

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



Rapport d'activité 2011

Epidémiologie 2010

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, François EB, Thierry FOSSE, Alain GRAVET, Tahar HADOU, Farida HAMDAD, Marie KEMPF, Jean Louis KOECK, Philippe LANOTTE, Sylvain MERMOND, Isabelle PATRY, André PECHINOT, Marie-Cécile PLOY, Chloé PLOUZEAU-JAYLE, Josette RAYMOND, Alain ROS, Christine SEGONDS, Bruno SOULLIÉ, Didier TANDÉ, Michel VERGNAUD, Véronique VERNET-GARNIER et Frédéric WALLET.

Les correspondants qui nous ont adressé des souches invasives :

M.C. DE BARBENTANE, C. BARTIZEL, C. CHAPLAIN, A. MICHEL, S. NEROME, B. PANGON, M. PEREZ, A. RAOULT, L. ROUDIERE, S. SMATI, I. WORCEL.

L'Institut de Veille Sanitaire et particulièrement :

Bruno COIGNARD, Scarlett GEORGES, Agnès LEPOUTRE, Daniel LEVY-BRUHL, Sylvie MAUGAT, Christine SAURA et Bertrand XERRI.

ACTIV et particulièrement :

Stéphane BÉCHET, Michel BOUCHERAT, Robert COHEN, Nathalie KOHN, Corinne LEVY, Manuela PEREIRA, Isabelle RAMAY, et Sadia TORTORELLI.

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

Flavie BOYER, Sophie GRONDIN, Patricia MARCELINO, Marion PERRIER et Noémie PILLAS.

Sommaire

L'essentiel de l'épidémiologie en 2010.....	5
Organigramme du CNRP en 2011	11
Locaux et équipements	11
<i>Infrastructure informatique du CNRP.....</i>	<i>12</i>
Activités	13
Expertise biologique	13
<i>Confirmation de l'identification, sérotypage.....</i>	<i>13</i>
<i>Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage</i>	<i>14</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>14</i>
<i>Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux.....</i>	<i>14</i>
<i>Formation.....</i>	<i>15</i>
Contribution à la surveillance épidémiologique	17
<i>Composition du réseau de surveillance</i>	<i>17</i>
<i>Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2010.....</i>	<i>20</i>
<i>Surveillance de la distribution des sérotypes</i>	<i>22</i>
<i>Fréquence du sérotype 6C</i>	<i>25</i>
<i>Évaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant</i>	<i>29</i>
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques</i>	<i>30</i>
<i>Résistance globale aux antibiotiques</i>	<i>30</i>

Résistance aux bêta-lactamines	31
Résistance aux bêta-lactamines dans les infections invasives en 2010	36
Résistance aux macrolides et apparentés.....	37
Autres marqueurs de résistance	37
Résistances associées et multi-résistance	38
Résistance aux fluoroquinolones	39
Résistance aux antibiotiques et sérotypes	39
Typage moléculaire (MLST) des principaux sérotypes de remplacement	42
<i>Surveillance des infections à S. pneumoniae</i>	43
Méningites à <i>S. pneumoniae</i>	43
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i>	53
Pleuro-pneumopathies.....	60
Variations régionales de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique des vaccins conjugués pour les souches invasives	63
Données épidémiologiques de France ultra-marine - ORP de Nouvelle Calédonie	65
<i>Participation à des réseaux de surveillance</i>	67
Réseaux nationaux.....	67
Réseaux internationaux.....	67
Alerte	68
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques</i>	68
Conseil	68
Perspectives 2012 à 2016	69
<i>Optimiser l'expertise microbiologique</i>	69
<i>Renforcer la surveillance épidémiologique en lien avec l'Institut de veille sanitaire..</i>	70
<i>Renforcer la participation aux réseaux de surveillance internationaux</i>	71
<i>Démarche qualité du laboratoire du CNRP</i>	71

Collaboration de recherche en lien direct avec l'activité du CNRP.....	71
Publications et communications depuis 2006 dans le cadre des missions du CNRP	73
<i>Publications nationales</i>	73
<i>Publications internationales</i>	74
<i>Communications nationales</i>	76
<i>Communications internationales</i>	79
<i>Conférences sur invitation</i>	81
Annexe A.....	82
<i>Protocole d'étude du CNRP pour chaque souche de l'échantillon dans le cadre de l'étude épidémiologique</i>	82
Annexe B	83
<i>Protocole de détection des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones chez S. pneumoniae par la méthode de l'antibiogramme</i>	83
Annexe C	85
<i>Fiche de recueil 2011 du CNRP</i>	85
Annexe D.....	86
<i>Données transmises en 2010 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque</i>	86
Table des illustrations.....	87
<i>Figures</i>	87
<i>Tableaux</i>	90

Charte

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

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

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

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

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

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

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

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

Un rapport annuel est adressé aux autorités sanitaires.

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

Le rôle du conseil scientifique est de :

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

L'essentiel de l'épidémiologie en 2010

L'année 2010 est une année de transition qui marque la fin de l'utilisation du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) au profit de celle du vaccin conjugué 13-valent (PCV13), introduit en France à partir de juin 2010 dans le calendrier vaccinal des enfants de moins de 5 ans.

En 2010, la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) est de 30%. Ainsi, la tendance à la baisse des PSDP au sein de l'échantillon étudié chaque année (souches invasives les années paires, souches invasives et souches isolées d'otite moyenne aiguë les années impaires) amorcée depuis 2003 se poursuit en 2010 (Figure 1). Cependant, si l'on ne considère que les souches isolées d'infections invasives, la proportion de PSDP a augmenté entre 2010 et 2009 (respectivement 30% vs. 27%), chez les enfants comme chez les adultes, de même que la proportion des souches résistantes à l'érythromycine ($p < 10^{-3}$) (Figure 2 et Figure 3). Cependant, la proportion de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline est stable ($p=0,4$) et la proportion des souches de sensibilité diminuée au céfotaxime a diminué par rapport à 2009 ($p=0,04$). Cette situation survient dans un contexte particulier :

- 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 était de 30% (Sabuncu *et al.*, Plos Medicine, 2009). Cependant, on note une légère tendance à la hausse sur les trois dernières années (Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France, AFSSAPS 2011).
- La couverture vaccinale du vaccin conjugué 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 d'enfants âgés de 3 à 12 mois ayant reçu une primo vaccination complète est passée de 50% en 2006 à 85% en 2010. Cependant, comparativement à 2009, seuls 65% des enfants âgés de 16 à 24 mois ayant reçu une primo vaccination complète ont reçu une dose de rappel en 2010. Enfin, le rattrapage par une dose supplémentaire de PCV13, préconisé pour les enfants de 12 à 24 mois complètement vaccinés par le PCV7 a été pratiqué dans moins de 10% des cas (Gaudelus *et al.* Médecine et Enfance, 2011).

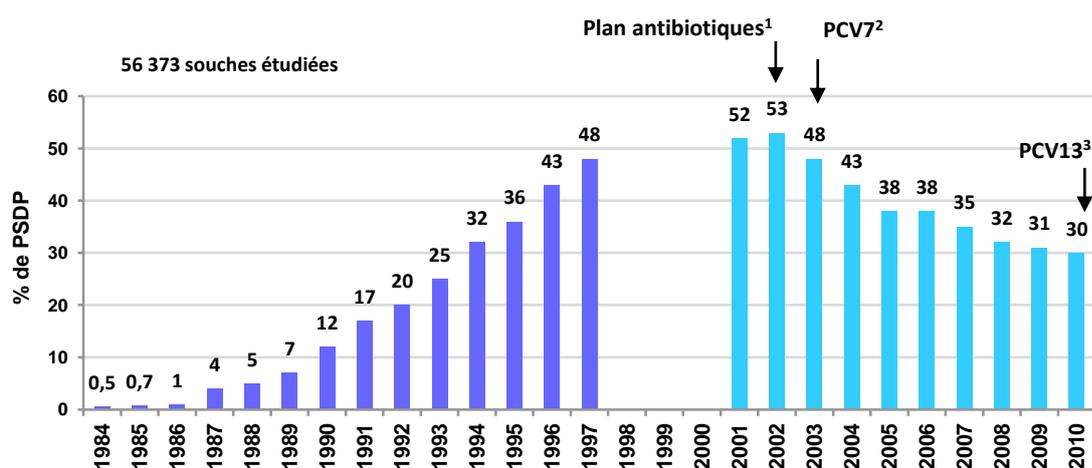


Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2010 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7); ³Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué 13-valent (PCV13).

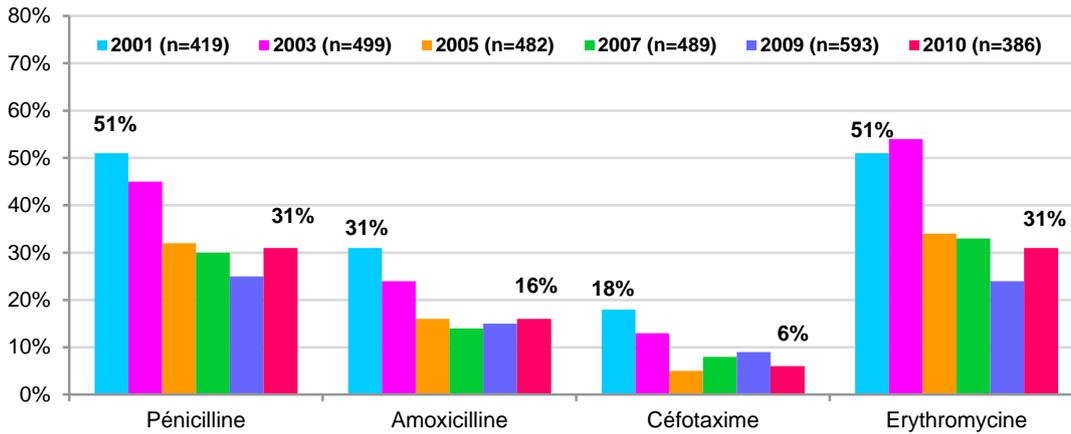


Figure 2 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant de 2001 à 2010.

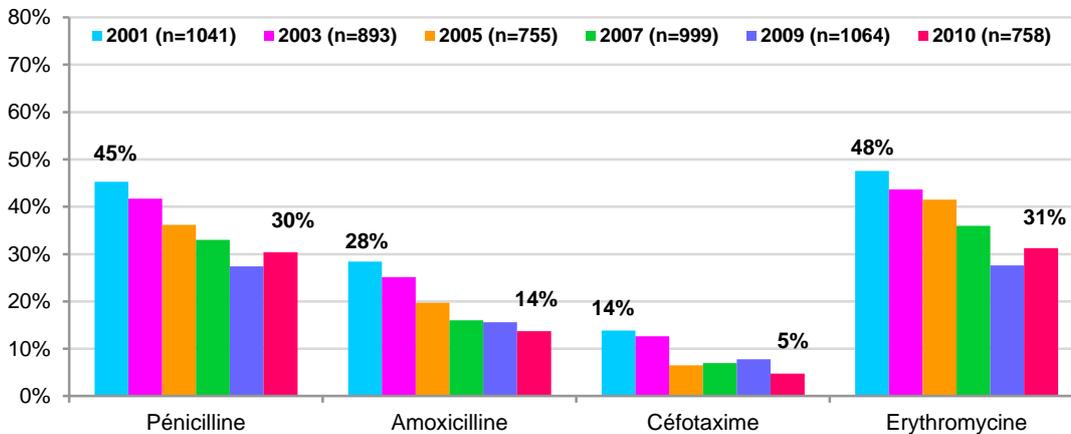


Figure 3 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2010.

Les trois sérotypes majoritaires dans les infections invasives de l'enfant sont le sérotype 19A, de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et les sérotypes 7F et 1, sensibles aux bêta-lactamines. Viennent ensuite les sérotypes 24F et 12F. (Figure 7, Tableau 2 et Tableau 3). Dans les infections invasives de l'adulte, quatre sérotypes prédominent : les sérotypes 7F, 19A, 3 et 12F (Figure 8).

- Chez l'enfant de moins de 2 ans, on observe (Figure 30, Figure 31, Figure 46, et Figure 47) :
 - une diminution régulière et marquée des sérotypes contenus dans le PCV7 : de 66% en 2001 à 4% en 2010
 - une évolution plus contrastée des infections invasives à sérotype 19A : progression de l'incidence des méningites mais diminution de l'incidence des bactériémies (proportion identique égale à 28% dans les méningites et les bactériémies)
 - une stabilisation des autres sérotypes de remplacement inclus dans le PCV13, sensibles aux antibiotiques, avec des différences de répartition selon le type d'infection :
 - la proportion du sérotype 7F diminue nettement dans les méningites (15% en 2010 vs. 27% en 2009) mais reste stable dans les bactériémies (25% en 2010 vs. 23% en 2009)
 - la proportion du sérotype 1 reste stable dans toutes les infections invasives
 - la proportion du sérotype 3 progresse dans les méningites (5% en 2010 vs. 1% en 2009) mais diminue dans les bactériémies
 - En revanche, 4 autres sérotypes non vaccinaux progressent particulièrement dans les méningites, les sérotypes 24F (9% des souches de méningites en 2010), 10A (6%), 12F (5%) et 35B (4%). Parmi ces derniers, seul le 35B est régulièrement de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

- Chez l'enfant de 2 à 15 ans, l'épidémiologie des sérotypes est variable en fonction de l'infection, bactériémie ou méningite (Figure 32, Figure 33, Figure 48 et Figure 49) :
 - Les sérotypes contenus dans le PCV7 ne représentent que 5% en 2010.
 - Parmi les souches isolées de méningites, les sérotypes prédominants sont les sérotypes 19A, 7F, 12F et 24F. Ces deux derniers sont en nette augmentation en 2010 et ne sont pas inclus dans le vaccin conjugué 13-valent. A l'inverse, le sérotype 3, au 1er rang en 2009, a nettement diminué en 2010 (13% vs. 8%). Il en est de même pour le sérotype 35B, sérotype non vaccinal de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, qui est passé de 10% en 2009 à 5% en 2010.
 - En ce qui concerne les bactériémies, les sérotypes prédominants sont les sérotypes 1, 7F et 19A. Le sérotype 1, nettement prédominant en 2009 (43% des souches isolées), a diminué et représente 34% en 2010. La prévalence des sérotypes 7F et 19A est stable (respectivement 18% et 16%).
- Chez l'adulte (Figure 6 et Figure 8 ; Tableau 2 et Tableau 3) :
 - Les 7 sérotypes vaccinaux continuent de diminuer et ne représentent plus que 12% des souches invasives.
 - Parmi les souches isolées de méningites, on observe une forte progression du sérotype 12F (11% en 2010 vs. 4% en 2009) qui le place au 1^{er} rang avec les sérotypes 19A et 7F (11% chacun). On note aussi une augmentation des sérotypes 6C et 15A. A l'inverse, le sérotype 3 a nettement diminué (de 11% en 2009 à 5% en 2010).
 - En ce qui concerne les bactériémies, les sérotypes 19A, 7F et 3 restent prédominants, comme en 2009. Viennent ensuite le sérotype 1 en diminution (10% en 2009 vs. 7% en 2010), puis le sérotype 12F en progression (4% en 2009 vs. 7% en 2010).

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la **résistance aux antibiotiques** de *S. pneumoniae* en 2010.

% I+R	Bactériémies (n=750)		Méningites (n=394)	
	Enfant (≤15 ans) (n=266)	Adulte (n=484)	Enfant (≤15 ans) (n=120)	Adulte (n=274)
Pénicilline	27%	30%	39%	31%
Amoxicilline	23%	14%	12%	13%
Céfotaxime	12%	5%	3%	5%
Ceftriaxone	1%	1%	3%	2%
Vancomycine	0%	0%	0%	0%
Érythromycine	27%	30%	38%	33%
Rifampicine	1%	1%	2%	1%
Cotrimoxazole	11%	13%	6%	9%
Fluoroquinolones*	0%	1%	0%	0%

Selon le CA-SFM 2010

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

Tableau 2 – **Principaux sérotypes** (fréquence $\geq 2\%$) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2010.

Sérotype	Bactériémies (n=750)		Méningites (n=394)		Total (n=1144)
	Enfant (≤ 15 ans) (n=266)	Adulte (n=484)	Enfant (≤ 15 ans) (n=120)	Adulte (n=274)	
19A[†]	20,7	13,2	23,3	10,9	15,5
7F[†]	20,3	13,6	13,3	10,6	14,4
1[†]	23,3	6,6	4,2	1,5	9,0
12F[°]	5,3	6,6	6,7	10,6	7,3
3[†]	3,0	10,1	5,8	5,5	6,9
6C	0,4	4,5	1,7	6,9	3,8
15A	3,8	2,5	2,5	5,8	3,6
22F[°]	1,1	4,3	0,8	4,4	3,2
24F	4,1	2,7	9,2	0,7	3,2
35B	0,8	2,9	4,2	4,4	2,9
19F^{**}	0,8	2,7	5,0	3,3	2,6
10A	1,1	2,1	5,0	2,6	2,3
14^{**†}	0,8	4,1	0,8	0,4	2,1

* 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 2010.

Sérotype	Bactériémies (n=215)		Méningites (n=133)		Total (n=348)
	Enfant (≤15 ans) (n=71)	Adulte (n=144)	Enfant (≤15 ans) (n=47)	Adulte (n=86)	
19A ⁺	64,8	38,2	57,4	26,7	43,4
15A	9,9	8,3	6,4	17,4	10,6
35B	2,8	9,7	6,4	11,6	8,3
19F ⁺⁺	2,8	4,9	12,8	10,5	6,9
14 ⁺⁺	2,8	12,5	2,1	1,2	6,3
6C ⁺	-	8,3	0	8,1	5,5
24F	5,6	0,7	8,5	-	2,6
6A ^{**}	-	2,1	2,1	4,7	2,3
9A	1,4	3,5	-	2,3	2,3
9V ⁺⁺	1,4	2,8	-	3,5	2,3
23F ⁺⁺	-	2,1	-	4,7	2,0
23B	1,4	1,4	-	2,3	1,4
12F ^{°§}	1,4	0,7	-	2,3	1,1
6B ⁺⁺	1,4	0,7	-	2,3	1,1
15B [°]	1,4	1,4	-	-	0,9
23A [§]	-	1,4	-	-	0,6
17F [°]	-	0,7	2,1	-	0,6
15C	-	0,7	2,1	-	0,6
11A ^{°§}	-	-	-	1,2	0,3
24A [§]	1,4	-	-	-	0,3
24B	1,4	-	-	-	0,3
22F ^{°§}	-	-	-	1,2	0,3

* 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 conjugué 13-valent,

[°] Sérotype contenu uniquement dans le vaccin polysaccharidique 23-valent.

[§] Sérotype habituellement sensible aux bêta-lactamines

En 2010, quatre souches de sérotype 12F, sérotype en augmentation récente et habituellement sensible aux bêta-lactamines, ont présenté une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Il s'agit d'un bas niveau de résistance à la pénicilline (CMI de pénicilline = 0,125 mg/L).

Tableau 4 – Évolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2010.

Couverture sérotypique (%)	Vaccin*	Enfants			Adultes	
		0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	16-49 ans	≥ 50 ans
2001	PCV7	66,1	62,9	33,3	41,8	50,8
	PCV13	89,1	88,6	83,3	74,8	75,3
	Pn-23v	93,0	89,5	90,5	82,8	86,6
2003	PCV7	64,3	56,1	33,6	40,2	51,7
	PCV13	89,6	93,5	85,8	71,5	77,0
	Pn-23v	92,6	96,3	92,0	84,4	88,7
2005	PCV7	44,3	47,7	28,6	39,4	41,0
	PCV13	83,3	88,3	82,7	71,4	70,2
	Pn-23v	90,5	94,5	94,0	83,1	82,3
2007	PCV7	16,4	16,4	18,9	24,3	28,6
	PCV13	73,3	73,3	79,3	67,2	65,3
	Pn-23v	82,8	84,3	85,6	79,5	83,6
2009	PCV7	5,8	1,3	5,6	11,1	14,5
	PCV13	71,2	78,4	76,5	61,0	57,7
	Pn-23v	82,7	85,6	86,4	77,3	75,4
2010	PCV7	3,7	3,8	6,5	6,7	12,1
	PCV13	63,3	65,1	73,9	55,9	49,2
	Pn-23v	78,2	76,4	90,2	75,4	74,3

*Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :

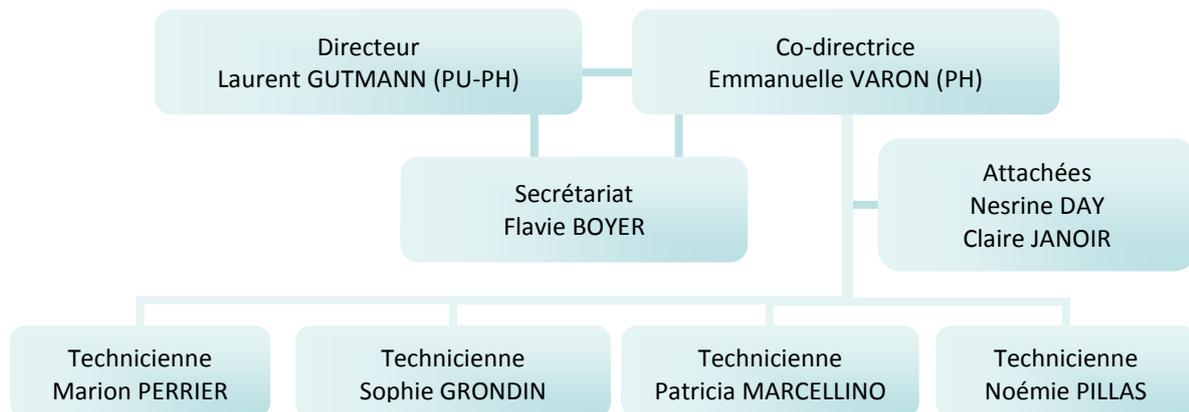
PCV7 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

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

Sérotypes contenus dans le vaccin polysaccharidique :

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

Organigramme du CNRP en 2011



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 (Dr Robert COHEN et Dr Corinne LEVY). Ces équipes disposent des locaux, équipement, moyens et personnel suivants :

- Laboratoire de Microbiologie de l'HEGP
 - 800 m2 (Bactériologie, Virologie, Myco-parasitologie, Biologie moléculaire)
 - Équipement microbiologique avec spectromètre de masse, 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)
 - Équipement : 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 check points) 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.

Activités

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 2011, **2912 souches ont été sérotypées, dont 1231 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 93 sérotypes, incluant les nouveaux sérotypes 6C et 6D. 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. Des souches de référence (R6, souche sauvage, et deux souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, ATCC49619 et CNRP966) sont utilisées comme contrôle de qualité interne pour la détermination des CMI de bêta-lactamines.

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

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 certains clones largement répandus (cas du sérotype 9V retrouvé dans les deux épidémies investiguées en 2002, du sérotype 1 en 2008, du sérotype 19A au début de l'année 2012).
- de déterminer le sérotype voire le sérotype directement à partir du prélèvement lorsque la culture est négative. Cette technique a été mise à profit pour le diagnostic des pleuro-pneumonies de l'enfant, et a permis de mettre en évidence des pneumocoques de sérotype 1, 7F et 19A.
- de caractériser les clones circulants et de repérer, entre autre, d'éventuels échanges capsulaires chez *S. pneumoniae*, dans le cadre par exemple du suivi du vaccin conjugué anti-pneumococcique. Les résultats obtenus pour les principaux sérotypes de remplacement 19A et 7F, ainsi que pour le nouveau sérotype 6C 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 une centaine d'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® ou MICE test®). Le CNRP répond à toute demande d'étude de la sensibilité de souches aux bêta-lactamines et aux autres antibiotiques, par la détermination des CMI selon les méthodes standardisées recommandées par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM).

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 : Étude des souches atypiques, antibiogramme, détermination des CMI par dilution en milieu gélosé, sérotypage) pour biologistes et techniciens.
- Publication de recommandations techniques : Cf. les recommandations du CA-SFM, 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 :
 - 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 2011 est résumé dans le Tableau 5.

Tableau 5 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2011

Activité	Étude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
Recherche de <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i> et <i>Staphylococcus aureus</i> à partir de prélèvements rhino-pharyngés	Epidémiologie du portage ¹	794
	ORP ²	1231
Sérotypage	Sérotypage 6C rétrospectif	187
	Autres correspondants	567
	Epidémiologie du portage	927
	Total	2912
Étude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)		
Pénicilline	ORP & Études	1750
Amoxicilline	ORP & Études	1371
Céfotaxime	ORP & Études	1371
Ceftriaxone	ORP & Études	1371
Vancomycine	ORP & Études	1300
Érythromycine	Epidémiologie du portage	379
Péfloxacin	ORP	16
Norfloxacin	ORP	16
Ciprofloxacine	ORP	16
Sparfloxacine	ORP	16
Lévofloxacine	ORP	16
Moxifloxacine	ORP	16
Étude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistines, kétolide, vancomycine, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.	ORP & Études	1591
Biologie moléculaire	Dans le cadre de la mission du CNR ou de projets de recherche :	
Extraction	Recherche de gènes spécifiques dans des produits pathologiques, identification des	98
PCR simplex	souches atypiques, détermination du sérotype	67
PCR multiplexes	6C, sérotypage par PCR multiplexes, étude de	165
Migration - Analyse des fragments	la résistance aux antibiotiques.	232
PCR - hybridation		66
Séquence (Sens et antisens)		48
Typage moléculaire par MLST (7 gènes)		
Extraction	Epidémiologie	102
PCR		714
Séquences (Sens et antisens)		1428
Formation	Technique d'identification, sérotypage : accueil d'un technicien (stage d'un mois).	

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

²ORP : 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 (Projet du CDC en cours, réseaux européens de l'ECDC EARS-net, et IBD-labnet...).

Composition du réseau de surveillance

Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, le CNRP a organisé un recueil de données cliniques et bactériologiques régulier et standardisé (Annexe 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...

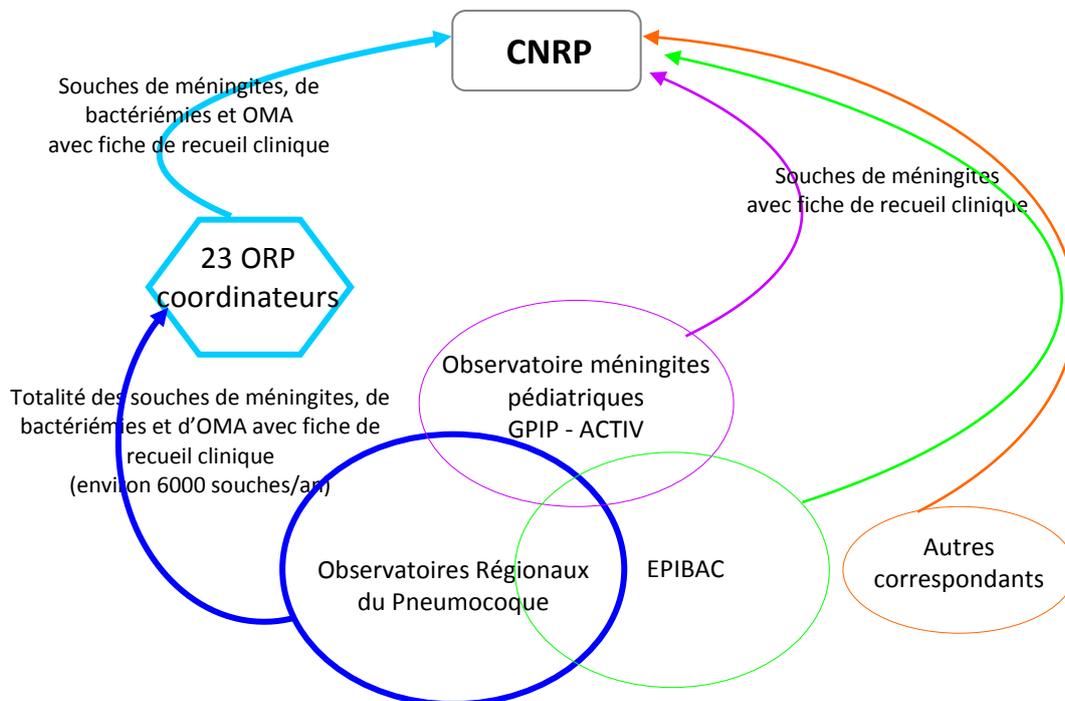


Figure 4 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Ainsi en 2010, le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* se compose de 23 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 7), auxquels participent comme en 2009, 400 laboratoires dont :

- 321 (80%) laboratoires publics
- 79 (20%) laboratoires privés (LABM)

Ceux-ci desservent,

- 489 établissements de santé
- 4 327 446 entrées totales en médecine

soit **une couverture de 73%** pour 2010 (Tableau 6). La couverture des ORP par région est illustrée par la Figure 5 (chaque losange représente un ORP).

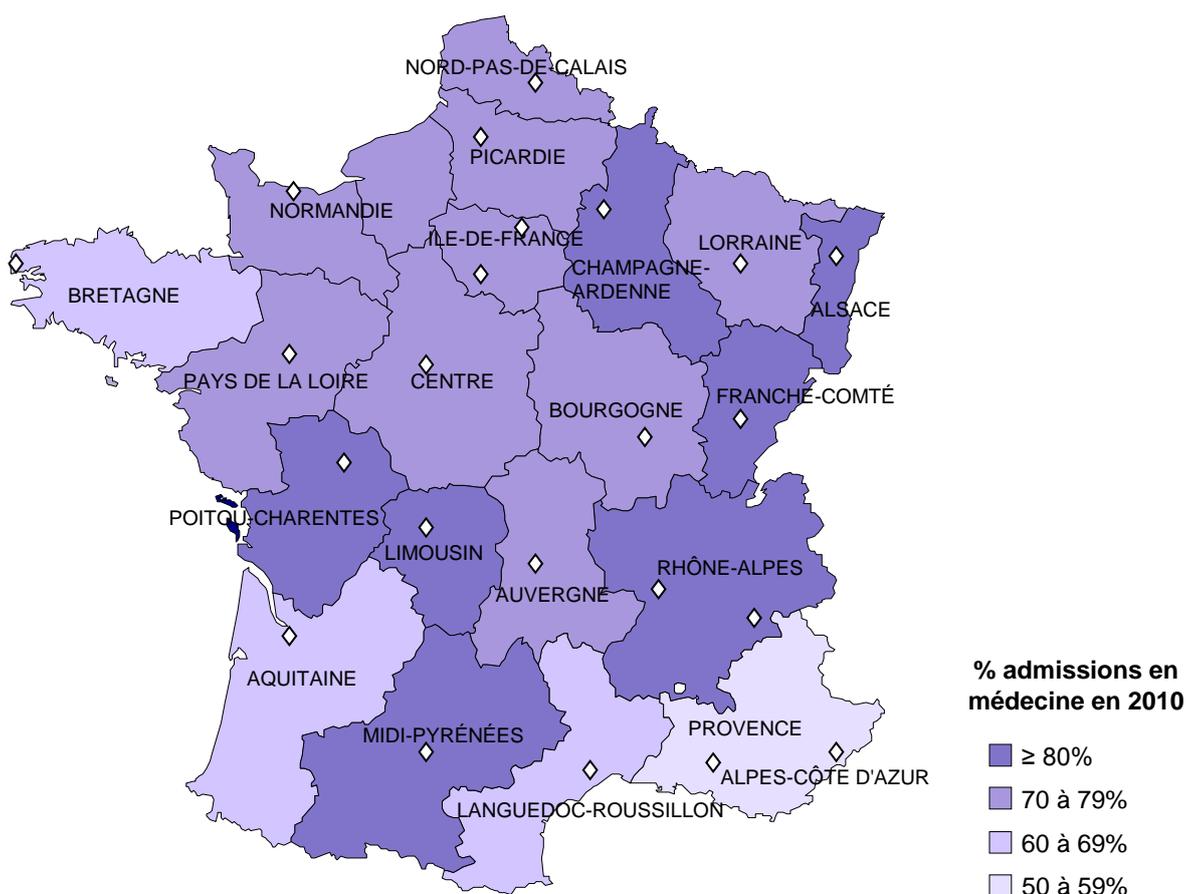


Figure 5 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2010.

Tableau 6 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2010.

		2003	2005	2007	2009	2010
Laboratoires (n)	publics	299	290	306	321	321
	privés	104	116	124	79	79
Établissements de santé couverts (n)	CHU, CHG, Cliniques,...	497	448	468	489	489
Admissions en médecine (n)*	Réseau ORP	2 948 867	2 952 727	4 117 827	4 013 259	4 327 446
	France métropolitaine	4 694 860	4 782 564	5 111 481	5 521 765	5 965 004
Couverture du réseau		62,8%	61,7%	80,6%	72,7%	72,5%

*Données SAE 2010, <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 2010.

ORP	Coordinateur
ORP Alsace	Dr A. GRAVET
ORP Aquitaine	Dr. J.L. KOECK, 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 M.C. DEMACHY
ORP Languedoc-Roussillon	Dr M. BRUN
ORP Limousin	Dr M.C. PLOY
ORP Lorraine	Dr T. HADOU
ORP Midi-Pyrénées	Dr C. SEGONDS
ORP Nord-Pas de Calais	Dr F. WALLET
ORP Normandie	Dr M. VERGNAUD
ORP Paris-Ile de France Ouest	Dr J. RAYMOND
ORP Pays de La Loire	Dr M. KEMPF
ORP Picardie	Dr F. EB, Dr F. HAMDAD
ORP Poitou-Charentes	Dr C. BURUCOA, Dr C. PLOUZEAU-JAYLE
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 2010

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

Le CNRP a pris en charge l'étude complète de la sensibilité aux antibiotiques (CMI et antibiogrammes) ainsi que la détermination complète des sérotypes pour l'ensemble des souches transmises en 2010.

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé en 2010 de :

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

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

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

Pour l'année 2010, la surveillance épidémiologique a porté sur 1181 souches isolées en France métropolitaine parmi les 1223 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 8). La différence est représentée par 42 souches (3,4%), dont la subculture est restée négative. L'ORP ultra-marin de Nouvelle-Calédonie nous a adressé 53 souches. Les données de cette surveillance sont rassemblées dans un chapitre spécifique.

Tableau 8 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2010 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches subculture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCR		Liquides pleuraux		Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
Alsace	5	30	3	7	1	1	47
Aquitaine	15(7)	12(5)	8	10(1)	1	2	48(13)
Arc Alpin	14	27	2	11(1)	2	1	57(1)
Auvergne	5	40(2)	-	6(1)	-	-	51(3)
Bourgogne	4	30	3	3	-	-	40
Bretagne	3	18	8	8	-	-	37
Centre	5	8(1)	1	17	-	2	33(1)
Champagne-Ardenne	9	29	6	12	3	5	64
Côte d'Azur	2	18	3	7	-	1	31
Franche-Comté	-	-	2	-	-	-	2
Ile de France-Est	42	13	11	24(1)	-	-	90(1)
Languedoc-Roussillon	10(2)	29(3)	4	12(2)	1	2(1)	58(8)
Limousin	6	35(1)	-	4	-	-	45(1)
Lorraine	12	24(1)	8	17	-	1	63(1)
Midi-Pyrénées	18	29	4	13	-	-	64
Nord-Pas de Calais	23	37	7	23	-	2	92
Normandie	24	4	6	14	-	9	57
Paris Ile-de-France Ouest	12	2(1)	10	17	-	1	42(1)
Pays de La Loire	20	41(2)	5	29(2)	-	-	95(4)
Picardie	5	32(4)	3	6	-	-	46(4)
Poitou-Charentes	8(1)	34(1)	4	9	-	2	57(2)

ORP	Hémocultures		LCR		Liquides pleuraux		Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
Provence	12	18(1)	4	13	-	-	47(1)
Rhône-Forez	22	1(1)	10	8	1	-	42(1)
Autre (Méningites)	-	1	8	7	-	-	16
France métropolitaine	276(10)	512(23)	120	277(8)	9	29(1)	1223(42)
Nouvelle-Calédonie	10(1)	37(2)	1	5	-	-	53 (3)
Total général	286(11)	549(25)	121	282(8)	9	29(1)	1276 (45)

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 2010 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 2010.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H. André Mignot, Le Chesnay	Dr B. PANGON	4
C.H., Rambouillet	Dr C. BARTIZEL	2
Hôpital Delafontaine, St Denis	Dr C. CHAPLAIN	2
G.H. Eaubonne-Montmorency	Dr S. NEROME	2
C.H., Aubenas	Dr S. SMATI	1
C.H.R. La Timone, Marseille	Dr M. PEREZ, Dr A. MICHEL	1
C.H.I., Fréjus	Dr L.. ROUDIERE	1
Hôpital René Sabran, Hyères	Dr A. RAOULT	1
C.H., Henri Duffaut, Avignon	Dr M.C. DE BARBENTANE	1
C.H., Neuilly	Dr I. WORCEL	1
Total		16

Surveillance de la distribution des sérotypes

En 2011, 1181 souches ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2010 (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, 2005, 2007, 2009 et 2010 (Figure 6).
- Après stratification
 - Par année d'étude entre 2001-2002 et 2010: enfants (≤ 15 ans) (Figure 7), adultes (> 15 ans) (Figure 8)
 - Pour l'année 2010, 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).

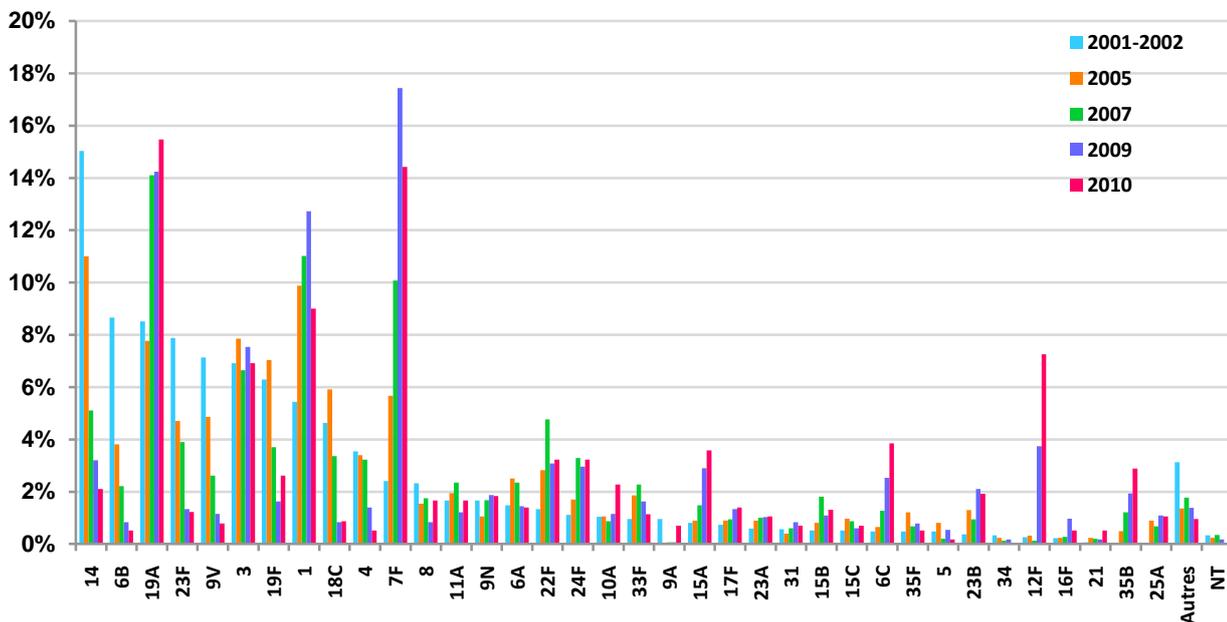


Figure 6 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* quelque soit l'âge en 2001-2002 (n=2702), 2005 (n=1235), 2007 (n=1488), 2009 (n=1657) et en 2010 (n=1144).

- Globalement (Figure 6 à Figure 8), le sérotype 19A est prédominant dans les infections invasives, bien que stable, devant les sérotypes 7F et 1 qui amorcent une régression, et le sérotype 12F, en 4ème position et en très nette progression par rapport aux années précédentes. La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge. Aucune souche était non typable (NT) en 2010.
- Dans les hémocultures (Figure 9 à Figure 11), trois sérotypes représentent à eux seuls 44% des souches invasives : 7F, 19A et 1, ce dernier étant isolé beaucoup plus fréquemment chez l'adulte et très rarement dans les méningites (2,3%).
- Dans les méningites, la diminution des sérotypes vaccinaux 14, 23F et 6B, qui représentaient chacun plus de 10% des cas en 2001, continue en 2010, avec moins de 2% pour chacun de ces sérotypes (Figure 9 à Figure 11). Les deux sérotypes majoritaires sont toujours les sérotypes 19A et 7F, suivis en troisième position, du sérotype 12F, isolé dans 9,4% des cas (6,7% des cas de l'enfant et 10,6% des cas de l'adulte). En 4ème et 5ème places, les sérotypes 3 et 6C sont également responsables de plus de 5% des méningites.
- La distribution des sérotypes est différente selon le groupe d'âge. Chez l'enfant, les sérotypes prédominants sont le 19A, le 7F et le 1 qui représentent respectivement 21,5%, 18,1% et 17,4% des infections invasives. En ce qui concerne le sérotype 1, il est peu fréquent chez les enfants de moins de 2 ans ($< 6\%$) mais prédomine nettement

chez les enfants de 24 à 59 mois (20,8% des souches isolées) et surtout de 5 à 15 ans, où il représente 37% des souches isolées. La tendance est inverse pour le sérotype 19A, isolé dans 28,2% des infections invasives de l'enfant de moins de 2 ans et dans seulement 6,5% des infections invasives de l'enfant de 5 à 15 ans (Figure 10). Avant 2 ans, les sérotypes 19A et 7F sont prédominants, aussi bien dans les hémocultures que dans les LCR. Chez l'adulte, les sérotypes 7F et 19A sont prédominants respectivement dans les hémocultures et les LCR. Cependant, dans les LCR, le sérotype 12F arrive en 2ème position ex-aequo (10,8% des souches isolées) et le 6C en 4ème position. Dans les hémocultures, les sérotypes 3, 12F et 1 arrivent respectivement en 3ème place ex-aequo et 5ème place (Figure 11).

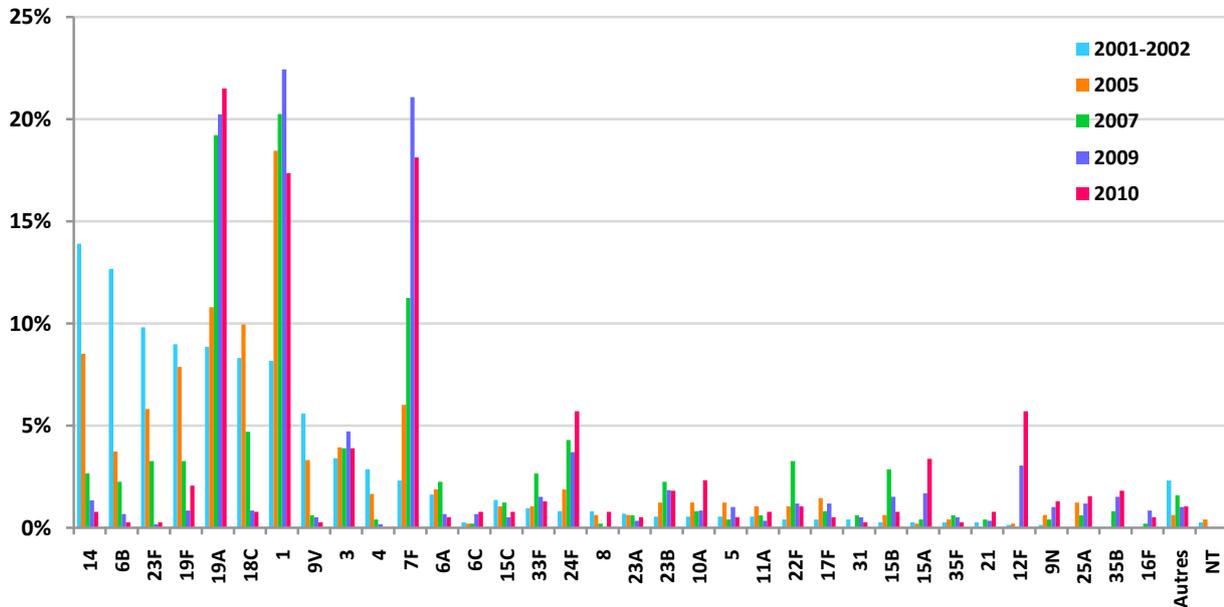


Figure 7 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* de l'enfant (≤ 15 ans) en 2001-2002 (n=734), 2005 (n=482), 2007 (n=489), 2009 (n=593) et en 2010 (n=386).

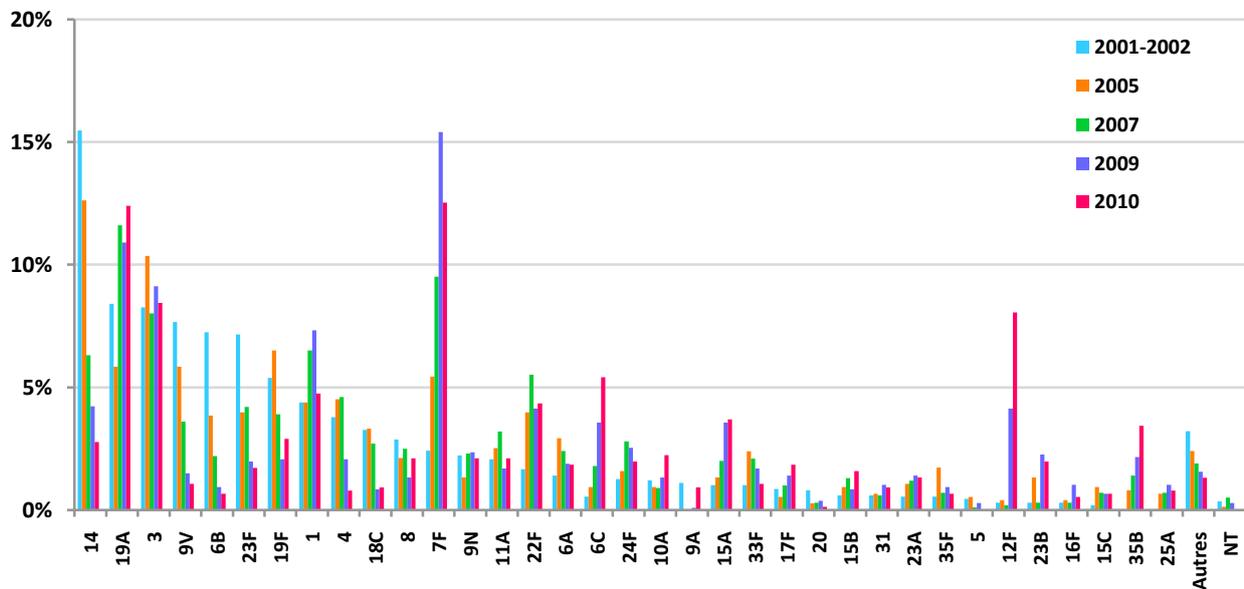


Figure 8 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* de l'adulte en 2001-2002 (n=1985), 2005 (n=753), 2007 (n=999), 2009 (n=1064) et en 2010 (n=758).

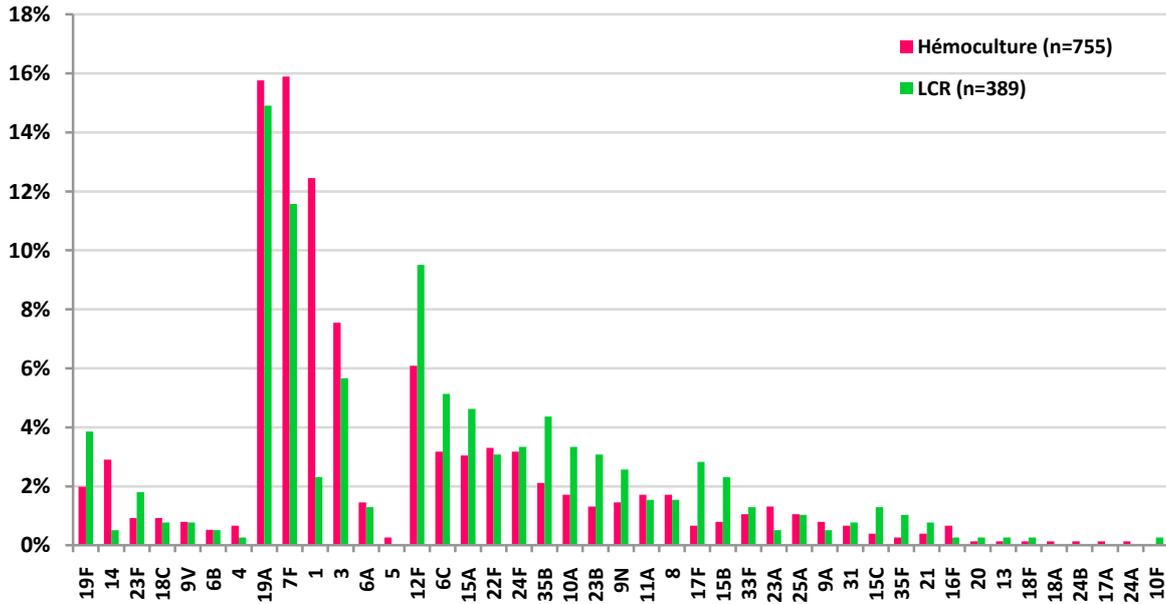


Figure 9- Distribution des sérotypes des 1144 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture ou de LCR en 2010, quelque soit l'âge.

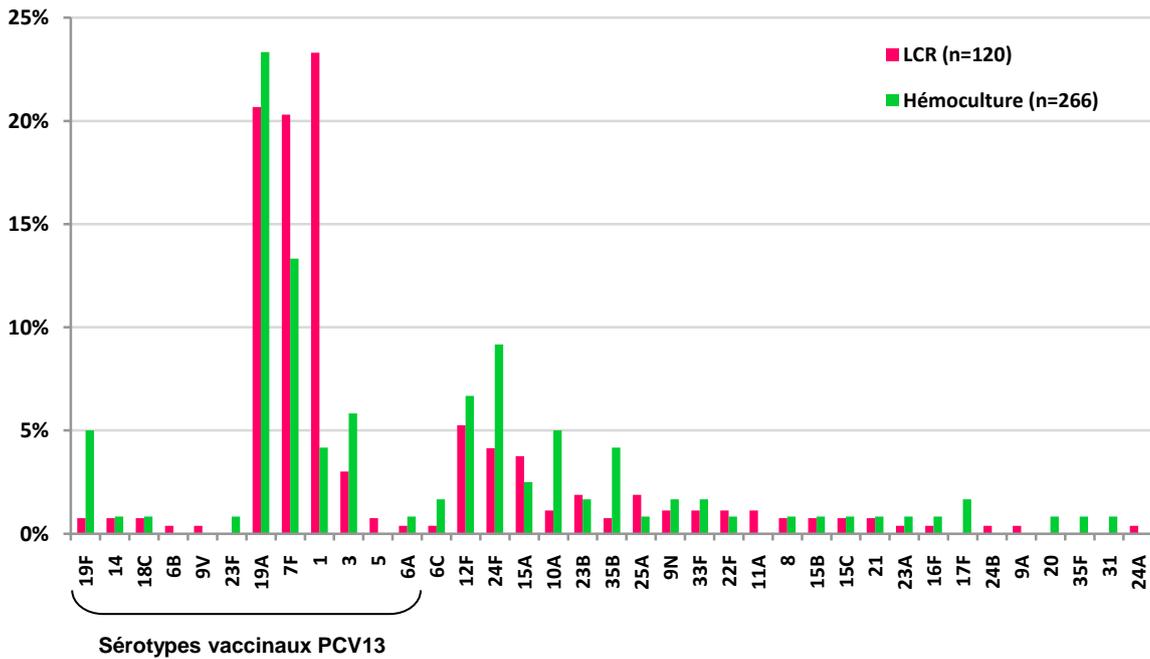


Figure 10 – Distribution des sérotypes de 386 souches isolées d'hémoculture et de LCR chez l'enfant (<= 15 ans).

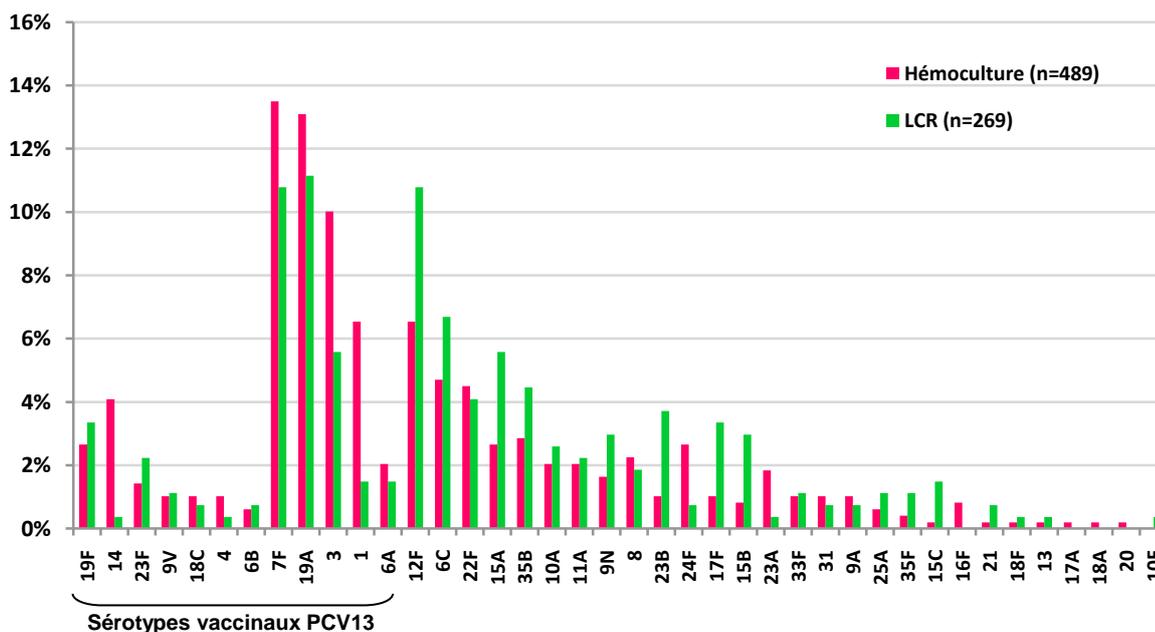


Figure 11 - Distribution des sérotypes des 758 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte (> 15 ans).

Fréquence du sérotype 6C

Le nouveau sérotype 6C (cf. § Expertise biologique - sérotypage) a été recherché parmi l'ensemble des souches invasives isolées entre 2003 et 2010 qui avaient été identifiées comme appartenant au sérotype 6A par sérotypage conventionnel. En 2003, 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 avaient significativement diminué chez l'enfant de moins de 5 ans, les souches de sérotype C restant stables. Chez l'enfant de plus de 5 ans et chez l'adulte, on observait une diminution des souches invasives de sérotype 6A associée à une nette progression des souches de sérotype 6C. Ceci suggérait une certaine immunogénicité croisée entre la valence 6B du PCV7 et le sérotype 6A, mais pas entre les sérotypes 6B et 6C. Ces tendances se confirment en 2010 : le sérotype 6C est le premier sérotype du séro groupe 6 isolé dans les infections invasives à pneumocoques (Tableau 10, Figure 12). Cette surveillance nous permettra d'évaluer si le PCV13, qui contient la valence 6A et dont l'immunogénicité permet une activité opsonisante bactéricide *in vitro* vis-à-vis du sérotype 6C, permet de diminuer la fréquence des infections invasives à pneumocoque de sérotype 6C.

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

Age	Sérotype du groupe 6	2003	2007	2009	2010
<24 mois	6A	10	8	3	1
	6C	1	1	1	1
	6B	36	5	3	
2-15 ans	6A	2	3	1	1
	6C	0	0	3	2
	6B	7	6	1	1
16-64 ans	6A	9	10	9	7
	6C	9	9	17	19
	6B	17	14	1	2
>64 ans	6A	11	14	11	7
	6C	2	9	21	22
	6B	20	8	9	3
Total		124	87	80	66

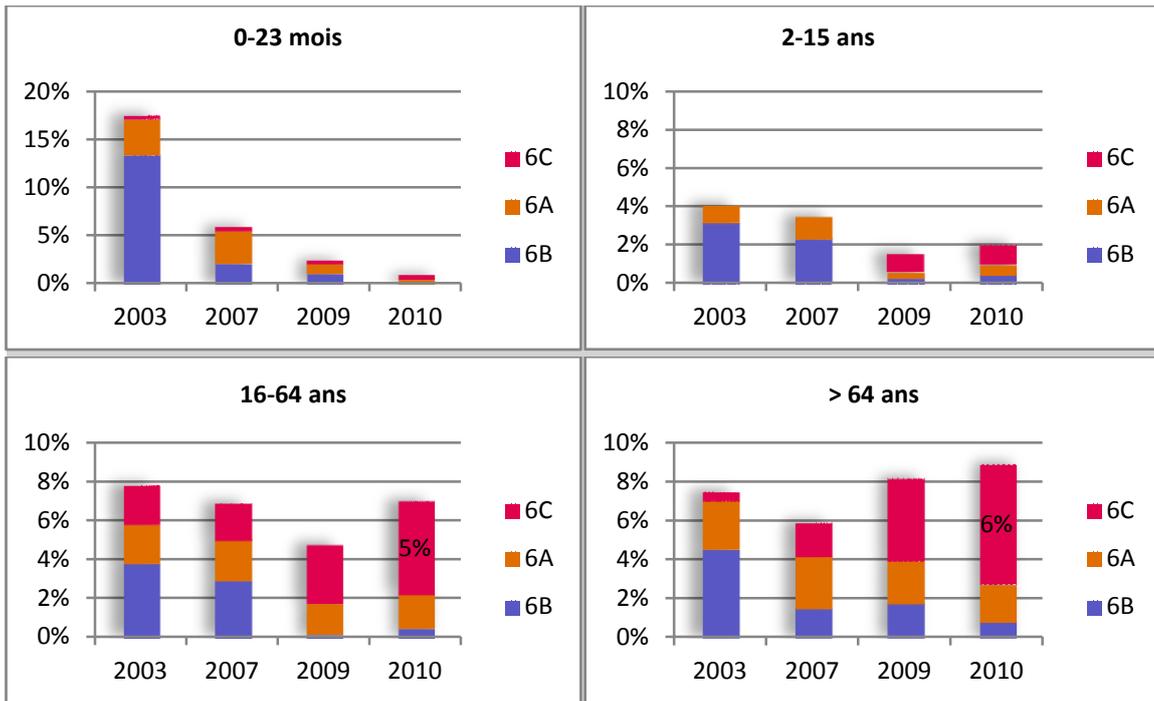


Figure 12 - Évolution de 2003 à 2010 de la distribution des sérotypes 6B, 6A et 6C parmi les souches invasives selon le groupe d'âge.

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

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

Par son activité de sérotypage des souches invasives (méningites et bactériémies) 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 et 13-valent, ainsi que pour le vaccin polysaccharidique 23-valent (valences 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F) (Figure 13 à Figure 15, Tableau 11).

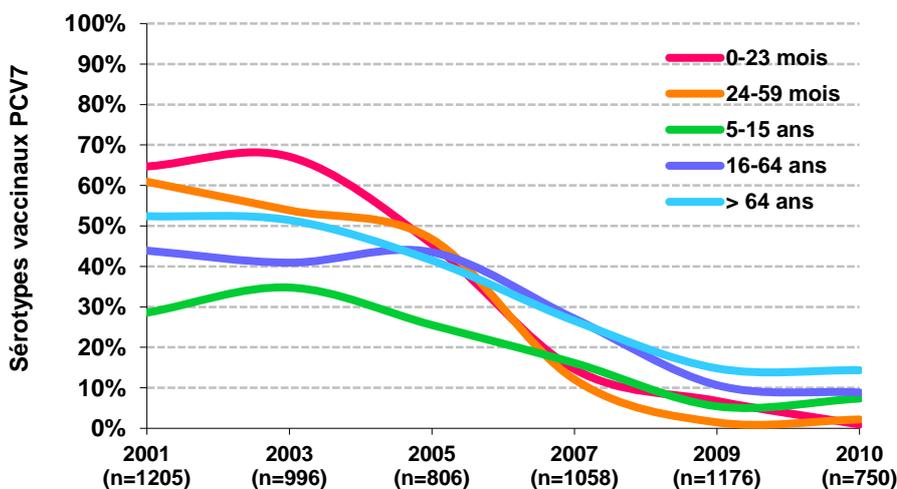


Figure 13 - Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) dans les bactériémies entre 2001 et 2010 en fonction du groupe d'âge.

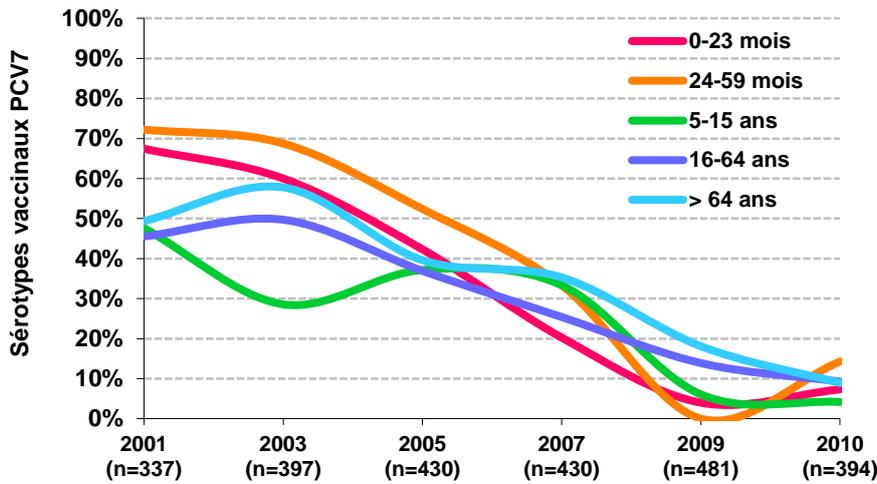


Figure 14 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) dans les méningites entre 2001 et 2010 en fonction du groupe d'âge.

La couverture sérotypique globale du vaccin conjugué heptavalent pour les souches « invasives » est désormais de moins de 7 % chez les enfants, quelque soit la tranche d'âge considérée, même si la tendance est à la stabilisation (Figure 13, Figure 14). La diminution ponctuelle de cette couverture sérotypique observée dans les méningites de l'enfant de 24 à 59 mois ne peut pas être considérée comme significative compte tenu du faible nombre de souches étudiées (n=14).

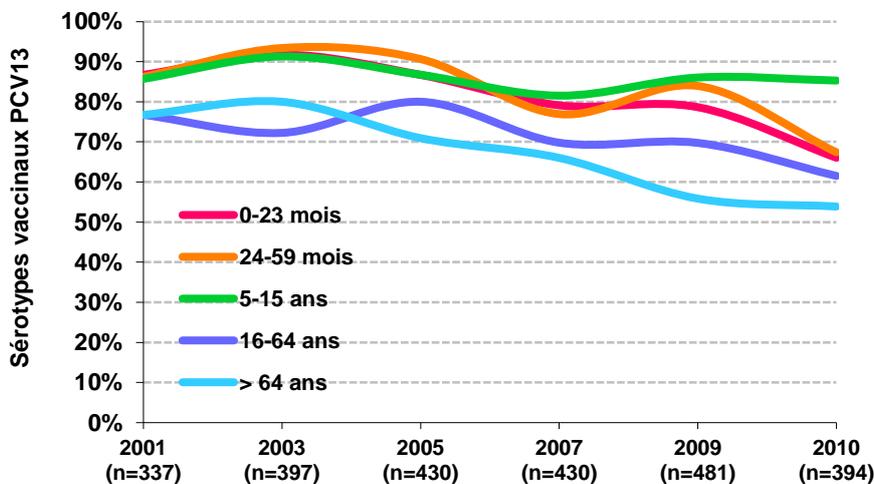


Figure 15 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2010 en fonction du groupe d'âge.

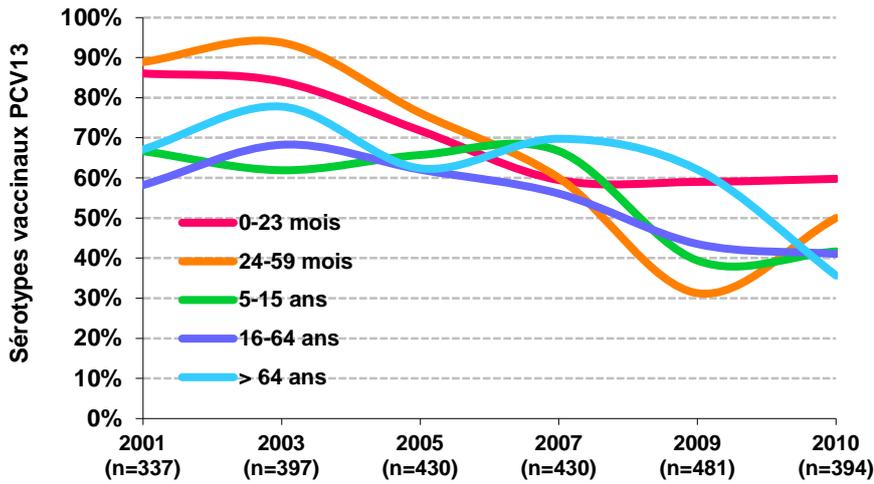


Figure 16 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2010 en fonction du groupe d'âge.

Tableau 11 – Couverture sérotypique des vaccins conjugués heptavalent (PCV7) et 13 valent (PCV13), et du vaccin 23 valent (Pn-23v) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte, en 2010.

Groupe d'âge	Couverture sérotypique							
	Méningites				Bactériémies			
	n	PCV7	PCV13	Pn-23v	n	PCV7	PCV13	Pn-23v
0-23 mois	82	7,3%	59,8%	76,8%	106	0,9%	66,0%	79,3%
24-59 mois	14	14,3%	50%	64,3%	92	2,2%	67,4%	78,3%
5-15 ans	24	4,2%	41,7%	70,8%	68	7,4%	85,3%	97,1%
16-64 ans	173	9,2%	41,0%	71,1%	226	8,8%	61,5%	80,5%
>64 ans	101	8,9%	35,6%	67,3%	258	14,3%	53,9%	74,4%
Total	394	8,6%	43,9%	71,0%	750	8,7%	62,4%	79,5%

En 2010, la couverture sérotypique du vaccin polysaccharidique 23-valent est plus élevée pour les souches isolées d'hémoculture (79%) que pour celles isolées de méningites (71%) (Tableau 11).

Chez l'adulte (> 15 ans), la couverture sérotypique du vaccin 23-valent est de 70% pour les souches isolées de LCR, et de 77% pour les souches d'hémocultures ; pour les vaccins conjugués heptavalent et 13 valent, elle est respectivement de 12% et 57% dans les hémocultures, et de 9% et 39% dans les LCR.

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

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

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, puis 13-valent depuis juin 2010, sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois. 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 4% pour la période 2010-2011 dans une population dont plus de 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% en 2002-2003 à 62% en 2010-2011). Le sérotype 19A reste prédominant, mais a significativement diminué de 22,6% à 15,4% ($p < 0,0001$). Parmi les sérotypes qui atteignent ou dépassent les 5%, on note une augmentation significative des sérotypes 15B/C (4,6% à 8,0% $p = 0,005$) et 35B (4,9% à 7,2% $p = 0,04$), alors que les sérotypes 15A, 6C, 11A et 23A ont peu progressé (Figure 17). Parmi eux, les sérotypes 19A, 15A et 35B sont majoritairement de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Le vaccin conjugué 13-valent couvrait théoriquement 27% des sérotypes isolés de portage rhino-pharyngé en 2010-2011.

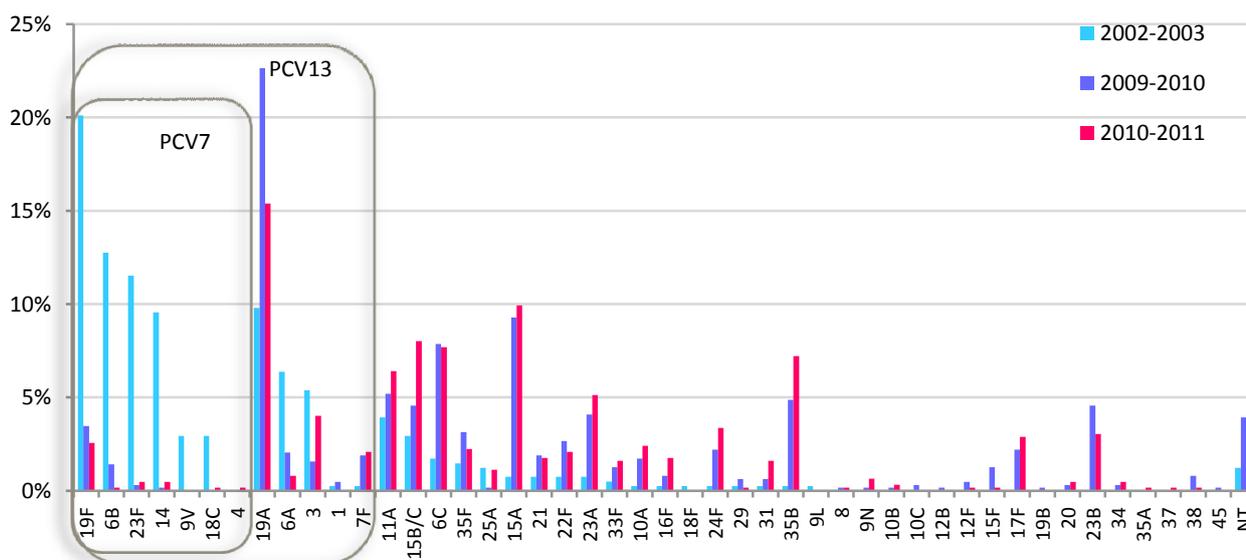


Figure 17 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 ($n=410$), en 2009-2010 ($n=639$) et en 2010-2011 ($n=629$) quelque soit leur statut vaccinal.

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 12)

Résistance globale aux antibiotiques

En 2010, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance pour les souches isolées d'infections invasives : méningites et bactériémies accompagnant ou non une pneumonie, et ayant conduit à une hospitalisation. Pour l'analyse des tendances, se reporter aux chapitres spécifiques.

Remarque : les données concernant les souches isolées de liquides pleuraux ne font pas partie, *sensu stricto*, de l'échantillon étudié chaque année. Elles seront présentées dans un chapitre spécifique et pourront être comparées avec celles présentées dans les rapports d'activité 2008 et 2009.

Tableau 12 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2010.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	1144	69,6	30,3	0,1
Pénicilline*	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1144	69,6	24,5	5,9
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1144	85,6	13,6	0,8
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1144	94,9	4,9	0,2
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1144	98,6	1,4	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	1144	100	-	-
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1144	100	-	-
Érythromycine	≥ 26 mm	< 24 mm	1144	69,0	0,9	30,1
Érythromycine*	≥ 22 mm	< 17 mm	1144	69,9	0,4	29,7
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1144	92,8	7,2	-
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1144	100	-	-
Télithromycine	≥ 24 mm	< 21 mm	1144	98,8	1,0	0,2
Cotrimoxazole	≥ 19 mm	< 16 mm	1144	89,0	4,1	6,9
Rifampicine	≥ 29 mm	< 24 mm	1144	98,8	1,0	0,2
Rifampicine*	≥ 19 mm	< 14 mm	1144	99,8	0,1	0,1
Chloramphénicol	≥ 23 mm	-	1144	96,6	-	3,4
Tétracycline	≥ 23 mm	< 21 mm	1144	73,3	1,3	25,4
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	1144	99,7	-	0,3
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	1144	85,9	0,2	13,9
Gentamicine	≥ 17 mm	< 11 mm	1144	100	-	-
Vancomycine	≥ 17 mm	-	1144	100	-	-

Selon le CA-SFM 2010.

*Pour la pénicilline, l'érythromycine et la rifampicine, les données ont aussi été analysées selon le CA-SFM 2008, pour permettre une comparaison avec les années antérieures.

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats globaux

En 2010, 30,5% des souches étudiées (isolées d'hémocultures et de LCR) sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L). Selon la nouvelle définition proposée par le CA-SFM et EUCAST, les souches résistantes à la pénicilline (CMI > 2 mg/L) ne représentent que 0,2%. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) représentent respectivement 14,5% et 5,2% ; quant aux souches résistantes (CMI > 2 mg/L), elles restent très peu fréquentes : 0,9% pour l'amoxicilline, 0,2% pour le céfotaxime et aucune souche résistante à la céftriaxone.

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.

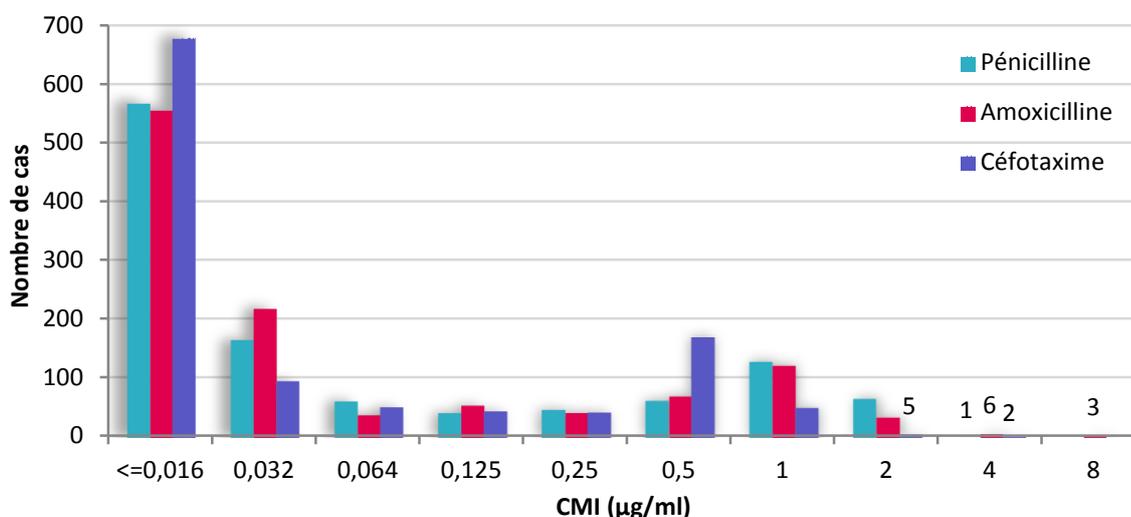


Figure 18 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2010 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1144).

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 13. Le sérotype prédominant parmi ces souches résistantes est le sérotype 19A (15/26 souches).

Tableau 13 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=26).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	Péni*	CMI (mg/L)			Résistance(s) associée(s)*
					AMX	CTX	CRO	
4 mois	19F	LCR	Midi-Pyrénées	2	1	4	2	E-T-K
4 mois	19A	LCR	Champagne-Ardenne	2	2	1	0,5	E-T-K
5 mois	19F	LCR	Lorraine	2	2	1	0,5	E-Co
7 mois	19A	Hémoculture	Normandie	2	2	1	0,5	E-T-K
9 mois	19A	LCR	Pays de la Loire	2	2	1	0,5	E-T-K
12 mois	19A	LCR	Ile-de-France Est	2	1	4	2	E-T-K
12 mois	19A	LCR	Aquitaine	2	2	1	0,5	E-T
22 mois	19A	Hémoculture	Lorraine	2	2	1	0,5	E-T-K
30 mois	19A	Hémoculture	Rhône-Forez	2	2	1	1	E-T
34 mois	19A	LCR	Midi-Pyrénées	2	2	1	0,5	E-T-K
30 ans	15A	LCR	Rhône-Forez	2	2	1	1	E-T-K

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	Péni*	CMI (mg/L)			Résistance(s) associée(s)*
					AMX	CTX	CRO	
38 ans	19A	LCR	Pays de la Loire	2	2	1	0,5	E-T
59 ans	19A	LCR	Nord-Pas de Calais	2	2	2	1	E-T-K
60 ans	19F	LCR	Ile-de-France Est	2	2	1	0,5	E-T
61 ans	19F	Hémoculture	Centre	2	2	1	0,5	E-T
62 ans	23F	LCR	Côte d'Azur	2	2	1	0,5	E-T-Ch
64 ans	19A	LCR	Aquitaine	2	2	1	0,5	E-T-K
64 ans	19F	Hémoculture	Lorraine	4	8	1	0,5	E-K
64 ans	35B	Hémoculture	Poitou-Charentes	2	2	1	0,5	-
75 ans	23F	LCR	Lorraine	2	8	1	1	E
75 ans	19A	Hémoculture	Nord-Pas de Calais	2	1	1	1	E-T-K
76 ans	19A	Hémoculture	Pays de la Loire	2	2	1	0,5	E-T
76 ans	14	Hémoculture	Lorraine	2	2	1	1	E-T-K
78 ans	19A	LCR	Nord-Pas de Calais	2	2	1	1	E-T-K
79 ans	14	Hémoculture	Pays de la Loire	2	2	1	0,5	E-T-K
87 ans	19A	Hémoculture	Provence	2	1	2	1	E-T

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

En 2010, seules deux souches de sensibilité diminuée ont une CMI d'amoxicilline qui dépasse la CMI de pénicilline d'au moins deux dilutions (bulles rouges au-dessus de la droite dans la Figure 19).

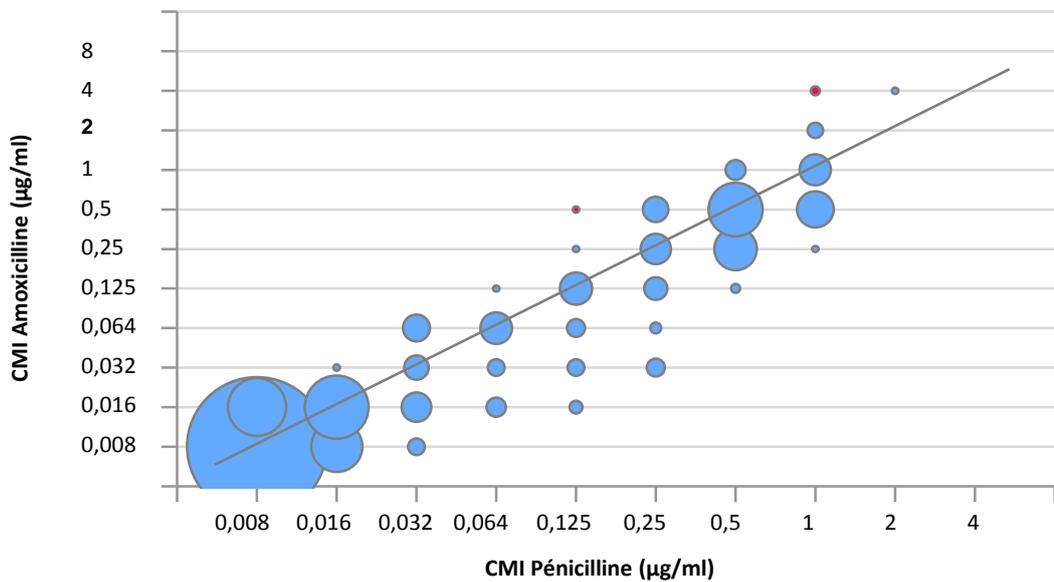


Figure 19 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1144 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2010.

Les caractéristiques des rares souches isolées de méningite ayant une CMI de céphalosporine injectable de 3^{ème} génération plus élevée que la CMI de pénicilline G sont décrites dans le Tableau 14.

Tableau 14 - Description des souches plus résistantes au céfotaxime ou à la ceftriaxone (CMI > 0,016 mg/L) qu'aux pénicillines isolées de méningites (n=5).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	Péni*	CMI (mg/L)			Résistance(s) Associée(s)*
					AMX	CTX	CRO	
2 mois	12F	LCR	Champagne-Ardenne	0,032	0,016	0,064	0,064	-
3 mois	19F	LCR	Midi-Pyrénées	2	1	4	2	E-Te-K
11 mois	19A	LCR	Ile-de-France Est	2	1	4	2	E-Te-K
55 ans	15B	LCR	Provence	0,064	0,032	0,125	0,064	E-Te-K
79 ans	3	LCR	Lorraine	0,064	0,032	0,125	0,125	-

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

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

B. Chez l'enfant (≤ 15 ans)

Les données pourront être comparées avec celles de 2009 ne concernant que les souches invasives. Le taux de sensibilité diminuée à la pénicilline (I+R) a augmenté de 25% à 31% entre 2009 et 2010. Il n'en est pas de même pour les trois autres bêta-lactamines testées : le taux de sensibilité diminuée est stable à 16% pour l'amoxicilline, et en diminution à 6% pour le céfotaxime et à 1% pour la ceftriaxone (Tableau 15, Figure 2).

Tableau 15 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2010.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	$\leq 0,06$ mg/L	> 2 mg/L	386	69,4	30,6	-
Pénicilline*	$\leq 0,06$ mg/L	> 1 mg/L	386	69,4	22,8	7,8
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	386	84,2	15,0	0,8
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	386	94,3	5,2	0,5
Ceftriaxone	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	386	98,7	1,3	0
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	386	100	-	0
Moxifloxacine	$\leq 0,5$ mg/L	-	386	100	-	0
Érythromycine	≥ 26 mm	< 24 mm	386	69,4	0,8	29,8
Érythromycine*	≥ 22 mm	< 17 mm	386	70,2	0,5	29,3
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	386	93,2	6,8	0
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	386	100	-	0
Télithromycine	≥ 24 mm	< 21 mm	386	98,7	1,0	0,3
Cotrimoxazole	≥ 19 mm	< 16 mm	386	90,7	3,4	5,9
Rifampicine	≥ 29 mm	< 24 mm	386	98,7	1,0	0,3
Rifampicine*	≥ 19 mm	< 14 mm	386	99,7	0	0,3
Chloramphénicol	≥ 23 mm	-	386	97,9	-	2,1
Tétracycline	≥ 23 mm	< 21 mm	386	72,0	2,1	25,9
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	386	99,2	-	0,8
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	386	83,9	0	16,1

Selon le CA-SFM 2010.

*Pour la pénicilline, l'érythromycine et la rifampicine, les données ont aussi été analysées selon le CA-SFM 2008, pour permettre une comparaison avec les années antérieures.

Tableau 16 – 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=120)	Pénicilline	0,032	2	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,032	1	0,016	1	2
	Céfotaxime	0,016	1	0,016	0,5	4
Bactériémies (n=266)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
Total (n=386)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	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.

C. Chez l'adulte

Chez l'adulte, on observe les mêmes tendances que chez l'enfant. Entre 2009 et 2010, le taux de sensibilité diminuée (I+R) à la pénicilline a augmenté de 27% à 30%, le taux de sensibilité diminuée à l'amoxicilline est stable à 14% et pour le céfotaxime, il a diminué à 5% (Tableau 17, Figure 3).

Tableau 17 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2010.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	758	69,7	30,2	0,1
Pénicilline*	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	758	69,7	25,4	4,9
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	758	86,3	12,9	0,8
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	758	95,3	4,7	-
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	758	98,5	1,5	-
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	758	100	-	-
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	758	100	-	-
Érythromycine	≥ 26 mm	< 24 mm	758	68,8	0,9	30,3
Érythromycine*	≥ 22 mm	< 17 mm	758	69,7	0,1	30,2
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	758	92,6	7,4	-
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	758	100	-	-
Télithromycine	≥ 24 mm	< 21 mm	758	99,0	0,9	0,1
Cotrimoxazole	≥ 19 mm	< 16 mm	758	88,1	4,5	7,4
Rifampicine	≥ 29 mm	< 24 mm	758	98,8	1,1	0,1
Rifampicine*	≥ 19 mm	< 14 mm	758	99,9	0,1	-
Chloramphénicol	≥ 23 mm	-	758	95,9	-	4,1
Tétracycline	≥ 23 mm	< 21 mm	758	73,9	0,9	25,2
Fosfomycine	≥ 14 mm	-	758	100	-	-
Kanamycine	≥ 14 mm	< 10 mm	758	86,9	0,3	12,8

Selon le CA-SFM 2010.

*Pour la pénicilline, l'érythromycine et la rifampicine, les données ont aussi été analysées selon le CA-SFM 2008, pour permettre une comparaison avec les années antérieures.

Tableau 18 - 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=274)	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=484)	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	4
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
Total (n=758)	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	2

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 2010

En 2010, dans les infections invasives, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est peu différente chez l'adulte et chez l'enfant, hormis le taux de souches de sensibilité diminuée au céfotaxime plus élevé dans les souches isolées de méningites chez l'enfant (Tableau 19).

Tableau 19 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) et chez l'adulte, selon les recommandations du CA-SFM 2010.

% de souches par catégorie	Méningites		Bactériémies	
	Enfant (n=120)	Adulte (n=274)	Enfant (n=266)	Adulte (n=484)
CMI de Pénicilline				
S ($\leq 0,064$ mg/L)	60,8	68,6	73,3	70,2
I	39,2	31,4	26,7	29,6
R (> 2 mg/L)	0,0	0,0	0,0	0,2
I+R ($> 0,064$ mg/L)	39,2	31,4	26,7	29,8
CMI d'Amoxicilline				
S ($\leq 0,5$ mg/L)	76,7	85,8	87,6	86,6
I	23,3	13,5	11,3	12,6
R (> 2 mg/L)	0,0	0,7	1,1	0,8
I+R ($> 0,5$ mg/L)	23,3	14,2	12,4	13,4
CMI de Céfotaxime				
S ($\leq 0,5$ mg/L)	88,3	95,3	97,0	95,2
I	10,0	4,7	3,0	4,8
R (> 2 mg/L)	1,7	0,0	0,0	0,0
I+R ($> 0,5$ mg/L)	11,7	4,7	3,0	4,8
CMI de Ceftriaxone				
S ($\leq 0,5$ mg/L)	97,5	98,2	99,2	98,8
I	2,5	1,8	0,8	1,2
R (> 2 mg/L)	0,0	0,0	0,0	0,0
I+R ($> 0,5$ mg/L)	2,5	1,8	0,8	1,2

Quelque soit l'âge, le pourcentage de souches résistantes à l'amoxicilline est faible. En ce qui concerne les céphalosporines injectables de 3^{ème} génération recommandées en 1ère intention dans le traitement des méningites, la proportion de souches sensibles est au moins de 88% et de 97%, respectivement pour le céfotaxime et la ceftriaxone, pour les souches isolées d'infections invasives chez l'enfant et chez l'adulte. Deux souches isolées de LCR chez des enfants expriment une résistance au céfotaxime (CMI > 2 mg/L) ; il s'agit de souches de sérotype 19A et 19F (Tableau 14). Le Tableau 20 permet de comparer la fréquence des souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines par classe d'âge, chez l'enfant.

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

Age	Méningites (n=120)			Bactériémies (n=266)			
	PEN	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX	
0-23 mois	n	82		106			
	S	46 (56%)	59 (72%)	70 (85%)	68 (64%)	86 (81%)	101 (95%)
	I	36 (44%)	23 (28%)	10 (12%)	38 (36%)	20 (18%)	5 (5%)
	R	0	0	2 (3%)	0	0	0
24-59 mois	n	14		92			
	S	8 (57%)	10 (71%)	12 (86%)	68 (74%)	85 (92%)	89 (97%)
	I	6 (43%)	4 (29%)	2 (14%)	24 (26%)	6 (7%)	3 (3%)
	R	0	0	0	0	1 (1%)	0
5-15 ans	n	24		68			
	S	19 (79%)	23 (96%)	24 (100%)	59 (87%)	62 (91%)	68 (100%)
	I	5 (21%)	1 (4%)	0	9 (13%)	4 (6%)	0
	R	0	0	0	0	2 (3%)	0

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2010, le taux de résistance (I+R) aux macrolides pour les souches invasives, calculé selon les recommandations du CA-SFM 2010, s'établit à 31,0% (30,6% chez l'enfant, et 31,3% 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), et la résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) concerne 5% des souches résistantes à l'érythromycine en 2010 (3% chez l'enfant et 6% chez l'adulte).

La résistance aux macrolides est la résistance la plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 81,3% sont résistantes aux macrolides (87,3% chez l'enfant, 78,3% chez l'adulte).

Aucune souche résistante à la pristinamycine n'a été isolée en 2010. La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1144 souches, dont 355 (31,0%) étaient résistantes à l'érythromycine, et seules 5 souches (0,4%) ont présenté une résistance à la télithromycine (Tableau 12 et Tableau 17). Ces souches sont résistantes aux macrolides avec un phénotype MLS_B.

Autres marqueurs de résistance

La fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol dans les infections invasives est indiquée en fonction du type de prélèvement dans la Figure 20 pour l'enfant et dans la Figure 21 pour l'adulte. 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).

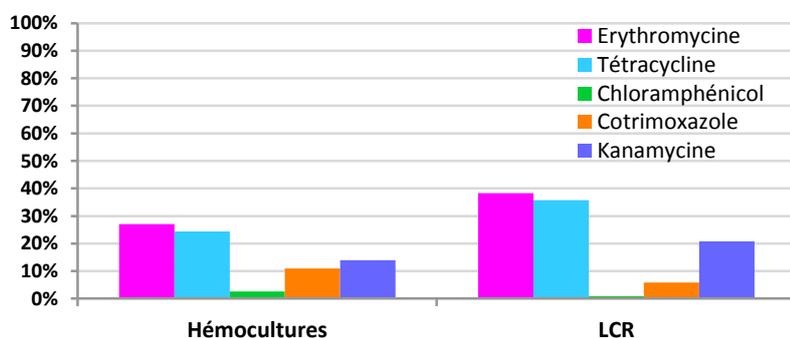


Figure 20 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement (n=386), selon les recommandations du CA-SFM 2010.

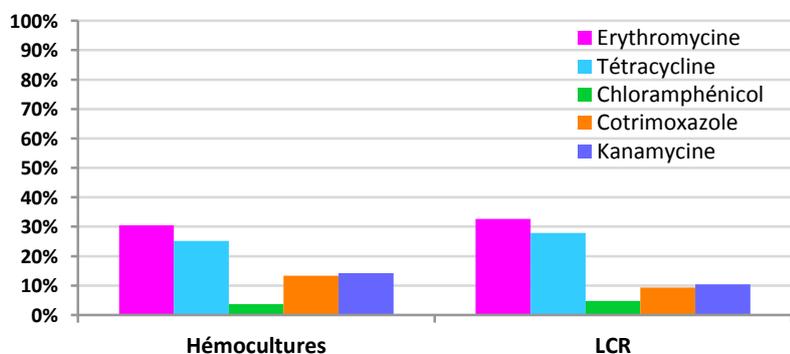


Figure 21 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement (n=758), selon les recommandations du CA-SFM 2010).

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 21. Sur les 1144 souches pour lesquelles l'ensemble des 6 marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) a été étudié, 667 soit 58% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent presque 17% (n=192) de l'ensemble (vs. 16% en 2003) et 40% des souches non sensibles (vs. 27% en 2003). Les résistances isolées associées le plus souvent à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines sont la résistance à l'érythromycine (phénotype PE, n=17), et la résistance au cotrimoxazole (phénotype PCo, n=14).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 25% (n=285) de l'ensemble des souches étudiées et 60% des souches non sauvages (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (93%, n=266) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides ; ce taux est stable depuis 2003.

Tableau 21 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1144 souches étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype°	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
1	P	10	36	46	35B*
	E	7	20	27	33F
	Co	7	20	27	24F
	Ch	2	6	8	12F
	Te	-	4	4	-
2	ET	5	22	27	6C
	PE	6	11	17	19A, 19F
	PCo	3	11	14	14, 9A
	TCh	4	9	13	12F
	Divers Péni-S	2	6	8	-
	Divers Péni-R	-	1	1	-
Total < marqueurs de résistance		46	146	192	
3	PET	30	61	91	19A, 15A, 19F, 6C
	PEK	1	15	16	15A, 14
	PECo	2	4	6	-
	ETK	2	4	6	-
	Divers Péni-S	1	5	6	-
	Divers Péni-R	2	3	5	-
4	PETK	44	42	86	19A
	PETCo	6	10	16	19A
	Divers	-	5	5	-
5	PETCoK	14	28	42	19A
	Divers	-	5	5	-
6	PETCoChK	-	1	1	6B
Total > 3 marqueurs de résistance		102	183	285	

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

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

Résistance aux fluoroquinolones

Aucune souche isolée en 2010 ne présentait de résistance aux fluoroquinolones anti-pneumococciques indiquées dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine) (Tableau 12). 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. 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.

Sur les 1144 souches de l'échantillon 2010, 6 (0,5%) présentent un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones. Ces souches ont été isolées d'hémocultures chez des adultes ; quatre d'entre elles présentent un phénotype de type ParC/E, les deux autres présentant un phénotype d'efflux. Seules deux souches présentaient au moins une résistance associée (Tableau 22).

Tableau 22 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2010.

Phénotype	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)					Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	LVX	MFX	
Sauvage	-	-	-	-	8	4	1	1	0,12	-
Efflux	56 ans	11A	Hémoculture	Bourgogne	16	128	4	1		E
Efflux	65 ans	22F	Hémoculture	Bourgogne	16	128	4	2	0,25	-
ParC/E	28 ans	11A	Hémoculture	Provence	32	64	4	1	0,25	-
ParC/E	60 ans	20	Hémoculture	Bretagne	64	128	4	2	0,5	-
ParC/E	66 ans	15A	Hémoculture	Auvergne	32	64	4	1	0,25	P-E-T-K
ParC/E	95 ans	35F	Hémoculture	Limousin	32	128	4	2	0,25	-

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

Résistance aux antibiotiques et sérotypes

La sensibilité à la pénicilline des sérotypes des souches invasives isolées en 2010 est indiquée en Figure 22. Les sérotypes 19A, 15A, 35B, 19F, 14, 9V, 9A et 6B 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 6C, 6A et 23F sont sensibles aux bêta-lactamines. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ont un sérotype 19A, 35B, 19F, 14, 23F, 9V, 9A et 6B. Parmi ces sérotypes, seuls les sérotypes 19A et 35B sont retrouvés à la fois au cours d'infections et en portage. Tous ces sérotypes, à l'exception du 35B et du 9A, sont contenus dans le vaccin conjugué 13-valent. A l'inverse, d'autres sérotypes sont presque toujours sensibles à la pénicilline, les plus fréquents étant les 7F, 1, 12F, 3, 22F, 10A, 9N, 11A et 8. Ces sérotypes sont responsables d'infections invasives mais à l'exception du 11A, sont peu retrouvés en colonisation (Figure 17 et Figure 22).

En 2010, quelque soient les groupes d'âge considérés, c'est encore le sérotype 19A qui rassemble la plupart des souches de sensibilité à la pénicilline.

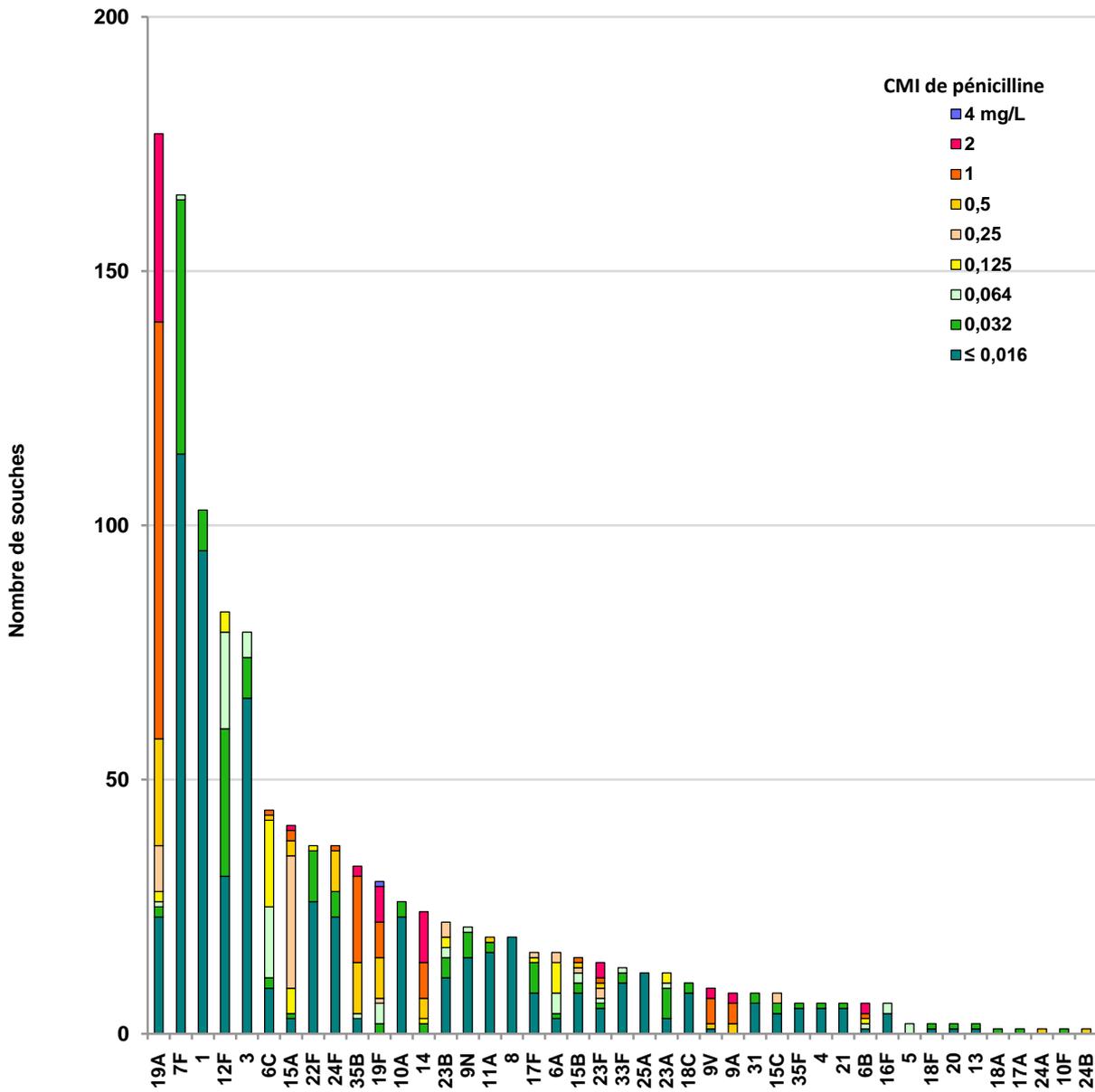


Figure 22 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1144) isolés en 2010.

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 États-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 séquence-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 en 2010 à lui seul 15% des infections invasives tous âges confondus (26% chez l'enfant de moins de 5 ans, et plus de 12% après 15 ans) et 43% des souches de sensibilité

diminuée à la pénicilline (62% chez l'enfant de moins de 15 ans, 34% après), explique en partie l'augmentation de la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. En 2010, la proportion de souches de sérotype 19A de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est stable à 85%, de même que la proportion de souches dont la CMI de pénicilline dépasse 1 mg/L (21% des souches en 2010 *versus* 25% en 2009, mais 11% en 2007).

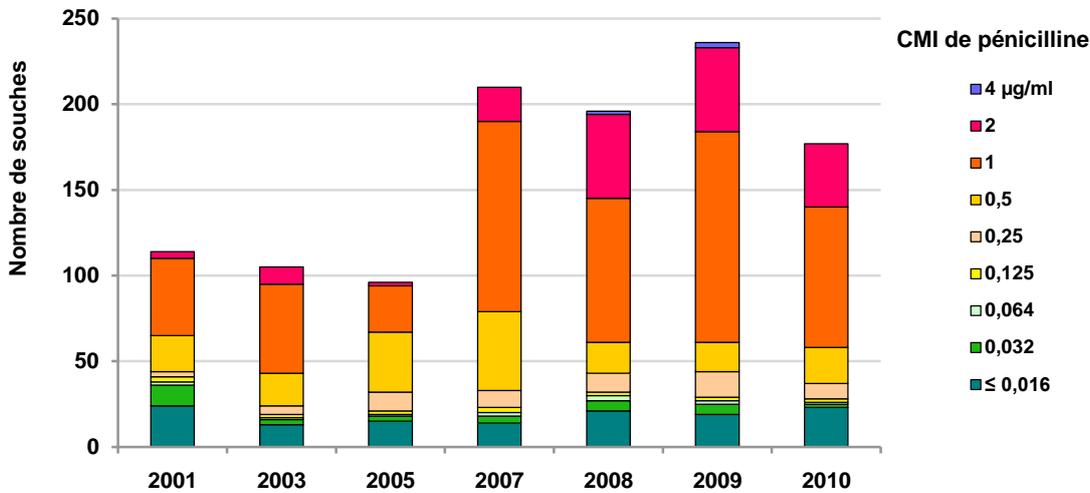


Figure 23 – Évolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de *S. pneumoniae* de sérotype 19A entre 2001 et 2010.

Les souches de sérotype 33F, constamment sensibles aux bêta-lactamines, sont pour les 2/3 d'entre elles, résistantes à l'érythromycine (Figure 24).

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. Mais en 2010, le sérotype qui a progressé de manière spectaculaire est le sérotype 12F, de sensibilité normale aux bêta-lactamines, responsable de plus de 7% des infections invasives tous âges confondus (et plus de 9% des méningites). L'étude du profil génétique de certaines de ces souches au moyen du MLST est faite chaque année 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, a révélé l'émergence des sérotypes 15A/B/C, 6C, 11A, 35B et 23B qui apparaissent ainsi comme de « bons colonisateurs » (Figure 17).

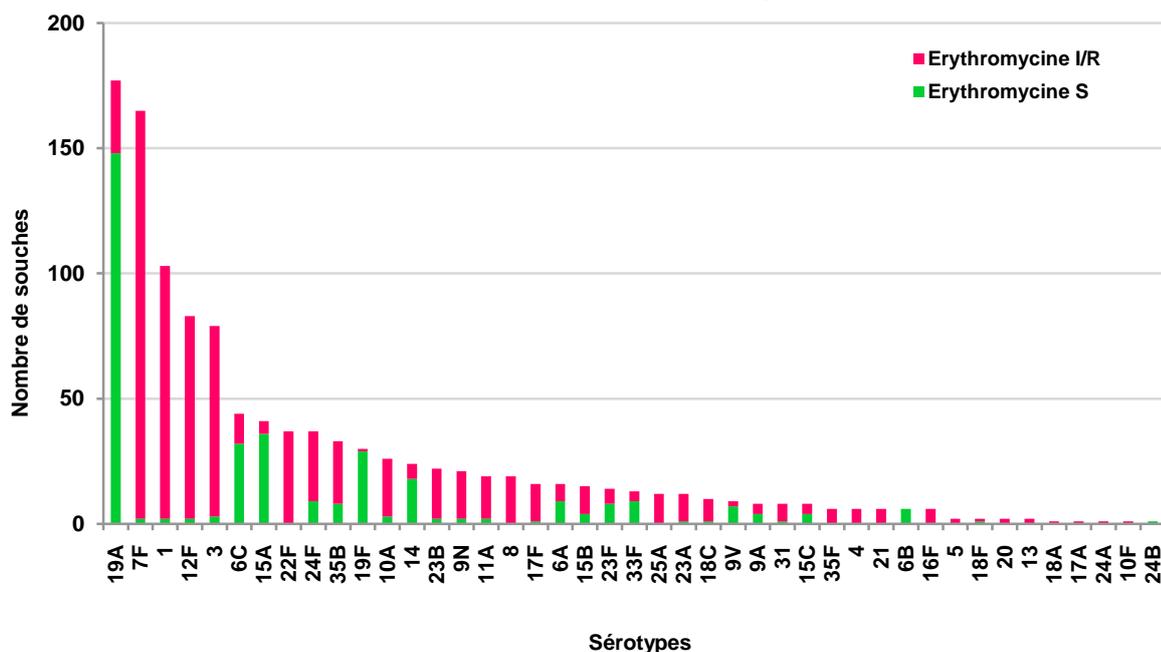


Figure 24 - Sensibilité à l'érythromycine des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1144) isolés en 2010.

Typage moléculaire (MLST) des principaux sérotypes de remplacement

Les principaux sérotypes de remplacement responsables d'infections invasives sont le sérotype 7F et le sérotype 19A, dont la fréquence élevée semble se stabiliser entre 2009 et 2010 (Figure 6). Ces deux sérotypes sont particulièrement fréquents dans les méningites à tous âges (Figure 30 à Figure 36) ainsi que dans les bactériémies de l'enfant de moins de 2 ans (Figure 46) et de l'adulte (Figure 50 et Figure 51). Nous avons aussi étudié le génotype des souches de sérotype 6C qui ont augmenté parallèlement à la diminution des sérotypes 6B puis 6A (cf. § Fréquence du sérotype 6C).

Nous présentons ici les résultats de MLST obtenus sur 235 souches invasives isolées entre 2002 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, l'augmentation du nombre d'infections invasives dues au sérotype 7F, sensible aux antibiotiques, est liée à l'expansion du clone majoritaire ST191. Pour le sérotype 6C, les clones sont plus divers, et se répartissent dans trois complexes clonaux distincts CC315, CC156 et CC395, ce dernier ne comprenant que des souches sensibles à la pénicilline.

Tableau 23 – Complexes clonaux (CC) et « sequence-types » (ST) des 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	230		1	1	
		276		66	66	
		3772		1	1	
		4677		1	1	
	2013	2013		3	3	
	6158	994	3		3	
		4197	1		1	
		63	63		1	1
		156	361		1	1
		199	2344		1	1
2669		1159	1		1	
-	1201	1		1		
Total 19A				81		
7F	191	191	116		116	
		1589	1		1	
		3153	1		1	
		2469	1		1	
	218	3544	3		3	
230	3133	1		1		
Total 7F				123		
6C	315	386	5	7	12	
		1150	2	4	6	
		1150 _{SLV*}		1	1	
	156	2667		3	3	
		2667 _{SLV1}	1	1	2	
		2667 _{SLV2}	1		1	
		142 _{SLV}		1	1	
	395	1714	2		2	
		1692	1		1	
		1692 _{SLV}	1		1	
-		1014	1		1	
Total 6C		14	17	31		

*SLV, single locus variant.

Surveillance des infections à *S. pneumoniae*

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

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

Méningites à *S. pneumoniae*

En 2010, en France métropolitaine, 403 cas de méningite ont été signalés au CNRP, dont 386 (96%) cas signalés par les ORP et 16 par les correspondants ne participant pas au réseau des ORP. L'étude a porté sur 394 souches viables.

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

En 2010, l'étude a porté sur 120 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant, et sur 274 souches isolées chez l'adulte (> 15 ans).

Tableau 24 – Évolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2010.

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%)
2010	69 (66%)	13 (87%)	14 (88%)	24 (60%)	173 (47%)	101 (42%)	394 (50%)

*InVS, EpiBac, France métropolitaine : N, nombre de cas redressés pour défaut de couverture et corrigés de la sous-notification.

D'après les dernières données de l'InVS (réseau EPIBAC¹), l'incidence des méningites à pneumocoque en 2010 reste inférieure en 2010 à ce qu'elle était à la période pré-vaccinale chez les enfants âgés de moins de 2 ans, avec 6,2 cas / 100 000 en 2010 vs. 8,8 cas /100 000 en 1998-2002, et chez les enfants âgés de 24 à 59 mois, avec 0,6 cas / 100 000 en 2010 vs. 1,2 cas /100 000 en 1998-2002 (p=0,0278). Dans les autres groupes d'âge, l'incidence des méningites augmente de 0,7/100 000 à 0,9/100 000 (p<10⁻⁴).

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

Répartition géographique

La répartition géographique des 394 cas de méningites à *S. pneumoniae* en 2010 est indiquée en Figure 25. En moyenne 19 cas de méningites ont été observés dans les régions en 2010 (médiane = 17), les extrêmes allant de 2 en Franche-Comté à 72 en Ile-de-France.

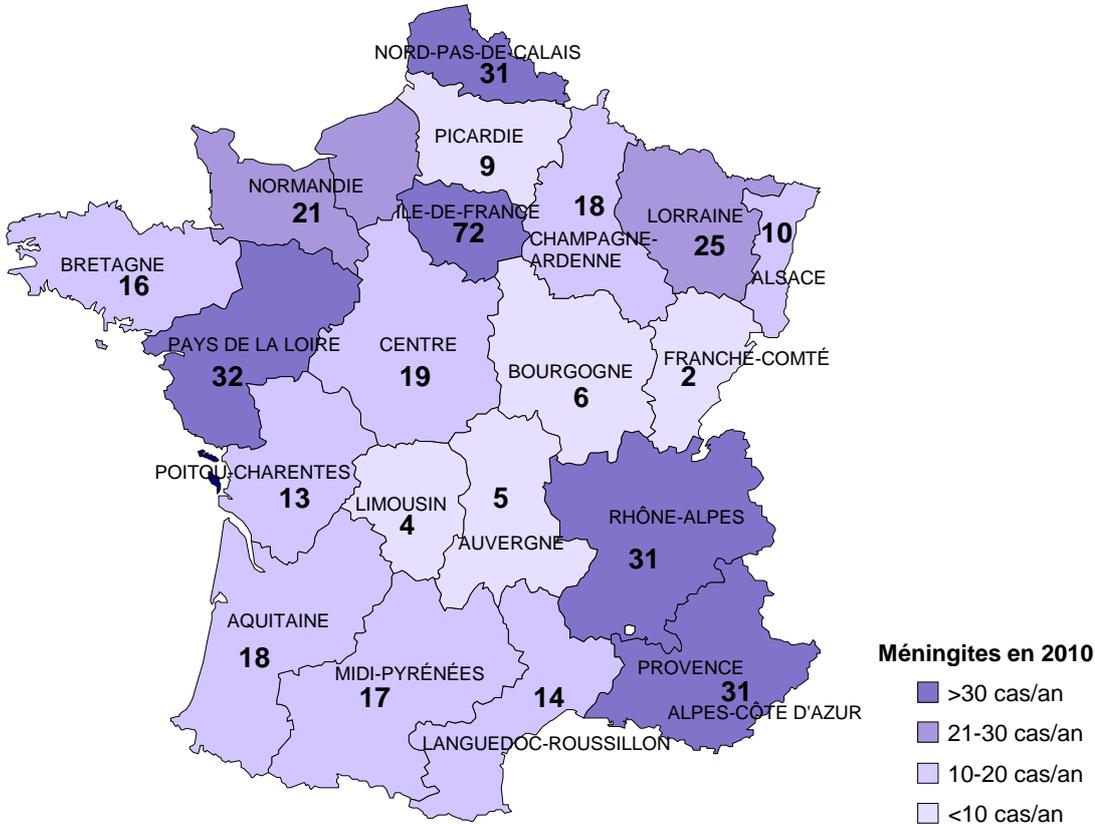


Figure 25 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2010 (n=394).

Dans 388 cas, la souche a été isolée dans le LCR, dans 5 cas à partir d'une hémoculture, et dans un cas, à partir d'un prélèvement de liquide articulaire (antigènes solubles positifs dans le LCR de même que l'examen direct).

Distribution temporelle

La Figure 26 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas de méningites cumulés de 2001 à 2010. C'est durant les mois d'octobre à mai que sont enregistrés le plus de cas.

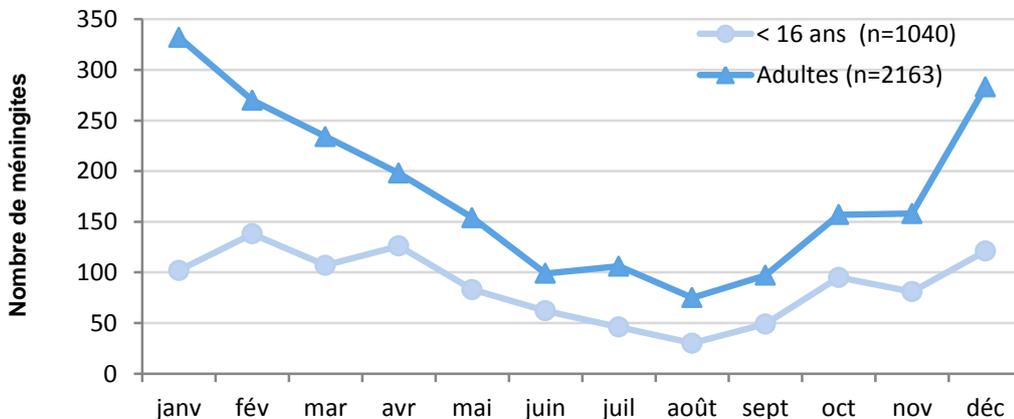


Figure 26 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2010.

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 50 ans (Figure 27, Figure 28).

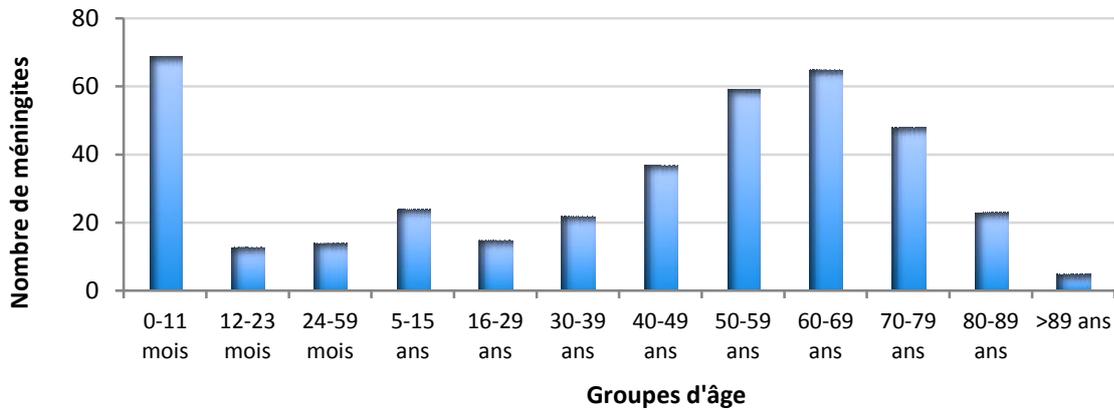


Figure 27 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2010 (n=394) en fonction de l'âge.

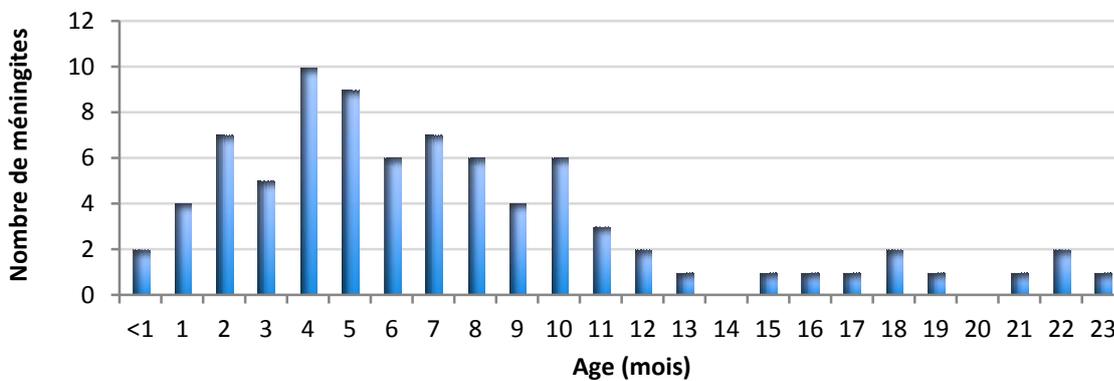


Figure 28 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans (n=82).

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 de l'InVS (réseau EPIBAC, France métropolitaine). La Figure 29 permet de suivre l'évolution de l'incidence des méningites à sérotypes vaccinaux entre la période 2001-2002 (pré-vaccinale) et 2010.

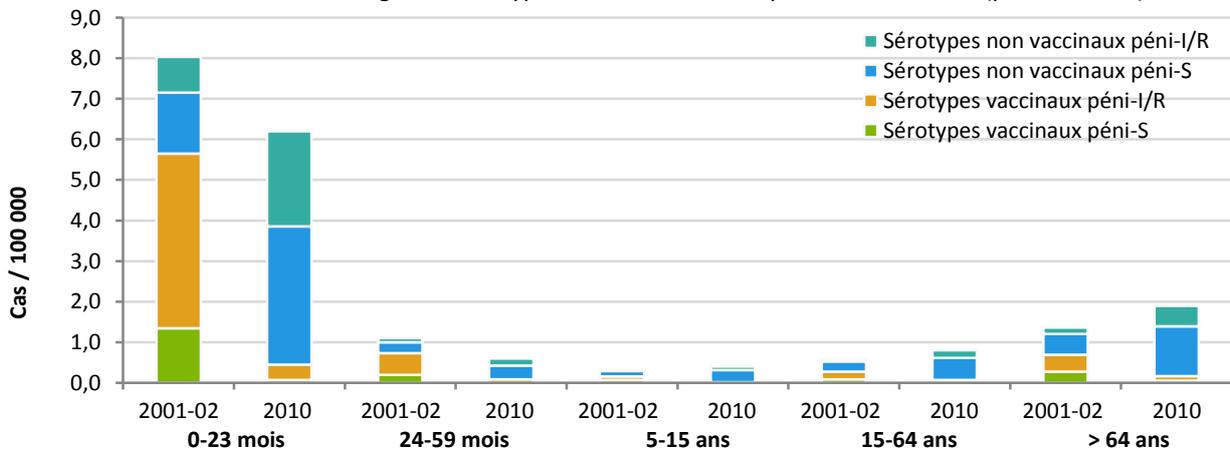


Figure 29 – Évolution de l'incidence des méningites à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.

Chez l'enfant de moins de 5 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 5 ans, l'augmentation de l'incidence des méningites 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.

Pour les enfants de moins de 2 ans, l'évolution de l'incidence des méningites par sérotype est indiquée sur la Figure 31. Dans ce groupe d'âge, les sérotypes vaccinaux PCV7 ont quasiment disparu. En 2010, les deux sérotypes non vaccinaux qui prédominent sont comme en 2009 le 7F et le 19A (MLST indiqués dans le Tableau 23), tous deux couverts par le nouveau vaccin conjugué 13-valent (PCV13). Cependant leur dynamique d'évolution est différente : l'incidence des méningites à 19A est stable par rapport à 2009 ($p=0,22$) tandis que l'incidence des méningites à 7F a significativement diminué ($p=0,02$). Viennent ensuite le 24F, le 10A et surtout le 12F sensible aux bêta-lactamines et qui progresse nettement depuis 2009.

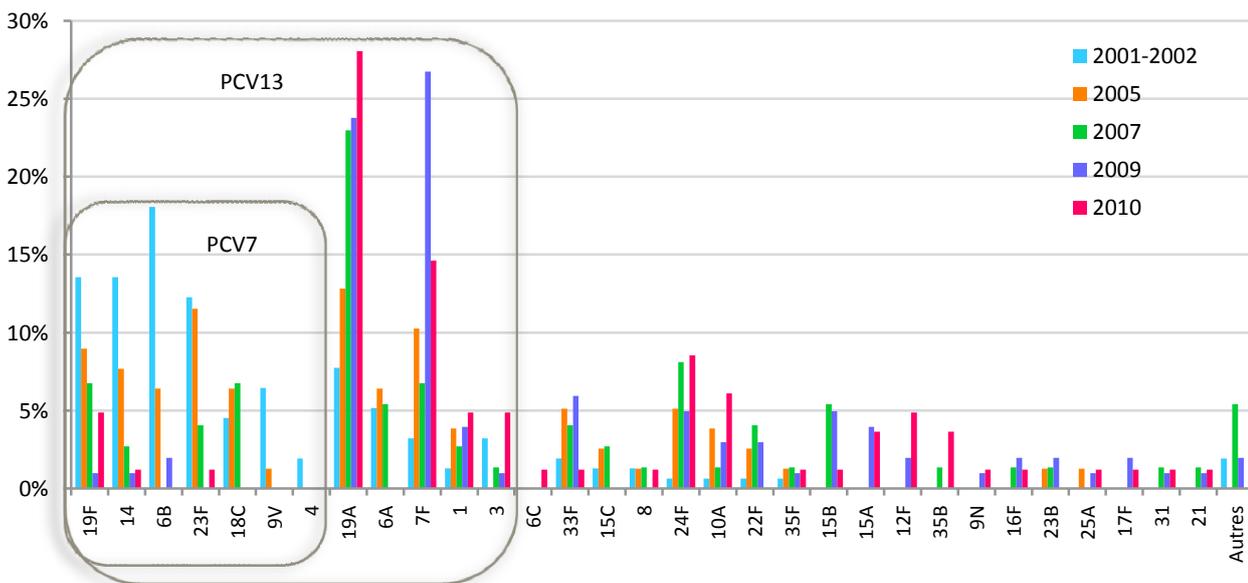


Figure 30 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 ($n=155$), 2003 ($n=100$), 2005 ($n=78$), 2007 ($n=74$), 2009 ($n=101$) et en 2010 ($n=82$).

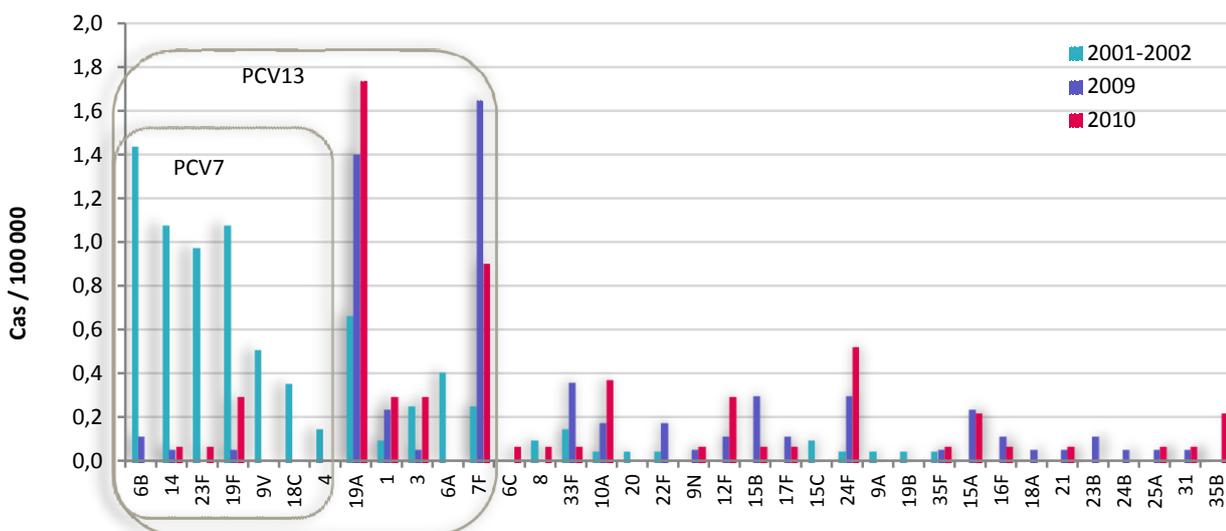


Figure 31 – Évolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2009.

Pour les enfants de 2 à 15 ans, l'évolution de la fréquence de chaque sérotype est indiquée de la Figure 32 à la Figure 33.

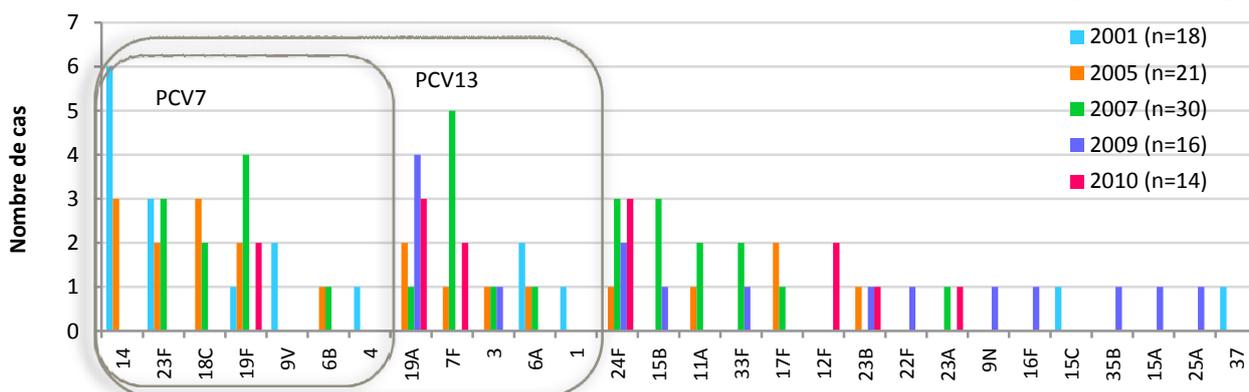


Figure 32 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2010.

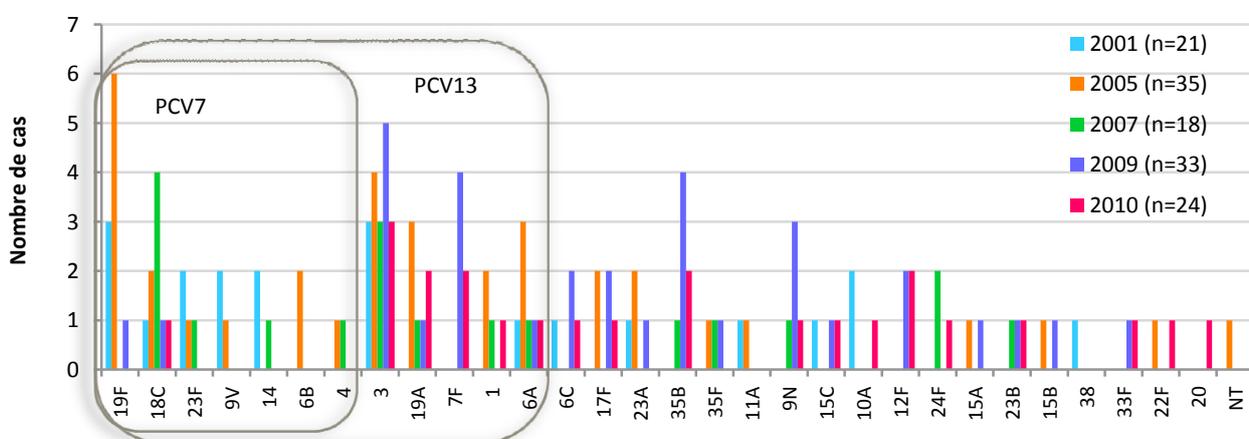


Figure 33 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2010.

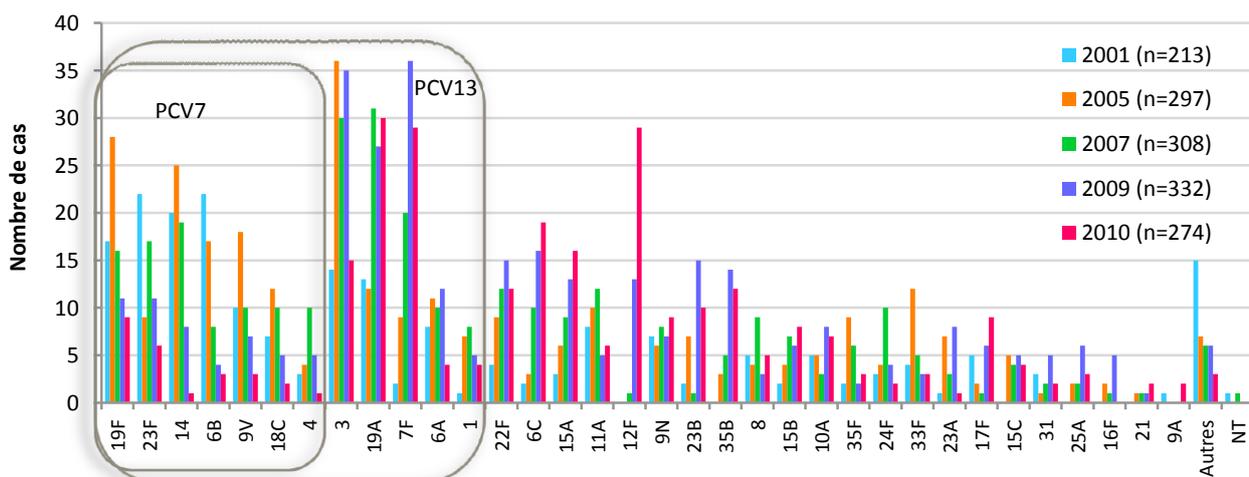


Figure 34 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'adulte (> 15 ans) entre 2001 et 2010.

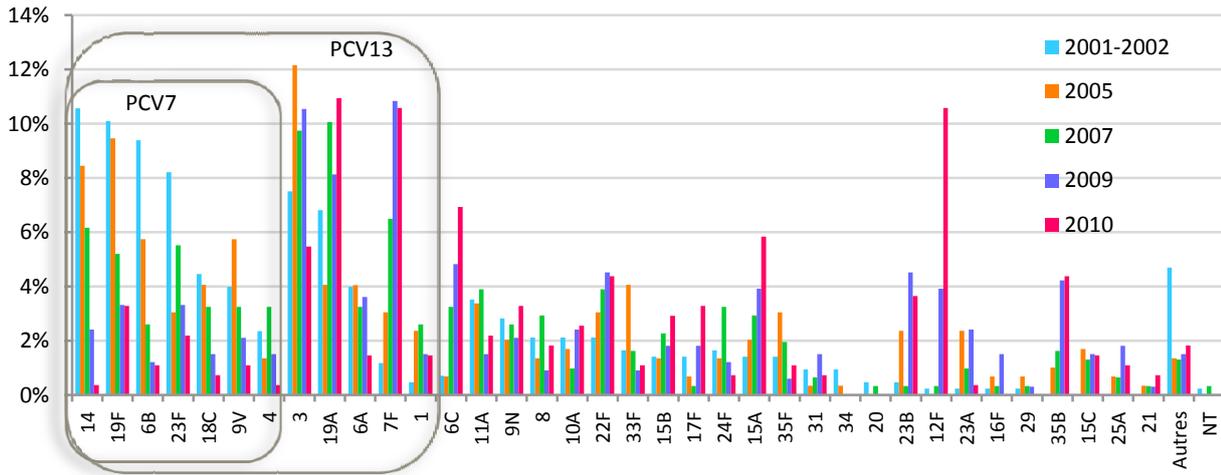


Figure 35 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=151), 2005 (n=101), 2007 (n=119), 2009 (n=116) et en 2010 (n=101).

Chez l'adulte, la diminution des sérotypes vaccinaux PCV7 se poursuit en 2010 (Figure 35 à Figure 37). Les trois sérotypes majoritaires sont le 19A, le 7F et le 12F qui regroupent chacun presque 11% des cas de méningites. Cependant, leur évolution au cours du temps est différente : l'incidence des méningites sérotype 19A et 7F n'a pas progressé en 2010, alors qu'à l'inverse les méningites liées au sérotype 12F (sérototype non vaccinal) sont en nette augmentation. On note également une progression régulière des méningites à sérotype 6C et 15A. (Figure 34 à Figure 36).

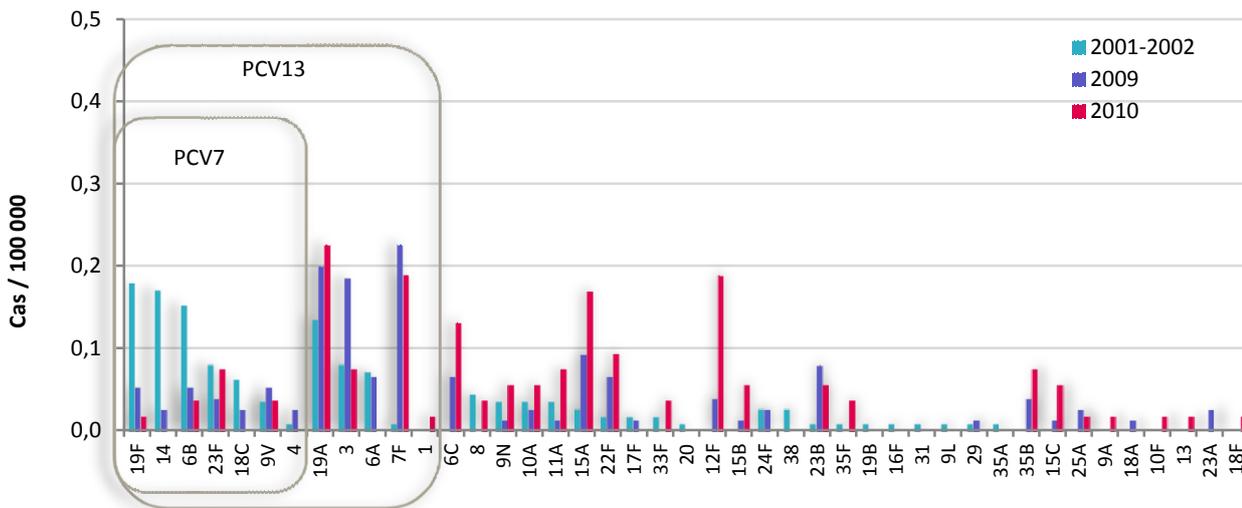


Figure 36 - Évolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'adulte > 64 ans entre 2001-2002 et 2010.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines est présentée sur la Figure 37.

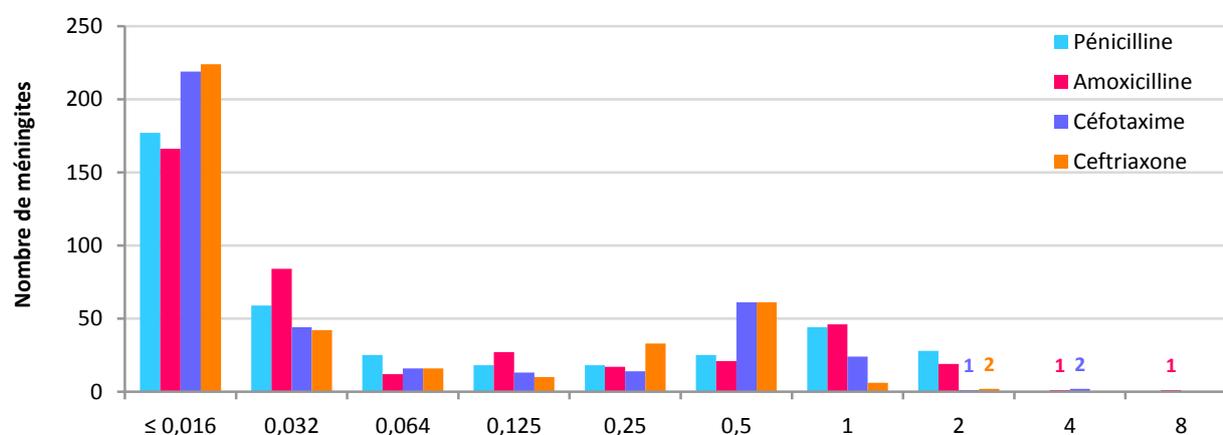


Figure 37 – Distribution des souches isolées de méningites (n=394) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

Pour la 1^{ère} fois depuis 2001, la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline n'a pas diminué entre 2009 et 2010 (Tableau 25). La sensibilité à l'amoxicilline est stable, avec 17% de souches de sensibilité diminuée. En ce qui concerne les céphalosporines injectables de 3^{ème} génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, 6,9% et 2,0% des souches présentent respectivement des CMI de céfotaxime et de ceftriaxone > 0,5 mg/L. Parmi ces souches de sensibilité diminuée aux céphalosporines injectables de troisième génération, deux sont résistantes au céfotaxime avec une CMI égale à 4 mg/L (sérotypes vaccinaux 19F et 19A). Entre 2001 et 2010, la diminution de résistance est significative pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime (Tableau 25).

Tableau 25 – Évolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* responsables de méningites entre 2001 et 2010.

Année	n (%)								
	Pénicilline			Amoxicilline			Céfotaxime		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
2001 (n=339)	171 (50)	166 (49)	2 (0,6)	241 (71)	90 (27)	8 (2)	291 (86)	47 (14)	1 (0)
2002 (n=323)	177 (55)	145 (45)	1 (0,3)	249 (77)	70 (22)	4 (1)	288 (89)	35 (11)	0
2003 (n=393)	227 (58)	164 (42)	2 (0,5)	308 (78)	82 (21)	3 (1)	358 (91)	34 (9)	1 (0)
2004 (n=318)	193 (61)	123 (39)	1 (0,3)	258 (81)	59 (19)	1 (0)	310 (97)	8 (3)	0
2005 (n=430)	276 (64)	154 (36)	0 (0,0)	357 (83)	71 (17)	2 (0)	406 (94)	24 (6)	0 (0)
2006 (n=321)	213 (66)	106 (33)	2 (0,6)	266 (83)	51 (16)	4 (1)	309 (96)	12 (4)	0
2007 (n=430)	278 (65)	152 (36)	0 (0,0)	363 (84)	61 (14)	6 (1)	402 (93)	27 (6)	1 (0)
2008 (n=380)	262 (69)	117 (31)	1 (0,3)	320 (84)	57 (15)	3 (1)	348 (92)	31 (8)	1 (0)
2009 (n=481)	335 (70)	146 (30)	0 (0,0)	395 (82)	83 (17)	3 (1)	445 (93)	36 (7)	0 (0)
2010 (n=394)	261 (66)	133 (34)	0 (0,0)	327 (83)	65 (16)	2 (1)	367 (93)	25 (6)	2 (1)
p*	<math>< 10^{-4}</math>			<math>< 10^{-4}</math>			0,002		

Selon le CA-SFM 2010.

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

Les souches plus résistantes au céfotaxime qu'à l'amoxicilline ne représentent que 2% des souches de méningites (Figure 38). Nous avons aussi étudié la sensibilité à la ceftriaxone, autre céphalosporine injectable de 3ème génération 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 39).

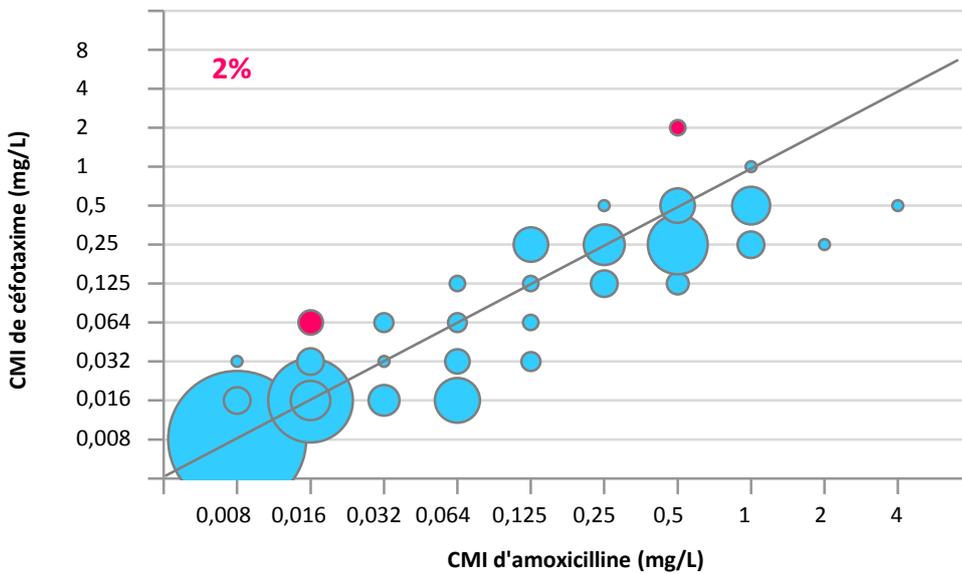


Figure 38 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=394). Les bulles rouges indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline.

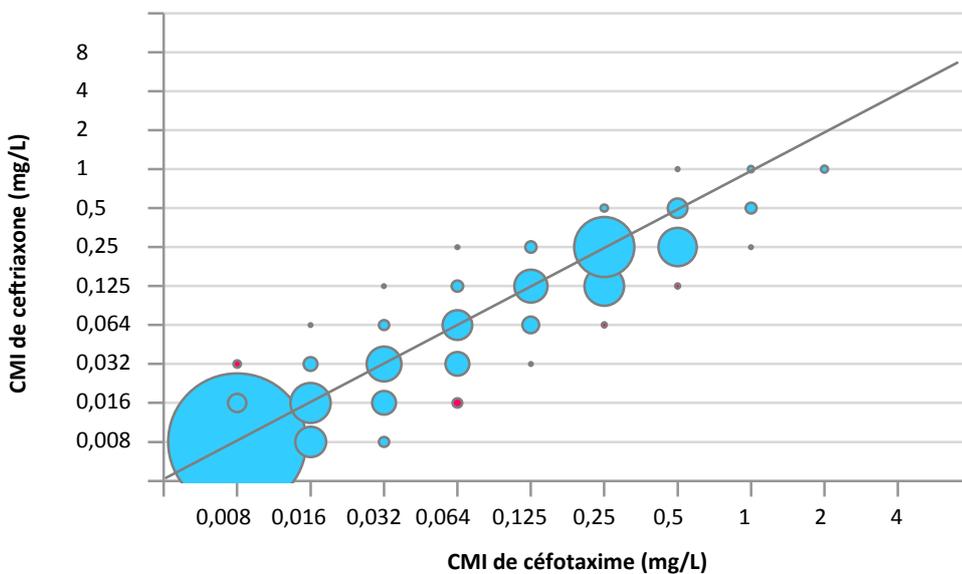


Figure 39 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites entre 2004 et 2009 (n=2784).

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 40 à la Figure 41 pour l'enfant, et de la Figure 42 à la Figure 43 pour l'adulte.

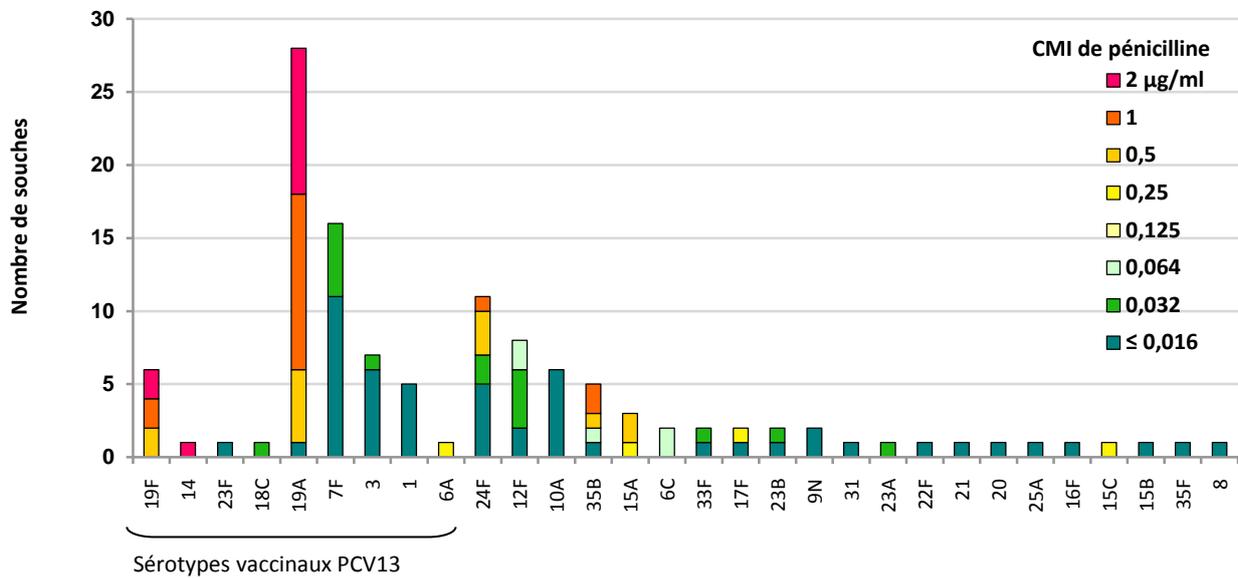


Figure 40 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=120).

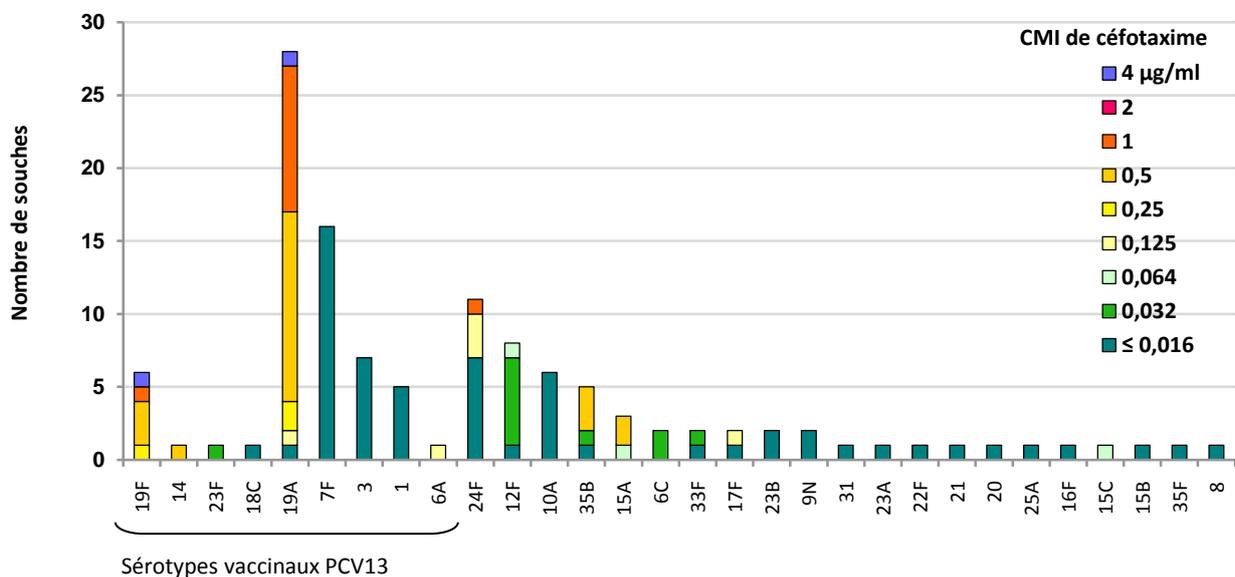


Figure 41 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=120).

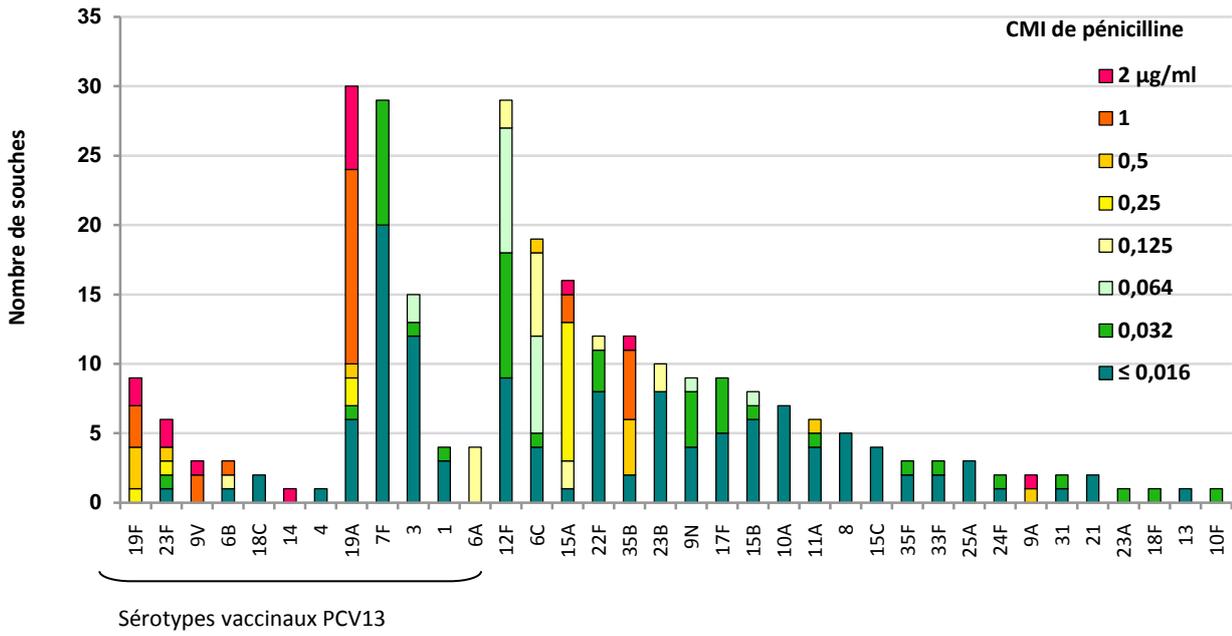


Figure 42 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=274).

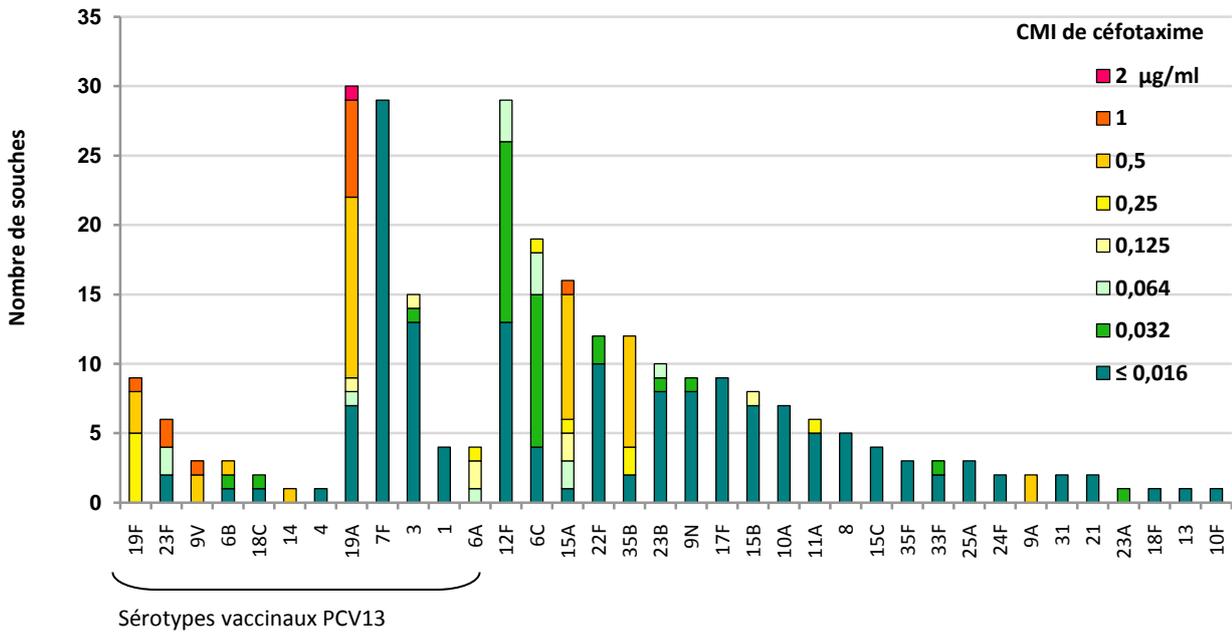


Figure 43 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=274).

Bactériémies à *S. pneumoniae*

Répartition par classe d'âge chez l'enfant.

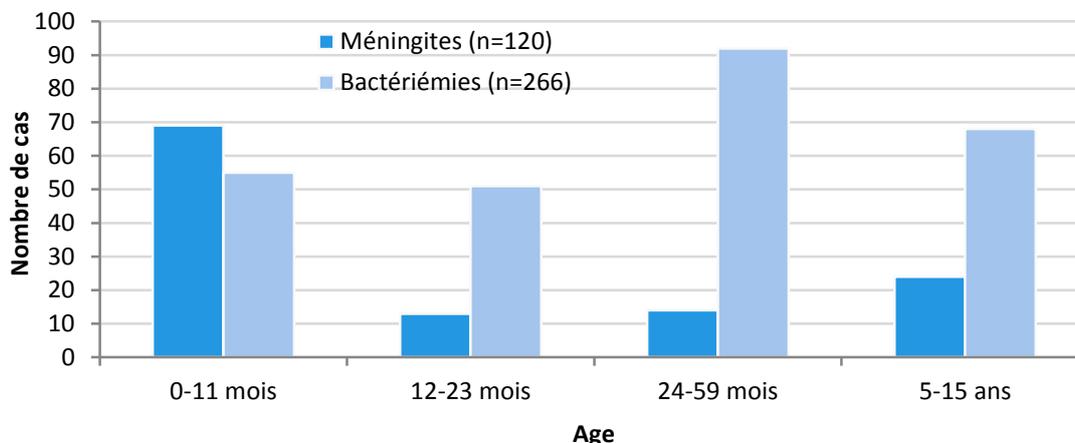


Figure 44 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.

Surveillance des sérotypes

L'incidence des bactériémies liées à des sérotypes couverts par le vaccin conjugué heptavalent (PCV7) a significativement diminué depuis 2001-2002 chez les enfants de moins de 2 ans (effet direct du vaccin), mais aussi dans tous les autres groupes d'âges y compris dans la population non vaccinée (effet indirect) (Figure 13).

D'après les données de l'InVS (réseau EPIBAC)¹, chez les enfants de moins de deux ans on observe une diminution de l'incidence des bactériémies de 24,0/100 000 à 16,3/100 000 ($p < 10^{-4}$) entre la période pré-vaccinale 1998-2002 et 2010; à l'inverse, on observe une augmentation de l'incidence des bactériémies chez les enfants de 2 à 4 ans de 7,2/100 000 à 9,1/100 000 ($p = 0,0104$) et chez les personnes de plus de 4 ans, de 7,9/100 000 à 9,5/100 000 ($p < 10^{-4}$).

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

L'incidence des bactériémies selon le sérotype a été estimée en appliquant les proportions de chaque sérotype et de leur sensibilité à la pénicilline aux chiffres d'incidence; les données de l'année 2010 sont comparées à celles de la période pré-vaccinale 2001-2002 (Figure 45). 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.

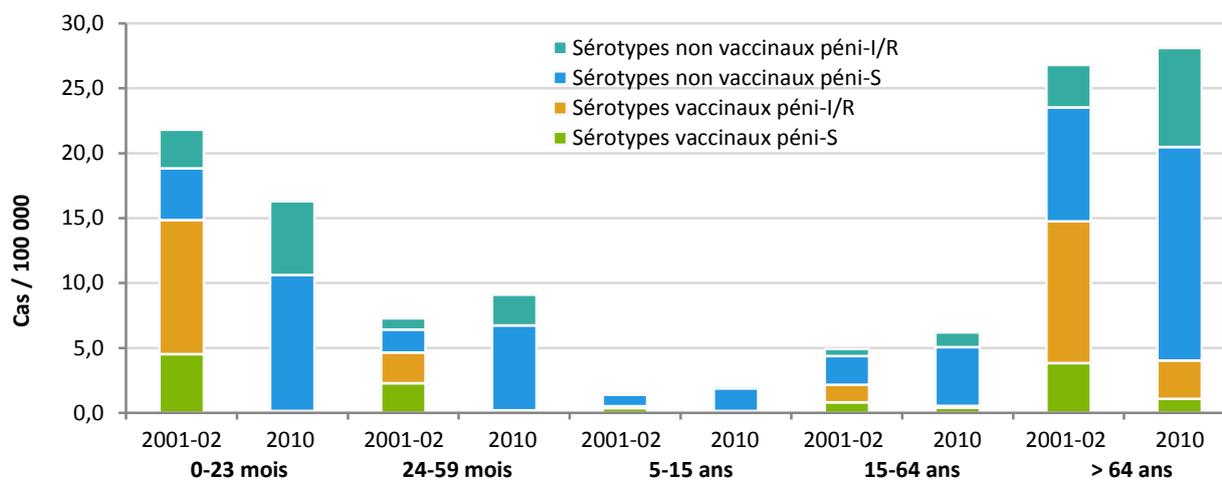


Figure 45 - Évolution de l'incidence des bactériémies à pneumocoque de sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.

Chez les enfants de moins de 2 ans, deux sérotypes restent prédominants en 2010 comme les années précédentes, les sérotypes 19A et 7F, qui représentent respectivement 28% et 25% des pneumocoques isolés dans ce groupe d'âge (Figure 46), mais leur incidence a diminué entre 2009 et 2010 (Figure 47). Parallèlement le sérotype 15A a nettement progressé.

Chez les enfants de 24 à 59 mois, les 3 sérotypes prédominants dans les bactériémies (61% des souches) ont diminué de manière non significative entre 2009 et 2010 : le sérotype 1 de 24% à 29%, le sérotype 19A de 23% à 24%, et le sérotype 7F de 14% à 21% (Figure 48).

Chez l'enfant de 5 à 15 ans, le sérotype 1 a diminué de 58% en 2009 à 49% en 2010. (Figure 49).

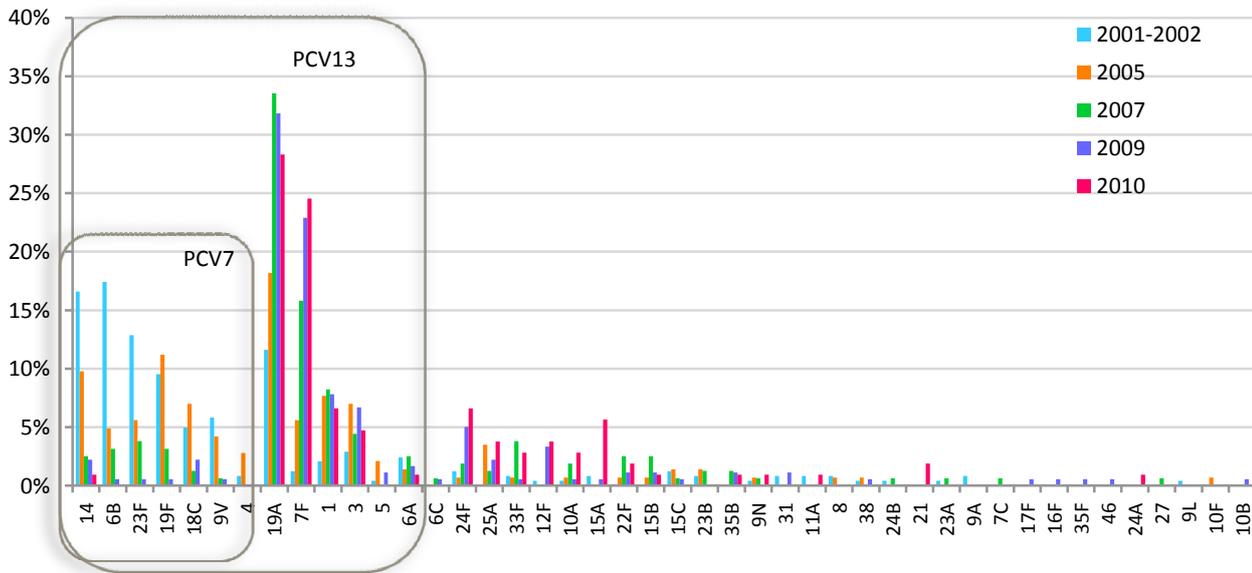


Figure 46 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=241), 2005 (n=143), 2007 (n=158), 2009 (n=179), et en 2010 (n=106).

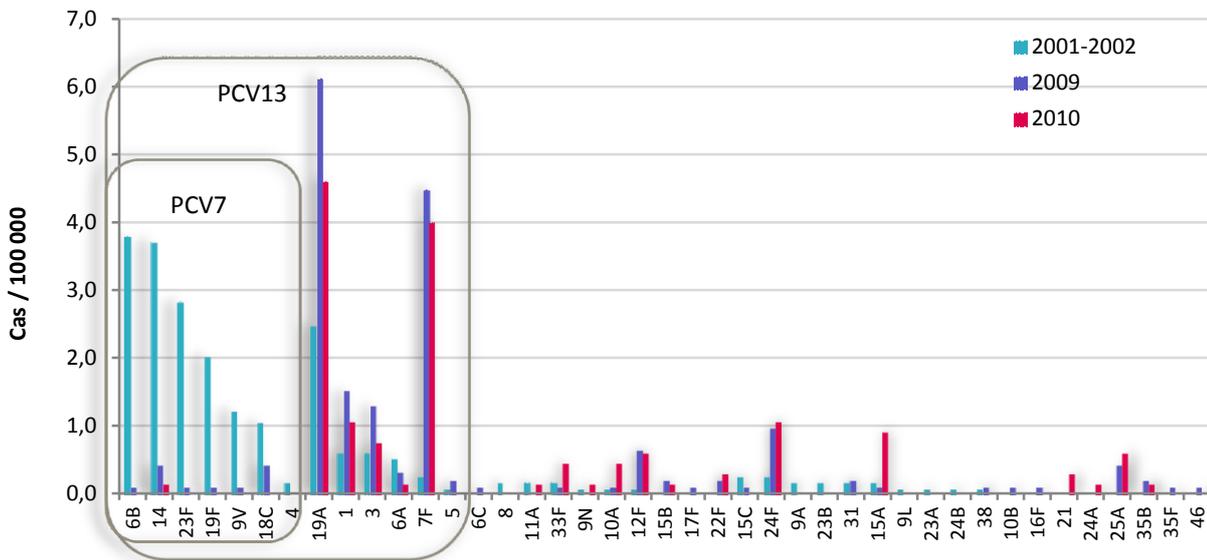


Figure 47 - Évolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2010.

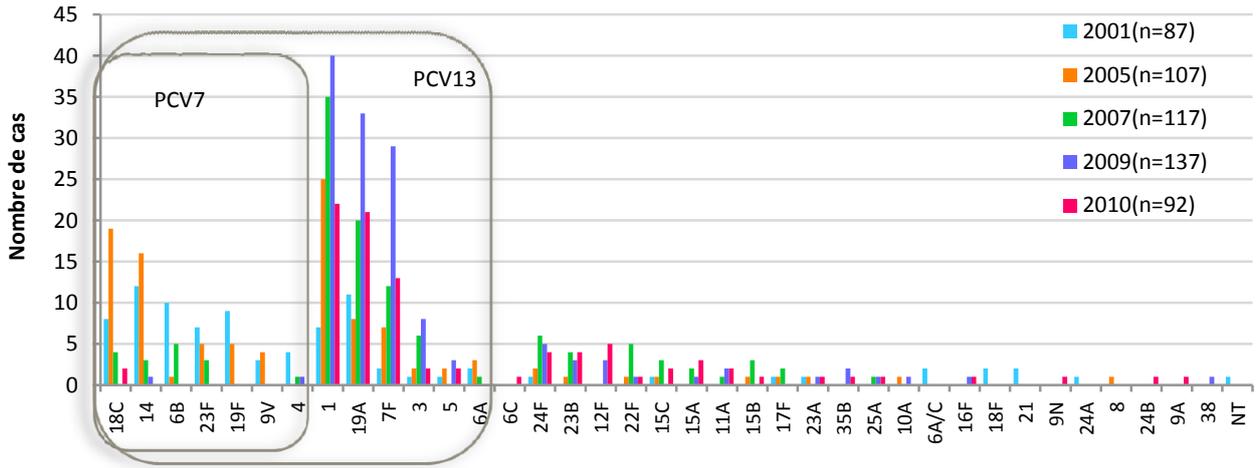


Figure 48- Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2010.

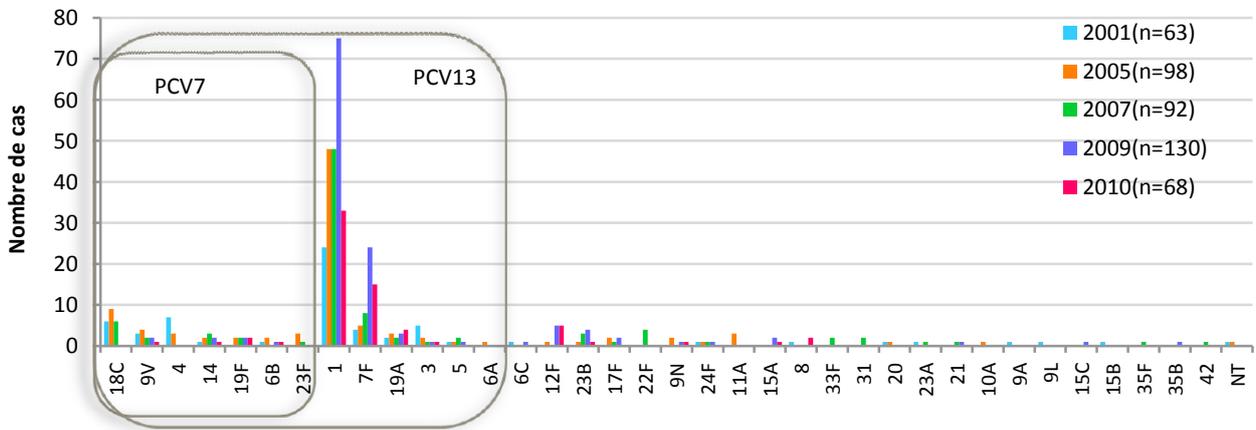


Figure 49 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2010.

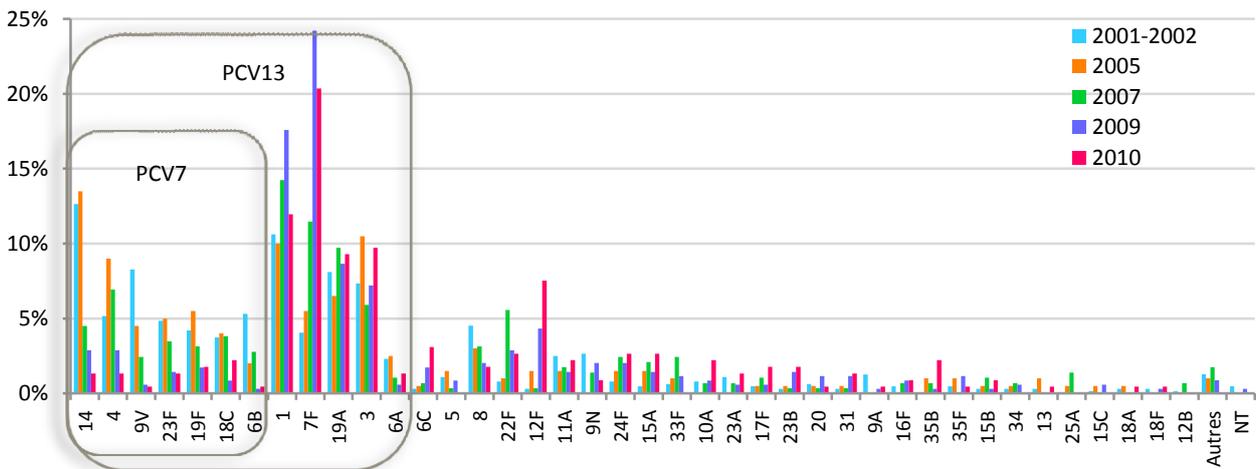


Figure 50 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=641), 2005 (n=200), 2007 (n=288), 2009 (n=347, et en 2010 (n=226).

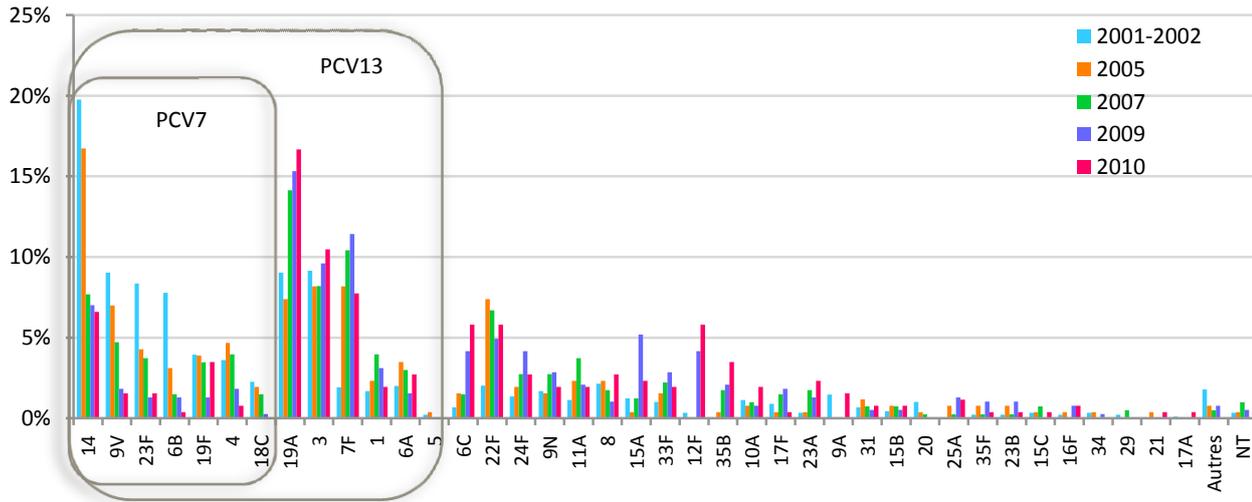


Figure 51 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=886), 2005 (n=257), 2007 (n=403), 2009 (n=385) et en 2010 (n=258).

Chez l'adulte de 16 à 64 ans, la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent est de 9%, celle du vaccin conjugué 13-valent est de 53% et celle du vaccin polysaccharidique 23-valent est de 80% en 2010. Les sérotypes prédominants dans cette tranche d'âge sont toujours les sérotypes 7F, 1, 3 et 19A, mais ils évoluent de manière différente. Alors que les sérotypes 19A et 3 sont stables depuis 2007 (autour de 9%), la prévalence du sérotype 7F est en diminution, bien qu'il représente encore plus de 20% des souches (vs. 24% en 2009), de même que la prévalence du sérotype 1 (12% en 2010 vs. 18% en 2009). La progression du sérotype 12F, qui émerge depuis 2009, se confirme en 2010 (Figure 50).

Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, les sérotypes vaccinaux (4, 6B, 9V 14, 18C, 19F et 23F) ont nettement diminué par rapport à 2001-2002, à l'exception notable du sérotype 19F. De la même manière que chez les adultes plus jeunes, les sérotypes 19A, 3 et 7F sont stables depuis 2007. Par ordre de fréquence suivent les sérotypes 22F, 6C et 12F, ce dernier étant en progression significative ($p < 10^{-4}$). Aucun autre sérotype ne progresse de manière importante (Figure 51).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2010 est indiquée sur la Figure 52. 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.

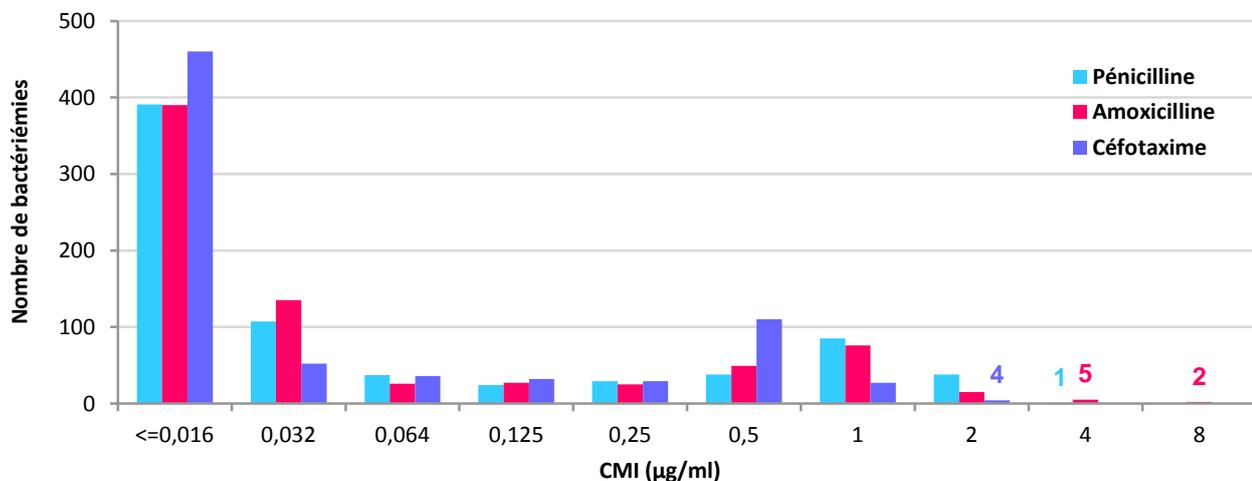


Figure 52 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2010 (n=750) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

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 53 à la Figure 55 pour l'enfant, et de la Figure 56 à la Figure 58 pour l'adulte.

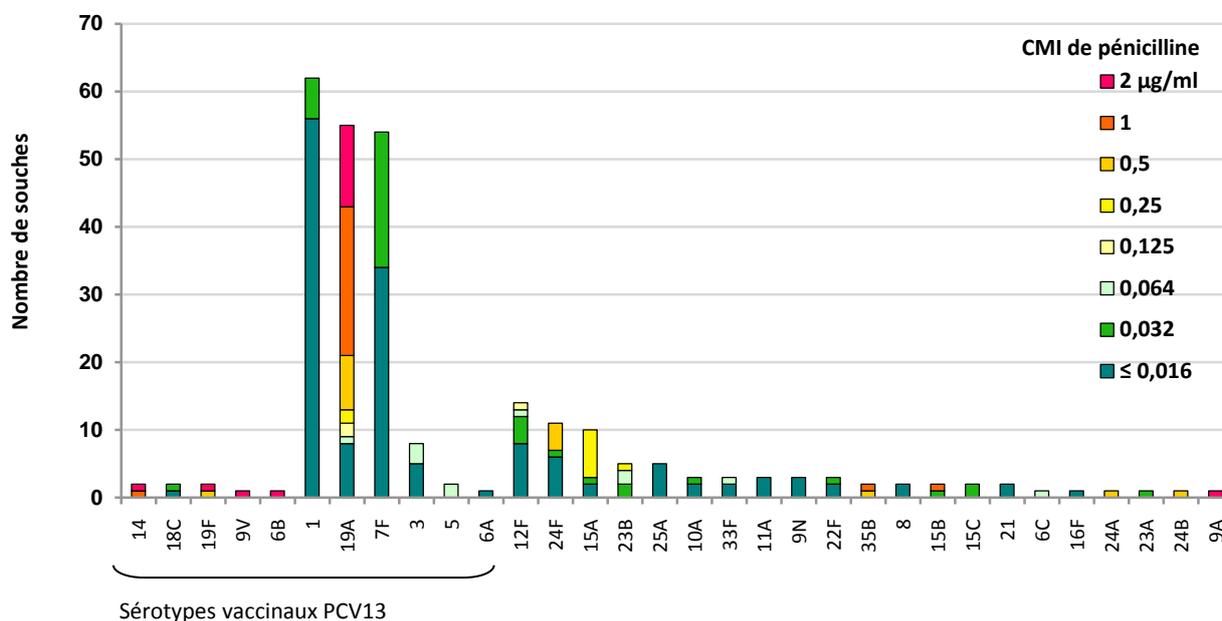


Figure 53 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=266).

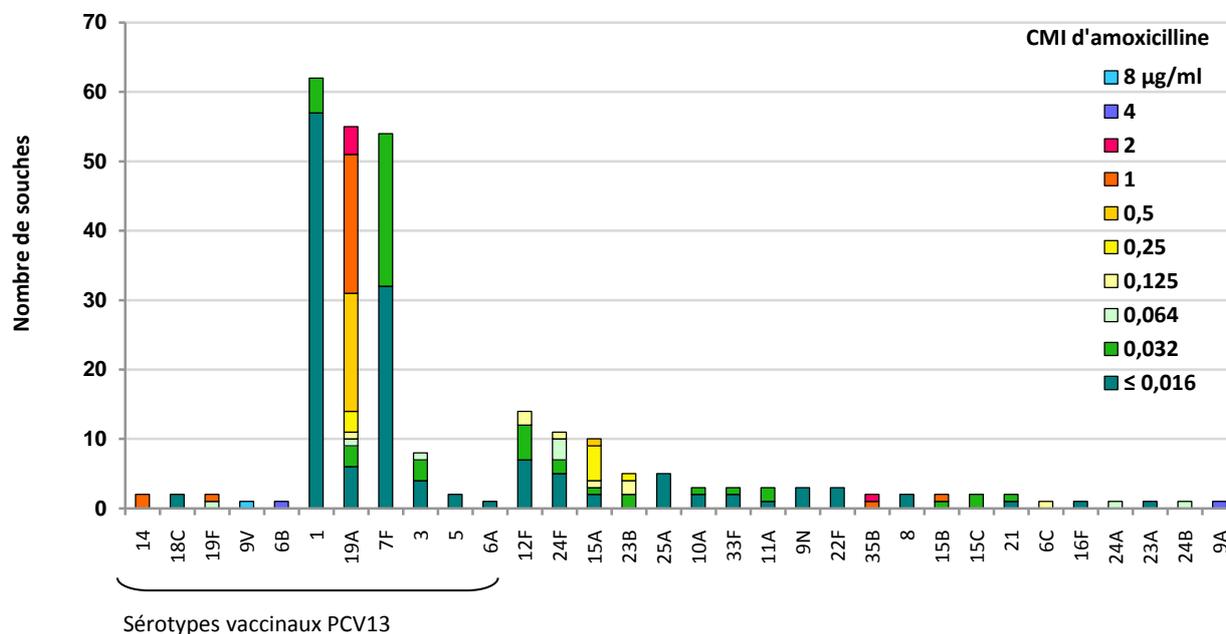


Figure 54 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=266).

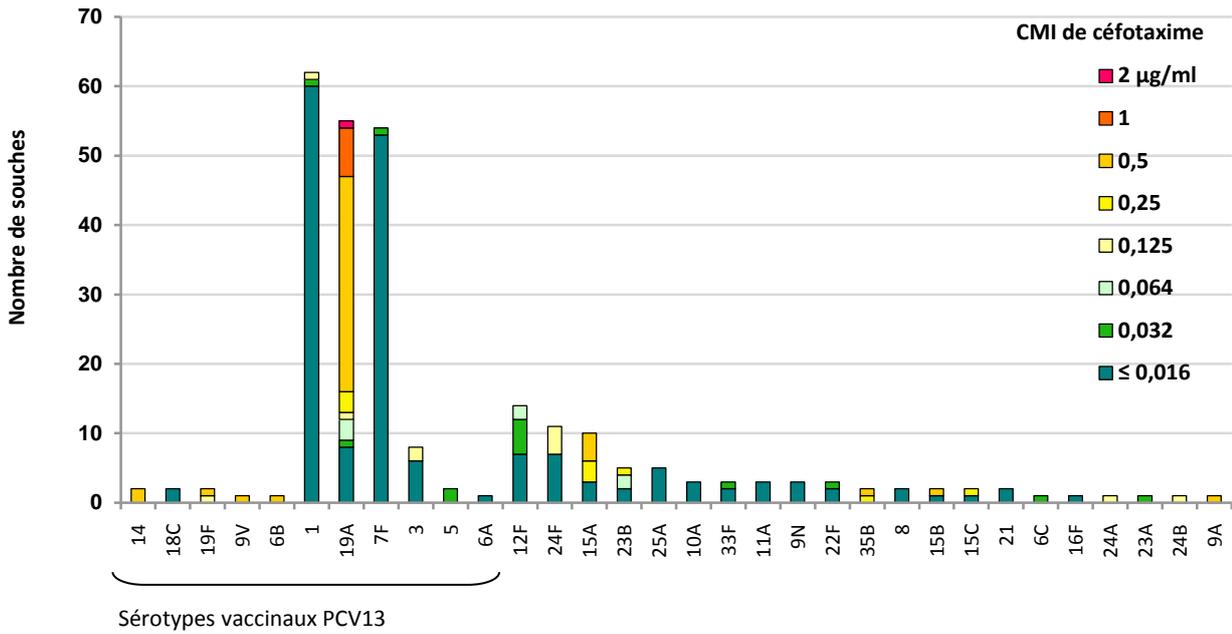


Figure 55 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (<=15 ans) (n=266).

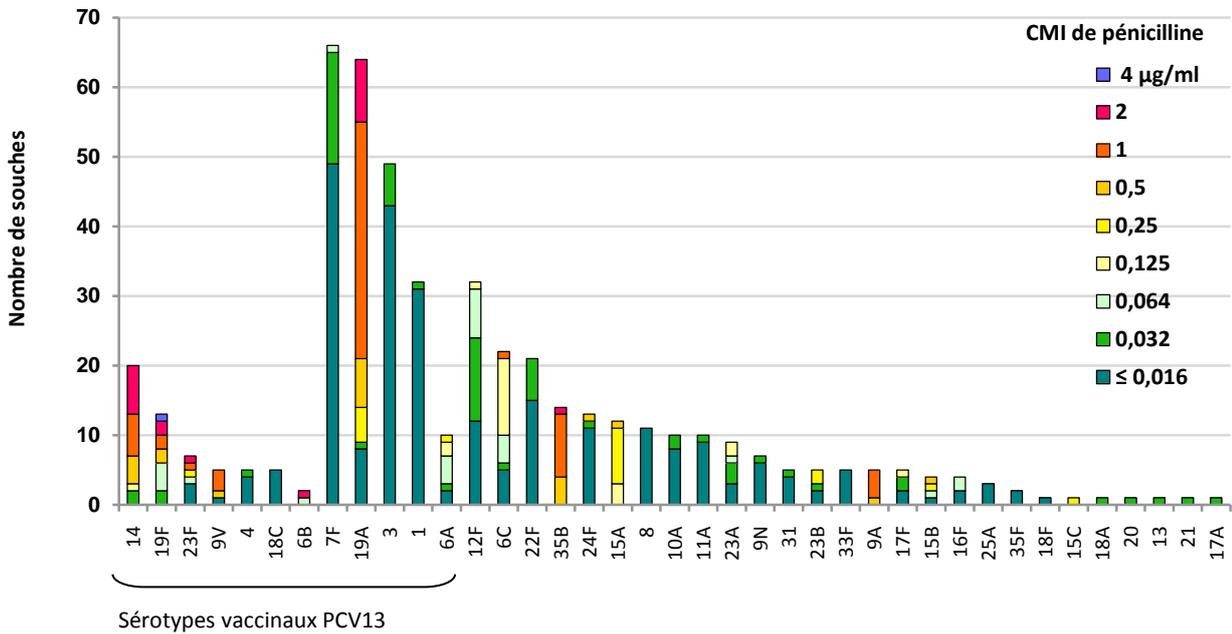


Figure 56 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=484).

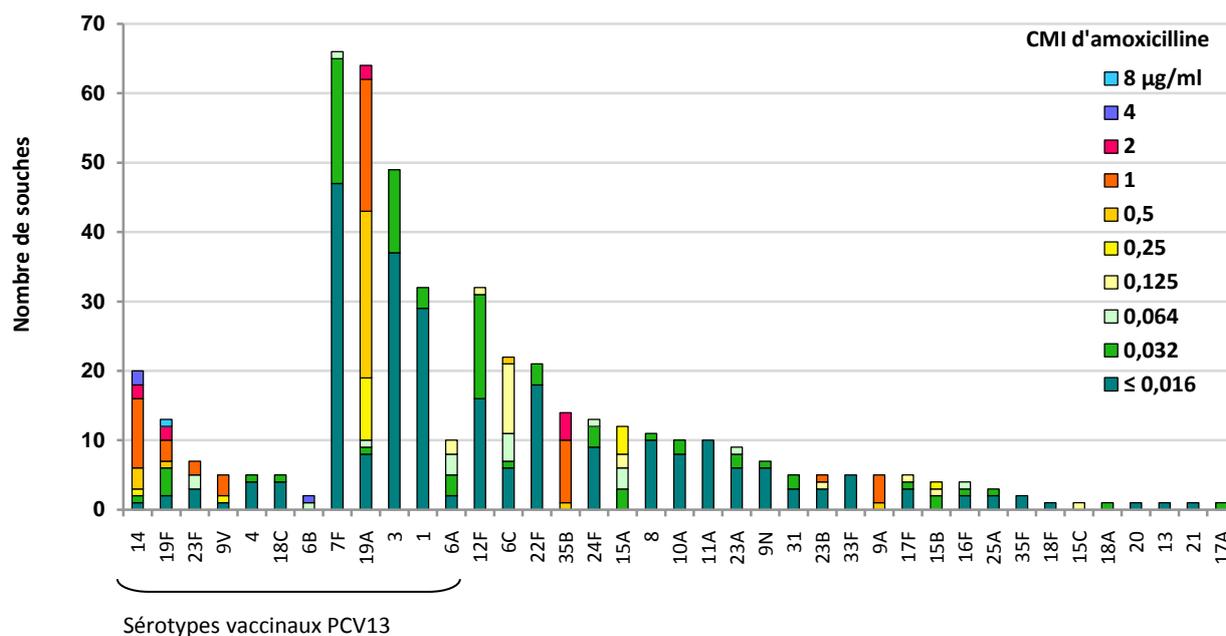


Figure 57 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=484).

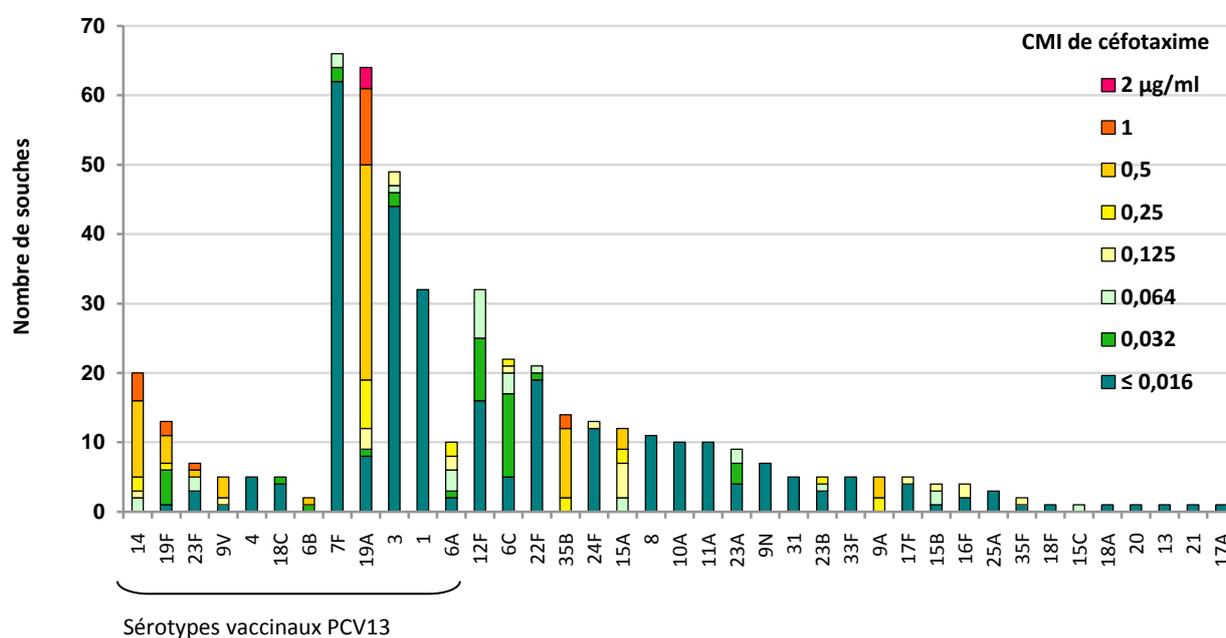


Figure 58 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=484).

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 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 2010, l'étude a porté sur 37 souches.

Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés sont survenus chez des adultes dans 28 cas et chez des enfants dans 9 cas (Figure 59).

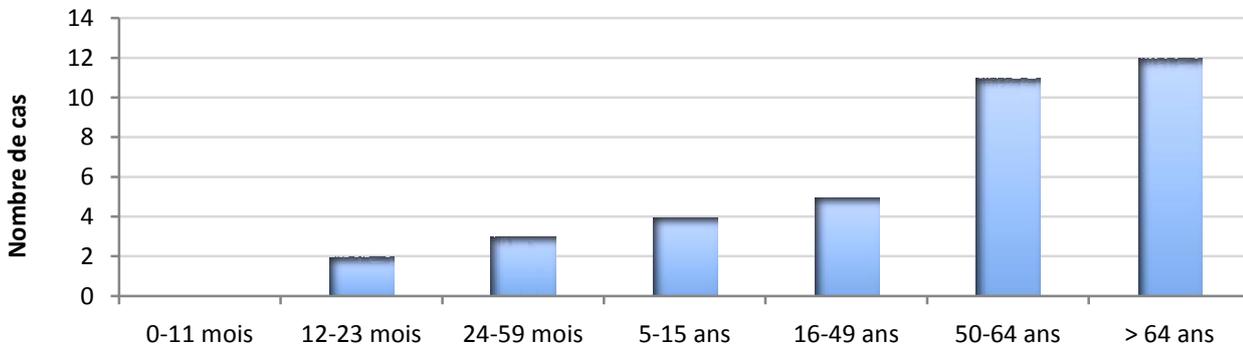


Figure 59 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=37).

Répartition géographique

Les souches de pleuro-pneumopathies étudiées en 2010 proviennent surtout des régions Normandie et Champagne-Ardenne (Figure 60).

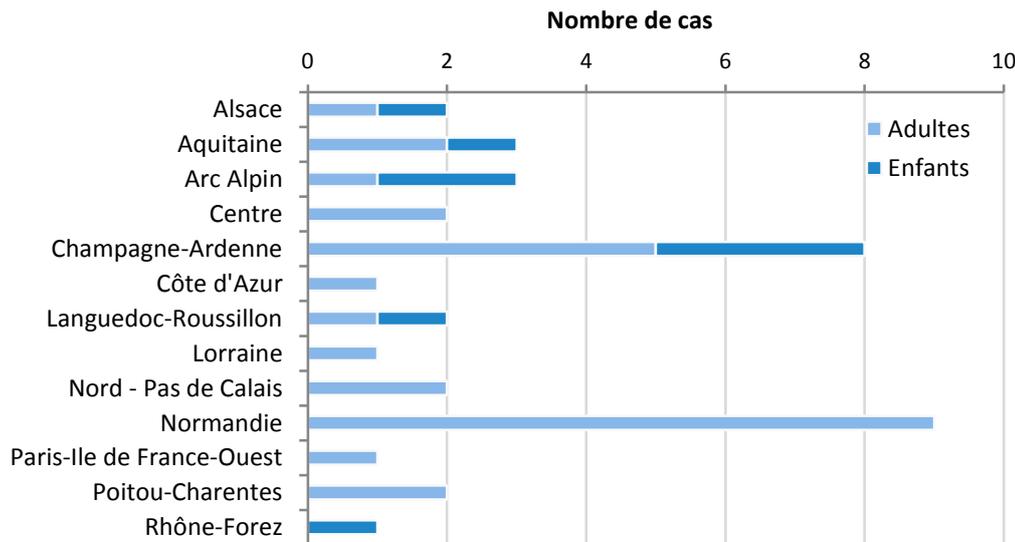


Figure 60 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies (n=37).

Surveillance des sérotypes

Chez l'enfant et chez l'adulte, le sérotype prédominant est le sérotype 1 (10/37 souches, soit 27% des cas étudiés). Le sérotype 19A, largement prédominant en 2009 chez l'enfant est moins fréquent en 2010 (Figure 61) ; ce sérotype était auparavant 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). Les sérotypes des souches de pneumocoque responsables de pleuro-pneumopathies sont théoriquement couverts par le vaccin conjugué 13-valent dans tous les cas rapportés chez l'enfant, et dans 64% des cas rapportés chez l'adulte en 2010.

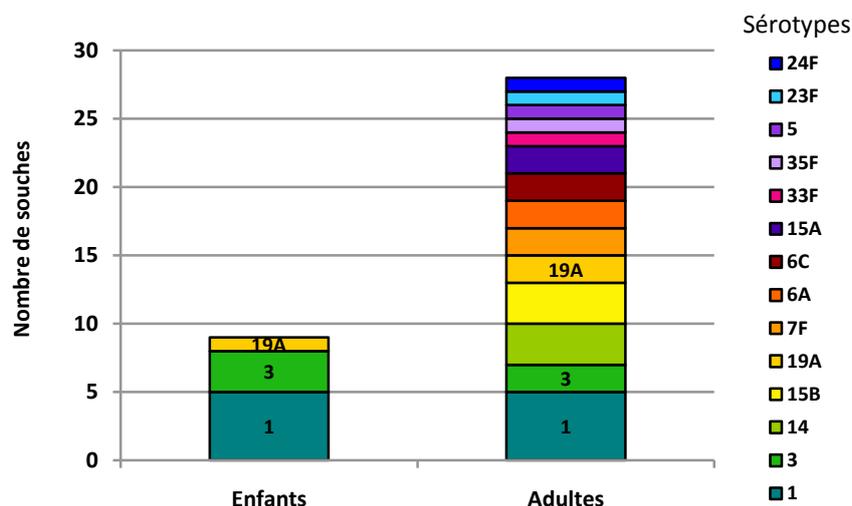


Figure 61 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux chez les enfants et les adultes.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de liquides pleuraux en 2010 est indiquée sur la Figure 62. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 30%, soit 11/37 souches (dont la seule souche de sérotype 19A isolée chez un enfant).

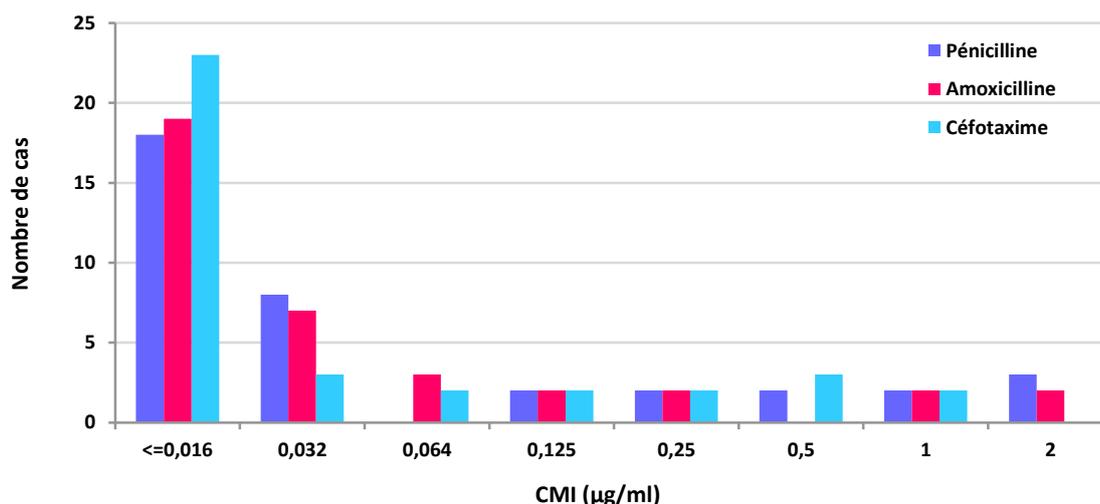


Figure 62 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=37) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux antibiotiques des sérotypes isolés de liquides pleuraux.

Les souches majoritaires, de sérotype 1 (10 souches) et 3 (5 souches), sensibles à la pénicilline (Figure 63), sont aussi sensibles à l'ensemble des antibiotiques, sauf 1 souche de sérotype 1 isolée chez un jeune adulte qui exprime une sensibilité intermédiaire à l'érythromycine (selon les recommandations du CA-SFM 2010). Les trois souches de sérotype 14, résistantes à la pénicilline, expriment également toutes une résistance à l'érythromycine et à la tétracycline, 2/3 à la kanamycine et 1/3 à la rifampicine et au cotrimoxazole. Parmi les autres sérotypes isolés, la résistance à l'érythromycine est la plus fréquente. Aucune souche ne présente de résistance aux fluoroquinolones.

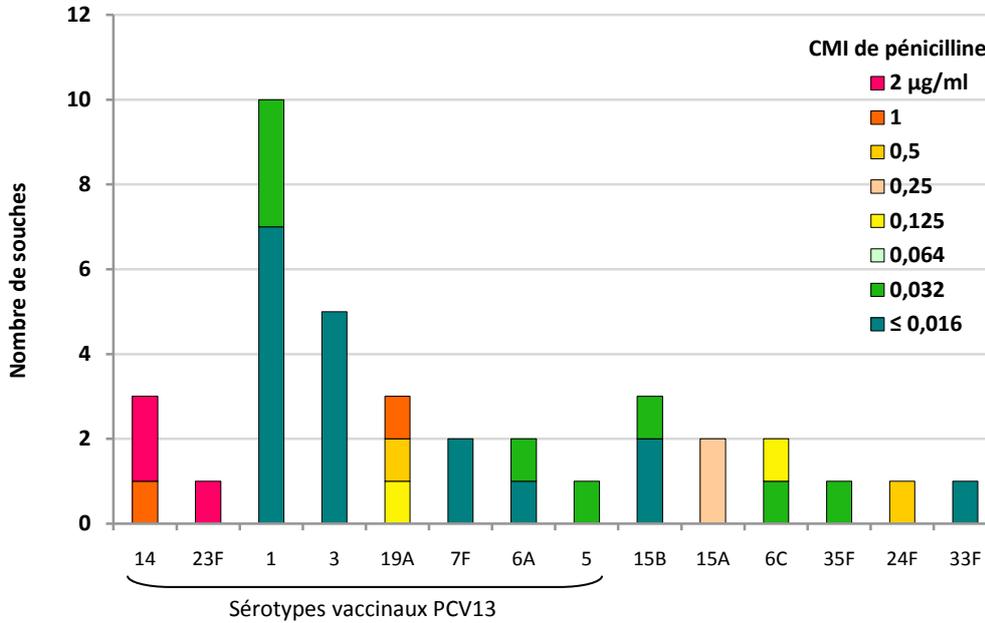


Figure 63 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux (n=37).

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 2010, la proportion des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline a baissé, parfois très nettement, dans toutes les régions. Cependant, par rapport à 2009, la proportion des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline semble amorcer en 2010 une augmentation dans toutes les régions, à l'exception de la région Ouest. L'augmentation est particulièrement importante dans trois régions, le Nord (+9%), la Région Parisienne (+5%) et l'Est (+8%). Trois régions présentent une proportion supérieure ou égale à la proportion nationale des souches sensibilité diminuée à la pénicilline (30%) : il s'agit des régions Méditerranée, Bassin Parisien et Région Parisienne. Les autres régions ont une proportion 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 (7 à 11%) et PCV13 (53% à 63%), globalement en baisse dans toutes les régions (Tableau 26).

Tableau 26 – Évolution 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 2010 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%
	2010	90	70%	24%	6%	7%	53%
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%
	2010	216	67%	26%	7%	10%	56%
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%
	2010	140	66%	28%	6%	7%	56%

Zone géographique	Année	N	%S	%I	%R	%PCV7	%PCV13
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%
	2010	107	70%	22%	8%	11%	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%
	2010	142	73%	22%	5%	8%	58%
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%
	2010	181	72%	22%	6%	9%	54%
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%
	2010	140	72%	21%	7%	9%	56%
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%
	2010	128	67%	31%	2%	8%	53%

*Le % des souches S, I et R sont calculés selon les recommandations du CA-SFM 2008, pour des raisons de continuité dans le suivi épidémiologique.

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

En 2010, l'ORP de Nouvelle Calédonie a adressé au CNR 53 souches invasives, dont 47 isolées d'hémocultures chez l'enfant (10 souches) et chez l'adulte (37 souches), et 6 souches isolées de LCR (1 souche chez l'enfant et 5 souches chez l'adulte). L'étude épidémiologique a porté sur 50 souches, la différence étant représentée par 3 souches d'hémocultures subculture négative.

Surveillance des sérotypes

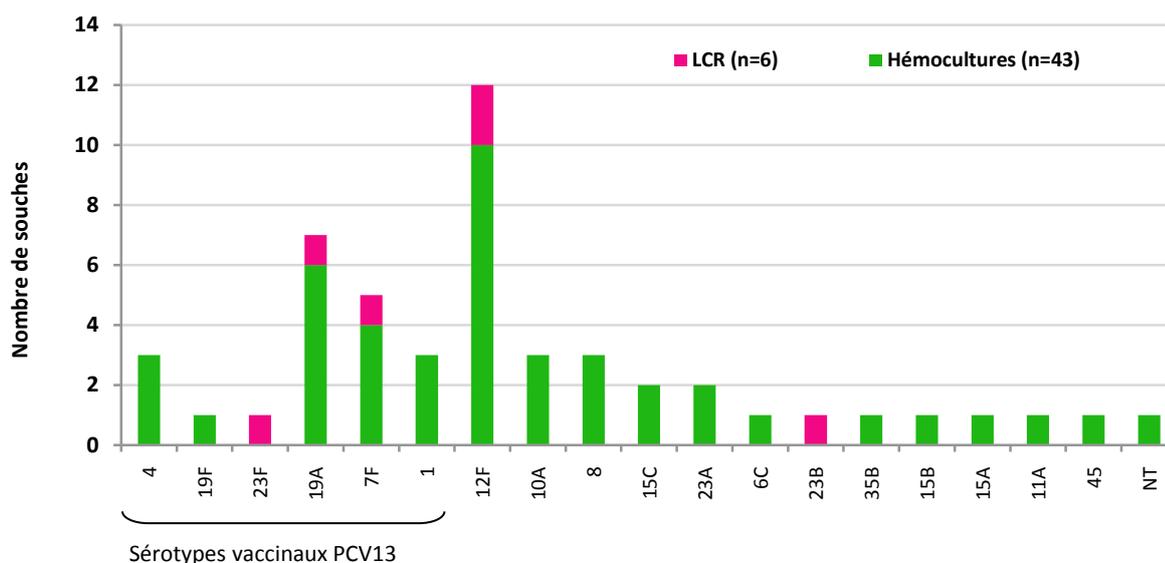


Figure 64 - Sérotypes des souches isolées en Nouvelle-Calédonie en fonction du site d'isolement.

Le sérotype 12F reste prédominant et représente 24% de la totalité des souches étudiées (12/50 souches).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 2 mg/L pour la pénicilline et l'amoxicilline, et de 0,5 mg/L le céfotaxime (Figure 65). Sur 50 souches étudiées, 39 sont sensibles aux trois bêta-lactamines.

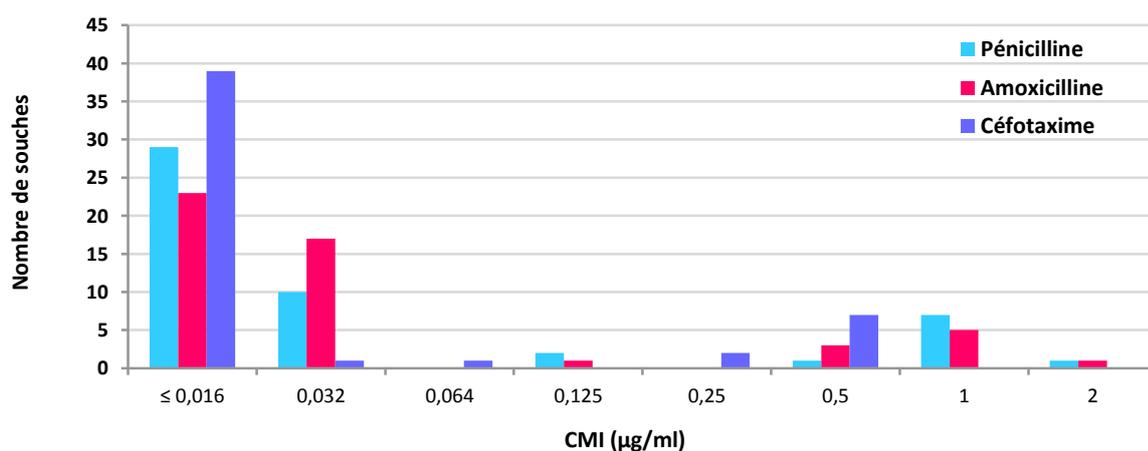


Figure 65 - Distribution des souches en Nouvelle-Calédonie en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

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 66 et la Figure 67. La majorité des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (sérotypes 19A, 19F, 35B, 6C et 15A) présentent une résistance associée à l'érythromycine, à l'exception de la souche 35B (soit 10/50 souches).

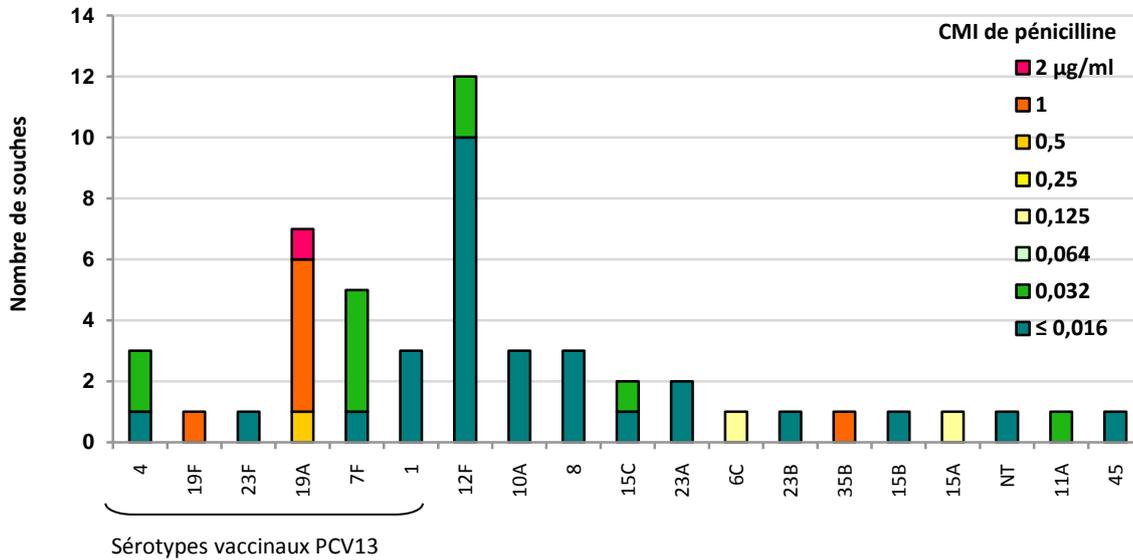


Figure 66 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=50).

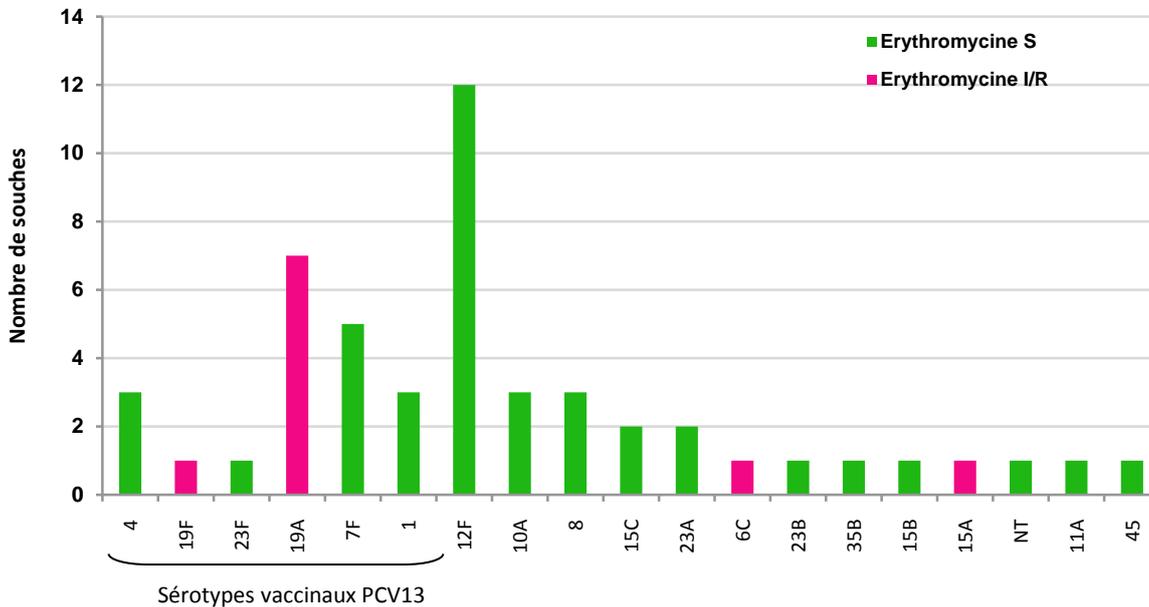


Figure 67 - Sensibilité aux macrolides des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=50).

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 2010 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 2010, les données de la surveillance des souches invasives de pneumocoques en Europe sont illustrées sur la Figure 68. La diminution de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline observée en France, est également observée en Belgique et en Hongrie. Dans le même temps, une augmentation du nombre de ces souches a été rapportée en Espagne et en Norvège.

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

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).

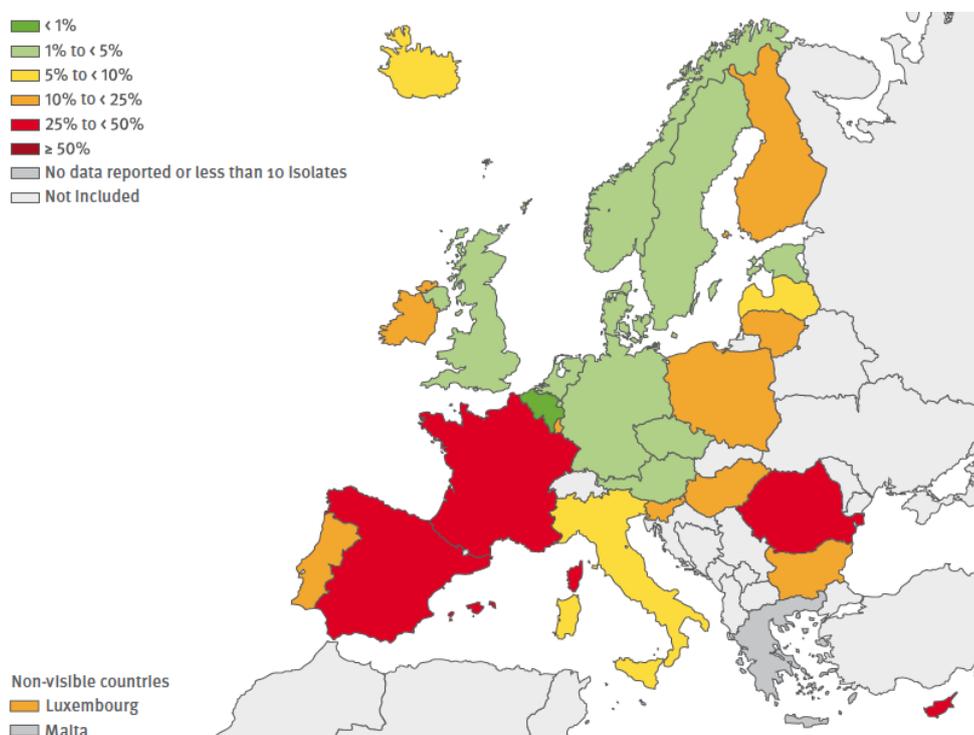


Figure 68 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Annual report 2010, <http://www.ecdc.europa.eu>).

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, au département de Maladies Infectieuses de l'InVS.

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.

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

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

Au cours de l'année 2011, le CNRP a été sollicité à deux reprises pour l'investigation microbiologique de cas groupés d'infections invasives.

Nous avons analysé 4 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées d'infections invasives survenues en décembre 2010 et janvier 2011 en région Rhône-Alpes. Ces quatre souches avaient un phénotype sauvage mais trois sérotypes différents (1, 7F et 12F), ce qui n'était pas en faveur de souches génétiquement reliées.

Nous avons analysé 3 souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées lors de cinq cas groupés de méningites survenues entre le 3 et le 14 janvier 2011 en Vendée, chez des adultes avec facteur de risque d'infection pneumococcique (splénectomie, insuffisance rénale chronique) et non vaccinés. Ces trois souches avaient des phénotypes de sensibilité aux antibiotiques différents. Le typage phénotypique a retrouvé deux sérotypes, 23B et 12F. Les deux souches de sérotype 12F avaient un antibiotype distinct. Le typage moléculaire a confirmé qu'il s'agissait de souches appartenant à des clones différents.

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.
- Différents groupes de travail de l'AFSSAPS (GTA, Bonnes pratiques et Recommandations en antibiothérapie)
 - Mise au point : Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte en 2010
- 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 (CC), recommandations de bonnes pratiques (RBP) sous l'égide de société(s) savante(s):
 - Infections respiratoires de l'adulte (SPILF, 2006)
 - Méningites bactériennes aiguës communautaires (SPILF, 2008)
 - Antibiothérapie dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant (SPILF et GPIF, 2011)
- Conseil scientifique de l'ONERBA, depuis 2000.
- Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie (membre depuis 2006).

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 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 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 un 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 est 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 « switches » 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 préexistant 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 résultats obtenus pour les souches invasives de sérotype 7F mettent en évidence un clone nettement majoritaire ST191, alors que les souches invasives de sérotype 6C sont plus diverses (Tableau 23).

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

- A travers le réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque qui couvre 72% des admissions en médecine en 2010, nous poursuivons 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 du vaccin conjugué 13-valent et des antibiotiques. La prévalence du sérotype 7F est en baisse, et on s'attend à une diminution de la prévalence des sérotypes 1, 3 et 19A, voire 6C. Mais d'autres sérotypes sont susceptibles d'émerger, parmi lesquels des sérotypes sensibles à la pénicilline comme le sérotype 12F, ou 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.
- Le CNRP et 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 obtenu une subvention dans le cadre des « Contrats de Recherche Clinique » en 2011. Actuellement près de 80 centres comprenant un binôme microbiologiste et clinicien référent ont accepté de participer. Les premiers cas de méningite devraient être inclus au cours du dernier trimestre 2012.
- Un **observatoire des infections invasives à pneumocoque de l'enfant** est en place depuis janvier 2011 à l'initiative du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique – ACTIV, en étroite collaboration avec le CNRP.
- Enfin, à l'initiative du Dr Jacques Gaillat, avec le soutien de la SPILF et de l'INVS, le CNRP et les Observatoires Régionaux du Pneumocoque participent à la mise en place d'un **réseau de surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque de l'adulte**. Il s'agit d'une étude de cohorte descriptive multicentrique, qui sera menée dans les établissements hospitaliers de court séjour publics ou privés de France métropolitaine de plusieurs régions. Elle est pilotée par J. Gaillat, M.C. Ploy, A. Lepoutre, D. Lévy-Bruhl et E. Varon. Son objectif est d'organiser le recueil de données cliniques au cours de pneumonies bactériémiques afin de décrire leurs caractéristiques épidémiologiques cliniques et microbiologiques et d'évaluer l'impact de la politique vaccinale. La phase pilote se déroulera de septembre à décembre 2012. Cette surveillance s'étendra sur trois ans, renouvelables.
- Le CNRP en collaboration avec ACTIV poursuit **l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué sur le portage rhinopharyngé chez des enfants de 6 à 59 mois**, qui reflètent le réservoir naturel de pneumocoques en circulation dans la population.
- Jusqu'à présent, aucun laboratoire en France n'effectuait le dosage d'anticorps spécifiques de chacun des types capsulaires contenus dans les vaccins pneumococciques, ni *a fortiori*, n'évaluait 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 à 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). L'analyse des résultats cliniques et microbiologiques se termine.
 - « **STREPTOGENE** » : Pronostic des pneumonies à pneumocoque en réanimation : importance de la variabilité de la relation hôte-pathogène, étude observationnelle génétique prospective multicentrique (investigateur-coordonnateur Dr JP Bédos CH Versailles, responsable Scientifique Pr JP Mira, AP-HP Cochin, INSERM U567, PHRC national 2008). Les inclusions sont terminées depuis février 2012. L'analyse des premiers résultats est en cours.

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, 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 a concerné les données 2010 et a eu lieu à la fin du 1^{er} semestre 2011. Les données sont en cours d'analyse.
- La France fait partie des 17 pays sur 38, dont la surveillance des infections invasives à pneumocoque de l'enfant a satisfait aux critères exigés pour participer à une analyse systématique de ces données «serotype replacement project» menée par D. Feikin (Johns Hopkins SPH, Baltimore, USA) et M. Moore (CDC, Atlanta, USA) à la demande de l'OMS afin d'évaluer la relation entre le remplacement sérotypique au cours des infections invasives et l'introduction du vaccin conjugué. La consolidation des données est en cours. (WHO, Weekly epidemiological record, No. 1, 6 January 2012).

Démarche qualité du laboratoire du CNRP

Le CNRP s'est engagé dans la démarche **d'accréditation** prévue pour 2013-2016 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).

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.

- **Étude 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 enzyme catalysant l'attachement covalent de ces protéines au peptidoglycane. Ces protéines de surface interagissent avec des récepteurs cellulaires ou avec des protéines de la matrice extracellulaire, favorisant ainsi l'attachement des pneumocoques 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 ces protéines de surface et évalué la présence de vingt trois d'entre eux 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 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).

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.
10. Chavanet P, Atale A, Mahy S, Neuwirth C, Varon E, Dabernat H, Portier H. Nasopharyngeal carriage, antibiotic susceptibility and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children attending day care centers. *Med Mal Infect*. 2011 Jun;41(6):307-17.
11. Levy C, Varon E, Bingen E, Aujard Y, Boucherat M, Cohen R et le Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Épidémiologie nouvelle des méningites bactériennes sous l'effet des vaccinations. *Arch Pediatr*. 2011;18:91-93.
12. Carlet J; le groupe Alliance francophone contre le développement des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (AC-2-BMR). Stop bacterial resistance: save antibiotics. *Med Mal Infect*. 2011 Jul;41(7):351-2.
13. Cohen R, Bingen E, Levy C, Benani M, Thollot F, Klink Z, Schlemmer C, Elbez A, Varon E. Antibiotic resistance of pneumococci and *H. influenzae* isolated from the nasopharyngeal flora of children with acute otitis media between 2006 and 2010. *Arch Pediatr*. 2011 Aug;18(8):926-31.

Publications internationales

1. Cauchemez S, Temime L, Valleron AJ, Varon E, Thomas G, Guillet 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, Guillet D. Antibiotic innovation may contribute to slowing the dissemination of multiresistant *Streptococcus pneumoniae*: the example of ketolidés. 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, Chomar 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, Loch C, Power UF, Varon E, Dusser D, Launay O. Report of the 2nd "French Clinical Vaccinology Meeting Jean-Gerard Guillet": immunization and respiratory diseases. Vaccine. 2010;28(40):6551-5.

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.
23. Kempf M, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, Chabanon G, Chardon H, Croizé J, Demachy MC, Donnio PY, Dupont P, Fosse T, Gibel L, Gravet A, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Joly-Guillou ML, Koeck JL, Maugein J, Péchinot A, Ploy MC, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, Lanotte P. Epidemiology and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France in 2007: data from the pneumococcus surveillance network. Microb Drug Resist. 2011 Mar;17(1):31-6.
24. Levy C, Varon E, Bingen E, Lécuyer A, Boucherat M, Cohen R; Bacterial Meningitis Study Group. Pneumococcal meningitis in french children before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2011 Feb;30(2):168-70
25. Grall N, Hurmic O, Al Nakib M, Longo M, Poyart C, Ploy MC, Varon E, Raymond J; ORP Ile de France Ouest. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in France before introduction of the PCV-13 vaccine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Dec;30(12):1511-9.
26. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Thollot F, Boucherat M, Fritzell B, Derkx V, Bingen E, Varon E. Risk factors for serotype 19A carriage after introduction of 7-valent pneumococcal vaccination. BMC Infect Dis. 2011 Apr 18;11:95.
27. Grohs P, Janoir C, Grondin S, Simon S, Bonnet G, Henry L, Gutmann L, Varon E. Accuracy of MIC determination for *Streptococcus pneumoniae* using the Sirscan2000 automatic MIC determination system. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011 Jul;70(3):399-403.
28. Domenech de Cellès M, Opatowski L, Salomon J, Varon E, Carbon C, Boëlle PY, Guillemot D. Intrinsic epidemicity of *Streptococcus pneumoniae* depends on strain serotype and antibiotic susceptibility pattern. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov;55(11):5255-61.

Communications nationales

1. Varon E., Dugeon 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 252/56_p.

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} Journées 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, Camdessoucs-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} Journées 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. Journées 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 362/74_A.
28. Conseil Scientifique de l'Onerba. Résistance aux antibiotiques en France : résultats 1998-2009 des réseaux fédérés dans l'ONERBA. 11^{èmes} 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. 11^{èmes} 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.
37. Alfandari S, Robert J, Péan Y, Rabaud C, Bedos JP, Varon E, Gauzit R. Prévalence et bon usage des antibiotiques : enquête SPILF- ONERBA SPA2 dans 314 établissements de santé français. 12^{èmes} Journée Nationales d'Infectiologie, Toulouse, 2011.
38. Varon E. Modifications des valeurs critiques: quel impact sur l'épidémiologie de la résistance? L'exemple du pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011. Abstract 95/25SEP
39. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: strong impact on pneumococcal carriage of additional serotypes included in the new vaccine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011. Abstract 181/460.
40. Gravet A, Kempf M, Baraduc R, Bonnabeau H, Brun M, Burucoa C, Chardon H, Croizé J, Demachy MC, Dupont P, Fosse T, Grélaud C, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Lanotte P, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Soullié B, Tandé D, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, Ploy MC. Decrease in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* between 2003 and 2009 in France and changes in serotype distribution: Ongoing survey of the French Pneumococcus Network. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011. Abstract 440/77A.

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 influenzae* nasopharyngeal carriage before and after pneumococcal conjugate vaccine implementation. 28th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010. Abstract 490.
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, Grimprel E, Moulin F, Dommergues MA, Martin E, Varon E, Cohen R, Pneumonia Study Group. Epidemiological pediatric study on pneumonia and empyema before 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in France. 50th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract G1-502.
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.
27. Janoir C, Lepoutre L, Groncin S, Simon S, Gutmann L, Varon E and The French Regional Observatories of Pneumococcus (ORP) network. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, 2011.

28. Chaussade H, Varon E, Vibet MA, Watier L, Guillemot D. Paradoxical trends in pneumococcal meningitis following a decrease in antibiotic use and the introduction of pneumococcal vaccination, in France. 51th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, 2011. Abstract L1-1924b.
29. Cohen R, Levy C, Bingen E, Bonnet E, Koskas M, Attal S, Nave I, Fritzell B, Varon E; ACTIV, AFPA. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal flora in children with acute otitis media. 51th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, 2011.
30. Sunder S, Gutmann L, Bernard L, Varon E. Dynamics of Serotypes 1, 7F and 19A in invasive pneumococcal disease between 1984 and 2009 in France. 51th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, 2011.

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.
15. Varon E, Riché A. Analyse interprétative de l'antibiogramme. 6^{ème} Journée des référents en antibiothérapie, Toulouse, 2011.
16. Varon E. Intérêt pratique des nouveaux outils de diagnostic bactérien. Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation SFAR, Paris, 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 93 sérotypes ou sérogroupes 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 sérogroupes et sérotypes connus.

Factor sérums (n = 65) : permettant de déterminer le sérotype dans un séroroupe donné.

Groupe sérums (n = 21) ou type sérums (n = 25) permettant de déterminer séroroupe ou le sérotype dans un séroroupe donné.

" Omni-sérum " : antisérum contenant un mélange d'anticorps de lapins dirigés contre tous les antigènes capsulaires pneumococciques connus.

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

Étude de la sensibilité aux antibiotiques

Antibiogramme : optochine, oxacilline (5µg), chloramphénicol, tétracycline, érythromycine, lincomycine, pristinamycine, télithromycine, cotrimoxazole, vancomycine, rifampicine, fosfomycine, kanamycine, gentamicine, péfloxacin, norfloxacin, lévofloxacin, moxifloxacin.

Détermination des concentrations moyennes inhibitrices (CMI) par la méthode de dilution en gélose, selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie : Pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone ; vancomycine (souches isolées de méningite) ; péfloxacin, norfloxacin, ciprofloxacine, sparfloxacine, lévofloxacin, moxifloxacin (souches pour lesquelles la zone d'inhibition autour du disque de norfloxacin 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 sparfloxacine est inférieur à celui de la ciprofloxacine

^{°°} Sans intérêt pour ce phénotype.

Annexe C

Fiche de recueil 2011 du CNRP



CNRP

Fiche clinique et bactériologique 2011

Streptococcus pneumoniae

Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir)

Réf Souche :
 Réceptionné par : Date de réception : __/__/____
 Sérotype : Date de réponse : / /

Souche envoyée dans le cadre d'un **protocole** : non oui
Si oui, lequel : Observatoires Régionaux du Pneumocoque
 Observatoire Méningites Pédiatriques
 Observatoire Infections Invasives 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) : __/__/____

SERVICE :
 Hospitalisation Consultation

TERRAIN
 HIV Drépanocytose
 Splénectomie

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

VACCINATION : oui non ?
 Conjugué 7-valent (PCV7) ou 13-valent (PCV13)
 Date et vaccin utilisé :
 - 1^{ère} dose : __/__/____ PCV7 PCV13
 - 2^{ème} dose : __/__/____ PCV7 PCV13
 - 3^{ème} dose : __/__/____ PCV7 PCV13
 - Rappel : __/__/____ PCV7 PCV13
 Polysaccharidique 23 valences

CAS GROUPÉS

Prélèvement

VOTRE RÉFÉRENCE (indispensable) :

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, AP-HP, 20 rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15
 Tél : 01 56 09 39 67 Fax : 01 56 09 24 46

Annexe D

Données transmises en 2010 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 : .. / .. / 2010

SITE(S) D'ISOLEMENT

LCR

Hémoculture

Pus d'oreille

Prélèvement respiratoire

Liquide pleural

Antigénurie pneumocoque positive/négative/ ?

Données cliniques :

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

Données microbiologiques :

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

- Pénicilline
- Amoxicilline
- Céfotaxime

Sensibilité aux autres antibiotiques (antibiogramme) :

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

Table des illustrations

Figures

Figure 1 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP.	5
Figure 2 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'enfant de 2001 à 2010.....	6
Figure 3 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2010.....	6
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).	17
Figure 5 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2010.	18
Figure 6 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> quelque soit l'âge en 2001-2002 (n=2702), 2005 (n=1235), 2007 (n=1488), 2009 (n=1657) et en 2010 (n=1144).	22
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), 2005 (n=482), 2007 (n=489), 2009 (n=593) et en 2010 (n=386).	23
Figure 8 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> de l'adulte en 2001-2002 (n=1985), 2005 (n=753), 2007 (n=999), 2009 (n=1064) et en 2010 (n=758).	23
Figure 9- Distribution des sérotypes des 1144 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémoculture ou de LCR en 2010, quelque soit l'âge.	24
Figure 10 – Distribution des sérotypes de 386 souches isolées d'hémoculture et de LCR chez l'enfant (≤ 15 ans).	24
Figure 11 - Distribution des sérotypes des 758 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémocultures et de LCR, chez l'adulte (> 15 ans).	25
Figure 12 - Évolution de 2003 à 2010 de la distribution des sérotypes 6B, 6A et 6C parmi les souches invasives selon le groupe d'âge.....	26
Figure 13 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) dans les bactériémies entre 2001 et 2010 en fonction du groupe d'âge.	26
Figure 14 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) dans les méningites entre 2001 et 2010 en fonction du groupe d'âge.	27
Figure 15 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2010 en fonction du groupe d'âge.	27
Figure 16 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2010 en fonction du groupe d'âge.	28
Figure 17 - 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), en 2009-2010 (n=639) et en 2010-2011 (n=629) quelque soit leur statut vaccinal.....	29
Figure 18 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2010 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1144).	31

Figure 19 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1144 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2010.	32
Figure 20 – Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'enfant en fonction du site d'isolement (n=386), selon les recommandations du CA-SFM 2010.	37
Figure 21 - Fréquence de la résistance (% I+R) aux principaux marqueurs chez l'adulte en fonction du site d'isolement (n=758), selon les recommandations du CA-SFM 2010.	37
Figure 22 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=1144) isolés en 2010.	40
Figure 23 – Évolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> de sérotype 19A entre 2001 et 2010.	41
Figure 24 - Sensibilité à l'érythromycine des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=1144) isolés en 2010.	41
Figure 25 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2010 (n=394).	44
Figure 26 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2010.	44
Figure 27 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2010 (n=394) en fonction de l'âge.	45
Figure 28 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans (n=82).	45
Figure 29 – Évolution de l'incidence des méningites à sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.	45
Figure 30 – 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=100), 2005 (n=78), 2007 (n=74), 2009 (n=101) et en 2010 (n=82).	46
Figure 31 – Évolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2009.	46
Figure 32 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2010.	47
Figure 33 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2010.	47
Figure 34 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'adulte (> 15 ans) entre 2001 et 2010.	47
Figure 35 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=151), 2005 (n=101), 2007 (n=119), 2009 (n=116) et en 2010 (n=101).	48
Figure 36 - Évolution de l'incidence des méningites selon le sérotype chez l'adulte > 64 ans entre 2001-2002 et 2010.	48
Figure 37 – Distribution des souches isolées de méningites (n=394) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.	49
Figure 38 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites (n=394).	50
Figure 39 - 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=2784).	50
Figure 40 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=120).	51
Figure 41 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=120).	51

Figure 42 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=274).....	52
Figure 43 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=274).....	52
Figure 44 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant. ...	53
Figure 45 - Évolution de l'incidence des bactériémies à pneumocoque de sérotype vaccinal (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.	53
Figure 46 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=241), 2005 (n=143), 2007 (n=158), 2009 (n=179), et en 2010 (n=106).	54
Figure 47 - Évolution de l'incidence des bactériémies selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2010.....	54
Figure 48- Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2010.....	55
Figure 49 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2010.....	55
Figure 50 - 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=641), 2005 (n=200), 2007 (n=288), 2009 (n=347), et en 2010 (n=226).	55
Figure 51 - 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), 2005 (n=257), 2007 (n=403), 2009 (n=385) et en 2010 (n=258).	56
Figure 52 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2010 (n=750) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	56
Figure 53 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=266).	57
Figure 54 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=266).	57
Figure 55 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=266).	58
Figure 56 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=484).	58
Figure 57 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=484).	59
Figure 58 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=484).	59
Figure 59 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=37).	60
Figure 60 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies (n=37).	60
Figure 61 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux chez les enfants et les adultes.	61
Figure 62 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=37) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	61
Figure 63 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux (n=37).	62
Figure 64 - Sérotypes des souches isolées en Nouvelle-Calédonie en fonction du site d'isolement.	65
Figure 65 - Distribution des souches en Nouvelle-Calédonie en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.	65
Figure 66 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=50).	66

Figure 67 - Sensibilité aux macrolides des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=50).....	66
Figure 68 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Annual report 2010, http://www.ecdc.europa.eu).....	67

Tableaux

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques de <i>S. pneumoniae</i> en 2010.....	7
Tableau 2 – Principaux sérotypes (fréquence $\geq 2\%$) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2010. 8	
Tableau 3 – Fréquence (%) des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2010.	9
Tableau 4 – Évolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2010.	10
Tableau 5 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2011.....	16
Tableau 6 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2010.	18
Tableau 7 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2010.	19
Tableau 8 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2010 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches subculture négative indiqué entre parenthèses).	20
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 2010.	21
Tableau 10 - Nombre de souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> du sérotype 6 selon le groupe d'âge.	25
Tableau 11 – Couverture sérotypique des vaccins conjugués heptavalent (PCV7) et 13 valent (PCV13), et du vaccin 23 valent (Pn-23v) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte, en 2010.....	28
Tableau 12 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2010.	30
Tableau 13 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=26).	31
Tableau 14 - Description des souches plus résistantes au céfotaxime ou à la ceftriaxone (CMI > 0,016 mg/L) qu'aux pénicillines isolées de méningites.	33
Tableau 15 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2010.....	34
Tableau 16 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant (≤ 15 ans) ...	34
Tableau 17 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte en 2010.	35
Tableau 18 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte.....	35
Tableau 19 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) et chez l'adulte, selon les recommandations du CA-SFM 2010.	36
Tableau 20 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection. 36	
Tableau 21 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (1144 souches étudiées).....	38
Tableau 22 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2010.	39

Tableau 23 – Complexes clonaux (CC) et « sequence-types » (ST) des principaux sérotypes invasifs de remplacement. ...	42
Tableau 24 – Évolution de l'exhaustivité du recueil des souches de méningites entre 2001 et 2010.	43
Tableau 25 – Évolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> responsables de méningites entre 2001 et 2010.....	49
Tableau 26 – Évolution 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 2010 selon la zone géographique.	63