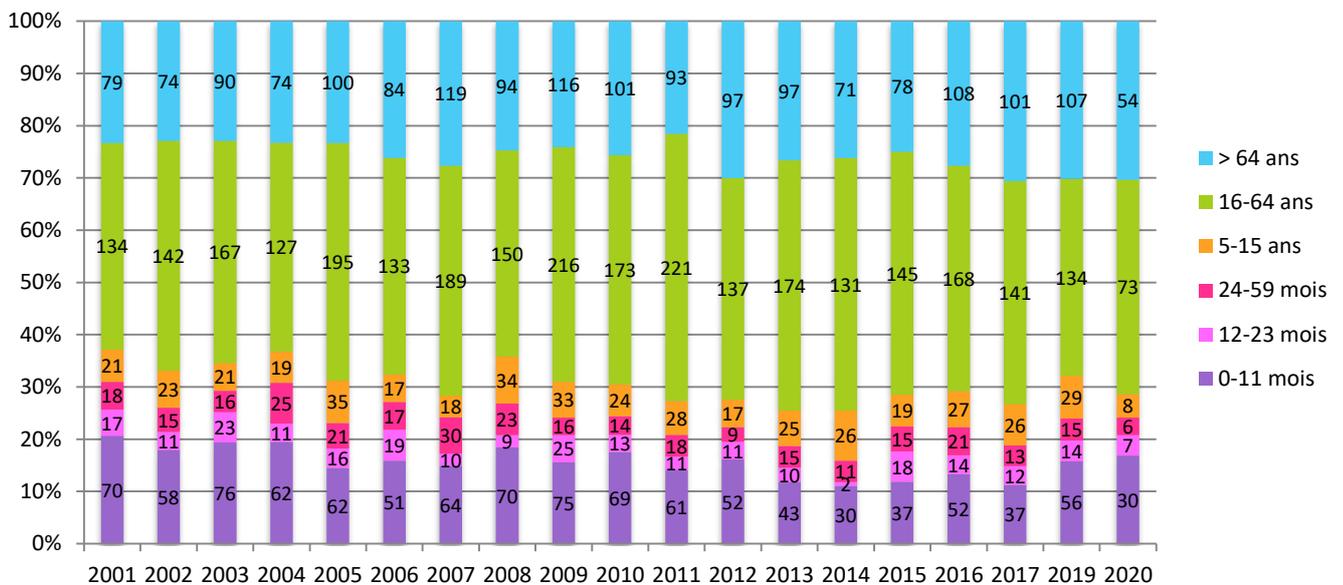


Figure 16 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2020.

D'après les dernières données du réseau EPIBAC de Santé Publique France¹³, l'incidence globale des méningites à *S. pneumoniae* est passée de 0,7 à 0,4 cas / 100 000 entre 2019 et 2020 (vs 0,9 cas / 100 000 pendant la période pré-vaccinale en 2001-02 (soit - 23%), et vs 1 cas / 100 000 en 2008-09 (soit -20%).

¹³ <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 178 cas de méningite à *S. pneumoniae* étudiés en 2020 est indiquée en Figure 17. En moyenne, 7 cas de méningite ont été rapportés par région (médiane = 6), les extrêmes allant de 1 en Alsace et Champagne Ardenne à 33 en Ile-de France.

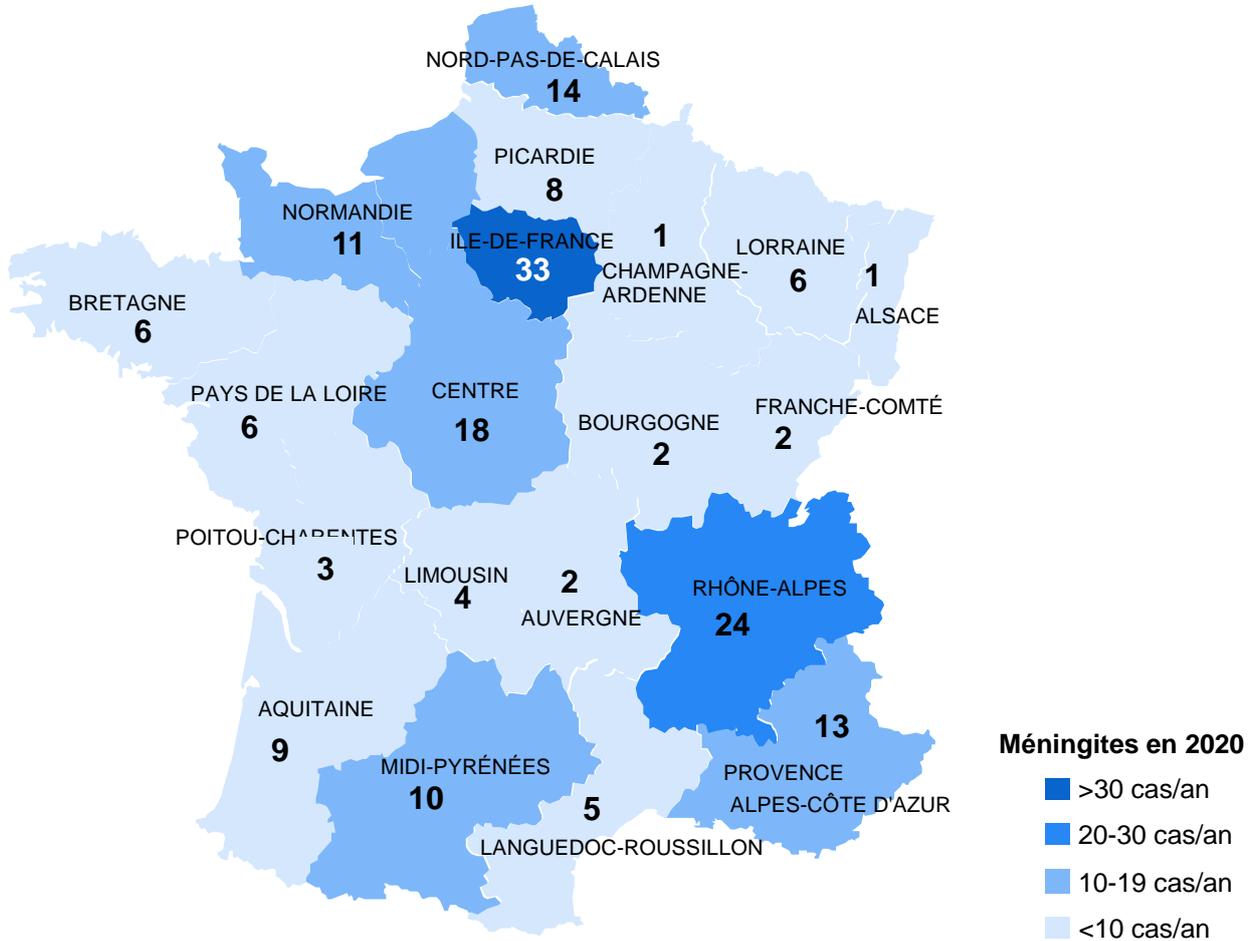


Figure 17 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2020.

Dans cas, la souche de pneumocoque a été isolée dans le LCS, dans 29 cas à partir d'une hémoculture.

Distribution temporelle

La Figure 18 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas cumulés de méningite à pneumocoque de 2001 à 2020. C'est durant les mois de décembre, janvier, février et mars qu'est enregistré le plus grand nombre de cas.

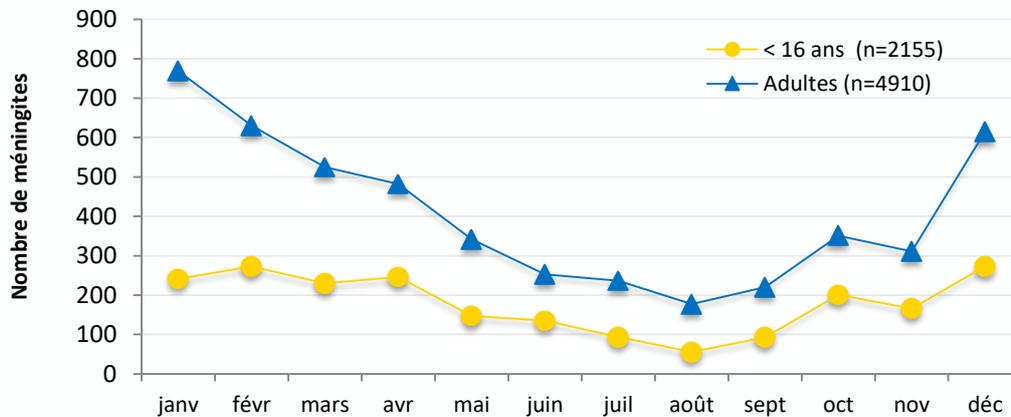


Figure 18 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2020.

Répartition par classe d'âge

En 2020, les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes nourrissons (en particulier entre l'âge de 2 et 8 mois, soit trop jeunes pour être vaccinés, soit ayant reçu un nombre insuffisant de doses), ainsi que les adultes à partir de 50 ans (Figure 19, Figure 20).

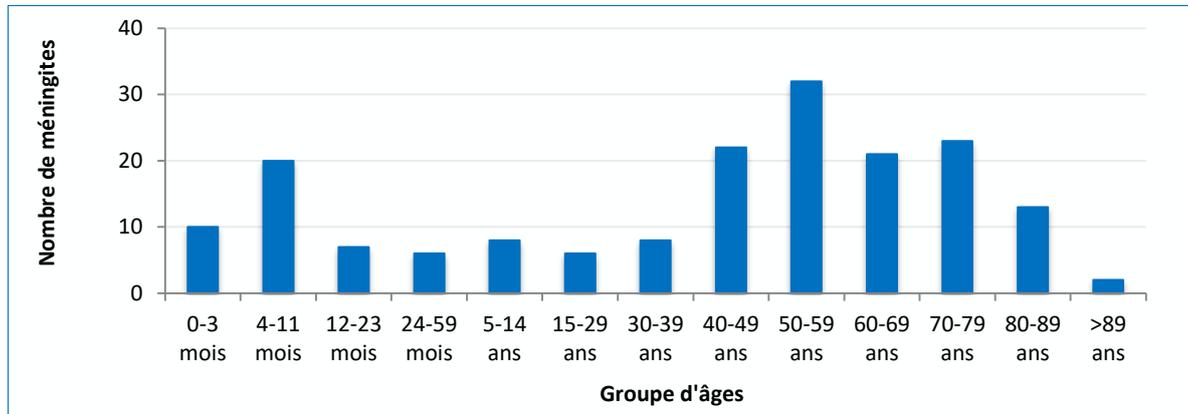


Figure 19 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2020 (n=178) en fonction de l'âge.

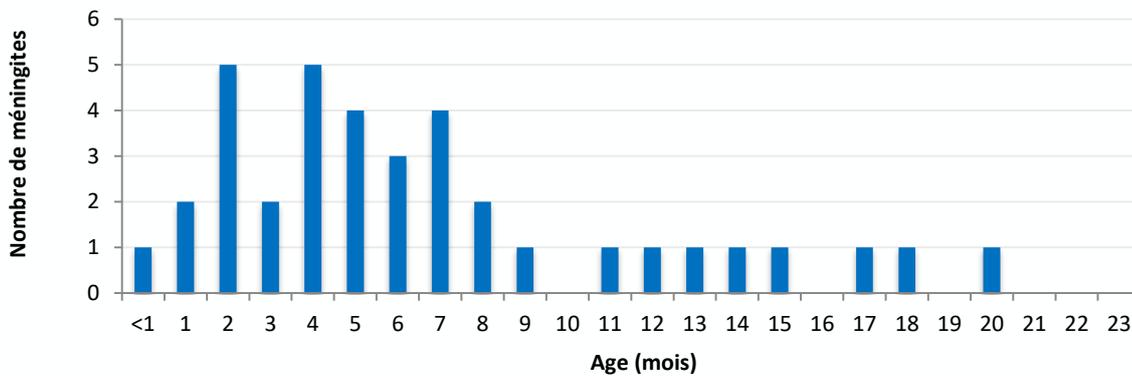


Figure 20 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2020 (n=37).

Surveillance des sérotypes

Dans toutes les tranches d'âge, la diminution de l'incidence des méningites à pneumocoque est très nette en 2020. Le remplacement des sérotypes vaccinaux est plus ou moins important selon le groupe d'âge, lié à l'augmentation progressive des méningites à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux (Figure 21).

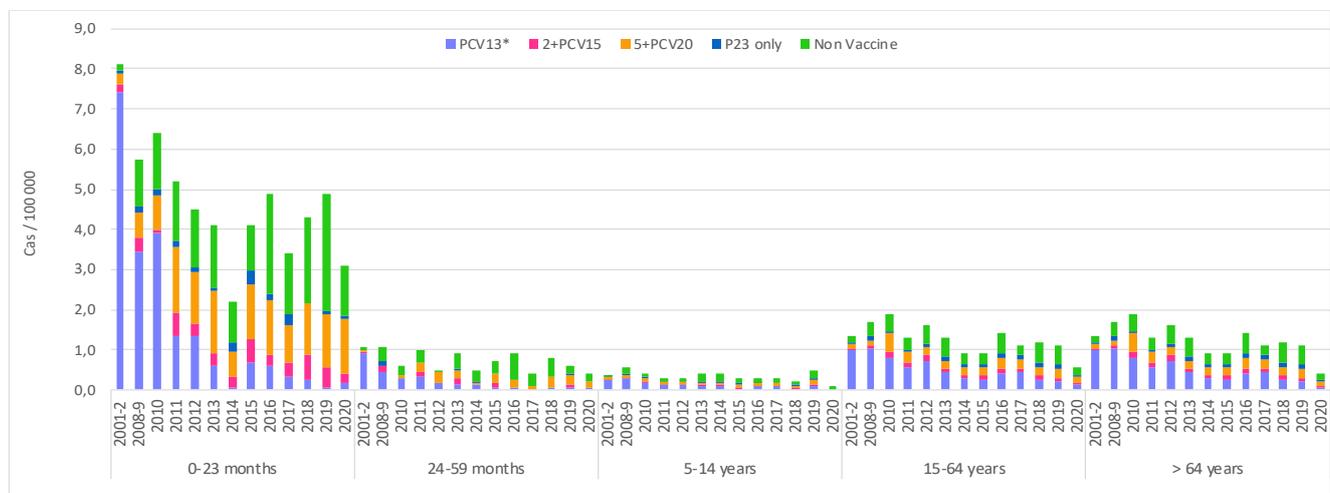


Figure 21 - Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou non vaccinal selon le groupe d'âges.

Chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 22, Figure 23), en ce qui concerne les sérotypes inclus dans le PCV13, un seul cas à sérotype 3 a été observé. En 2020, les sérotypes non vaccinaux en augmentation sont les sérotypes 10A et 15B/C (Figure 32). Le sérotype 24F qui rassemble pour un tiers des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, a diminué rapport à 2019.

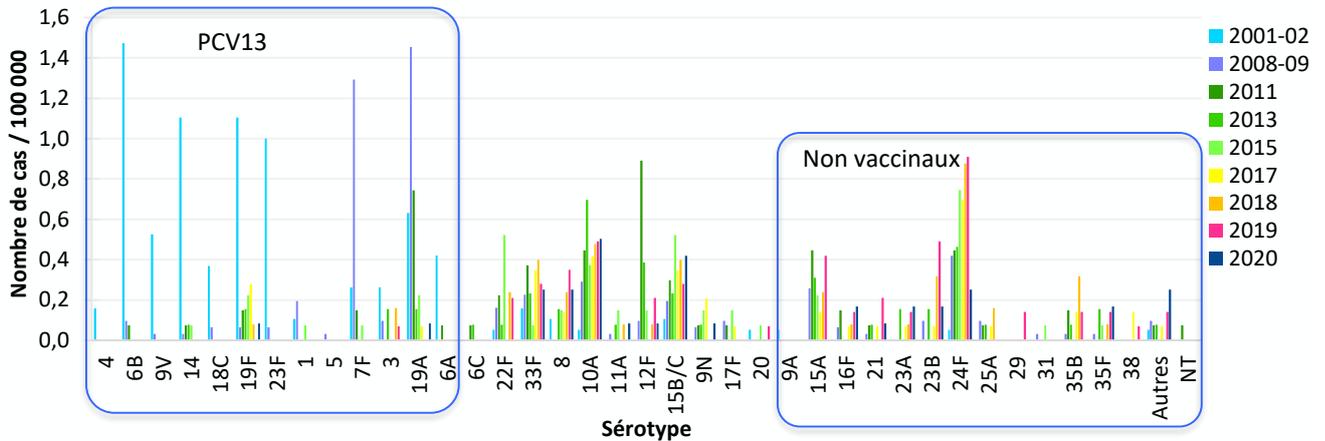


Figure 22 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

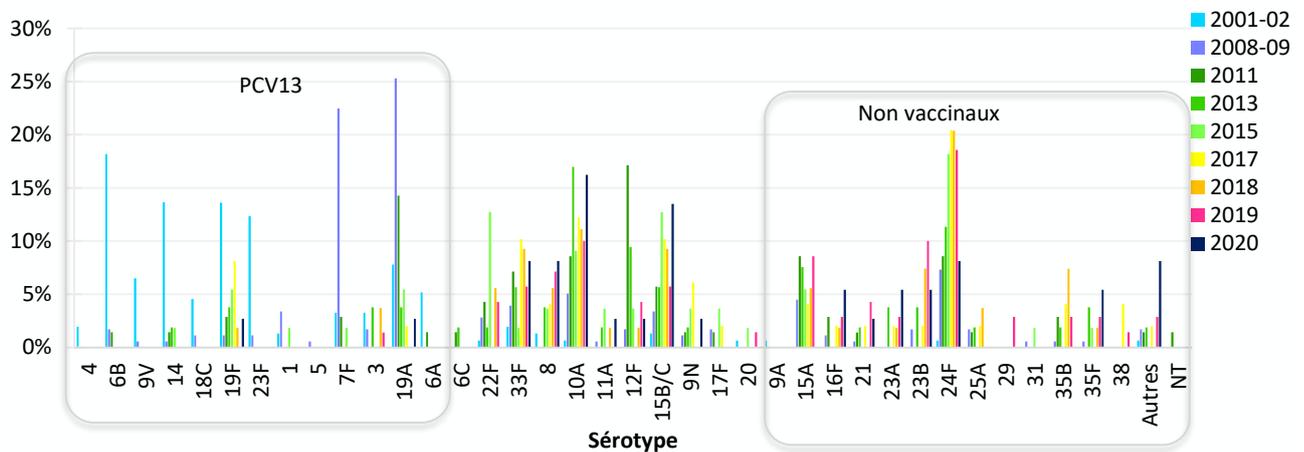


Figure 23 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=154), 2008-2009 (n=178), 2011 (n=70), 2013 (n=53), 2015 (n=55), 2017 (n=49), 2018 (n=54), 2019 (n=70) et en 2020 (n=37).

Pour les enfants de 2 à 15 ans, l'évolution de la fréquence de chaque sérotype est indiquée sur la Figure 24 et la Figure 25.

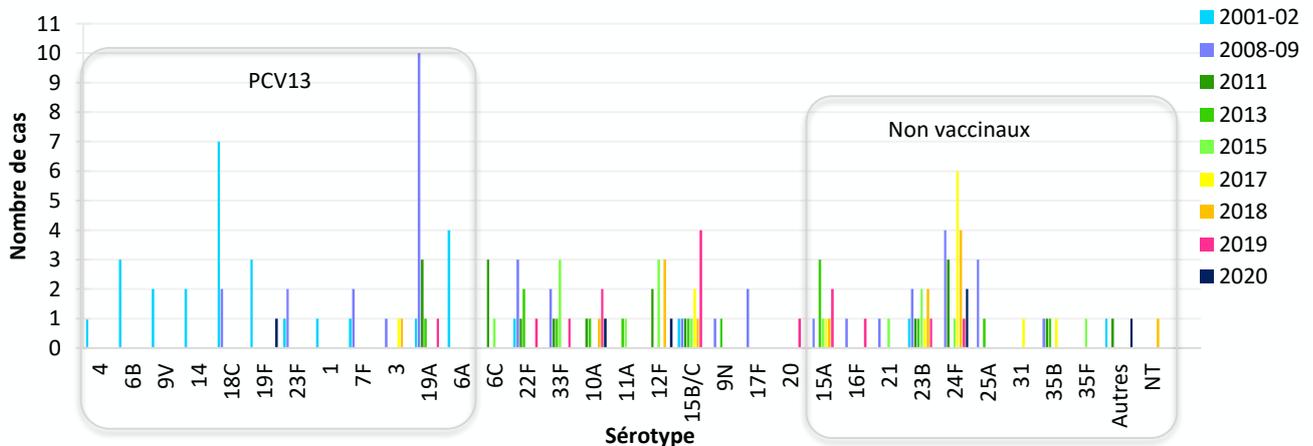


Figure 24 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002 (n=33), 2008-2009 (n=39), 2011 (n=18), 2013 (n=15), 2015 (n=15), 2017 (n=13), 2018 (n=14), 2019 (n=15) et en 2020 (n=6).

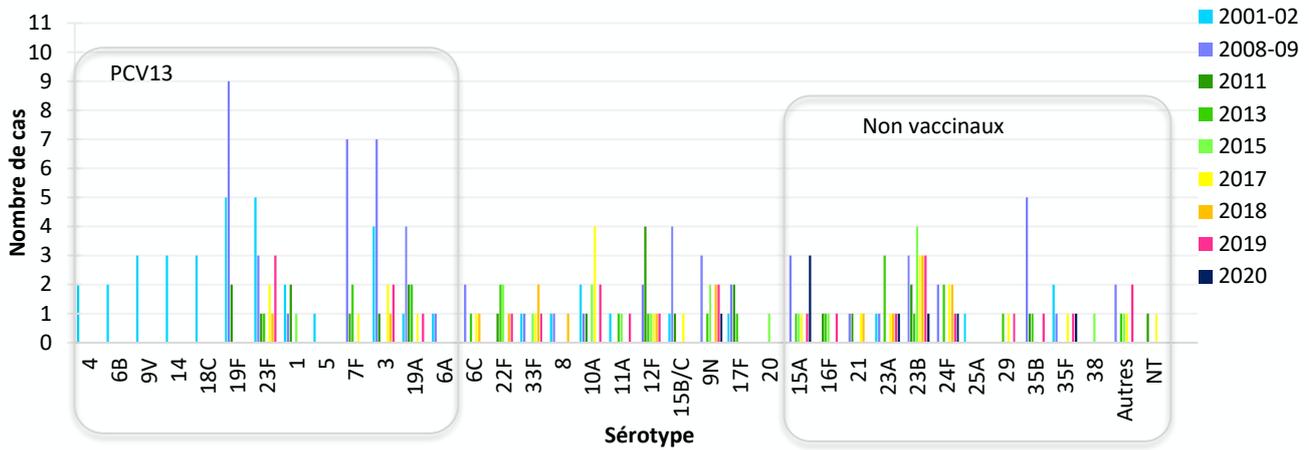


Figure 25 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002 (n=43), 2008-2009 (n=66), 2011 (n=25), 2013 (n=23), 2015 (n=19), 2017 (n=26), 2018 (n=17), 2019 (n=29) et en 2020 (n=8).

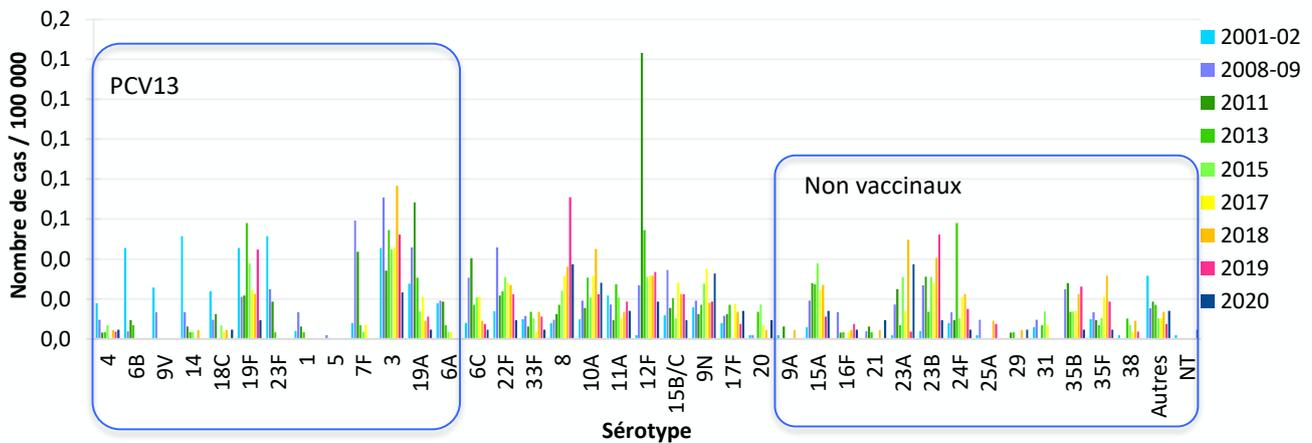


Figure 26 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

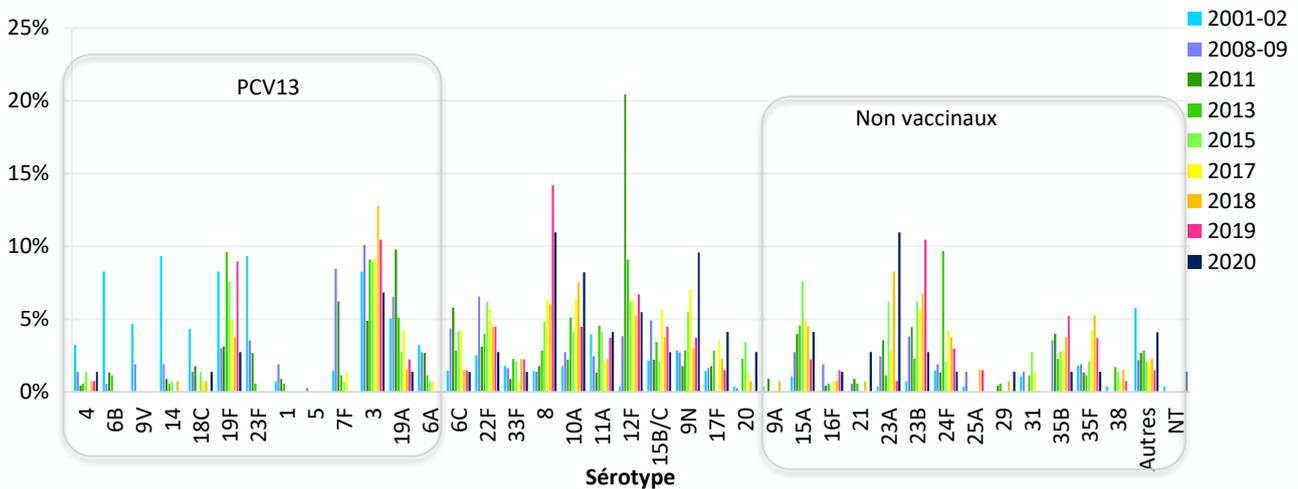


Figure 27 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=278), 2008-2009 (n=366), 2011 (n=225), 2013 (n=176), 2015 (n=145), 2017 (n=142), 2018 (n=133), 2019 (n=134) et en 2020 (n=73).

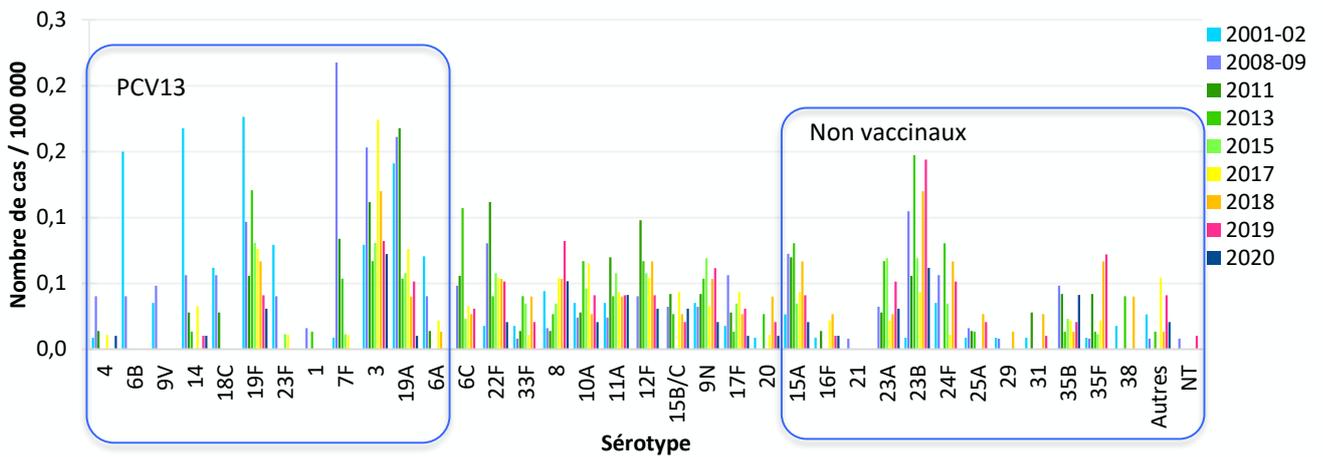


Figure 28 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

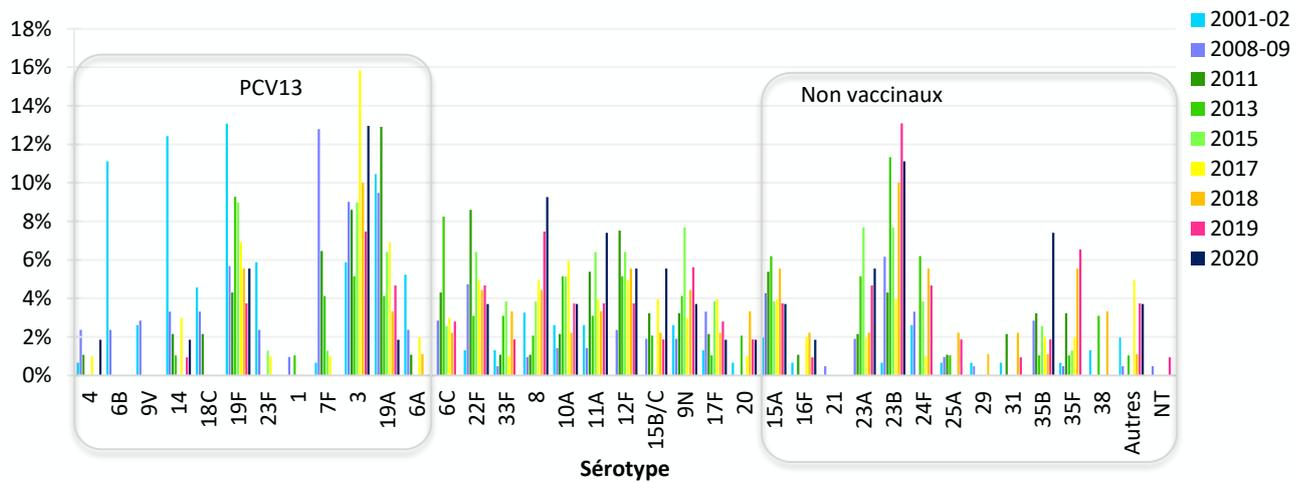


Figure 29 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=153), 2008-2009 (n=211), 2011 (n=93), 2013 (n=97), 2015 (n=78), 2017 (n=101), 2018 (n=90), 2019 (n=107) et en 2020 (n=54).

Dans la population adulte (> 15 ans) dont moins 10% sont vaccinés, les méningites à sérotypes vaccinaux PCV7 ont quasiment disparu (3 cas liés au sérotype 19F et un cas pour les sérotypes 4 et 14) (Figure 26 à Figure 29). Les méningites dues aux six sérotypes additionnels inclus dans le PCV13 ne représentent que 15% des cas. Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 35B a nettement augmenté. En revanche, le sérotype 35F n'est pas représenté en 2020.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines est présentée sur la Figure 30.

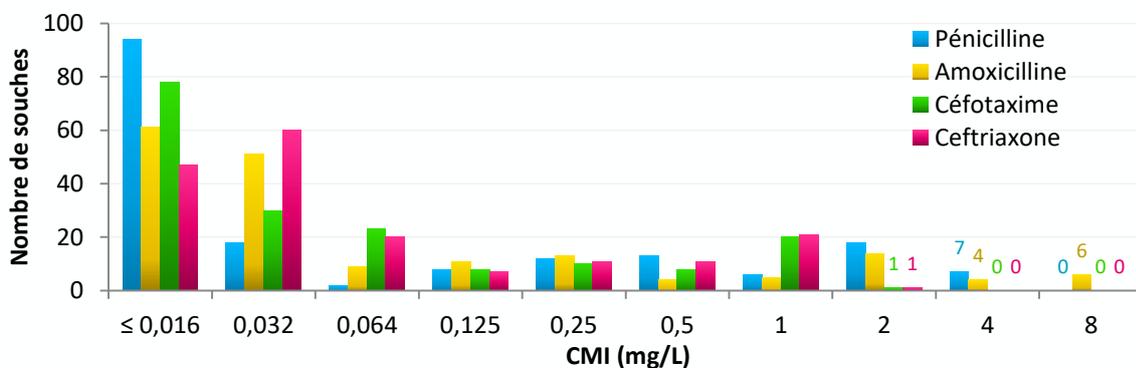


Figure 30 – Distribution des souches isolées de méningites (n=178) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

En 2020, le pourcentage de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline est de 16%, avec pour 10 souches une CMI > 2 mg/L).

En ce qui concerne les céphalosporines injectables de 3^{ème} génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, la proportion de souches de sensibilité diminuée au céfotaxime est de 11,8%, en augmentation par rapport à 2019 (7,2%), les CMI allant de 1 à 2 mg/L (Figure 30).

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 31 à la Figure 32 pour l'enfant, et de la Figure 33 à la Figure 34 pour l'adulte.

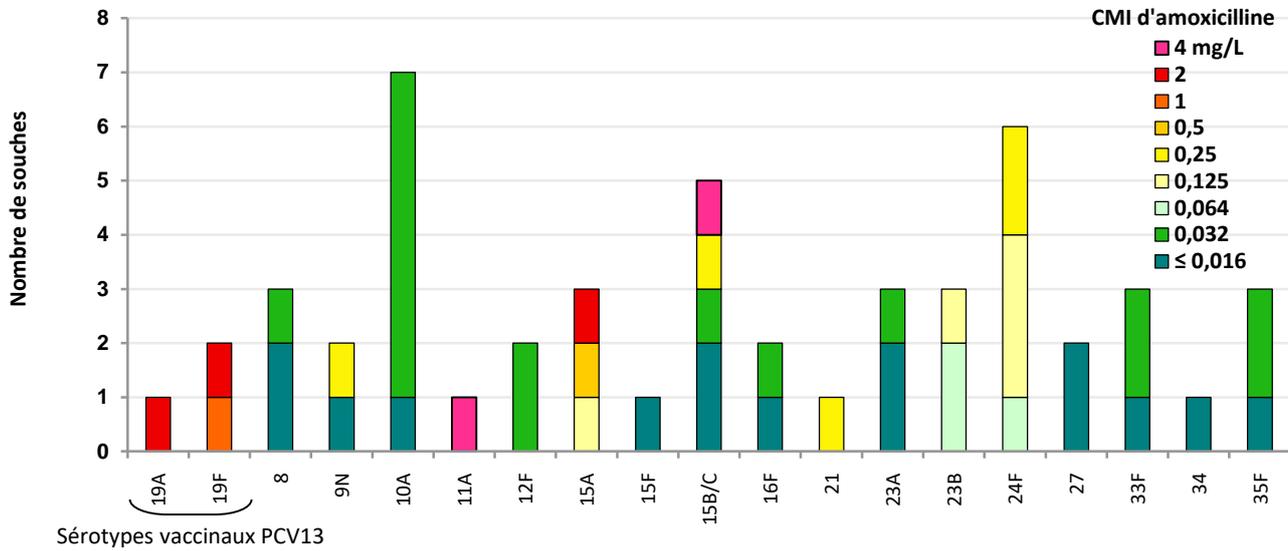


Figure 31 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=51).

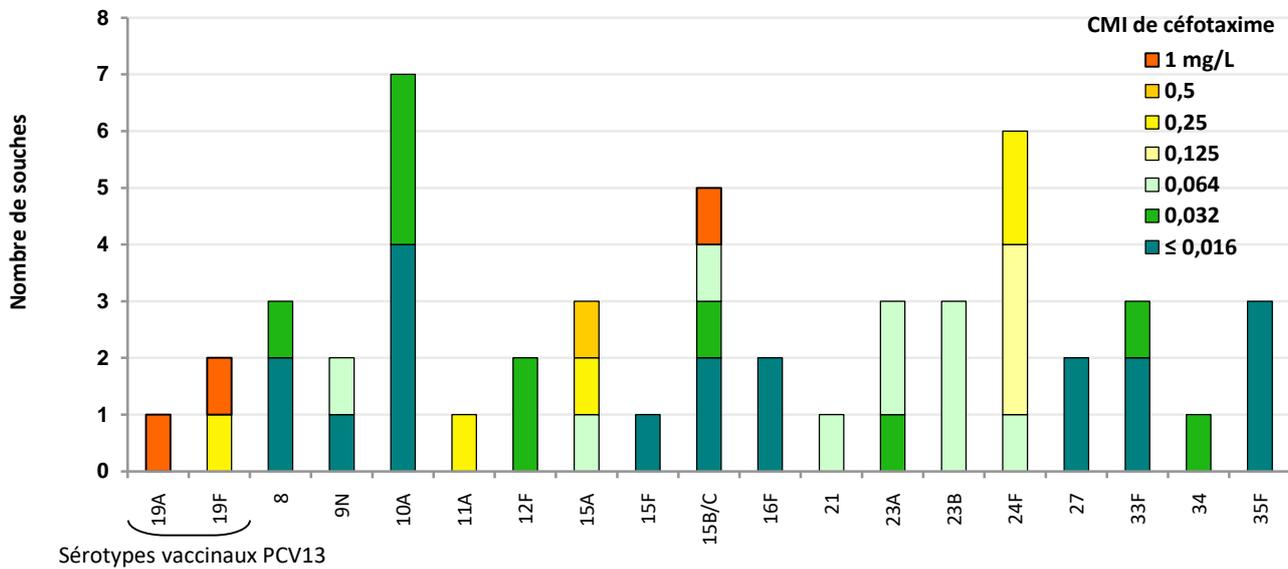


Figure 32 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=51).

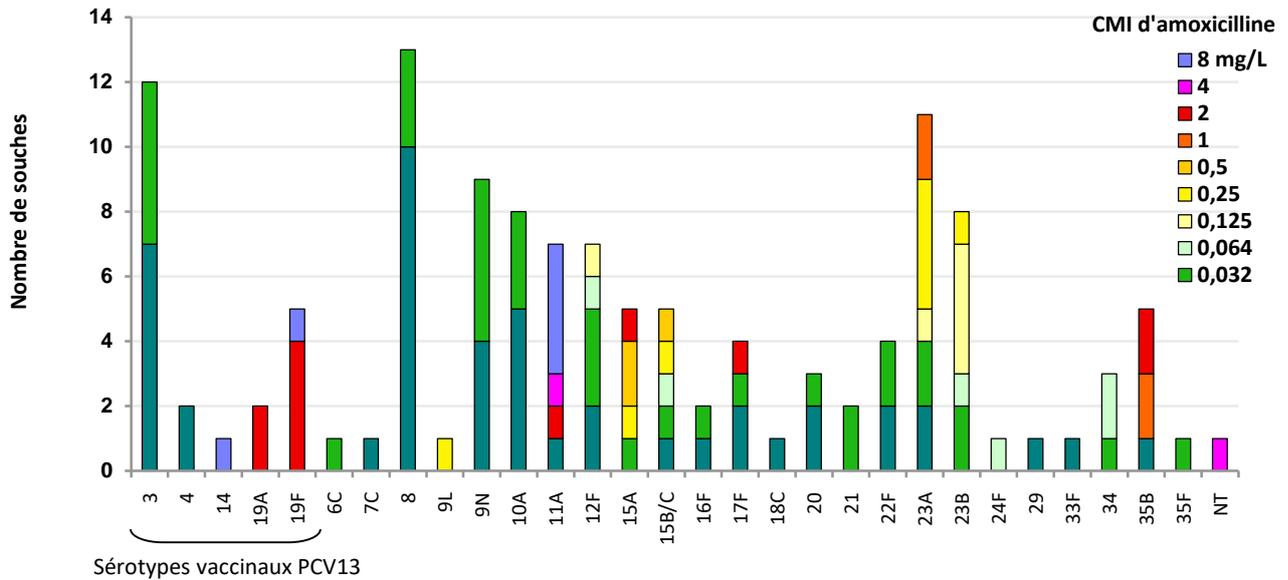


Figure 33 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=127).

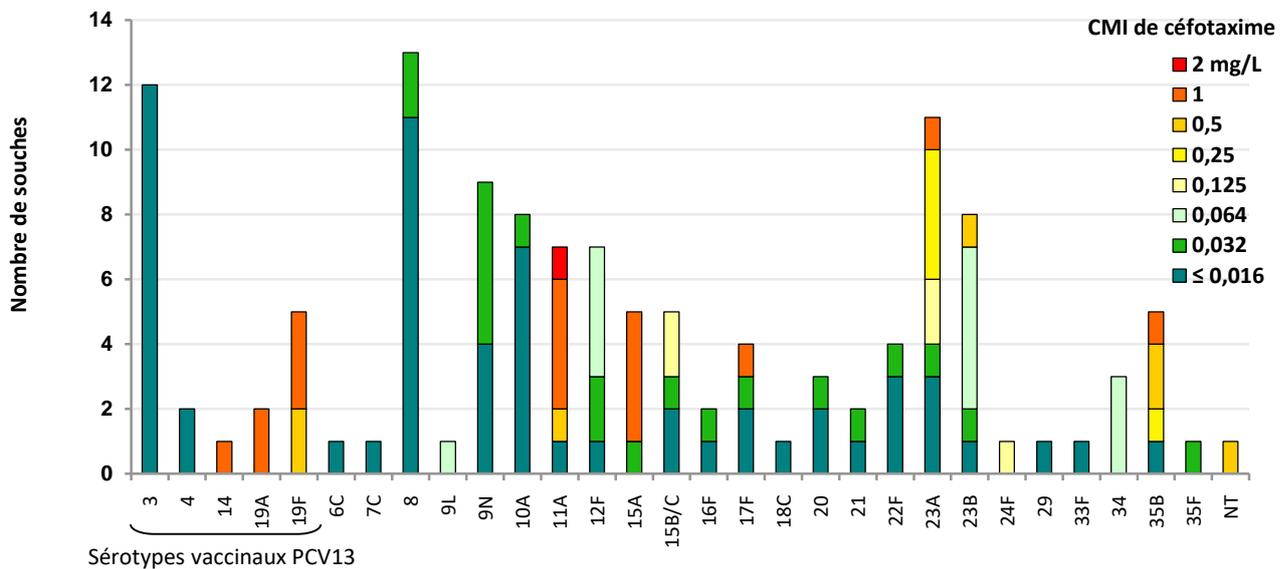


Figure 34 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=127).

Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des pneumocoques responsables de méningites

Depuis 2001, l'étude des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur 7058 souches de pneumocoques responsables de méningites isolées en métropole et adressées au CNR des Pneumocoques.

La diminution de l'incidence des méningites à pneumocoques sous l'effet direct et indirect de la vaccination des enfants de moins de 2 ans par les vaccins conjugués s'est accompagnée d'une diminution significative des cas de méningites dues à des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Leur proportion est passée entre 2001 et 2020 de 49% à 36%, de 29% à 16%, et de 14% à 12% 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 a atteint son point le plus bas en 2014, avec depuis une tendance à la hausse. La chute de l'incidence des méningites en 2020 masque cette hausse (Figure 35).

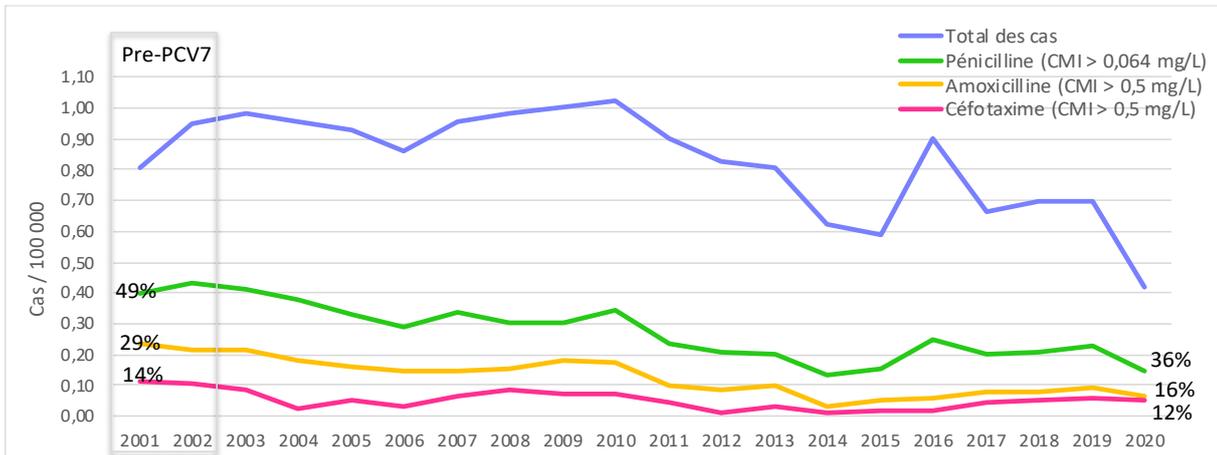


Figure 35 - Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines isolés de méningites, 2001-2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

Bactériémies à *S. pneumoniae*

En 2020, l'étude a porté sur 416 souches viables isolées d'hémocultures au cours de pneumonies ou de bactériémies sans porte d'entrée précisée (117 chez l'enfant et 299 chez l'adulte).

Répartition par classe d'âge

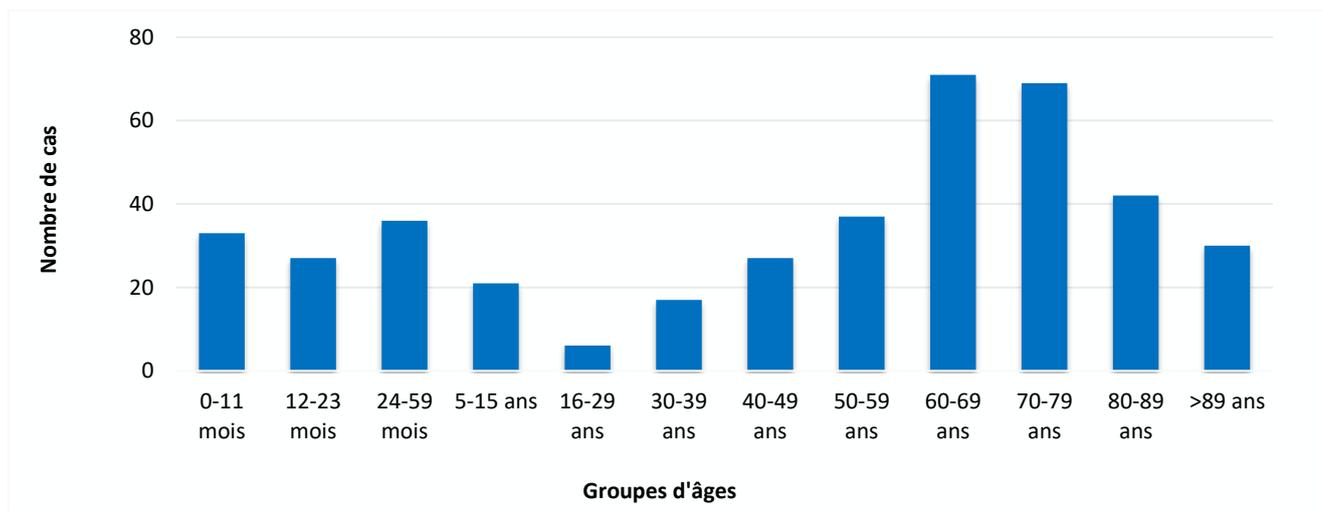


Figure 36 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge.

Surveillance des sérotypes

- Chez les enfants de moins de 2 ans, population cible du PCV13, les sérotypes vaccinaux PCV13 représentent 8% des souches de bactériémies en 2020 (5% pour le sérotype 3, 1,6% pour le 19A). Parmi les autres sérotypes, deux sérotypes sont prédominants : le sérotype 24F (25%), est augmenté par rapport aux deux années précédentes et le sérotype 10A (15%) en progression par rapport aux années précédentes. Nous avons constaté une forte diminution de sérotype 8 par rapport aux années 2018-2019 (Figure 37, Figure 38).
- Chez les enfants de 24 à 59 mois, les bactériémies à sérotypes vaccinaux PCV13 ont quasiment disparu à l'exception de cas liés aux sérotypes 3 et 19A. Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 24F est en diminution par rapport aux années 2018-2019, alors que le sérotype 23B progresse (Figure 39, Figure 40).
- Chez l'enfant de 5 à 15 ans, les sérotypes 1, 7F qui étaient nettement prédominants jusqu'en 2009, ont disparu, et les cas de bactériémies sont dus à des sérotypes non vaccinaux très divers, sans prédominance (Figure 41, Figure 42).

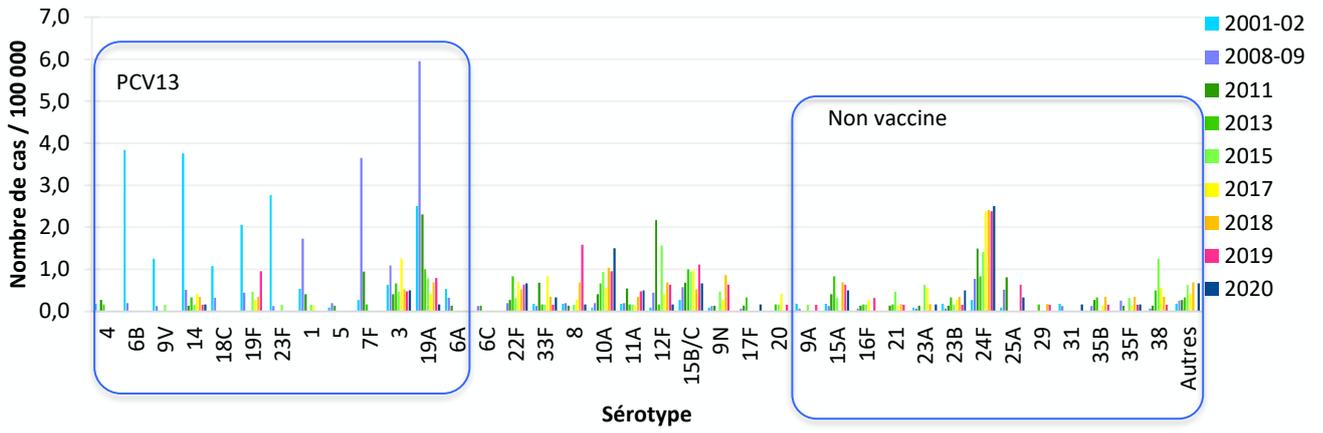


Figure 37 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

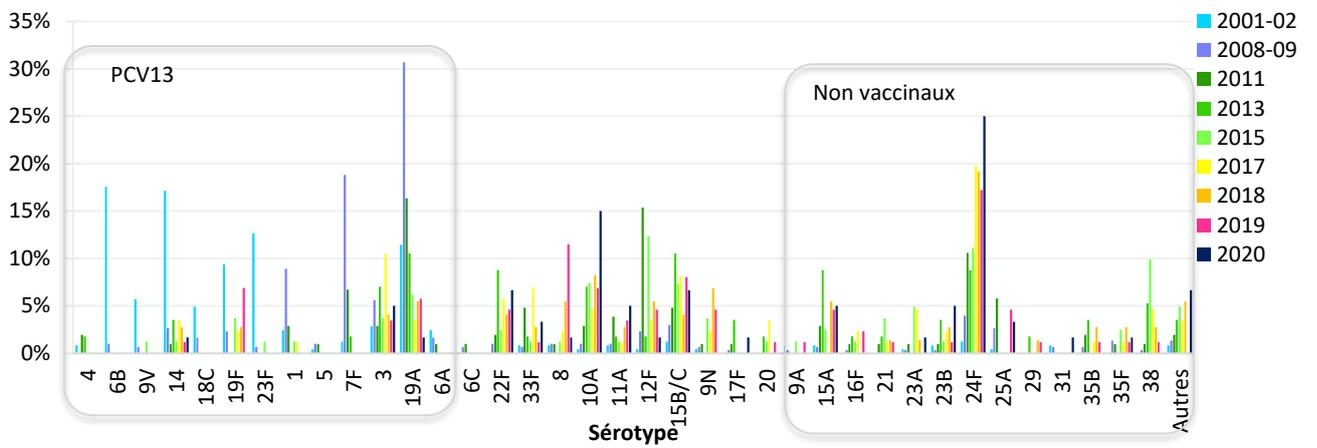


Figure 38 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=245), 2008-2009 (n=303), 2011 (n=104), 2013 (n=57), 2015 (n=81), 2017 (n=86), 2018 (n=73), 2019 (n=87) et en 2020 (n=60).

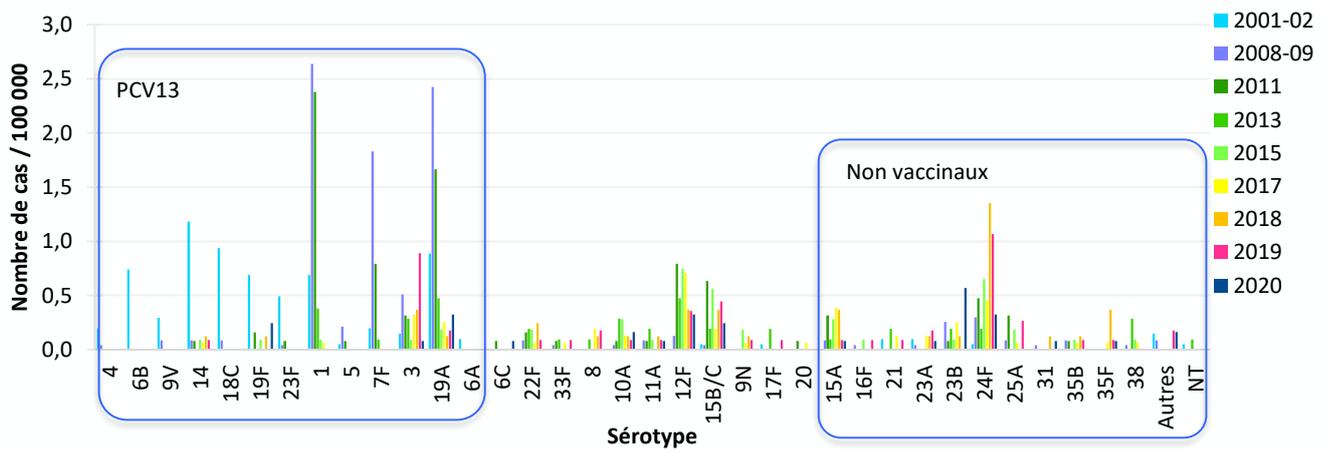


Figure 39 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

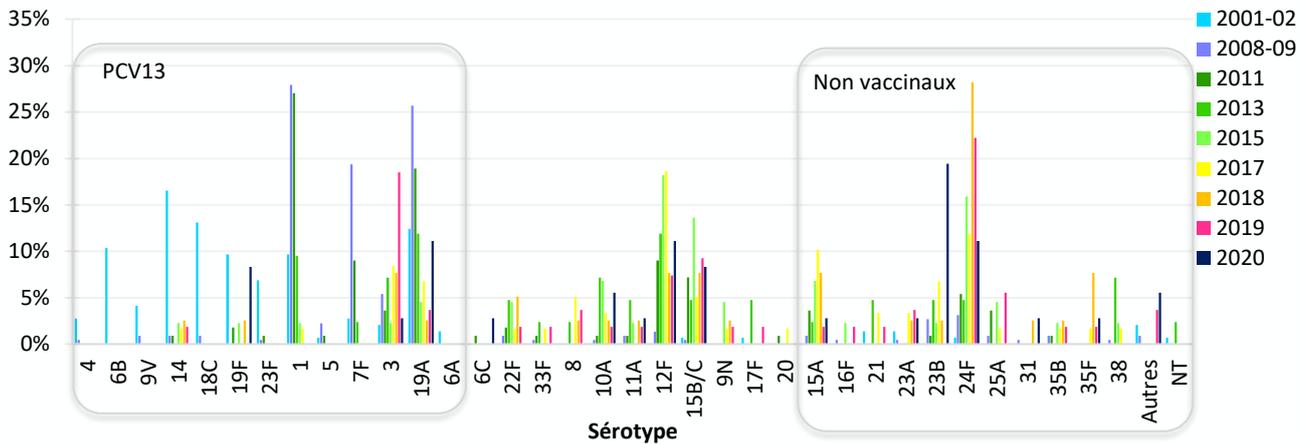


Figure 40 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002 (n=145), 2008-2009 (n=222), 2011 (n=111), 2013 (n=42), 2015 (n=44), 2017 (n=59), 2018 (n=39), 2019 (n=54) et en 2020 (n=36).

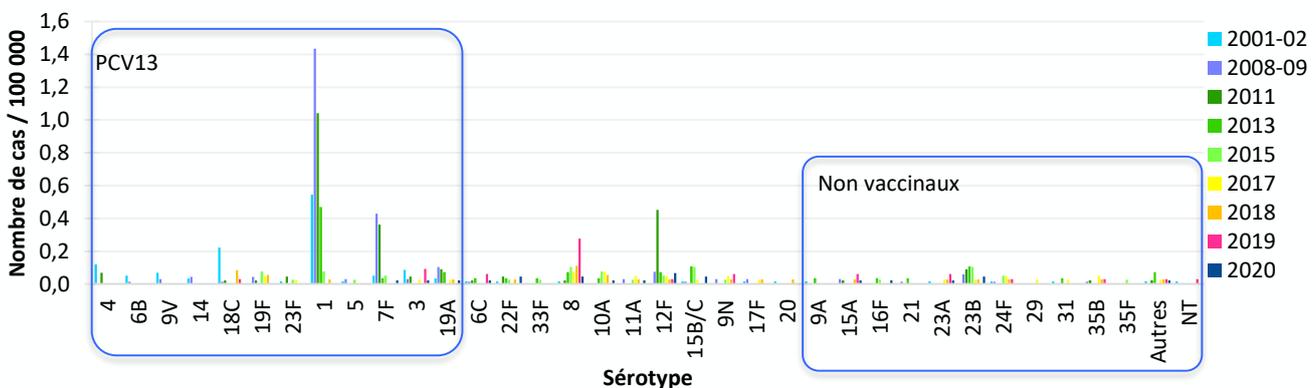


Figure 41 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

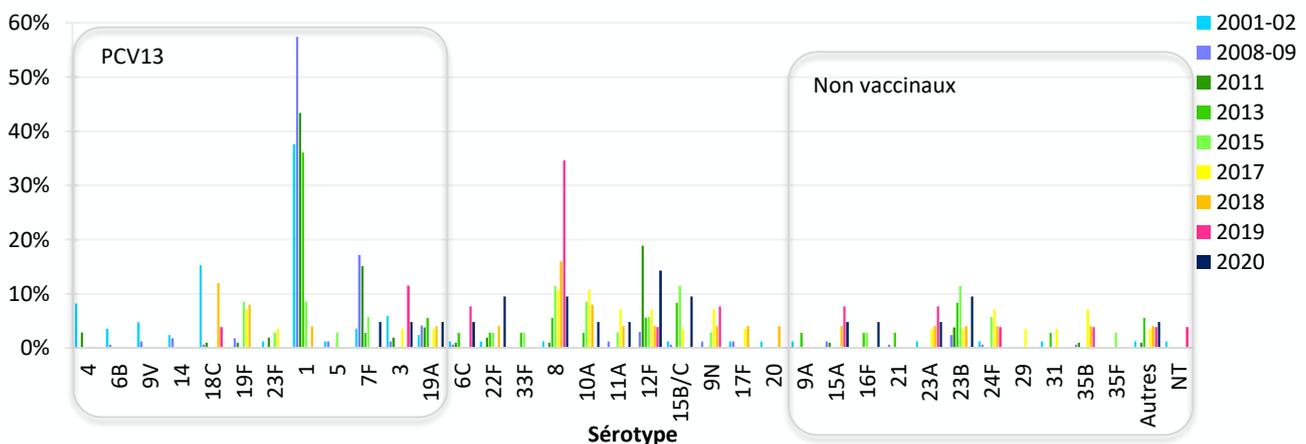


Figure 42 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002 (n=85), 2008-2009 (n=169), 2011 (n=106), 2013 (n=36), 2015 (n=35), 2017 (n=28), 2018 (n=25), 2019 (n=26) et en 2020 (n=21).

- Chez l'adulte de 16 à 64 ans, 21% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13 en 2020 et 73% par le vaccin polyosidique PPV23. Le sérotype 3, au 2^{ème} rang représente 12% des cas. Dans ce groupe d'âges, le sérotype 8 reste prédominant en 2020 (17%), bien qu'il ait diminué par rapport à 2019. Il est non couvert par le PCV13 mais contenu dans le PPV23. Viennent ensuite les sérotypes 9N (8%), 11A, 12F et 24F (7%) (Figure 43, Figure 44).
- Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, 23% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13, et 69% par le vaccin polyosidique PPV23 (Figure 45, Figure 46). Les sérotypes prédominants sont le sérotype 8 (15%) en progression constante depuis 2015 devant le sérotype 3 (11%), et 22F (8%), 19F (6%), 24F et 9N (5% chacun).

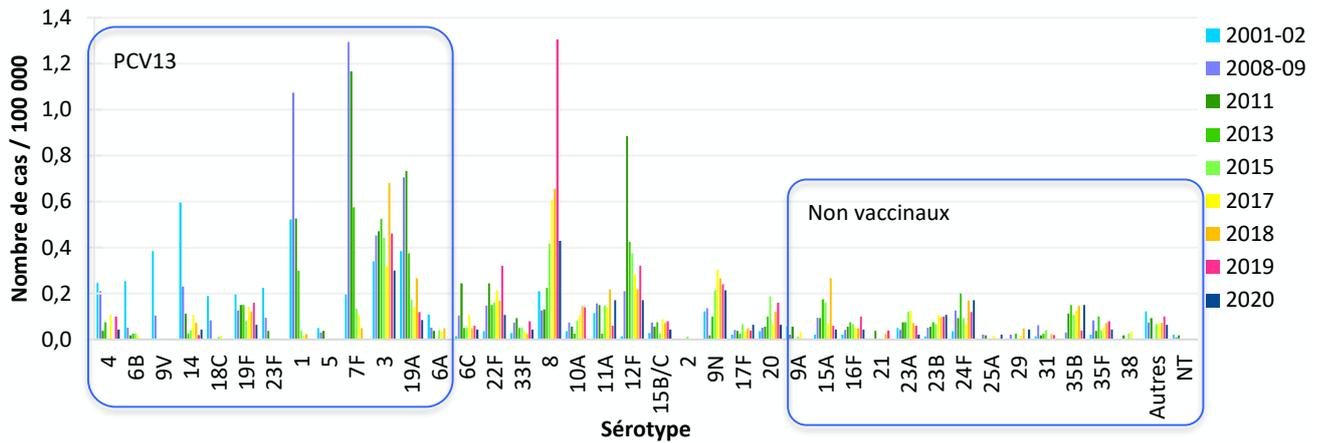


Figure 43 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

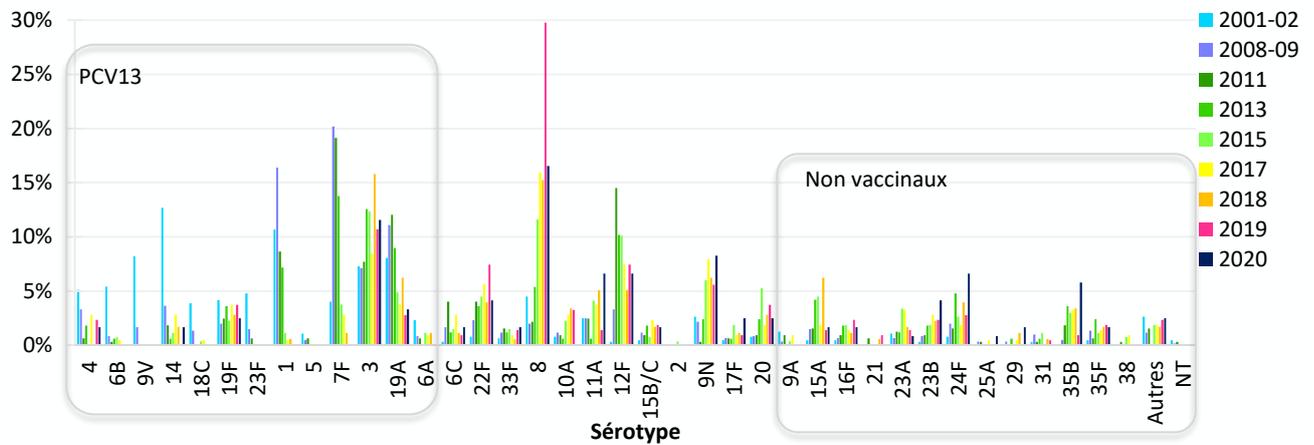


Figure 44 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=646), 2008-2009 (n=604), 2011 (n=324), 2013 (n=167), 2015 (n=267), 2017 (n=213), 2018 (n=177), 2019 (n=215) et en 2020 (n=121).

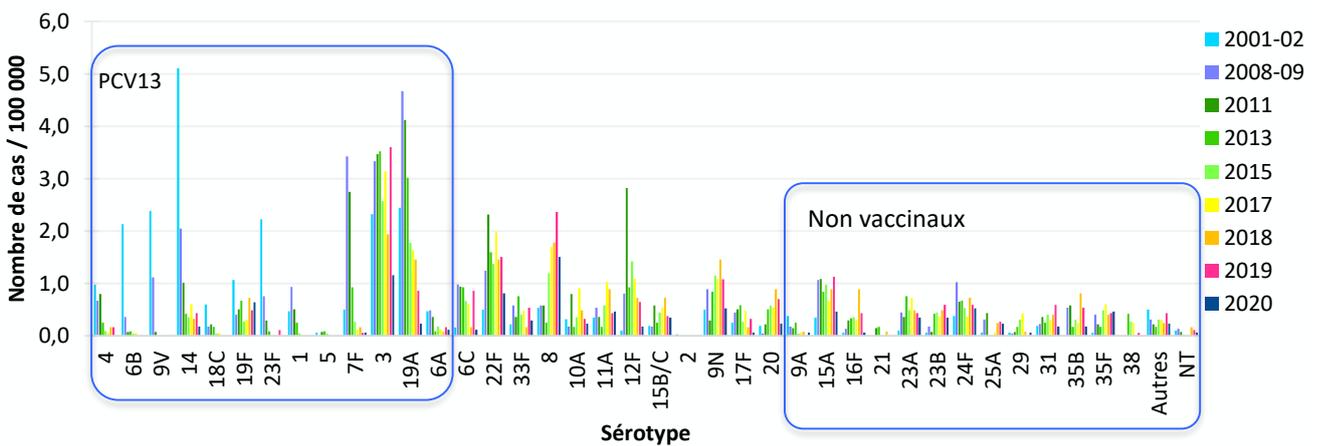


Figure 45 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

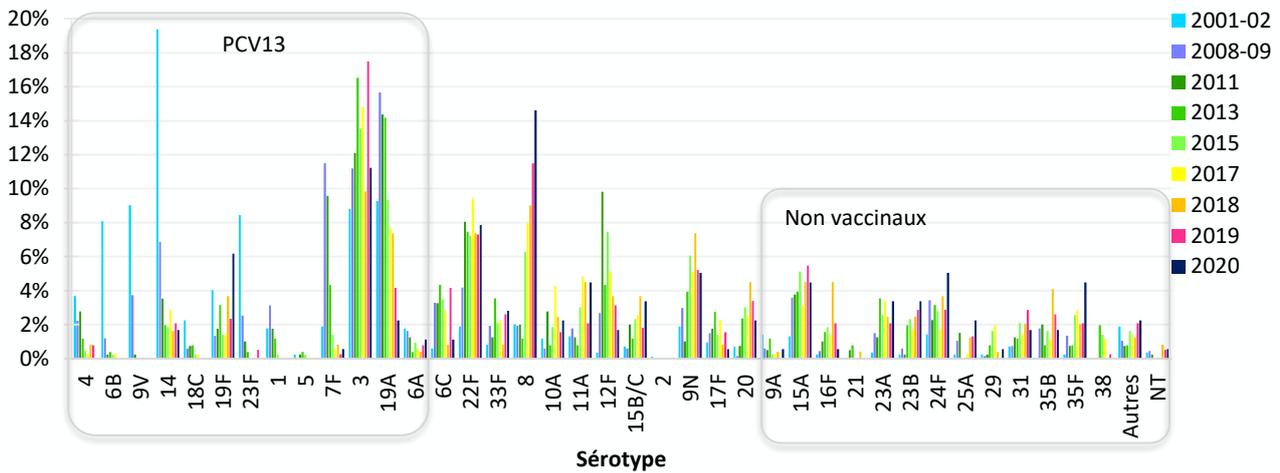


Figure 46 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=841), 2008-2009 (n=670), 2011 (n=397), 2013 (n=254), 2015 (n=429), 2017 (n=351), 2018 (n=244), 2019 (n=383) et en 2020 (n=178).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2020 est indiquée sur la Figure 47.

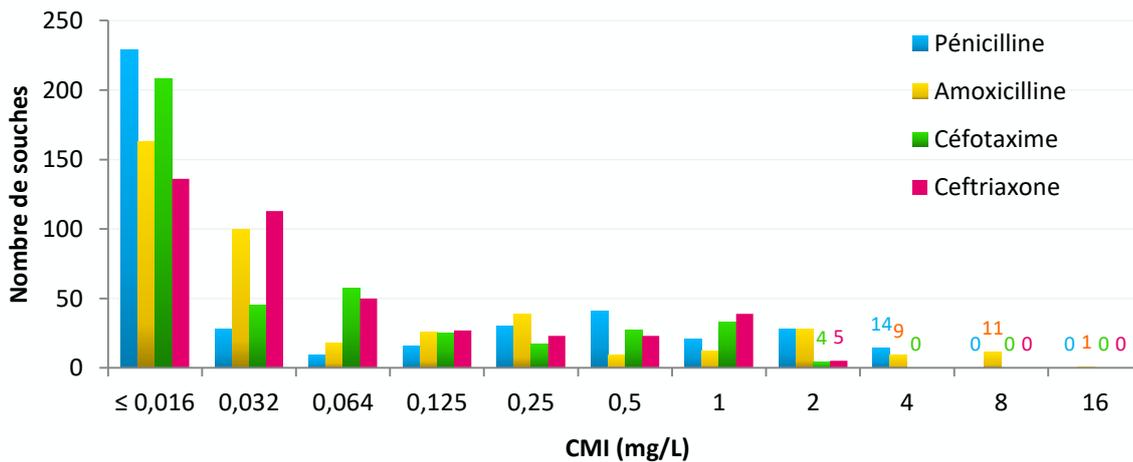


Figure 47 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2020 (n=416) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

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 48 et Figure 49 pour l'enfant, et en Figure 50 et Figure 51 pour l'adulte.

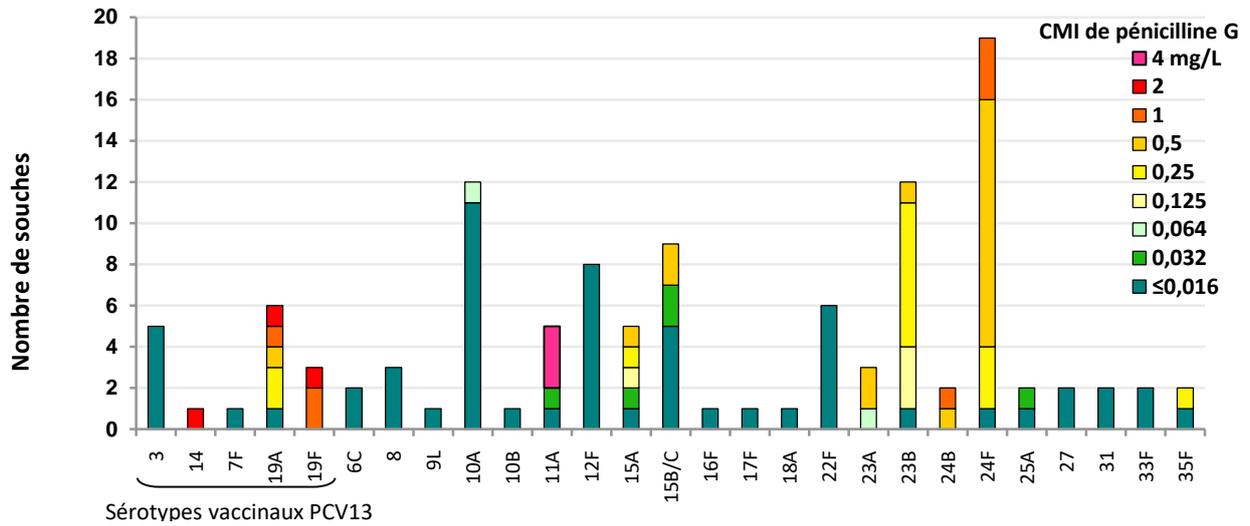


Figure 48 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=117).

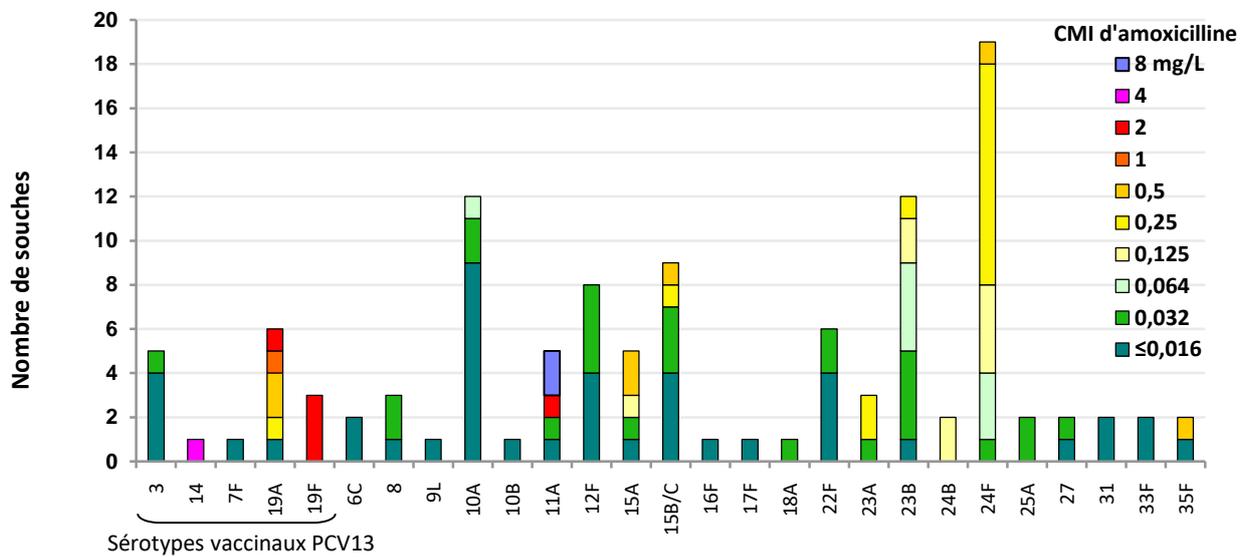


Figure 49 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=117).

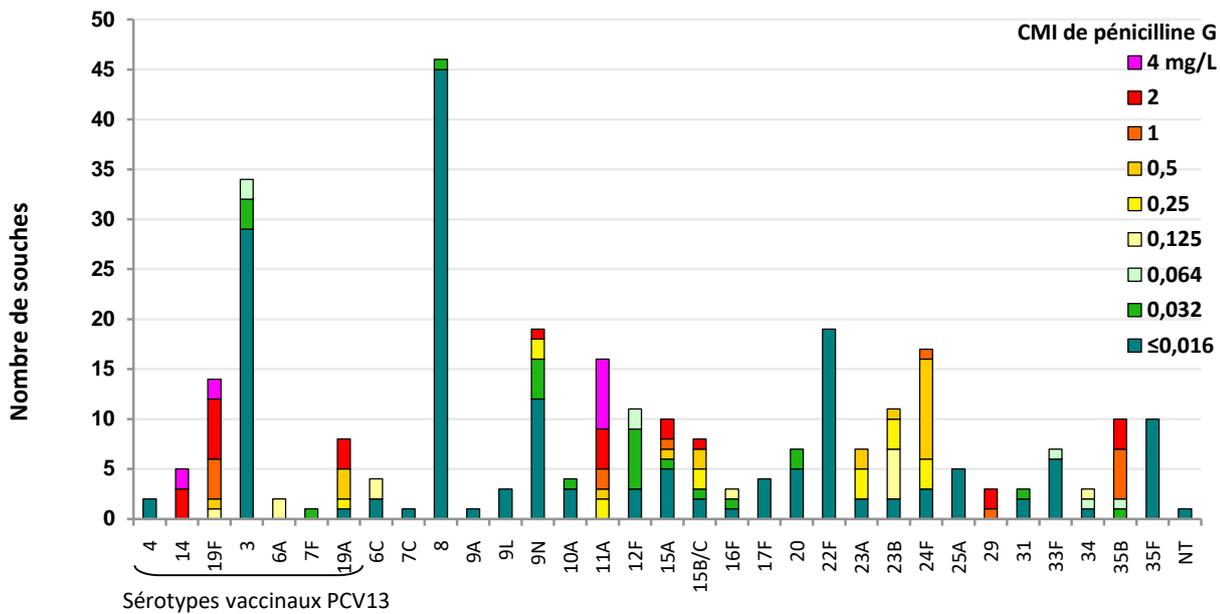


Figure 50 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=299).

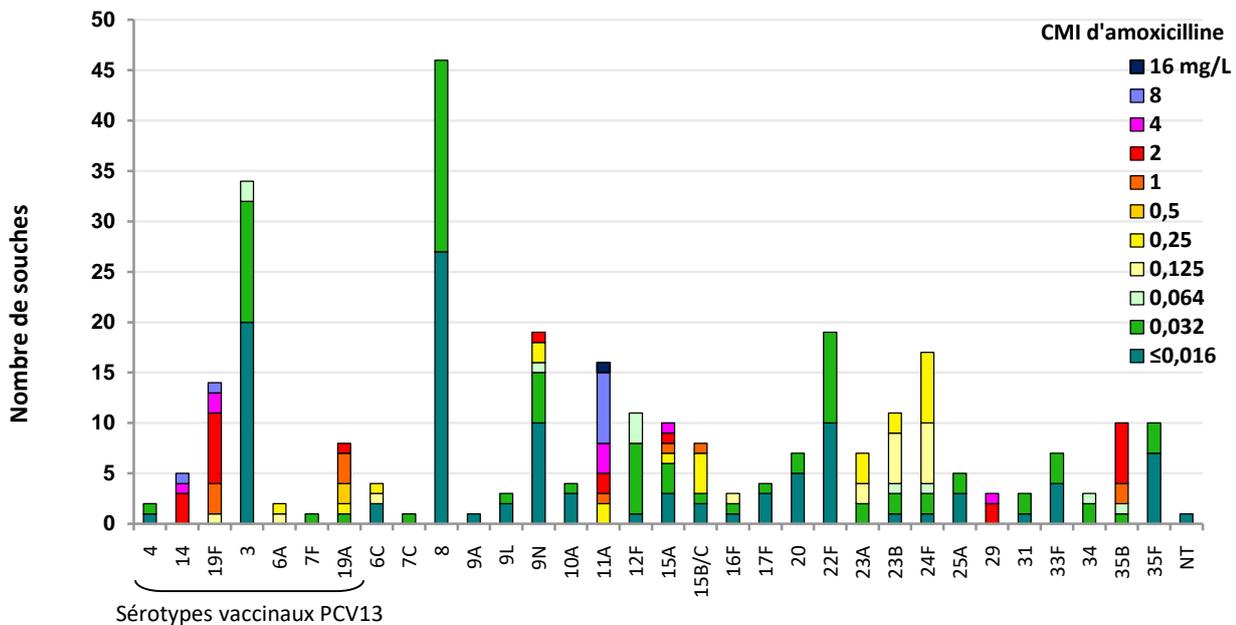


Figure 51 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=299).

Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines et aux macrolides des pneumocoques responsables de bactériémies

Depuis 2001, l'étude des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur 14 500 souches de pneumocoques responsables de bactériémies.

D'après les données du réseau EPIBAC (Santé Publique France)¹⁴, tous âges confondus, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre 1998-2002 et 2020 de 8,2 à 4,1 cas / 100 000 (-50%).

Cette diminution s'est accompagnée d'une diminution de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de bactériémies, qui est passée entre 2001 et 2020 de 46% à 36%, de 29% à 15%, et de 15% à 9% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime. Elle s'accompagne aussi d'une diminution de la prévalence des souches résistantes aux macrolides, qui est passée de 46% en 2001 à 25% en 2020.

¹⁴ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>

L'incidence des bactériémies à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines qui avait atteint son point le plus bas en 2014, est en hausse depuis, avec un infléchissement depuis 2019. Comme dans le cas des méningites, la diminution d'incidence compense la hausse de la prévalence des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ces dernières années.

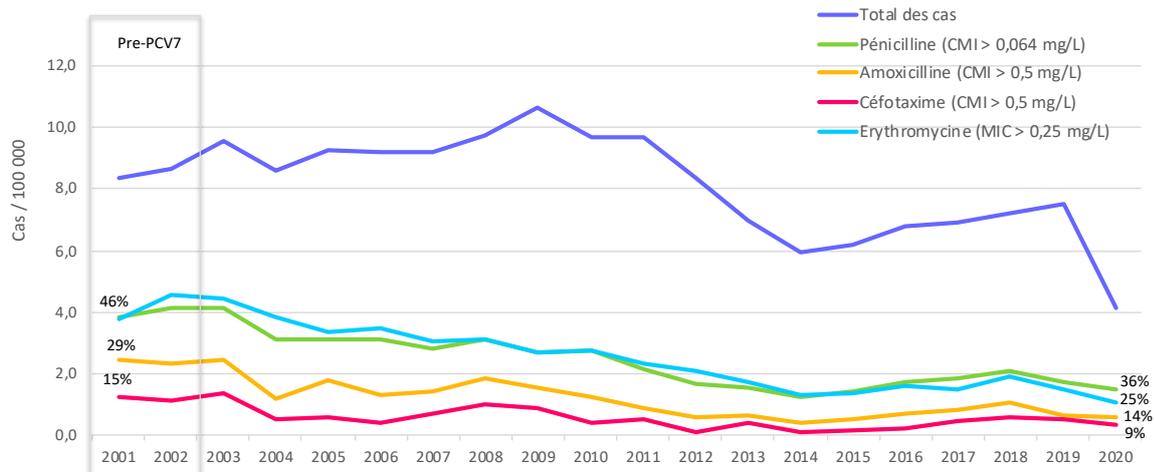


Figure 52 - Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ou résistants aux macrolides isolés de bactériémies, 2001-2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

Pleuro-pneumopathies

L'empyème pleural est une complication rare des pneumopathies communautaires. En raison de l'augmentation des cas qui avait été observée au début des années 2000 en France et dans différents pays, en particulier chez l'enfant, (Eastham *et al.* Thorax 2004 – Schultz *et al.* Pediatrics 2004), le réseau des ORP participe à la surveillance des pleuro-pneumopathies en collectant chaque année les souches de *S. pneumoniae* isolées de liquide pleural. L'étiologie microbienne des pleuro-pneumopathies n'est documentée au mieux 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 était 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).

Depuis l'introduction du PCV13, le nombre de ces pathologies a nettement diminué, surtout chez l'enfant laissant *S. pyogenes* au 1^{er} rang (Madhi *et al.* J Pediatric Infect Dis Soc 2018).

En 2020, cette surveillance a permis d'étudier 29 souches.

Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés étaient essentiellement isolés chez des adultes (27/29 cas, 93%) (Figure 53).

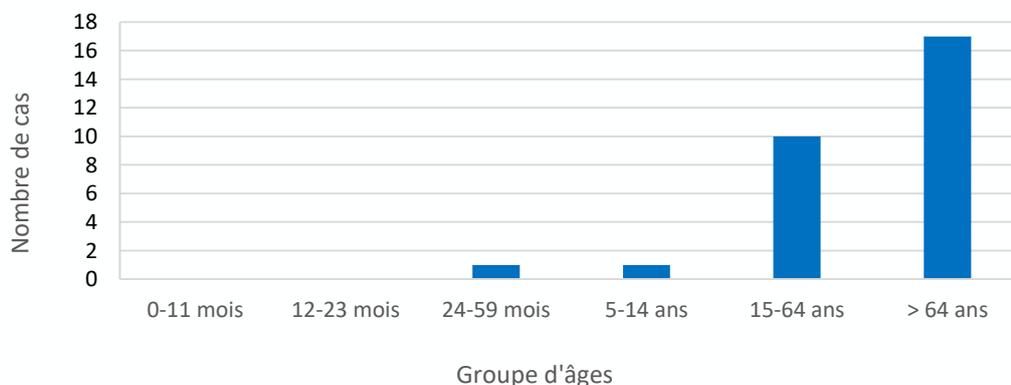


Figure 53 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=29).

Répartition géographique

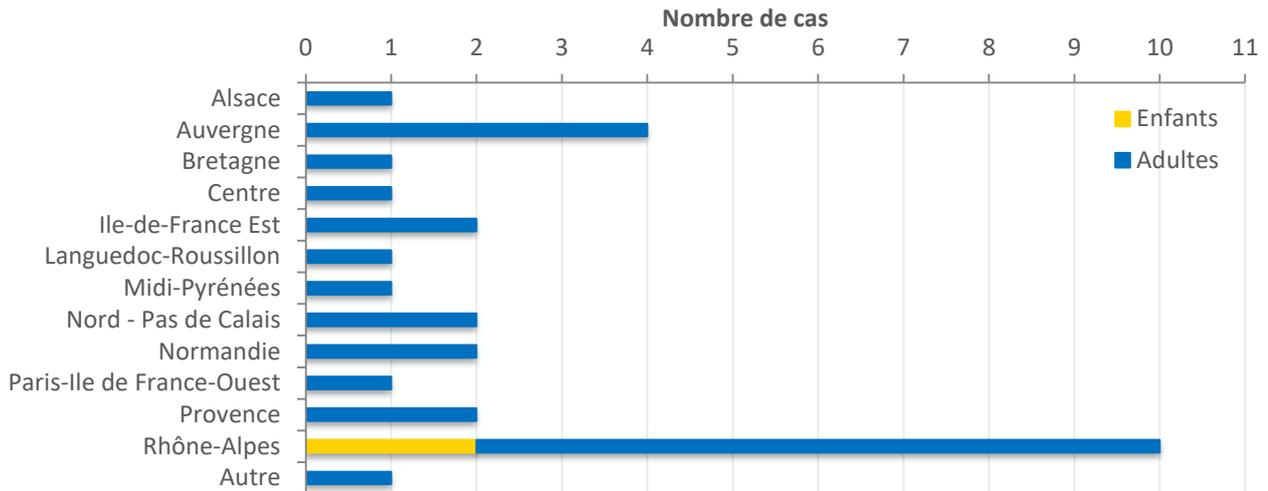


Figure 54 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=29).

Surveillance des sérotypes

Malgré le petit nombre de souches étudiées, les sérotypes identifiés sont d'une grande diversité dans les pleuro-pneumopathies en 2020 (13 sérotypes représentés) (Figure 55). Les sérotypes impliqués dans ces pleuro-pneumopathies sont non vaccinaux dans 38% des cas.

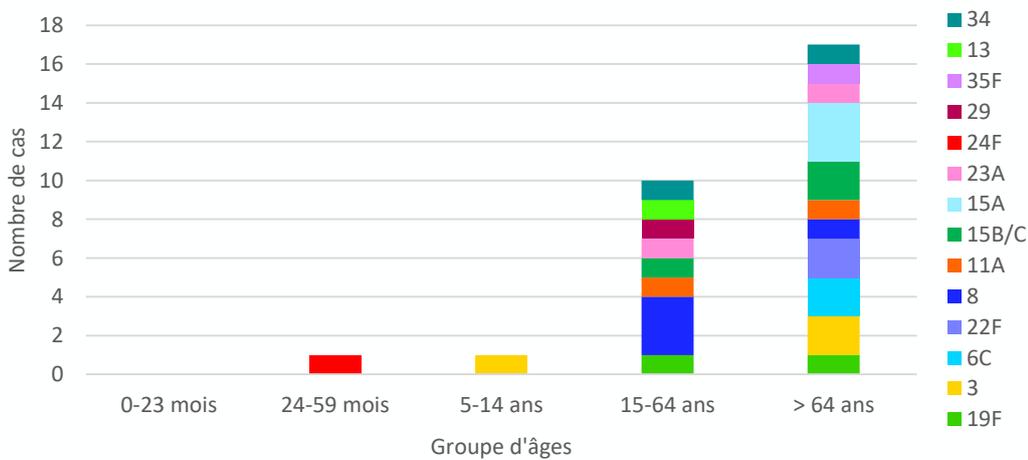


Figure 55 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.

Activité comparée des bêta-lactamines

Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 45% des souches isolées de liquide pleuraux en 2020 (1/2 chez les enfants, et 12/27 chez les adultes), avec 3 souches catégorisées résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) (Figure 56).

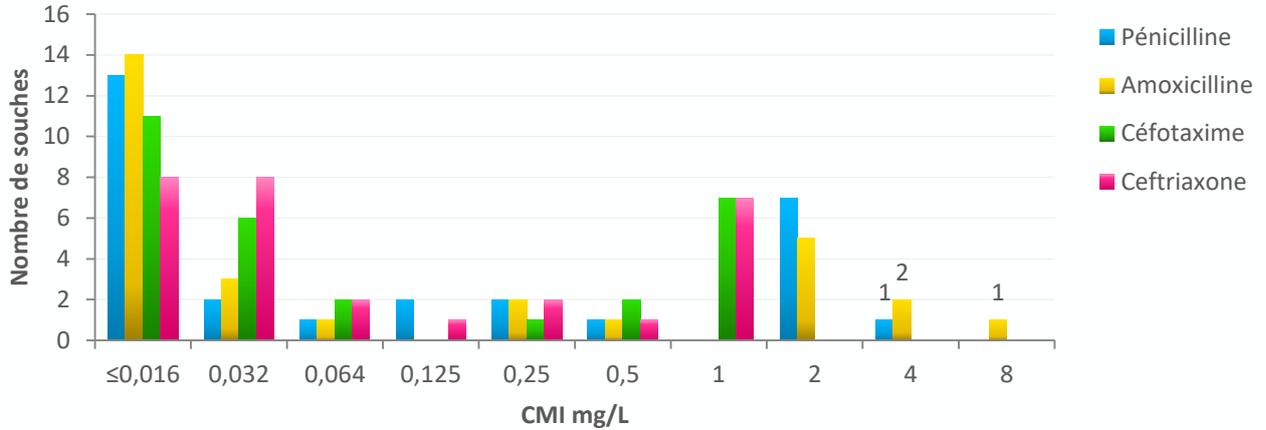


Figure 56 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=29) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux antibiotiques des sérotypes isolés de liquides pleuraux.

Les souches de sérotype 3, 6C, 8, 15B/C, 22F et 23A sont toutes sensibles aux bêta-lactamines, alors que les souches de sérotype 11A, 19F, 15A et 34 présentent une sensibilité diminuée à l'amoxicilline (Figure 57). Le plus haut de niveau de résistance à l'amoxicilline était observé pour trois souches, deux de sérotype 11A et une de sérotype 19F isolées chez des adultes.

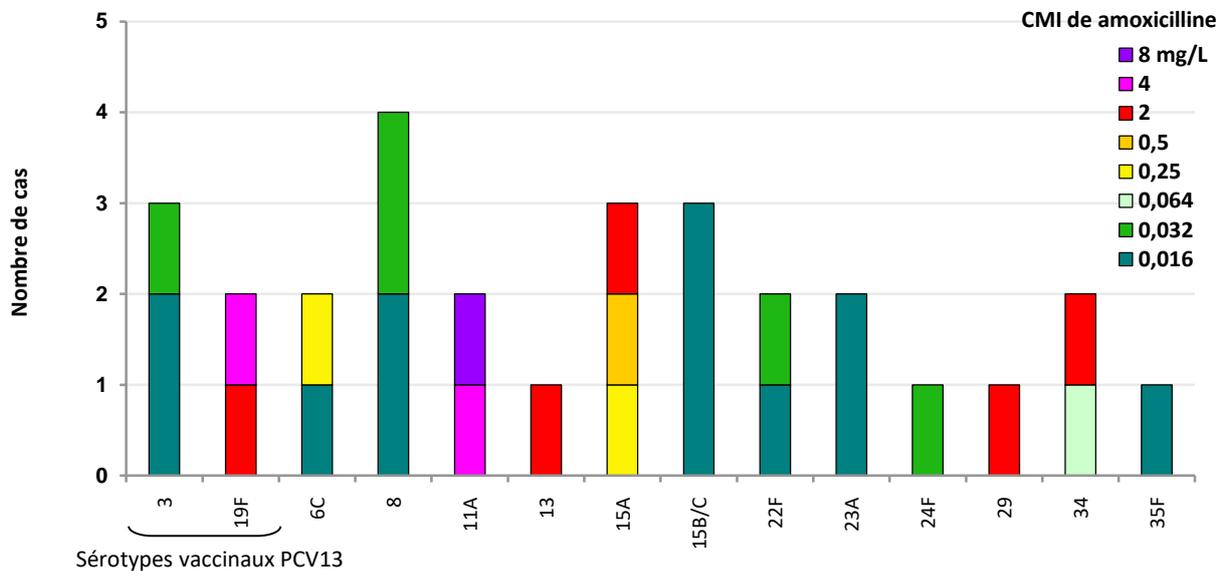


Figure 57 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux, tous âges confondus (n=29).

Surveillance de la résistance aux antibiotiques

Le CNRP réalise l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Annexe). 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 sur l'antibiogramme (norfloxacine résistantes).

En 2020, près de dix ans après l'introduction du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans le calendrier vaccinal des enfants de moins de 2 ans, la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) dans l'échantillon étudié est de 36%. Ainsi, 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) en diminution régulière jusqu'en 2014, pourrait amorcer une hausse (Figure 58).

Cette situation intervient dans le contexte suivant :

- Une couverture vaccinale du vaccin conjugué 13-valent élevée puisque 99,7% des nourrissons de moins de 8 mois ont reçu au moins une dose en 2020 et 91% des moins de 2 ans, un schéma complet (deux doses et un rappel)¹⁵.
- Une consommation d'antibiotique élevée en médecine ambulatoire, après cependant une diminution nette observée au décours de la pandémie de COVID-19 (18 DDJ/1000h/j en 2020 vs 22,2 en 2019, soit -17% par rapport à 2019).¹⁶
- Une diminution importante de l'incidence des infections invasives à pneumocoques au cours de l'épidémie de COVID-19.¹⁷

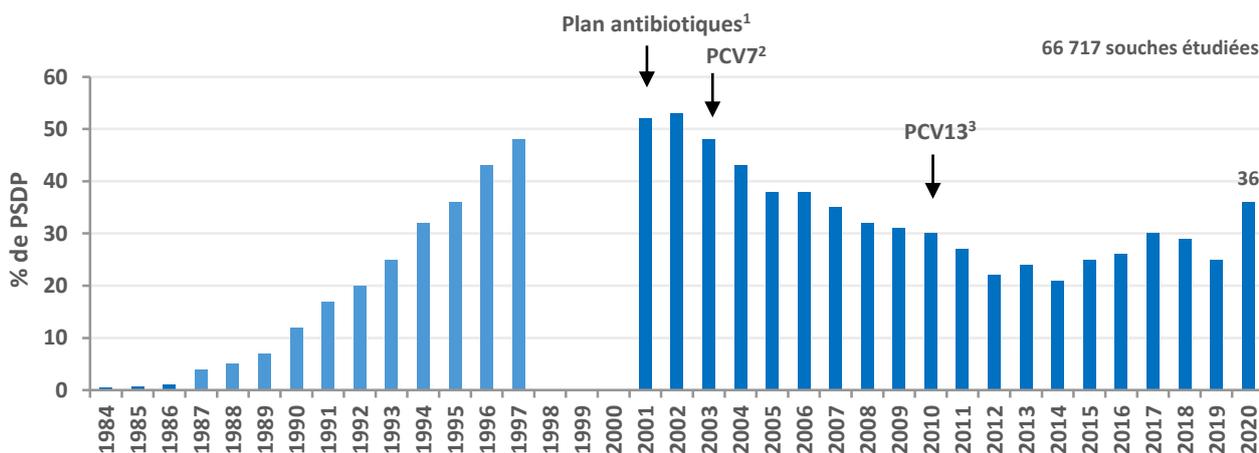


Figure 58 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2020 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001

http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ;

³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

Données globales de la résistance aux antibiotiques en 2020

En 2020, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance aux antibiotiques pour les souches isolées d'infections invasives : méningites et bactériémies accompagnant ou non une pneumonie, et ayant conduit à une hospitalisation.

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

¹⁵ www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/BSP-mai-2021

¹⁶ https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.ddd_j01&s=2020&t=a02&view=map1

¹⁷ Brueggemann *et al.* Lancet Digit Health. 2021 Jun;3(6):e360-e370. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7.

Tableau 8 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *S. pneumoniae* isolées en 2020.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,064 mg/L	> 2 mg/L	594	64,0	32,5	3,5
Pénicilline (méningites)	≤ 0,064 mg/L	-	178	64,0	-	36,0
Pénicilline (bactériémies)	≤ 2 mg/L	-	416	96,6	-	3,4
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	594	84,9	9,9	5,2
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	178	83,7	-	16,3
Amoxicilline (bactériémies)	≤ 2 mg/L	-	416	95,0	-	5,0
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	594	90,2	9,8	0
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	594	100	-	0
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	594	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	594	76,4	0	23,6
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	594	77,3	1,0	21,7
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	594	100	-	0
Télithromycine	≥ 23 mm	< 20 mm	594	100	0	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	594	88,6	2,0	9,4
Rifampicine	≥ 22 mm	< 17 mm	594	100	0	0
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	594	99,3	-	0,7
Tétracycline	≥ 25 mm	< 22 mm	594	80,1	1,0	18,9
Vancomycine	≥ 16 mm	-	594	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2021.

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats pour l'ensemble de la population étudiée

En 2020, 36% (214/594) des souches invasives isolées d'hémocultures ou de LCS sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L), parmi lesquelles 3,5% (21 souches) ont une CMI > 2 mg/L. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) représentent respectivement 15% et 10% ; ces proportions sont en hausse par rapport à l'année précédente.

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone est indiquée en Figure 59.

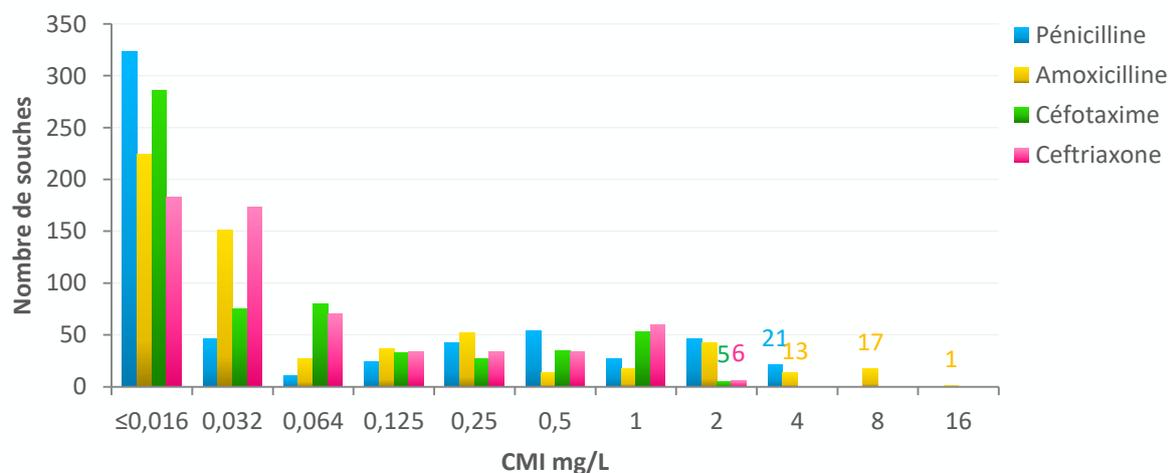


Figure 59 - Distribution des souches de pneumocoques isolées 2020 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone (n=594).

Dans un cas, la CMI d'amoxicilline a atteint 16 mg/L, mais aucune souche résistante au céfotaxime n'a été isolée. Les caractéristiques des souches les plus résistantes, c'est-à-dire pour lesquelles la CMI de pénicilline, ou d'amoxicilline, ou de céfotaxime, ou de ceftriaxone est supérieure à 2 mg/L, sont rassemblées dans le Tableau 9. Elles sont représentées en majorité par le sérotype 11A.

Tableau 9 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=33).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	Péni*	CMI (mg/L)			Résistance(s) associée(s)*
					AMX	CTX	CRO	
71	11A	Hémoculture	Pays de La Loire	2	8	0,5	0,5	Co
63	11A	Hémoculture	Pays de La Loire	4	8	1	1	Co
57	11A	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	2	4	0,5	0,5	Co
64	11A	Hémoculture	Champagne-Ardenne	2	8	0,5	1	Co
77	11A	Hémoculture	Centre	4	8	1	1	Co
63	11A	Hémoculture	Poitou-Charentes	4	8	2	2	Co
68	11A	Hémoculture	Normandie	4	8	1	1	Co
81	11A	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	4	8	1	1	Co
56	11A	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	4	8	1	1	Co
41	11A	Hémoculture	Rhône-Alpes	4	8	1	1	Co
6	11A	Hémoculture	Pays de La Loire	4	8	2	2	Co
1	11A	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	4	8	1	1	Co
69	11A	Hémoculture	Poitou-Charentes	4	16	1	1	Co
2	11A	Hémoculture	Normandie	4	2	1	2	E-T-Co
84	14	Hémoculture	Pays de La Loire	4	2	2	2	E
48	14	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	2	4	1	1	Co
9 mois	14	Hémoculture	Auvergne	2	4	2	2	E-T-K
88	14	Hémoculture	Auvergne	4	8	1	1	E-Co
71	15A	Hémoculture	Auvergne	2	4	1	1	E-K-Co
4 mois	15B	Hémoculture	Centre	4	4	1	1	T
90	19F	Hémoculture	Franche-Comté	2	4	1	1	E-T
93	19F	Hémoculture	Lorraine	4	4	1	1	E-T
82	19F	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	4	8	1	1	E-T-Co
86	19F	Hémoculture	Autre	4	8	1	1	E-T
49	29	Hémoculture	Pays de La Loire	2	4	1	1	-
70	11A	LCS	Bretagne	4	8	1	1	Co
9 mois	11A	LCS	Bourgogne	2	4	0,5	0,5	Co
71	11A	LCS	Centre	4	8	1	1	Co
56	11A	LCS	Poitou-Charentes	4	8	2	2	Co
74	11A	LCS	Autre	4	8	1	1	Co
56	11A	LCS	Paris-Ile de France-Ouest	4	8	1	1	Co
71	14	LCS	Paris-Ile de France-Ouest	4	8	1	1	E-Co
19	NT	LCS	Autre	2	4	0,5	0,5	Co

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

B. Chez l'enfant (≤ 15 ans)

Parmi les souches invasives isolées chez l'enfant (méningites et bactériémies) en 2020, la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R) a augmenté pour la pénicilline (42,2%). En revanche, elle a diminué pour l'amoxicilline (9,0%) et le céfotaxime (4,8%) (Tableau 10, Figure 60 et Figure 61).

Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2020.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,064 mg/L	> 2 mg/L	168	57,7	39,9	2,4
Pénicilline (méningites)	≤ 0,064 mg/L	-	51	60,8	-	39,2
Pénicilline (bactériémies)	≤ 2 mg/L	-	117	97,4	-	2,6
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	168	91	6,0	3,0
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	51	88,2	-	11,8
Amoxicilline (bactériémies)	≤ 2 mg/L	-	117	97,4	-	2,6
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	168	95,2	4,8	0
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	168	100	-	0
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	168	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	168	70,8	0	29,2
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	168	71,4	0	28,6
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	168	100	-	0
Télithromycine	≥ 23 mm	< 20 mm	168	100	0	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	168	89,9	3,6	6,5
Rifampicine	≥ 22 mm	< 17 mm	168	100	0	0
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	168	100	-	0
Tétracycline	≥ 25 mm	< 22 mm	168	72,6	2,4	25,0
Vancomycine	≥ 17 mm	-	168	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2021.

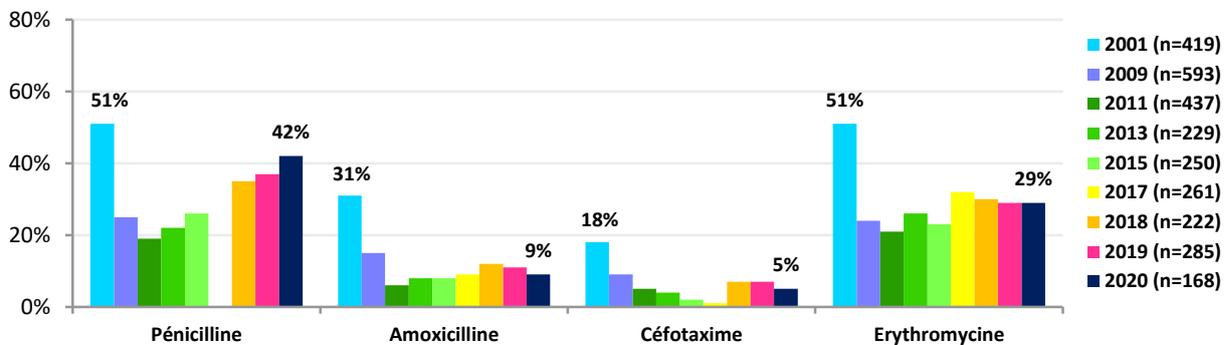


Figure 60 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'enfant de 2001 à 2020.

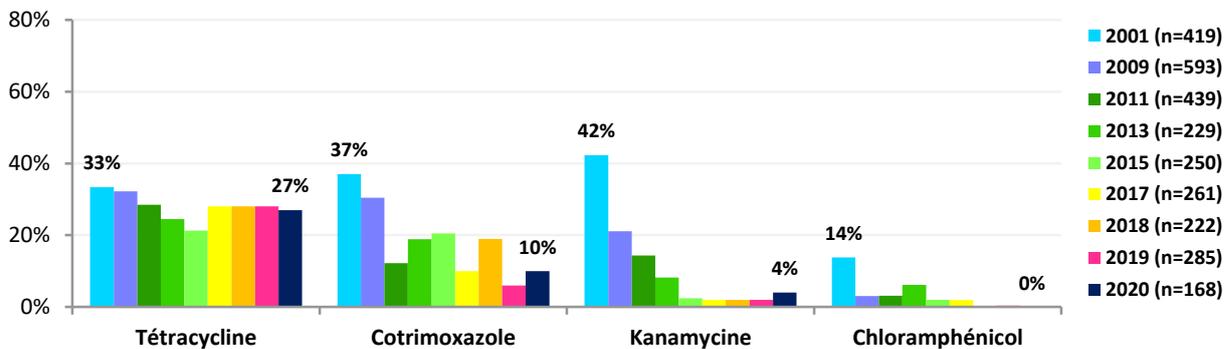


Figure 61 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant de 2001 à 2020.

C. Chez l'adulte

Chez l'adulte la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R) aux bêta-lactamines parmi les souches isolées d'infections invasives, est en augmentation par rapport à 2019 : 33,6% pour la pénicilline, 17,6% pour l'amoxicilline et 11,7% pour le céfotaxime (Tableau 11, Figure 62 et Figure 63).

Tableau 11 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2020.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,064 mg/L	> 2 mg/L	426	66,4	29,6	4,0
Pénicilline (méningites)	≤ 0,064 mg/L	-	127	65,4	-	34,6
Pénicilline (pneumonies)	≤ 2 mg/L	-	299	96,3	-	3,7
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	426	82,4	11,5	6,1
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	127	81,9	-	18,1
Amoxicilline (pneumonies)	≤ 2 mg/L	-	299	94,0	-	6,0
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	426	88,3	11,7	0
Lévofoxacine	≤ 2 mg/L	-	426	100	-	0
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	426	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	426	78,6	0	21,4
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	426	79,6	1,4	19,0
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	426	100	-	0
Télithromycine	≥ 23 mm	< 20 mm	426	100	0	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	426	88,0	1,4	10,6
Rifampicine	≥ 22 mm	< 17 mm	426	100	0	0
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	426	99,1	-	0,9
Tétracycline	≥ 25 mm	< 22 mm	426	83,1	0,5	16,4
Vancomycine	≥ 17 mm	-	426	100	-	0

Selon le CA-SFM 2021.

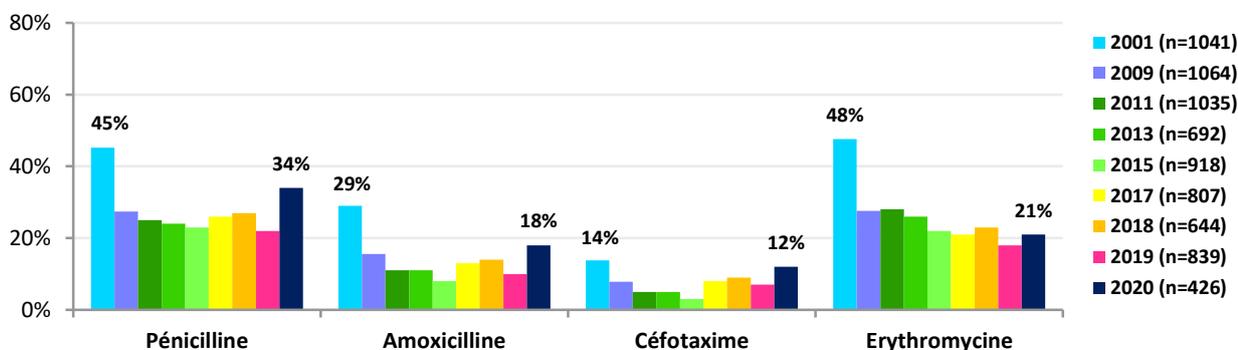


Figure 62 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2020.

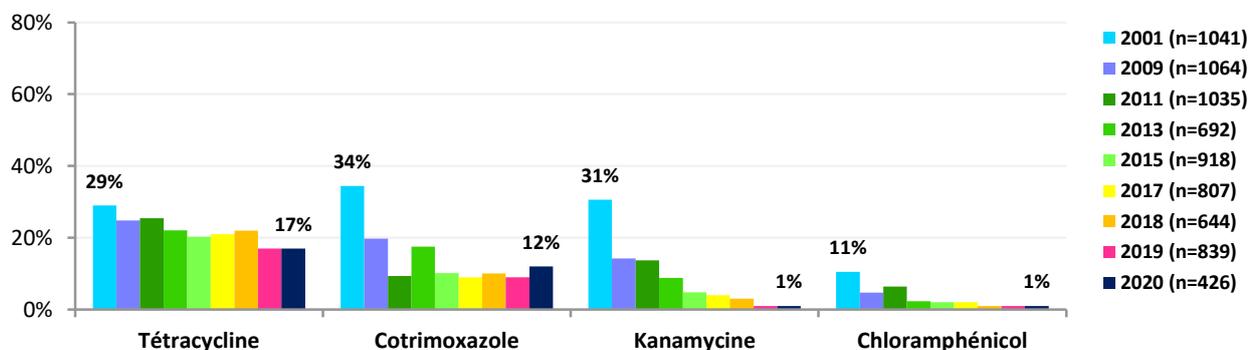


Figure 63 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2020.

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2020, le taux de résistance (I+R) aux macrolides des souches invasives s'établit à 29% chez l'enfant, (Figure 60) et 17% chez l'adulte (Figure 62).

Il s'agit dans la majorité des cas comme les années précédentes, d'une résistance de type MLS_B (qui touche l'ensemble des Macrolides Lincosamides et Streptogramine B). Aucune souche ne présente une résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) en 2020.

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, 58% sont résistantes aux macrolides (62% chez l'enfant, 56% chez l'adulte). Cependant, cette proportion de souches résistantes aux macrolides parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a nettement diminué chez l'enfant et chez l'adulte (Elle était de 80% et 85% en 2013).

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 594 souches. En 2020, aucune souche ne présente une résistance à la télithromycine (Tableau 8 et Tableau 11).

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 en 2020 est indiquée en fonction du type de prélèvement pour l'enfant (Figure 64) et pour l'adulte (Figure 65).

La résistance à l'érythromycine, à la tétracycline et dans une moindre mesure 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. Quatre de ces marqueurs sont liés car les gènes de résistance à ces antibiotiques sont souvent sur l'un de ces transposons et peuvent ainsi être co-sélectionnés et transmis ensemble (cf. chapitre Résistances associées et multi-résistance ci-dessous). La résistance à la kanamycine est de moins retrouvée dans les souches qui portent les autres marqueurs de résistance. Le chloramphénicol est un marqueur indépendant, qui a quasiment disparu.

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 61, Figure 63).

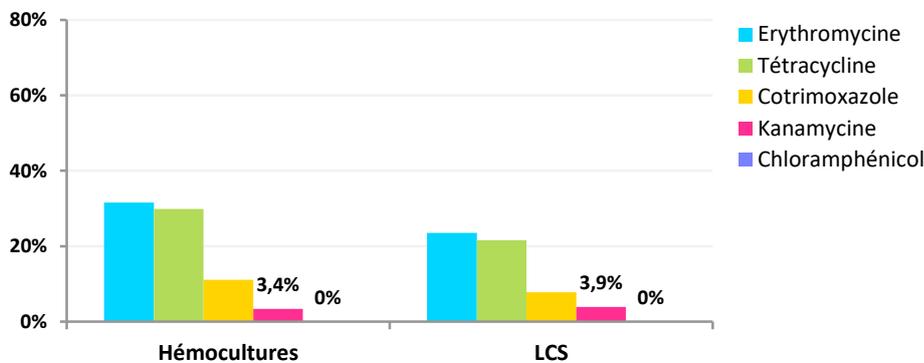


Figure 64 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (CA-SFM 2021).

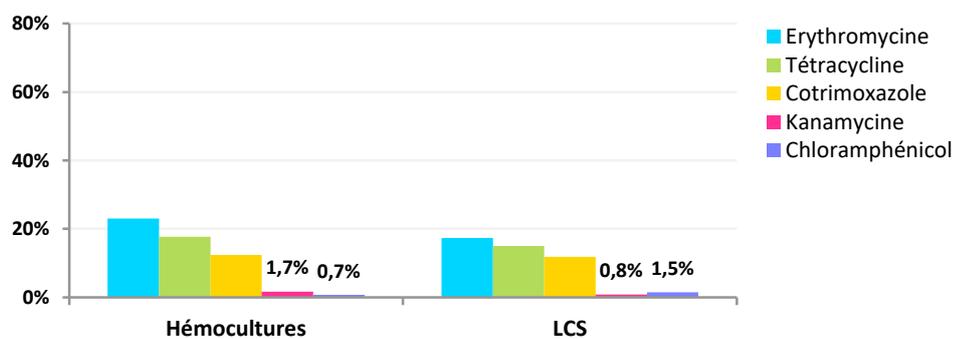


Figure 65 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (CA-SFM 2021).

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches invasives cumulant une résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 12. Sur les 585 souches pour lesquelles les six marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) ont été étudiés, 348 soit 59% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance. Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent 22% de l'ensemble (127/585) (vs. 16% en 2003) et 54% des souches non sauvages (127/237) (vs. 27% en 2003).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 19% (110/585) de l'ensemble des souches étudiées et 46% des souches non sauvages (110/237) (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (99%, 109/110) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides ; ce taux est stable depuis 2003.

Tableau 12 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 4 marqueurs (594 souches invasives étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype°	Enfants	Adultes	Total	Principaux sérotypes*
1	P	18	36	54	23B, 35B
	Co	0	4	4	-
	T	1	4	5	-
	E	3	6	9	33F
2	PCo	8	26	34	11A, 23B
	ET	2	4	6	-
	PE	2	11	13	-
	PT	1	0	1	-
	TCh	0	1	1	-
Total 1 ou 2 marqueur(s) de résistance		35	92	127	
3	PET	35	54	89	24F, 19F, 23A, 15A
	PECo	0	5	5	-
	PEK	0	1	1	-
	PECh	0	1	1	-
	ETCh	0	1	1	-
4	PECoT	1	2	3	-
	PETK	5	3	8	-
	ECoTCh				-
5	PETChK	0	1	1	
	PETCoK	0	1	1	
Total ≥ 3 marqueurs de résistance		41	69	110	

°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 page 76) est recommandée en France depuis 2004 (CA-SFM).

Au total, sur les 594 souches invasives étudiées en 2020 :

- 2 souches (0,3%) présentaient une résistance à la norfloxacine et à la péfloxacine, évocatrice d'un mécanisme de résistance liée à une mutation de la topoisomérase IV.
- Aucune ne présentait 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).
- Par ailleurs, une souche (0,16%) présentait 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 leur sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques** indiquées dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine).

Résistance aux antibiotiques et sérotypes

En 2020, le sérotype 24F représente 18% (39/214) des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline quel que soit l'âge considéré, et 38% chez les enfants de moins de 5 ans, alors qu'il ne représente que 7% (43/594) de l'ensemble des souches isolées d'infections invasives. Le restant des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est représenté essentiellement par les sérotypes non vaccinaux 23B et 11A (respectivement 14% et 12%) et les sérotypes vaccinaux 19F (11%), parmi lesquels près de 91% des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (Figure 66, Figure 67 et Figure 68).

Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines sont retrouvées parmi les sérotypes 11A, 19F, 14 et 15A (Tableau 9). Plus particulièrement, les souches de sérotype non vaccinal 11A sont associées dans 90% des cas à une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, avec des CMI de pénicilline élevées (CMI de 4 mg/L) (Figure 66 à Figure 68). Comme en 2019, ce sérotype représente 5% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline en 2020 vs. 8% en 2018.

A noter en 2020, 4 souches de sérotype 9N et une souche de sérotype 12F présentent la particularité d'être de sensibilité diminuée à la pénicilline. A l'inverse, les sérotypes 8, 3, 10A et 22F qui sont parmi les plus fréquents (176 souches invasives en 2020), sont régulièrement sensibles à la pénicilline (Figure 66).

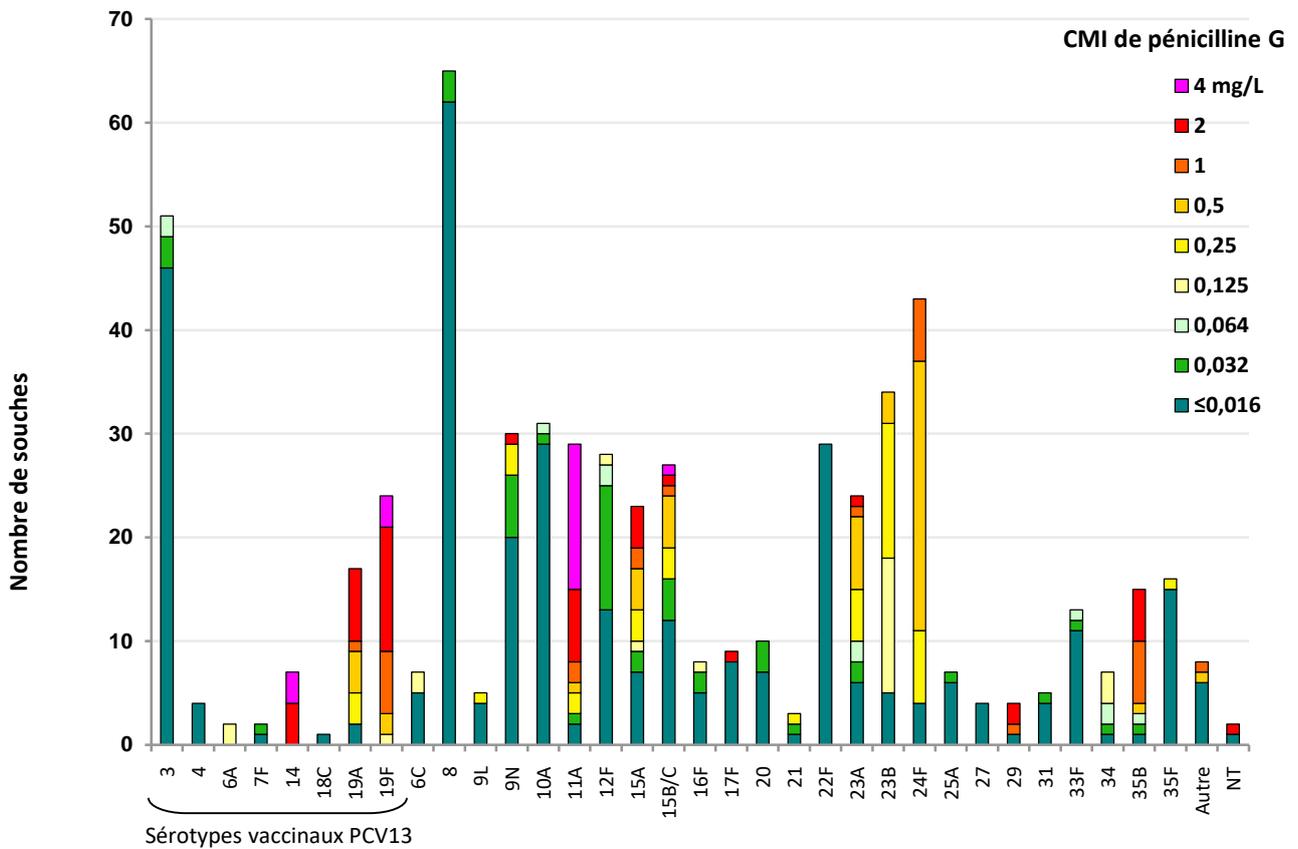


Figure 66 - Sensibilité à la **pénicilline** par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2020 (n=594).

En 2020, les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline appartiennent essentiellement aux sérotypes vaccinaux 19F et 14 et aux sérotypes non vaccinaux 11A, 15A, 15B/C et 29 (Figure 67). Les CMI les plus élevées (jusqu'à 16 mg/L) sont retrouvées surtout parmi les souches de sérotypes 11A.

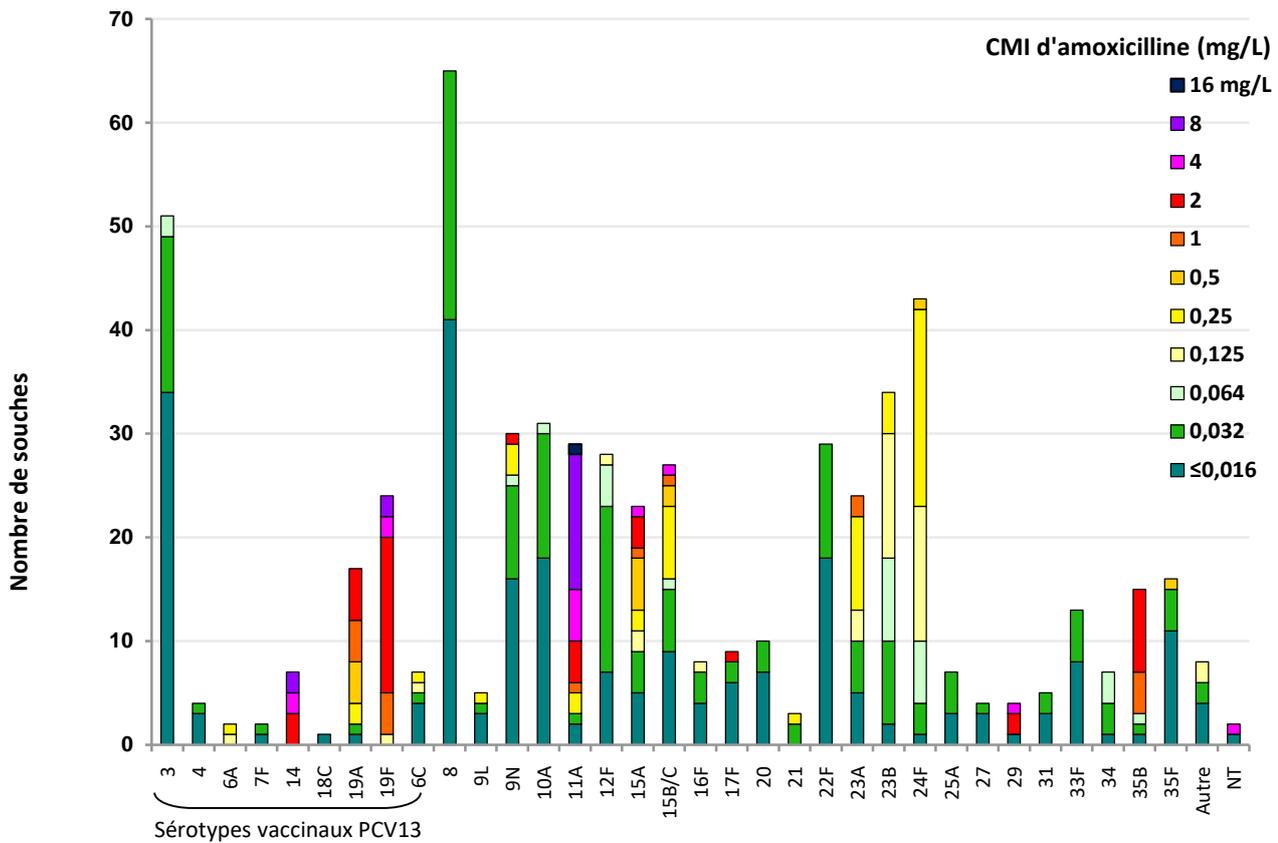


Figure 67 - Sensibilité à l'amoxicilline par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2020 (n=594).

Globalement, les souches appartenant à ces mêmes sérotypes, notamment les sérotypes 14 et 11A, présentent aussi une sensibilité diminuée au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/L) (Figure 68). Aucune souche invasive avec une CMI de céfotaxime > 2 mg/L n'a été isolée en 2020.

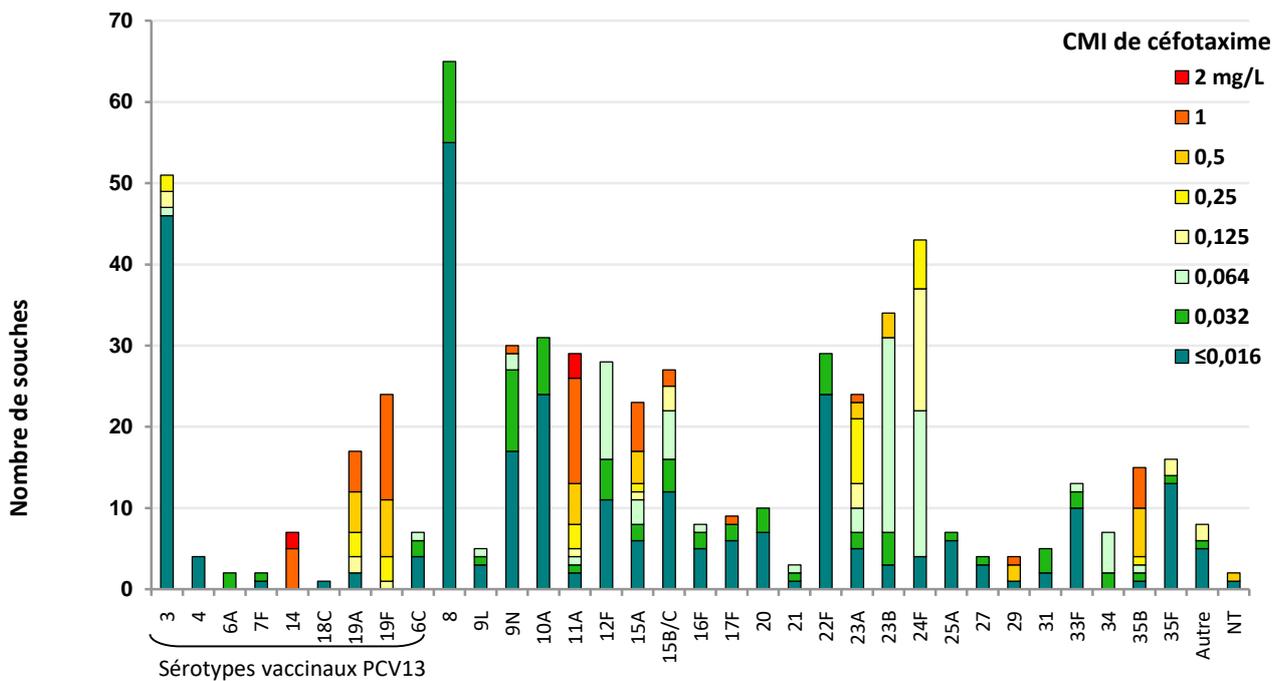


Figure 68 - Sensibilité au **céfotaxime** par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2020 (n=594).

En ce qui concerne la sensibilité aux macrolides, à part les souches de sérotype vaccinal 14, 19A, et 19F, il existe une prévalence élevée de la résistance aux macrolides pour les sérotypes non vaccinaux suivants : 24F (81% des souches), 33F (69%) et 15A (65%) (Figure 69). Pour le sérotype 33F, il est intéressant de noter que cette résistance n'est que rarement associée à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines. En 2020 toutes les souches de sérotype 33F sont sensibles aux bêta-lactamines.

Deux souches sérotype 3 isolées de bactériémie au cours de pneumonie chez des adultes présentent une résistance inhabituelle aux macrolides et qui reste sensible à la pénicilline.

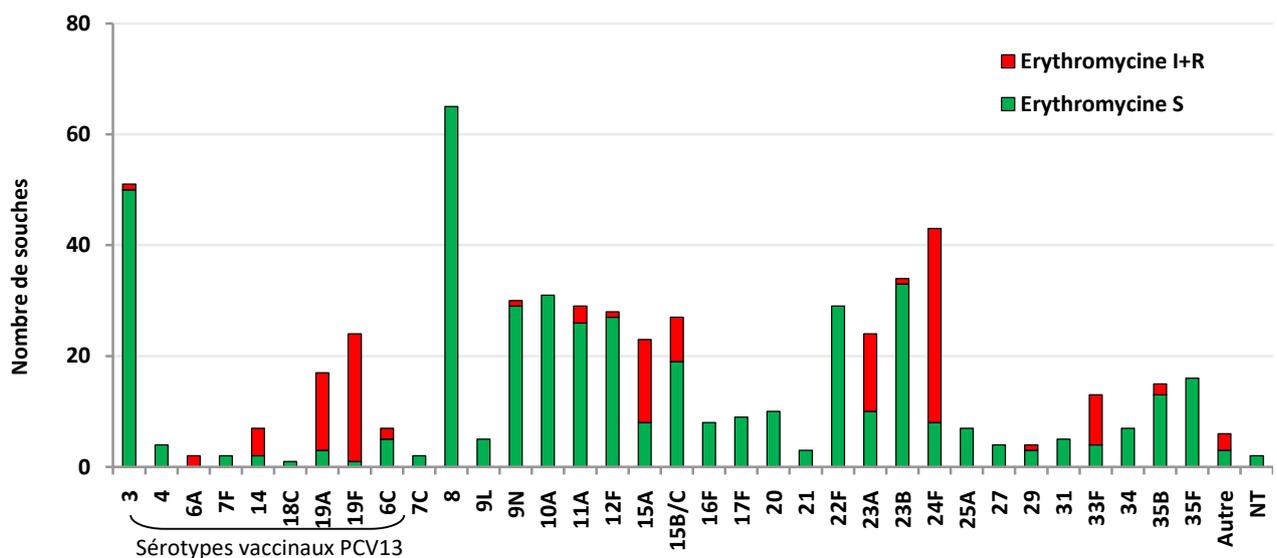


Figure 69 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2020 (n=594) d'infections invasives.

Participation aux réseaux de surveillance

Réseaux nationaux

En 2021, le CNRP a participé à travers le Conseil Scientifique de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), à l'analyse des données rassemblées concernant l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques en France, pour les comparer à celles obtenues dans les pays étrangers. Après analyse, une sélection des résultats concernant la sensibilité aux antibiotiques (distribution des CMI, % de sensibilité) et de communications a été mise à disposition sur le site WEB de l'ONERBA (<http://www.onerba.org>).

Réseaux internationaux

Le CNRP et les ORP contribuent activement aux côtés de Santé Publique France aux réseaux de surveillance suivants :

- Réseau de surveillance européen **EARS-Net** : depuis 2001, le CNRP fournit 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. En 2020, compte-tenu de la hausse des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline depuis 20115, la France apparaît en rouge sur la carte de l'Europe.¹⁸

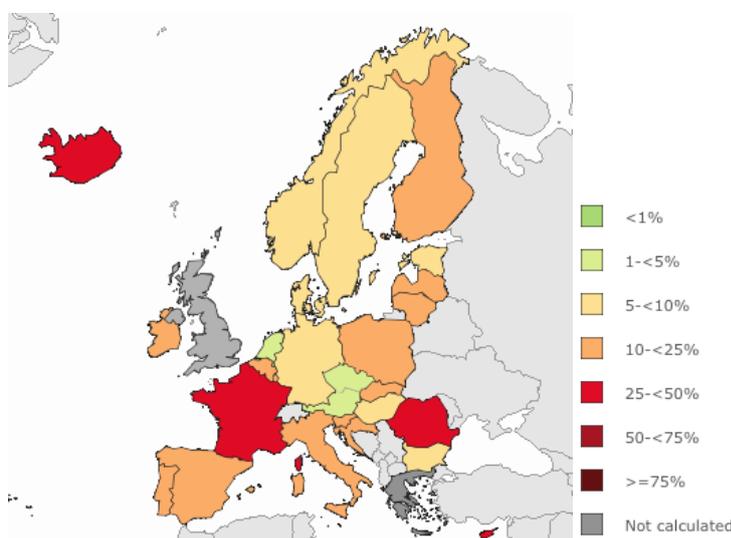


Figure 70 – Proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe 2020. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

- Réseau de surveillance des infections invasives à pneumocoque à travers le réseau européen **IBD-labnet** sous l'égide de l'ECDC (depuis 2011).
- Mesure de l'impact des vaccins conjugués anti-pneumococciques dans 13 pays d'Europe (**projet SpIDnet/IMove+ Pneumo** sous l'égide de l'ECDC/Epiconcept) en collaboration avec ACTIV pour le volet pédiatrique, et en collaboration avec la SPILF pour les infections invasives de l'adulte (hors méningites).
- Mesure de l'impact des vaccins conjugués anti-pneumococciques dans le monde, en collaboration avec l'OMS, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health et le Center for Disease Control and Prevention, à travers l'étude multicentrique d'impact des vaccins conjugués anti-pneumococciques, Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (**PSERENADE**). Trois publications avec pour sujet d'étude le remplacement¹⁹, les méningites²⁰, et l'évolution du sérotype 1²¹ sont parues en 2021.

¹⁸ <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

¹⁹ Deloria Knoll *et al.* Microorganisms, 2021.

²⁰ Garcia Quesada *et al.* Microorganisms, 2021

²¹ Bennett *et al.* Microorganisms, 2021

Études ancillaires concourant à la surveillance

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

L'activité de sérotypage des souches isolées de portage rhino-pharyngé chez l'enfant est un complément indispensable à la surveillance épidémiologique des pneumocoques et à l'étude de l'impact de la vaccination des enfants sur la circulation des sérotypes dans la population.

Depuis septembre 2002, le CNRP contribue 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, ainsi que chez des enfants sains de 6 à 59 mois. 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.

Pour la période 2018-2019 **dans une population où plus de 98% des enfants sont vaccinés**, la proportion d'enfants porteurs de pneumocoques a significativement diminué (56% vs. 71% en 2002-2003). Parmi les sérotypes vaccinaux du vaccin 13-valent (4%), le sérotype 19F représente 2% des pneumocoques isolés du rhino-pharynx en 2019-2020. Trois sérotypes non vaccinaux de remplacement dépassent les 10% en 2019-2020 : les sérotypes 15B/C, 11A et 23B (Figure 71). Viennent ensuite les sérotypes 15A (9%), 23A (5%), 35B (4%) et 35F (4%). Parmi ces sérotypes, les sérotypes 11A, 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. Il est à noter que les profils de sensibilité de ces sérotypes sont comparables à ceux des souches responsables d'infections invasives (cf. Résistance aux antibiotiques et sérotypes).

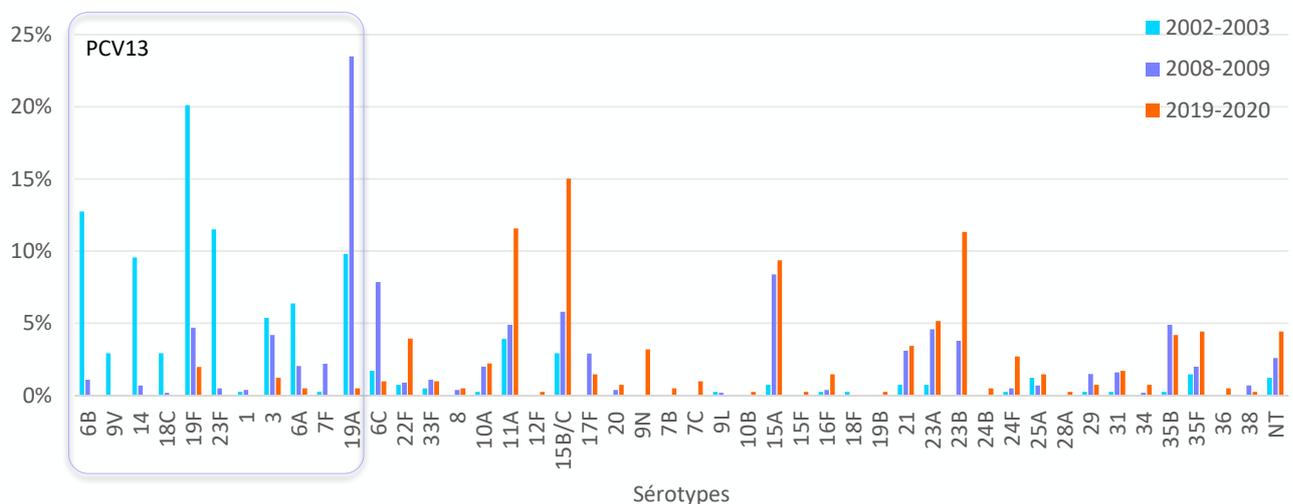


Figure 71 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), et 2019-2020 (n=406), quel que soit leur statut vaccinal.

Observatoires des infections invasives à pneumocoque de l'enfant

- Le CNRP poursuit l'étude prospective des méningites pédiatriques depuis 2001 (**Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant**) avec le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique – ACTIV. Ces travaux 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. Les dernières données ont été publiées en 2019 : Darmaun L *et al.* *Pediatr Infect Dis J.* 2019.
- **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. Cette surveillance concernant l'impact du PCV13 sur les pneumonies communautaires de l'enfant ont donné à plusieurs publications en 2019 et 2020 : Ouldali N *et al.*, *JAMA Pediatr.* 2019, Levy C *et al.* *Clin Infect Dis.* 2020.

Observatoire national des méningites bactériennes de l'adulte

COMBAT : étude de cohorte nationale observationnelle prospective et exhaustive pilotée par Xavier Duval (Investigateur coordonnateur), Bruno Hoen, Bruno Mourvillier, Marie-Cécile Ploy et Emmanuelle Varon. Elle s'est déroulée dans 69 centres hospitaliers, avec l'appui de 8 CNR, entre février 2013 et juillet 2015, et un suivi jusqu'en juillet 2016. Sur les 533 malades inclus, 277 (54%) ont présenté une méningite à pneumocoque, et la majorité de ces patients (73%) présentaient un terrain à risque d'infection à pneumocoque.

Les résultats qui avaient déjà fait fait l'objet de communications, entre autres aux Journées Nationales d'Infectiologie à Nantes en 2018 (Déterminants de la mortalité et de la morbidité des méningites aiguës communautaires - Résultats COMBAT), ont été publiés :

- Tubiana S, **Varon E**, Biron C, Ploy MC, Mourvillier B, Taha MK, Revest M, Poyart C, Martin-Blondel G, Lecuit M, Cua E, Pasquet B, Preau M, Hoen B, Duval X; COMBAT study group. Community-acquired bacterial meningitis in adults: in-hospital prognosis, long-term disability and determinants of outcome in a multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Sep;26(9):1192-1200. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.020. Epub 2020 Jan 10.

- Akroum S, Tubiana S, de Broucker T, Dournon N, **Varon E**, Ploy MC, Mourvillier B, Oziol E, Lacassin F, Laurichesse H, Hoen B, Duval X, Burdet C; and the COMBAT study group. Long-term neuro-functional disability in adult patients with community-acquired bacterial meningitis. *Infection.* 2022 Jun 3. doi: 10.1007/s15010-022-01855-2.

- Béraud G, Tubiana S, Erpelding ML, Le Moing V, Chirouze C, Gorenne I, Manchon P, Tattevin P, Vernet V, **Varon E**, Hoen B, Duval X; AEPEI study group; COMBAT study group. Combined Bacterial Meningitis and Infective Endocarditis: When Should We Search for the Other When Either One is Diagnosed? *Infect Dis Ther.* 2022 May 26. doi: 10.1007/s40121-022-00651-7.

Surveillance des infections invasives 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.

Elle comprend les centres investigateurs suivants, avec un binôme Microbiologiste/infectiologue dans chacun : ORP Alsace, ORP Bourgogne, ORP Centre, ORP Champagne-Ardenne, ORP Provence et ORP Rhône-Alpes, soit un réseau de 26 hôpitaux.

L'objectif est de :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques des infections invasives à pneumocoque hors méningite, chez l'adulte âgé de 18 ans ou plus,
- Évaluer l'évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent en fonction de facteurs de risque (et distinguant ceux qui font l'objet de recommandations vaccinales), et des formes cliniques
- Évaluer la proportion de cas vaccinés

Les résultats ont donné lieu à une publication en 2019 : Danis K, **Varon E**, Lepoutre A, Janssen C, Forestier E, Epaulard O, N'guyen Y, Labrunie A, Lanotte P, Gravet A, Pelloux I, Chavanet P, Levy-Bruhl D, Ploy MC, Gaillat J; SIIPA Group. Factors associated with severe nonmeningitis invasive pneumococcal disease in adults in France. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Nov 30;6(12): ofz510. doi: 10.1093/ofid/ofz510.

En 2022, il a été décidé de poursuivre la surveillance des méningites initiée dans l'étude COMBAT, en l'adaptant au protocole de l'étude SIIPA. Ainsi l'étude SIIPA permettra en 2023 une surveillance exhaustive de l'ensemble des infections invasives à pneumocoques, **y compris les méningites**. Le protocole est en cours de réalisation.

Réseaux de surveillance international IRIS

En 2020, une collaboration entre CNR internationaux a été initiée pour évaluer l'impact de la pandémie de COVID-19 sur l'évolution des infections invasives à pneumocoques dans 40 pays²². Les 1^{ers} résultats de cette étude IRIS (Invasive Respiratory Infection Surveillance initiative)²³ ont été publiés et sont résumés dans l'abstract suivant :

Background: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis*, which are typically transmitted via respiratory droplets, are leading causes of invasive diseases, including bacteraemic pneumonia and meningitis, and of secondary infections subsequent to post-viral respiratory disease. The aim of this study was to investigate the incidence of invasive disease due to these pathogens during the early months of the COVID-19 pandemic.

Methods: In this prospective analysis of surveillance data, laboratories in 26 countries and territories across six continents submitted data on cases of invasive disease due to *S pneumoniae*, *H influenzae*, and *N meningitidis* from Jan 1, 2018, to May, 31, 2020, as part of the Invasive Respiratory Infection Surveillance (IRIS) Initiative. Numbers of weekly cases in 2020 were compared with corresponding data for 2018 and 2019. Data for invasive disease due to *Streptococcus agalactiae*, a non-respiratory pathogen, were collected from nine laboratories for comparison. The stringency of COVID-19 containment measures was quantified using the Oxford COVID-19 Government Response Tracker. Changes in population movements were assessed using Google COVID-19 Community Mobility Reports. Interrupted time-series modelling quantified changes in the incidence of invasive disease due to *S pneumoniae*, *H influenzae*, and *N meningitidis* in 2020 relative to when containment measures were imposed.

Findings: 27 laboratories from 26 countries and territories submitted data to the IRIS Initiative for *S pneumoniae* (62 837 total cases), 24 laboratories from 24 countries submitted data for *H influenzae* (7796 total cases), and 21 laboratories from 21 countries submitted data for *N meningitidis* (5877 total cases). All countries and territories had experienced a significant and sustained reduction in invasive diseases due to *S pneumoniae*, *H influenzae*, and *N meningitidis* in early 2020 (Jan 1 to May 31, 2020), coinciding with the introduction of COVID-19 containment measures in each country. By contrast, no significant changes in the incidence of invasive *S agalactiae* infections were observed. Similar trends were observed across most countries and territories despite differing stringency in COVID-19 control policies. The incidence of reported *S pneumoniae* infections decreased by 68% at 4 weeks (incidence rate ratio 0·32 [95% CI 0·27-0·37]) and 82% at 8 weeks (0·18 [0·14-0·23]) following the week in which significant changes in population movements were recorded.

Interpretation: The introduction of COVID-19 containment policies and public information campaigns likely reduced transmission of *S pneumoniae*, *H influenzae*, and *N meningitidis*, leading to a significant reduction in life-threatening invasive diseases in many countries worldwide.

²² <https://pubmlst.org/projects/iris/>

²³ Lancet Digit Health. 2021 Jun;3(6):e360-e370. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7. Erratum in: Lancet Digit Health. 2021 May 26; PMID: 34045002; PMCID: PMC8166576.

Contribution à l'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 inhabituel, la diffusion de souches multi-résistantes ou encore l'émergence d'un sérotype rare, nous en informons par téléphone puis par courriel Delphine VIRIOT ou Isabelle PARENT du CHATELET, 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).

En 2020, le CNRP a été sollicité par l'ARS de la région PACA pour investiguer des **cas groupés de pneumonies** survenues au début de l'année chez les ouvriers sur un chantier naval au large de Marseille (3200 travailleurs sur le chantier et 800 membres d'équipage parmi lesquels 37 cas ont été identifiés).

Le CNRP a analysé dans ce cadre 9 souches isolées au cours de pneumonies entre le 20 janvier et le 07 février 2020. Nous avons mis en évidence 4 sérotypes différents : sérotype 3 (1 cas), sérotype 4 (5 cas), sérotype 8 (2 cas), sérotype 9N (1 cas). Toutes les souches étaient sensibles à la pénicilline avec un phénotype sauvage.

Le génotypage par MLST a mis en évidence une diffusion clonale du sérotype 4 (ST801 pour 4 souches sur 5) associée à des cas dûs à des souches non reliées (ST différents, y compris pour les deux souches de sérotype 8). Il faut préciser qu'en France ce sérotype couvert par le PCV13 n'est quasiment jamais à l'origine d'infections invasives. Compte-tenu de la présence de facteurs favorisants liés aux métiers du chantier (inhalation intense de poussières en particulier métalliques, promiscuité), à la saison hivernale (grippe), et à l'absence de vaccination, il a été décidé de proposer une vaccination anti-pneumococcique par le vaccin polysidique 23-valent pour tenir compte des sérotypes circulants identifiés. Plusieurs milliers d'ouvriers ont été vaccinés.

Cette épidémie est à rapprocher d'autres survenues dans les années précédentes sur d'autres chantiers navals en Norvège²⁴ et en particulier en 2019 en Finlande²⁵ (respectivement 20 et 37 cas), au cours desquelles parmi les différents sérotypes identifiés, le même clone ST801 de sérotype 4 avait été aussi retrouvé.

L'ensemble des données de cette investigation a fait l'objet d'une publication :

Cassir N, Pascal L, Ferrieux D, Bruel C, Guervilly C, Rebaudet S, Danis K, Kopec L, Fenollar F, **Varon E**, Vig V, Lasalle JL, Ramalli L, Michelet P, Lagier JC, Persico N, Brouqui P, Malfait P, Parola P. Outbreak of pneumococcal pneumonia among shipyard workers in Marseille, France, January to February 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar; 25(11):2000162. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000162.

En 2021, nous n'avons pas eu connaissance de cas groupés.

²⁴ Berild JD *et al.* Management and control of an outbreak of vaccine-preventable severe pneumococcal disease at a shipyard in Norway. *J Infect.* 2020 May;80(5):578-606. doi: 10.1016/j.jinf.2019.12.015. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31891730.

²⁵ Linkevicius M, *et al.* Outbreak of invasive pneumococcal disease among shipyard workers, Turku, Finland, May to November 2019. *Eurosurveillance.* 2019;24(49):1900681.

Conseil aux professionnels et aux autorités de santé

L'ensemble des activités du CNRP permet d'assurer un conseil technique d'expert auprès des professionnels de santé et des autorités de santé.

Conseil et expertise aux professionnels de santé

Le CNRP participe à la formation médecins, pharmaciens, scientifiques, techniciens, et biologistes en France et à l'étranger :

- Enseignement
 - Développement professionnel continu
 - Organisation et animation de sessions interactives en partenariat avec la SFM et la SPILF
 - Journées « Pneumocoques » (ORP)
 - Internes de Biologie médicale
 - Mémoire de DES de Biologie Médicale : « Élaboration d'une stratégie d'identification différentielle de *Streptococcus pneumoniae* et des streptocoques oraux par MALDI-TOF Microflex-LT » (2019-2020)
 - Mémoire de DIU de Vaccinologie et Prévention de Maladies Infectieuses : « impact du vaccin conjugué 13-valent anti-pneumococcique sur le portage de *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans. » (2020-2021)
 - Étudiants IUT : Mémoire de stage de 2ème année IUT – Génie Biologique, Option Analyses Biologiques et Biochimiques : « Évolution de la distribution des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de pneumocoque entre 2018 et 2020 ». (2020-2021)
- Stages de formation (Travaux pratiques : étude des souches atypiques, antibiogramme, détermination des CMI par dilution en milieu gélosé, sérotypage) pour biologistes et techniciens.
- Publication de recommandations techniques :
 - Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie : Recommandations du CA-SFM/EUCAST (membre depuis 2006)²⁶
 - ONERBA : Guide de l'ONERBA et rapports d'activité annuels (Membre du conseil scientifique de l'ONERBA depuis 2000)²⁷.
- Publications didactiques mises en ligne ou publiées dans des revues médicales ou de biologie de langue française
 - Conférences de consensus (CC), recommandations de bonnes pratiques (RBP), recommandations de prise en charge (RPC) sous l'égide de société(s) savante(s) (Membre du Groupe de travail « Consensus et Recommandations » de la SPILF, depuis 2012)²⁸
 - 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 2020)
 - En 2022, le CNRP participe à l'actualisation des recommandations pour la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires (SPILF 2022)
- Modalités et cibles de la diffusion des données de surveillance et des productions du CNRP

²⁶ <http://www.sfm-microbiologie.org>

²⁷ <http://www.onerba.org>

²⁸ <http://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>

- Pour toute demande d'expertise, le CNRP s'efforce d'adresser une réponse dans les meilleurs délais, par courrier ou par courriel.
- Le site internet <http://cnr-pneumo.com> a été créé en 2013. Il est actualisé au moins deux fois par an. Il permet de trouver les principales informations sur le CNRP et de télécharger différents documents ou formulaires, ainsi que les rapports annuels et synthèses de la surveillance épidémiologique au format PDF. **Dans sa nouvelle version, il permet la saisie en ligne du formulaire bactério-clinique** qui doit accompagner toute souche/échantillon adressé au CNRP, **ainsi que la consultation des résultats d'expertise de façon sécurisée.**
- Le CNRP assure aussi un conseil sur des questions techniques ou scientifiques auprès des professionnels de santé à leur demande, par téléphone et par courriel.

Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- Direction Générale de la Santé et 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
 - Avis d'expert en cas de ruptures d'approvisionnements en antibiotique, en vaccin
- 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 méningites²⁹.
 - Audition en 2017 dans le cadre de la procédure d'accès au marché sollicité par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) pour le vaccin pneumococcique SYNFLORIX™ dans la stratégie de prévention actuelle vis-à-vis des infections à pneumocoques chez l'enfant de moins de 5 ans en France : présentation des données du CNRP sur l'évolution de l'épidémiologie des infections à pneumocoque en France.

²⁹ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/argu_meningites_bact_vd.pdf.

Thématiques de recherche dans le domaine d'expertise du CNRP - Publications

Activités de recherche

- Dans le cadre du PHRC national, le CNRP est partenaire des projets de recherche clinique

- **HYPOPNEUMO :**

Open Randomized trial comparing the immunogenicity of four Pneumococcal vaccinations 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'hypo-réponse 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.

- Sur les 60 volontaires (15x4) inclus, 46 ont reçu le schéma vaccinal complet et ont pu être inclus dans l'analyse en per protocole. L'analyse de la réponse immunitaire dans les différents groupes (ELISA et test de killing par opsonophagocytose) est terminée et les résultats sont **en cours de publication**.

- **AddaMAP :**

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de l'ajout de daptomycine (10 mg/kg/jour pendant 8 jours) au traitement recommandé (corticoïdes + céphalosporines de 3ème génération) sur la survie sans handicap à 30 jours des patients adultes ayant une méningite à pneumocoque (Pr Pascal Chavanet, Dr Thomas Maldiney CHU Dijon). En particulier, l'effet de la daptomycine sur la prolifération de l'infection bactérienne, et donc sur l'inflammation a été étudié. Les résultats qui ont déjà fait l'objet de communications, entre autres aux Journées Nationales d'Infectiologie à Lyon en 2019 (Etude in vitro de l'impact de l'ajout de daptomycine sur l'activité des bêta-lactamines et de la rifampicine sur les principaux germes responsables de méningites bactériennes chez l'adulte - T. Maldiney *et al.*), ont été publiés en 2021 : J Glob Antimicrob Resist. 2021 Jun; 25:193-198. doi: 10.1016/j.jgar.2021.03.007.

- Dans le cadre européen

- **SpIDnet/I Move+ pneumo group : Surveillance active et exhaustive** des infections invasives à pneumocoque **de l'enfant et de l'adulte** mise en place par l'ECDC en France et dans 12 pays européens (Epiconcept, coordination internationale. La France y participe grâce à une collaboration microbio-clinique *via* le réseau des ORP, le réseau de pédiatres coordonné par ACTIV/GPIP, le réseau d'infectiologues participant à SIIPA coordonné par la SPILF, et Santé Publique France pour la coordination nationale.

- Les résultats concernant la surveillance des infections invasives à pneumocoque dans 10 pays d'Europe ont été publiés (Hanquet G *et al.* Emerg Infect Dis 2022): Abstract

We evaluated invasive pneumococcal disease (IPD) during 8 years of infant pneumococcal conjugate vaccine (PCV) programs using 10-valent (PCV10) and 13-valent (PCV13) vaccines in 10 countries in Europe. IPD incidence declined during 2011-2014 but increased during 2015-2018 in all age groups. From the 7-valent PCV period to 2018, IPD incidence declined by 42% in children <5 years of age, 32% in persons 5-64 years of age, and 7% in persons >65 years of age; non-PCV13 serotype incidence increased by 111%, 63%, and 84%, respectively, for these groups. Trends were similar in countries using PCV13 or PCV10, despite different serotype distribution. In 2018, serotypes in the 15-valent and 20-valent PCVs represented one third of cases in children <5 years of age and two thirds of cases in persons >65 years of age. Non-PCV13 serotype increases reduced the overall effect of childhood PCV10/PCV13 programs on IPD. New vaccines providing broader serotype protection are needed.

- Les résultats concernant les infections invasives à pneumocoque de l'enfant viennent aussi de paraître (Savulescu C *et al.* Vaccine 2022) : Abstract

Background: Pneumococcal conjugate vaccines covering 10 (PCV10) and 13 (PCV13) serotypes have been introduced in the infant immunization schedule of most European countries in 2010-11. To provide additional real-life data, we measured the effectiveness of PCV10 and PCV13 against invasive pneumococcal disease (IPD) in children of 12 European sites (SpIDnet).

Methods: We compared the vaccination status of PCV10 and PCV13 serotype IPD (cases) to that of nonPCV13 serotype IPD (controls) reported in 2012-2018. We calculated pooled effectiveness as (1-vaccination odds ratio)*100, and measured effectiveness over time since booster dose.

Results: The PCV13 and PCV10 studies included 2522 IPD cases from ten sites and 486 cases from four sites, respectively. The effectiveness of ≥ 1 PCV13 dose was 84.2% (95 %CI: 79.0-88.1) against PCV13 serotypes ($n = 2353$) and decreased from 93.1% (87.8-96.1) < 12 months to 85.1% (72.0-92.1) ≥ 24 months after booster dose. PCV13 effectiveness of ≥ 1 dose was 84.7% (55.7-94.7) against fatal PCV13 IPD, 64.5% (43.7-77.6), 83.2% (73.7-89.3) and 85.1% (67.6-93.1) against top serotypes 3, 19A and 1, respectively, and 85.4% (62.3-94.4) against 6C. Serotype 3 and 19A effectiveness declined more rapidly. PCV10 effectiveness of ≥ 1 dose was 84.8% (69.4-92.5) against PCV10 serotypes ($n = 370$), 27.2% (-187.6 to 81.6) and 85.3% (35.2-96.7) against top serotypes 1 and 7F, 32.5% (-28.3 to 64.5) and -14.4% (-526.5 to 79.1) against vaccine-related serotypes 19A and 6C, respectively.

Conclusions: PCV10 and PCV13 provide similar protection against IPD due to the respective vaccine serotype groups but serotype-specific effectiveness varies by serotype and vaccine. PCV13 provided individual protection against serotype 3 and vaccine-related serotype 6C IPD. PCV10 effectiveness was not significant against vaccine-related serotypes 19A and 6C. PCV13 effectiveness declined with time after booster vaccination. This multinational study enabled measuring serotype-specific vaccine effectiveness with a precision rarely possible at the national level. Such large networks are crucial for the post-licensure evaluation of vaccines.

■ Au niveau international

- Nous avons travaillé en collaboration avec Carmen Ardanuy et son équipe (Microbiology Department, Bellvitge Hospital, University of Barcelona, Spain) afin de comprendre l'émergence des souches de sérotype 11A non vaccinal ainsi que le niveau élevé de résistance aux bêta-lactamines pour certaines d'entre elles³⁰. L'analyse a porté sur le génome de 61 souches de **sérotype 11A résistant à la pénicilline** provenant de France, d'Italie, du Portugal et d'Espagne. Les résultats montrent que l'augmentation des infections invasives à sérotype 11A résistant à la pénicilline est liée en Espagne et en France à la propagation d'un clone recombinant PMEN3. La diffusion du lignage 11A-PMEN3 dans le sud-ouest de l'Europe est survenue après deux événements de recombinaison multiple, qui ont conduit à l'acquisition par PMEN3 d'une capsule 11A à partir de deux clones pneumococciques majeurs 11A-ST62 et NT-ST344 (19).
- La collaboration du CNRP-ACTIV avec le Pneumococcal Sequencing Consortium (Project leaders : S Bentley, Wellcome Trust Sanger Institute, L McGee, Centers for Disease Control and Prevention, and R Breiman, The Emory Global Health Institute), dans le cadre du projet **Global Pneumococcal Sequencing (GPS)**, qui compte déjà plus de 20 000 génomes de pneumocoques séquencés provenant de plus de 50 pays³¹, nous a permis d'analyser le génome de 419 souches de **sérotype 24F** isolées d'infections invasives et de colonisation en France entre 2003 et 2018. Le sérotype 24F est l'un des principaux sérotypes invasifs contribuant au remplacement des sérotypes en France, en Espagne et dans d'autres pays. Notre objectif est d'étudier la diversité génétique globale du sérotype 24F, identifier et caractériser la lignée de pneumocoques à l'origine de son augmentation en France et en Espagne. L'analyse des génomes indique que l'émergence du sérotype 24F résulte de la diffusion clonale de trois lignages de pneumocoques (GPSC10/CC230, 16/CC156 et 206/CC7701) plutôt que d'un switch capsulaire récent. Parmi ceux-ci, GPSC10 est un lignage multi-résistant à l'origine de l'augmentation du 24F en France et en Catalogne. GPSC10 a en outre un potentiel invasif relativement élevé. Une surveillance continue est nécessaire pour suivre l'extension de ce lignage dans le monde et optimiser les prochaines formulations des nouvelles générations de vaccins. La publication de ces résultats a été acceptée dans *The Lancet Microbe*.

³⁰ González-Díaz *et al.* Eurosurveillance 2020.

³¹ GPS, <https://www.pneumogen.net/gps>

Liste des publications et communications de 2019 à 2021

Publications nationales

1. Hoen B, **Varon E**, de Debroucker T, Fantin B, Grimprel E, Wolff M, Duval X; expert and reviewing group. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Med Mal Infect.* 2019 Sep;49(6):405-441. doi: 10.1016/j.medmal.2019.03.009.
2. **Varon E** et Gaillat J. Pneumocoque. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2020) 12, 6–10. doi.org/10.1016/j.rmra.2020.08.004.
3. Ben Hayoun M, Tubiana S, **Varon E**, Naccache JM, Le Floch H, Lepoutre C, Claessens YE, Duval X; PASCAN ESCAPED study group. 2010 French SPILF-AFSSAPS guiding criteria for *Streptococcus pneumoniae* acute community-acquired pneumonia: Evaluation in patients of the PACSCAN-ESCAPED cohort. *Infect Dis Now.* 2021 Mar;52(2):146-152. doi: 10.1016/j.medmal.2020.09.004. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950610.
4. Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, Faye A, Hitoto H, Issa N, Lebeaux D, Lesprit P, Maulin L, Poitrenaud D, Raymond J, Strady C, **Varon E**, Verdon R, Vuotto F, Welker Y, Stahl JP. Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now.* 2021 Mar;51(2):114-139. doi: 10.1016/j.idnow.2020.12.001. Epub 2020 Dec 31. PMID: 34158156.
5. Cohen R, Ashman M, Taha MK, **Varon E**, Angoulvant F, Levy C, Rybak A, Ouldali N, Guiso N, Grimprel E. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now.* 2021 Aug;51(5):418-423. doi: 10.1016/j.idnow.2021.05.004. Epub 2021 May 12. PMID: 33991720; PMCID: PMC8114587.

Publications internationales

1. Vermeë Q, Cohen R, Hays C, **Varon E**, Bonacorsi S, Bechet S, Thollot F, Corrad F, Poyart C, Levy C, Raymond J. Biofilm production by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* isolated from the nasopharynx of children with acute otitis media. *BMC Infect Dis.* 2019 Jan 11;19(1):44. doi: 10.1186/s12879-018-3657-9.
2. Ouldali N, Levy C, Minodier P, Morin L, Biscardi S, Aurel M, Dubos F, Dommergues MA, Mezgueldi E, Levieux K, Madhi F, Hees L, Craiu I, Gras Le Guen C, Launay E, Zenkhri F, Lorrot M, Gillet Y, Béchet S, Hau I, Martinot A, **Varon E**, Angoulvant F, Cohen R. Long-term Association of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation with Rates of Community-Acquired Pneumonia in Children. *JAMA Pediatr.* 2019 Feb 4. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.5273. [Epub ahead of print].
3. Levy C, **Varon E**, Ouldali N, Wollner A, Thollot F, Corrad F, Werner A, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R. Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine. *PLoS One.* 2019 Feb 1;14(2):e0211712. doi: 10.1371/journal.pone.0211712. eCollection 2019.
4. Binda F, Fougnot S, De Monchy P, Fagot-Campagna A, Pulcini C, Thilly N ; **ANTIBIO-CIBLÉ Scientific Committee**. Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility test results in urinary tract infections in the outpatient setting: a protocol for a pragmatic, prospective quasi-experimental trial. *BMJ Open.* 2019 Feb 22;8(11):e025810. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025810.
5. Alari A, Cheysson F, Le Foulher L, Lanotte P; Observatoires Régionaux du Pneumocoque network, **Varon E**, Opatowski L, Guillemot D, Watier L. Association of Pneumococcal Conjugate Vaccine Coverage with Pneumococcal Meningitis: An Analysis of French Administrative Areas, 2001-2016. *Am J Epidemiol.* 2019 Mar 27. pii: kwz071. doi: 10.1093/aje/kwz071. [Epub ahead of print];
6. Hanquet, G, P Krizova, P Valentiner-Branth, SN Ladhani, JP Nuorti, A Lepoutre, J Mereckiene, M Knol, B A Winje, P Ciruela, M Ordobas, M Guevara, E McDonald, E Morfeldt, J Kozakova, HC Slotved, N K Fry, H Rinta-Kokko, **E Varon**, M Corcoran, A van der Ende, D F Vestrheim, C Munoz-Almagro, P Latasa, J Castilla, A Smith, B Henriques-Normark, R Whittaker, L Pastore Celentano, C Savulescu, on behalf of The SpIDnet/I-MOVE+ Pneumo Group. Effect of Childhood Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Disease in Older Adults of 10 European Countries: Implications for Adult Vaccination. *Thorax* 2019 May;74(5):473-482. 2018.
7. Vincent A, Bonacorsi S, **Varon E**, Dager S, Levy M. Serotype 14 pneumococcal bacteremia: From one neonate to another in a pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019 Jun 13:1-2. doi: 10.1017/ice.2019.152.
8. **Varon, E**, Cohen R. Novel insights into pneumococcal lineages in the vaccine era. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jun 7. pii: S1473-3099(19)30292-0. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30292-0.

9. Darmaun L, Levy C, Lagrée M, Béchet S, **Varon E**, Dessein R, Cohen R, Martinot A, Dubos F; ACTIV-GPIP Study Group. Recurrent Pneumococcal Meningitis in Children: A Multicenter Case-control Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Sep;38(9):881-886. doi: 10.1097/INF.
10. Levy C, Ouldali N, Caeymaex L, Angoulvant F, **Varon E**, Cohen R. Diversity of Serotype Replacement After Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Europe. *J Pediatr*. 2019 Oct; 213:252-253.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.07.057.
11. Dernoncourt A, El Samad Y, Schmidt J, Emond JP, Gouraud C, Brocard A, El Hamri M, Plassart C, Rousseau F, Salle V, Diouf M, **Varon E**, Hamdad F. Case studies and literature review of pneumococcal septic arthritis in adults. *Emerg Infect Dis*. 2019 Oct;25(10). doi: 10.3201/eid2510.181695.
12. Ouldali N, Cohen R, Levy C, Gelbert-Baudino N, Seror E, Corrad F, Vie Le Sage F, Michot AS, Romain O, Bechet S, Bonacorsi S, Angoulvant F, **Varon E**. Pneumococcal susceptibility to antibiotics in carriage: a 17-year time series analysis of the adaptive evolution of non-vaccine emerging serotypes to a new selective pressure environment. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Oct 1;74(10):3077-3086. doi: 10.1093/jac/dkz281.
13. Danis K, **Varon E**, Lepoutre A, Janssen C, Forestier E, Epaulard O, N'guyen Y, Labrunie A, Lanotte P, Gravet A, Pelloux I, Chavanet P, Levy-Bruhl D, Ploy MC, Gaillat J; SIIPA Group. factors associated with severe nonmeningitis invasive pneumococcal disease in adults in France. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Nov 30;6(12): ofz510. doi: 10.1093/ofid/ofz510.
14. Levy C, **Varon E**, Ouldali N, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R. Changes in Invasive Pneumococcal Disease Spectrum After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 16;70(3):446-454. doi: 10.1093/cid/ciz221.
15. Loubet P, Tubiana S, Claessens YE, Epelboin L, Ficko C, Le Bel J, Rammaert B, Garin N, Prendki V, Stirnemann J, Leport C, Yazdanpanah Y, **Varon E**, Duval X; ESCAPED study group. Community-acquired pneumonia in the emergency department: an algorithm to facilitate diagnosis and guide chest CT scan indication. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Mar;26(3): 382.e1-382.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.026.
16. Tubiana S, **Varon E**, Biron C, Ploy MC, Mourvillier B, Taha MK, Revest M, Poyart C, Martin-Blondel G, Lecuit M, Cua E, Pasquet B, Preau M, Hoen B, Duval X; COMBAT study group; Principal investigator; Steering Committee; Scientific committee: steering committee and the following members; COMBAT Clinical Centers; Coordination and statistical analyses (Clinical trial unit, Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine, AP-HP, Paris); Scientific partnership; Partners. Community-acquired bacterial meningitis in adults: in-hospital prognosis, long term disability and determinants of outcome in a multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jan 9: S1198-743X(19)30679-2. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.020. Online ahead of print.
17. Jacquier H, Vironneau P, Dang H, Verillaud B, Lamers G, Herman P, Vicaut E, Tessier N, Bidet P, **Varon E**, Van Den Abbeele T, Cambau E, Bercot B, Kania R. Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part II: a case-control study of nasopharyngeal microbiota, virulence, and resistance of biofilms in adenoids. *Acta Otolaryngol*. 2020 Mar;140(3):220-224. doi: 10.1080/00016489.2020.1718749. Epub 2020 Feb 12.
18. Cassir N, Pascal L, Ferrieux D, Bruel C, Guervilly C, Rebaudet S, Danis K, Kopec L, Fenollar F, **Varon E**, Vig V, Lasalle JL, Ramalli L, Michelet P, Lagier JC, Persico N, Brouqui P, Malfait P, Parola P. Outbreak of pneumococcal pneumonia among shipyard workers in Marseille, France, January to February 2020. *Euro Surveill*. 2020 Mar; 25(11):2000162. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000162.
19. González-Díaz A, Machado MP, Càmarà J, Yuste J, **Varon E**, Domenech M, Del Grosso M, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, El-Mniai A, Cubero M, Carriço JA, Martí S, Ramirez M, Ardanuy C. Two multi-fragment recombination events resulted in the β -lactam-resistant serotype 11A-ST6521 related to Spain9V-ST156 pneumococcal clone spreading in south-western Europe, 2008 to 2016. *Euro Surveill*. 2020 Apr;25(16):1900457. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.1900457.
20. Dubreuil L; **Members of the CA-SFM 2019**. Improvement of a disk diffusion method for antibiotic susceptibility testing of anaerobic bacteria. French recommendations revisited for 2020. *Anaerobe*. 2020 Aug; 64:102213. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102213. Epub 2020 Jun 29.
21. Gaborieau L, Delestrain C, Bensaid P, Vizeneuve A, Blanc P, Garraffo A, Georget E, Chalvon A, Garrec N, Laoudi Y, **Varon E**, Rouget S, Pupin A, Abdel Aal K, Toulorge D, Ducrocq S, Barrey C, Pantalone L, Robert B, Joly-Sanchez L, Thach C, Masserot-Lureau C, Chahine J, Garcia-Roudaut VR, Rozental J, Nathanson S, Khaled M, Mandelcwaig A, Demayer N, Muller S, Mazerghane M, Epaud R, Pellegrino B, Madhi F. Epidemiology and Clinical Presentation of Children Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in Suburbs of Paris. *J Clin Med*. 2020 Jul 14;9(7):2227. doi: 10.3390/jcm9072227.
22. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, Madhi F, Foucaud E, Nattes E, Faye A, Bonacorsi S, Mariani P, **Varon E**, Smati-Lafarge M, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, Ouldali N. Systematic SARS-CoV-2 screening at hospital admission in children: a French prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 25: ciaa1044. doi: 10.1093/cid/ciaa1044. Online ahead of print.
23. Cohen R, Jung C, Ouldali N, Sellam A, Batard C, Cahn-Sellem F, Elbez A, Wollner A, Romain O, Corrad F, Aberrane S, Soismier N, Creidy R, Smati-Lafarge M, Launay O, Béchet S, **Varon E**, Levy C. Assessment of SARS-CoV-2 infection

- by reverse transcription-PCR and serology in the Paris area: a cross-sectional study. *BMJ Paediatr Open*. 2020 Dec 29;4(1):e000887. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000887. eCollection 2020.
24. Krastinova E, Garrait V, Lecam MT, Coste A, **Varon E**, Delacroix I, Si Ali A, Jung C, Smati M, Cherbit M, Maître B, Pairon JC, Andujar P. Household transmission and incidence of positive SARS-CoV-2 RT-PCR in symptomatic healthcare workers, clinical course and outcome: a French hospital experience. *Occup Environ Med*. 2020 Dec 4:oemed-2020-106866. doi: 10.1136/oemed-2020-106866. Online ahead of print.
 25. Toubiana J, Levy C, Allali S, Jung C, Leruez-Ville M, **Varon E**, Bajolle F, Ouldali N, Chareyre J, Béchet S, Elbez A, Casanova JL, Chalumeau M, Cohen R, Cohen JF. Association between SARS-CoV-2 infection and Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome: a retrospective matched case-control study, Paris, France, April to May 2020. *Euro Surveill*. 2020 Dec;25(48):2001813. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.2001813.
 26. Ouldali N, **Varon E**, Levy C, Angoulvant F, Georges S, Ploy MC, Kempf M, Cremliner J, Cohen R, Bruhl DL, Danis K. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jan;21(1):137-147. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30165-1. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702302.
 27. Bennett JC, Hetrich MK, Garcia Quesada M, Sinkevitch JN, Deloria Knoll M, Feikin DR, Zeger SL, Kagucia EW, Cohen AL, Ampofo K, Brandileone MC, Bruden D, Camilli R, Castilla J, Chan G, Cook H, Cornick JE, Dagan R, Dalby T, Danis K, de Miguel S, De Wals P, Desmet S, Georgakopoulou T, Gilkison C, Grgic-Vitek M, Hammitt LL, Hilty M, Ho PL, Jayasinghe S, Kellner JD, Kleynhans J, Knol MJ, Kozakova J, Kristinsson KG, Ladhani SN, MacDonald L, Mackenzie GA, Mad'arová L, McGeer A, Mereckiene J, Morfeldt E, Mungun T, Muñoz-Almagro C, Nuorti JP, Paragi M, Pilishvili T, Puentes R, Saha SK, Sahu Khan A, Savrasova L, Scott JA, Skoczyńska A, Suga S, van der Linden M, Verani JR, von Gottberg A, Winje BA, Yildirim I, Zerouali K, Hayford K; The Pserenade Team. Changes in Invasive Pneumococcal Disease Caused by *Streptococcus pneumoniae* Serotype 1 Following Introduction of PCV10 and PCV13: Findings from the PSERENADE Project. *Microorganisms*. 2021 Mar 27;9(4):696. doi: 10.3390/microorganisms9040696. PMID: 33801760; PMCID: PMC8066231.
 28. Cohen R, Levy C, Ouldali N, Goldrey M, Béchet S, Bonacorsi S, **Varon E**. Invasive Disease Potential of Pneumococcal Serotypes in Children After PCV13 Implementation. *Clin Infect Dis*. 2021 Apr 26;72(8):1453-1456. doi: 10.1093/cid/ciaa917. PMID: 32804200. Online ahead of print.
 29. Deloria Knoll M, Bennett JC, Garcia Quesada M, Kagucia EW, Peterson ME, Feikin DR, Cohen AL, Hetrich MK, Yang Y, Sinkevitch JN, Ampofo K, Aukes L, Bacci S, Bigogo G, Brandileone MC, Bruce MG, Camilli R, Castilla J, Chan G, Chanto Chacón G, Ciruela P, Cook H, Corcoran M, Dagan R, Danis K, de Miguel S, De Wals P, Desmet S, Galloway Y, Georgakopoulou T, Hammitt LL, Hilty M, Ho PL, Jayasinghe S, Kellner JD, Kleynhans J, Knol MJ, Kozakova J, Kristinsson KG, Ladhani SN, Lara CS, León ME, Lepp T, Mackenzie GA, Mad'arová L, McGeer A, Mungun T, Mwenda JM, Nuorti JP, Nzoyikorera N, Oishi K, De Oliveira LH, Paragi M, Pilishvili T, Puentes R, Rafai E, Saha SK, Savrasova L, Savulescu C, Scott JA, Scott KJ, Serhan F, Setchanova LP, Sinkovec Zorko N, Skoczyńska A, Swarthout TD, Valentiner-Branth P, van der Linden M, Vestheim DF, von Gottberg A, Yildirim I, Hayford K; The Pserenade Team. Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project. *Microorganisms*. 2021 Apr 2;9(4):742. doi: 10.3390/microorganisms9040742. PMID: 33918127; PMCID: PMC8066045.
 30. Garcia Quesada M, Yang Y, Bennett JC, Hayford K, Zeger SL, Feikin DR, Peterson ME, Cohen AL, Almeida SCG, Ampofo K, Ang M, Bar-Zeev N, Bruce MG, Camilli R, Chanto Chacón G, Ciruela P, Cohen C, Corcoran M, Dagan R, De Wals P, Desmet S, Diawara I, Gierke R, Guevara M, Hammitt LL, Hilty M, Ho PL, Jayasinghe S, Kleynhans J, Kristinsson KG, Ladhani SN, McGeer A, Mwenda JM, Nuorti JP, Oishi K, Ricketson LJ, Sanz JC, Savrasova L, Setchanova LP, Smith A, Valentiner-Branth P, Valenzuela MT, van der Linden M, van Sorge NM, **Varon E**, Winje BA, Yildirim I, Zintgraff J, Knoll MD; The Pserenade Team. Serotype Distribution of Remaining Pneumococcal Meningitis in the Mature PCV10/13 Period: Findings from the PSERENADE Project. *Microorganisms*. 2021 Apr 1;9(4):738. doi: 10.3390/microorganisms9040738. PMID: 33916227; PMCID: PMC8066874.
 31. Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, McCarthy ND, Jolley KA, Maiden MCJ, van der Linden MPG, Amin-Chowdhury Z, Bennett DE, Borrow R, Brandileone MC, Broughton K, Campbell R, Cao B, Casanova C, Choi EH, Chu YW, Clark SA, Claus H, Coelho J, Corcoran M, Cottrell S, Cunney RJ, Dalby T, Davies H, de Gouveia L, Deghmane AE, Demczuk W, Desmet S, Drew RJ, du Plessis M, Erlendsdottir H, Fry NK, Fuersted K, Gray SJ, Henriques-Normark B, Hale T, Hilty M, Hoffmann S, Humphreys H, Ip M, Jacobsson S, Johnston J, Kozakova J, Kristinsson KG, Krizova P, Kuch A, Ladhani SN, Lâm TT, Lebedova V, Lindholm L, Litt DJ, Martin I, Martiny D, Mattheus W, McElligott M, Meehan M, Meiring S, Mölling P, Morfeldt E, Morgan J, Mulhall RM, Muñoz-Almagro C, Murdoch DR, Murphy J, Musilek M, Mzabi A, Perez-Argüello A, Perrin M, Perry M, Redin A, Roberts R, Roberts M, Rokney A, Ron M, Scott KJ, Sheppard CL, Siira L, Skoczyńska A, Sloan M, Slotved HC, Smith AJ, Song JY, Taha MK, Toropainen M, Tsang D, Vainio A, van Sorge NM, **Varon E**, Vlach J, Vogel U, Vohrnova S, von Gottberg A, Zanella RC, Zhou F. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*

- influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021 Jun;3(6):e360-e370. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7. Erratum in: *Lancet Digit Health*. 2021 May 26; PMID: 34045002; PMCID: PMC8166576.
32. Planas D, Bruel T, Grzelak L, Guivel-Benhassine F, Staropoli I, Porrot F, Planchais C, Buchrieser J, Rajah MM, Bishop E, Albert M, Donati F, Prot M, Behillil S, Enouf V, Maquart M, Smati-Lafarge M, **Varon E**, Schortgen F, Yahyaoui L, Gonzalez M, De Sèze J, Péré H, Veyer D, Sève A, Simon-Lorière E, Fafi-Kremer S, Stefic K, Mouquet H, Hocqueloux L, van der Werf S, Prazuck T, Schwartz O. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med*. 2021 May;27(5):917-924. doi: 10.1038/s41591-021-01318-5. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33772244.
 33. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, Madhi F, Foucaud E, Nattes E, Faye A, Bonacorsi S, Mariani P, **Varon E**, Smati-Lafarge M, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, Ouldali N. Systematic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Screening at Hospital Admission in Children: A French Prospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 15;72(12):2215-2217. doi: 10.1093/cid/ciaa1044. PMID: 32710743; PMCID: PMC7454330.
 34. Maldiney T, Bonnot D, Anzala N, Albac S, Labrousse D, **Varon E**, Amoureux L, Chapuis A, Bador J, Neuwirth C, Croisier D, Chavanet P. In vitro antimicrobial activity of daptomycin alone and in adjunction with either amoxicillin, cefotaxime or rifampicin against the main pathogens responsible for bacterial meningitis in adults. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Jun; 25:193-198. doi: 10.1016/j.jgar.2021.03.007. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33774218.
 35. Levy C, Ouldali N, **Varon E**, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R. Post-13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Dynamics in Young Children. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(8):2240-2241. doi: 10.3201/eid2708.210037. PMID: 34287137; PMCID: PMC8314828.
 36. Jung C, Levy C, **Varon E**, Biscardi S, Batard C, Wollner A, Deberdt P, Sellam A, Hau I, Cohen R. Diagnostic Accuracy of SARS-CoV-2 Antigen Detection Test in Children: A Real-Life Study. *Front Pediatr*. 2021 Jul 15;9:647274. doi: 10.3389/fped.2021.647274. PMID: 34336732; PMCID: PMC8321236.
 37. Coronas E, Martinot A, **Varon E**, Wallet F, Dubos F; Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood Diseases. Stable Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Children in Northern France from 2014 Through 2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jul 1;40(7):688-693. doi: 10.1097/INF.0000000000003095. PMID: 34097661.
 38. Bellut H, Porcher R, **Varon E**, Asfar P, Le Tulzo Y, Megarbane B, Mathonnet A, Dugard A, Veinstein A, Ouchenir K, Siami S, Reignier J, Galbois A, Cousson J, Preau S, Baldesi O, Rigaud JP, Souweine B, Misset B, Jacobs F, Dewavrin F, Mira JP, Bedos JP. Comparison of prognostic factors between bacteraemic and non-bacteraemic critically ill immunocompetent patients in community-acquired severe pneumococcal pneumonia: a STREPTOGENE sub-study. *Ann Intensive Care*. 2021 Oct 24;11(1):148. doi: 10.1186/s13613-021-00936-z. PMID: 34689255; PMCID: PMC8542522.
 39. Dudognon D, Levy C, Chalumeau M, Biscardi S, Dommergues MA, Dubos F, Levieux K, Aurel M, Minodier P, Zenkhri F, Mezgueldi E, Craiu I, Morin L, Béchet S, **Varon E**, Cohen R, Cohen JF; Pneumonia Study Group. Diagnostic Accuracy of Routinely Available Biomarkers to Predict Bacteremia in Children with Community-Acquired Pneumonia: A Secondary Analysis of the GPIP/ACTIV Pneumonia Study in France, 2009-2018. *Front Pediatr*. 2021 Oct 21;9:684628. doi: 10.3389/fped.2021.684628. PMID: 34746044; PMCID: PMC8567958.

Communications nationales

1. Raelina A, El-Mniai A., Culeux C., Batah J., Aberrane S., **Varon E**. Evaluation du réactif STANDARD™ *Streptococcus pneumoniae* Ag FIA (SD Biosensor, Orgentec) pour la recherche d'antigènes urinaires. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2019.
2. Batah J, El Mniai A, Vivien E, **Varon E**. Évaluation de la méthode par microdilution en milieu liquide MICRONAUT-S pour l'étude de la sensibilité aux bêta-lactamines des pneumocoques. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2021.

Communications internationales

1. Ouldali N., Rybak A., Levy C., Bechet S., **Varon E**, Cohen R., Angoulvant F. Assessing the impact of pneumococcal conjugate vaccines implementation: which methodological quality do we provide? A systematic review. 37th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, 2019
2. Ouldali N, Cohen R, Levy C, Gelbert-Baudino N, Seror E, Corrad F, VieLeSage F, Michot AS, Romain O, Bechet S, Bonacorsi S, Angoulvant F, **Varon E**. Evolution of penicillin non-susceptibility among emerging non-vaccine pneumococcal serotypes in carriage and co-colonization with Haemophilus influenzae: a time series analysis of a

- 17-year prospective cohort. 37th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, 2019
3. Savulescu C., Krizova P., Valentiner-Branth P., Ladhani S., Nuorti P., Danis K, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, de Miguel S, Guevara M, Cameron C, Morfeldt E, Kozakova J, Dalby T, Fry N, Rinta-Kokko H, **Varon E**, Corcoran M, van der Ende A, Vestrheim DF, Munoz-Almagro C, Sanz JC, Castilla J, Smith A, Henriques B, Colzani E, Pastore-Celentano L, Hanquet G, and SpIDnetgroup. 37th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, 2019. Impact of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children under five years of age: results of a european multicentre study. 37th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, 2019.
 4. Levy C, **Varon E**, Ouldali N, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R. Changes in invasive pneumococcal disease spectrum after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine implementation. 37th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, 2019.
 5. Ouldali N, Levy C., Angoulvant F., Bonacorsi S., Béchet S., Wollner A., Vie Le Sage F., **Varon E.**, Cohen R. Temporal association between nasopharyngeal carriage of pneumococcal serotype 24F and related meningitis in children: a 16-year population-based surveillance. 38th annual meeting (virtual) of European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2020.
 6. Cohen R, Ben-Shimol S, Levy C, Ouldali N, Danino D, van der Beek BA, Givon-Lavi N, **Varon E**, Dagan R. Potential serotype coverage of third-generation PCVs in Israel and France in children 6-23 months old. 38th annual meeting (virtual) of European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2020.
 7. Lo W S, **Varon E**, Redin Alonso A, Belman S, Mellor K, Kumar N, Breiman F R, McGee L, Klugman K, Bentley S, Muñoz Almagro C, Cohen R and The Global Pneumococcal Sequencing Consortium. Vaccine escape: emergence of a multidrug resistant and virulent *Streptococcus pneumoniae* lineage GPSC10/CC230 post PCV-13 poses a global threat. Applied Bioinformatics and Public Health Microbiology Conference held virtually in 5-7 May 2021.

Conférences sur invitation

1. 23^{èmes} Rencontres de Pédiatrie pratique, Paris, 2019. « Infections invasives à pneumocoque : nouvelles tendances et émergences ».
2. 2nd ACTIV Pneumo Meeting, Paris 2019 « Remplacement serotypes, geographic diversity, where are we? ».
3. 7^{èmes} journées du Groupe pour l'Enseignement et la Recherche en Pneumo-Infectiologie (GREPI), Chantilly, 2019. « Impact de la vaccination anti-pneumococcique sur le spectre des infections respiratoires basses et de la pleurésie purulente. »
4. 21^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie, Poitiers 2020. « Infections à pneumocoque de l'adulte : impact de la vaccination en France ».

Table des illustrations

Figures

<i>Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : partenaires et modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).</i>	16
<i>Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine.</i>	17
<i>Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de S. pneumoniae quel que soit l'âge en 2001-02 (n=2631), 2008-09 (n=2832), 2011 (n=1473), 2013 (n=921), 2015 (n=1169), 2017 (n=1068), 2018 (n=866), 2019 (n=1124) et en 2020 (n=594).</i>	20
<i>Figure 4 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de S. pneumoniae de l'enfant (≤ 15 ans) en 2001-02 (n=715), 2008-09 (n=982), 2011 (n=438), 2013 (n=229), 2015 (n=250), 2017 (n=261), 2018 (n=222), 2019 (n=285) et en 2020 (n=168).</i>	21
<i>Figure 5 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de S. pneumoniae de l'adulte en 2001-02 (n=1916), 2008-09 (n=1850), 2011 (n=1035), 2013 (n=692), 2015 (n=919), 2017 (n=807), 2018 (n=644), 2019 (n=839)) et en 2020 (n=426).</i>	21
<i>Figure 6- Distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'hémoculture ou de LCS en 2020, quel que soit l'âge.</i>	22
<i>Figure 7 – Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2020 chez l'enfant (≤ 15 ans).</i>	22
<i>Figure 8 - Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2020 chez l'adulte (> 15 ans).</i>	22
<i>Figure 9 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2020 en fonction du groupe d'âges.</i>	23
<i>Figure 10 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2020 en fonction du groupe d'âges.</i>	23
<i>Figure 11 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou non vaccinal selon le groupe d'âges.</i>	25
<i>Figure 12 - 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 2020.</i>	25
<i>Figure 13 - Évolution de l'incidence des méningites (A) et des bactériémies (B) à pneumocoque de sérotype 24F selon le groupe d'âge entre 2001-2002 et 2019.</i>	25
<i>Figure 14 - 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 2020.</i>	26
<i>Figure 15 - 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 2020.</i>	26
<i>Figure 16 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2020.</i>	28
<i>Figure 17 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2020.</i>	29
<i>Figure 18 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2020.</i>	29
<i>Figure 19 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2020 (n=178) en fonction de l'âge.</i>	30

Figure 20 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2020 (n=37).	30
Figure 21 - Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou non vaccinal selon le groupe d'âges.	30
Figure 22 - Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	31
Figure 23 – 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), 2011 (n=70), 2013 (n=53), 2015 (n=55), 2017 (n=49), 2018 (n=54), 2019 (n=70) et en 2020 (n=37).	31
Figure 24 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002 (n=33), 2008-2009 (n=39), 2011 (n=18), 2013 (n=15), 2015 (n=15), 2017 (n=13), 2018 (n=14), 2019 (n=15) et en 2020 (n=6).	31
Figure 25 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002 (n=43), 2008-2009 (n=66), 2011 (n=25), 2013 (n=23), 2015 (n=19), 2017 (n=26), 2018 (n=17), 2019 (n=29) et en 2020 (n=8).	32
Figure 26 - Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	32
Figure 27 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=278), 2008-2009 (n=366), 2011 (n=225), 2013 (n=176), 2015 (n=145), 2017 (n=142), 2018 (n=133), 2019 (n=134) et en 2020 (n=73).	32
Figure 28 - Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	33
Figure 29 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=153), 2008-2009 (n=211), 2011 (n=93), 2013 (n=97), 2015 (n=78), 2017 (n=101), 2018 (n=90), 2019 (n=107) et en 2020 (n=54).	33
Figure 30 – Distribution des souches isolées de méningites (n=178) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.	33
Figure 31 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=51).	34
Figure 32 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=51).	34
Figure 33 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=127).	35
Figure 34 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=127).	35
Figure 35 - Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines isolés de méningites, 2001-2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.	36
Figure 36 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge.	36
Figure 37 - Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	37
Figure 38 – 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), 2015 (n=81), 2017 (n=86), 2018 (n=73), 2019 (n=87) et en 2020 (n=60).	37

Figure 39 - Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	37
Figure 40 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002 (n=145), 2008-2009 (n=222), 2011 (n=111), 2013 (n=42), 2015 (n=44), 2017 (n=59), 2018 (n=39), 2019 (n=54) et en 2020 (n=36).	38
Figure 41 - Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	38
Figure 42 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002 (n=85), 2008-2009 (n=169), 2011 (n=106), 2013 (n=36), 2015 (n=35), 2017 (n=28), 2018 (n=25), 2019 (n=26) et en 2020 (n=21).	38
Figure 43 - Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	39
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), 2015 (n=267), 2017 (n=213), 2018 (n=177), 2019 (n=215) et en 2020 (n=121).	39
Figure 45 - Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).	39
Figure 46 - 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=670), 2011 (n=397), 2013 (n=254), 2015 (n=429), 2017 (n=351), 2018 (n=244), 2019 (n=383) et en 2020 (n=178).	40
Figure 47 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2020 (n=416) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.	40
Figure 48 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=117).	41
Figure 49 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=117).	41
Figure 50 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=299).	42
Figure 51 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=299).	42
Figure 52 - Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ou résistants aux macrolides isolés de bactériémies, 2001-2020. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.	43
Figure 53 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=29).	43
Figure 54 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=29).	44
Figure 55 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.	44
Figure 56 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=29) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	45
Figure 57 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux, tous âges confondus (n=29).	45
Figure 58 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2020 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹ Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ; ² Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³ Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).	46
Figure 59 - Distribution des souches de pneumocoques isolées 2020 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone (n=594).	47

Figure 60 - 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 2020.	49
Figure 61 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant de 2001 à 2020.	49
Figure 62 - 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 2020.	50
Figure 63 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2020.	50
Figure 64 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (CA-SFM 2021).	51
Figure 65 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (CA-SFM 2021).	51
Figure 66 - Sensibilité à la pénicilline par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'infections invasives en 2020 (n=594).	53
Figure 67 - Sensibilité à l' amoxicilline par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'infections invasives en 2020 (n=594).	54
Figure 68 - Sensibilité au céfotaxime par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'infections invasives en 2020 (n=594).	55
Figure 69 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2020 (n=594) d'infections invasives.	55
Figure 70 – Proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe 2020. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).	56
Figure 71 - 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 2019-2020 (n=406), quel que soit leur statut vaccinal.	57

Tableaux

Tableau 1 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque.	16
Tableau 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2020.	18
Tableau 3 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2020 étudiées au CNRP (nombre d'isolats sub-culture négative indiqué entre parenthèses).	19
Tableau 4 – 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 2020.	19
Tableau 5 – Couverture sérotypique des vaccins conjugués heptavalent (PCV7) et 13-valent (PCV13), 15-valent (PCV15), 20-valent (PCV20) et du vaccin 23-valent (PPV23) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte en 2020.	24
Tableau 6 – Principaux sérotypes (fréquence $\geq 2\%$) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2020.	27
Tableau 7 – Fréquence des sérotypes des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) en 2020 (% par colonne).	27

<i>Tableau 8 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de S. pneumoniae isolées en 2020.</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 9 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=33).</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'enfant en 2020.</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 11 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'adulte en 2020.</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 12 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 4 marqueurs (594 souches invasives étudiées)..</i>	<i>52</i>

Annexe - Capacités techniques du laboratoire

Domaines techniques

- Diagnostic et identification :
 - Techniques conventionnelles de bactériologie (Microscopie, colorations, cultures, enceinte thermostatée à CO₂) : Examen direct, culture, coloration de Gram automatisée.
 - Identification des souches par 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 liquide / microdilution - Lecteur de plaques 96 puits (Vizion, Thermofischer)
 - CMI en milieu gélosé, lecture automatisée par caméra SirScan avec module de lecture des Steers (I2A).
 - 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 (Thermocycleurs 96 puits, matériel de migration, caméra)
 - Séquençage (séquenceur 96 capillaires à disposition / plateforme de génétique)
 - NGS : Séquençage Whole Genome (Miseq, Illumina / plateforme de génétique)

Techniques de référence 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.

Techniques de biologie moléculaire

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 sérogroupes ou sérotypes suivants, sans pouvoir discriminer certains d'entre eux : 1, 2, 3, 4, 5, 6A/B, 6C, 7A/F, 7B/7C/40, 8, 9A/V, 9L/N, 10A, 10C/10F/33C, 11A/D, 12A/12F/44/46, 13, 14, 15A/F, 15B/C, 16F, 17F, 18A/B/C/F, 19A, 19F, 20, 21, 22A/F, 23A, 23B, 23F, 24A/B/F, 25F/38, 31, 33A/33F/37, 35A/35C/42, 35B, 35F/47F et 39 (*Streptococcus* Laboratory Protocols – NCIRD/DBD/RDB – Centers for Disease Control and Prevention). Elle a été mise à profit, par exemple, sur une centaine d'extraits d'ADN obtenus à partir de liquides pleuraux pour 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 séquences³² 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, télithromycine, cotrimoxazole, vancomycine, rifampicine, kanamycine, gentamicine, norfloxacine (dépistage), péfloxacin (dépistage), lévofloxacine, moxifloxacine.
- Détermination des concentrations moyennes inhibitrices (CMI) selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie – Eucast : Pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone, ceftaroline, méropénème, vancomycine, daptomycine, érythromycine, clindamycine, ciprofloxacine, ainsi que norfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine si 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.

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

³² <http://www.rivm.nl/mpf/spn/cst/>

Antibiotiques à tester

- Norfloxacine (NOR) : détection des mutants de ParC ou ParE ou des mutants d'efflux
- Péfloxacine (PEF) : détection des mutants de ParC ou ParE
- Ciprofloxacine (CIP) et sparfloxacine (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 <10 mm	R* <16 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	- ^{°°}

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

² CASFM-EUCAST 2021

*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 sparfloxacine 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 MLST³³. Cette méthode de typage robuste permet :

- 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.
- Eventuellement d'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 autres, 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 (simplexe ou multiplexe) 3 gènes dont la présence conjointe est quasi-spécifique de *S. pneumoniae* :

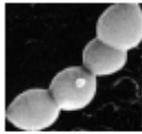
- Le gène codant pour l'autolysine principale (*lytA*)
- Le gène de la pneumolysine (*ply*)
- Le gène capsulaire *cpsA*

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 plus souvent le sérotype – cf. § Capsular Sequence Typing (CST).

³³ <https://pubmlst.org/spneumoniae/>

Fiche de recueil 2020 du CNRP



CNRP

Fiche clinique et bactériologique 2020

CNR DES PNEUMOCOQUES

<http://cnr-pneumo.com/>

Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir)

Réf Souche :

Date de réception : __/__/2020

Boite :

Matériel reçu :

N°Boite : __ Place : __

Réceptionné par :

Date de réponse : __/__/2020

Sérotype : ____

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

Si oui, lequel ORP Observatoires Régionaux du Pneumocoque
 Observatoire SIIPA Infections Invasives à Pneumocoque Adulte
 Observatoire GPIP-ACTIV Infections Invasives Pédiatriques
 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 : __/__/2020

Biologiste responsable :

Adresse :

Code postal : _____

Ville :

PATIENT

Nom (Initiales) : ____

Prénom (Initiales) : ____

Sexe : M F

Date de naissance (jj/mm/aaaa) : __/__/____

DIAGNOSTIC

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

SERVICE :

Hospitalisation Consultation

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

PRÉLÈVEMENT

VOTRE RÉFÉRENCE (indispensable) :

NATURE DE L'ÉCHANTILLON

LCR
 Hémo-culture
 Liquide pleural
 Prélèvement distal protégé
 Asp. bronchique
 Expectoration
 Liquide d'oreille moyenne
 Sinus
 Conjonctive
 Rhino-pharynx (sur écouvillon)
 Autre (précisez) :

DATE DU PRÉLÈVEMENT : __/__/2020

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 !

Dr Emmanuelle VARON - Centre National de Référence des Pneumocoques

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Bâtiment B - 4^{ème} étage, 40 avenue de Verdun - 94000 Créteil

Tél : 01 57 02 28 66

Fax : 01 57 02 22 89

