

• Laboratoire de Microbiologie
• Hôpital Européen Georges Pompidou
• 20 rue Leblanc
• 75 908 Paris Cedex 15
• 01 56 09 39 67
•

Centre National de Référence des Pneumocoques



Rapport d'activité 2010 Epidémiologie 2009

Emmanuelle VARON
Claire JANOIR
Laurent GUTMANN

Remerciements

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

Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque, et particulièrement :

- ✓ *Les coordinateurs régionaux :* Régine BARADUC, Christophe BURUCOA, Michel BRUN, Hubert CHARDON, Jacques CROIZE, Marie-Claude DEMACHY, Thierry FOSSE, Alain GRAVET, Bernadette GRIGNON, Tahar HADOU, Farida HAMDAD, Marie-Laure JOLY-GUILLOU, Marie KEMPF, Jean Louis KOECK, Philippe LANOTTE, Sylvain MERMOND, Isabelle PATRY, André PECHINOT, Marie-Cécile PLOY, Josette RAYMOND, Alain ROS, Micheline ROUSSEL-DELVALLEZ, Christine SEGONDS, Bruno SOULLIÉ, Didier TANDÉ, Michel VERGNAUD, Véronique VERNET-GARNIER.
- ✓ *Les laboratoires Glaxo-SmithKline :* Ammar ZERRAR, Telma LERY.

Les correspondants qui nous ont adressé des souches invasives :

A.M. CANZI, A.C. JOUVENCEL, M.D. KITZIS, L. MOUGIN-JOUBERT, S. NEROME, B. PANGON, M. PEREZ, L. ROUDIERE, J.P. ROUIMI, P. VALAYER.

L'Institut de Veille Sanitaire et particulièrement :

Bruno COIGNARD, Frédérique DORLEANS, Scarlett GEORGES, Agnès LEPOUTRE, Daniel LEVY-BRUHL, Sylvie MAUGAT, Christine SAURA.

ACTIV et particulièrement :

Michel BOUCHERAT, Robert COHEN, France de LA ROCQUE, Nathalie KOHN, Aurélie LECUYER, Corinne LEVY, Manuela PEREIRA, Isabelle RAMAY, et Sadia TORTORELLI.

La dynamique équipe du CNRP à l'Hôpital Européen Georges Pompidou :

Gaëlle BONNET, Flavie BOYER, Sophie GRONDIN, Laura HENRY, et Sylvie SIMON.

Sommaire

L'essentiel de l'épidémiologie en 2009	7
Organigramme du CNRP en 2009	13
Locaux et équipements	13
Infrastructure informatique du CNRP	14
Activité	15
Expertise biologique.....	15
<i>Confirmation de l'identification, sérotypage.....</i>	<i>15</i>
<i>Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage.....</i>	<i>16</i>
<i>Participation à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage</i>	<i>16</i>
<i>Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux.....</i>	<i>17</i>
<i>Formation.....</i>	<i>17</i>
Contribution à la surveillance épidémiologique.....	19
<i>Composition du réseau de surveillance</i>	<i>19</i>
<i>Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2009</i>	<i>22</i>
<i>Surveillance de la distribution des sérotypes</i>	<i>24</i>
Fréquence du nouveau sérotype 6C.....	27
Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture « sérotypique »	28

Evaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant	30
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques.....</i>	<i>31</i>
Résistance globale aux antibiotiques.....	31
Résistance aux bêta-lactamines.....	32
Résistance aux bêta-lactamines dans les infections invasives en 2009	37
Résistance aux macrolides et apparentés	38
Autres marqueurs de résistance.....	38
Résistances associées et multi-résistance	39
Résistance aux fluoroquinolones.....	41
Résistance aux antibiotiques et sérotypes	42
Typage moléculaire par MLST des principaux sérotypes de remplacement	44
<i>Surveillance des infections à S. pneumoniae.....</i>	<i>45</i>
Méningites à <i>S. pneumoniae</i>	45
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i>	55
Otitis moyennes aiguës de l'enfant (OMA).....	63
Infections respiratoires (hors bactériémies).....	67
Pleuro-pneumopathies	71
Données épidémiologiques de France ultra-marine - ORP de Nouvelle Calédonie.....	75
Variations régionales de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique des vaccins conjugués pour les souches invasives.....	77
<i>Participation à des réseaux de surveillance</i>	<i>79</i>
Réseaux nationaux.....	79
Réseaux internationaux	79
 Alerte	 80
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques.....</i>	<i>80</i>

Conseil.....	80
--------------	----

Publications et communications depuis 2006 dans le cadre des missions du CNRP	81
---	----

<i>Publications nationales</i>	81
--------------------------------------	----

<i>Publications internationales</i>	81
---	----

<i>Communications nationales</i>	84
--	----

<i>Communications internationales</i>	87
---	----

<i>Conférences sur invitation</i>	89
---	----

Perspectives 2012 à 2016	90
--------------------------------	----

<i>Optimiser l'expertise microbiologique</i>	90
--	----

<i>Renforcer la surveillance épidémiologique en lien avec l'Institut de veille sanitaire</i>	91
--	----

<i>Renforcer la participation aux réseaux de surveillance internationaux</i>	92
--	----

<i>Démarche qualité du laboratoire du CNRP</i>	92
--	----

<i>Développer une collaboration de recherche en lien direct avec l'activité du CNRP</i>	92
---	----

Annexe A.....	94
---------------	----

<i>Protocole d'étude du CNRP pour chaque souche de l'échantillon dans le cadre de l'étude épidémiologique</i>	94
---	----

Sérotypage.....	94
-----------------	----

Etude de la sensibilité aux antibiotiques	94
---	----

Annexe B	95
----------------	----

<i>Protocole de détection des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones chez S. pneumoniae par la méthode de l'antibiogramme</i>	95
--	----

Antibiogramme par diffusion en gélose	95
---	----

Antibiotiques à tester	95
------------------------------	----

Souches de référence (fournies par le CNRP)	95
---	----

Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II).	96
Annexe C	97
Annexe D.....	98
<i>Données transmises en 2009 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque.....</i>	
<i>98</i>	
Table des illustrations	99
<i>Figures.....</i>	
<i>99</i>	
<i>Tableaux.....</i>	
<i>102</i>	

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 5 juillet 2010).

Les souches de pneumocoque qui seront 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 tiendra 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 organisera le recueil régulier de données cliniques et bactériologiques pertinentes à partir d'un réseau de laboratoires stable et représentatif :

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

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

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

Le CNRP participera 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 sera adressé aux autorités sanitaires.

Le CNRP organisera un conseil scientifique constitué du directeur du CNRP, de son adjoint et de membres extérieurs au CNRP représentant la Direction Générale de la Santé, l'Institut National de Veille Sanitaire, de cliniciens ayant un intérêt pour les infections pneumococciques (pneumologues, ORL, pédiatres...) et des membres représentant les laboratoires participant au réseau.

Le rôle du conseil scientifique sera de :

- *conseiller le directeur du CNRP dans le choix et la mise en oeuvre 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.*

L'essentiel de l'épidémiologie en 2009

La proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline continue de diminuer et atteint 31% en 2009, de même que la proportion de souches résistantes à l'érythromycine (Figure 1 à Figure 3). Cependant, la proportion de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime tend à se stabiliser depuis 2007. Cette tendance est à mettre en relation avec l'augmentation progressive de la CMI des souches de sérotype 19A, responsable de 14% des infections invasives à pneumocoque (20% chez l'enfant, 11% chez l'adulte). Les sérotypes 1 et 7F, sensibles aux bêta-lactamines, progressent nettement dans tous les groupes d'âge. Les sérotypes 1, 7F et 19A sont prédominants dans les infections invasives chez l'enfant, et le sérotype 7F arrive désormais en 1^{ère} position dans les infections invasives de l'adulte,.

- Chez l'enfant de moins de 2 ans, on observe :
 - une diminution régulière et marquée des sérotypes contenus dans le vaccin conjugué heptavalent (PCV7): de 66% en 2001 à 10% en 2009
 - une stabilisation de la proportion du sérotype 19A, bien que toujours majoritaire, et qui représente en 2009 23% des méningites et 30% des bactériémies
 - la progression de nouveaux sérotypes de remplacement, sensibles aux antibiotiques :
 - le sérotype 7F, qui représente désormais 26% des méningites et 23% des bactériémies
 - dans les bactériémies, les sérotypes 3, 12F, et 24F ; la proportion du sérotype 1 diminue mais ce dernier se maintient cependant à la troisième place dans les bactériémies
- Chez l'enfant de 2 à 15 ans, l'épidémiologie des sérotypes est variable en fonction de l'infection, bactériémie ou méningite :
 - toutes les infections invasives liées au sérotype 19A ont diminué, mais ce sérotype représente toujours plus de 10% des méningites et des bactériémies
 - en ce qui concerne les méningites, les infections liées au sérotype vaccinal 18C diminuent nettement, de même que celles liées au sérotype 19A, bien que ce sérotype soit encore à l'origine de 10% de ces infections. La proportion des méningites liée au sérotype 7F reste stable, autour de 8%. Plusieurs sérotypes progressent nettement : le sérotype 3, contenu dans le nouveau vaccin PCV13 (12% des méningites en 2009), et surtout deux sérotypes non vaccinaux, le sérotype 35B résistant aux bêta-lactamines, qui représente désormais 10% des méningites de l'enfant de plus de deux ans (5 souches /49 dans cette classe d'âge), et le sérotype 9N, à l'origine de 8% des méningites dans cette tranche d'âge en 2009. Dans une moindre mesure, le sérotype non vaccinal 12F progresse également
 - les bactériémies liées au sérotype 1 ont progressé de façon très importante, ainsi que dans une moindre mesure celles liées au sérotype 7F ; ces sérotypes représentent désormais 43% et 20% de ces infections, respectivement ; le sérotype 12F progresse également dans les bactériémies.
- Chez l'adulte, la distribution des sérotypes est nettement modifiée (effet indirect du PCV7) en 2009 : les 7 sérotypes vaccinaux ont diminué et ne représentent plus que 14% des souches invasives. En ce qui concerne les sérotypes de remplacement, la progression la plus nette est observée pour le sérotype 7F, qui est devenu prédominant chez les plus de 15 ans. Les sérotypes 19A et 3, se maintiennent en 2^{ème} et 3^{ème} positions, sans augmentation alors que le sérotype 1 (4^{ème} position) continue de progresser. En 5^{ème} position, à l'origine de 4% des infections invasives de l'adulte en 2009, le sérotype non vaccinal 12F progresse également nettement (Figure 6 à Figure 8 ; Tableau 2 et Tableau 3).

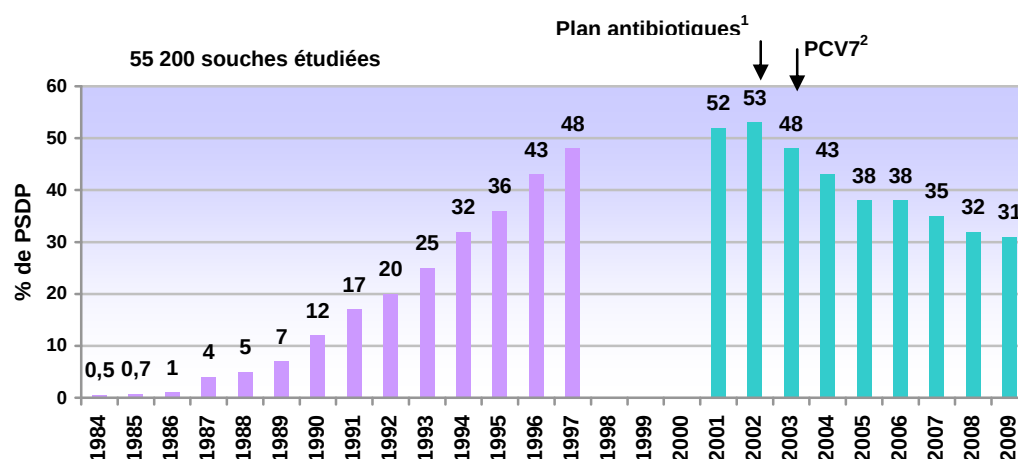


Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2009 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent Prevenar® (PCV7).

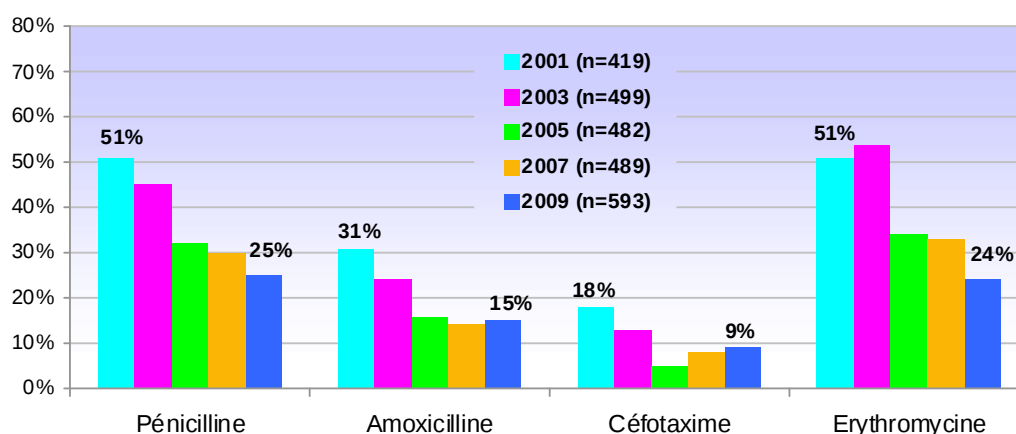


Figure 2 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les **infections invasives** de l'enfant de 2001 à 2009.

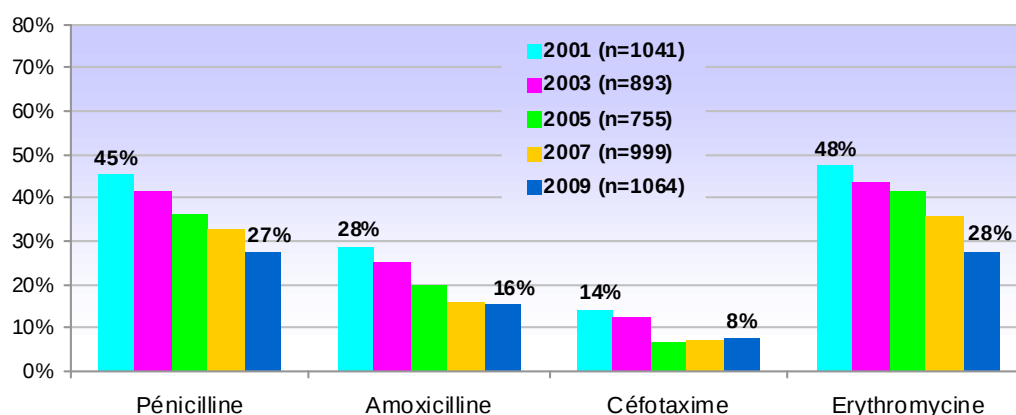


Figure 3 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les **infections invasives** de l'adulte de 2001 à 2009.

- Entre 2000-2001 et 2006-2007, la consommation hivernale d'antibiotiques a baissé en France de 26,5% et chez les enfants de moins de cinq ans, le recul est de 30% (Sabuncu *et al.*, Plos Medecine, 2009).
- La couverture vaccinale du vaccin conjugué heptavalent s'améliore :
 - Depuis 2006, le vaccin conjugué heptavalent, qui avait été introduit dans le calendrier vaccinal en janvier 2003 pour les enfants de moins de deux ans présentant des facteurs de risques d'infections invasives à pneumocoque médicaux ou liés à leur mode de vie, a vu sa recommandation élargie à tous les enfants de moins de deux ans.
 - La proportion des enfants âgés de 6 à 12 mois ayant reçu une primo vaccination complète a atteint 75% en 2008, alors qu'elle était estimée à 44 % en 2006, et à 56 % en 2007. Cependant seuls 60% des enfants âgés de 16 à 24 mois ayant reçu une primo vaccination complète ont reçu une dose de rappel en 2008 (versus 44% en 2006 et 54% en 2007) (Gaudelus *et al.* Médecine et Enfance, 2009).

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la **résistance aux antibiotiques** de *S. pneumoniae* en 2009.

% I+R	Bactériémies (n=1176)		Méningites (n=481)		OMA (n=201)
	Enfant (≤15 ans) (n=444)	Adulte (n=732)	Enfant (≤15 ans) (n=149)	Adulte (n=332)	Enfant (≤15 ans)
Pénicilline*	23%	26%	32%	30%	62%
Amoxicilline	14%	15%	19%	17%	39%
Céfotaxime	9%	8%	8%	7%	25%
Ceftriaxone	2%	2%	2%	2%	5%
Vancomycine	0%	0%	0%	0%	0%
Erythromycine*	22%	27%	32%	29%	59%
Rifampicine*	0%	0%	1%	1%	0%
Cotrimoxazole	25%	20%	23%	19%	49%
Fluoroquinolones**	0,5%	2%	0%	0,3%	1%

Selon le CA-SFM 2009, sauf pour Pénicilline*, Erythromycine* et Rifampicine* : données analysées selon le CA-SFM 2008, en raison du suivi épidémiologique.

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

Tableau 2 – Fréquence (% ≥ 4) des **principaux sérotypes** dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte ou les OMA de l'enfant en 2009

Sérotype	Bactériémies (n=1176)		Méningites (n=481)		OMA	Total (n=1858)
	Enfant (≤ 15 ans) (n=444)	Adulte (n=732)	Enfant (≤ 15 ans) (n=149)	Adulte (n=332)	Enfant (≤ 15 ans) (n=201)	
19A*	20,7	12,2	18,7	8,1	51,0	18,1
7F*	21,2	17,5	20,7	10,8	5,0	16,0
1*	29,1	10,0	2,7	1,5	3,5	11,7
3*	4,7	8,5	4,7	10,5	9,5	7,8
12F**	3,2	4,2	2,7	3,9	1,0	3,4
14**	1,6	5,1	0,7	2,4	1,0	3,0
15A	0,9	3,4	4,0	3,9	3,0	2,9
22F**	0,7	4,0	2,7	4,5	0,5	2,8
24F	3,4	3,1	4,7	1,2	-	2,6
6C	0,5	3,0	1,3	5,1	2,0	2,5
35B	0,9	1,2	3,3	4,2	3,5	2,1
23B	1,6	1,2	2,7	4,5	1,5	2,0
19F**	0,7	1,5	1,3	3,3	4,5	1,9
33F**	0,2	2,0	5,4	0,9	0,5	1,5
15B**	0,5	0,4	4,7	1,8	0,5	1,0

+ Sérotype contenu dans le vaccin conjugué 7-valent

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

**Sérotype contenu uniquement dans le vaccin polysaccharidique 23-valent.

Tableau 3 – Fréquence (%) des sérotypes des *souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines* en 2009.

Sérototype	Bactériémies (n=296)		Méningites (n=147)		OMA	Total (n=567)
	Enfant (≤15 ans) (n=104)	Adulte (n=192)	Enfant (≤15 ans) (n=47)	Adulte (n=99)	Enfant (≤15 ans) (n=125)	
19A*	76,0	41,1	55,3	25,0	75,8	53,4
14 ⁺ *	5,8	17,7	2,1	7,0	1,6	8,8
15A	3,8	10,9	12,8	13,0	4,0	8,6
35B	3,8	4,2	10,6	12,0	5,6	6,3
19F ⁺ *	1,9	4,2	2,1	10,0	7,3	5,3
6C	-	5,7	2,1	7,0	2,4	3,9
9V ⁺ *	2,9	4,2	-	6,0	-	3,0
23F ⁺ *	-	3,6	-	8,0	0,8	2,8
24F	3,8	4,2	6,4	-	-	2,6
6B ⁺ *	1,0	2,1	-	-	-	0,9
6A [°]	-	0,5	-	4,0	-	0,9
15B	-	0,5	4,3	1,0	-	0,7
17F ^{**}	1,0	-	-	1,0	1,6	0,7
23B	-	-	2,1	2,0	-	0,5
12F ^{**}	-	0,5	-	1,0	-	0,4
15C	-	-	2,1	1,0	-	0,4
29	-	-	-	1,0	-	0,2
24B	-	-	-	-	0,8	0,2

+ Sérototype contenu dans le vaccin conjugué 7-valent

* Sérototype contenu dans le vaccin conjugué 13-valent et dans le vaccin polysaccharidique 23-valent,

° Sérototype contenu uniquement dans le vaccin conjugué 13-valent,

**Sérototype contenu uniquement dans le vaccin polysaccharidique 23-valent.

En bleu : sérototype habituellement sensible aux bêta-lactamines

En 2009, trois souches de sérototype 12F, sérototype en augmentation récente et habituellement sensible aux bêta-lactamines, ont présenté une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (en bleu dans le Tableau 3). Il s'agit d'un bas niveau de résistance à la pénicilline (CMI de pénicilline = 0,125 mg/L). Ceci pourrait résulter de la double pression de sélection vaccinale et antibiotique, cette dernière étant en rapport avec une consommation d'antibiotiques qui reste forte dans notre pays, malgré une baisse réelle enregistrée entre 2001 et 2007 (Sabuncu *et al.*, Plos Medecine, 2009). L'étude par MLST de ces souches a été réalisée pour déterminer s'il pouvait s'agir d'un échappement par switch capsulaire. Ces souches appartiennent au ST3524, et au même complexe clonal que deux souches de même sérototype isolées en Israël en 2008, dont la sensibilité aux bêta-lactamines n'est pas connue. Il pourrait donc s'agir soit de la diffusion d'un clone pré-existant, soit d'un transfert horizontal de PLP au sein de ce clone.

Tableau 4 – Evolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), du vaccin conjugué 10-valent (PCV10) et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2009.

Sérotypes vaccinaux (%)	Vaccin*	Enfants			Adultes
		0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	≥ 16 ans
2001	PCV7	66,1	62,9%	33,3%	48,4
	PCV10	71,3	73,3%	67,9%	56,6
	PCV13	89,1	88,6%	83,3%	75,4
	Pn-23v	93,0	89,5%	90,5%	88,9
2003	PCV7	64,3	56,1%	33,6%	48,4
	PCV10	69,5	75,7%	77,9%	57,0
	PCV13	89,6	93,5%	85,8%	76,7
	Pn-23v	92,6	96,3%	92,0%	91,4
2005	PCV7	44,3	47,7	28,6	40,5
	PCV10	59,3	75,0%	70,7%	50,8
	PCV13	83,3	88,3%	82,7%	71,8
	Pn-23v	90,5	94,5%	94,0%	87,1
2007	PCV7	16,4	16,4	18,9	27,4
	PCV10	35,8	52,1	72,1	43,5
	PCV13	73,3	73,3	79,3	67,6
	Pn-23v	82,8	84,3	85,6	82,5
2009	PCV7	5,8	1,3	5,6	13,6
	PCV10	37,0	48,4	69,7	36,6
	PCV13	71,2	78,4	76,5	58,5
	Pn-23v	82,7	85,6	86,4	75,8

*Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :

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

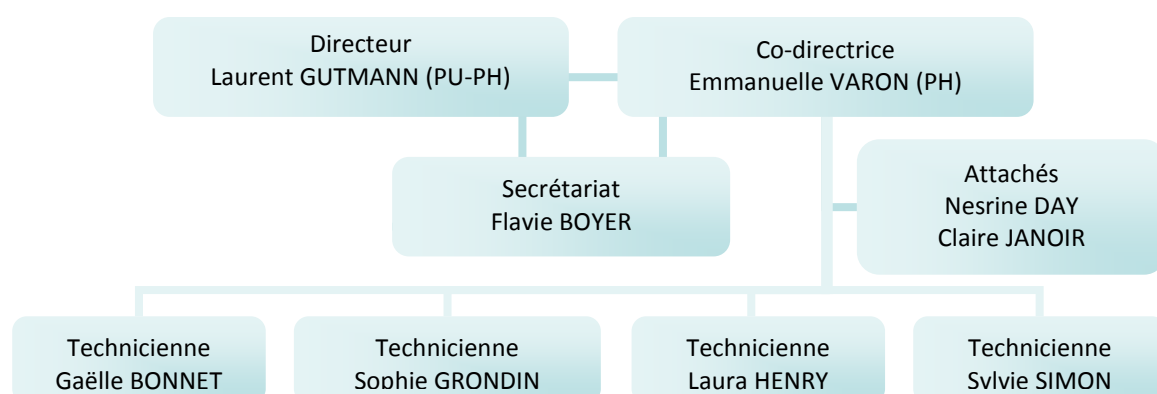
PCV10 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 5, 7F

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

Sérotypes contenus dans le vaccin polysaccharidique :

Pn-23v : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F

Organigramme du CNRP en 2009



Le CNRP fonctionne avec le personnel temporaire suivant : trois techniciennes, une secrétaire et deux vacataires (3 vacations hebdomadaires chacune) dont le salaire est payé grâce à la subvention de l'Institut de Veille Sanitaire. Le salaire d'une quatrième technicienne est payé par l'association ACTIV.

Locaux et équipements

Le CNRP est intégré dans la structure du laboratoire de Microbiologie de l'HEGP (Pr. Laurent GUTMANN), et collabore avec l'Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV, Dr Robert COHEN et Dr Corinne Lévy).

Ces équipes disposent des locaux, équipement, moyens et personnel suivants :

- Laboratoire de Microbiologie de l'HEGP
 - 800 m2 (Bactériologie, Virologie, Myco-parasitologie, Biologie moléculaire)
 - Equipement microbiologique et biologie moléculaire, champ pulsé, séquenceurs à disposition (96 capillaires)
 - Techniciens de laboratoire : 28,7 ETP
 - Secrétaire médicale : 1 ETP
 - Médecins : 6,7 ETP pour la Bactériologie dont 2 PU-PH, 2 MCU-PH, 1 PH, 1 AHU, 1 attaché (7 vacations)
- Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV), est une association régie par la loi du 1/7/1901 dont le but est de promouvoir les études cliniques et épidémiologiques, la recherche diagnostique et thérapeutique en pathologie pédiatrique. Thèmes de recherche : Observatoires épidémiologiques, évaluation des habitudes de prescription, validation de nouvelles méthodes diagnostiques ou thérapeutiques, vaccinologie.

- 200 m², 27 rue Inkermann à Saint Maur (94)
- Equipement : secrétariat, bureautique, informatique

Infrastructure informatique du CNRP

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

Pour la biologie, il s'agit d'un système d'information bidirectionnel entre le plateau de biologie de l'HEGP et les services cliniques (prescription connectée). La sauvegarde des données est quotidienne (7 checkpoints) avec une veille instantanée.

Les données stockées dans les fichiers utilisateurs, comme celles du CNRP, sont quant à elles sauvegardées sur une bande magnétique avec une latence de 2 mois.

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

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

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

Chaque personnel du CNRP possède un identifiant et d'une session protégée par mot de passe changé tous les 6 mois.

Le CNRP dispose pour le stockage de ses données, d'un espace informatique dédié. L'accès à la base de données et à l'ensemble des fichiers du CNRP est protégé et restreint au seul personnel du CNRP. Les accès sont gérés par un des administrateurs du réseau, au service informatique de l'HEGP. L'ensemble des données est sauvegardé sur bande (latence de 2 mois).

Le CNRP bénéficie de la maintenance de ses ordinateurs et de celle de son espace dédié par l'équipe informatique de l'HEGP. Cette équipe, performante et disponible, assure si nécessaire, la mise en place de connections, voire l'écriture de scripts, pour permettre le transfert ou l'échange de données.

Activité

Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2010

Expertise biologique

Confirmation de l'identification, sérotypage.

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

L'identification des souches atypiques est une tâche importante du CNRP.

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

La méthode utilisée en première intention consiste à mettre en évidence par PCR 2 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*)

Dans les quelques cas douteux (présence d'un seul des 2 gènes précédemment cités par exemple), nous mettons en œuvre d'autres techniques qui font appel à de l'analyse de séquences :

- séquençage d'un panel de 7 gènes représentatifs et conservés de *S. pneumoniae* ou MLST (Multi Locus Sequence Typing). Cet outil de typage que nous avons mis en place en 2003, est actuellement le plus performant pour l'identification des souches atypiques, mais il s'agit d'une technique fastidieuse et coûteuse.
- dans certains cas, séquençage d'un fragment du gène de superoxyde dismutase *sodA* qui est ensuite comparé à une banque génomique (collaboration avec Claire POYART, Cochin).

Le sérotypage est une des principales activités du CNRP. En 2010, **4015 souches ont été sérotypées, dont 2413 souches dans le cadre de l'étude épidémiologique** du réseau de surveillance de *S. pneumoniae* (Tableau 5). Le sérotypage (Annexe A) est réalisé à l'aide d'antisérums fournis par le Statens Serum Institut (Copenhague, Danemark). Un ensemble de sérums et de « factor sérums », permet de déterminer 91 sérotypes. Chaque souche est testée successivement avec les différents antisérums. Les souches ne réagissant avec aucun des antisérums sont déclarées « non typables ».

La technique utilisée actuellement en routine au CNRP est une agglutination sur lame, à l'aide de latex sensibilisés. Cette méthode a le double avantage de donner une agglutination observable à l'œil nu, et de consommer peu d'antisérum. Les réactifs (particules de latex sensibilisées avec chacun des antisérums et « factor sera ») sont préparés au CNRP.

Dans certains cas (agglutinations douteuses, discordances), la technique de référence dite de gonflement capsulaire ou encore « Quellung », méthode plus fastidieuse et coûteuse, est mise en œuvre : il s'agit de rechercher entre lame et lamelle au microscope à immersion (x1000) l'agglutination directe d'une suspension de la

souche de pneumocoque à étudier avec un antisérum pur, et ceci successivement à l'aide d'un panel d'antisérums poolés puis de « factor sera ».

Détermination du nouveau sérotype 6C : ce nouveau sérotype décrit en 2007 est un variant du sérotype 6A, par échange au niveau du polysaccharide capsulaire d'un résidu galactose par un résidu glucose (Park *et al.*, J Microbiol. Clin. 2007). Au CNRP, nous avons utilisé la détection par PCR jusqu'en septembre 2010. Depuis cette date, le sérotype 6C est identifié à l'aide de nouveaux « factor sera » mis au point au CDC (Melnick N *et al.* J Clin Microbiol. 2010;48:2311-2).

En 2010, le CNRP a participé au contrôle de qualité organisé par l'ECDC dans le cadre du projet européen « Invasive Bacterial Diseases Surveillance in the European Union ».

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

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

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

Régulièrement, une sélection de souches est diffusée à l'ensemble des correspondants du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque, pour servir de contrôle de qualité (interne ou externe) à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques, ou au sérotypage, ou encore à des fins pédagogiques lors d'études spécifiques. Depuis 2006, deux souches de référence (R6, souche sauvage et ATCC49619, souche de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines) sont utilisées comme contrôle de qualité interne pour la détermination des CMI de bêta-lactamines.

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

Multi Locus Sequence Typing (MLST) : depuis 2002 - 2003, le CNRP réalise la technique de typage moléculaire par séquençage d'un panel de 7 gènes représentatifs et conservés de *Streptococcus pneumoniae* ou MLST (<http://spneumoniae.mlst.net/>). Cette technique permet :

- d'affiner l'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à des clones largement répandus, comme c'est par exemple le cas pour le sérotype 9V en France, sérotype retrouvé dans les deux épidémies investiguées en 2002.
- de déterminer le sérotype voire le sérotype directement à partir du prélèvement lorsque la culture est négative. Cette technique a été mise à profit pour le diagnostic d'une pleuro-pneumonie chez un enfant vacciné et a permis de mettre en évidence un pneumocoque de sérotype 1.
- de caractériser les clones circulants et de repérer, entre autre, d'éventuels échanges capsulaires chez *S. pneumoniae*, dans le cadre par exemple du suivi du vaccin conjugué anti-pneumococcique. Les résultats obtenus pour les deux principaux sérotypes de remplacement 19A et 7F sont présentés dans le Tableau 23.

Sérotypage par PCR : cette méthode 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 multiplex 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). Cette technique de sérotypage a été adaptée du protocole proposé par le CDC et est disponible au CNRP depuis 2010. Elle a été mise à profit, par exemple, sur des extraits d'ADN obtenus à partir de liquides pleuraux pour le typage de pneumocoques responsables de pleurésies purulentes.

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

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

Formation

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

- Stages de formation de une ou plusieurs semaines (Travaux pratiques : Etude des souches atypiques, antibiogramme, détermination des CMI par dilution en milieu gélosé, sérotypage) pour biologistes et techniciens.
- Publication de recommandations techniques : Cf. les recommandations du CA-SFM, Guide de l'ONERBA et rapport activité annuel de l'ONERBA.
- Enseignement :
 - Universitaire (différents DIU, M2 et M2Pro, DESC d'Infectiologie, DESC de vaccinologie),
 - Hospitalier
 - Cours de Bactériologie Médicale de l'Institut Pasteur.
- Formation Médicale Continue : organisation et animation de la session interactive en partenariat avec la SFM, dans le cadre de la RICAI depuis 2007.
- Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française (cf. liste des communications et publications).
- Organisation de congrès :
 - Microbiologie Clinique : Laurent Gutmann est président du Comité d'Organisation de la Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse (RICAI)
 - Infectiologie : Emmanuelle Varon est membre du Conseil Scientifique des Journées Nationales d'Infectiologie (JNI).

L'ensemble des activités réalisées au Centre National de Référence des Pneumocoques en 2010 est résumé dans le Tableau 5.

Tableau 5 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2010

Activité	Etude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
Recherche de <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> et <i>Staphylococcus aureus</i> à partir de prélèvements rhino-pharyngés	Epidémiologie du portage ¹	662
Sérotypage	ORP ²	2413
	Autres correspondants	688
	Epidémiologie du portage ¹	914
	Total	4015
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)		
Pénicilline	ORP & Etudes	3193
Amoxicilline	ORP & Etudes	2476
Céfotaxime	ORP & Etudes	2413
Ceftriaxone	ORP & Etudes	2413
Vancomycine	ORP & Etudes	2697
Erythromycine	Epidémiologie de portage	346
Péfloxacin	ORP	214
Norfloxacin	ORP	214
Ciprofloxacine	ORP	214
Sparfloxacine	ORP	214
Lévofloxacine	ORP	214
Moxifloxacine	ORP	214
Etude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistines, kétolide, vancomycine, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.	ORP & Etudes	2601
Biologie moléculaire		
Extraction	Détermination du sérotype 6C	487
PCR	Identification des souches atypiques	592
Analyse de taille des fragments	Etude de la résistance aux antibiotiques	422
Séquences (Sens et antisens)		160
Typage moléculaire par MLST		
Extraction	Epidémiologie	72
PCR (7 gènes)		504
Séquences (Sens et antisens)		1008
Formation	Technique d'identification, sérotypage : accueil d'un technicien (stage d'un mois) ; Technique de cultures, identification, étude de la sensibilité aux antibiotiques accueil d'un technicien (stage d'une semaine)	

¹Epidémiologie des souches de pneumocoque isolées du rhino-pharynx chez l'enfant ;²ORP : échantillon de souches adressées par les ORP.

Contribution à la surveillance épidémiologique

L'objectif du CNRP est de contribuer à l'obtention de données régulières et fiables concernant la résistance des pneumocoques aux antibiotiques d'intérêt médical et les infections pneumococciques. Ces données pourront ensuite être comparées aux données internationales, européennes en particulier (Réseau EARSS...).

Composition du réseau de surveillance

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

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

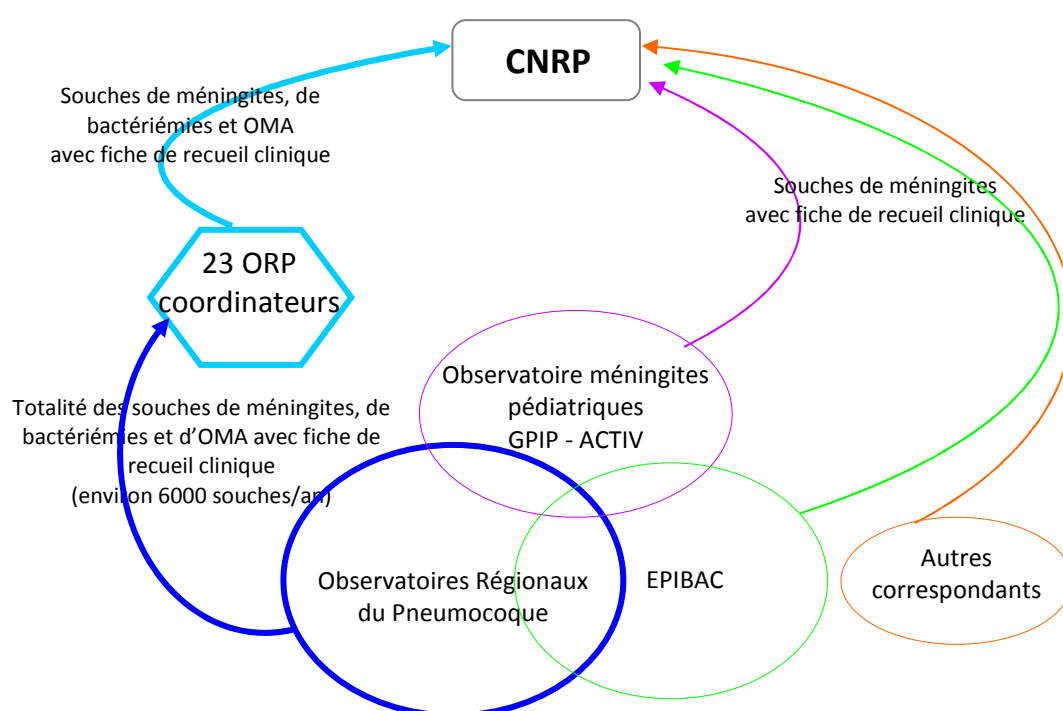


Figure 4 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Ainsi en 2009, le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* se compose de 23 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 7), auxquels participent 400 laboratoires dont :

- 321 (80%) laboratoires publics
 - 79 (20%) laboratoires privés (LABM)
- Ceux-ci desservent,
- 489 établissements de santé
 - 4 013 259 entrées totales en médecine

soit **une couverture de 73%** pour 2009 (Tableau 6). La couverture des ORP par région est illustrée par la Figure 5 (chaque losange représente un ORP).

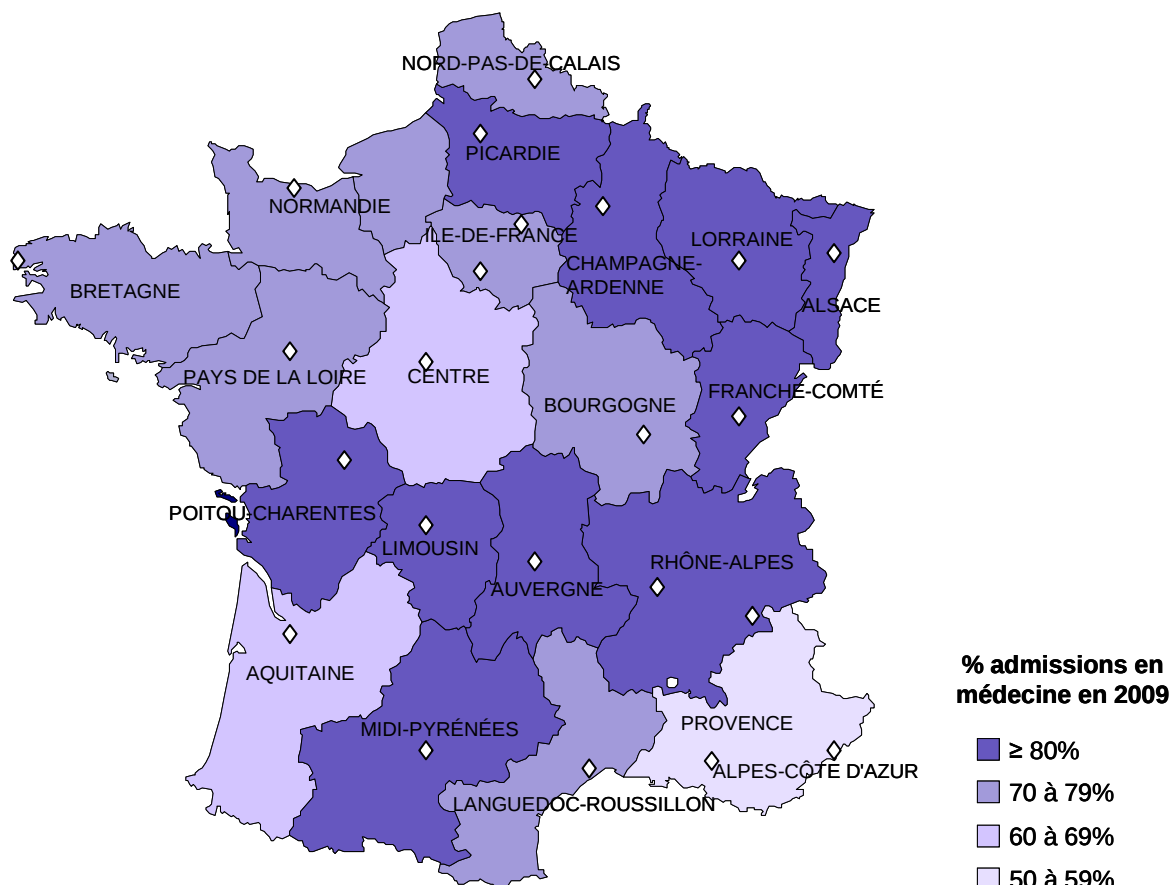


Figure 5 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2009.

Tableau 6 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2009.

		2003	2005	2007	2009
Laboratoires (n)	publics	299	290	306	321
	privés	104	116	124	79
Etablissements de santé couverts (n)	CHU, CHG, Cliniques,...	497	448	468	489
Admissions en médecine (n)*	Réseau ORP	2 948 867	2 952 727	4 117 827	4 013 259
	France métropolitaine	4 694 860	4 782 564	5 111 481	5 521 765
Couverture du réseau		62,8%	61,7%	80,6%	72,7%

*Données SAE 2009, <http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/>.

Pour ce qui concerne le recueil des cas de méningites, l'ensemble des laboratoires est invité à participer, en particulier les laboratoires hospitaliers universitaires et non universitaires participant au réseau EPIBAC (Institut de

Veille Sanitaire) ou à l'Observatoire des Méningites Bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV), ceci en raison de leur expérience et de leur motivation à participer à des réseaux de surveillance (Tableau 9).

Une étude capture-recapture à 3 sources conduite en 2004 a permis d'estimer le nombre de méningites à pneumocoques survenu en 2001 et 2002 chez l'enfant et ainsi la sensibilité des trois réseaux impliqués dans la surveillance des méningites pédiatriques : EPIBAC, GPIP-ACTIV et ORP-CNRP. La sensibilité du réseau ORP-CNRP à détecter les méningites de l'enfant était respectivement de 64% et 53% en 2001 et 2002 et de 58% pour la période 2001-2002 (Perrocheau et al, BEH 02-03 2006).

La couverture de ce réseau, qui prend en compte la diversité démographique (hôpitaux pédiatriques, services de longs séjours, maisons de retraite), a été améliorée par la création en 2007 de l'ORP Paris – Ile de France Ouest (Coordonné par Josette RAYMOND).

Tableau 7 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2009.

ORP	Coordinateur
ORP Alsace	Dr A. GRAVET
ORP Aquitaine	Dr B. SOULLIÉ
ORP Arc Alpin	Dr J. CROIZE
ORP Auvergne	Dr R. BARADUC
ORP Bourgogne	Dr A. PECHINOT
ORP Bretagne	Dr D. TANDÉ
ORP Centre	Dr P. LANOTTE
ORP Champagne-Ardenne	Dr V. VERNET-GARNIER
ORP Côte Azur	Dr T. FOSSE
ORP Franche-Comté	Dr I. PATRY
ORP Ile de France-Est	Dr MC. DEMACHY
ORP Languedoc-Roussillon	Dr M. BRUN
ORP Limousin	Dr MC. PLOY
ORP Lorraine	Dr T. HADOU
ORP Midi-Pyrénées	Dr C. SEGONDS
ORP Nord-Pas de Calais	Dr M. ROUSSEL-DELVALLEZ
ORP Normandie	Dr M. VERGNAUD
ORP Paris-Ile de France Ouest	Dr J. RAYMOND
ORP Pays de La Loire	Dr M. KEMPF
ORP Picardie	Dr F. HAMDAD
ORP Poitou-Charentes	Dr C. BURUCOA
ORP Provence	Dr H. CHARDON
ORP Rhône-Forez	Dr A. ROS
ORP Nouvelle-Calédonie	Dr S. MERMOND

Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2009

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

Le CNRP a pris en charge l'étude complète de la sensibilité aux antibiotiques (CMI et antibiogrammes) ainsi que la détermination complète des sérotypes pour l'ensemble des souches transmises en 2009.

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé en 2009 de :

- Toutes les souches isolées de méningites sur le territoire français, chez l'adulte et chez l'enfant (plus de 480 cette année)
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤15 ans
- Un échantillon (17%) de souches isolées d'hémocultures chez l'adulte
- Toutes les souches isolées de liquide pleural
- Un échantillon (17%) de souches isolées d'OMA chez l'enfant ≤15 ans
- Un échantillon de souches responsables d'infections respiratoires chez l'adulte >15 ans, à l'exclusion des souches d'hémocultures (les deux premières souches isolées chaque mois dans chacun de 23 laboratoires coordinateurs).

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.

Le nombre de souches effectivement transmises au CNRP est indiqué dans le Tableau 8.

Pour l'année 2009, la surveillance épidémiologique a porté sur 2361 souches isolées en France métropolitaine parmi les 2397 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 8). La différence est représentée par 36 souches (1,5%), dont la sub-culture est restée négative. L'ORP ultra-marin de Nouvelle-Calédonie nous a adressé 52 souches. Les données de cette surveillance sont rassemblées dans un chapitre spécifique.

Tableau 8 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2009 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCR		Liquides pleuraux		OMA	Resp.	Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
Alsace	12	20	5	11	-	2	4	8	62
Aquitaine	16	28	6	13	5	2	3	18	91
Arc Alpin	26	26	9	10	3	2	6	15	97
Auvergne	9	17(3)	1	7	-	3	4	-	41(3)
Bourgogne	17	25	2	11	-	2	8	28	93
Bretagne	21(2)	43(8)	12	17(1)	5	8	12	16(1)	134(12)
Centre	16	30	4	8	2	2	7(1)	10	79(1)
Champagne-Ardenne	8	22	5	8	3	4	3	21	74
Côte d'Azur	7	6	4	5	1	-	1	23	47
Franche-Comté	4	9	3	2	-	-	2	13	33
Ile de France-Est	56	45	8	21	4	6	11	18(2)	169(2)
Languedoc-Roussillon	12	24	5	10	2	3	8	18	82
Limousin	10	12	1	5	3	3	7	20	61
Lorraine	21	24	5	11	-	1	7	11	80

ORP	Hémocultures		LCR		Liquides pleuraux		OMA	Resp.	Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
Midi-Pyrénées	24	26	5	22	7	5	9	21	119
Nord-Pas de Calais	28	86	9	19	2	10	21	20	195
Normandie	20	35	11	14	2	4	9	24	119
Paris Ile-de-France Ouest	55(1)	40	8	31	10	5	29	-	178(1)
Pays de La Loire	35	49(1)	8	30	2	8	10	20	162(1)
Picardie	12	17	2	19	2	6	8	21	87
Poitou-Charentes	7	16	1	11	1	3	8	19	66
Provence	10	24	6	11	-	8	16	15	90
Rhône-Forez	29(1)	141(11)	11	15	-	2	10(1)	7(3)	215(16)
Autre (Méningites)	-	-	11	12	-	-	-		23
France métropolitaine	455(4)	765(23)	142	323(1)	54	89	203(2)	366(6)	2397(36)
Nouvelle-Calédonie	10	13	2	7	-	-	1	19	52
Total général	465(4)	778(23)	144	330(1)	54	89	204(2)	385(6)	2449(36)

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 2009 est indiqué dans le Tableau 9.

Tableau 9 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de *S. pneumoniae* isolée de méningite dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2009.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H. André Mignot, Le Chesnay	Dr B. PANGON	8
Hôpital ND du Perpétuel Secours, Levallois	Dr A.-M. CANZI	3
C.H., Ajaccio	Dr P. VALAYER	3
G.H. Eaubonne Montmorency	Dr S. NEROME	2
Fondation Hôpital St Joseph, Paris	M.D. KITZIS	2
C.H.R., Marseille	Dr M. PEREZ	1
C.H., Bayonne	Dr A.C. JOUVENCEL	1
C.H.I., Fréjus	Dr L. ROUDIERE	1
L.A.B.M. Jorion, Paray le Monial	Dr L. MOUGIN-JOUBERT	1
L.A.B.M., Denain	Dr J.P. ROUIMI	1
Total		23

Surveillance de la distribution des sérotypes

En 2010, 2361 souches ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2009 (France métropolitaine).

Remarque

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

- Globalement, par comparaison avec les souches isolées d'hémoculture et de LCR entre 2001-2002, 2003, 2005, 2007 et 2009 (Figure 6).
- Après stratification
 - Par année d'étude entre 2001-2002 et 2009 : enfants (≤ 15 ans) (Figure 7), adultes (> 15 ans) (Figure 8)
 - En 2009, par type de prélèvement : hémoculture et LCR
 - Globalement (Figure 9)
 - En fonction de l'âge : enfants (≤ 15 ans) (Figure 10) adultes (> 15 ans) (Figure 11).

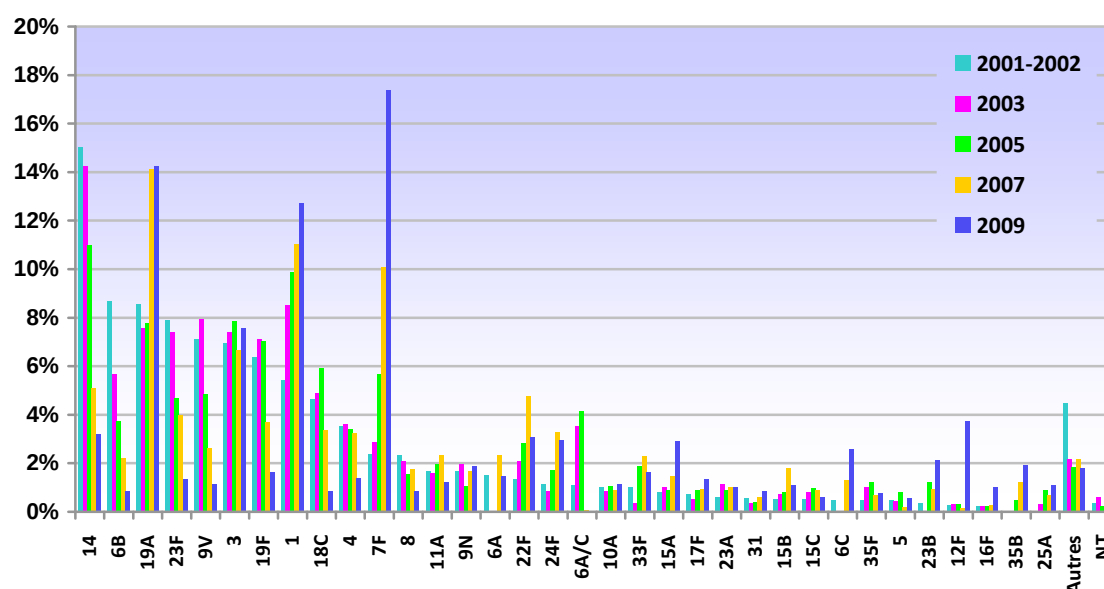


Figure 6 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* quelque soit l'âge en 2001-2002 (n=2719), en 2003 (n=1390), 2005 (n=1236), 2007 (n=1489) et en 2009 (n=1657).

- Globalement (Figure 6 à Figure 8), le sérotype 7F est désormais prédominant dans les infections invasives, devant les sérotypes 19A, 1 et 3 (cf. MLST dans le Tableau 23). La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge. Seules 3 souches (0,2%) étaient non typables (NT) en 2009.
- Dans les hémocultures (Figure 9 à Figure 11), trois sérotypes représentent à eux seuls 51% des souches invasives : 7F, 19A et 1, ce dernier n'étant que rarement isolé de méningites (<2%).
- Dans les méningites, la diminution des sérotypes vaccinaux 14, 23F et 6B, qui représentaient chacun plus de 10% des cas en 2001, continue en 2009, avec moins de 3% pour chacun de ces sérotypes (Figure 9 à Figure 11). Le sérotype 7F devance désormais les sérotypes 19A et 3 qui s'établissent respectivement à la 2^{ème} et 3^{ème} position. Plusieurs sérotypes, responsables de 4% des méningites, figurent à la 4^{ème} place : le nouveau sérotype 6C ainsi que les sérotypes 15A, 22F, 23B et 35B.
- La distribution des sérotypes est différente selon le groupe d'âge. Le sérotype 1 prédomine désormais chez l'enfant dans les infections invasives (22%) particulièrement après 2 ans, même s'il reste rare dans les méningites (<3%) (Figure 10). Avant 2 ans, les sérotypes 19A et 7F sont prédominants, aussi bien dans les hémocultures que dans les LCR. Chez l'adulte, le sérotype 7F est prédominant dans toutes les infections

invasives. Derrière, dans les LCR, les sérotypes les plus fréquents sont le 3, le 19A et le 6C, et dans les hémocultures, les sérotypes 19A, 1 et 3 (Figure 11).

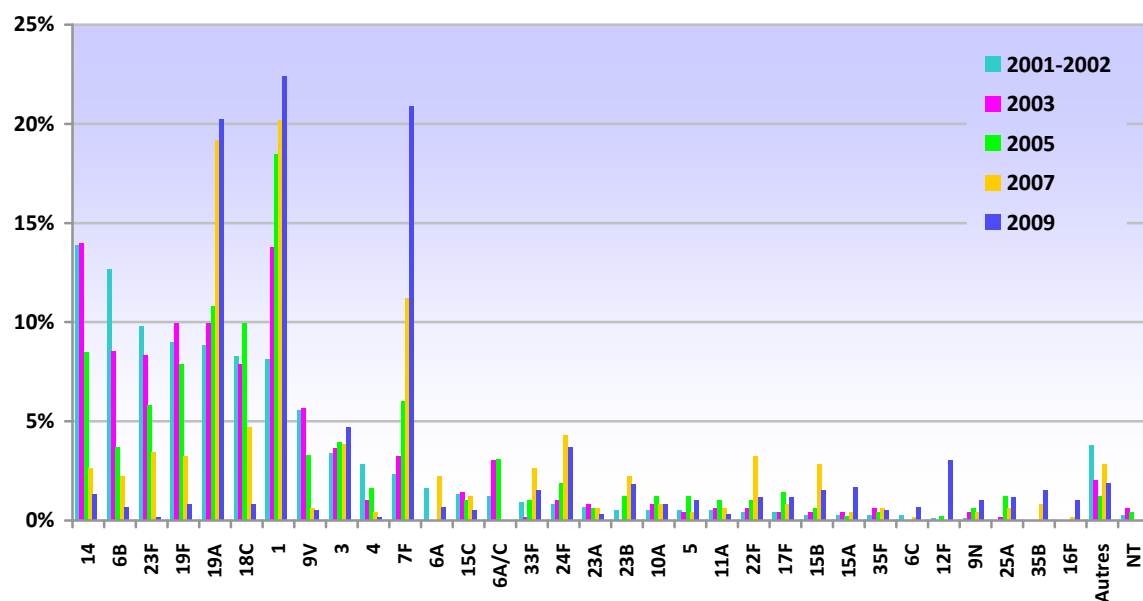


Figure 7 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* de l'enfant (≤ 15 ans) en 2001-2002 (n=734), en 2003 (n=493), 2005 (n=482), 2007 (n=490) et en 2009 (n=593).

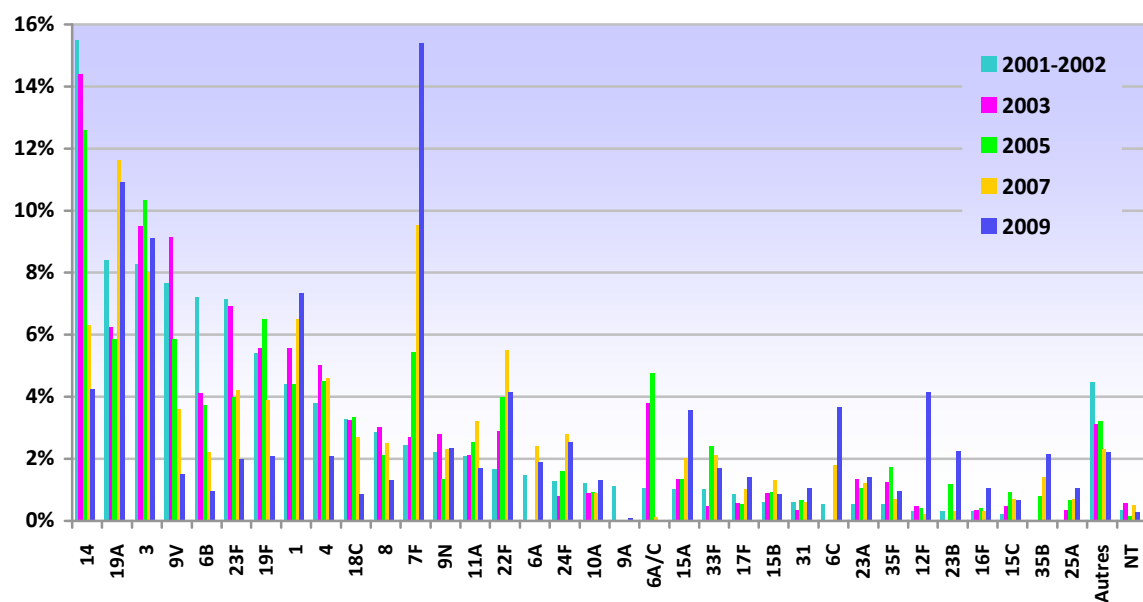


Figure 8 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* de l'adulte en 2001-2002 (n=1985), en 2003 (n=897), 2005 (n=754), 2007 (n=999) et en 2009 (n=1064).

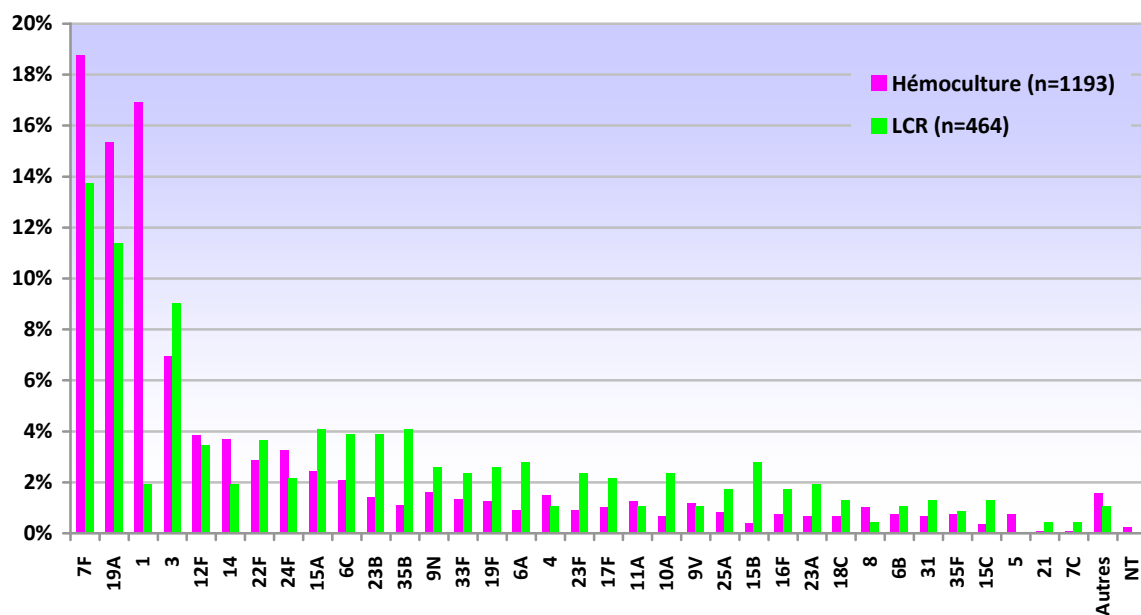


Figure 9- Distribution des sérotypes des 1657 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture ou de LCR en 2009, quelque soit l'âge.

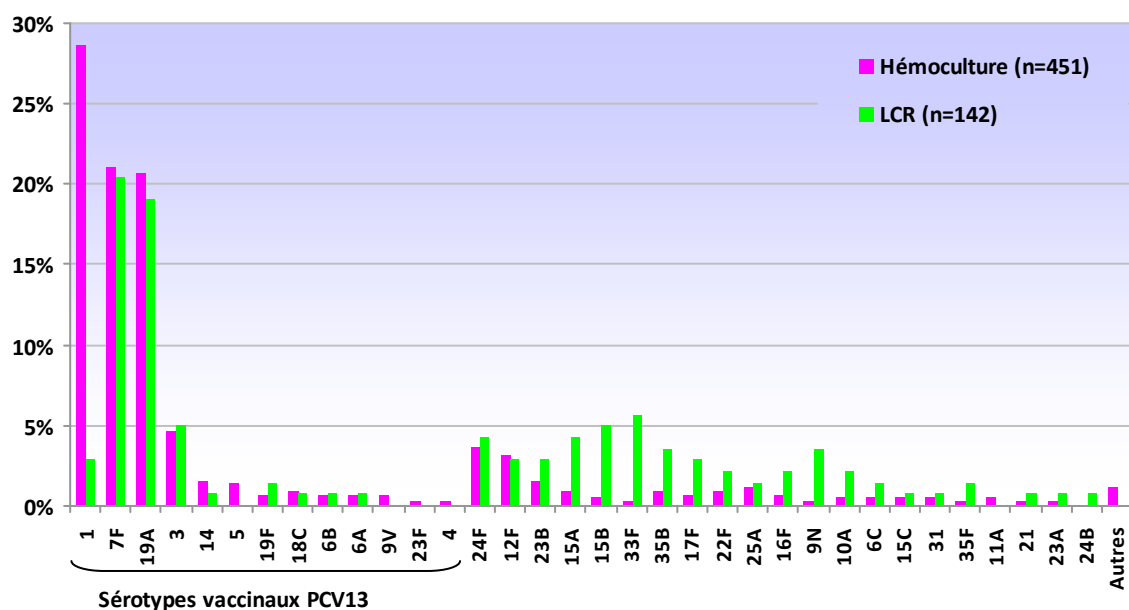


Figure 10 – Distribution des sérotypes de 593 souches isolées d'hémoculture et de LCR chez l'enfant (≤15 ans).

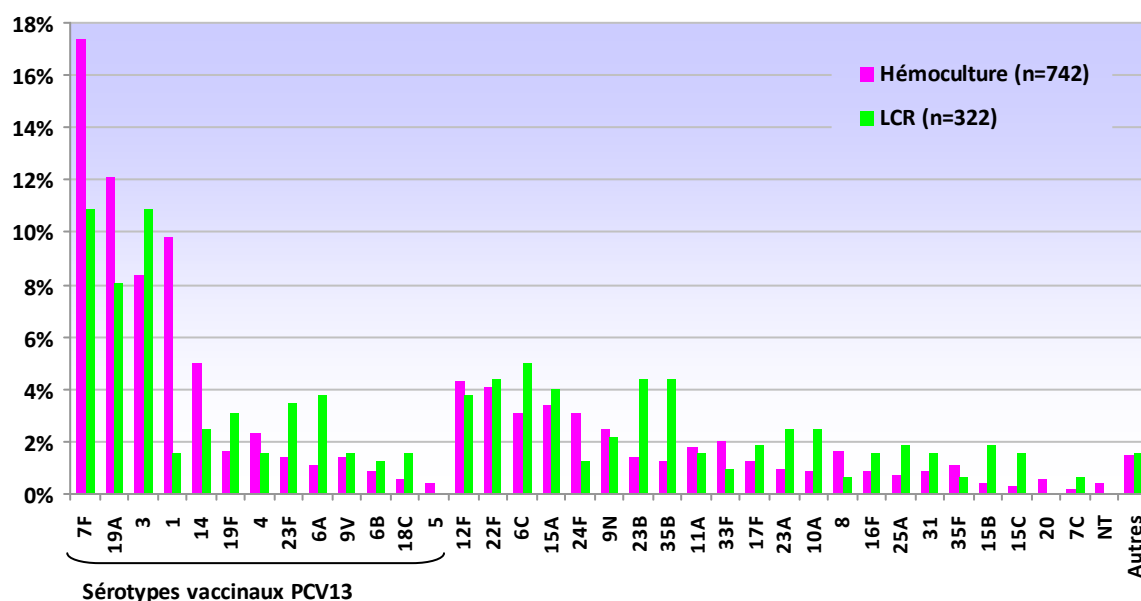


Figure 11 - Distribution des sérotypes des 1064 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte (> 15 ans).

Fréquence du nouveau sérotype 6C

Le nouveau sérotype 6C (cf. § Expertise biologique - sérotypage) a été recherché parmi l'ensemble des souches invasives isolées entre 2007 et 2009 qui avaient été identifiées comme appartenant au sérotype 6A par sérotypage conventionnel. En 2007, les pneumocoques de sérotype 6C étaient rares chez l'enfant (aucune souche de ce sérotype n'avait été isolée de méningite) ; chez l'adulte, ils représentaient près de la moitié des souches identifiées comme 6A par le sérotypage conventionnel. En 2009, les souches invasives de sérotype 6A ont significativement diminué chez l'enfant de moins de 5 ans, et les souches de sérotype C se maintiennent. Chez l'enfant de plus de 5 ans et chez l'adulte, on observe une diminution des souches invasives de sérotype 6A et surtout une nette progression des souches de sérotype 6C. Ceci suggère une certaine immunogénicité croisée entre la valence 6B du PCV7 et le sérotype 6A, mais pas entre 6B et 6C (Figure 12). Cette surveillance nous permettra d'évaluer si le PCV13, qui contient la valence 6A, a une certaine efficacité vis-à-vis du sérotype 6C.

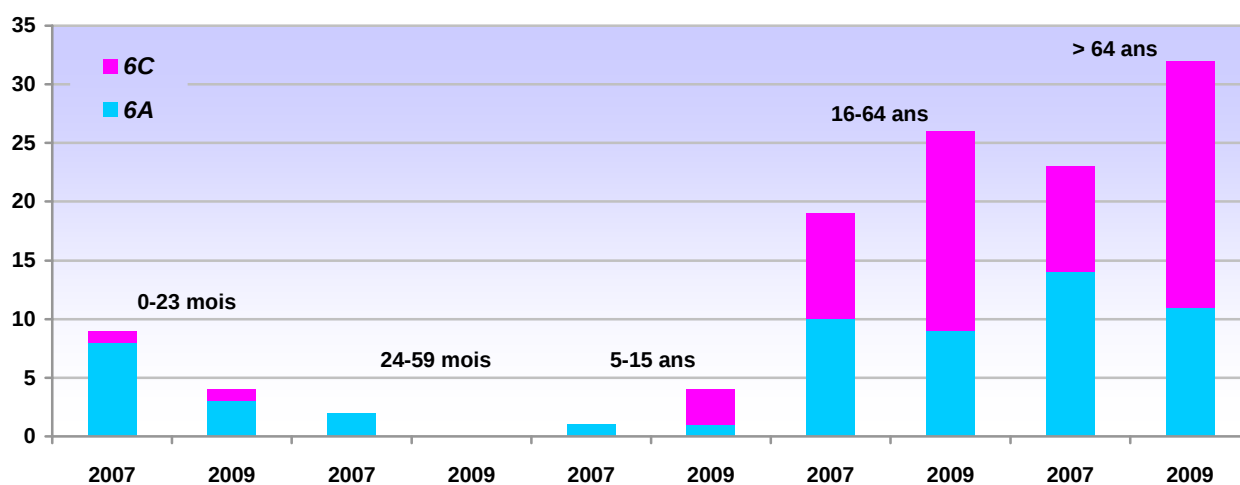


Figure 12 - Distribution des sérotypes 6A et 6C selon le groupe d'âge parmi les souches invasives de *S. pneumoniae*.

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

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

Par son activité de sérotypage des souches invasives (méningites et bactériémies) et des souches non invasives (OMA et/ou prélèvements respiratoires selon les années), le CNRP contribue à l'évaluation de la couverture « sérotypique » (% souches ayant un sérotype contenu dans le vaccin) pour les vaccins conjugués heptavalent Prévenar® et 13-valent Prévenar 13®, et pour le vaccin polysaccharidique 23-valent Pneumovax® (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 13, Figure 14, Tableau 10).

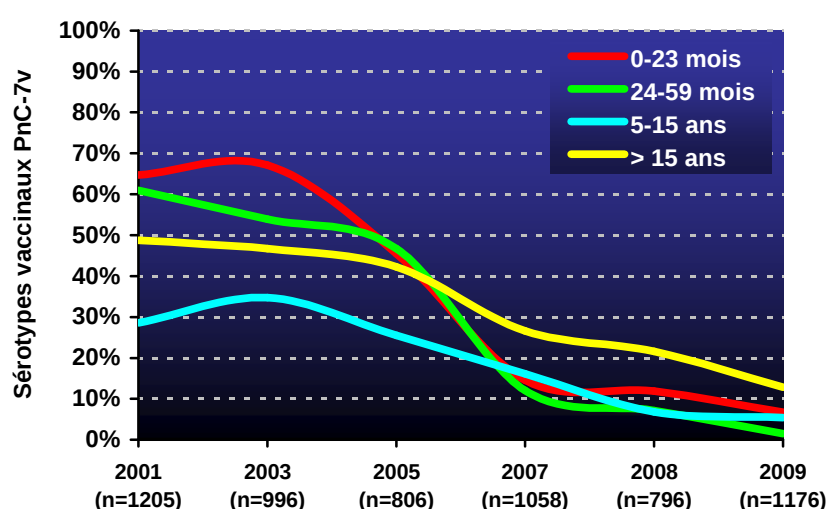


Figure 13 – Evolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent dans les bactériémies entre 2001 et 2009 en fonction du groupe d'âge.

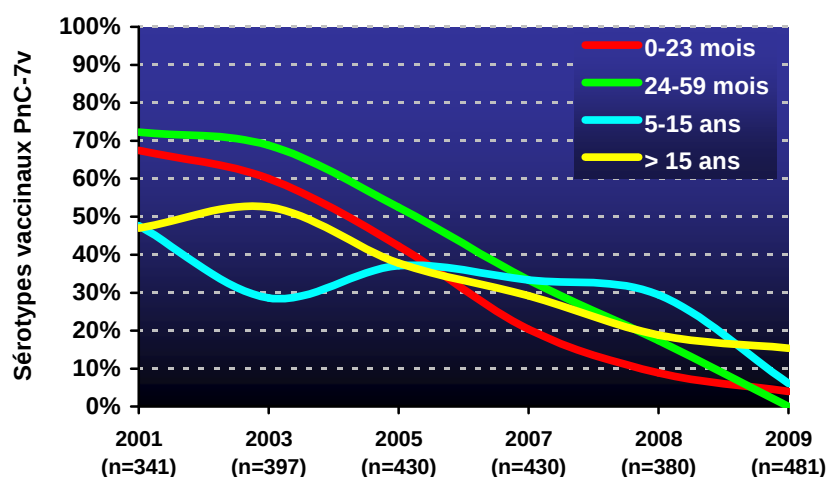


Figure 14 – Evolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent dans les méningites entre 2001 et 2009 en fonction du groupe d'âge.

La couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent pour les souches « invasives » est désormais de moins de 10 % chez les enfants, quelque soit la tranche d'âge considérée (Figure 13, Figure 14).

Tableau 10 – Couverture sérotypique des vaccins conjugués **heptavalent** (PCV7) et **13 valent** (PCV13), du vaccin conjugué **10 valent** à l'étude (PCV10), et du vaccin **23 valent** (Pn-23v) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte, en 2009.

Groupe d'âge	Couverture sérotypique									
	Méningites					Bactériémies				
	n	PCV7	PCV10	PCV13	Pn-23v	n	PCV7	PCV10	PCV13	Pn-23v
0-23 mois	100	4,0%	34,0%	58,0%	80,0%	178	6,7%	37,6%	78,7%	84,3%
24-59 mois	16	0%	0%	31,3%	56,3%	137	1,5%	51,9%	83,9%	89,1%
5-15 ans	33	6,1%	18,2%	39,4%	63,7%	129	5,4%	82,2%	86,0%	92,2%
16-64 ans	216	13,9%	25,0%	43,5%	64,4%	347	10,7%	52,4%	69,7%	85,9%
>64 ans	116	17,9%	32,4%	61,5%	69,2%	385	14,8%	29,3%	55,8%	75,3%
Total	481	11,8%	27,4%	50,2%	68,5%	1176	9,8%	46,7%	70,0%	83,3%

En 2009, la couverture sérotypique du vaccin polysaccharidique 23-valent est plus élevée pour les souches isolées d'hémoculture (83%) que pour celles isolées de LCR (68%) (Tableau 10).

Chez l'adulte (> 15 ans), la couverture sérotypique du vaccin 23-valent est de 66%% pour les souches isolées de LCR, et de 80% pour les souches d'hémocultures ; pour les vaccins conjugués heptavalent et 13 valent, elle est respectivement de 13% et 62% dans les hémocultures, et de 15% et 50% dans les LCR.

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

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

Dans ce cadre, le CNRP a participé entre décembre 2000 et mai 2003 à l'évaluation de l'impact d'un vaccin conjugué anti-pneumococcique 9-valent Wyeth (sérotypes 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) (phase III) sur le portage rhino-pharyngé des pneumocoques au cours d'un essai clinique comparatif (comparaison des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques des pneumocoques isolés chez les enfants vaccinés ou non).

Depuis Septembre 2002, le CNRP participe à l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent Prévenar® sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois. Les sérotypes contenus dans le vaccin heptavalent qui représentaient 60% pour la période 2002-2003 dans une population où seuls 8% d'enfants étaient vaccinés, ne représentent plus que 5% pour la période 2009-2010 dans une population dont 95% des enfants sont vaccinés. La diminution significative des sérotypes vaccinaux s'accompagne d'une faible diminution du nombre d'enfants porteurs de pneumocoques (71% à 66%). Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 19A reste nettement prédominant. Les sérotypes 15A, 6C, 11A, 35B, 23B et 15B/C qui atteignent ou dépassent les 5%, ont peu progressé en 2009-2010 (Figure 15). Parmi eux, les sérotypes 19A, 15A et 35B sont majoritairement de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Le vaccin conjugué 13-valent qui remplace le 7-valent depuis juin 2010 en France, couvre théoriquement 34% des sérotypes isolés de portage rhino-pharyngé en 2009-2010.

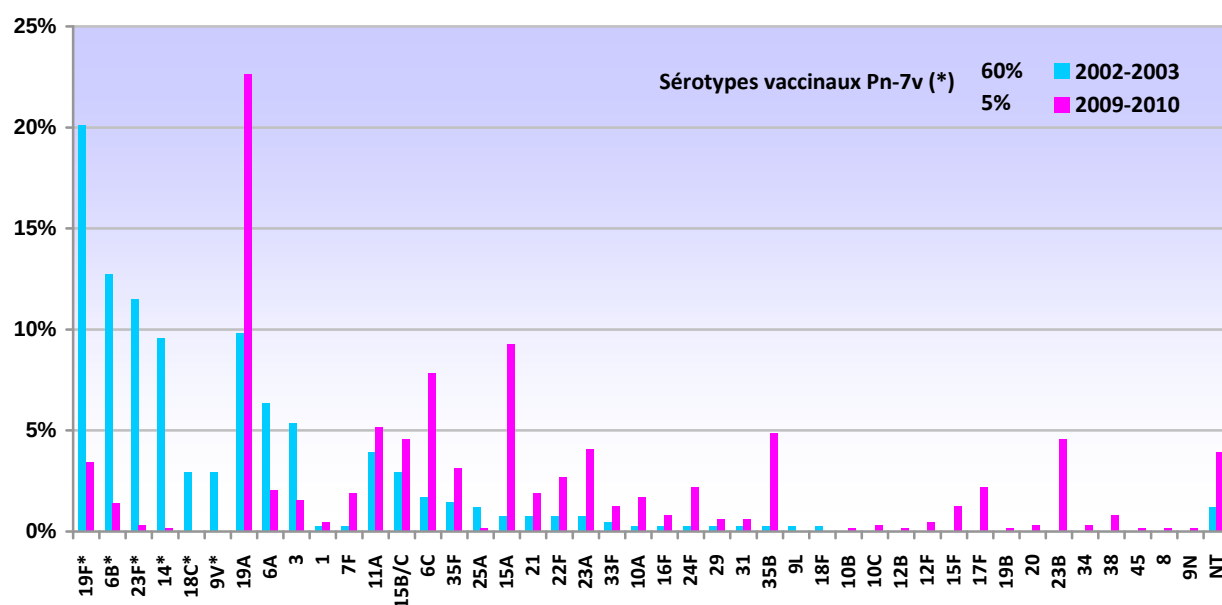


Figure 15 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410) et en 2009-2010 (n=639) quelque soit leur statut vaccinal.

Surveillance de la résistance aux antibiotiques

Le CNRP réalise l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Annexe A). Un choix judicieux d'antibiotiques permet de détecter au moyen de l'antibiogramme les mécanismes de résistance connus. Cette étude est complétée par la détermination systématique de la CMI de la pénicilline, de l'amoxicilline, du céfotaxime et de la ceftriaxone. La CMI des fluoroquinolones considérées comme actives sur le pneumocoque, lévofloxacine et moxifloxacine, est déterminée pour les souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones détectées par l'antibiogramme (norfloxacine résistantes). (Résistance globale aux antibiotiques, Tableau 11)

Résistance globale aux antibiotiques

En 2009, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance pour les souches isolées :

- d'infections sévères : méningites et bactériémies accompagnant ou non une pneumonie, et ayant conduit à une hospitalisation
- d'OMA chez l'enfant.

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

Remarque

Les données concernant les souches isolées de prélèvements respiratoires et de liquides pleuraux, qui ne font pas partie, *sensu stricto*, de l'échantillon étudié chaque année, seront présentées dans deux chapitres spécifiques. Ces données pourront être comparées avec celles présentées dans le rapport d'activité 2008 (épidémiologie 2007).

Tableau 11 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2009.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline*	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1858	69,5	23,4	7,1
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1858	82,0	17,4	0,6
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1858	90,1	9,8	0,1
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1858	97,6	2,4	-
Lévofloxacine	≥ 17 mm	-	1858	99,9	-	0,1
Moxifloxacine	≥ 24 mm	-	1858	99,9	-	0,1
Erythromycine*	≥ 22 mm	< 17 mm	1858	70,1	0,3	29,6
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1858	75,3	6,9	17,8
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1858	100	-	-
Télithromycine	≥ 24 mm	< 21 mm	1858	96,7	2,9	0,4
Cotrimoxazole	≥ 19 mm	< 16 mm	1858	75,7	6,6	17,7
Rifampicine*	≥ 19 mm	< 14 mm	1858	99,8	0,1	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	-	1858	96,0	-	4,0
Tétracycline	≥ 23 mm	< 21 mm	1858	72,1	0,8	27,2
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	1858	99,5	-	0,5
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1858	82,9	-	17,1
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	1858	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	1858	100	-	-

Selon le CA-SFM 2009, sauf pour Pénicilline*, Erythromycine* et Rifampicine* : données analysées selon le CA-SFM 2008, en raison du suivi épidémiologique.

L'apparente augmentation de la fréquence des souches résistantes à la rifampicine est liée au changement des recommandations du CA-SFM.

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats globaux

En 2009, 30,5% des souches étudiées (isolées d'hémocultures, LCR et OMA) sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L), ce qui représente une légère diminution par rapport à 2008. Les souches résistantes à la pénicilline (CMI > 1 mg/L) représentent 7,1%. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) représentent respectivement 18,0% et 9,9%; cette proportion est stable par rapport à l'année 2008, et les souches résistantes (CMI > 2 mg/L) sont toujours très peu fréquentes : 0,6% pour l'amoxicilline et 0,1% pour le céfotaxime. L'échantillon 2009 ne comprend aucune souche résistante à la ceftriaxone.

La CMI modale des trois molécules est à 0,016 mg/L pour la population sensible. Pour les souches de sensibilité diminuée, la CMI modale de la pénicilline et de l'amoxicilline est à 1 mg/L, et la CMI modale du céfotaxime est à 0,5 mg/L (Figure 16).

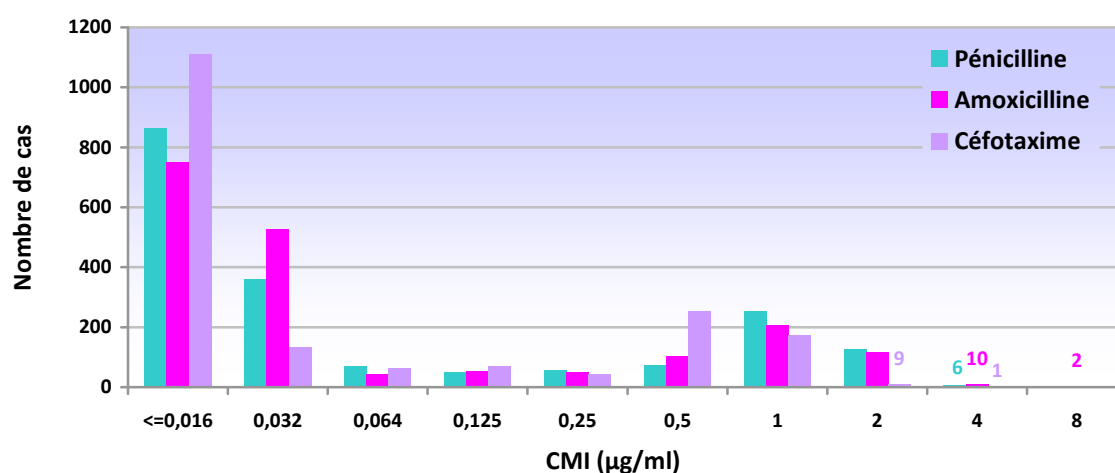


Figure 16 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2009 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1858).

Les CMI les plus élevées atteignent 4 mg/L pour la pénicilline et le céfotaxime et 8 mg/L pour l'amoxicilline. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 12.

Tableau 12 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=23).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)				Résistance(s) associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	CRO	
2 mois	19A	LCR	Arc Alpin	1	0,5	2	1	E-T-K-Co
5 mois	19A	OMA	Poitou-Charentes	2	4	1	0,5	E-T-K-Co
7 mois	19A	OMA	Paris- IdF Ouest	4	4	1	0,5	E-K
8 mois	19A	OMA	Côte d'Azur	2	4	1	1	E-T-Co
1 an	19A	OMA	Centre	2	2	2	1	E-T-K
1 an	19A	OMA	Paris- IdF Ouest	2	1	2	1	E-T-K-Co
1 an	19F	OMA	Arc Alpin	2	4	2	1	E-T-Co
21 ans	19A	Hémoculture	Rhône-Forez	4	2	0,5	1	E-Tel-T-K-Co
39 ans	19F	Hémoculture	Aquitaine	1	4	1	1	E-T-Co
42 ans	23F	LCR	Midi-Pyrénées	2	2	2	1	E-Ch-T-K-Co
45 ans	14	Hémoculture	Ile-de-France Est	2	2	2	2	E-T-K-Co
49 ans	14	Hémoculture	Nord-Pas de Calais	2	4	1	0,5	E-T-K-Co

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)				Résistance(s) associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	CRO	
58 ans	14	LCR	Bourgogne	2	2	2	2	E-T-K-Co
58 ans	23F	Hémoculture	Rhône-Forez	4	4	4	2	E-Ch-Co
62 ans	19F	LCR	Auvergne	2	4	1	0,5	E-T-Co
70 ans	9V	Hémoculture	Ile-de-France Est	2	8	1	0,5	Co
70 ans	19A	Hémoculture	Rhône-Forez	4	2	1	1	E-T-K-Co
77 ans	14	Hémoculture	Rhône-Forez	4	4	1	1	E-Co
78 ans	9V	Hémoculture	Rhône-Forez	2	2	2	1	E-T-K-Co
79 ans	19A	LCR	Nord-Pas de Calais	1	1	2	1	E-T-K-Co
84 ans	6B	Hémoculture	Bretagne	2	8	0,5	0,5	E-Ch-T-Co
85 ans	19A	Hémoculture	Normandie	4	2	1	1	E-T-K-Co
94 ans	14	Hémoculture	Paris- IdF Ouest	2	4	1	0,5	E-T-K

*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; E, érythromycine ; Tel, télithromycine ; Ch, chloramphénicol ; Co, cotrimoxazole ; K, kanamycine ; T, tétracycline.

En 2009, les souches pour lesquelles la CMI d'amoxicilline dépasse la CMI de pénicilline représentent 5,2% des souches (bulles rouges au-dessus de la droite dans la Figure 17). Ce phénomène, qui s'observe quelque soit la sensibilité aux bêta-lactamines est stable par rapport aux années précédentes (6,6% en 2001, 11% en 2007, 8% en 2008).

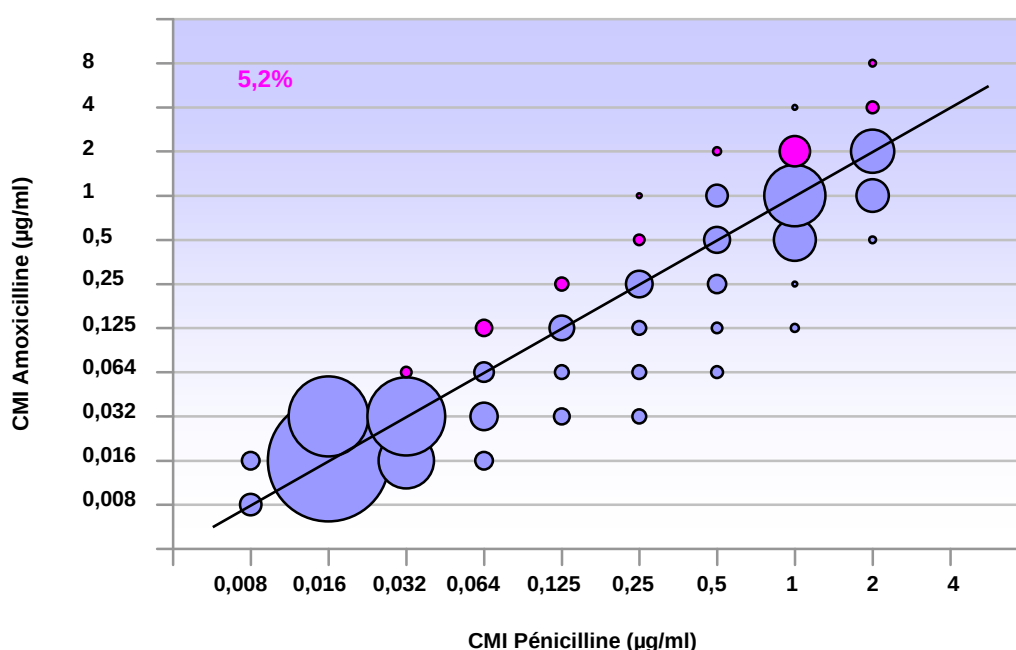


Figure 17 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1858 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2009.

Les caractéristiques des rares souches isolées de méningite plus résistantes aux céphalosporines injectables de 3ème génération qu'aux pénicillines sont décrites dans le Tableau 13.

Tableau 13 - Description des souches plus résistantes au céfotaxime (CMI > 0,016 mg/L) qu'aux pénicillines isolées de méningites (n=10).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)				Résistance(s) Associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	CRO	
4 mois	1	LCR	Midi-Pyrénées	0,008	0,008	0,125	0,064	-
2 ans	23B	LCR	Arc Alpin	0,064	0,064	0,25	0,25	Co
40 ans	3	LCR	Midi-Pyrénées	0,032	0,032	0,125	0,125	Fo
52 ans	6A	LCR	Midi-Pyrénées	0,032	0,016	0,125	0,064	-
54 ans	16F	LCR	Normandie	0,032	0,032	0,125	0,125	-
57 ans	4	LCR	Ile-de-France Est	0,016	0,016	0,125	0,064	Te
57 ans	19A	LCR	Alsace	0,064	0,064	0,5	0,5	E-Te-K
58 ans	15A	LCR	Rhône-Forez	0,125	0,125	0,5	0,25	E-Te-K-Co
61 ans	10A	LCR	Pays de la Loire	0,032	0,016	0,125	0,125	-
67 ans	7F	LCR	Pays de la Loire	0,032	0,032	0,25	0,25	-

*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; E, érythromycine ; Ch, chloramphénicol ; Te, tétracycline ; Fo, fosfomycine ; K, kanamycine ; Co, cotrimoxazole.

La prévalence de la résistance aux bêta-lactamines est différente selon la classe d'âge considérée.

B. Chez l'enfant (≤ 15 ans)

Parmi les souches isolées chez l'enfant de méningites, de bactériémies, et d'OMA, le taux de sensibilité diminuée à la pénicilline (I+R) continue de diminuer, par comparaison avec l'année 2007. En revanche, le taux de souches I+R progresse légèrement pour l'amoxicilline et le céfotaxime. En 2009, le taux de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines atteint 34,7% pour la pénicilline, 21,3% pour l'amoxicilline, et 12,7% pour le céfotaxime (Tableau 14).

Tableau 14 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2009.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline*	$\leq 0,06$ mg/L	> 1 mg/L*	794	65,3	28,2	8,5
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	794	78,7	20,8	0,5
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	794	87,3	12,7	-
Ceftriaxone	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	794	97,4	2,6	-
Lévofloxacine	≥ 17 mm	-	794	100		-
Moxifloxacine	≥ 24 mm	-	794	100		-
Erythromycine*	≥ 22 mm	< 17 mm	794	67,0	0,5	32,5
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	794	73,2	8,8	18,0
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	794	100		-
Télithromycine	≥ 24 mm	< 21 mm	794	96,5	3,3	0,3
Cotrimoxazole	≥ 19 mm	< 16 mm	794	69,6	9,3	21,1
Rifampicine*	≥ 19 mm	< 14 mm	794	99,8	0,1	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	-	794	97,0	-	3,0
Tétracycline	≥ 23 mm	< 21 mm	794	67,8	0,4	31,8
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	794	99,6		0,4
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	794	78,9	-	21,1
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	794	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	794	100		-

Selon le CA-SFM 2009, sauf pour Pénicilline*, Erythromycine* et Rifampicine* : données analysées selon le CA-SFM 2008, en raison du suivi épidémiologique.

Tableau 15 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant (≤ 15 ans)

Infections invasives	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
		mg/L				
Méningites (n=149)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,032	1	0,032	1	2
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
Bactériémies (n=444)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	2
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	1
Total (n=593)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	2
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2

CMI_{MOD1}, CMI modale de la population sauvage ; CMI_{MOD2}, CMI modale de la population de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

C. Chez l'adulte

Le taux de sensibilité diminuée (I+R) aux bêta-lactamines continue de diminuer parmi les souches invasives isolées chez l'adulte. En 2009, il est de 27,4% pour la pénicilline, 15,6% pour l'amoxicilline, et 7,8% pour le céfotaxime (Tableau 16).

Tableau 16 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2009.

Antibiotique	Valeurs critiques*		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline*	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1064	72,6	21,3	6,1
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1064	84,4	14,8	0,8
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1064	92,2	7,7	0,1
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1064	97,8	2,2	-
Lévofloxacine	≥ 17 mm	-	1064	99,9		0,1
Moxifloxacine	≥ 24 mm	-	1064	99,9		0,1
Erythromycine*	≥ 22 mm	< 17 mm	1064	72,4	0,2	27,4
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1064	76,9	5,5	17,6
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1064	100		-
Télithromycine	≥ 24 mm	< 21 mm	1064	96,8	2,6	0,6
Cotrimoxazole	≥ 19 mm	< 16 mm	1064	80,3	4,6	15,1
Rifampicine*	≥ 19 mm	< 14 mm	1064	99,9	-	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	-	1064	95,3		4,7
Tétracycline	≥ 23 mm	< 21 mm	1064	75,2	1,0	23,8
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	1064	99,3		0,7
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1064	85,8	-	14,2
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	1064	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	1064	100		-

Selon le CA-SFM 2009, sauf pour Pénicilline*, Erythromycine* et Rifampicine* : données analysées selon le CA-SFM 2008, en raison du suivi épidémiologique.

Tableau 17 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte.

Infections invasives	Antibiotique	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI _{MOD1}	CMI _{MOD2}	CMI _{MAX}
		mg/L				
Méningites (n=332)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
Bactériémies (n=732)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	4
Total (n=1064)	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	4

CMI_{MOD1}, CMI modale de la population sauvage ; CMI_{MOD2}, CMI modale de la population de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

Résistance aux bêta-lactamines dans les infections invasives en 2009

En 2009, dans les infections invasives, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est peu différente chez l'adulte et chez l'enfant (Tableau 18). Chez l'enfant, aucune souche résistante à l'amoxicilline ou aux céphalosporines de troisième génération, céfotaxime et ceftriaxone, n'a été isolée dans les méningites ou les bactériémies.

Tableau 18 – Sensibilité aux bêta-lactamines et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) et chez l'adulte.

% de souches par catégorie	Méningites		Bactériémies	
Pénicilline	Adulte (n=332)	Enfant (n=149)	Adulte (n=732)	Enfant (n=444)
S	70,0	68,5	73,8	76,6
I	24,0	26,8	20,1	18,5
R	6,0	4,7	6,1	5,0
I+R	30,0	31,5	26,2	23,4
Amoxicilline				
S	82,6	81,2	85,2	85,8
I	16,5	18,8	14,1	14,2
R	0,9	0,0	0,7	0,0
I+R	17,4	18,8	14,8	14,2
Céfotaxime				
S	92,8	91,9	91,9	91,2
I	7,2	8,1	7,9	8,8
R	0,0	0,0	0,1	0,0
I+R	7,2	8,1	8,1	8,8
Ceftriaxone				
S	98,2	98,0	97,7	98,2
I	1,8	2,0	2,0	1,8
R	0,0	0,0	0,0	0,0
I+R	1,8	2,0	2,3	1,8

Quelque soit l'âge, le pourcentage de souches résistantes à l'amoxicilline est faible: < 1%. En ce qui concerne les céphalosporines de troisième génération recommandées en 1ère intention dans le traitement des méningites, la proportion de souches sensibles est au moins de 91% et de 97%, respectivement pour le céfotaxime et la ceftriaxone, pour les souches isolées d'infections invasives chez l'enfant et chez l'adulte. Une seule souche exprime une résistance au céfotaxime (CMI > 2 mg/L) : cette souche, de sérotype 23F, a été isolée d'une hémoculture chez un patient adulte.

Le Tableau 19 permet de comparer la fréquence des souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par classe d'âge, chez l'enfant.

Tableau 19 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.

Age		Bactériémies (n=444)			Méningites (n=149)		
		PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX
0-23 mois	n	178			100		
	S	118 (66%)	144 (81%)	157 (88%)	68 (68%)	82 (82%)	88 (88%)
	I	48 (27%)	34 (19%)	21 (12%)	25 (25%)	18 (18%)	12 (12%)
	R	12 (7%)	0	0	7 (7%)	0	0

Age		Bactériémies (n=444)			Méningites (n=149)		
		PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX
24-59 mois	n	137			16		
	S	103 (75%)	114 (83%)	121 (88%)	10 (63%)	12 (75%)	16 (100%)
	I	26 (19%)	23 (17%)	16 (12%)	6 (38%)	4 (25%)	0
	R	8 (6%)	0	0	0	0	0
5-15 ans	n	129			33		
	S	119 (92%)	123 (95%)	127 (98%)	24 (73%)	27 (82%)	33 (100%)
	I	8 (6%)	6 (5%)	2 (2%)	9 (27%)	6 (18%)	0
	R	2 (2%)	0	0	0	0	0

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2009, le taux de résistance (I+R) des pneumocoques aux macrolides a encore diminué et s'établit à 29,9% (33,0% chez l'enfant, et 27,9% chez l'adulte), et 26,5% si l'on ne tient compte que des souches invasives (isolées de LCR et d'hémocultures) (24,4% chez l'enfant et 27,6 chez l'adulte) (Figure 2 et Figure 3).

Il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type MLS_B (qui touche l'ensemble des Macrolides Lincosamides et Streptogramine B), mais la résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) concerne 5,6% des souches résistantes à l'érythromycine en 2009 (5,3% chez l'enfant et 5,8% chez l'adulte).

La résistance aux macrolides est la résistance le plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 85,0% sont résistantes aux macrolides (88,4% chez l'enfant, 81,9% chez l'adulte).

Aucune souche résistante à la pristinamycine n'a été isolée en 2009.

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1858 souches, dont 556 (29,9%) étaient résistantes à l'érythromycine. En 2009, en tenant compte des nouvelles recommandations du CA-SFM, 8 souches (0,4%) présentent une résistance à la télithromycine (Tableau 11 et Tableau 16). Ces souches sont résistantes aux macrolides avec un phénotype MLS_B.

Autres marqueurs de résistance

La Figure 18 (Enfants) et la Figure 19 (Adultes) permettent de comparer la fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol, dans les infections invasives, en fonction du type de prélèvement. La résistance à l'érythromycine, à la tétracycline et au cotrimoxazole, sont les marqueurs les plus fréquents, quelque soit l'âge et le type de prélèvement. Cette situation est liée à la présence d'éléments mobiles porteurs de gènes de résistance présents chez *S. pneumoniae*, les transposons Tn1545, Tn916 ou apparentés. Alors que le chloramphénicol est un marqueur indépendant, les 4 autres marqueurs sont liés car les gènes de résistance à ces antibiotiques sont souvent sur un même transposon et peuvent ainsi être co-sélectionnés et transmis ensemble (cf. chapitre Résistances associées et multi-résistance ci-dessous).

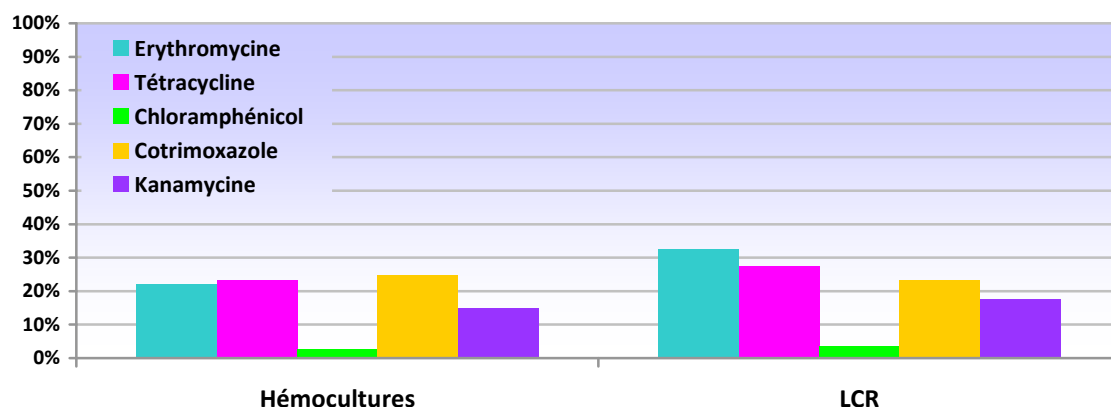


Figure 18 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement (n=593).

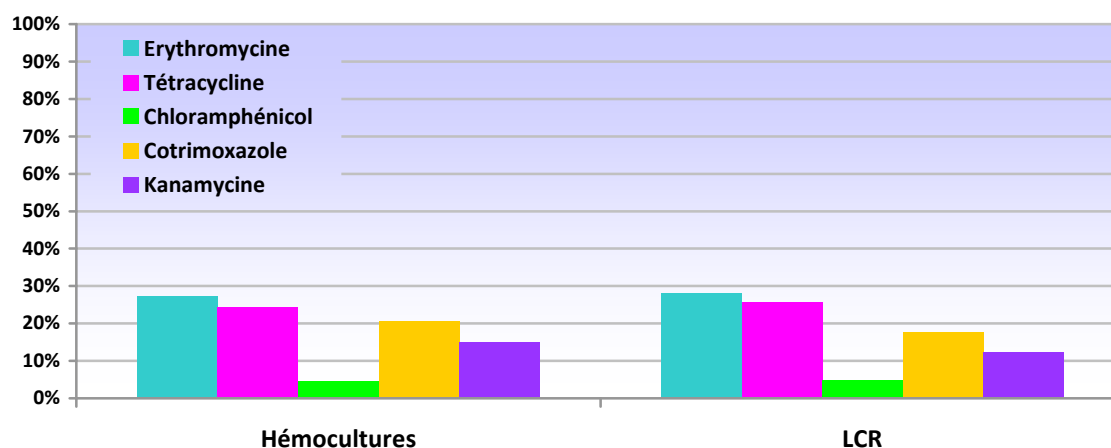


Figure 19 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement (n=1064).

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 20. Sur les 1858 souches pour lesquelles l'ensemble des 6 marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) a été étudié, 1121 soit 60% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent un peu moins de 12% (n=217) de l'ensemble (vs. 16% en 2003) et 29% des souches non sensibles (vs. 27% en 2003). La résistance isolée associée le plus souvent à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines est la résistance au cotrimoxazole (phénotype PCo, n=24), les deux autres phénotypes fréquents associant à la résistance à l'érythromycine, la résistance à la tétracycline (n=33) ou à la pénicilline (n=9).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 28% (n=520) de l'ensemble des souches étudiées et 71% des souches non sauvages (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (91%, n=474) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides ; ce taux est stable depuis 2003.

Tableau 20 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1858 souches étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype°	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
1	P	18	30	48	35B , 23F
	Co	18	26	44	5, 12F
	E	9	12	21	33F
	Ch	3	3	6	-
	Te	2	4	6	-
2	ET	6	27	33	6C, 19A, 7F, 33F
	PCo	10	14	24	14, 9V, 19A
	PE	1	8	9	6A, 15A
	CoTe	2	5	7	-
	Divers PeniS	3	12	15	-
	Divers PeniS	0	4	4	-
Total <3 marqueurs de résistance		72	145	217	
3	PET	24	50	74	15A , 6C, 19F, 19A
	PEK	7	16	23	14
	PTCo	4	5	9	19A
	PECo	3	5	8	14, 19A
	EKT	2	1	3	-
	TCoch	9	14	23	12F
	Divers	3	4	7	
4	PETCo	47	29	76	19A, 24F
	PETK	12	21	33	19A, 14, 15A
	PEKCo	3	7	10	19A
	PECoCh	-	4	4	-
	PEKCh	-	3	3	-
	ETKCo	-	2	2	-
	Divers	1	4	5	-
5	PETKCo	139	81	219	19A, 9V
	PETCoCh	1	5	6	-
	PETKCh	2	1	3	-
	PEKCoCh	1	2	3	-
	ETKCoCH	-	-	-	-
6	PETKCoCh	2	6	8	23F, 19A
Total multi-résistance		260	260	520	

°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

L'étude de la sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques ayant une indication dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) montre que la fréquence des souches ayant acquis un mécanisme de résistance reste faible en 2009, de l'ordre de 1% (Tableau 11). Cependant parmi les souches classées sensibles (CMI de lévofloxacine ≤ 2 mg/L, CMI de moxifloxacine $\leq 0,5$ mg/L), il existe des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Il s'agit soit d'un efflux actif, soit d'une mutation dans la topoisomérase IV, une des deux cibles des fluoroquinolones. Ces mécanismes peuvent représenter une étape préalable à la sélection, en cours de traitement, de mutants de plus haut niveau de résistance. Ces mutants sont alors résistants à la lévofloxacine et la moxifloxacine, la résistance devenant effective quand il existe une mutation dans la seconde cible, la gyrase. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de pouvoir détecter correctement de telles souches à risque.

Dans ce but, nous avons mis au point un test de détection par l'antibiogramme des différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones. Ce protocole (Annexe B), nous permet d'estimer la fréquence annuelle des différents mécanismes de résistance (Tableau 21). Le CNRP a contribué à l'élaboration de recommandations pour tester la sensibilité des pneumocoques aux fluoroquinolones. Ces recommandations figurent dans le communiqué du Ca-SFM depuis 2004.

Tableau 21 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2009.

Résistance	Phénotype	Hémoculture* (n=1193)	OMA* (n=201)	LCR* (n=464)	Liq. Pleural (n=143)	Respiratoires (n=360)	Total (2361)
Bas niveau	Efflux	7 (0,6%)	1 (0,5%)	1 (0,2%)	0	2 (0,6%)	11 (0,5%)
	GyrA	0	0	0	0	0	0
	ParC/E	2 (0,2%)	1 (0,5%)	- (0%)	1 (0,7%)	7 (1,9%)	11 (0,5%)
Haut niveau	ParC/E + GyrA	1 (0,1%)	- (0%)	- (0%)	1 (0,7%)	2 (0,6%)	4 (0,1%)
Total		10 (0,8%)	2 (1,0%)	1 (0,2%)	2 (1,4%)	11 (3,1%)	26 (1,1%)

Sur les 1858 souches de l'échantillon 2009 (*), 13 (0,7%) expriment une résistance aux fluoroquinolones (Tableau 22). La plupart de ces souches ont été isolées d'hémocultures chez des adultes, 4 souches ayant été isolées chez l'enfant (dont deux souches d'OMA). Sur les 13 souches, 11 sont classées sensibles à la lévofloxacine (CMI de 2 mg/L) et à la moxifloxacine (CMI de 0,25 à 0,5 mg/L), et pour 8 d'entre elles, il existe au moins une résistance associée. Les mécanismes de résistance des souches de prélèvements respiratoires sont présentés dans le Tableau 26.

Tableau 22 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2009.

Phénotype	Age	Sérotype	Site d'isolement*	Région	CMI (mg/L)						Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	SPX	LVX	MFX	
Sauvage	-	-	-	-	8	4	1	0,25	1	0,12	-
Efflux	1 an	12F	Hémoculture	Rhône-Forez	8	32	8	0,5	2	0,25	Ch-T-Co
Efflux	3 ans	3	OMA	Limousin	16	32	4	0,5	2	0,5	-
Efflux	3 ans	19A	Hémoculture	Ile-de-France	16	32	4	0,5	2	0,25	P-E-T-K-Co
Efflux	46 ans	4	Hémoculture	Rhône-Forez	8	32	8	0,5	2	0,25	Co
Efflux	59 ans	15C	LCR	Rhône-Forez	16	64	8	1	2	0,5	E-T
Efflux	73 ans	24F	Hémoculture	Rhône-Forez	8	32	4	0,5	2	0,25	-
Efflux	81 ans	24F	Hémoculture	Provence	16	32	4	0,5	2	0,25	P-E-T-Co
Efflux	85 ans	3	Hémoculture	Limousin	16	64	8	0,5	2	0,5	-
Efflux	93 ans	17F	Hémoculture	Provence	16	32	4	0,5	2	0,25	-
ParE	14 ans	19A	OMA	Rhône-Forez	16	32	4	0,5	2	0,25	P-E-Ch-T-K-Co
ParC	56 ans	7F	Hémoculture	Rhône-Forez	64	128	8	1	2	0,5	-
ParC	73 ans	15A	Hémoculture	Pays de la Loire	32	32	4	0,5	2	0,25	P-E-Tel-T
ParC+GyrA	79 ans	23F	Hémoculture	Pays de la Loire	128	128	64	8	16	4	P

*PEF, péfloxacin ; NOR, norfloxacine ; CIP, ciprofloxacine ; SPX, sparfloxacine ; LVX, lévofloxacine ; MFX, moxifloxacine ; P, pénicilline ; E, érythromycine ; Tel, télithromycine ; T, tétracycline ; K, kanamycine ; Co, cotrimoxazole ; Ch, chloramphénicol.

*LCR, liquide céphalo-rachidien ; OMA, otite moyenne aiguë.

Résistance aux antibiotiques et sérotypes

La sensibilité à la pénicilline des sérotypes des souches invasives isolées en 2009 est indiquée en Figure 20. Les sérotypes 19A, 14, 15A, 35B, 19F, 23F et 9V sont le plus souvent de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et seule une petite proportion des souches de ces sérotypes a conservé sa sensibilité naturelle. La moitié des souches de sérotypes 24F, 6C et 6B sont sensibles aux bêta-lactamines. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ont un sérotype 19A, 14, 19F, 23F et 9V. Parmi ces sérotypes, seul le sérotype 19A est retrouvé aussi bien au cours d'infections qu'en portage. A l'inverse, d'autres sérotypes sont presque toujours sensibles à la pénicilline, les plus fréquents étant les 7F, 1, 3, 22F, 33F, 11A et 10A. Ces sérotypes sont responsables d'infections mais à l'exception du 11A, sont peu retrouvés en colonisation (Figure 15 et Figure 20).

Il existe des particularités en fonction de l'âge. Chez l'adulte, six sérotypes représentent plus de la moitié des souches invasives : le sérotype 19A, majoritaire, et les sérotypes 7F, 3, 1, 14 et 9V. Parmi ceux-ci, trois sont sensibles aux bêta-lactamines. Chez l'enfant, trois sérotypes prédominent et représentent plus de 50% de l'ensemble des souches, les sérotypes 19A, 1 et 7F).

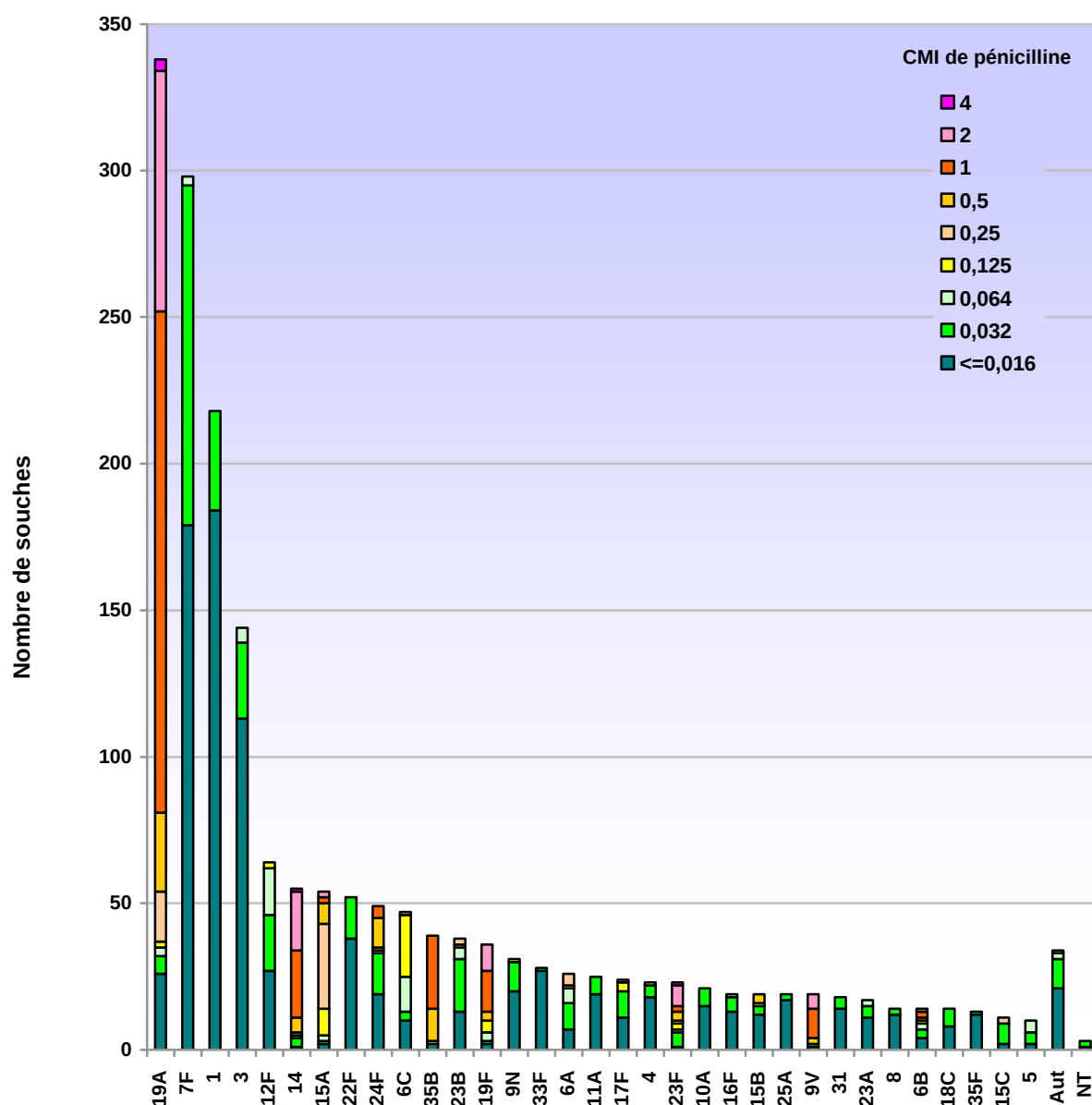


Figure 20 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1858) isolés en 2009.

L'émergence de certains de ces sérotypes de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines à l'origine d'infections invasives a été rapportée : il s'agit des sérotypes 24F en Italie (Pantosti et al. Clin Infect Dis, 2002;35:205-8), 35B aux Etats-Unis (Beall et al. J Infect Dis, 2002;186 :118-22), et 15B, 15C, 21, 33F et 35B en Israël (Porat et al. J Infect Dis, 2004 ; 189 :385-92).

De plus, l'incidence des infections invasives liées à certains clones de sérotype 19A, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines voire multi-résistants, a augmenté aux USA depuis 1999. Dans les régions américaines où la couverture vaccinale atteint 80% des enfants de moins de 2 ans, ce sérotype est actuellement à l'origine de la majorité des infections invasives chez l'enfant de moins de 5 ans.

Certains de ces clones pourraient résulter d'échanges capsulaires (Pai et al. J Infect Dis, 2005 ;192 :1988-95 ; Whitney et al. Lancet 2006; 368: 1495–502). Ceci a été récemment démontré pour les souches 19A de sequence-type 695 qui résultent d'un échange capsulaire entre une souche « receveuse » invasive, sensible aux antibiotiques et de sérotype 4, et une souche « donneuse » de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et de sérotype 19A. Lors de l'échange capsulaire, tout le locus codant pour la capsule 19A a été transféré ainsi que les deux régions flanquantes codant respectivement pour la PLP2x (qui était altérée) et la PLP1a (conservée) (Brueggemann et al. PLoS Pathog, 2007, 3(11) : e168). Un tel échange génétique confère un solide avantage car, en une seule étape, un pneumocoque peut échapper à l'immunité conférée par le vaccin conjugué et résister aux bêta-lactamines.

En France, l'émergence du sérotype 19A, qui représente à lui seul 14% des infections invasives tous âges confondus (27% chez l'enfant de moins de 5 ans, et près de 10% après 5 ans) et 47% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (78% chez l'enfant de moins de 5 ans, 34% après 5 ans), explique en partie l'augmentation de la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Depuis 2001, la proportion de souches de sérotype 19A de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est restée stable autour de 80% ; cependant la proportion de souches dont la CMI de pénicilline dépasse 1 mg/L est en augmentation (25% des souches en 2009 versus 11% en 2007).

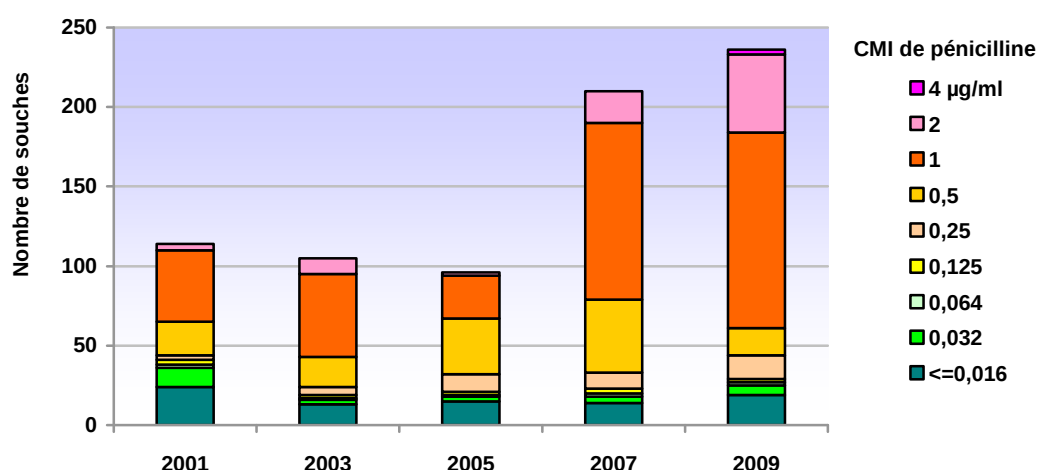


Figure 21 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de *S. pneumoniae* de sérotype 19A entre 2001 et 2009.

Les souches de sérotype 33F, constamment sensibles aux bêta-lactamines, sont pour plus des 2/3 d'entre elles, résistantes à l'érythromycine (Figure 22). La proportion de souches de sérotype non vaccinal 15B/C et 24F est stable, alors que l'on note depuis 2001 une progression régulière des souches de sérotype 15A et 35B. Ces sérotypes sont de bons candidats au remplacement des sérotypes non vaccinaux, car ils ont l'« avantage » sur les autres sérotypes de posséder des gènes de résistance aux antibiotiques. L'étude du profil génétique de certaines de ces souches au moyen du MLST est en cours pour déterminer quels sont les clones circulants en France et mettre en évidence d'éventuels échanges capsulaires pour expliquer l'émergence de la résistance aux antibiotiques parmi ces sérotypes dont la durée de portage est mal connue. L'étude de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois, révèle l'émergence des sérotypes 15A, 6C, 11A, 35B, 23B et 15B/C qui apparaissent ainsi comme de probables « bons colonisateurs » (Figure 15).

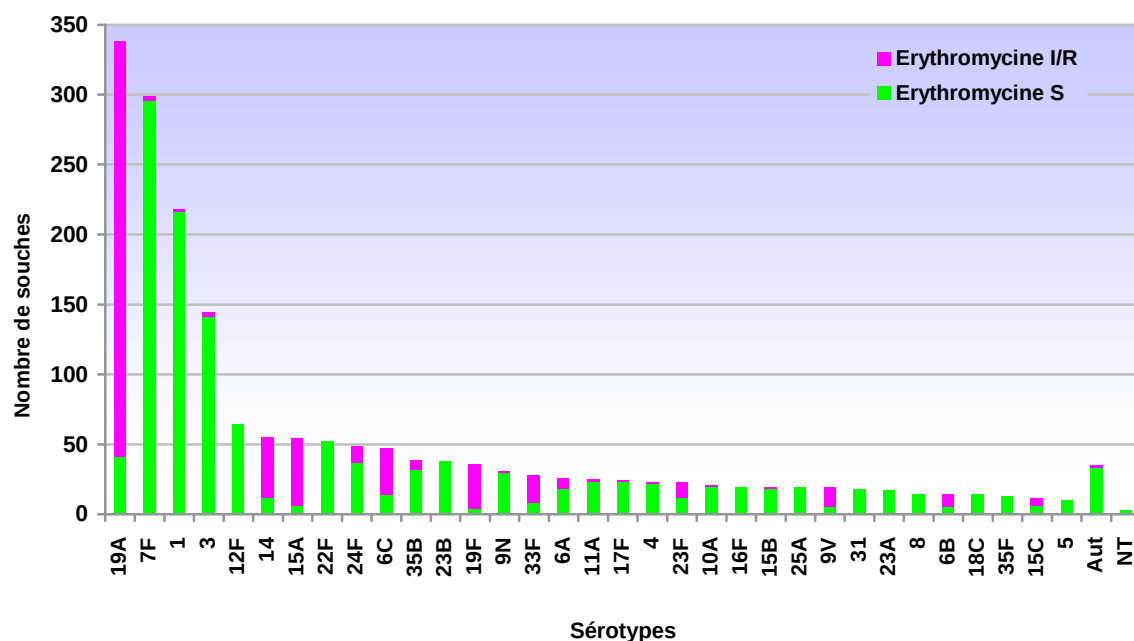


Figure 22 - Sensibilité à l'érythromycine des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1858) isolés en 2009.

Typage moléculaire par MLST des principaux sérotypes de remplacement

Les principaux sérotypes actuellement retrouvés dans les infections invasives sont le sérotype 7F, en forte augmentation, et le sérotype 19A, dont la fréquence élevée semble s'être stabilisée en 2009 (Figure 6). Ces deux sérotypes sont particulièrement fréquents dans les méningites à tous âges (Figure 28 à Figure 32) ainsi que dans les bactériémies de l'enfant de moins de 2 ans (Figure 43) et de l'adulte de plus de 64 ans (Figure 48 et Figure 49).

Nous présentons ici les résultats de MLST obtenus sur une soixantaine de souches invasives isolées entre 2005 et 2009 pour chacun de ces deux sérotypes. Les « sequence-type » (ST) ainsi que les complexes clonaux (CC) auxquels ils appartiennent sont indiqués dans le Tableau 23. Ces résultats confirment la nette prédominance du clone ST276 pour le sérotype 19A (ST276), comme nous l'avons décrit pour les souches de portage (Cohen *et al.* Vaccine 2010).

De la même manière, ces résultats indiquent que l'augmentation du nombre d'infections dues au sérotype 7F, sensible aux antibiotiques, est liée à l'expansion du clone majoritaire ST191.

Tableau 23 – Complexes clonaux (CC) et « sequence-types » (ST) des deux principaux sérotypes invasifs de remplacement.

Sérotype	CC	ST	Sensibilité à la pénicilline		Nombre de souches
			CMI ≤ 0,06mg/L	CMI > 0,06mg/L	
19A	230	276		47	47
		3772		1	1
	2013	2013		3	3
	6158	994	2		2
		4197		1	1
	63	63		1	1
	199	2344		1	1
	-	1201	1		1
7F	191	191	50		50
		3153	1		1
		2469	1		1
	218	3544	3		3
	230	3133	1		1

Surveillance des infections à *S. pneumoniae*

Depuis 2001, notre effort s'est poursuivi pour estimer au mieux l'incidence par sérotype des infections pneumococciques sévères, encore appelées « invasives », par le recensement des cas d'isolement de souches de prélèvements d'interprétation univoque (liquides céphalo-rachidiens, hémocultures). Le nombre des cas enregistrés au CNRP nous permet d'estimer, sur la base des données d'incidence du réseau EPIBAC (InVS), l'incidence des différents sérotypes impliqués dans ces infections, et ainsi d'évaluer l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent et le nouveau conjugué 13-valent des enfants de moins de 2 ans.

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

Méningites à *S. pneumoniae*

En 2009, le nombre de cas signalés au CNRP a augmenté, et s'établit à 481, dont 458 (95%) cas signalés par les ORP et 23 par les correspondants ne participant pas au réseau des ORP.

L'exhaustivité du recueil des souches de méningites est évalué en comparant le nombre de souches reçues de France métropolitaine au CNRP avec le nombre N de cas de méningites estimés par EPIBAC, redressés pour défaut de couverture et corrigés de la sous-notification (InVS, réseau EPIBAC) (Tableau 24).

En 2009, l'étude a porté sur 149 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant, et sur 332 souches isolées chez l'adulte (> 15 ans).

Tableau 24 – Evolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2009.

Année	n cas étudiés au CNRP (% N cas estimés par InVS*)						Total
	0-11 mois	12-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	16-64 ans	> 64 ans	
2001	70 (57%)	17 (71%)	18 (53%)	21 (58%)	134 (57%)	79 (55%)	339 (57%)
2002	58 (47%)	11 (29%)	15 (58%)	23 (79%)	142 (46%)	74 (40%)	323 (46%)
2003	76 (55%)	23 (58%)	16 (50%)	21 (44%)	167 (55%)	90 (51%)	393 (56%)
2004	62 (54%)	11 (29%)	25 (57%)	19 (58%)	127 (42%)	74 (49%)	318 (44%)
2005	62 (74%)	16 (76%)	21 (66%)	35 (67%)	195 (55%)	100 (61%)	430 (59%)
2006	51 (58%)	19 (63%)	17 (57%)	17 (51%)	133 (43%)	84 (50%)	321 (49%)
2007	64 (63%)	10 (63%)	30 (86%)	18 (53%)	189 (54%)	119 (58%)	430 (58%)
2008	70 (85%)	9 (50%)	23 (66%)	34 (74%)	150 (42%)	94 (41%)	380 (50%)
2009	75 (78%)	25 (100%)	16 (62%)	33 (60%)	216 (57%)	116 (57%)	481 (61%)

*N, nombre de cas redressés pour défaut de couverture et corrigés de la sous-notification.

Par rapport à la période pré-vaccinale (1998-2002), les données du réseau EpiBac avaient montré en 2005 chez les enfants de moins de 2 ans une nette diminution de l'incidence des méningites (-38%). Chez les enfants plus âgés et les adultes, l'incidence des méningites à pneumocoque n'avait pas diminué (BEH 05/2007).

D'après les dernières données du réseau EPIBAC¹, l'incidence des méningites à pneumocoque en 2009 reste inférieure à ce qu'elle était en 2001-2002 chez les enfants âgés de moins de 2 ans, avec 6,12 cas / 100 000 en 2009 vs. 8,03 cas / 100 000 en 2001-2002 et chez les enfants âgés de 24 à 59 mois, avec 0,90 cas / 100 000 en 2009 (vs. 1,10 cas / 100 000 en 2001-2002). Ces résultats sont en faveur d'un impact positif de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent.

¹ <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm> EPIBAC

Répartition géographique

La répartition géographique des 481 cas de méningites à *S. pneumoniae* en 2009 est indiquée en Figure 23. En moyenne 23 cas de méningites ont été observés dans la plupart des régions en 2009 (médiane = 22), les extrêmes allant de 5 en Franche-Comté à 87 en Ile-de-France.

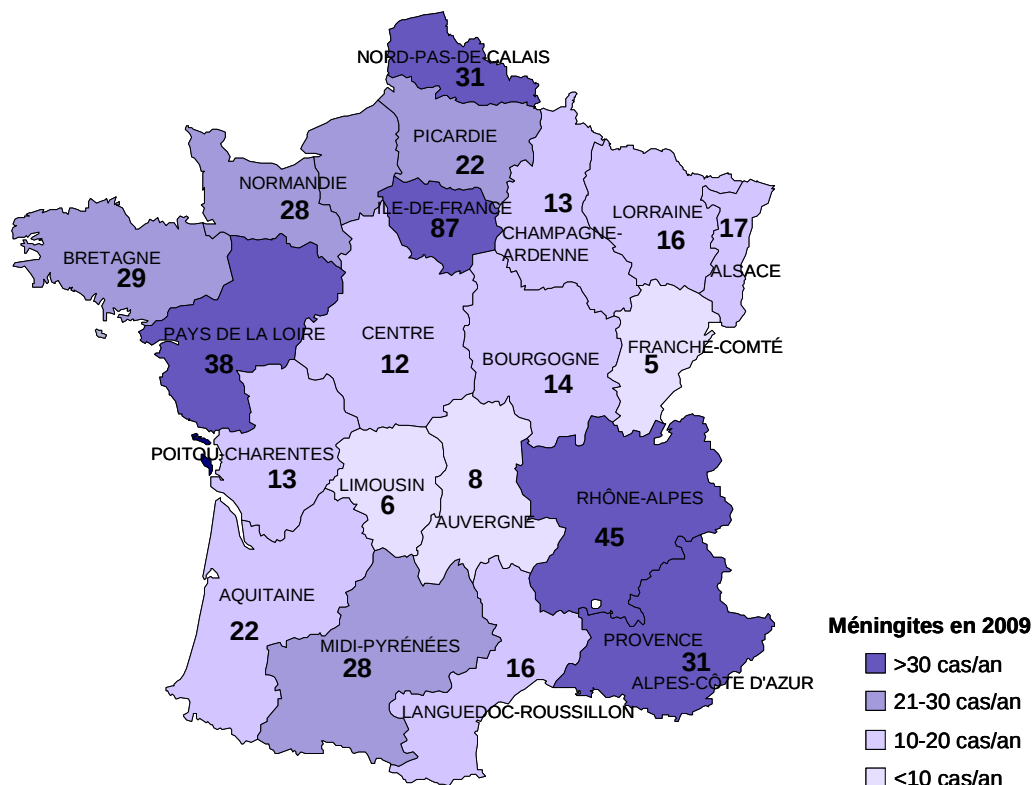


Figure 23 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2009 (n=481).

Dans 464 cas, la souche a été isolée dans le LCR et dans 17 cas à partir d'hémoculture.

Distribution temporelle

La Figure 24 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas de méningites cumulés de 2001 à 2009 dont la date de diagnostic était renseignée. C'est durant les mois de octobre à avril que sont enregistrés le plus de cas.

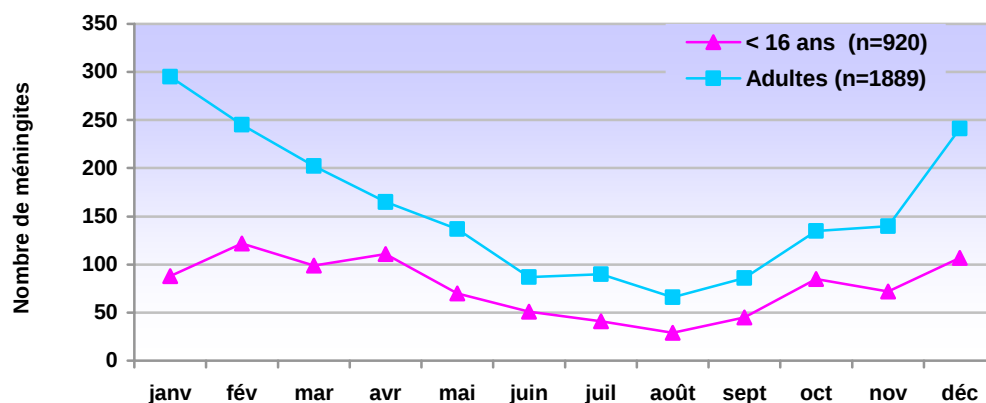


Figure 24 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2009.

Répartition par classe d'âge

Les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes enfants de moins de 12 mois, ainsi que les adultes à partir de 40 ans (Figure 25, Figure 26).

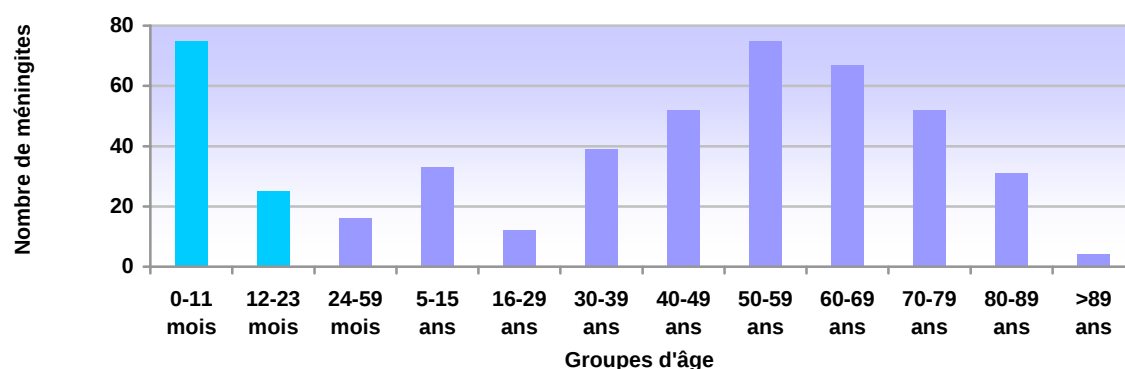


Figure 25 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=481) en fonction de l'âge.

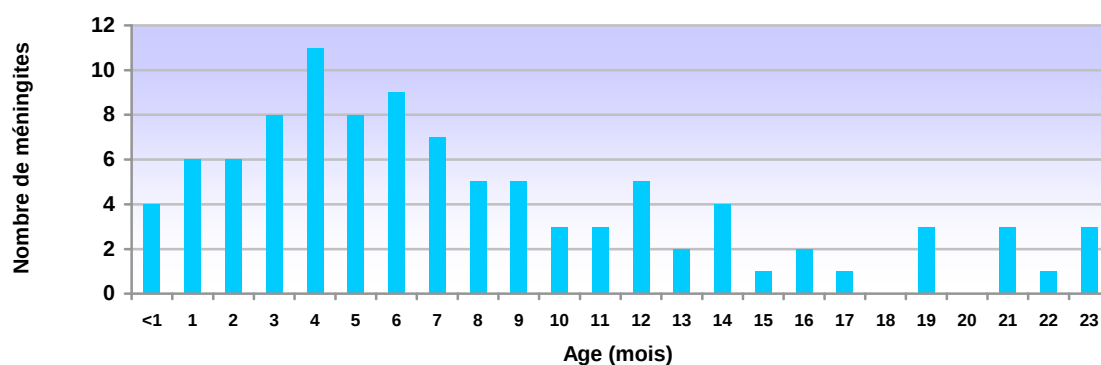


Figure 26 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans (n=100).

Surveillance des sérotypes

L'incidence des méningites par sérotype peut être estimée en appliquant les proportions de chaque sérotype aux chiffres d'incidence calculés à partir des données du réseau EPIBAC (InVS). La Figure 27 permet de suivre l'évolution de l'incidence des méningites à sérotypes vaccinaux entre la période 2001-2002 (pré-vaccinale) et 2009.

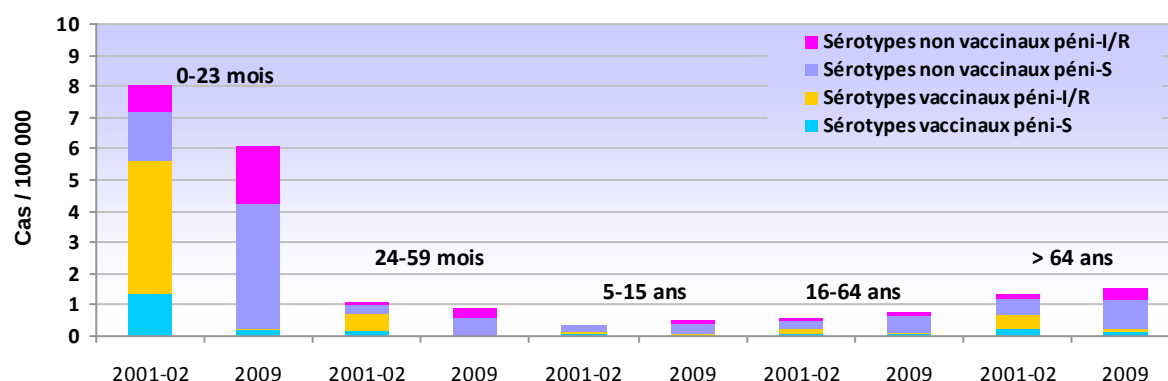


Figure 27 – Evolution de l'incidence des méningites à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.

Depuis 2001-2002, une diminution des sérotypes vaccinaux est observée dans tous les groupes d'âge. Chez l'enfant de moins de deux ans, la diminution significative des méningites à pneumocoques de sérotypes vaccinaux est

partiellement compensée par l'augmentation des méningites à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux. Au-delà de l'âge de 2 ans, l'augmentation de l'incidence des méningites est liée à l'augmentation de sérotypes non vaccinaux. D'une façon générale, une part importante du remplacement est liée à des souches de sérotypes non vaccinaux sensibles à la pénicilline.

L'évolution de l'incidence de chaque sérotype pour les enfants de moins de 2 ans est indiquée sur la Figure 29. Dans ce groupe d'âge, les sérotypes vaccinaux PCV7 ont quasiment disparu. En 2009, deux sérotypes non vaccinaux prédominent : le 7F, et le 19A (MLST indiqués dans le Tableau 23), tous deux couverts par le nouveau vaccin conjugué 13-valent (PCV13). Viennent ensuite le 33F, le 24F et le 15B. Cependant leur dynamique d'évolution est différente : alors que la plupart de ces sérotypes a peu progressé depuis 2007, le sérotype 7F a augmenté de façon spectaculaire. Il est intéressant de noter que ces sérotypes regroupent essentiellement des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines à l'exception du sérotype 7F.

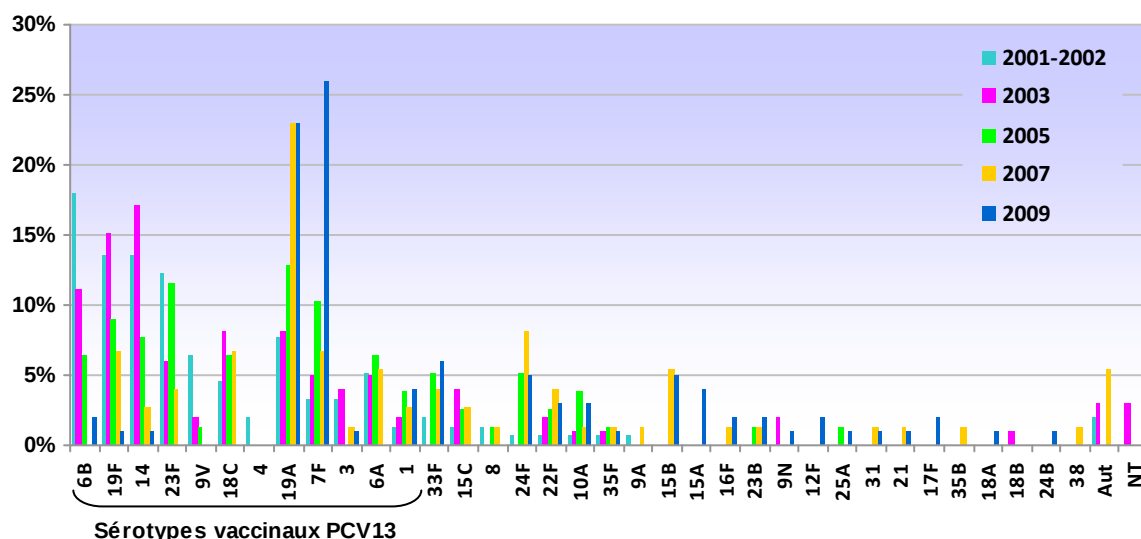


Figure 28 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=155), 2003 (n=99), 2005 (n=78), 2007 (n=74) et en 2009 (n=100)

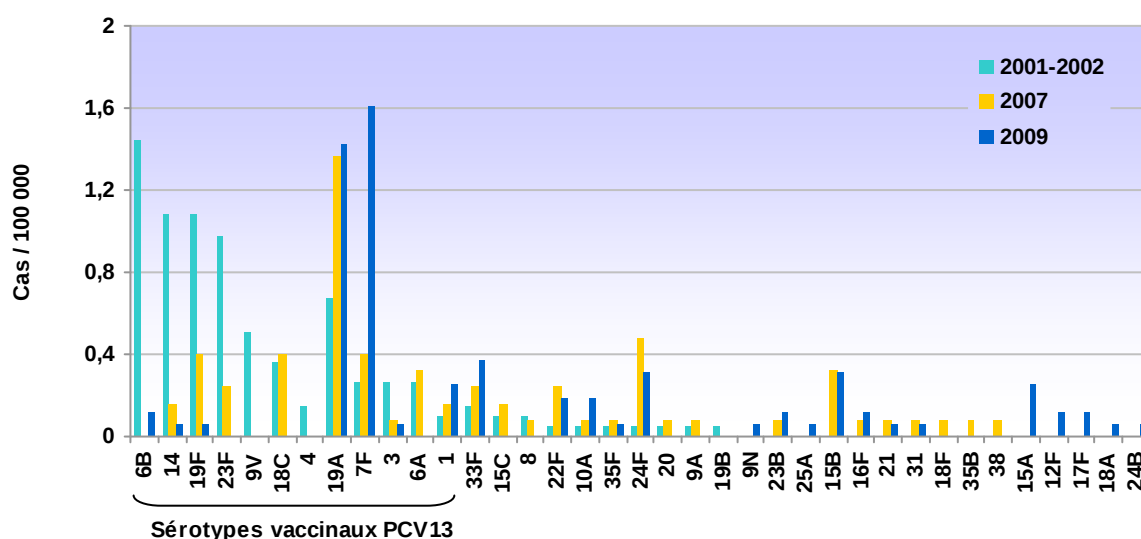


Figure 29 – Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2009.

Chez les enfants de 5 à 15 ans, l'incidence des méningites tend à augmenter entre 2001-2002 et 2009 (InVS). Pour chacun de ces groupes d'âge, l'évolution de la fréquence de chaque sérotype est indiquée de la Figure 30 à la Figure 32.

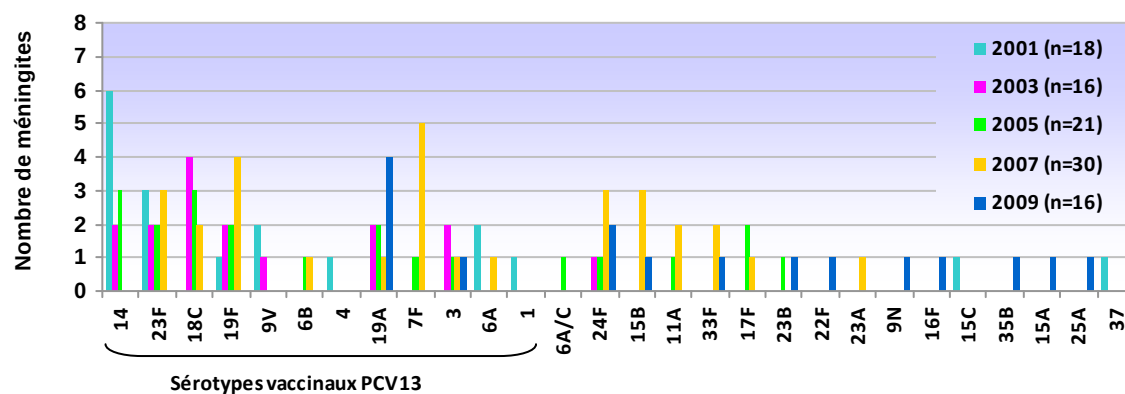


Figure 30 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2009.

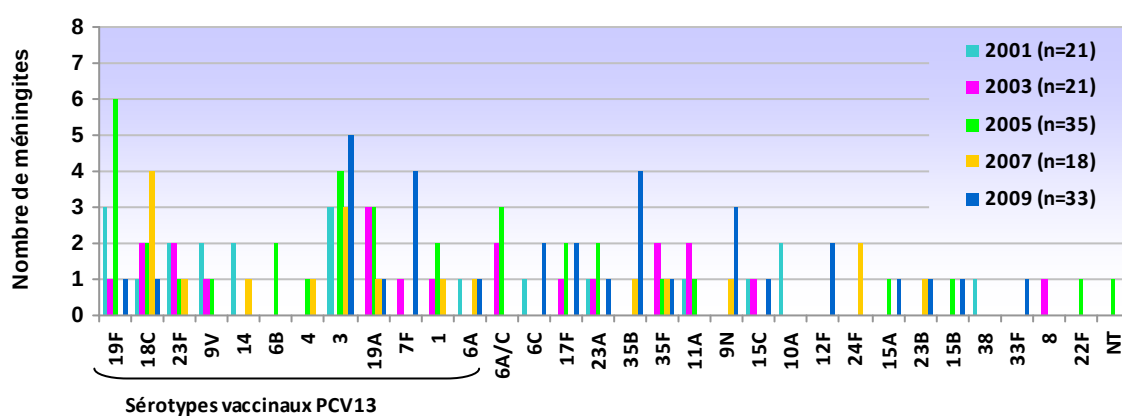


Figure 31 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2009

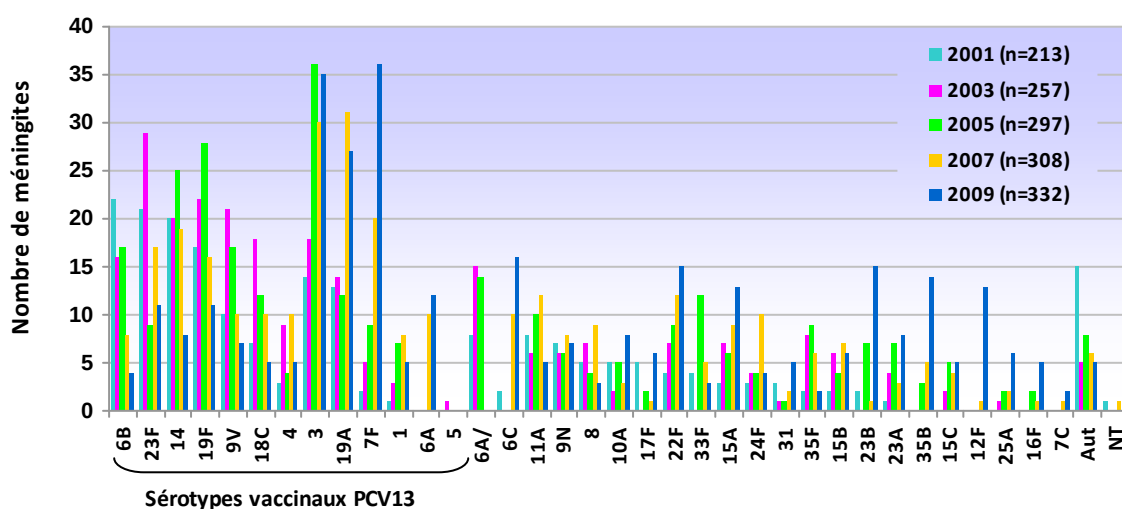


Figure 32 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'adulte (> 15 ans) entre 2001 et 2009.

Chez l'adulte, la diminution des sérotypes vaccinaux PCV7 se poursuit en 2009 (Figure 32), et chez les adultes âgés de plus de 64 ans, les sérotypes prédominants sont le 7F, le 19A et le 3, suivis essentiellement des sérotypes 15A, 23B, 22F et 6C. L'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype 7F a significativement augmenté depuis

2001-2002, et pour la 1^{ère} fois dépasse l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype 19A. La progression des méningites à pneumocoque de sérotype 23B est également à noter (Figure 33).

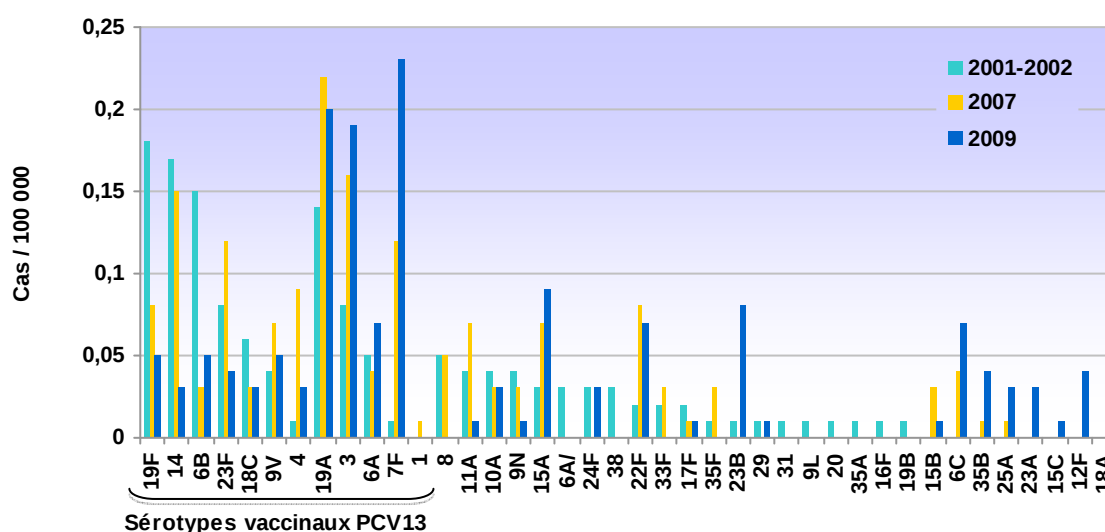


Figure 33 - Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'adulte (> 64 ans) entre 2001-2002 et 2009.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines est présentée sur la Figure 34.

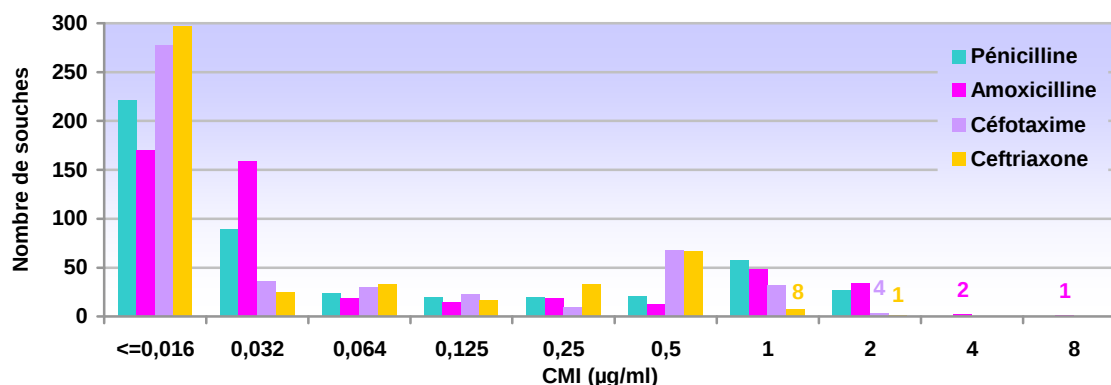


Figure 34 – Distribution des souches isolées de méningites (n=481) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

Le nombre de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines continue de diminuer (Tableau 25). Cependant, certaines souches présentent une CMI > 0,5 mg/L vis à vis des céphalosporines de troisième génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, d'où un risque d'échec thérapeutique, mais leur nombre reste stable par rapport aux années précédentes ; ainsi, 7,5% des souches ont une sensibilité diminuée vis à vis du céfotaxime et 2% vis à vis de la ceftriaxone (vs 18% vis à vis de l'amoxicilline), mais aucune souche n'est résistante à ces molécules (Tableau 12).

Tableau 25 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* responsables de méningites entre 2001 et 2009.

Année	n (%)								
	Pénicilline			Amoxicilline			Céfotaxime		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
2001 (n=339)	171 (50)	135 (40)	33 (10)	241 (71)	90 (27)	8 (2)	291 (86)	47 (14)	1 (0)
2002 (n=323)	177 (55)	122 (38)	24 (7)	249 (77)	70 (22)	4 (1)	288 (89)	35 (11)	0
2003 (n=393)	227 (58)	148 (38)	18 (5)	308 (78)	82 (21)	3 (1)	358 (91)	34 (9)	1 (0)
2004 (n=318)	193 (61)	102 (32)	22 (7)	258 (81)	59 (19)	1 (0)	310 (97)	8 (3)	0
2005 (n=430)	276 (64)	141 (33)	13 (3)	357 (83)	71 (17)	2 (0)	406 (94)	24 (6)	0 (0)
2006 (n=321)	213 (66)	92 (29)	16 (5)	266 (83)	51 (16)	4 (1)	309 (96)	12 (4)	0
2007 (n=430)	278 (65)	132 (31)	20 (5)	363 (84)	61 (14)	6 (1)	402 (93)	27 (6)	1 (0)
2008 (n=380)	262 (69)	86 (23)	32 (8)	320 (84)	57 (15)	3 (1)	348 (92)	31 (8)	1 (0)
2009 (n=481)	335 (70)	119 (25)	27 (5)	395 (82)	83 (17)	3 (1)	445 (93)	36 (7)	0 (0)
p*	<10 ⁻⁶			<10 ⁻⁴			10 ⁻³		

*chi2 de tendance (Mantel-Haenszel) S vs. I+R.

Entre 2001 et 2009, la tendance à la diminution de résistance est significative quelque soit le groupe d'âge considéré pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime (Tableau 25).

Les souches plus résistantes au céfotaxime qu'à l'amoxicilline représentent 4% des souches de méningites (Figure 35). Nous avons également étudié la sensibilité à la ceftriaxone, autre céphalosporine de 3ème génération injectable recommandée dans le traitement des méningites à pneumocoque. Si ces deux bêta-lactamines ont une activité globalement comparable, pour certaines souches de sensibilité diminuée, il peut exister des écarts de CMI de 1 voire 2 dilutions en faveur de l'une ou de l'autre (Figure 36).

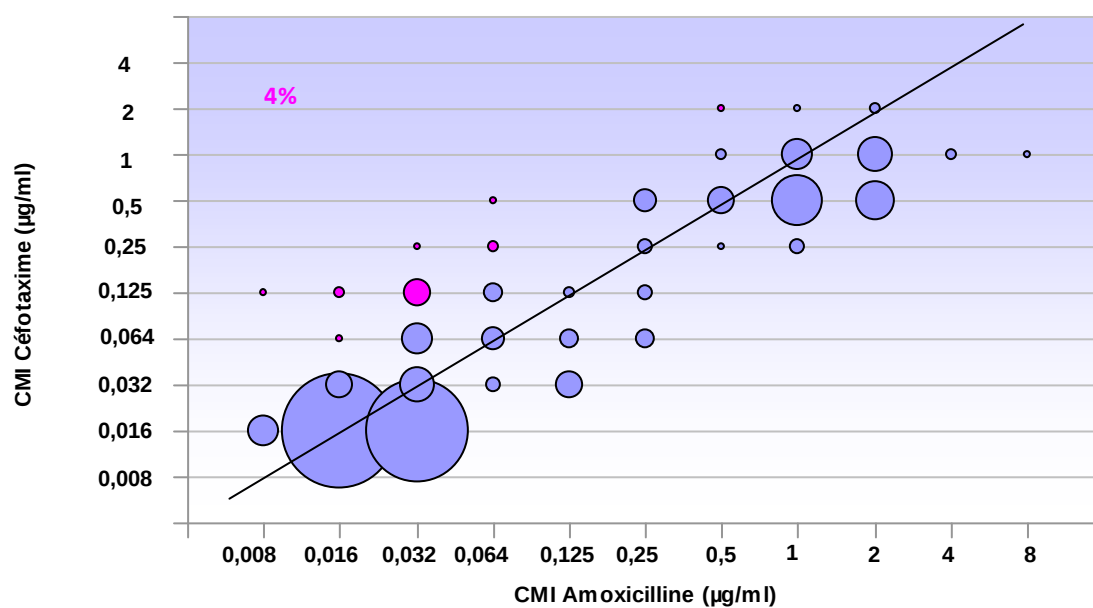


Figure 35 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=481). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline.

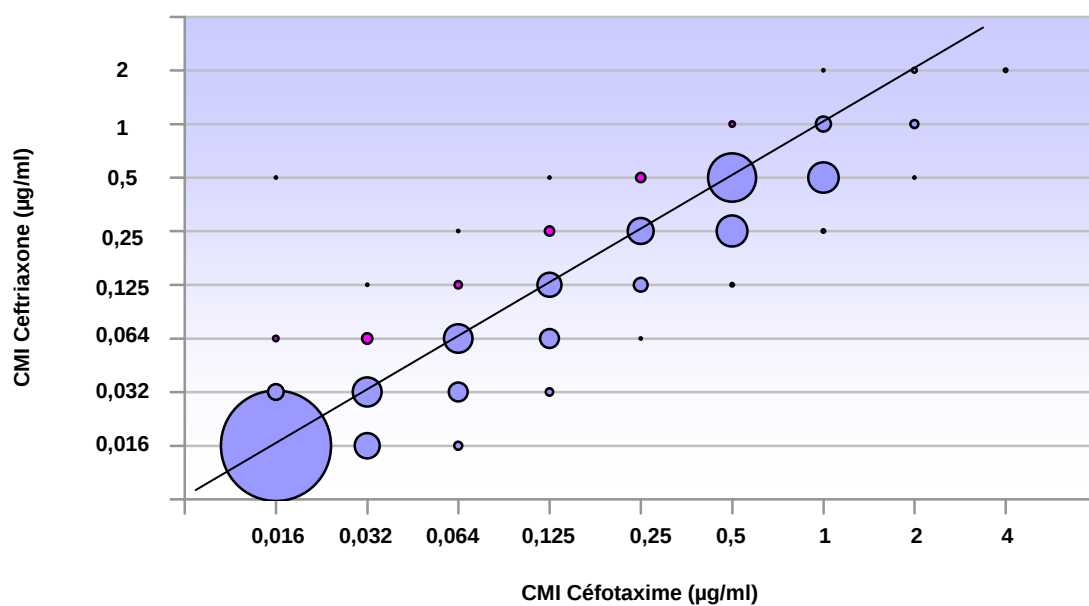


Figure 36 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites entre 2004 et 2009 (n=2310).

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 37 à la Figure 38 pour l'enfant, et de la Figure 39 à la Figure 40 pour l'adulte.

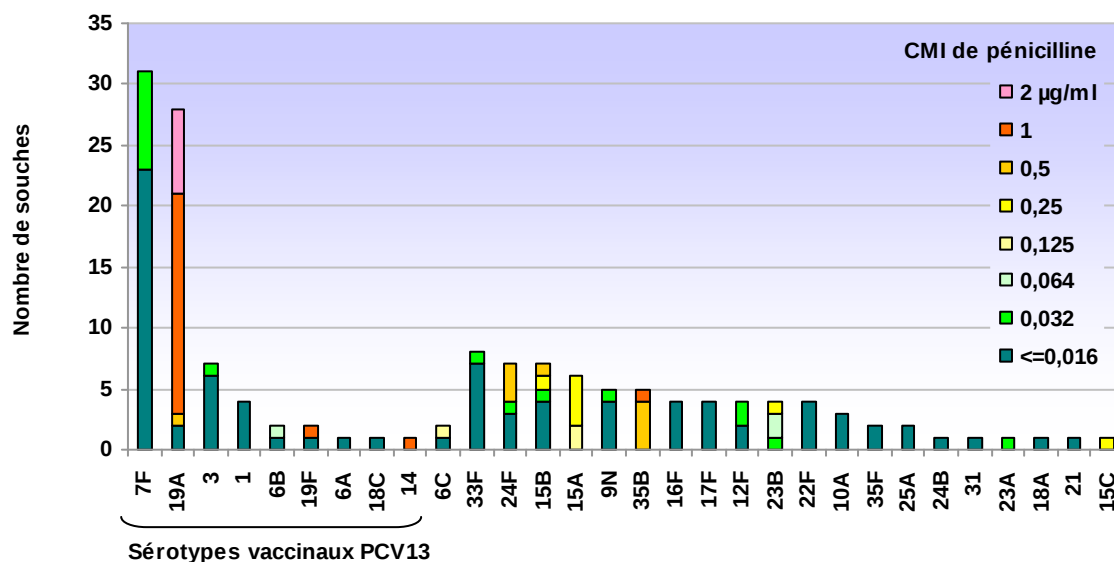


Figure 37 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=149).

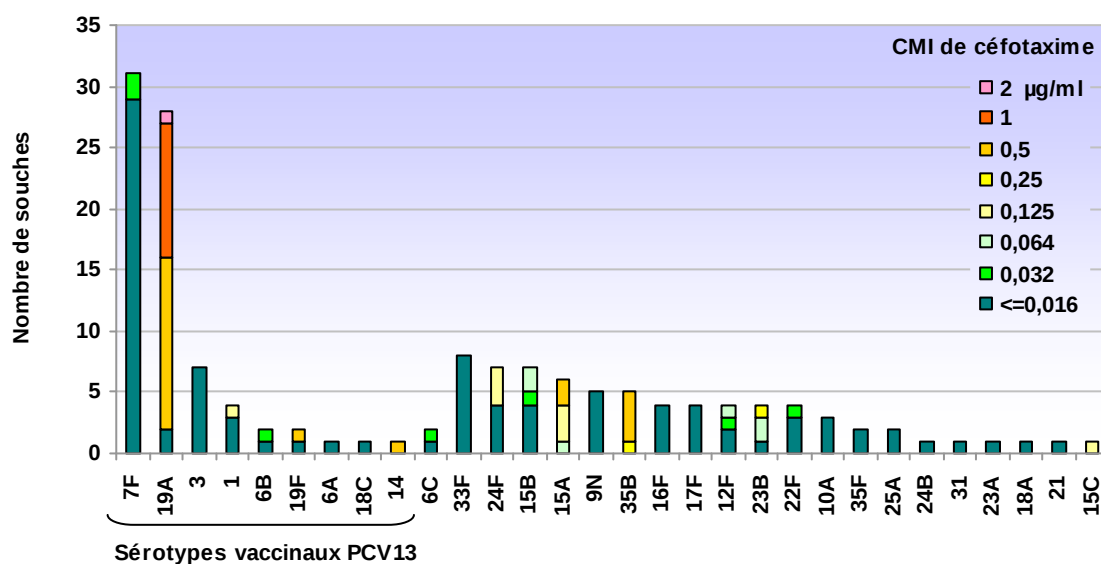


Figure 38 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=149).

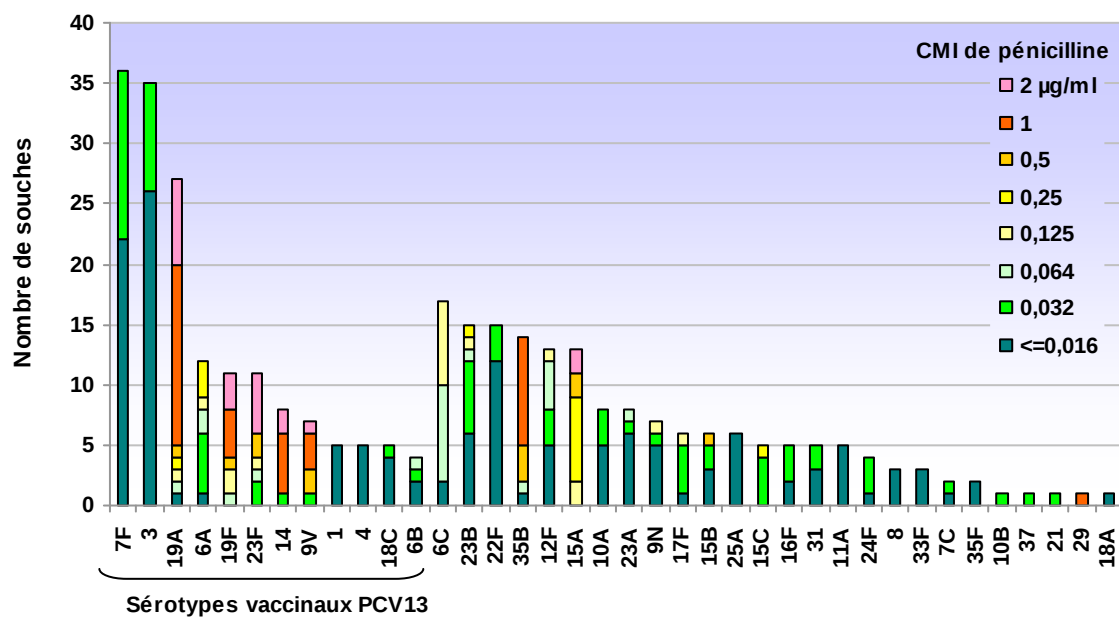


Figure 39 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=332).

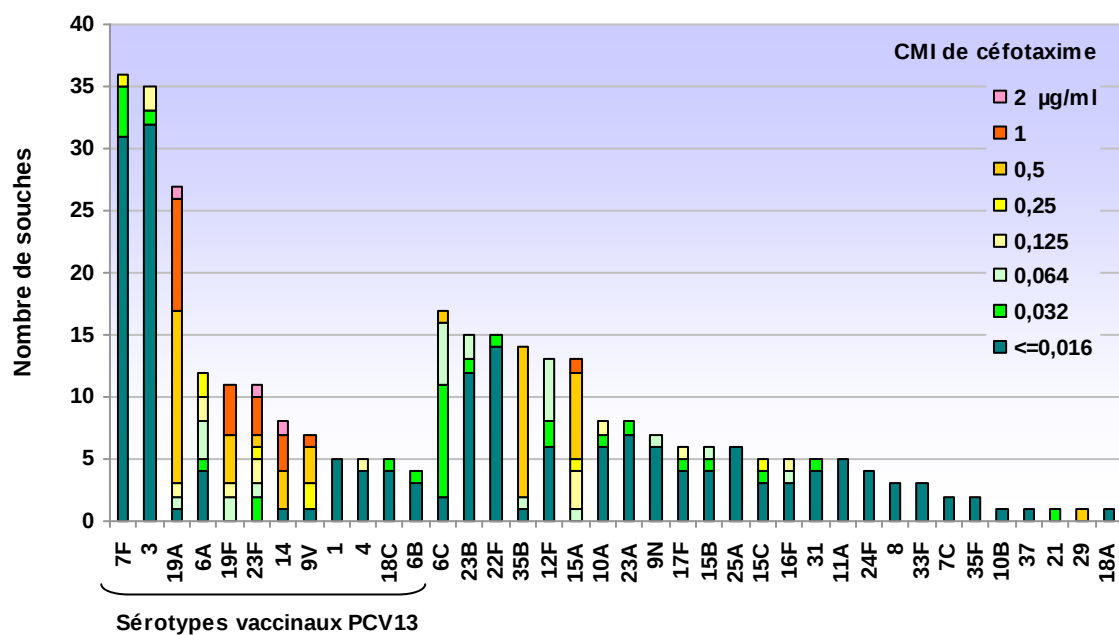


Figure 40 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=332).

Bactériémies à *S. pneumoniae*

Répartition par classe d'âge chez l'enfant.

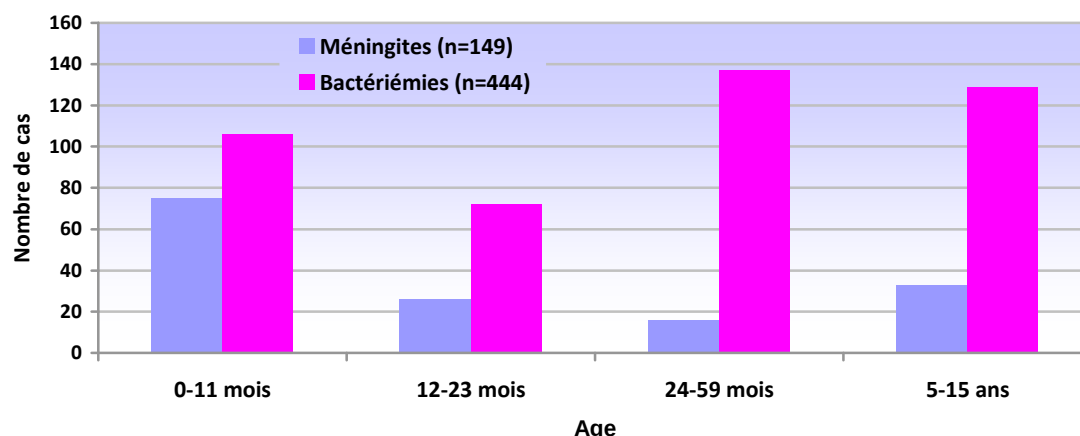


Figure 41 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.

Surveillance des sérotypes

Les sérotypes couverts par le vaccin conjugué heptavalent (PCV7) ont significativement diminué depuis 2001-2002 chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 13), mais aussi dans tous les autres groupes d'âges. En 2009, l'incidence des bactériémies à pneumocoque reste inférieure à son niveau de 2001-2002 chez les enfants de moins de 2 ans, mais dans les autres groupes d'âges, elle est en augmentation (réseau EPIBAC 2009, InVS). L'incidence des bactériémies selon le sérotype a été estimée en appliquant les proportions de chaque sérotype aux chiffres d'incidence ; les données de l'année 2009 sont comparées à celles de la période pré-vaccinale 2001-2002 (Figure 42). Comme dans les méningites, la diminution significative des bactériémies à pneumocoques de sérotypes vaccinaux est partiellement compensée par l'augmentation des bactériémies à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux chez l'enfant de moins de deux ans. Au-delà de cet âge, l'augmentation de l'incidence des bactériémies est liée à l'augmentation des sérotypes non vaccinaux. D'une façon générale, une part importante du remplacement est liée à des souches de sérotypes non vaccinaux sensibles à la pénicilline.

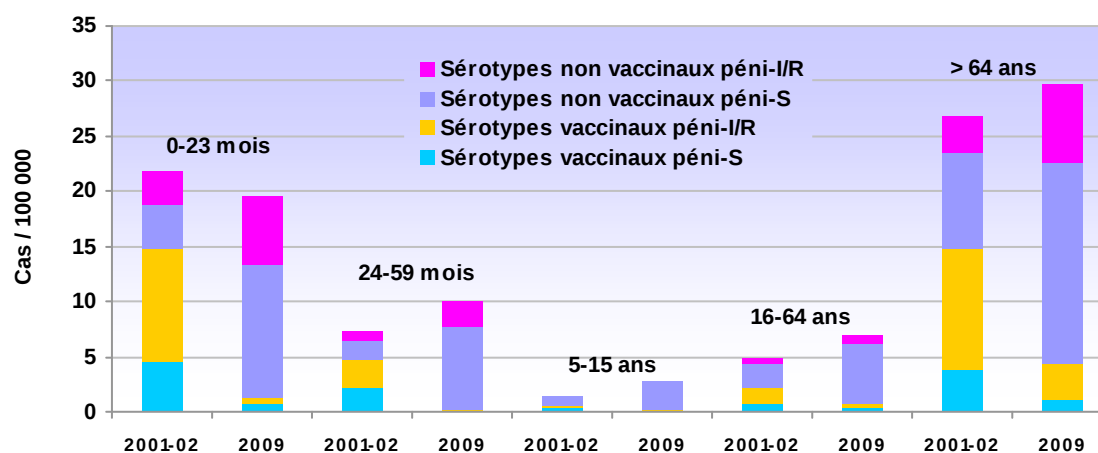


Figure 42 - Evolution de l'incidence des bactériémies à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.

Chez les enfants de moins de 2 ans, deux sérotypes restent prédominants en 2009 comme les années précédentes, les sérotypes 19A et 7F, qui représentent respectivement 31% et 23% des pneumocoques isolés dans ce groupe d'âge Figure 43, et dont l'incidence a augmenté (Figure 44) (cf. MLST dans le Tableau 23).

Chez les enfants de 24 à 59 mois, les principaux sérotypes isolés de bactériémies en 2009 sont, par ordre de fréquence, les sérotypes 1 (29%), 19A (24%), et 7F (21%) ; ce dernier est en nette progression (Figure 45). Chez l'enfant de 5 à 15 ans, le sérotype 1 reste prédominant (59% des souches isolées de bactériémies en 2009, Figure 46).

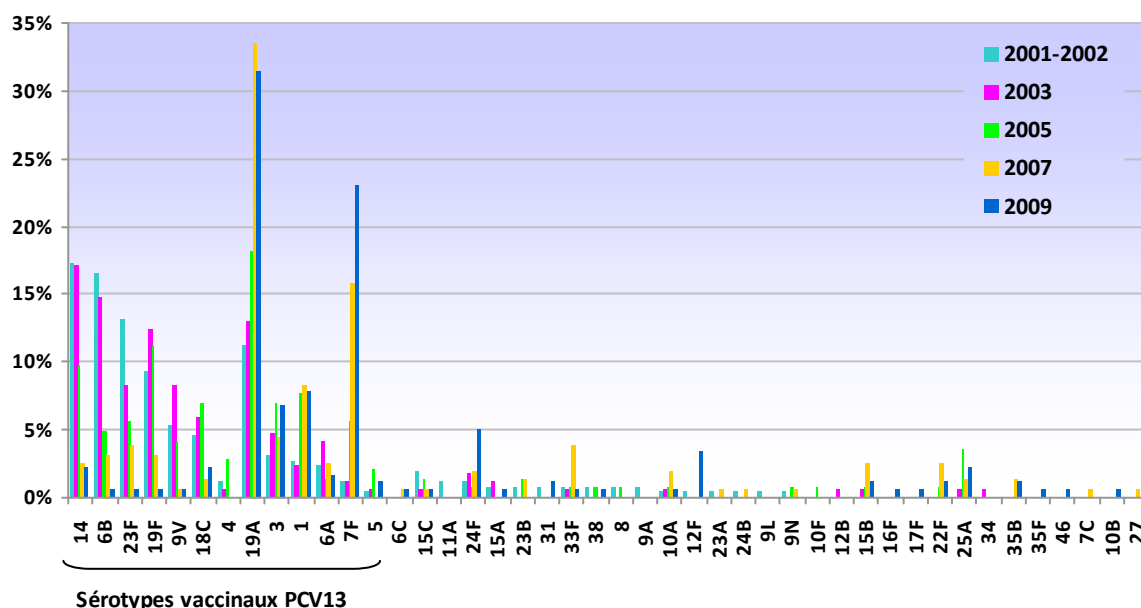


Figure 43 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=260), en 2003 (n=170), 2005 (n=143), 2007 (n=158), et en 2009 (n=178).

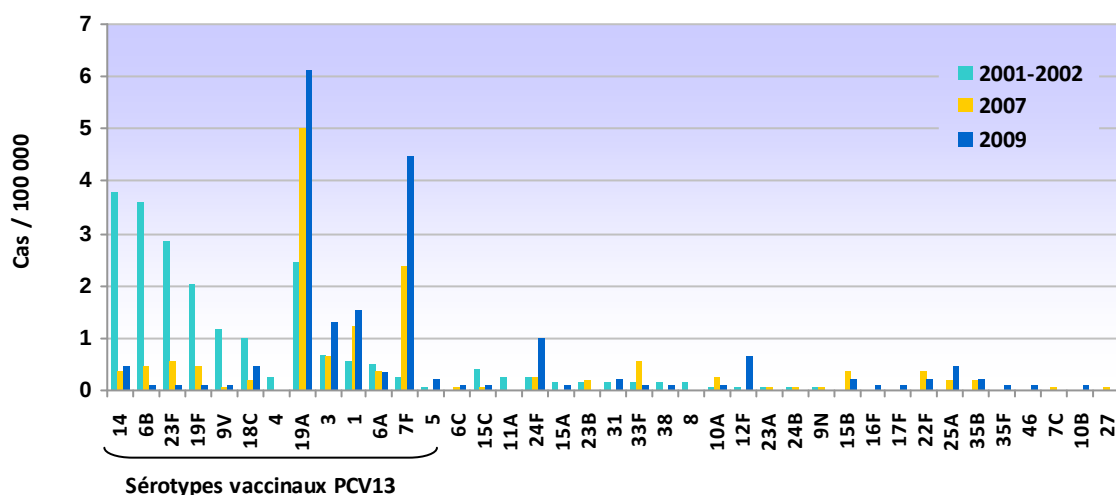


Figure 44 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2009.

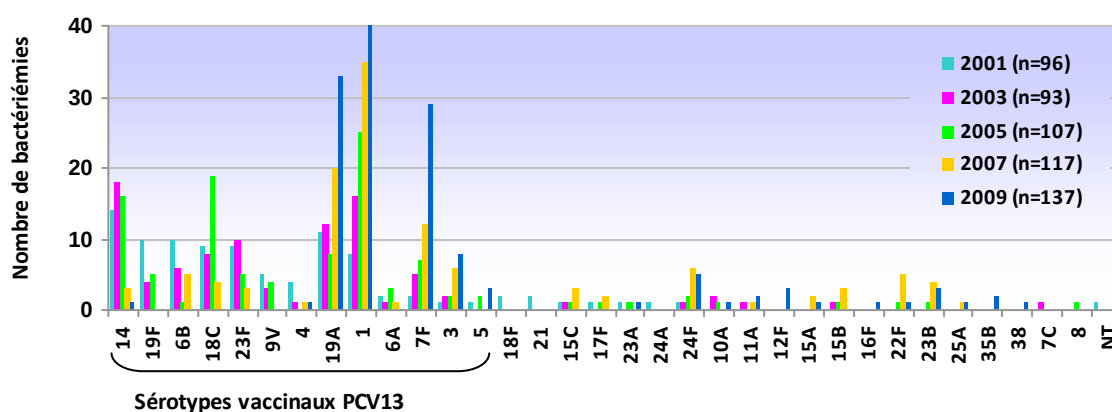


Figure 45- Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2009.

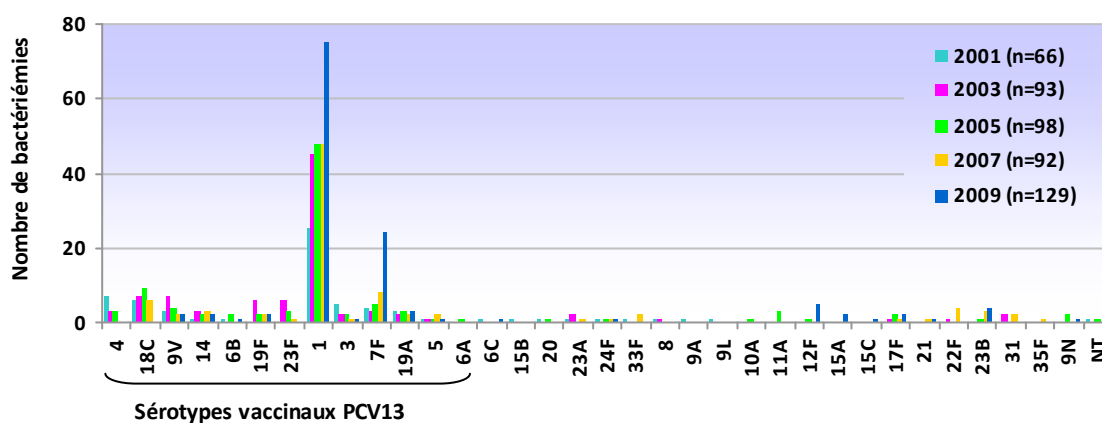


Figure 46 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2009.

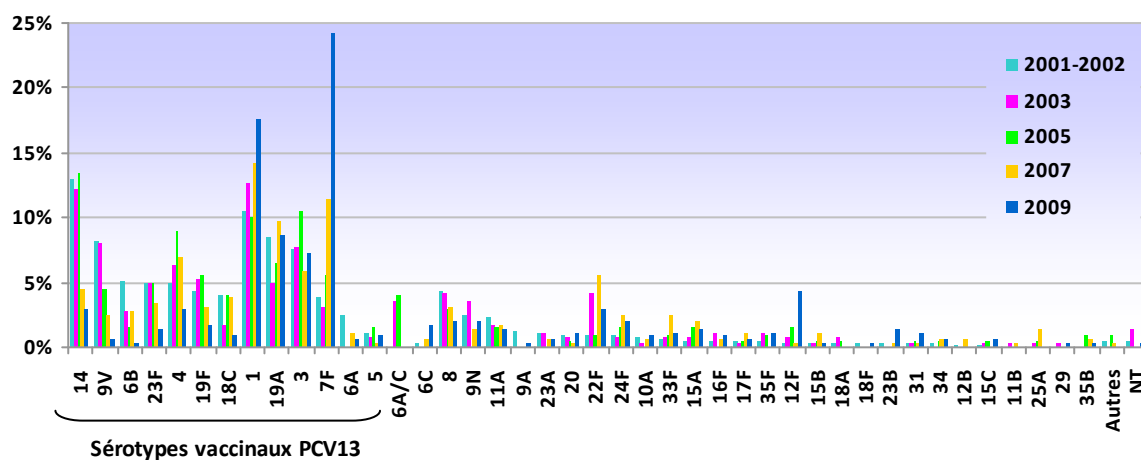


Figure 47 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=673), en 2003 (n=286), 2005 (n=200), 2007 (n=288), et en 2009 (n=347).

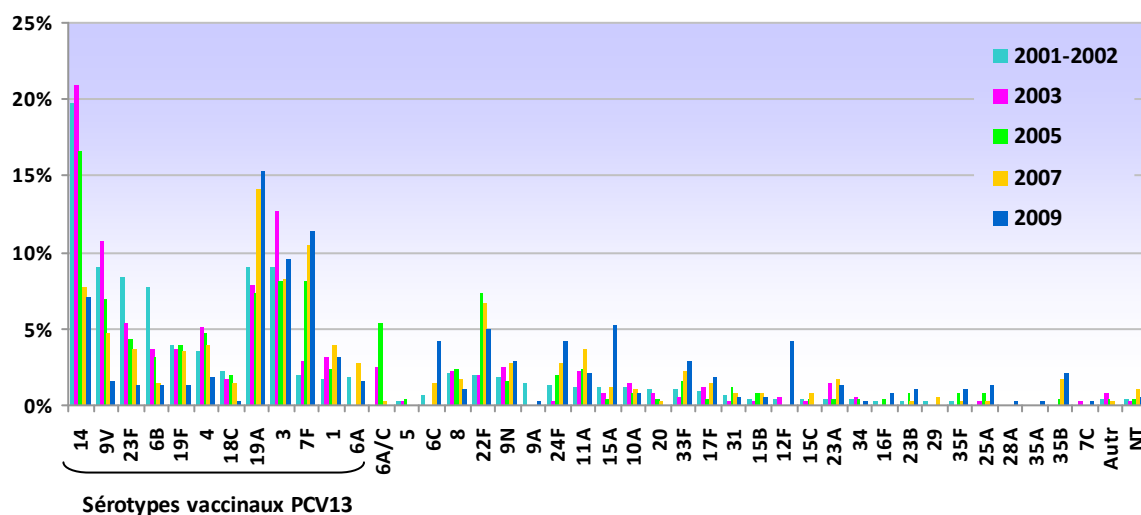


Figure 48 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=886), en 2003 (n=354), 2005 (n=258), 2007 (n=403), et en 2009 (n=385).

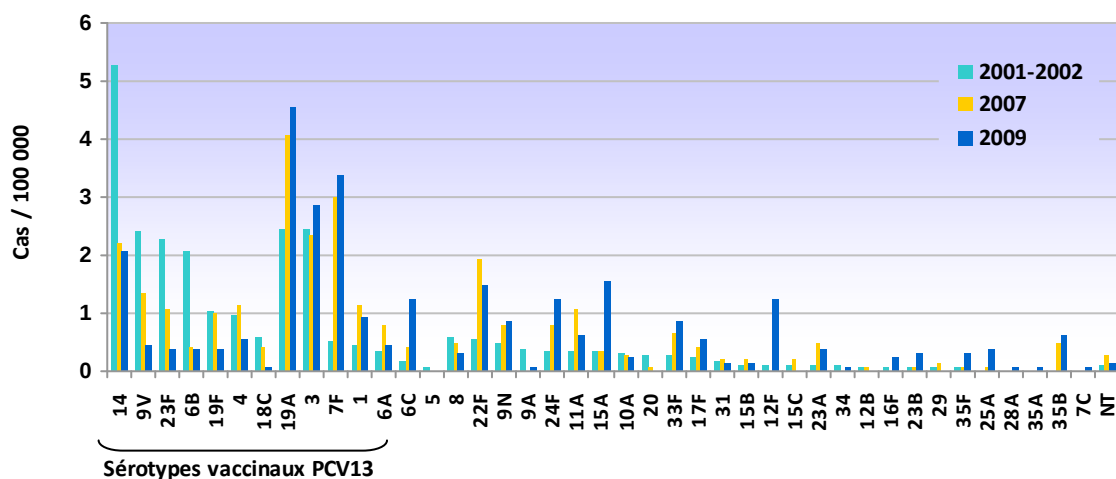


Figure 49 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'adulte âgé de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2009.

Chez l'adulte de 16 à 64 ans, la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent est de 11%, et celle du vaccin polysaccharidique Pneumo23® est de 86% en 2009. Alors que le sérotype 19A reste stable par rapport à 2007 (autour de 9%), et que le sérotype 1 progresse légèrement, le sérotype 7F, prédominant, continue de progresser et représente désormais près de 25% des sérotypes isolés (Figure 47). Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, l'ensemble des sérotypes vaccinaux (4, 6B, 9V 14, 18C, 19F et 23F) a nettement diminué par rapport à 2001-2002 ; les sérotypes 19A et 7F continuent de progresser et représentent, avec le sérotype 3, les sérotypes prédominants (> 9% chacun) (Figure 48 et Figure 49) (cf. MLST dans le Tableau 23).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2009 est indiquée sur la Figure 50.

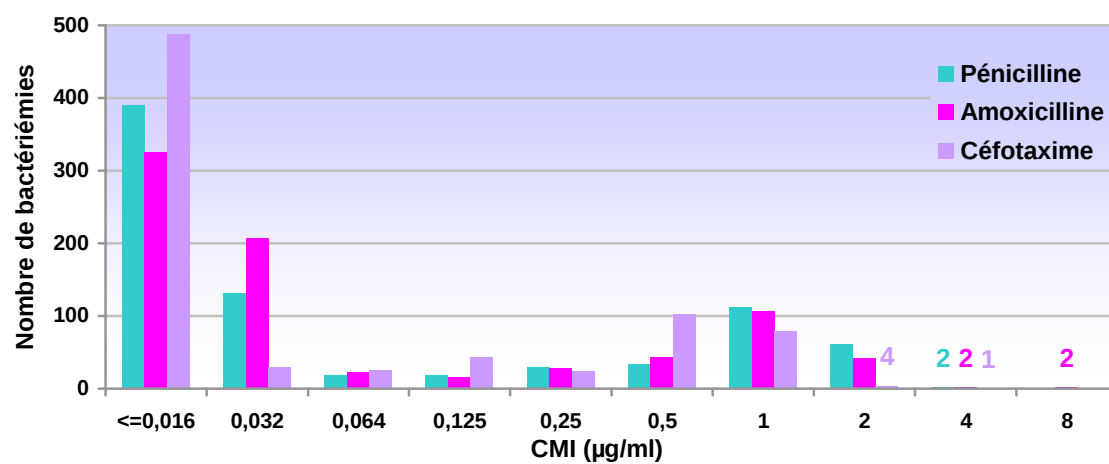


Figure 50 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2009 (n=1176) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 51 à la Figure 53 pour l'enfant, et de la Figure 54 à la Figure 56 pour l'adulte.

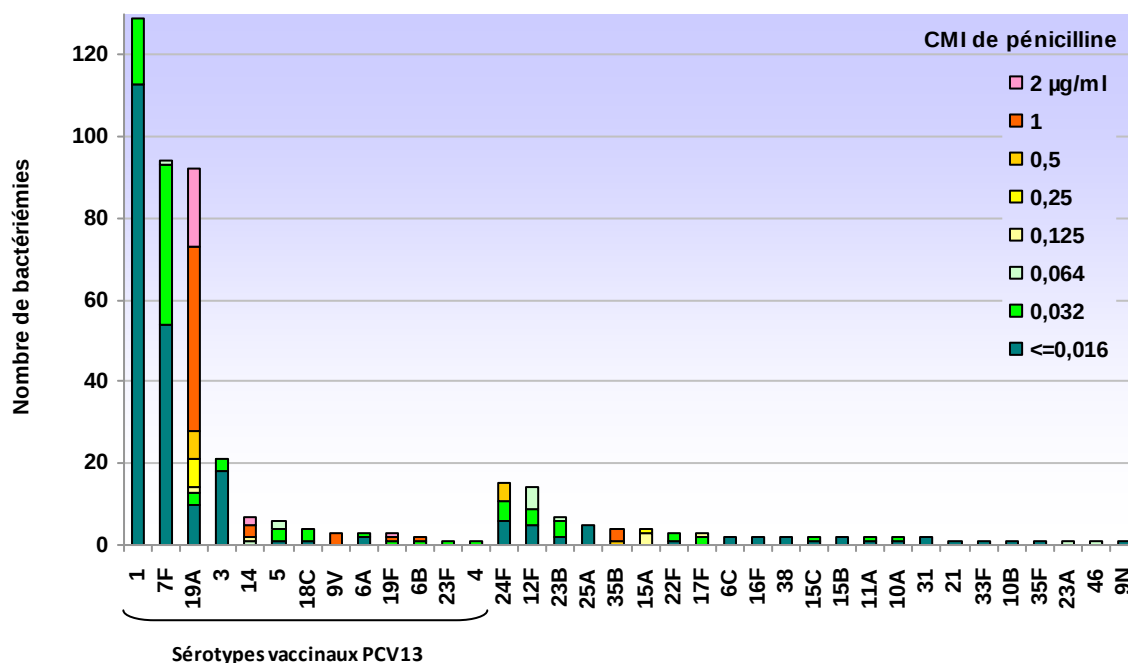


Figure 51 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) ($n=444$).

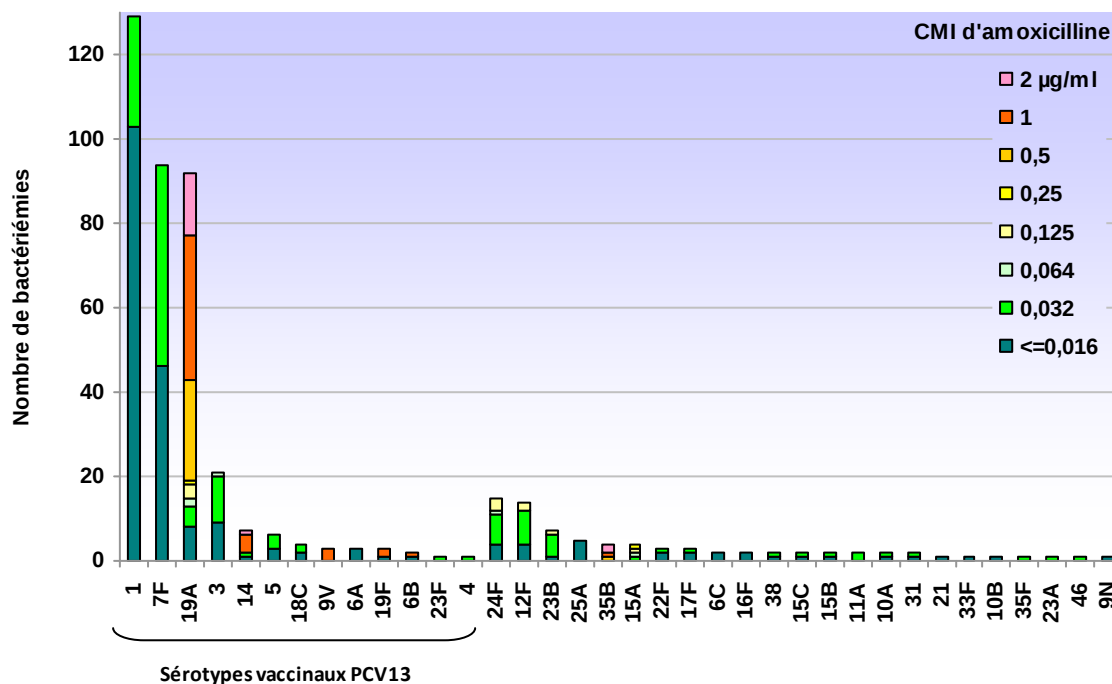


Figure 52 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) ($n=444$).

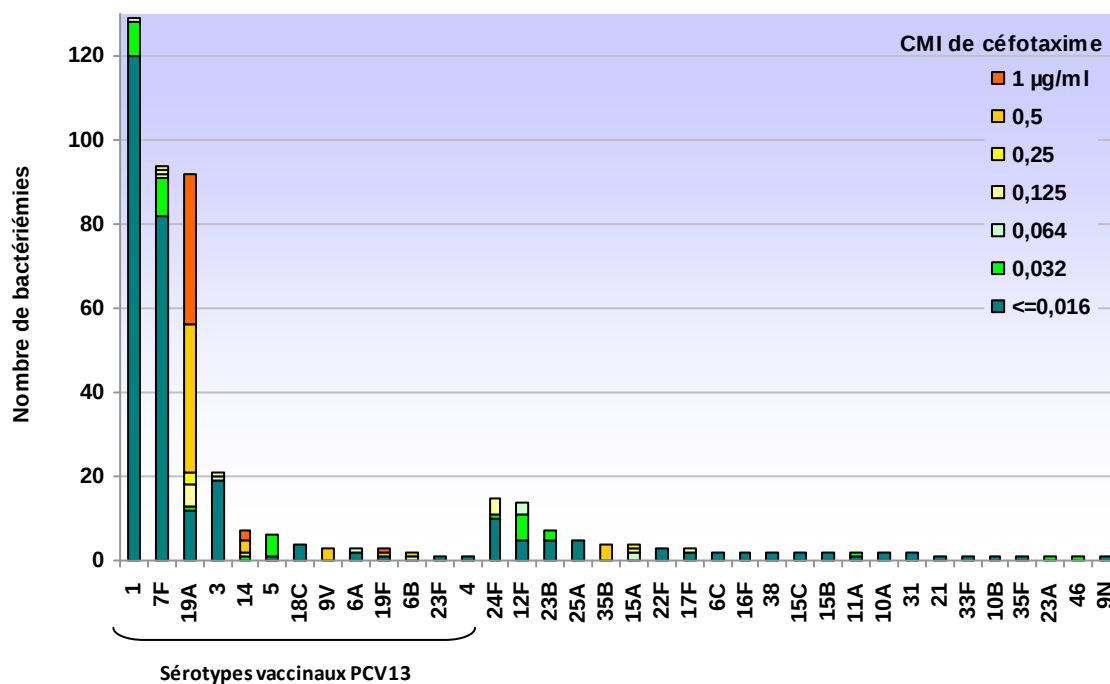


Figure 53 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=444).

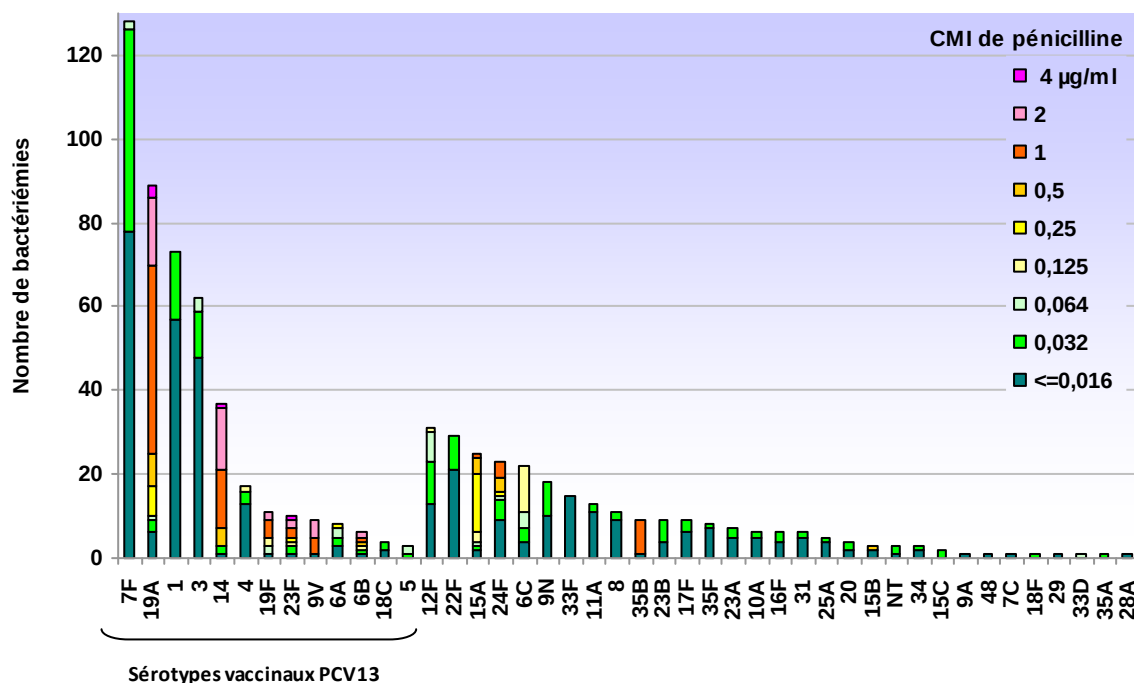


Figure 54 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=732).

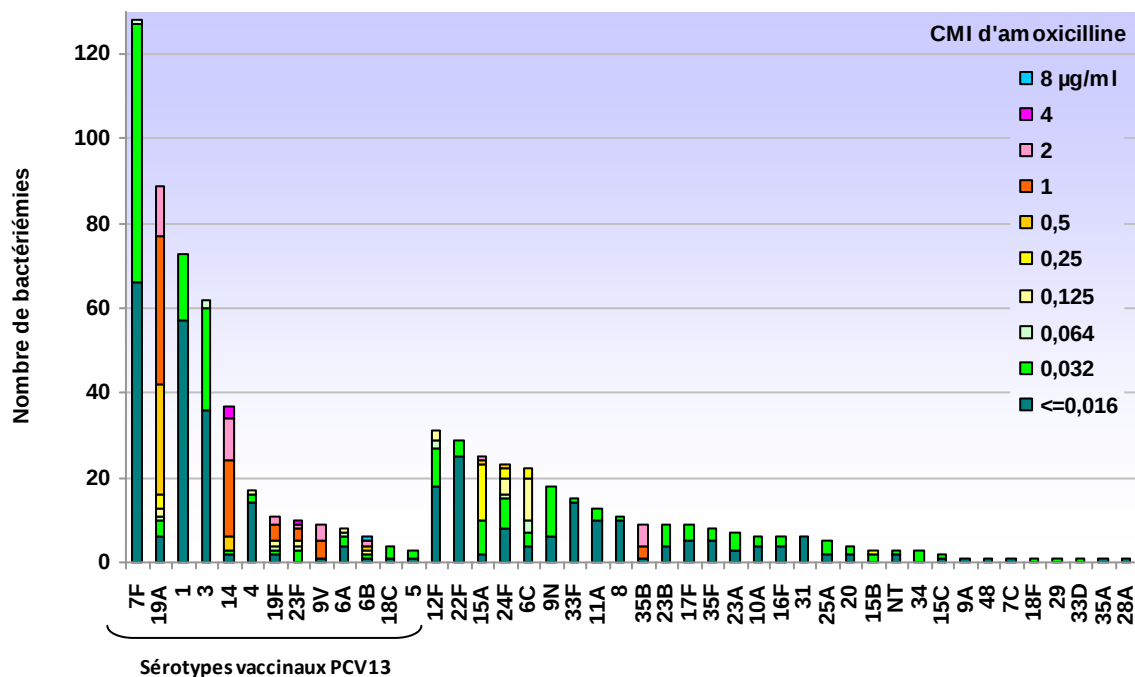


Figure 55 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=732).

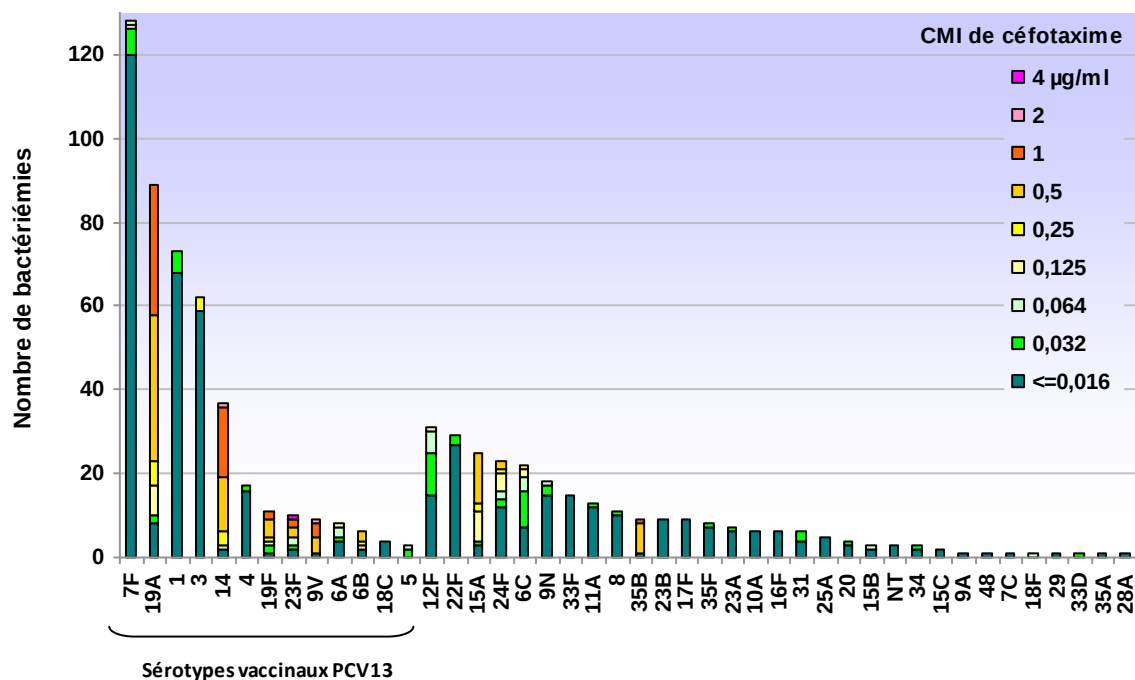


Figure 56 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=732).

Otitites moyennes aiguës de l'enfant (OMA)

Répartition en fonction de l'âge

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

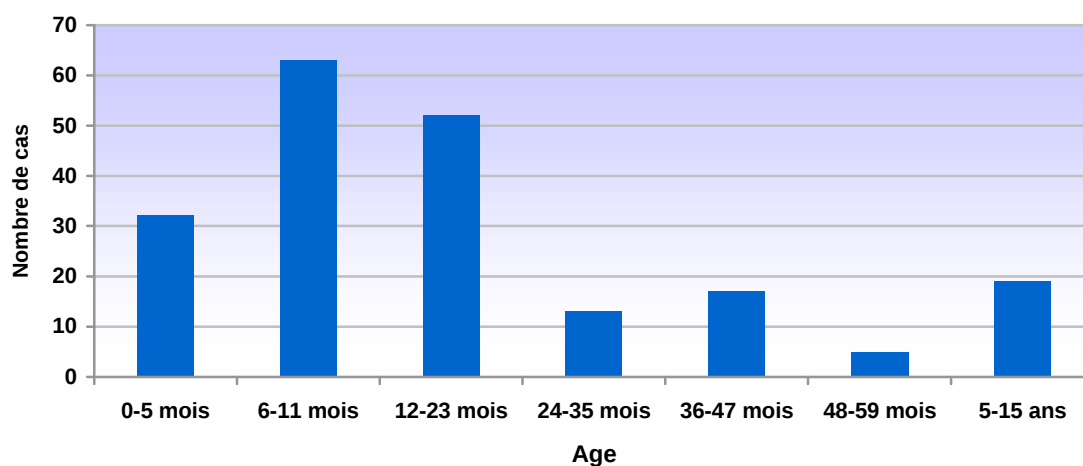


Figure 57- Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge (n=201).

Surveillance des sérotypes

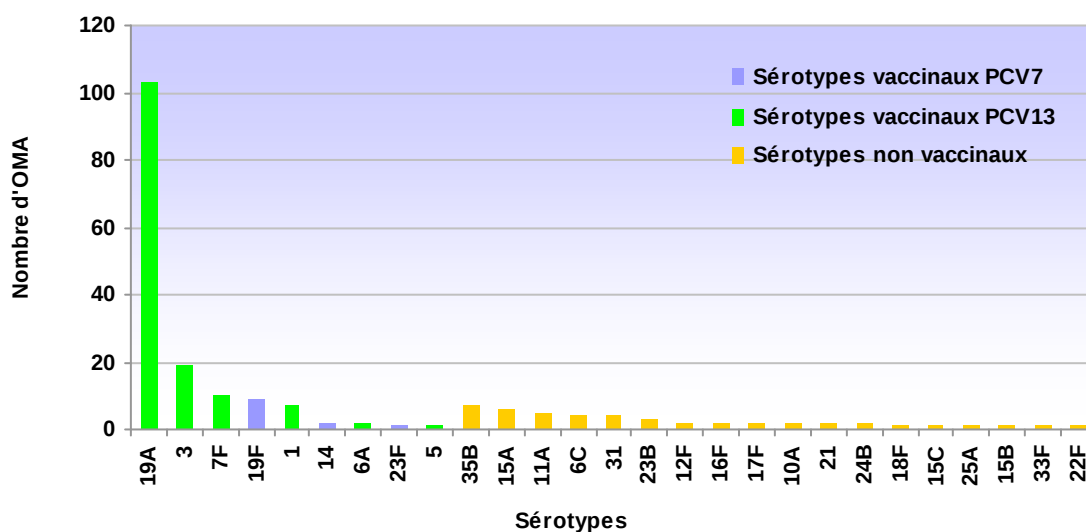


Figure 58 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées d'OMA en 2009 (n=201).

Les sérotypes vaccinaux contenus dans le PCV7, qui représentaient chacun au moins 5% des prélèvements d'OMA en 2001-2002, ont significativement diminué ($p < 0,001$). En 2009, plus de la moitié des souches isolées d'OMA par parenté sont de sérotype 19A, 10% sont de sérotype 3, 5% de sérotype 7F, les autres sérotypes représentant chacun moins de 3% des souches isolées. Les sérotypes vaccinaux couverts par le nouveau vaccin conjugué 13-valent représentent plus de 76% des souches isolées d'OMA (versus 6% pour le vaccin conjugué PCV7) (Figure 59).

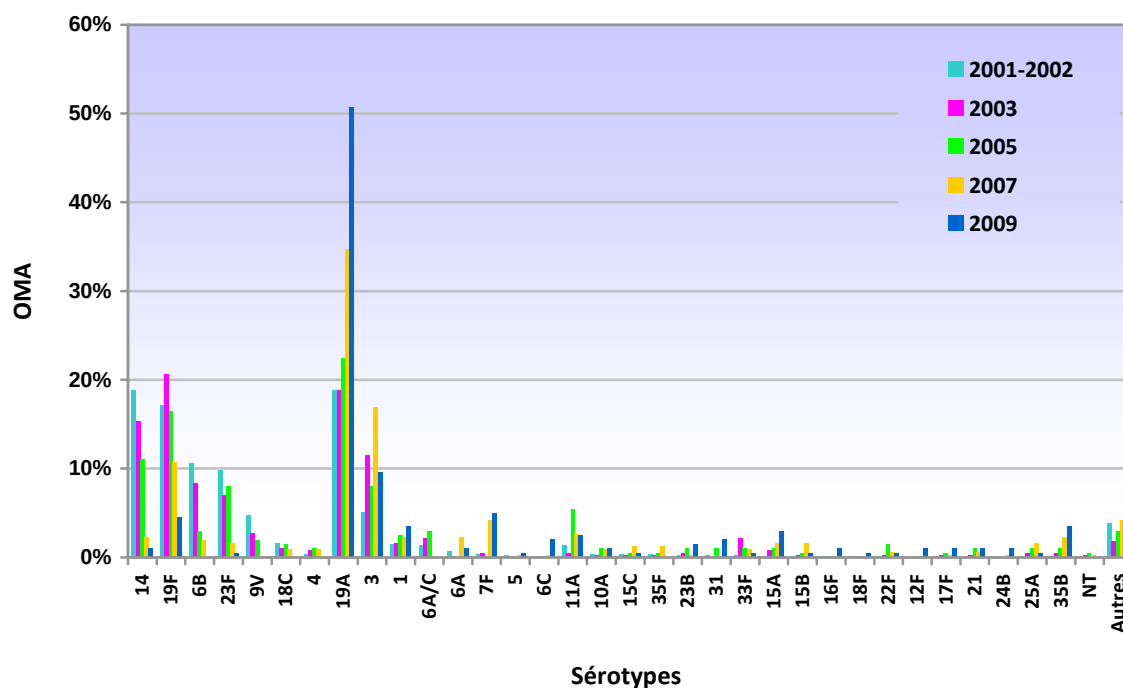


Figure 59 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'OMA chez l'enfant en 2001-2002 (n=658), en 2003 (n=372), 2005 (n=200), 2007 (n=308) et en 2009 (n=201).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 4 mg/L pour la pénicilline et l'amoxicilline, et de 2 mg/L le céfotaxime. En 2009, 62% des souches isolées d'OMA chez l'enfant présentent une sensibilité diminuée à la pénicilline, ce qui est lié essentiellement à la prédominance des souches de sérotype 19A (plus de 50% des souches), presque toujours de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. (Figure 62 à Figure 64).

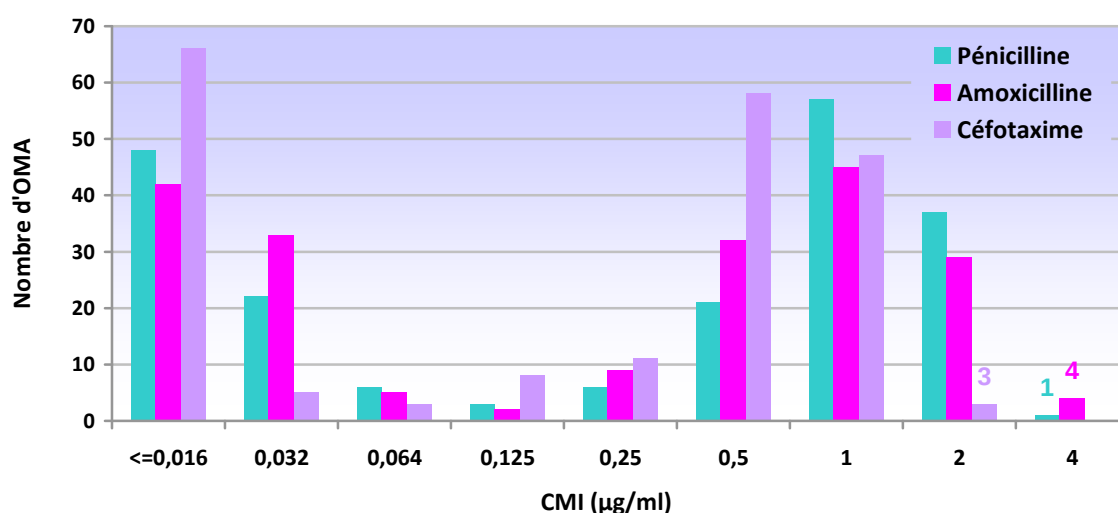


Figure 60 - Distribution des souches isolées d'OMA (n=201) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 10% des souches isolées d'OMA ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 61). La fréquence de ce phénomène, qui est plus élevée que pour les souches invasives isolées chez l'enfant (4%), a peu progressé depuis 2001 où il était de 7,5%.

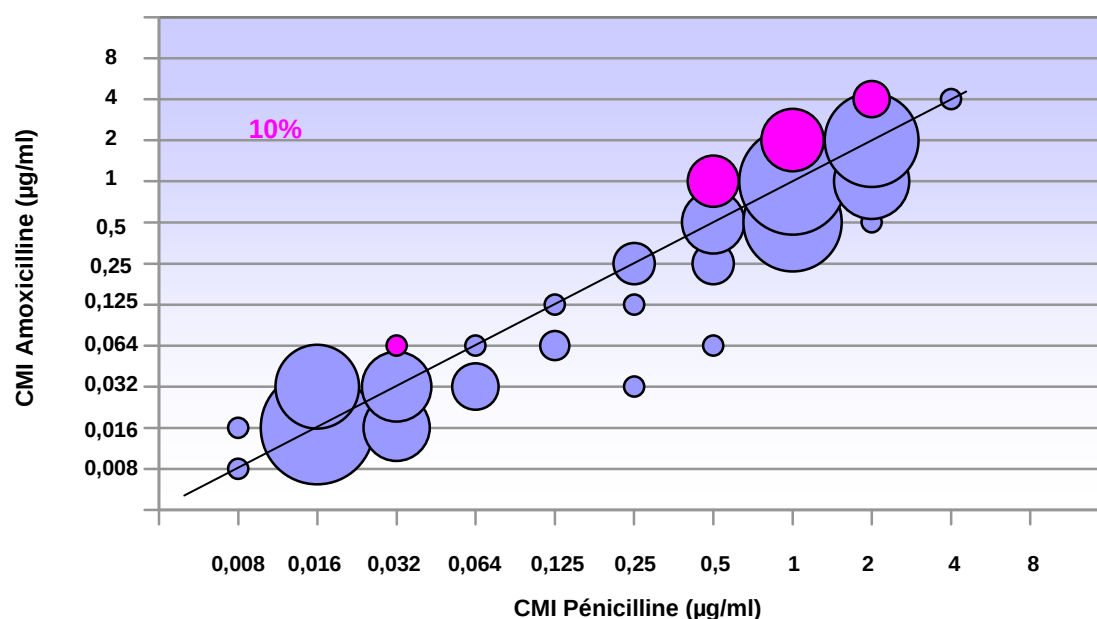


Figure 61 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de *S. pneumoniae* isolées d'OMA (n=201). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés d'OMA

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 62 à la Figure 64. En 2009, 51% des souches isolées d'OMA chez l'enfant appartiennent au sérotype 19A, et 92% de ces souches 19A présentent une sensibilité diminuée à la pénicilline.

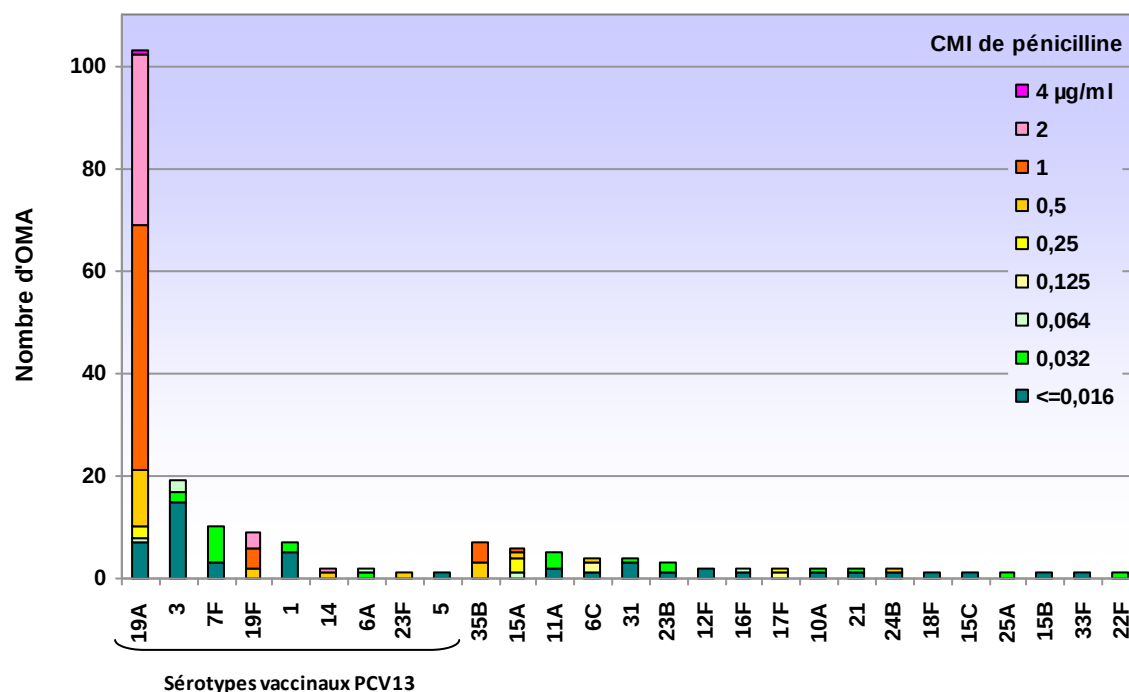


Figure 62 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=201).

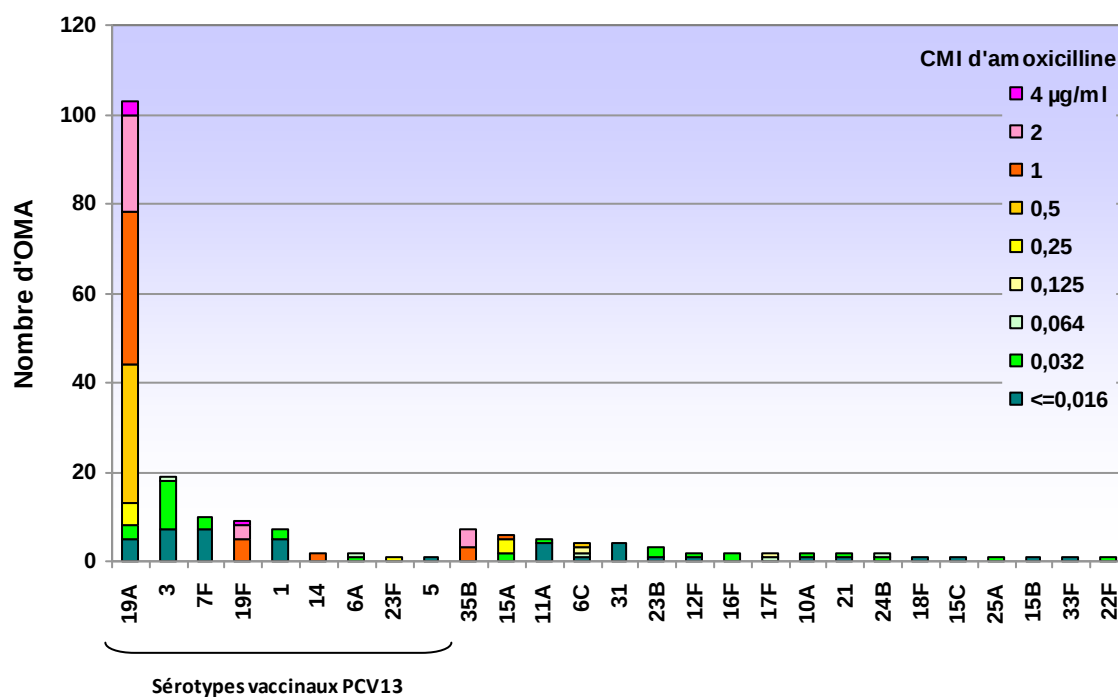


Figure 63 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (≤ 15 ans) ($n=201$).

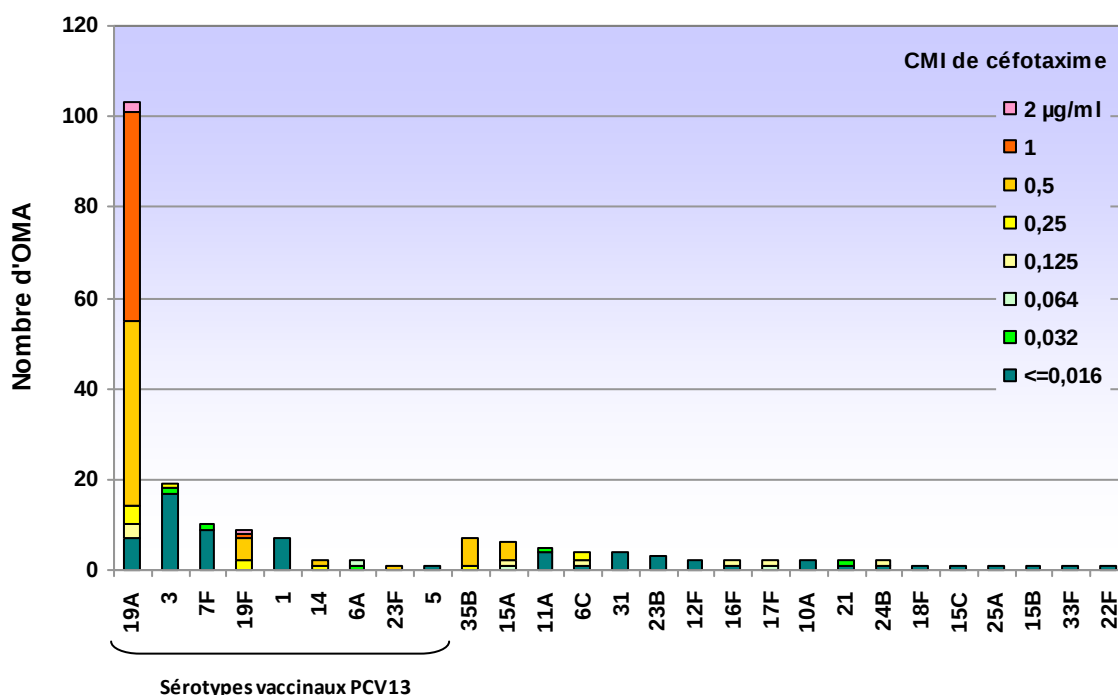


Figure 64 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (≤ 15 ans) ($n=201$).

Infections respiratoires (hors bactériémies)

En 2009, 360 souches isolées de prélèvements respiratoires au cours d'infections respiratoires chez l'adulte (âge moyen 57,2 ans ; âge médian 60,0 ans ; extrêmes de 17 à 107 ans) ont été étudiées (Tableau 8).

Surveillance des sérotypes

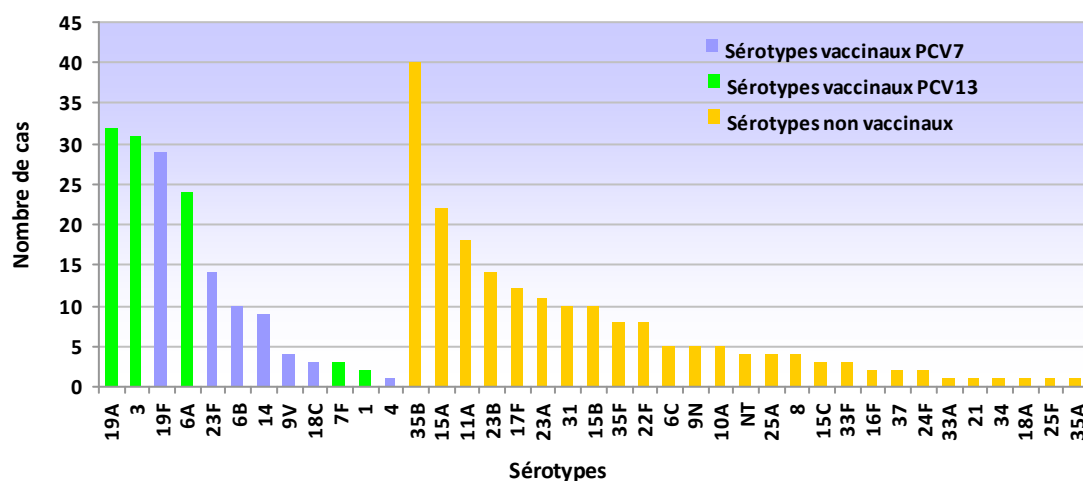


Figure 65 - Distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2009 (n=360).

Les sérotypes vaccinaux contenus dans le PCV13 représentent 45% des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires, tandis que les sérotypes vaccinaux contenus dans le vaccin polysaccharidique 23-valent représentent 56% de l'ensemble. On note une progression remarquable du sérotype 35B (11%) qui est devenu en 2009 le principal sérotype, et qui n'est pas contenu dans les vaccins PCV13 ou 23-valent.

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales observées en 2009 sont de 4 mg/L pour la pénicilline et de 8 mg/L pour l'amoxicilline et le céfotaxime (Figure 66). C'est parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte que sont relevées les CMI de bêta-lactamines les plus hautes actuellement.

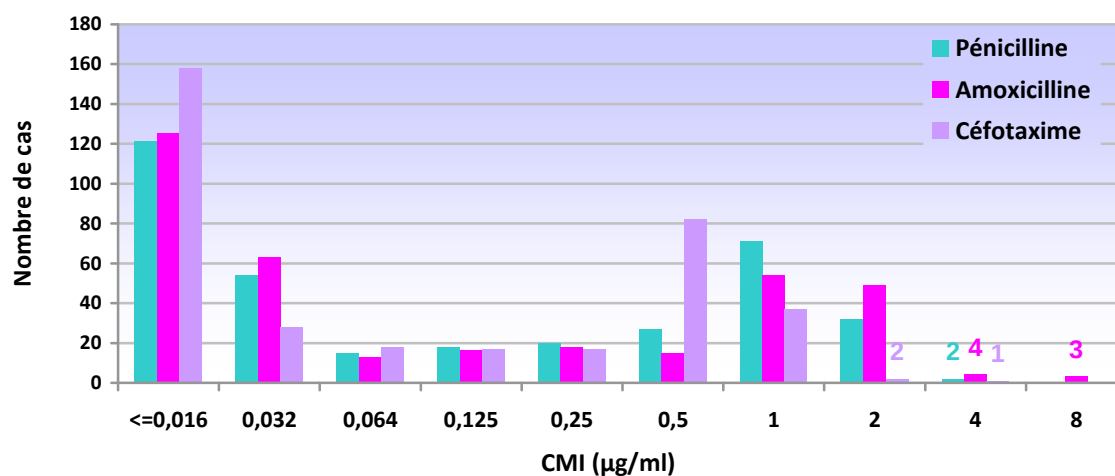


Figure 66 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=360) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 14% (52/360) des souches isolées d'infections respiratoires ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline. Cette fréquence est plus élevée que celle retrouvée pour pneumocoques isolés d'infections invasives chez l'adulte (5%), ainsi que pour les pneumocoques isolés d'OMA chez l'enfant (Figure 61).

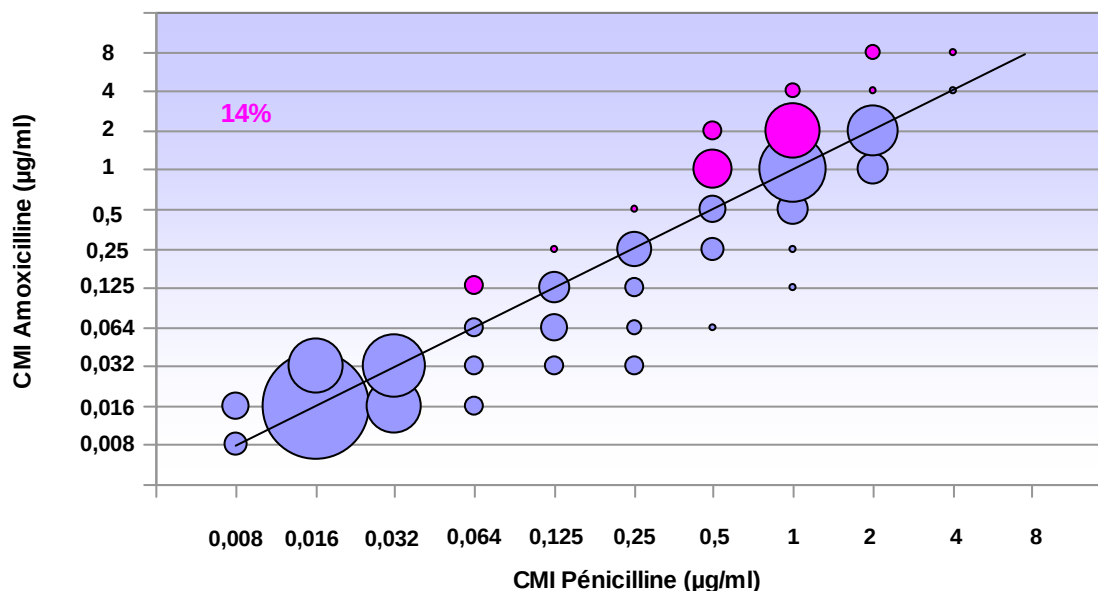


Figure 67 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de *S. pneumoniae* isolées de prélèvements respiratoires (n=360). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires

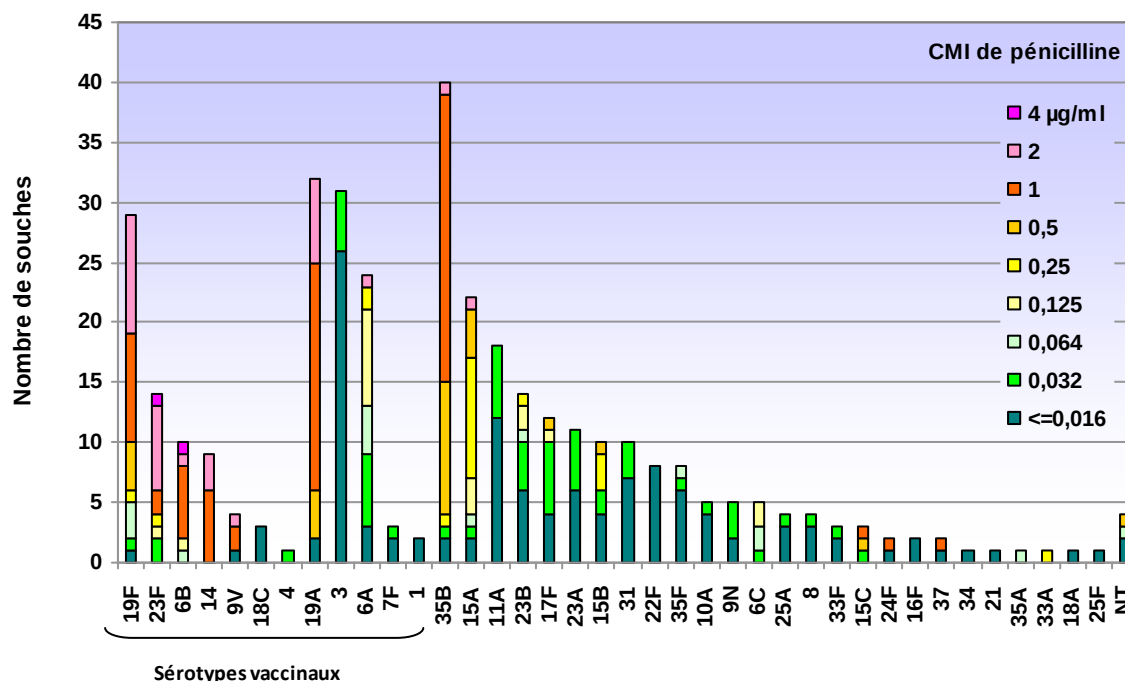


Figure 68 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=360).

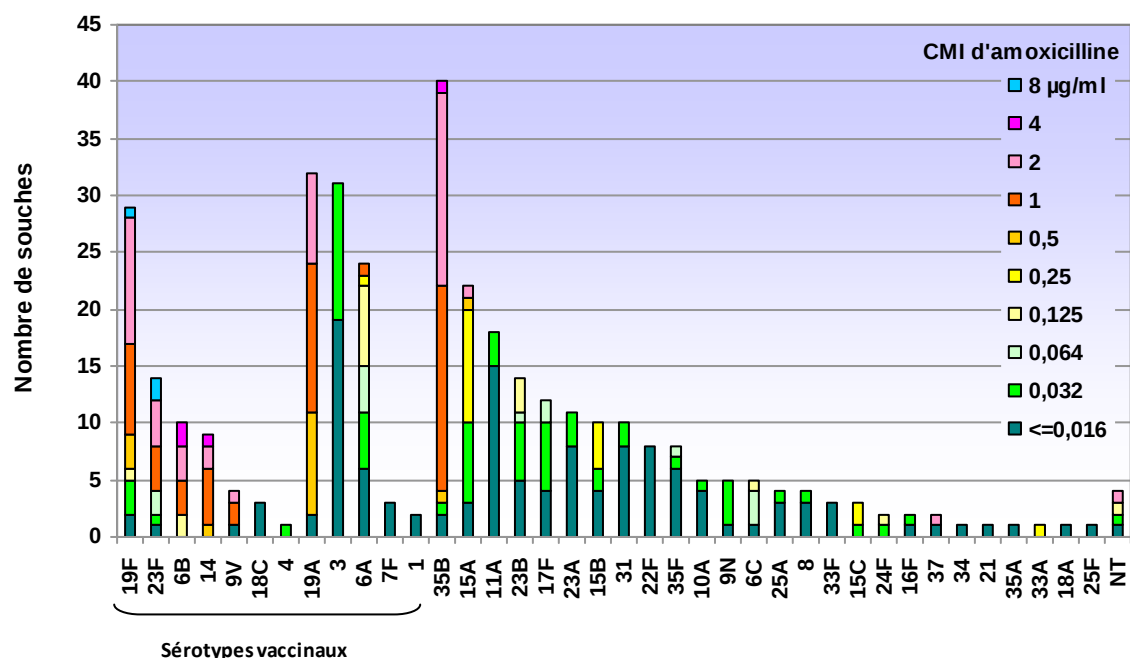


Figure 69 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=360).

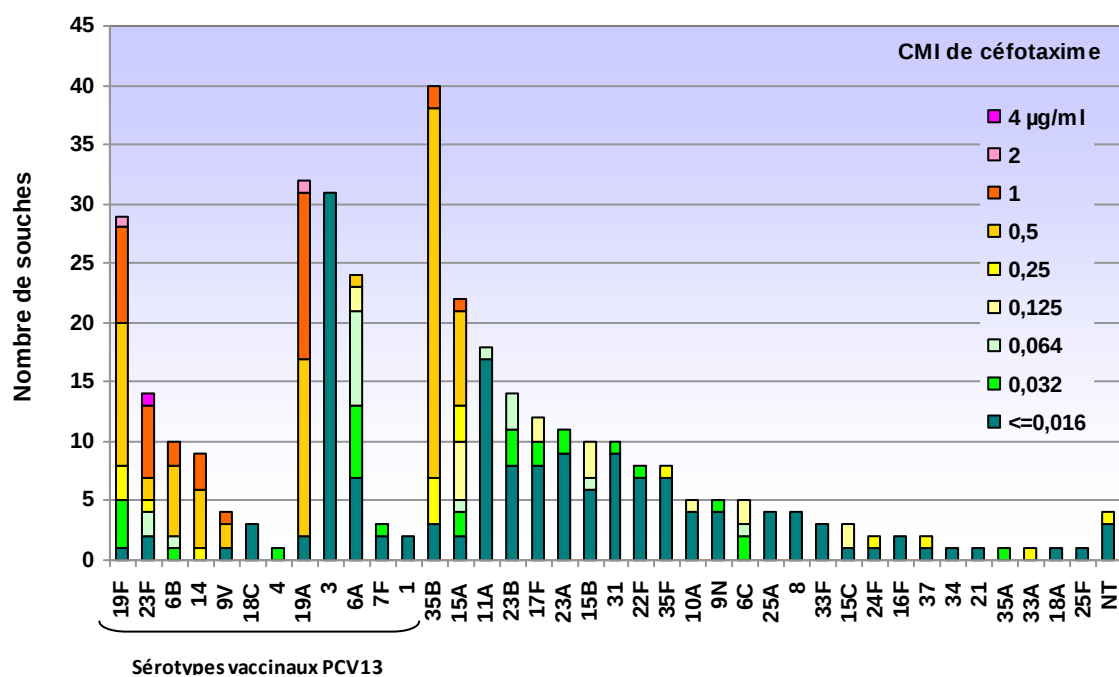


Figure 70 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=360).

Parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte, 11 présentent un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones, soit 3,1% des souches étudiées en 2009.

Tableau 26 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2009.

Phénotype	Prélèvements respiratoires adultes (n=360)		Niveau de résistance
	n	%	
ParC/E	7	1,9%	Bas ou inapparent
Efflux	2	0,6%	Bas ou inapparent
GyrA	-	-	Bas ou inapparent
ParC/E + GyrA	2	0,6%	Haut
Total	11	3,1%	-

Une des souches exprimant un bas niveau de résistance présente un efflux associé à une mutation dans le gène *parE*.

Sérotypes des souches isolées de prélèvements respiratoires ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones.

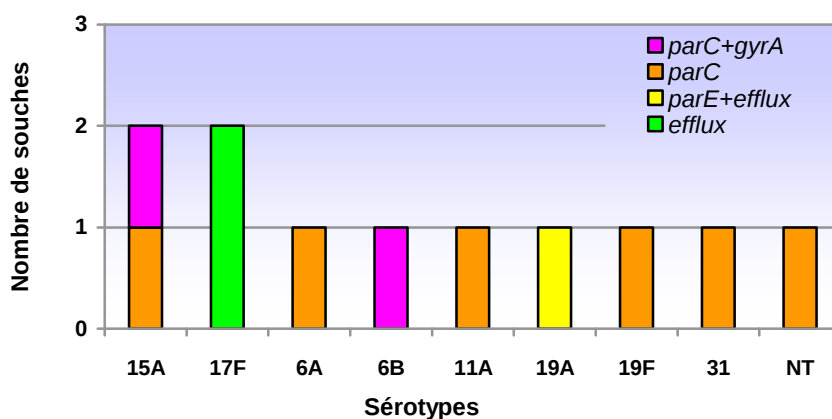


Figure 71 – Distribution des sérotypes des souches isolées de prélèvements respiratoires ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (n=11).

Pleuro-pneumopathies

L'empyème pleural est une complication rare des pneumopathies communautaires. L'étiologie microbienne des pleuro-pneumopathies n'est documentée que dans un cas sur deux au moyen des méthodes conventionnelles car l'isolement bactérien, qui nécessite l'obtention de plusieurs millilitres de liquide pleural, est souvent rendu difficile par l'antibiothérapie instaurée, à juste titre, devant les signes d'atteinte pulmonaire qui ont précédé. En France, le pneumocoque est responsable d'au moins 2/3 des cas de pleuro-pneumopathie, *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* représentant les principales autres étiologies (Le Monnier *et al.* Clin Infect Dis 2006 ;42 :1135-40).

En raison de leur apparente augmentation observée au début des années 2000 en France et dans différents pays, en particulier chez l'enfant, (Eastham *et al.* Thorax 2004 ; 59 :522-5 – Schultz *et al.* Pediatrics 2004 ; 113 :1735-40), le réseau des ORP participe à la surveillance des pleuro-pneumopathies en collectant les souches de *S. pneumoniae* isolées de liquide pleural. En 2009, l'étude a porté sur 143 souches.

Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés sont survenus chez des adultes dans 89 cas (62%) et des enfants dans 54 cas (38%). Chez ces derniers, ce sont les enfants de plus de 2 ans, et particulièrement ceux âgés de 2 à 5 ans qui sont le plus concernés.

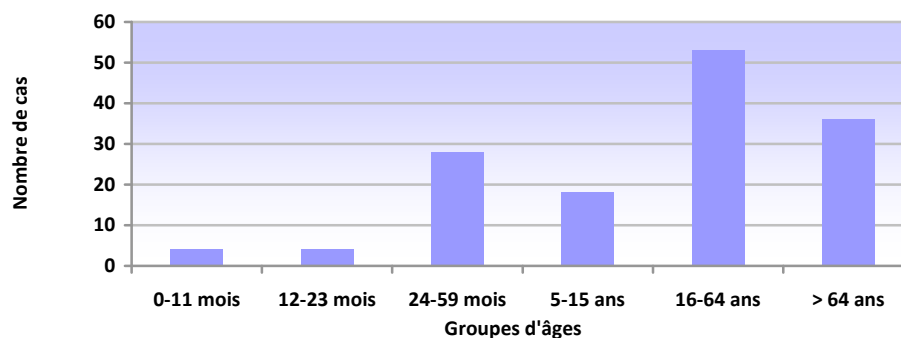


Figure 72 – Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=143).

Répartition géographique

Les souches de pleuro-pneumopathies étudiées en 2009 proviennent surtout de la région Ile de France ainsi que des régions Bretagne, Midi-Pyrénées et Nord - Pas de Calais (Figure 73)

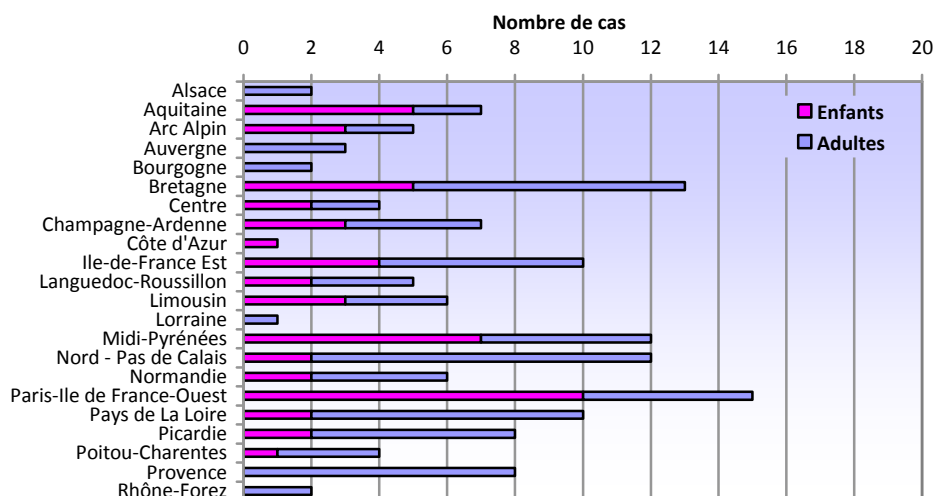


Figure 73 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies (n=143).

Surveillance des sérotypes

Seulement sept sérotypes ont été isolés de liquides pleuraux chez l'enfant (ainsi qu'une souche non typable), alors qu'un peu plus de 20 l'ont été chez l'adulte. Chez l'enfant, le sérotype 19A est désormais le sérotype prédominant et représente 33% (18/54 souches) des souches ; il est le seul sérotype isolé de liquides pleuraux chez l'enfant de 12 à 23 mois (mais l'effectif est faible) et représente près de la moitié des cas (11/28) chez l'enfant de 5 à 15 ans ; ce sérotype apparaissait déjà prédominant en France avec d'une part, 41% des souches de pleuro-pneumopathies entre 2001 et 2004 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, à Paris (Le Monnier et al. Clin Infect Dis 2006 ;42 :1135-40) et d'autre part, 27% dans une étude nationale rétrospective en 2003-2004 (Bekri et al., Arch. Ped. 2007 ;14 :239-43). Le sérotype 1 arrive en deuxième position et représente 28% (15/54 souches) des souches isolées de liquides pleuraux (Figure 74). Chez l'adulte, les sérotypes prédominants sont les sérotypes 7F et 1 qui représentent chacun près de 15% des souches isolées.

Ainsi, les sérotypes des souches de pneumocoque responsables de pleuro-pneumopathies sont théoriquement couverts par le vaccin conjugué 13-valent dans 96% des cas chez l'enfant, et dans 69% des cas chez l'adulte.

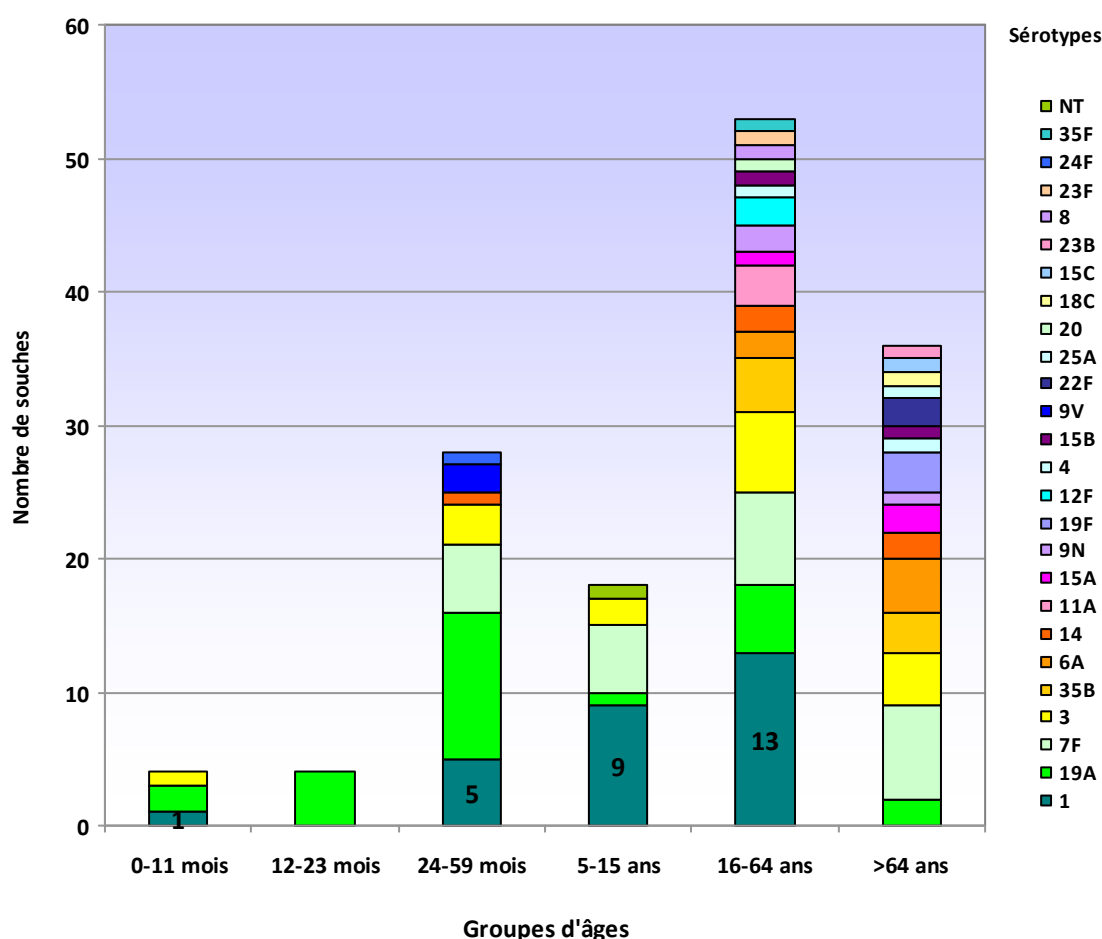


Figure 74 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupes d'âges.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de liquides pleuraux en 2009 est indiquée sur la. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 39% des souches (21/54) chez l'enfant, et 33% des souches (29/89) chez l'adulte.

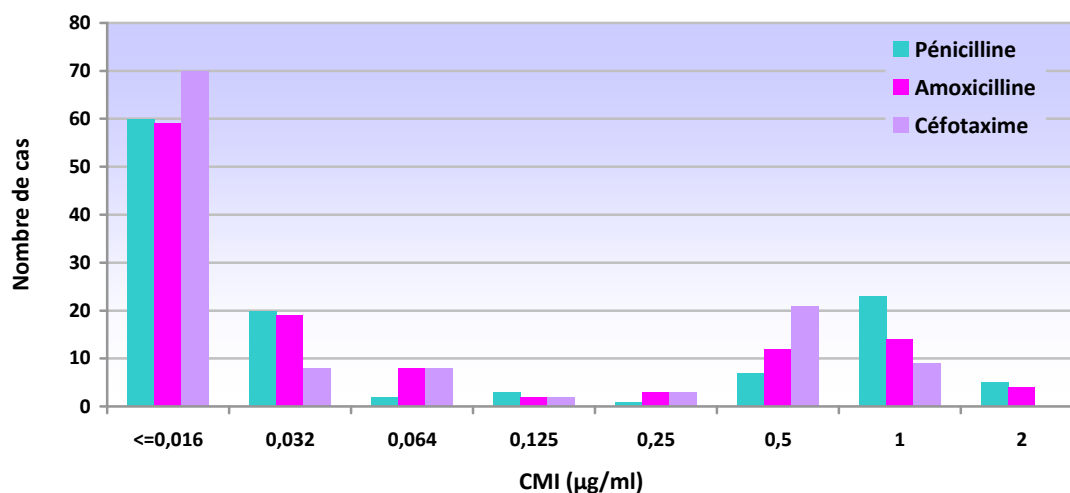


Figure 75 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=143) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de liquides pleuraux.

Les souches de sérotype 1 (28 souches), 7F (24 souches) et 3 (16 souches), sensibles à la pénicilline, sont aussi sensibles à l'ensemble des antibiotiques, sauf 2 souches de sérotype 3 isolées chez l'adulte, l'une présentant une résistance à l'érythromycine et à la kanamycine, l'autre exprimant une résistance à la tétracycline et à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole.

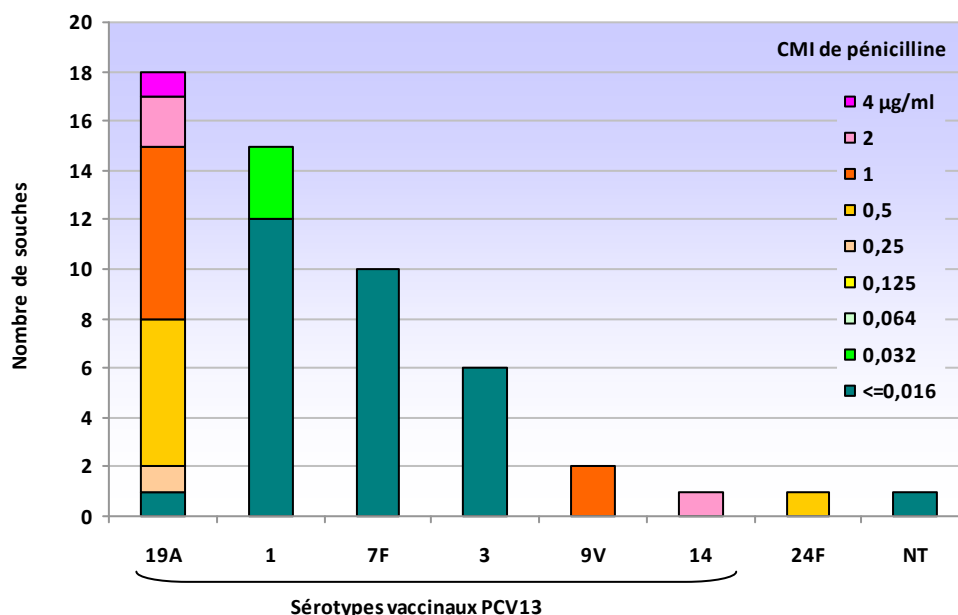


Figure 76 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'enfant (≤15 ans) (n=54).

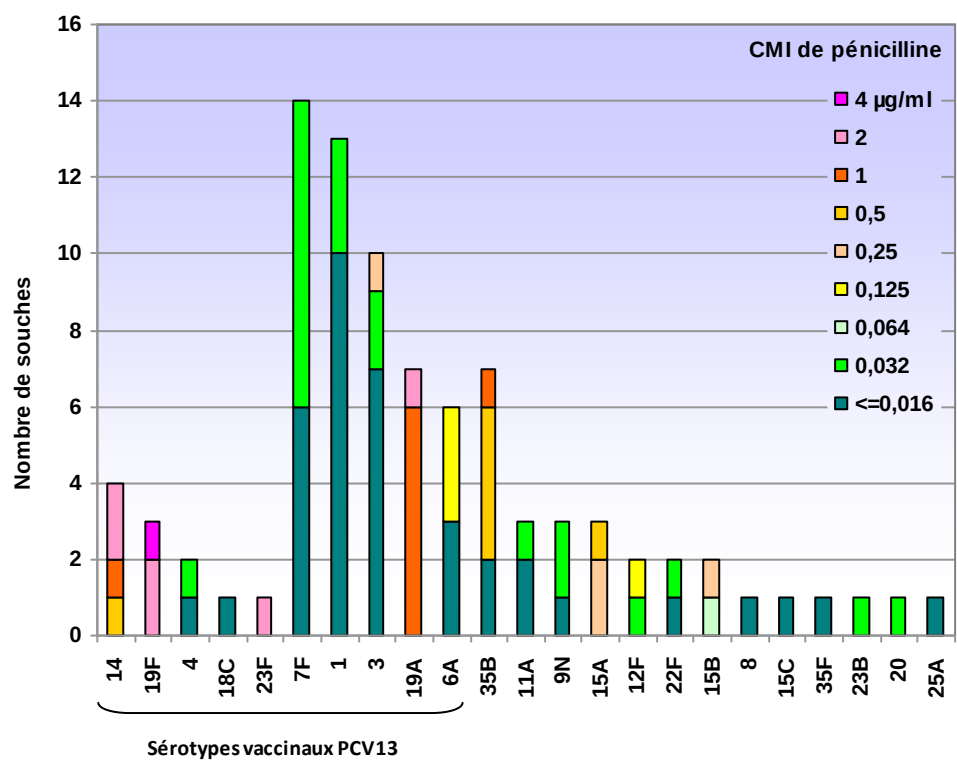


Figure 77 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'adulte (> 15 ans) (n=89).

Données épidémiologiques de France ultra-marine - ORP de Nouvelle Calédonie

Pour sa troisième année de fonctionnement, l'ORP de Nouvelle Calédonie a adressé au CNR 52 souches, dont 32 isolées d'infections invasives chez l'enfant (12 souches) et chez l'adulte (20 souches), une souche isolée d'OMA chez l'enfant et 19 souches isolées d'infections respiratoires chez l'adulte.

Surveillance des sérotypes

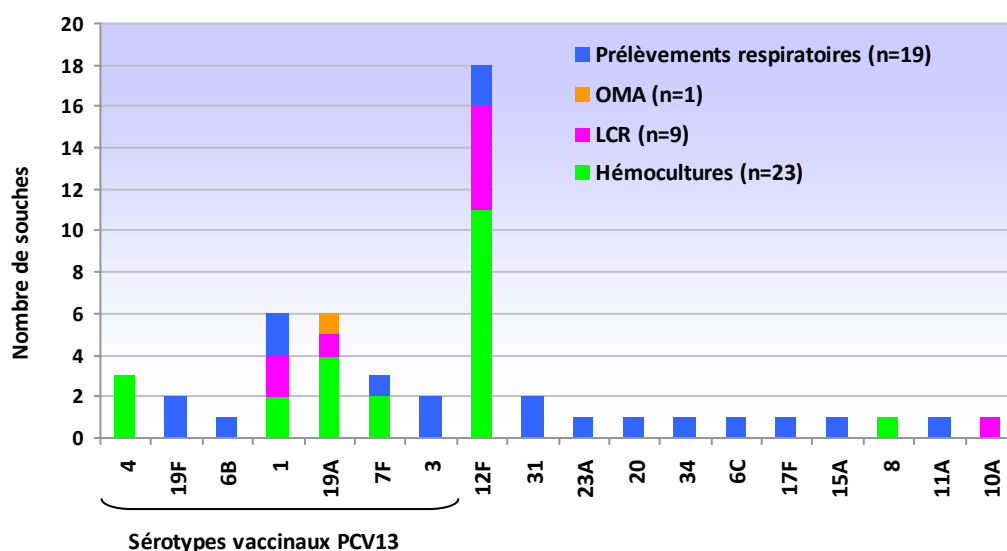


Figure 78 - Sérotypes des souches isolées en Nouvelle-Calédonie en fonction du site d'isolement.

Le sérotype 12F est nettement prédominant et représente 35% de la totalité des souches étudiées (18/52 souches). Dans les infections invasives, il représente près d'un cas sur deux (11/23 souches isolées d'hémocultures) et 5/9 souches isolées de LCR).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 2 mg/L pour la pénicilline, et de 1 mg/L pour l'amoxicilline et le céfotaxime (Figure 79). Sur 52 souches étudiées, 44 sont sensibles aux trois bêta-lactamines.

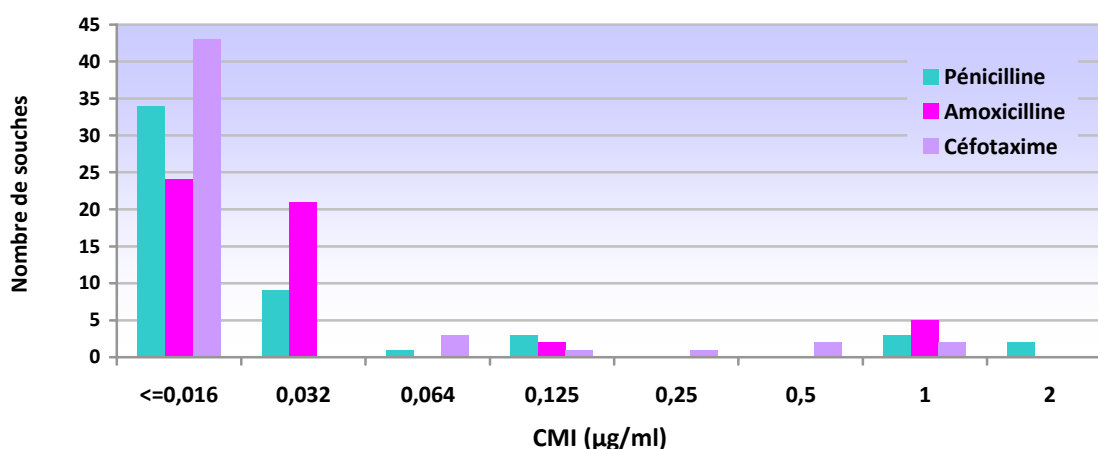


Figure 79 - Distribution des souches en Nouvelle-Calédonie en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux antibiotiques des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline et aux macrolides est présentée dans la Figure 80 et la Figure 81. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (sérotypes 19A, 19F, 6C et 15A) présentent toutes une résistance associée à l'érythromycine (soit 8/52 souches). La résistance à l'érythromycine est également portée par une souche sensible aux bêta-lactamines, de sérotype 6B.

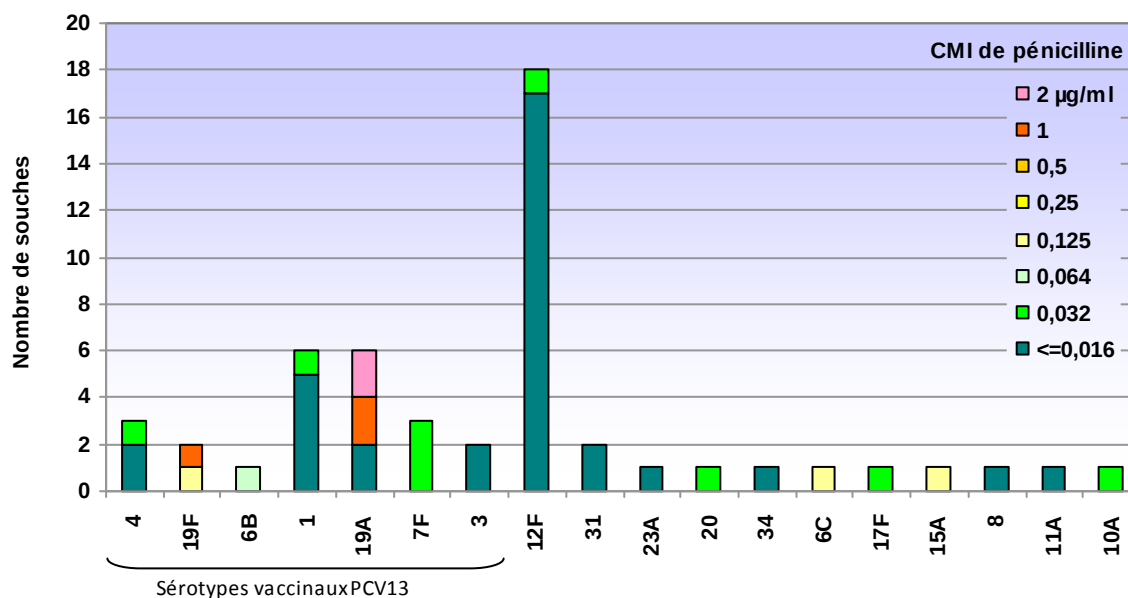


Figure 80 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=52).

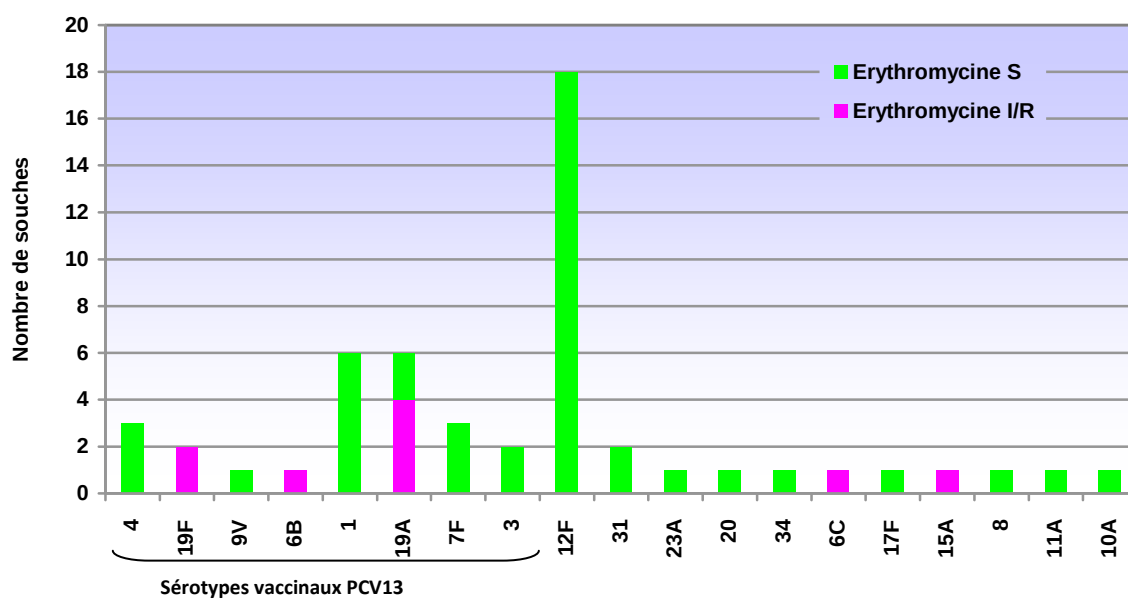


Figure 81 - Sensibilité aux macrolides des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=52).

Variations régionales de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique des vaccins conjugués pour les souches invasives

Pour apprécier les variations régionales de la résistance aux antibiotiques, nous avons découpé le territoire selon les huit grandes zones d'études et d'aménagement (ZEAT), composées de la (les) région(s) suivantes :

- REGION PARISIENNE : Ile de France
- BASSIN PARISIEN : Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Basse et Haute Normandie, Picardie
- NORD : Nord Pas-de-Calais
- EST : Alsace, Franche-Comté, Lorraine
- OUEST : Bretagne, Pays de la Loire, Poitou-Charentes
- SUD-OUEST : Aquitaine, Limousin, Midi-Pyrénées
- CENTRE-EST : Auvergne, Rhône-Alpes
- MEDITERRANEE : Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse.

Entre 2001 et 2009, la proportion des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline a baissé, parfois très nettement, dans toutes les régions (extrêmes -2% dans la région Centre-Est à -13% dans la région Est). Quatre régions présentent une fréquence inférieure ou égale à la fréquence nationale des souches sensibilité diminuée à la pénicilline (27%) : il s'agit des régions Est, Centre-Est, Sud-Ouest et Nord. Les autres régions ont une fréquence de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline allant de 28 à 30%.

Il existe aussi des disparités régionales concernant la couverture sérotypique des vaccins PCV7 (8 à 13%) et PCV13 (57% à 67%) (Tableau 27).

Tableau 27 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique des vaccins conjugués heptavalent (PCV7) et 13-valent (PCV13) pour les souches invasives (LCR et Hémoculture) entre 2001 et 2009 selon la zone géographique.

Zone géographique	Année	N	%S	%I	%R	%PCV7	%PCV13
NORD	2001	109	52%	39%	8%	61%	83%
	2003	78	56%	35%	9%	46%	81%
	2005	110	65%	31%	4%	45%	85%
	2007	142	73%	20%	7%	18%	63%
	2009	143	79%	16%	5%	8%	57%
BASSIN PARISIEN	2001	322	50%	36%	14%	48%	79%
	2003	297	57%	36%	7%	50%	82%
	2005	262	61%	35%	3%	47%	78%
	2007	268	67%	29%	4%	28%	72%
	2009	287	71%	21%	7%	10%	64%
REGION PARISIENNE	2001	170	48%	47%	5%	55%	77%
	2003	197	60%	30%	10%	51%	77%
	2005	161	63%	35%	2%	40%	78%
	2007	240	65%	29%	6%	23%	66%
	2009	278	71%	25%	4%	12%	66%
EST	2001	148	55%	32%	13%	57%	80%
	2003	119	55%	36%	9%	52%	81%
	2005	116	72%	27%	2%	34%	66%
	2007	135	64%	30%	5%	27%	76%
	2009	127	78%	20%	2%	13%	63%
CENTRE-EST	2001	239	64%	28%	8%	41%	77%
	2003	206	62%	31%	7%	53%	86%
	2005	163	74%	23%	3%	36%	76%
	2007	198	73%	23%	4%	17%	69%
	2009	286	75%	17%	8%	9%	67%
OUEST	2001	170	54%	35%	11%	49%	76%
	2003	196	53%	34%	13%	51%	83%
	2005	162	64%	30%	6%	39%	76%
	2007	215	64%	32%	5%	25%	67%
	2009	238	71%	22%	7%	10%	66%
SUD-OUEST	2001	154	46%	38%	16%	57%	85%
	2003	128	59%	33%	9%	47%	78%
	2005	131	62%	33%	5%	39%	80%
	2007	149	70%	25%	5%	26%	74%
	2009	169	75%	21%	4%	8%	67%
MEDITERRANEE	2001	141	52%	35%	13%	53%	78%
	2003	156	55%	40%	4%	56%	81%
	2005	131	64%	35%	1%	40%	73%
	2007	141	71%	25%	4%	28%	74%
	2009	129	71%	26%	4%	12%	57%

Participation à des réseaux de surveillance

Réseaux nationaux

Le CNRP, qui est associé à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) participe, pour ce qui est des pneumocoques, à la méthodologie de la surveillance de la résistance, à la démarche qualité, et à l'analyse des résultats obtenus par l'ONERBA. Après analyse, une sélection des résultats de l'année 2009 concernant la sensibilité aux antibiotiques (distribution des CMI, % de sensibilité) seront disponibles sur le site WEB de l'ONERBA (<http://www.onerba.org>).

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

Depuis 2011, le CNRP participe à l'Observatoire des infections invasives de l'enfant (GPIP-ACTIV). La mise en place de cet Observatoire va permettre en particulier d'améliorer l'exhaustivité du recueil des souches invasives de l'enfant, en particulier pour les bactériémies, et d'optimiser le typage des souches dans les prélèvements à culture négative (LCR et liquides pleuraux essentiellement).

Réseaux internationaux

Le CNRP participe au réseau de surveillance européen EARSS/EARS-Net et fournit, depuis 2001, les données concernant la résistance à la pénicilline, au céfotaxime, à l'érythromycine et à la ciprofloxacine des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture et de méningites. Pour 2009, les données de la surveillance des souches invasives de pneumocoques en Europe sont illustrées sur la Figure 82. La diminution de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline observée en France, est également observée en Belgique et en Espagne. Dans le même temps, une augmentation du nombre de ces souches a été rapportée en Bulgarie, Irlande et au Luxembourg.

Le CNRP participe régulièrement depuis 2000 au contrôle de qualité annuel organisé par EARSS.

En 2010, le CNRP a participé au contrôle de qualité organisé par l'ECDC dans le cadre de la surveillance des infections invasives en Europe (IBD-Labnet surveillance network). L'ensemble des techniques mises en œuvre au CNRP satisfait aux exigences d'une surveillance de qualité, et a permis de répondre avec succès à l'ensemble des items (étude de sensibilité aux antibiotiques, sérotypage, MLST et identification de souches atypiques).

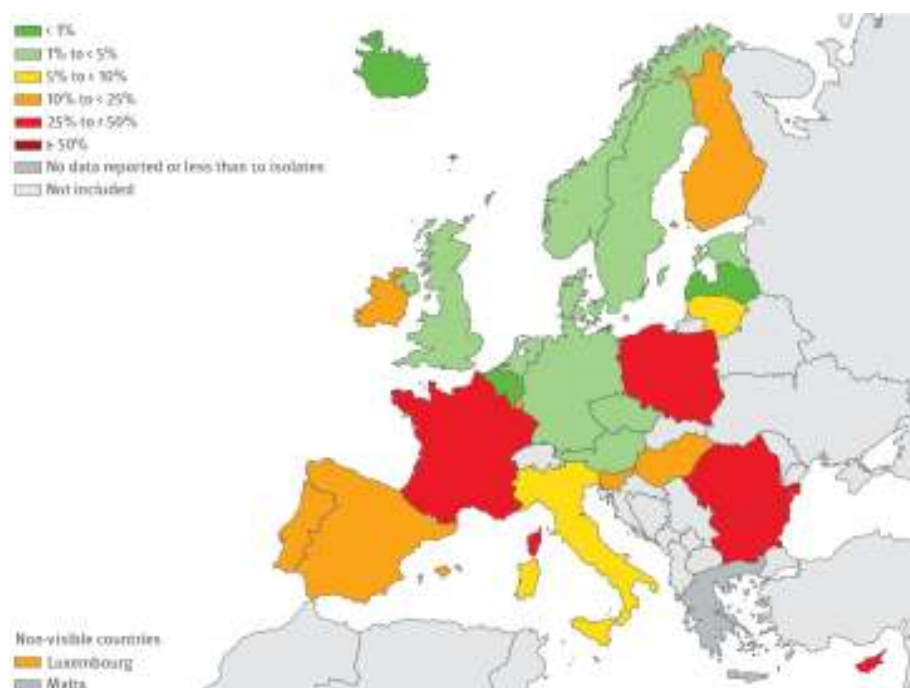


Figure 82 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS Annual report 2008, <http://www.rivm.nl/earss>).

Alerte

Lorsque que nous recevons l'information de la survenue de cas groupés d'infections invasives à pneumocoque, nous la transmettons par téléphone puis par courriel à Agnès Lepoutre (infections communautaires) ou à Bruno Coignard (infections nosocomiales), avec copie du courriel à Daniel Lévy-Brühl.

Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques

En cas de survenue de cas groupés d'infections pneumococciques, ou sur demande, l'étude du lien de clonalité entre plusieurs souches est réalisée par MLST. En effet, il s'agit d'une technique moléculaire discriminante, qui permet en particulier d'affiner l'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à des clones largement répandus en France (exemple du sérotype 9V, retrouvé dans plusieurs épidémies investiguées en 2002, ou du sérotype 1 en 2008) : dans ce cas l'électrophorèse en champ pulsé après digestion enzymatique du chromosome a un pouvoir discriminant insuffisant, tous les profils apparaissant reliés.

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

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

Au cours de l'année 2010, le CNRP n'a pas été sollicité pour l'étude de cas groupés d'infections à pneumocoque.

Conseil

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

- La Direction Générale de la Santé :
 - Comité Technique des Vaccinations
 - Comité de Suivi de la Vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué Prévenar®.
 - Groupe de travail « Vaccination et cas groupés d'infections à pneumocoque ».
- Différents groupes de travail de l'AFSSAPS (GTA, Bonnes pratiques et Recommandations en antibiothérapie).
- Contrôle National de Qualité : en 2009, le CNRP a fourni deux souches de pneumocoque pour le contrôle national de qualité en bactériologie organisé par l'AFSSAPS, a participé à l'analyse et à la synthèse des résultats.
- Conférences de consensus (SPILF) :
 - Infections respiratoires de l'adulte en 2006,
 - Méningites bactériennes aiguës communautaires en 2008.
- Conseil scientifique de l'ONERBA, depuis 2000.
- Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie (membre depuis 2006).

Publications et communications depuis 2006 dans le cadre des missions du CNRP

Publications nationales

1. Varon E. Quinolones et bactéries à Gram positif. In E. Bingen, R. Leclercq, P. Courvalin: AntibioGramme, Ed. ESKA, Paris, 2006: 247-62.
2. Varon E, Houssaye S. Resistance of infectious agents involved in low respiratory tract infections in France. Med Mal Infect. 2006 Nov-Dec;36 (11-12):555-69.
3. Bekri H, Cohen R, Varon E, Madhi F, Gire R, Guillot F, Delacourt C. *Streptococcus pneumoniae* serotypes involved in children with pleural empyemas in France. Arch Pediatr. 2007 Mar;14 (3):239-43.
4. Hamdad F, Canarelli B, Rousseau F, Thomas D, Biendo M, Eb F, Varon E, Laurans G. *Streptococcus pneumoniae* meningitis in Amiens Hospital between 1990 and 2005. Bacteriological characteristics of strains isolated. Pathol Biol (Paris). 2007 Nov;55 (8-9):446-52.
5. Bingen E, Levy C, Varon E, Lecuyer A, Aujard Y, Cohen R; Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Pneumococcal meningitis: impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Arch Pediatr. 2008 Jun;15(5):543-4.
6. Levy C, Bingen E, De La Rocque F, Varon E, Alonso JM, Dabernat H, Aujard Y, Cohen R; Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Bacterial meningitis vaccination failure. Arch Pediatr. 2008 Jun;15(5):545-7.
7. Levy C, Varon E, Bingen E, Picard C, de La Rocque F, Aujard Y, Cohen R; Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Pneumococcal meningitis in children in France: 832 cases from 2001 to 2007. Arch Pediatr. 2008 Dec;15 Suppl 3:S111-8.
8. Héés L, Gillet Y, Levy C, Varon E, Bingen E, Cohen R, Floret D; Groupe des Pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites Bactériennes de l'Enfant. Analysis of delayed cerebrospinal fluid sterilization of pneumococcal meningitis in children. Arch Pediatr. 2008 Dec;15 Suppl 3:S119-25.
9. Varon E. Epidemiology of acute bacterial meningitis in adult patients in France. Med Mal Infect. 2009 Jul-Aug;39(7-8):432-44. Epub 2009 Apr 22.

Publications internationales

1. Cauchemez S, Temime L, Valleron AJ, Varon E, Thomas G, Guillemot D, Boelle PY. *S. pneumoniae* transmission according to inclusion in conjugate vaccines: Bayesian analysis of a longitudinal follow-up in schools. BMC Infect Dis. 2006 Jan 30;6(1):14
2. Varon E, Houssaye S, Grondin S, Gutmann L; Groupe des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Nonmolecular test for detection of low-level resistance to fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):572-9.
3. Le Monnier A, Carbonnelle E, Zahar JR, Le Bourgeois M, Abachin E, Quesne G, Varon E, Descamps P, De Blic J, Scheinmann P, Berche P, Ferroni A. Microbiological diagnosis of empyema in children: comparative evaluations by culture, polymerase chain reaction, and pneumococcal antigen detection in pleural fluids. Clin Infect Dis. 2006 Apr 15;42(8):1135-40.

4. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, Mohammadi I, Renard B, Mourvillier B, Bruneel F, Ricard JD, Timsit JF. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2006 Nov;34 (11):2758-65.
5. Cohen R, Levy C, de La Rocque F, Gelbert N, Wollner A, Fritzell B, Bonnet E, Tetelboum R, Varon E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Nov;25 (11):1001-7.
6. Cohen R, Levy C, Thollot F, de La Rocque F, Koskas M, Bonnet E, Fritzell B, Varon E. Pneumococcal conjugate vaccine does not influence *Staphylococcus aureus* carriage in young children with acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec 15;45(12):1583-7.
7. Tazi A, Gueudet T, Varon E, Gilly L, Trieu-Cuot P, Poyart C. Fluoroquinolone-resistant group B streptococci in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Emerg Infect Dis*. 2008 Feb;14(2):349-50.
8. Bingen E, Levy C, Varon E, de La Rocque F, Boucherat M, d'Athis P, Aujard Y, Cohen R; Bacterial Meningitis Study Group. Pneumococcal meningitis in the era of pneumococcal conjugate vaccine implementation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Mar;27(3):191-9. Epub 2007 Nov 30.
9. Opatowski L, Temime L, Varon E, Leclercq R, Drugeon H, Boëlle PY, Guillemot D. Antibiotic innovation may contribute to slowing the dissemination of multiresistant *Streptococcus pneumoniae*: the example of ketolides. *PLoS ONE*. 2008 May 7;3(5):e2089.
10. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill*. 2008 Aug 28;13(35). pii: 18962.
11. Anonymous. Recent trends in antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* isolates: the French experience. *Euro Surveill*. 2008 Nov 13;13(46). pii: 19035.
12. Debbache K, Varon E, Hicheri Y, Legrand P, Donay JL, Ribaud P, Cordonnier C. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in onco-haematology and haematopoietic stem cell transplant patients in France. Are the serotypes covered by the available anti-pneumococcal vaccines? *Clin Microbiol Infect*. 2009 Sep;15(9):865-8. Epub 2009 Jun 22.
13. Roussel-Delvallez M, Vernet-Garnier V, Bourdon S, Brun M, Cattier B, Chanal C, Chardon H, Chomarat M, Croizé J, Demachy MC, Donnio PY, Dupont P, Fosse T, Gravet A, Grignon B, Laurans G, Maugein J, Péchinot A, Prère MF, Thoreux PH, Vergnaud M, Weber M, Coignard B, Gutmann L, Varon E, Ploy MC. Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from adults in France: evolution between 2001 and 2003. *Microb Drug Resist*. 2009 Sep;15(3):201-4.
14. Alexandre C, Dubos F, Courouble C, Pruvost I, Varon E, Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood Diseases, Martinot A. Rebound in the incidence of pneumococcal meningitis in northern France: effect of serotype replacement. *Acta Paediatr*. 2010;99(11):1686-90.
15. Loulergue P, Burgel PR, Carrat F, Fritzell B, Guthmann JP, Locht C, Power UF, Varon E, Dusser D, Launay O. Report of the 2nd "French Clinical Vaccinology Meeting Jean-Gerard Guillet": immunization and respiratory diseases. *Vaccine*. 2010;28(40):6551-5.
16. Matta M, Kernéis S, Day N, Lescat M, Buu Hoi A, Varon E, Gutmann L, Mainardi JL. Do clinicians consider the results of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test when adapting antibiotic regimens for pneumonia patients? *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(9):1389-93.
17. Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, Tarragó D, Varon E, Verhaegen J. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(9):1428-39.
18. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Grondin S, Desvignes V, Lecuyer A, Fritzell B, Varon E. Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France. *Vaccine*. 2010;28(37):6114-21.
19. Opatowski L, Mandel J, Varon E, Boëlle PY, Temime L, Guillemot D. Antibiotic dose impact on resistance selection in the community: a mathematical model of beta-lactams and *Streptococcus pneumoniae* dynamics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2330-7.

20. Hanquet G, Perrocheau A, Kissling E, Bruhl DL, Tarragó D, Stuart J, Stefanoff P, Heuberger S, Kriz P, Vergison A, de Greeff SC, Amato-Gauci A, Celentano LP; [ECDC Country Experts for Pneumococcal Disease](#). Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? *Vaccine*. 2010;28(23):3920-8.
21. [Varon E](#), Mainardi JL, [Gutmann L](#). *Streptococcus pneumoniae*: still a major pathogen. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):401.
22. Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, Bidet P, Bonacorsi S, Carol A, [Varon E](#), Bingen E. Epidemiology of pediatric community-acquired bloodstream infections in a children hospital in Paris, France, 2001 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66(3):332-5

Communications nationales

1. Varon E., Drugeon H., Grondin S., Gutmann L., et le groupe d'étude multicentrique. Activité *in vitro* de la lévofloxacine sur *Streptococcus pneumoniae* et détection des souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones en 2005 en France : 5^{ème} année de surveillance. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 400/67.
2. Bingen E., Levy C., Varon E., de la Rocque F., Lecuyer A., Aujard Y., Cohen R., et le groupe des pédiatres et microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Méningites à pneumocoque : impact du vaccin heptavalent conjugué en pédiatrie en 2005 - Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 198/47.
3. Cohen R., Levy C., Bonnet E., Koskas M., Migault P., Fritzell B., Lecuyer A., Simon S., Varon E. Portage rhino-pharyngé chez des enfants ayant une otite moyenne aiguë : 2537 prélèvements en 4 ans. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 271/52.
4. Roussel-Delvallez M., Chardon H., Baraduc R., Bourdon S., Brun M., Chabanon G., Croizé J., Demachy M.C., Donnio P.Y., Dupont P., Fosse T., Gravet A., Grignon B., Hadou T., Lanotte P., Laurans G., Maugein J., Péchinot A., Ros A., Thoreux P.H., Vergnaud M., Vernet-Garnier V., Gutmann L., Varon E., Lepoutre A., Ploy M.C. Diminution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en France en 2005 : résultats des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 386/67.
5. Demachy M.C., Faibis F., Varon E., le groupe des microbiologistes de l'ORP Ile de France-Est. Evolution de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en Ile-de-France entre 2001 et 2005. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 389/67.
6. Croizé J., Recule C., Champelovier D., Bland S., Clergeau P., Delmas P., Fasquelle D., Gauduchon V., Giraud M., Mandjee A., Marthelet P., Sartre J., Tous J., Verger-Hirtz P., Vray I., Thoreux P.H., Varon E. Diminution de la résistance aux bêta-lactamines de *Streptococcus pneumoniae* observée depuis trois années (2001-2003-2005) dans la majorité des 13 centres de l'Observatoire Régional du Pneumocoque Arc Alpin-Val de Rhône. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 391/67.
7. Laurans G., Hamdad F., Albertini M.T., Biendo M., Bouquigny M., Brocard A., Canarelli B., Darchis J.P., Demange M., Duminy M., Lureau P., Heurté J., Lemaître P., Rousseau F., Sueur A., Thellier J.P., Thomas D., Varon E., Eb F. Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* de l'adulte et de l'enfant et des pus d'otite (enfant) : dix ans d'Observatoire du Pneumocoque en Picardie. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 399/67.
8. Hamdad F., Canarelli B., Rousseau F., Thomas D., Biendo M., Eb F., Varon E., Laurans G. Les méningites à pneumocoque au CHU d'Amiens de 1990 à 2005. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2006. Abstract 424/71.
9. Cohen R., Levy C., Bonnet E., de La Rocque F., Fritzell B., Donikian-Pujol I., Corrad F., Varon E. Impact du vaccin anti-pneumococcique conjugué sur le portage rhino-pharyngé d'enfants sains ou ayant une otite moyenne aiguë. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 163/33_o.
10. Varon E., Levy C., Bonnet E., Koskas M., Migault P., Fritzell B., Lecuyer A., Simon S., Cohen R., Groupe des pédiatres ACTIV et AFPA. Résultats de la surveillance en France du portage rhino-pharyngé du pneumocoque chez des nourrissons ayant une otite moyenne aiguë : 2001 à 2006. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 164/33_o.
11. Levy C., Bingen E., de La Rocque F., Varon E., Alonso JM, Dabernat H, Aujard Y, Cohen R, GPIP, Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Méningites bactériennes de l'enfant : données de l'Observatoire national de 2001 à 2007. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 251/56_p.
12. Bingen E., Levy C., Varon E., Lecuyer A., Aujard Y., Cohen R., GPIP, Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'observatoire national des méningites. Impact du vaccin anti-pneumococcique heptavalent conjugué (PCV7) sur les méningites à pneumocoque : données de l'Observatoire national des méningites

- bactériennes. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2007. Abstract 252/56p.
13. Varon E. « Aspects cliniques, épidémiologiques et microbiologiques de deux cas groupés inhabituels d'infection neuro-méningée à pneumocoque : fallait-il envisager une prophylaxie ? » 9^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, session en partenariat avec l'INVS, Marseille, 2008.
 14. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lécuyer A, Bougle J, Fritzell B, Varon E. Portage rhinopharyngé du pneumocoque chez les enfants souffrant d'une otite moyenne aiguë: effet du mode de garde sur le remplacement sérotypique induit par la vaccination. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 23/C.
 15. Levy C, Bingen E, Lécuyer A, Aujard Y, Cohen R, Varon E. Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'Observatoire. Méningites à pneumocoque en France en 2007 : impact du vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 213/C.
 16. Kempf M, R. Baraduc, H. Bonnabau, M. Brun, H. Chardon, J. Croizé, M.C. Demachy, P.Y. Donnio, P. Dupont, T. Fosse, L. Gibel, A. Gravet, B. Grignon, T. Hadou, F. Hamdad, J.L. Koeck, G. Laurans, J. Maugein, A. Péchinot, M.C. Ploy, J. Raymond, A. Ros, M. Roussel-Delvallez, C. Segonds, M. Vergnaud, V. Vernet-Garnier, M. Weber, E. Varon, L. Gutmann, A. Lepoutre, P. Lanotte. Diminution de la résistance aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées d'infections invasives en France entre 2003 et 2007 : résultats des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 264/P.
 17. Demachy MC, Faibis F, Varon E. Groupe des Microbiologistes de L'ORP Ile-de-France Est. Evolution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en Ile-de-France-Est entre 2001 et 2007. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 267/P.
 18. Hamdad F, Laurans G, Albertini MT, Benchikh Z, Bouquigny M, Brocard A, Demange M, Goetgheluck AS, Heurte J, Lemaitre P, Thellier JP, Shanen C, Sueur A, Thomas D, Canarelli B, Rousseau F, Biendo M, Varon E. Eb F. Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* et de souches d'otite moyenne aiguë de l'enfant isolées de 1995 à 2007 dans la région Picardie. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 270/P.
 19. Croizé J, Recule C, Champelovier D, Bland S, Clergeau P, Koné MC, Fasquelle D, Gauduchon V, Sifaoui F, Mandjee A, Marthelet P, Sartre J, Tous J, Verger-Hirtz P, Vray I, Gibel L, Bonnabau H, Varon E. Epidémiologie de la résistance aux bêta-lactamines de *Streptococcus pneumoniae* isolés d'hémocultures, de liquide céphalorachidien et d'otite moyenne aiguë sur les années impaires de 2001 à 2007 dans 13 centres de l'Observatoire Régional du Pneumocoque Arc Alpin-Val de Rhône. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 271/P.
 20. Gravet A, Grélaud C, Camdessouens-Miehe G, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, Chardon H, Croizé J, Fosse T, Grignon B, Hamdad F, Kempf M, Koeck JL, Lanotte P, Maugein J, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Ploy MC, Varon E. Comparaison des E-test® et MICE® pour la détermination de la concentration minimale inhibitrice de bêta-lactamines vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae* par les Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2008. Abstract 472/P.
 21. Varon E. Résistance des pneumocoques responsables d'infections invasives : tendance à la baisse! 10^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, session en partenariat avec l'ONERBA, Lyon, 2009.
 22. Conseil Scientifique de l'Onerba. Résistance aux antibiotiques en France : résultats 1998-2008 des réseaux fédérés dans l'ONERBA. Journée Nationales d'Infectiologie, Lyon, 2009.
 23. Lepoutre A, Varon E. Dorléans F, Gutmann L. Lévy-Bruhl D. Evolution de l'incidence des sérotypes de pneumocoques isolés d'infection invasives en France – Session Formation professionnelle en partenariat avec la Société Française de Biologie Clinique. Journées Internationales de Biologie, Paris, 2009.
 24. Levy C, Varon E. Bingen E, Lecuyer A, Aujard Y, Cohen R, Groupe des Pédiatres et Microbiologistes de l'observatoire des méningites. Modification des caractéristiques des méningites à pneumocoque depuis l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) en France. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2009. Abstract 37/80.

25. Cohen R, Levy C, d'Athis P, Bonnet E, Boucherat M, Fritzell B, Derckx V, Bingen E, Varon E. *S. pneumoniae* de sérotype 19A : facteurs de risque de portage rhinopharyngé chez l'enfant après introduction du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2009. Abstract 39/80.
26. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lecuyer A, Boucherat M, Fritzell B, Bingen E, Varon E. Portage rhinopharyngé du pneumocoque : quels sont les sérotypes émergents depuis l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ? Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2009. Abstract 41/80.
27. Grohs P, Janoir C, Grondin S, Simon S, Bonnet G, Gutmann L, Varon E. Précision de la lecture automatique des CMI en milieu gélosé chez *S. pneumoniae* par le SIRSCAN. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2009. Abstract 362/74A.
28. Conseil Scientifique de l'Onerba. Résistance aux antibiotiques en France : résultats 1998-2009 des réseaux fédérés dans l'ONERBA. 11èmes Journée Nationales d'Infectiologie, Montpellier, 2010.
29. Gauzit R, Bedos JP, Bru JP, Lepape A, Péan Y, Robert J, Stahl JP, Varon E, au nom de tous les participants. Surveillance de la prescription des anti-infectieux (Spa) : enquête un jour donné en 2009. 11èmes Journée Nationales d'Infectiologie, Montpellier, 2010.
30. Varon E. Epidémiologie : Un germe et sa prévention : évolution des résistances, de la distribution des sérotypes. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 6/2SR.
31. Cohen R, Bingen E, Thollot F, Corrad F, Koskas M, Bonnet E, Lecuyer A, Fritzell B, Coudy C, Boucherat M, Levy C, Varon E. Impact du vaccin pneumococcique conjugué sur le portage rhino-pharyngé de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Staphylococcus aureus* chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 227/600.
32. Biscardi S, Levy C, Angoulvant F, Minodier P, Bonnet E, Bingen E, Martin E, Fritzell B, Varon E, Cohen R, Grimprel E. Pneumonies et empyèmes, épidémiologie avant l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent en France. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 228/600.
33. Grohs P, Varon E, Podglajen I, Grondin S, Trieu-Cuot P, Poyart C, Gutmann L. Influence du polymorphisme du promoteur du gène *tetM* sur le niveau d'expression de la résistance à la tétracycline chez *Streptococcus pneumoniae*. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 241/620.
34. Hurmic O, Grall N, Al Nakib M, Poyart C, Ploy MC, Varon E, Raymond J. Evidence of a clonal expansion of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in adults as in children in Paris area assessed by the Diversilab® system. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 519/87A.
35. Demachy MC, Faibis F, Varon E et groupe des Microbiologistes de l'ORP Ile-de-France Est. Evolution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en Ile-de-France Est entre 2001 et 2009. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 529/87A.
36. Kempf M, Baraduc R, Bonnabeau H, Brun M, Burucoa C, Chardon H, Croizé J, Demachy MC, Dupont P, Fosse T, Gibel L, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Lanotte P, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Soullié B, Tandé D, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, Ploy MC, Gravet A. Poursuite de la diminution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae*, résultats 2009 des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 530/87A.

Communications internationales

1. Cohen R., Levy C., de La Rocque F., Bonnet E., Fritzell B., Tetelboum R., Boucherat M., Varon E. Comparison of *S. pneumoniae* carriage and penicillin resistance between vaccinated and non-vaccinated young children with acute otitis media. 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Alice Springs, 2006.
2. Cohen R., Levy C., de La Rocque F., Bonnet E., Fritzell B., Tetelboum R., Boucherat M., Varon E. Does 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) influence *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal carriage in 6- to 24-month-old children with acute otitis media? 5th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Alice Springs, 2006.
3. Varon E., Groupe des ORP, InVS, Gutmann L. Decreasing rate of drug resistant invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* between 2001 and 2004 in France. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006. Abstract C2-0426.
4. Cohen R., Levy C., de La Rocque F., Bonnet E., Fritzell B., Tetelboum R., Boucherat M., Simon S., Varon E. Does booster dose of 7-valent pneumococcal conjugated vaccine influence *Staphylococcus aureus* and *S. pneumoniae* nasopharyngeal carriage in young children with acute otitis media? 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2006. Abstract G-614.
5. Lepoutre A, Varon E., Georges S, Gutmann L., Lévy-Bruhl D and EPIBAC microbiologists. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease incidence in children in France. 25th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Porto, 2007.
6. Bingen E, Levy C, Varon E., Aujard Y, Lecuyer A, Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working group on BM. Pneumococcal meningitis in children vaccinated by the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. 25th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Porto, 2007.
7. Grohs P, Varon E., Podglajen I, Poyart C, Trieu-Cuot P, and Gutmann L. Discrepancy between tetracycline susceptibility and presence of the *tetM* gene in *Streptococcus pneumoniae*. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2007. Abstract D901.
8. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lecuyer A, Fritzell B, Donikian-Pujol I, Corrad F, Varon E. Comparative effect of pneumococcal conjugate vaccine on carriage of healthy children and children with acute otitis media. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2007. Abstract G1002.
9. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Bougle J, de La Rocque F, Fritzell B, Varon E. Nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae*: serotype replacement among children with acute otitis media according to day care attendance. 26th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, 2008. Abstract 608.
10. Hanquet G, Kissling E, Tarragó D, Fenoll A, Varon E., George R, Hausdorff WP, Lernout T, Verhaegen J. Dynamic changes of 3 non-vaccine types in 4 EU countries, 1996-2006. 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Reykjavik, 2008.
11. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lecuyer A, Fritzell B, Varon E. How the introduction of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine has changed the epidemiology of pneumococcal nasopharyngeal carriage in France: a 6-year surveillance. 6th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Reykjavik, 2008. Abstract P3-068
12. Varon E., ORP, InVS, Gutmann L. Changes in epidemiology of pneumococcal meningitis following introduction of 7-valent conjugate vaccine in France. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, 2008. Abstract C2-238.
13. Kempf M, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, Chardon H, Croize J, Demachy MC, Donnio PY, Dupont P, Fosse T, Gibel L, Gravet A, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Laurans G, Maugein J, Pechinot A, Ploy MC, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Weber M, Varon E., Lepoutre A, Lanotte P. Decrease in antibiotic resistance among invasive pneumococcal disease isolates in France from 2003 to 2007; Ongoing Survey of the French Pneumococcus Network (ORP). 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, 2008. Abstract C2-258.

14. Dortet L, Ploy MC, Varon E, Poyart C, Raymond J. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* infections in Paris area: predominance of serotype 19A. 27th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Bruxelles, 2009. Abstract P166.
15. Cohen R, Levy C, d'Athis P, Bonnet E, Boucherat M, Fritzell B, Derkx V, Bingen E, Varon E. Risk factors for *S. pneumoniae* serotype 19A nasopharyngeal carriage in children after introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 2009. Abstract G1-1538.
16. Levy C, Varon E, Bingen E, Lécuyer A, Aujard Y, Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Working group on Bacterial Meningitis. Effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in French children. 6th World congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, Buenos Aires, 2009. Abstract 296.
17. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lécuyer A, Boucherat M, Fritzell B, Bingen E, Varon E. Does pneumococcal 7-valent conjugate vaccine continue to change nasopharyngeal carriage of *S. pneumoniae*? 6th World congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, Buenos Aires, 2009. Abstract 298.
18. Levy C, Varon E, Bingen E, Lécuyer A, D'Athis P, Aujard Y, Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Group of Observatoire National des Méningites Bactériennes de l'Enfant. Features of *S. pneumoniae* serotype 19A meningitis in children before and after introduction of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine. The 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Tel Aviv, 2010. Abstract P01-181.
19. Opatowski L, Mandel J, Varon E, Boelle PY, Temime L, Guillemot D. Antibiotic dose impact on resistance selection in the community: a mathematical model of β -lactams and *Streptococcus pneumoniae* dynamics. The 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Tel Aviv, 2010. Abstract O18.
20. Levy C, Cohen R, Bonnet E, Lécuyer A, Thollot F, Boucherat M, Fritzell B, Mariani P, Bingen E, Varon E, Pediatricians Group of Sp Carriage Surveillance Study. *Haemophilus influenza* nasopharyngeal carriage before and after pneumococcal conjugate vaccine implementation. 28th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010. Abstract 490.
21. Levy C, Varon E, Lécuyer A, Taha MK, Floret D, Dabernat H, Boucherat M, Gendrel D, Aujard Y, Cohen R, Bingen E, Pediatricians and Microbiologists group of observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant. Surveillance network of bacterial meningitis in French children: 3376 cases in 8 years. 28th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010. Abstract 129.
22. François M, Levy C, Varon E, Hausdorff WP, Boucherat M, Bingen E, Couloigner V, Pierrot S, Brunaud A, Levy P, Nemni F, Bille E, Cohen R. Pathogens implicated in acute otitis media failures after pneumococcal conjugate vaccine implementation in France: distribution, serotypes and resistance levels. 28th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010. Abstract 47.
23. Hurmic O, Grall N, Al Nakib M, Poyart C, Ploy MC, Varon E, Raymond J. Evidence of a clonal expansion of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in adults as in children in Paris area assessed by the Diversilab® system. 50th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract C2-727.
24. Levy C, Bonnet E, Angoulvant F, Bingen E, Coudy C, Lécuyer A, Fritzell B, Grimpel E, Moulin F, Dommergues MA, Martin E, Varon E, Cohen R, Pneumonia Study Group. Epidemiological pediatric study on pneumonia and empyema before 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in France. 50th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract G1-502.
25. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lécuyer A, Fritzell B, Thollot F, Martin E, Coudy C, Boucherat M, Bingen E, Varon E. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal carriage in children before and after pneumococcal conjugate vaccine implementation. 50th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract G1-503.

26. Robert J, Pean Y, Bedos JP, Varon E, Stahl JP, Lepape A, Bru JP, Bertrand X, Gauzit R, and the SPILF. Survey of antibiotic prescriptions (spa) in a network of French hospitals in 2009. 50th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract K-940

Conférences sur invitation

1. Varon E. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent : Résistance des agents infectieux impliqués dans les infections des voies respiratoires basses en France : état actuel, prospective. 15^{ème} Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Institut Pasteur, Paris (2006).
2. Varon E. « Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques des pneumocoques ». 7^{èmes} journées de la Société Française de Microbiologie, Nantes (2007).
3. Varon E. « Epidémiologie des pneumocoques à l'ère de la vaccination : nouvelles tendances » 8^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, Dijon (2007).
4. Varon E. Infections à pneumocoque : où, quand et comment rechercher l'antigène. XXXVI^{ème} Colloque National des Biologistes des Hôpitaux, Dijon (2007).
5. Varon E. Pneumocoque : Faut-il déterminer les CMI? De quels antibiotiques? Comment? XXXVII^{ème} Colloque National des Biologistes des Hôpitaux, Clermont-Ferrand (2008).
6. Varon E. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes aiguës chez l'adulte en France. 17^{ème} Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Paris (2008).
7. Varon E. Actualité sur le pneumocoque. Journées de Biologie Clinique. Paris, 2009.
8. Varon E. Le pneumocoque : hier et aujourd'hui, qu'avons-nous appris ? 10^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, Lyon (2009).
9. Varon E. Epidémiologie des infections à pneumocoque. 14^{ème} colloque sur le contrôle épidémiologique des Maladies Infectieuses, Institut Pasteur, Paris, 2009.
10. Gutmann L. Actualités sur l'évolution des sérotypes et de la résistance du pneumocoque. Journée de Microbiologie, Tunis, 2009.
11. Varon E. Actualité sur le pneumocoque. Colloque de Microbiologie, Paris, 2010.
12. Varon E, Ovetchkine P. How to manage resistant Gram positive infections in children. 28th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010.
13. Varon E. Le pneumocoque en 2010 : de la génomique à la Clinique - Evolution de l'épidémiologie. 11^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, Montpellier, 2010.
14. Varon E. Impact on vaccination of antibiotic use. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, 2010.

Perspectives 2012 à 2016

La surveillance de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques s'inscrit dans le projet européen de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques, la résistance du pneumocoque à la pénicilline ayant été choisie par les experts comme l'un des cinq indicateurs de l'effet délétère de la consommation d'antibiotiques en Europe (Conférence "The Microbial Threat", Copenhague, septembre 1998). Ce projet s'intègre dans une politique d'ensemble de maîtrise de la consommation des antibiotiques. En France, des objectifs prioritaires ont été prévus dans le contrat d'objectifs et de moyens 2002-2003 passé entre l'InVS et le Ministère chargé de la Santé : suivre les tendances de la sensibilité aux antibiotiques pour certaines infections bactériennes prioritaires ; détecter l'émergence de nouvelles résistances pouvant limiter la prise en charge thérapeutique des patients ; contribuer à l'évaluation des politiques de contrôle et de prévention ; et participer au système de surveillance européen de la résistance aux antibiotiques (EARS-net).

En 2004, la proportion de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et de souches résistantes à la pénicilline, à l'érythromycine et aux fluoroquinolones, ainsi que l'incidence des infections graves (méningites, bactériémies) à ces pneumocoques résistants, ont été retenus comme indicateurs nécessaires au suivi de l'atteinte des objectifs de la loi relative à la politique de santé publique (Objectif 30 : « Maîtriser la progression de la résistance aux antibiotiques »). De plus, la mise à disposition pour l'enfant de moins de 2 ans du vaccin conjugué heptavalent anti-pneumococcique (Prevenar®) depuis le printemps 2001 en France, dont la recommandation a été élargie à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans en juin 2006, et qui a été remplacé par sa version à 13 valences (Prevenar13®) en juin 2010, rend nécessaire l'évaluation de son impact et de sa couverture sérotypique.

Un partenariat entre les ORP, le CNRP et l'InVS pour la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques du pneumocoque a été conclu pour une durée de 2 ans par la signature d'une charte commune en décembre 2002. Cette charte, qui a été renouvelée tous les 2 ans depuis, a donné naissance au « Réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* » (RSSP). Il s'agit d'un partenariat scientifique qui s'appuie sur un comité scientifique de pilotage composé de membres représentant les ORP, le CNRP, la DGS et l'InVS et d'experts invités le cas échéant où sont discutés les axes de surveillance et de recherche, les moyens et les méthodes. Ce partenariat est aussi financier : l'InVS engage chaque année un budget pour financer le transport des souches entre les participants des ORP et le CNRP et ainsi favoriser le recueil et l'étude des pneumocoques.

L'ensemble des activités réalisées au CNRP pour répondre à ses missions sera poursuivi dans le cadre de ce partenariat.

Optimiser l'expertise microbiologique

- Le CNRP a entrepris d'améliorer les techniques de sérotypage phénotypique et génotypique.
 - Il a mis en œuvre la recherche systématique prospective du nouveau sérotype 6C, en employant les méthodes disponibles (PCR puis antisérums spécifiques). Il a aussi entrepris sa recherche rétrospective, en commençant par les souches invasives et isolées d'OMA au cours des années 2001-2002. Cette mise au point a également permis l'identification du sérotype 6C pour toutes les souches de colonisation isolées depuis 2001-2002 dans le cadre de l'étude de portage menée en collaboration avec ACTIV.
 - Depuis cette année, le CNRP effectue le sérotypage par PCR (cf. chapitre Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage). Cette technique sera mise à profit pour le typage de pneumocoques responsables d'infections invasives, à partir d'extraits d'ADN présents dans des sites normalement stériles à cultures négatives (LCR et liquides pleuraux surtout).
 - Le CNRP souhaite renforcer le typage génotypique des souches invasives par MLST. En effet, l'analyse des profils génétiques obtenus par MLST pour des souches de sérotypes émergents rares et/ou de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines permet de détecter les switchs capsulaires et d'identifier les clones circulants dans notre pays. Les résultats de typage moléculaire des pneumocoques de sérotype 19A montrent qu'en France, le remplacement est lié à l'expansion d'un clone pré-existant à l'introduction du vaccin (ST276) (Cohen R. et al., Vaccine, 2010), distinct des clones majoritaires nord-

américains (ST199, ST320 et ST695) (Brueggemann *et al.* PLOS, 2007 ; Pillai *et al.* BMC Genomics, 2009). Les premiers résultats obtenus pour les souches invasives de sérotype 7F (Tableau 23) et 35B mettent en évidence un clone nettement majoritaire pour chacun.

Renforcer la surveillance épidémiologique en lien avec l'Institut de veille sanitaire

- **La représentativité du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque a été améliorée** depuis 2001 puisqu'il couvre 73% des admissions en médecine en 2009 (vs. 63% en 2003). Nous avons prévu le maintien de la surveillance épidémiologique vis-à-vis des infections sévères : méningites, pleuro-pneumopathies, pneumonies bactériémiques de l'adulte hospitalisé, bactériémies et OMA de l'enfant. Cette surveillance nous permettra de suivre l'émergence, tant en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques que l'évolution des sérotypes, des souches de remplacement sous la double pression des vaccins conjugués heptavalent ou 13-valent et des antibiotiques. On peut s'attendre à une diminution de la fréquence du sérotype 19A, non contenu dans le vaccin heptavalent et principal sérotype de remplacement actuellement, en raison de sa présence dans la nouvelle formulation. Mais d'autres sérotypes sont susceptibles d'émerger, parmi lesquels des sérotypes de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et/ou résistants aux macrolides, comme les 15A/B/C, le 35B, le 24F ou le 33F. L'hypothèse est que certains clones de sérotypes vaccinaux, pour échapper à la pression immunitaire, pourraient échanger leur capsule (« switch capsulaire »).
- Le CNRP poursuit **l'étude de la sensibilité aux antibiotiques** par des méthodes standardisées (diffusion et dilution en agar, CA-SFM) appliquées à l'ensemble des souches de l'échantillon.
- Le CNRP continue de participer à l'étude prospective des méningites pédiatriques (**Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant**, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique - ACTIV). Ces travaux, qui permettent d'estimer la mortalité et les séquelles attribuables à cette pathologie (Bingen *et al.* Clin Infect Dis 2005;41 (7):1059-63), contribuent également à l'évaluation de l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent Prevenar® et sa nouvelle formulation Prevenar13®.
- Un **observatoire des infections invasives à pneumocoque de l'enfant** a été mis en place depuis janvier 2011 à l'initiative du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique – ACTIV, en étroite collaboration avec le CNRP.
- Le CNRP en collaboration avec ACTIV poursuit **l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué sur le portage rhino-pharyngé chez des enfants de 6 à 24 mois** vaccinés par vaccin conjugué PCV7 puis PCV13, qui reflètent le réservoir naturel de pneumocoques en circulation dans la population.
- Actuellement, aucun laboratoire en France n'effectue le dosage d'anticorps spécifiques de chacun des types capsulaires contenus dans les vaccins pneumococciques, ni *a fortiori*, n'évalue l'activité fonctionnelle de ces anticorps. Le seul dosage disponible permet un dosage global par ELISA des IgG dirigées contre les 23 antigènes capsulaires contenus dans le vaccin polysaccharidique (VaccZyme™ PCP IgG, Binding Site, France). Ce dosage reflète mal l'immunogénicité du vaccin en raison d'une faible corrélation entre concentration et fonctionnalité des anticorps, et de l'absence de seuil protecteur connu. En revanche il est utile à l'exploration de certains déficits immunitaires. En collaboration avec le CIC de Cochin (Dr Odile LAUNAY), dans le but **d'évaluer l'immunogénicité des vaccins anti-pneumococciques**, le CNRP participe à la **mise en place d'une plateforme de sérologie pneumococcique** dans le service d'Immunologie de Cochin (Pr Frédéric BATTEUX, Mathilde BAHUAUD) afin de pouvoir mesurer :
 - les **IgG spécifiques** de chacun des 13 polysaccharides capsulaires du vaccin conjugué par **ELISA**
 - la **fonctionnalité** de ces IgG spécifiques en raison de la faible corrélation entre concentration et fonctionnalité dans certains cas, grâce à la **mise au point de tests d'opsonisation, selon les standards de l'OMS** (en collaboration avec Pr Moon Nahm, Department of pathology, WHO reference laboratory for pneumococcal serology, University of Alabama at Birmingham, USA).
- Dans le cadre du PHRC national, le CNRP est partenaire des **projets de recherche clinique** suivants :
 - « **P2M** » : analyse des facteurs associés au risque de pleurésies purulentes chez l'enfant (investigateur-coordonnateur Muriel LE BOURGEOIS, AP-HP Necker-Enfants Malades, PHRC national 2005). Les inclusions sont terminées. L'ensemble des résultats cliniques et microbiologiques est en cours d'analyse.

- « **STREPTOGENE** » : Pronostic des pneumonies à pneumocoque en réanimation : importance de la variabilité de la relation hôte-pathogène, étude observationnelle génétique prospective multicentrique (investigateur-coordonnateur Dr JP BEDOS CH Versailles, responsable Scientifique Pr JP MIRA, AP-HP Cochin, INSERM U567, PHRC national 2008). Les inclusions sont en cours et se poursuivront jusqu'en 2012.
- Enfin, le CNRP avec les Observatoires Régionaux du Pneumocoque ont accepté de participer à la création d'un **observatoire des méningites bactériennes de l'adulte**. Il s'agit d'une étude de cohorte nationale observationnelle prospective et exhaustive dans les centres participants. Ce projet piloté par Xavier DUVAL, Bruno HOEHN, Emmanuelle VARON, François CARON et Bruno MOURVILLIER, a reçu le soutien de l'INVS et de la SPILF, ainsi qu'un financement par la SPILF et l'INSERM pour la mise en place du réseau. Ce projet a été soumis dans le cadre de l'appel à projets « Contrat de Recherche Clinique » en avril 2011.

Renforcer la participation aux réseaux de surveillance internationaux

- L'ECDC a planifié d'intégrer la surveillance des infections invasives à pneumocoque à celle des infections invasives à méningocoque et à *Haemophilus influenzae* (IBD-labnet). Le CNRP a participé à Stockholm en novembre 2010, à la première réunion des microbiologistes de ce réseau européen sur les infections invasives à pneumocoque, sous l'égide de l'ECDC (Coordinateur, Matthias FROSCHE). Les objectifs de cette surveillance sont dans un 1^{er} temps, de comparer dans les différents pays l'évolution de la résistance aux antibiotiques et la distribution des sérotypes. Le premier recueil concernera les données 2010 et aura lieu à la fin du 1^{er} semestre 2011.

Démarche qualité du laboratoire du CNRP

Le CNRP s'est engagé dans la démarche d'accréditation prévue pour 2013 avec le laboratoire de Microbiologie de l'HEGP. Compte-tenu des spécificités de fonctionnement du CNRP, cette démarche exige l'investissement de toutes les catégories de personnel du CNRP (responsables scientifiques, techniciennes et secrétaire).

Développer une collaboration de recherche en lien direct avec l'activité du CNRP

Le CNRP collabore sur deux projets avec l'Unité de Communications Intercellulaires et Infections Microbiennes, CIRB, **Collège de France** ; Isabelle Podglajen, MCU-PH et Guy Tran Van Nhieu, directeur de l'Unité.

- **Etude des protéines de surface à motif LPxTG**. Parmi les nombreuses protéines de surface de *S. pneumoniae*, on distingue les protéines avec un motif LPxTG reconnu par une sortase, transpeptidase catalysant l'attachement covalent de ces protéines au peptidoglycane. En fonction de l'épaisseur de la capsule, ces protéines de surface vont être démasquées et pouvoir interagir avec des récepteurs cellulaires ou avec des protéines de la matrice extracellulaire, favorisant ainsi l'attachement des bactéries aux cellules de l'hôte et induisant le franchissement des barrières épithéliales et endothéliales. A partir des données bibliographiques et d'analyses *in silico*, nous avons répertorié une trentaine de gènes codant pour des protéines de surface à motif LPxTG et évalué la présence/absence de vingt trois d'entre eux (à ce jour) au sein d'un échantillon de 200 souches de *S. pneumoniae* représentatif au regard du sérotype (39 sérotypes réunissant les sérotypes vaccinaux, virulents et émergents) et du génotype par MLST (110 ST), isolées d'infections humaines caractérisées (septicémies, méningites). Treize gènes étaient présents dans toutes les souches et 10 (dont deux sont de fonction inconnue) ont permis d'individualiser une soixantaine de profils (article en cours de rédaction). Ce volet épidémiologique nous a permis de déceler des associations de gènes caractéristiques, dont nous proposons de tester le rôle dans la **virulence**. Notre objectif est d'analyser les modes d'interaction de différentes souches de *S. pneumoniae* classées selon leur profil de protéines de surface avec des cellules en culture reproduisant les interactions rencontrées dans le mode de portage au niveau de l'épithélium rhinopharyngé et dans un deuxième temps, durant les infections invasives, au niveau de l'épithélium pulmonaire ou de la barrière hémato-méningée et de déterminer s'il existe des combinaisons « gagnantes ».
- **Identification de facteurs de *S. pneumoniae* impliqués dans le passage de la barrière hémato-méningée (BHM)**. Cette étude vise à rechercher des **biomarqueurs génétiques** impliqués dans le franchissement de la BHM en réalisant une analyse comparative des séquences génomiques de souches de *S. pneumoniae* de

sérotype 1, ST306 responsables d'infections invasives avec bactériémies sans méningite et de souches capables de causer des méningites (données épidémiologiques du CNRP). Elle fait partie d'un projet plus vaste d'obtention et d'utilisation de données de séquence des génomes de *S. pneumoniae* qui a fait l'objet d'une demande de financement auprès de l'ANR 2011.

Annexe A

Protocole d'étude du CNRP pour chaque souche de l'échantillon dans le cadre de l'étude épidémiologique

Sérotypage

Un ensemble de sérums et de « factor sérums », fournis par le Statens Serum Institut de Copenhague, permet de déterminer les 92 sérotypes ou sérogroupe connus. 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".

Etude de la sensibilité aux antibiotiques

- Antibiogramme : optochine, oxacilline (5µg), chloramphénicol, tétracycline, érythromycine, lincomycine, pristnamycine, télithromycine, cotrimoxazole, vancomycine, rifampicine, fosfomycine, kanamycine, gentamicine, péfloxacin, norfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine.
- Détermination des concentrations moyennes inhibitrices (CMI) par la méthode de dilution en gélose, selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie : Pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone ; vancomycine (souches isolées de méningite) ; péfloxacin, norfloxacine, ciprofloxacine, sparfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine (souches pour lesquelles la zone d'inhibition autour du disque de norfloxacine est inférieure à 7 mm).

Annexe B

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

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

- Incuber 18 heures à 37°C sous 5% de CO₂

Antibiotiques à tester

Déposer sur MHS un disque (Biorad®) de :

- Norfloxacine (détection des mutants de ParC ou ParE et d'efflux)
- Péfloxacin (détection des mutants de ParC ou ParE)
- Ciprofloxacine et sparfloxacine (détection des mutants de GyrA)
- Lévofloxacine (détection des mutants ParC+GyrA)

Souches de référence (fournies par le CNRP)

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

Tableau I - Caractéristiques des souches de référence (CQI)

(Transformants de R6, Varon et al., AAC, 1999 ;43 ;302-306)

Souche	Mutation(s)		CMI mg/L (diamètre mm)			
	ParC ^a	GyrA ^b	PEF	CIP	SPX	NOR
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)

^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

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

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

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

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

[°] La comparaison des diamètres permet d'orienter vers le phénotype GyrA lorsque le diamètre de la sparfloxacin est inférieur à celui de la ciprofloxacine^{°°} Sans intérêt pour ce phénotype.

Annexe C



CNRP

Fiche clinique et bactériologique 2010

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

Réf Souche :

Réceptionné par :

Sérotype :

Date de réception : __/__/____

Date de réponse : __/__/____

Souche envoyée dans le cadre d'un **protocole** : ☐ non ☐ ouiSi oui, lequel : ☐ Observatoires Régionaux du Pneumocoque☐ Observatoire Méningites Pédiatriques☐ Autre (précisez) :**Laboratoire expéditeur (Adresse complète pour l'envoi des résultats)**

Date de l'envoi : __/__/____ Responsable de l'envoi :

Adresse :

Code postal : _____ Ville :

Patient

Nom (Initiales) : ____

Prénom (Initiales) : ____

Sexe : ☐ M ☐ F

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

DIAGNOSTIC☐ Méningite☐ Pneumonie☐ Pleuro-Pneumonie☐ Arthrite☐ Otitite moyenne aiguë☐ Sinusite☐ Syndrome Hémolytique et Urémique☐ Autre (préciser) :**SERVICE** :☐ Hospitalisation ☐ Consultation**TERRAIN**☐ HIV ☐ Drépanocytose☐ Splénectomie**VACCINATION** : ☐ oui ☐ non ☐ ?☐ Conjugué 7 valences☐ Conjugué 13 valences

Date : - 1ère dose : __/__/____

- 2ème dose : __/__/____

- 3ème dose : __/__/____

- Rappel : __/__/____

☐ Polysaccharidique 23 valences☐ CAS GROUPÉS**Prélèvement****VOTRE RÉFÉRENCE (indispensable)** :**SITE(S) D'ISOLEMENT**☐ LCR☐ Hémoculture☐ Liquide pleural☐ Prélèvement distal protégé, brosse☐ Asp. bronchique☐ Expectoration☐ Oreille moyenne☐ Sinus☐ Conjonctive☐ Rhino-pharynx (sur écouvillon)☐ Autre (préciser) :**DATE DU PRÉLÈVEMENT** : __/__/____

CMI de pénicilline = µg/ml

CMI d'amoxicilline = µg/ml

CMI de céfotaxime = µg/ml

CMI de ceftriaxone = µg/ml

Cette souche présente-t-elle une particularité ?

☐ non☐ difficulté d'identification☐ sensibilité aux antibiotiques

(précisez) :

Dans tous les cas joindre une copie de l'antibiogramme, SVP

Centre National de Référence des Pneumocoques

Lab. de Microbiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15

Tél : 01 56 09 39 67

Fax : 01 56 09 24 46

Annexe D

Données transmises en 2009 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque

N° de souche ORP:

IDENTIFIANT

Nom de l'hôpital ou du laboratoire :

N° de dossier du centre d'origine :

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

Sexe : ☐ M ☐ F

Hospitalisation : ☐

Consultation : ☐

Date du prélèvement : .. / .. / 2009

Données microbiologiques :

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

- ☐ Pénicilline
- ☐ Amoxicilline
- ☐ Céfotaxime

Sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme) :

- ☐ Oxacilline 5 µg (Diamètre)
- ☐ Erythromycine (Sensible, Intermédiaire, Résistant)
- ☐ Cotrimoxazole (SIR)
- ☐ Pristinamycine (SIR)
- ☐ Rifampicine (SIR)
- ☐ Norfloxacin (S/R)

SITE(S) D'ISOLEMENT

- ☐ LCR
- ☐ Hémoculture
- ☐ Pus d'oreille
- ☐ Prélèvement respiratoire
- ☐ Liquide pleural

Antigénurie pneumocoque positive/négative/ ?

Données cliniques :

- ☐ Pneumonie oui/non/ ?
- ☐ Méningite oui/non/ ?
- ☐ OMA oui/non/ ?

Table des illustrations

Figures

Figure 1 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2009 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann).	8
Figure 2 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant de 2001 à 2009.	8
Figure 3 - Evolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2009.	8
Figure 4 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).	19
Figure 5 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2009.	20
Figure 6 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> quelque soit l'âge en 2001-2002 (n=2719), en 2003 (n=1390), 2005 (n=1236), 2007 (n=1489) et en 2009 (n=1657).	24
Figure 7 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> de l'enfant (≤ 15 ans) en 2001-2002 (n=734), en 2003 (n=493), 2005 (n=482), 2007 (n=490) et en 2009 (n=593).	25
Figure 8 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> de l'adulte en 2001-2002 (n=1985), en 2003 (n=897), 2005 (n=754), 2007 (n=999) et en 2009 (n=1064).	25
Figure 9- Distribution des sérotypes des 1657 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémoculture ou de LCR en 2009, quelque soit l'âge.	26
Figure 10 – Distribution des sérotypes de 593 souches isolées d'hémoculture et de LCR chez l'enfant (≤ 15 ans).	26
Figure 11 - Distribution des sérotypes des 1064 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte (> 15 ans).	27
Figure 12 - Distribution des sérotypes 6A et 6C selon le groupe d'âge parmi les souches invasives de <i>S. pneumoniae</i>	27
Figure 13 – Evolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent dans les bactériémies entre 2001 et 2009 en fonction du groupe d'âge.	28
Figure 14 – Evolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent dans les méningites entre 2001 et 2009 en fonction du groupe d'âge.	28
Figure 15 - 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) et en 2009-2010 (n=639) quelque soit leur statut vaccinal.	30
Figure 16 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2009 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1858).	32
Figure 17 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1858 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2009.	33
Figure 18 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement (n=593).	39

Figure 19 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement (n=1064).	39
Figure 20 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=1858) isolés en 2009.	42
Figure 21 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> de sérotype 19A entre 2001 et 2009.	43
Figure 22 - Sensibilité à l'érythromycine des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=1858) isolés en 2009.	44
Figure 23 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2009 (n=481).	46
Figure 24 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2009.....	46
Figure 25 – Fréquence des méningites à pneumocoque (n=481) en fonction de l'âge.	47
Figure 26 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans (n=100).	47
Figure 27 – Evolution de l'incidence des méningites à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.	47
Figure 28 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=155), 2003 (n=99), 2005 (n=78), 2007 (n=74) et en 2009 (n=100)	48
Figure 29 – Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2009.	48
Figure 30 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2009.	49
Figure 31 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2009.....	49
Figure 32 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'adulte (> 15 ans) entre 2001 et 2009.....	49
Figure 33 - Evolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'adulte (> 64 ans) entre 2001-2002 et 2009.	50
Figure 34 – Distribution des souches isolées de méningites (n=481) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.	50
Figure 35 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites (n=481)..	52
Figure 36 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites entre 2004 et 2009 (n=2310).	52
Figure 37 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=149).....	53
Figure 38 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=149).	53
Figure 39 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=332).	54
Figure 40 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=332).	54
Figure 41 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.....	55

Figure 42 - Evolution de l'incidence des bactériémies à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.	55
Figure 43 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=260), en 2003 (n=170), 2005 (n=143), 2007 (n=158), et en 2009 (n=178).....	56
Figure 44 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2009.	56
Figure 45- Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2009.	57
Figure 46 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2009.	57
Figure 47 - 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=673), en 2003 (n=286), 2005 (n=200), 2007 (n=288), et en 2009 (n=347).....	57
Figure 48 - 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=886), en 2003 (n=354), 2005 (n=258), 2007 (n=403), et en 2009 (n=385).....	58
Figure 49 - Evolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'adulte âgé de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2009.	58
Figure 50 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2009 (n=1176) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	59
Figure 51 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=444).	60
Figure 52 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=444).	60
Figure 53 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=444).	61
Figure 54 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=732).	61
Figure 55 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=732).	62
Figure 56 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=732).....	62
Figure 57- Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge (n=201).	63
Figure 58 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'OMA en 2009 (n=201).....	63
Figure 59 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés d'OMA chez l'enfant en 2001-2002 (n=658), en 2003 (n=372), 2005 (n=200), 2007 (n=308) et en 2009 (n=201).	64
Figure 60 - Distribution des souches isolées d'OMA (n=201) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	64
Figure 61 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'OMA (n=201).	65
Figure 62 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=201).	65
Figure 63 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=201).	66
Figure 64 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=201).	66
Figure 65 - Distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2009 (n=360).	67

Figure 66 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=360) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	67
Figure 67 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de prélèvements respiratoires (n=360).	68
Figure 68 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=360).	68
Figure 69 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=360).	69
Figure 70 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=360).	69
Figure 71 – Distribution des sérotypes des souches isolées de prélèvements respiratoires ayant acquis un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones (n=11).	70
Figure 72 – Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=143).	71
Figure 73 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies (n=143).	71
Figure 74 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupes d'âges.	72
Figure 75 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=143) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	73
Figure 76 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'enfant (≤15 ans) (n=54).	73
Figure 77 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'adulte (> 15 ans) (n=89).	74
Figure 78 - Sérotypes des souches isolées en Nouvelle-Calédonie en fonction du site d'isolement.	75
Figure 79 - Distribution des souches en Nouvelle-Calédonie en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	75
Figure 80 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=52).	76
Figure 81 - Sensibilité aux macrolides des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=52).	76
Figure 82 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (EARSS Annual report 2008, http://www.rivm.nl/earss).	79

Tableaux

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques de <i>S. pneumoniae</i> en 2009.	9
Tableau 2 – Fréquence (% ≥ 4) des principaux sérotypes dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte ou les OMA de l'enfant en 2009	10
Tableau 3 – Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2009.	11
Tableau 4 – Evolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), du vaccin conjugué 10-valent (PCV10) et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2009.	12

Tableau 5 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2010.....	18
Tableau 6 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2009.....	20
Tableau 7 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2009.	21
Tableau 8 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2009 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches sub-culture négative indiqué entre parenthèses).	22
Tableau 9 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de <i>S. pneumoniae</i> isolée de méningite dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2009.	23
Tableau 10 – Couverture sérotypique des vaccins conjugués heptavalent (PCV7) et 13 valent (PCV13), du vaccin conjugué 10 valent à l'étude (PCV10), et du vaccin 23 valent (Pn-23v) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte, en 2009.	29
Tableau 11 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2009.	31
Tableau 12 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=23).....	32
Tableau 13 - Description des souches plus résistantes au céfotaxime (CMI > 0,016 mg/L) qu'aux pénicillines isolées de méningites (n=10).	34
Tableau 14 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2009.	35
Tableau 15 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant (≤ 15 ans).....	35
Tableau 16 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte en 2009.....	36
Tableau 17 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte.	36
Tableau 18 – Sensibilité aux bêta-lactamines et aux fluoroquinolones des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) et chez l'adulte.....	37
Tableau 19 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection.	37
Tableau 20 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1858 souches étudiées).....	40
Tableau 21 – Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones en 2009.	41
Tableau 22 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2009.	41
Tableau 23 – Complexes clonaux (CC) et « sequence-types » (ST) des deux principaux sérotypes de remplacement.....	44
Tableau 24 – Evolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2009.	45
Tableau 25 – Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> responsables de méningites entre 2001 et 2009.	51
Tableau 26 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2009.	70
Tableau 27 – Evolution de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique des vaccins conjugués heptavalent (PCV7) et 13-valent (PCV13) pour les souches invasives (LCR et Hémoculture) entre 2001 et 2009 selon la zone géographique.....	78