Centre National de Référence des Pneumocoques

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

40 avenue de Verdun, 94 000 Créteil.

Tel: 01 57 02 28 66 Fax: 01 57 02 22 89 http://cnr-pneumo.com

Rapport d'activité 2018

Epidémiologie 2017

CNRP

Jameel BATAH Emmanuelle VARON

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: Julien BADOR, Régine BARADUC, Nathalie BRIEU, Michel BRUN, Julie CREMNITER, Claire de CURRAIZE, Jean-Winoc DECOUSSER, Alain GRAVET, Hélène GUET-REVILLET, Tahar HADOU, Farida HAMDAD, Christophe ISNARD, Marie KEMPF, Philippe LANOTTE, Chrislène LAURENS, Isabelle PATRY, Isabelle PELLOUX, Olivia PEUCHANT, Marie-Cécile PLOY, Josette RAYMOND, Raymond RUIMY, Christine SEGONDS, Véronique VERNET-GARNIER et Frédéric WALLET.

Ainsi que: Carole GRELAUD, Anaïs LABRUNIE, Sandrine LUCE et Marjorie PROUHET-POUX.

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

C. BARTIZEL, C. CHAPLAIN, A. DUPUIS, E. FARFOUR, S. LEDRU, J.C. N'GUYEN, Dr MAC NAB, B. PANGON, C. SOUFFI et I. WORCEL.

Santé publique France et particulièrement :

Bruno COIGNARD, Kostas DANIS, Scarlett GEORGES, Daniel LEVY-BRUHL, et Sylvie MAUGAT.

ACTIV et particulièrement :

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

L'équipe du CNRP:

Cécile CULEUX, Assiya EL MNIAI, Scoura DOUCENE et Mélissa AZOUAOU.

Sommaire

| Charte5 | |
|---|---|
| Résumé analytique6 | |
| Etat de l'art et enjeux de santé publique6 | |
| Executive summary7 | |
| State-of-the-art and public health issues7 | |
| Missions et organisation du CNRP en 20188 | |
| Missions8 | |
| Organigramme8 | |
| Démarche qualité8 | |
| Activités d'expertise9 | |
| Evolutions des techniques9 | |
| Collections biologiques9 | |
| Activités réalisées en 20189 | |
| Activités de surveillance11 | |
| Composition du réseau de surveillance | |
| Définition de l'échantillon de souches étudiées | |
| Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections16 | |
| Surveillance de la distribution des sérotypes16 | |
| Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture sérotypique | n |
| Surveillance des infections à S. pneumoniae24 | |

| Méningites à S. pneumoniae29 |
|---|
| Bactériémies à S. pneumoniae |
| Pleuro-pneumopathies |
| Otites de l'enfant |
| Infections respiratoires de l'adulte (hors bactériémies) |
| Surveillance de la résistance aux antibiotiques |
| Résistance aux antibiotiques52 |
| Résistance aux bêta-lactamines53 |
| Résistance aux macrolides et apparentés57 |
| Autres marqueurs de résistance57 |
| Résistances associées et multi-résistance |
| Résistance aux fluoroquinolones |
| Résistance aux antibiotiques et sérotypes60 |
| Participation aux réseaux de surveillance |
| Réseaux nationaux63 |
| Réseaux internationaux63 |
| Etudes ancillaires concourant à la surveillance |
| Évaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant63 |
| Observatoires des infections invasives à pneumocoque de l'enfant64 |
| Observatoire national des méningites bactériennes de l'adulte64 |
| Surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque de l'adulte (SIIPA)65 |
| Alerte67 |
| |
| Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques67 |
| Activités de rétro-information, de formation et de conseil67 |
| Conseil et expertise aux professionnels de santé67 |
| Conseil et expertise aux autorités sanitaires |

| Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR | 69 |
|---|----|
| Activités de recherche | |
| Liste des publications et communications de l'année 2018 | |
| Publications internationales | |
| Communications nationales | 71 |
| Communications internationales | 72 |
| Conférences sur invitation | 73 |
| Programme d'activité pour les années suivantes | 74 |
| Optimiser l'expertise microbiologique | 74 |
| Renforcer la surveillance épidémiologique | 74 |
| Conseil, formation et information | 74 |
| Table des illustrations | 75 |
| Figures | 75 |
| Tableaux | 78 |
| Annexe 1 | 80 |
| Missions et organisation du CNRP en 2018 | 80 |
| Missions | 80 |
| Organisation administrative | 80 |
| Organigramme | 80 |
| Locaux, équipements et logistique | |
| Collection de matériel biologique | 83 |
| Démarche qualité du laboratoire | 84 |

| Annexe 2 | 85 |
|--|----|
| | |
| Capacités techniques du laboratoire | 85 |
| Techniques de référence du CNRP | 85 |
| Sérotypage | 85 |
| Étude de la sensibilité aux antibiotiques | 86 |
| Génotypage | 88 |
| Identification des souches atypiques par méthodes moléculaires | 88 |
| Fiche de recueil 2018 du CNRP | 89 |

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'agence nationale de Santé Publique (J. O., Décret n°2016-806 du 16 juin 2016, Arrêté du 7 mars 2017, modifié par l'Arrêté du 10 juillet 2018).

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

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

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

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

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

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

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

Un rapport annuel est adressé aux autorités sanitaires.

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

Le rôle du conseil scientifique est de :

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

Résumé analytique

Etat de l'art et enjeux de santé publique

Streptococcus pneumoniae est une bactérie commensale du rhinopharynx de l'homme hautement recombinante. Mais S. pneumoniae est aussi un pathogène : il est le principal agent étiologique des pneumonies aiguës communautaires, quelque soit l'âge, des méningites et des otites moyennes aiguës chez les enfants de moins de deux ans. Il est particulièrement redoutable chez les sujets immuno-déprimés (splénectomisés, alcoolo-tabagiques, patients infectés par le VIH). Dans les pays à développement socio-économique élevé, la mortalité des infections à pneumocoque reste élevée, de 10% à 30% dans les cas de pneumonies graves et de méningite. Avec 15 millions d'infections invasives et 1,5 millions de décès dans le monde en 2015, S. pneumoniae représente un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale.

La nécessité d'une surveillance renforcée des infections à pneumocoque s'est imposée du fait de la mise à disposition du vaccin conjugué heptavalent anti-pneumococcique en 2003 en France, puis de sa recommandation élargie à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans en juin 2006, et enfin de son remplacement par le vaccin conjugué 13-valent en juin 2010. La couverture du PCV13 est élevée : en 2016, 91,8% des enfants âgés des enfants de 24 mois ont reçu le schéma complet comportant deux doses et un rappel.²

Le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) avec les Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP: réseau de près de 350 laboratoires (84% publics) répartis dans chaque région de métropole desservant près de 400 établissements de santé (25% CHU) et couvrant 67% des admissions en médecine en 2016), fournit des données de surveillance de *S. pneumoniae* de grande qualité reconnue en France et dans le monde. Un partenariat entre les ORP, le CNRP et Santé publique France a été conclu en 2002 par la signature d'une charte (article L1413-2 du code de la santé publique). Celui-ci se traduit par un soutien institutionnel, financier et méthodologique afin de valoriser la surveillance des infections à pneumocoque dans le cadre de la politique de santé publique nationale et européenne.

Les données du CNRP sont diffusées et largement utilisées par la communauté médicale et les autorités de santé, ainsi que pour la mise à jour d'ouvrages de référence en Infectiologie et en Microbiologie.

Au niveau international, le CNRP et les ORP contribuent activement aux côtés de Santé publique France à la surveillance régulière de la résistance aux antibiotiques des souches invasives de *S. pneumoniae* à travers le réseau européen EARS-net (depuis 2001), des infections invasives à pneumocoque à travers le réseau IBD-labnet sous l'égide de l'ECDC (depuis 2011), et enfin à une mesure de l'impact des vaccins conjugués anti-pneumococciques dans 13 pays d'Europe (projet SpIDnet/IMove+ Pneumo sous l'égide de l'ECDC/Epiconcept) en collaboration avec ACTIV pour le volet pédiatrique, et en collaboration avec la SPILF pour les infections invasives de l'adulte (hors méningites). Dans ce cadre, le CNRP participera à nouveau en 2019, en collaboration avec l'OMS, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health et le Center for Disease Control and Prevention, à une étude multi-centrique internationale d'impact des vaccins conjugués anti-pneumococciques, Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE).

Les données du CNRP ont mis en évidence des modifications majeures de la distribution des sérotypes, tant chez l'enfant que chez l'adulte, avec la quasi-disparition des sérotypes vaccinaux à l'exception du sérotype 3 et l'émergence de toute une diversité de sérotypes non vaccinaux. L'émergence du sérotype 24F, à l'origine d'un nombre élevé de cas de méningites chez l'enfant de moins de 5 ans en 2016³, se confirme en 2017 pour ce groupe d'âge, avec une augmentation des cas de bactériémies. Ces modifications jouent un rôle important dans la diminution d'incidence des infections invasives à pneumocoques observée dans l'ensemble de la population⁴. Elles sont aussi à l'origine d'une diminution significative de la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline bien qu'une tendance à la hausse soit observée depuis 2014 (30% en 2017), ceci dans le contexte d'une consommation d'antibiotique élevée en médecine ambulatoire. Le croisement des données d'incidence de Santé publique France avec celles de la distribution des sérotypes permet de préciser l'effet direct de chacun des vaccins conjugués chez l'enfant de moins de 2 ans, et leur effet indirect dans les autres groupes d'âges non vaccinés. Il permet aussi d'évaluer l'importance et la nature du remplacement par les sérotypes non vaccinaux et les fluctuations d'incidence des infections invasives liées à certains d'entre eux (3, 8, 12F). Enfin, le génotypage des principaux sérotypes non vaccinaux émergents met en évidence pour certains une population de structure clonale (sérotypes 7F, 22F), et pour d'autres une structure plus complexe (12F, 24F). 5 Dans le cadre du projet Global Pneumococcal Sequencing⁶, l'analyse du génome de tous les pneumocoques de sérotype 24F isolés en France d'infections invasives et du rhino-pharynx, permettra de mieux comprendre les origines et les facteurs de virulence de ce sérotype non vaccinal.

¹ GBD 2015 LRI Collaborators, Lancet Infect Dis 2017

 $^{^2\} https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Donnees-de-couverture-vaccinale$

³ Ouldali et al., Lancet Infect Dis 2018

⁴ Données Epibac 2017, http://www.invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC

⁵ Janoir et al., Open Forum Infect Dis 2016

⁶ https://www.pneumogen.net/gps

Executive summary

State-of-the-art and public health issues

Streptococcus pneumoniae is a commensal bacterium of the human nasopharynx with potentially high rate of recombination. But *S. pneumoniae* is also a major pathogen: it is the main etiological agent of community acquired pneumonia, meningitis, and otitis media in children under two years. It is particularly dangerous in immuno-compromised subjects (splenectomized, alcohol-smokers, patients living with HIV). Case fatality rate of pneumococcal infections remains high among high-income countries, from 10% to 30% in cases of severe pneumonia and meningitis. In 2015, with 15 million invasive infections and 1.5 million deaths worldwide, *S. pneumoniae* still represents a major public health issue worldwide.

The need for surveillance of pneumococcal disease was imposed by the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in France in 2003, its generalized recommendation to all children under 2 years of age in June 2006, and its replacement by the 13-valent conjugate vaccine (PCV13) in June 2010. Currently the PCV13 coverage is high in France: in 2016, 91.8% of 24-month-old children received the full two-dose regimen and one booster.²

The National Reference Centre for Pneumococci (NRCP) with the Regional Pneumococcal Observatories network (RPO: nearly 350 laboratories (84% public) distributed in each region of the metropolitan area serving nearly 400 health facilities (25% teaching hospitals) and covering 67% of medical admissions in 2016), provides *S. pneumoniae* surveillance data of high quality recognized in France and worldwide. A partnership between the RPO, the NRCP and the French Public Health Agency was concluded in 2002 with the signing of a charter (Article L1413-2 of the Public Health Code). This includes institutional, financial and methodological support to enhance surveillance on pneumococcal disease in the context of national and European public health policy.

NRCP data is disseminated and widely used by the medical community and health authorities, as well as for the update of reference books in Microbiology and Infectious Disease.

At the international scale, NRCP and RPO actively contribute alongside Public Health France to the European surveillance of antimicrobial resistance among invasive isolates of *S. pneumoniae* through the EARS-net network (since 2001), of invasive pneumococcal disease through the IBD-labnet network under the auspices of ECDC (since 2011), and finally contribute to evaluate the impact of pneumococcal conjugate vaccines used in 13 European countries through the SpIDnet/I Move+ Pneumo project (ECDC / Epiconcept). This latter project is done in collaboration with ACTIV for the pediatric part of the study, and with the Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) for invasive pneumococcal disease in adults (excluding meningitis). In this context, the CNRP will participate again in 2019, in collaboration with WHO, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, and the Center for Disease Control and Prevention, in the Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE), a vaccine impact study.

The CNRP data showed major changes in the distribution of serotypes, both in children and adults, with the virtual disappearance of vaccine serotypes with the exception of serotype 3 and the emergence of a wide variety of non-vaccine serotypes. The emergence of serotype 24F, which caused a high number of cases of meningitis in children under 5 years of age in 2016,³ is confirmed in 2017 for this age group, with an increase in cases of bacteremia. These changes play an important role in reducing the incidence of invasive pneumococcal disease in the general population. ⁴ They are also leading to a significant decrease in the proportion of penicillin non-susceptible pneumococci, although an upward trend has been observed since 2014 (30% in 2017), in the context of high antibiotic consumption in outpatient medicine.

Analysis of serotype specific incidence rates (Data from the French Public Health Agency combined with data from NRCP) makes it possible to specify the direct effect of each of the conjugate vaccines in children under 2 years of age, and their indirect effect in the other groups of unvaccinated patients. It also assesses the importance and nature of replacement with non-vaccine serotypes and the fluctuations in invasive pneumococcal disease incidence associated with some of them (3, 8, 12F). Finally, the genotyping of the main emerging non-vaccine serotypes reveals for some a population with a clonal structure (serotypes 7F, 22F), while for others a more complex structure (12F, 24F). As part of the Global Pneumococcal Sequencing project, genome analysis of all pneumococci of serotype 24F isolated in France both from invasive disease and nasopharyngeal carriage will provide a better understanding of the origins and virulence factors of this non-vaccine serotype.

¹ GBD 2015 LRI Collaborators, Lancet Infect Dis 2017

² https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Epidemiologie/Donnees-de-couverture-vaccinale

³ Ouldali et al., Lancet Infect Dis 2018

⁴ Données Epibac 2017, http://www.invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC

⁵ Janoir et al., Open Forum Infect Dis, 2016

⁶ https://www.pneumogen.net/gps

Missions et organisation du CNRP en 2018

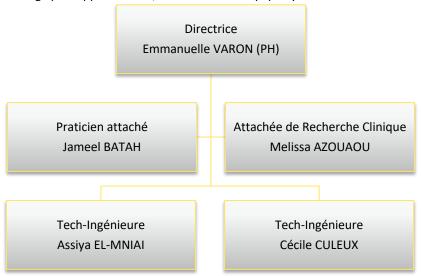
Depuis le 1^{er} juillet 2018, le CNRP est installé au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC) (Cf JO n°161 du 14 juillet 2018 - Arrêté du 10 juillet 2018 modifiant l'arrêté du 7 mars 2017).

Missions

Durant l'année 2018, le CNRP a poursuivi ses missions telles que décrites dans le Décret n°2016-806 du 16 juin 2016 - art. 1 (Annexe 1).

Organigramme

L'organigramme est inchangé par rapport à 2017, l'ensemble de l'équipe ayant suivi le CNRP au CHIC.



Le seul changement intervenu est l'augmentation de l'ETP comme suit :

Responsable: **0,90 ETP** PH temps plein pour 2018 (0,8 ETP de janv à juin à l'HEGP; **1 ETP** à partir du 1er juillet au CHIC)

Démarche qualité

Le laboratoire de Biologie du CHIC a été **accrédité par le COFRAC** selon le référentiel NF EN ISO 15189 depuis le 15/11/2014. A la suite de la visite qui a eu lieu en juin 2018, le LBM a été accrédité pour la période du 01/10/2018 au 30/09/2023. Il est accrédité en Biologie Médicale, Biochimie, Hématologie, Immunologie et Microbiologie. (rapport COFRAC et attestation d'accréditation N° 8-3269 rév. 6 ⁷).

Le CNRP entre dans le périmètre du laboratoire de Biologie pour ce qui est de l'accréditation. Des analyses spécifiques à l'activité du CNRP seront progressivement proposées à l'évaluation, maintenant que son installation au CHIC est finalisée.

⁷ https://www.cofrac.fr/

Activités d'expertise

Eléments-clés

- En 2018, le CNRP a répondu à 469 demandes d'expertise dont :
 - 76% pour sérotypage / identification de souche par méthodes conventionnelles
 - 4% pour sérotypage / identification par biologie moléculaire (liquides biologiques, extraits d'ADN)
 - 20% pour vérification de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme, détermination de CMI)
- Le CNRP a répondu à plus de 50 questions d'ordre technique ou scientifique par courriel ou par téléphone.

Evolutions des techniques

En 2018, nous avons évalué une nouvelle technique permettant le typage capsulaire des pneumocoques : la **spectrométrie en infra-rouge FT-IR (Fourier Transformation-Infrared Spectroscopy)**.

Il s'agit d'une technique permettant l'analyse de la composition des polyosides capsulaires. Grâce à la mise à disposition temporaire du spectromètre pour le CNRP et le laboratoire de Bactériologie à l'HEGP, après les essais de mise au point, nous avons analysé le pouvoir discriminant de cette technique sur 59 sérotypes et génotypes distincts. Ce travail a fait l'objet d'une communication à la RICAI (cf Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR).

Collections biologiques

Régulièrement, une sélection de souches issues de la collection du CNRP est diffusée à l'ensemble des correspondants du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque, pour servir de contrôle de qualité (interne ou externe) à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques, ou au sérotypage, ou encore à des fins pédagogiques lors d'études spécifiques. Dans ce cadre cette année, trois souches de contrôle de qualité interne pour la détermination des CMI ont été adressées aux 22 coordinateurs des ORP.

Par ailleurs, des souches de référence exprimant différents mécanismes de résistance aux fluoroquinolones génétiquement caractérisés ont aussi été transmises pour l'évaluation d'une nouvelle fluoroquinolone.

Activités réalisées en 2018

L'ensemble des activités réalisées au cours de cette année au Centre National de Référence des Pneumocoques est résumé dans le Tableau 1.

Le délai moyen de restitution des résultats de sérotypage ou d'expertise de la sensibilité aux antibiotiques a été amélioré : en 2018, il est de 3±3 jours (allant de 0 à 28 jours) (vs. 10±7 en 2017). Ce délai plus long lorsqu'un génotypage est requis.

Tableau 1 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2018

| Activité | Mission/Etude | Souches ou prélèvements étudiés (n) |
|---|--|---|
| Nombre de fiches reçues | Expertise | 469 |
| Recherche de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis et Staphylococcus aureus à partir de prélèvements rhino-pharyngés ou d'otorhées | Epidémiologie de la colonisation ¹ | 663 |
| Sérotypage | ORP ² SIIPA et Autres correspondants ³ Etudes Epidémiologie du portage Total | 1683 386 476 696 3241 |
| Conservation | | 1613 |
| Étude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, érythromycine, lincosamides, synergistines, kétolide, vancomycine, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, aminosides, fluoroquinolones. | ORP & Études | 2069 |
| Étude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI) Pénicilline Amoxicilline Céfotaxime Ceftriaxone Méropénème Érythromycine Norfloxacine Ciprofloxacine Lévofloxacine Moxifloxacine Daptomycine | ORP & Études ORP & Études ORP & Études ORP & Études ORP Epidémiologie du portage & Études ORP ORP ORP ORP ORP ORP | 918 653 653 652 479 810 33 512 512 512 |
| Identification/sérotypage moléculaire Extractions PCR uniplexes PCR multiplexes Sérotypage par 9 PCR multiplexes successives (CDC) Sérotypage par séquençage du locus capsulaire (CST) Locus capsulaires analysés Typage moléculaire (MLST 7 gènes) PCR Séquences (Sens et antisens) MLST analysés | Dans le cadre de la mission du CNRP ou de projets de recherche : recherche de gènes spécifiques dans des produits pathologiques, identification des souches atypiques, sérotypage par PCR multiplexes, génotypage, étude de la résistance aux antibiotiques. | 131 99 8 7 16 32 707 1414 101 |

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

²Souches adressées par les ORP dans le cadre de l'étude épidémiologique ;

³Souches adressées par les ORP dans le cadre du protocole SIIPA (Surveillance des infections invasives à pneumocoque de l'adulte, hors méningites) ou par des correspondants ne participant pas aux ORP.

Activités de surveillance

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

Eléments-clés

- En 2017, 1068 souches invasives de pneumocoque ont été étudiées au CNRP dont 330 souches responsables de méningites et 738 isolées au cours de bactériémies.
- Les 10 sérotypes les plus fréquents, tous âges confondus étaient par ordre décroissant : 3, 8, 12F, 22F, 24F, 19A, 9N, 10A, 15B/C et 19F.
 - Chez les enfants de moins de 5 ans, 17% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, et 44% étaient dues à un sérotype couvert par aucun vaccin.
 - Chez les adultes de plus de 64 ans, 31% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, et 74% étaient dues à un sérotype couvert par le PPV23.
- La sensibilité à l'amoxicilline (CMI ≤ 2 mg/L) était observée pour 98% des souches isolées de bactériémies, et la sensibilité au céfotaxime (CMI ≤ 0,5 mg/L) pour 93% des souches responsables de méningite ; quatre souches étaient résistantes au céfotaxime et à la ceftriaxone, dont deux responsables de méningite (CMI = 4 ou 8 mg/L).

Composition du réseau de surveillance

Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, le CNRP a organisé un recueil de données cliniques et bactériologiques régulier et standardisé (Fiche de recueil 2018 du CNRP) à partir d'un réseau de laboratoires stable et représentatif (Tableau 2 et Tableau 3) :

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

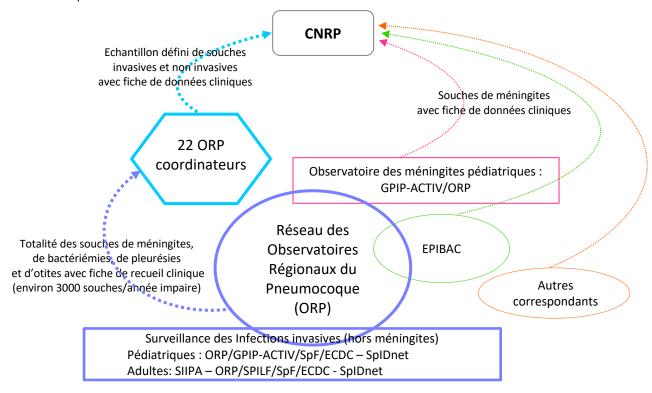


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : partenaires et modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae*, avec **une couverture autour de 70%** des entrées totales en médecine (Tableau 2, Figure 2), est stable dans le temps et se compose cette année de 22 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 3), auxquels participent 323 laboratoires dont :

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

Ceux-ci desservent,

418 établissements de santé

Tableau 2 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque.

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

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

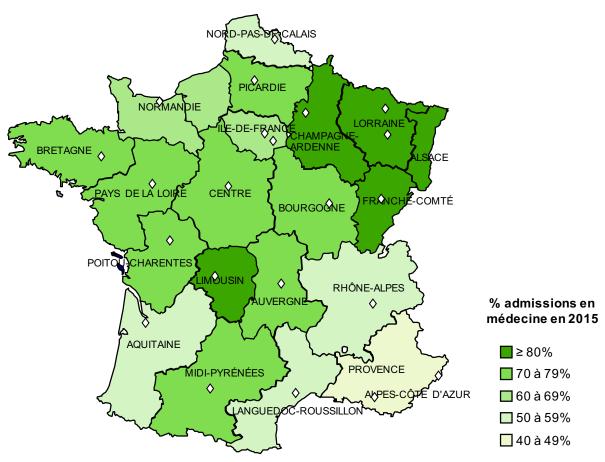


Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine.

- Pour ce qui concerne le recueil des cas de méningites, l'ensemble des laboratoires est invité à participer, en particulier les laboratoires hospitaliers universitaires et non universitaires (Figure 1), qui en raison de leur expérience et de leur motivation, participent ou ont participé aux réseaux suivants :
 - EPIBAC (Santé publique France, ex Institut de Veille Sanitaire)
 - Observatoire des méningites bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV)
 - Cohorte COMBAT des méningites bactériennes de l'adulte (SPILF).

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

Pour ce qui concerne le recueil des cas d'infections invasives à pneumocoque hors méningites, la couverture de ce réseau prend en compte la diversité démographique (hôpitaux pédiatriques, services de longs séjours, maisons de retraite). En outre, un recueil exhaustif des cas d'infections invasives de l'adulte hors méningites est réalisé dans le cadre de l'étude SIIPA, qui depuis 2016, permet à la France de participer au volet adulte de l'étude européenne Spidnet (Cf. Etudes ancillaires concourant à la surveillance).

Tableau 3 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2018.

| ORP | Coordinateur |
|-------------------------------|---------------------------------|
| ORP Alsace | Dr A. GRAVET |
| ORP Aquitaine | Dr O. PEUCHANT |
| ORP Auvergne | Dr R. BARADUC |
| ORP Bourgogne | Dr C. de CURRAIZE – Dr J. BADOR |
| ORP Bretagne | Dr G. AUGER |
| ORP Centre | Dr P. LANOTTE |
| ORP Champagne-Ardenne | Dr V. VERNET-GARNIER |
| ORP Côte Azur | Dr R. RUIMY |
| ORP Franche-Comté | Dr I. PATRY |
| ORP Ile de France-Est | Dr JW. DECOUSSER |
| ORP Languedoc-Roussillon | Dr C. LAURENS |
| ORP Limousin | Dr MC. PLOY |
| ORP Lorraine | Dr T. HADOU |
| ORP Midi-Pyrénées | Dr C. SEGONDS |
| ORP Nord-Pas de Calais | Dr F. WALLET |
| ORP Normandie | Dr C. ISNARD |
| ORP Paris-Ile de France Ouest | Dr J. RAYMOND |
| ORP Pays de La Loire | Dr M. KEMPF |
| ORP Picardie | Dr F. HAMDAD |
| ORP Poitou-Charentes | Dr J. CREMNITER |
| ORP Provence | Dr N. BRIEU |
| ORP Rhône-Alpes | Dr. I. PELLOUX |

Définition de l'échantillon de souches étudiées

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

Le CNRP a pris en charge l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogrammes) ainsi que la détermination complète des sérotypes pour l'ensemble des souches de 2017. Les CMI de bêta-lactamines ont été déterminées pour toutes les souches de isolées de méningite, ainsi que pour les souches de sensibilité diminuée pour lesquelles les ORP avaient trouvé

des CMI de pénicilline supérieures ou égales à 1 mg/L. Les CMI des fluoroquinolones ont été déterminées pour les souches détectées résistantes par le test de la norfloxacine.

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé de :

- Toutes les souches isolées de méningites, chez l'adulte et chez l'enfant
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤15 ans
- Un échantillon de souches (25%) isolées d'hémocultures chez l'adulte
- Toutes les souches isolées de liquide pleural
- Toutes les souches isolées de pus d'oreille au cours d'otite chez l'enfant ≤ 15 ans
- Un échantillon de souches isolées au cours de prélèvements respiratoires chez l'adulte > 15 ans : les deux premières souches isolées chaque mois dans chacun des laboratoires coordinateurs, à l'exclusion des souches isolées parallèlement d'hémocultures.

Définition des cas - Dédoublonnage

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

La surveillance épidémiologique a porté sur **1665 souches isolées au cours de l'année 2017** en France métropolitaine parmi les 1691 isolats de *S. pneumoniae* adressés au CNRP (dont 26 isolats (1,5%) subculture négative) (Tableau 4).

Tableau 4 - Origine des souches de S. pneumoniae isolées en 2017 étudiées au CNRP (nombre d'isolats subculture négative indiqué entre parenthèses).

| ORP | Hémoc | ultures | LC | CS | Liquides | pleuraux | OMA | Respiratoires | Total |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|----------|----------|---------|---------------|----------|
| UKP | ≤15 ans | >15 ans | ≤15 ans | >15 ans | ≤15 ans | >15 ans | ≤15 ans | >15 ans | TOLAI |
| Alsace | 4 | 23 | | 6 | | | 2 | 21 | 56 |
| Aquitaine | 8 | 28 | 4 | 8 | 1 | | 4 | 21 | 74 |
| Auvergne | 4 | 16 | 3 | 11 | | 4 | 9 | 22 | 69 |
| Bourgogne | 4(1) | 20(1) | | 8 | | 3 | 5 | 19 | 59(2) |
| Bretagne | 2 | 37(1) | 4 | 14(1) | 1 | 3 | 1(1) | 10 | 72(3) |
| Centre | 9 | 39 | 2 | 8 | | 1 | 11 | 17 | 87 |
| Champagne-Ardenne | 3 | 16 | 2 | 4 | | 1 | 1 | 21 | 48 |
| Côte d'Azur | | 10 | 1 | 5 | 2 | 1 | 4 | 17 | 40 |
| Franche-Comté | 1 | 13 | 1 | 3 | | | | 15 | 33 |
| Ile de France-Est | 18 | 25 | 8 | 13 | | 5 | 2 | 1 | 72 |
| Paris-Ile de France-Ouest | 18 | 32 | 9 | 16 | | 3 | 14(7) | 17 | 109(7) |
| Languedoc-Roussillon | 7 | 16 | 3 | 15 | 1 | 3 | 7 | 17 (1) | 69(1) |
| Limousin | | 12 | 2 | | 1 | | 6 | 20 | 41 |
| Lorraine | 2 | 44 | 1 | 6 | | 4 | 3 | 19 | 79 |
| Midi-Pyrénées | 9(1) | 19(1) | 8 | 12(1) | 1 | 2 | 26(2) | 14 | 91(5) |
| Nord-Pas de Calais | 12 | 57 | 9 | 12 | | 6 | 17 | 23 | 136 |
| Normandie | 4 | 30 | 3 | 16 | | 4 | 4 | 22 | 83 |
| Pays de La Loire | 14(1) | 55(4) | 4 | 12 | | 4 | 16 | 21 (3) | 126(8) |
| Picardie | 5 | 16 | 2 | 9 | | 1 | 7 | 22 | 62 |
| Poitou-Charentes | 10 | 28 | 2 | 8 | | 3 | | 23 | 74 |
| Provence | 4 | 10 | 1 | 4 | | | 3 | 13 | 35 |
| Rhône-Alpes | 39 | 31 | 9 | 27 | | 1 | 7 | 17 | 131 |
| Autre (Méningites) | | 1* | 6 | 12 | | | | | 19 |
| France métropolitaine | 177(3) | 578(7) | 84 | 229(2) | 7 | 49 | 149(10) | 392(4) | 1665(26) |

^{*} Souche isolée d'hémoculture au cours d'une méningite

Le nombre de souches adressées par des correspondants ne participant habituellement pas aux ORP et nous ayant envoyé une ou plusieurs souche(s) de pneumocoque isolée(s) de méningites en 2017 est indiqué dans le Tableau 5.

Tableau 5 – 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 2017.

| Laboratoire | Correspondant | Souches adressées (n) |
|--------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| C.H., Lens | Dr. S. LEDRU & Dr B. BERGUES | 2 |
| C.H Saint-Joseph, Paris | Dr J-C. N'GUYEN | 2 |
| C.H., Rambouillet | Dr C. BARTIZEL | 1 |
| C.H. André Mignot, Le Chesnay | Dr. B. PANGON | 3 |
| L.A.B.M. Cerballiance, Wissous | Dr A. DUPUIS | 2 |
| C.H., Neuilly | Dr I. WORCEL | 1 |
| H.I.A. Percy, Clamart | Dr MAC NAB | 1 |
| C.H. Foch, Suresnes | Dr. E. FARFOUR | 4 |
| C.H. Delafontaine, Saint-Denis | Dr C. CHAPLAIN | 1 |
| G.H Eaubonne-Montmorency | Dr C. SOUFFI | 1 |
| Total | | 18 |

Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

Surveillance de la distribution des sérotypes

En 2017, 1068 souches isolées d'hémoculture et de LCS ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique (France métropolitaine).

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

- Globalement pour l'ensemble des groupes d'âge, par année d'étude entre 2001-2002 et 2017 (Figure 3).
- Après stratification par groupe d'âges :
 - Enfants ≤ 15 ans (Figure 4)
 - Adultes > 15 ans (Figure 5)
- Pour l'année 2017, après stratification par type de prélèvement (hémoculture et LCS)
 - Globalement (Figure 6)
 - En fonction de l'âge :
 - Enfants ≤ 15 ans (Figure 7)
 - Adultes > 15 ans (Figure 8)

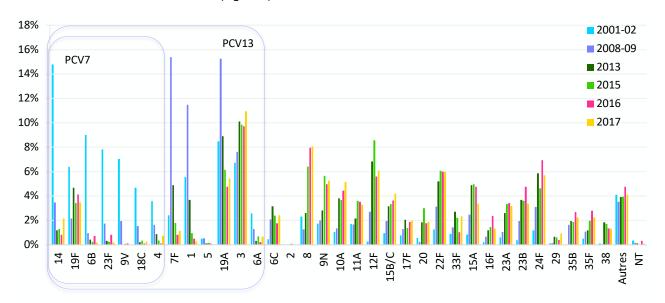


Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de S. pneumoniae quel que soit l'âge en 2001-02 (n=2631), 2008-09 (n=2832), 2013 (n=921), 2015 (n=1169), 2016 (n=967) et en 2017 (n=1068).

- Globalement (Figure 3), les sérotypes prédominants dans les infections invasives sont les sérotypes 3, 8, 12F, 22F et 24F (non vaccinal). Plusieurs autres sérotypes non vaccinaux sont en augmentation par rapport à 2013, comme les sérotypes 9N, 10A, 15B/C, 23A et 23B. Les sérotypes 15A et 22F sont globalement stables. A noter la quasiabsence (0,1%) de souches non typables (NT) en 2017 comme les années précédentes.
- La fréquence respective de ces sérotypes varie selon l'âge (Figure 4 et Figure 5)
 - Chez l'enfant (≤ 15 ans), le sérotype prédominant est le sérotype non vaccinal 24F (17%), sans augmentation significative par rapport à 2016. Le sérotype 15B/C est en baisse depuis 2015 et les sérotypes 10A et 12F n'ont pas progressé par rapport à 2016. Parmi les sérotypes vaccinaux, il est à noter que trois sérotypes se maintiennent : le sérotype 3, au gré des fluctuations, dépasse les 5% comme en 2016, et les sérotypes 19A et 19F (4%).
 - Chez l'adulte (> 15 ans), le sérotype 3 est au 1^{er} rang (12%), mais n'augmente pas dans les infections invasives. Le sérotype vaccinal 19A est stable par rapport à 2016. Cinq sérotypes non couverts par le PCV13 contribuent pour plus de 5%: les sérotypes 8 et 22F en progression régulière, et les sérotypes 9N et 12F stables par rapport à 2016.

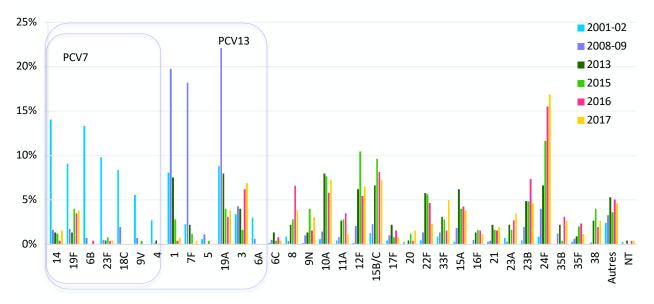


Figure 4 − Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de S. pneumoniae de l'enfant (\leq 15 ans) en 2001-2002 (n=715), 2008-2009 (n=982), 2013 (n=229), 2015 (n=250), 2016 (n=259) et 2017 (n=261).

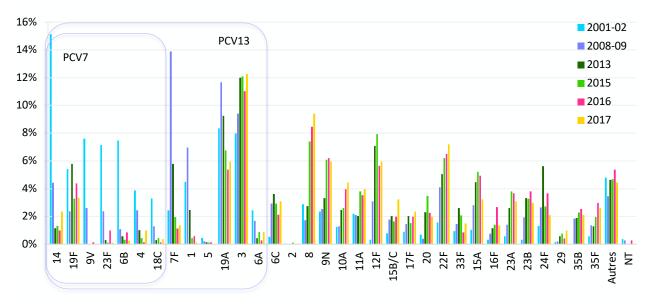


Figure 5 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de S. pneumoniae de l'adulte en 2001-2002 (n=1916), 2008-2009 (n=1850), 2013 (n=692), 2015 (n=919), 2016 (n=708) et 2017 (n=807).

- La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement (Figure 6 à Figure 8) :
 - Dans les hémocultures, deux sérotypes représentent chacun près de 10% des souches étudiées, tous âges confondus : les sérotypes 3 (12%) et 8 (9%).
 - Chez l'enfant, le sérotype 24F est prédominant (15%).
 - Chez l'adulte, les 2 sérotypes prédominants sont les sérotypes 3 (12%) et 8 (11%).
 - Dans les LCS, les sérotypes 3, 24F et 10A représentent respectivement 10%, 8% et 8% des cas, tous âges confondus. Cette répartition diffère en fonction de l'âge.
 - Chez l'enfant, le sérotype 24F prédomine nettement (20%)
 - Chez l'adulte, le sérotype 3 est prédominant (12% des souches) devant les sérotypes 8, 9N, 10A et 12F (près de 6% chacun).

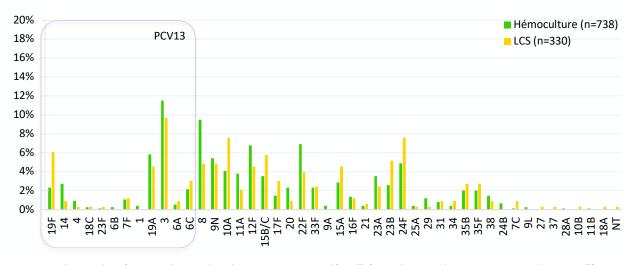


Figure 6- Distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'hémoculture ou de LCS en 2017, quel que soit l'âge.

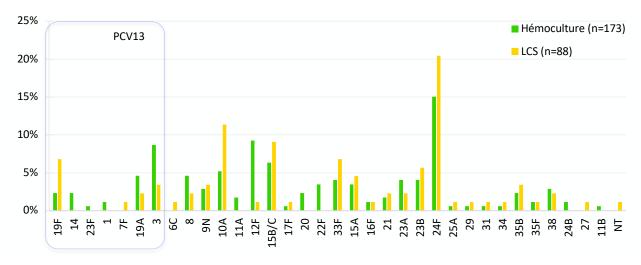


Figure 7 – Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2017 chez l'enfant (\leq 15 ans).

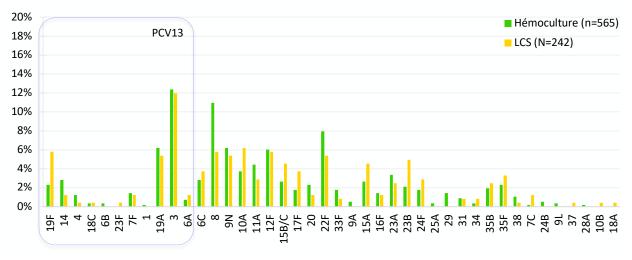


Figure 8 - Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2017 chez l'adulte (> 15 ans).

Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination antipneumococcique, évaluation de la couverture sérotypique

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

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

En 2017, dans l'ensemble de la population, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent est un peu plus élevée pour les souches isolées de bactériémies (26%) que pour celles isolées de méningites (24%) (Tableau 6). Les sérotypes couverts par le PCV13 représentent 21% des bactériémies et 10% des méningites de l'enfant de moins de 2 ans (Figure 9, Figure 10). Pour la population de plus de 64 ans, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent est de 29% pour les bactériémies et de 38% pour les méningites. La couverture sérotypique du vaccin polyosidique 23-valent est de 75% pour les souches isolées de bactériémies et de 73% pour les méningites.

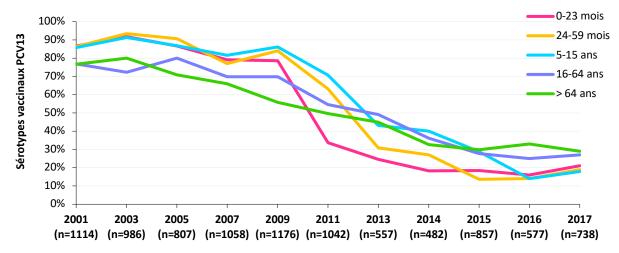


Figure 9 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2017 en fonction du groupe d'âges.

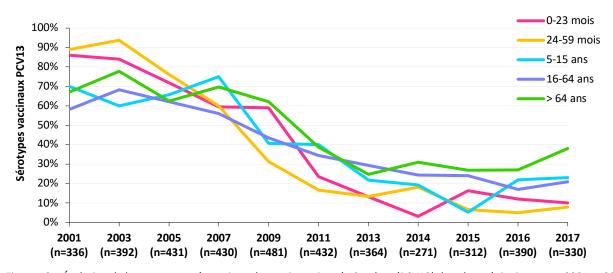


Figure 10 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2017 en fonction du groupe d'âges.

Tableau 6 – Couverture sérotypique des vaccins **conjugués heptavalent** (PCV7) et **13-valent** (PCV13), et du vaccin **23-valent** (PPV23) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte en 2017.

| | | | ouverture | e sérotypique | | | | | |
|---------------|-----|------------|-----------|---------------|-----|--------------|-------|-------|--|
| Groupe d'âges | | Méningites | | | | Bactériémies | | | |
| | N | PCV7 | PCV13 | PPV23 | N | PCV7 | PCV13 | PPV23 | |
| 0-23 mois | 49 | 8% | 10% | 55%* | 86 | 6% | 21% | 59%* | |
| 24-59 mois | 13 | 0% | 8% | 23% | 59 | 2% | 19% | 58% | |
| 5-15 ans | 26 | 8% | 23% | 50% | 28 | 11% | 18% | 68% | |
| 16-64 ans | 141 | 6% | 21% | 66% | 214 | 10% | 27% | 76% | |
| >64 ans | 101 | 12% | 38% | 73% | 351 | 5% | 29% | 75% | |
| Total | 330 | 8% | 24% | 63% | 738 | 7% | 26% | 72% | |

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

Tableau 7 – Distribution par année des sérotypes des souches invasives de pneumocoques isolées chez les enfants de 0 à 23 mois.

| Sérotypes | 2011 | 2013 | 2015 | 2017 |
|-----------|------|------|------|------|
| 4 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 6B | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 14 | 2 | 3 | 2 | 3 |
| 19F | 2 | 2 | 6 | 6 |
| 23F | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 9V | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 1 | 3 | 0 | 2 | 1 |
| 5 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 7F | 9 | 1 | 1 | 0 |
| 3 | 3 | 6 | 3 | 9 |
| 6A | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 19A | 27 | 8 | 8 | 4 |
| 6C | 2 | 1 | 0 | 0 |
| 8 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9N | 2 | 1 | 5 | 5 |
| 10A | 9 | 13 | 11 | 10 |
| 11A | 4 | 2 | 3 | 1 |
| 12F | 28 | 6 | 12 | 3 |
| 15B/C | 9 | 9 | 13 | 12 |
| 17F | 2 | 2 | 2 | 1 |
| 20 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 22F | 5 | 6 | 9 | 5 |
| 33F | 10 | 4 | 2 | 11 |
| 7C | 2 | 0 | 1 | 0 |
| 9A | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 11B | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 46 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 15F | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 15A | 9 | 9 | 5 | 2 |
| 16F | 3 | 1 | 1 | 3 |
| 21 | 2 | 2 | 3 | 2 |
| 23A | 1 | 2 | 4 | 5 |
| 23B | 1 | 4 | 1 | 3 |
| 24B | 0 | 0 | 3 | 2 |
| 24F | 17 | 11 | 19 | 27 |
| 25A | 7 | 1 | 0 | 1 |
| 27 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 29 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 31 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 35B | 4 | 3 | 0 | 3 |
| 35F | 1 | 2 | 3 | 1 |
| 38 | 1 | 3 | 8 | 6 |
| NT | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 174 | 110 | 136 | 135 |

Tableau 8 - Distribution par année des sérotypes des souches invasives de pneumocoques isolées chez les enfants de 24 à 59 mois.

| Sérotypes | 2011 | 2013 | 2015 | 2017 |
|-----------|------|------|------|------|
| 14 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 19F | 2 | 0 | 1 | 0 |
| 23F | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 1 | 30 | 4 | 1 | 1 |
| 5 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 7F | 10 | 1 | 0 | 0 |
| 3 | 4 | 3 | 1 | 6 |
| 19A | 24 | 6 | 2 | 4 |
| 6C | 4 | 0 | 1 | 0 |
| 8 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| 9N | 0 | 1 | 2 | 1 |
| 10A | 2 | 4 | 3 | 2 |
| 11A | 1 | 3 | 2 | 0 |
| 12F | 12 | 5 | 11 | 11 |
| 15B/C | 9 | 3 | 7 | 5 |
| 17F | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 20 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 22F | 3 | 4 | 2 | 1 |
| 33F | 2 | 2 | 3 | 1 |
| 7C | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 15A | 4 | 4 | 4 | 7 |
| 16F | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 21 | 0 | 2 | 1 | 2 |
| 23A | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 23B | 2 | 3 | 3 | 5 |
| 24F | 9 | 2 | 8 | 13 |
| 25A | 4 | 1 | 2 | 1 |
| 31 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 35B | 2 | 1 | 1 | 2 |
| 35F | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 38 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| NT | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Total | 129 | 57 | 59 | 72 |

Tableau 9 - Distribution par année des sérotypes des souches invasives de pneumocoques isolées chez les enfants de 5 à 14 ans.

| Sérotypes | 2011 | 2013 | 2015 | 2017 |
|-----------|------|------|------|------|
| 4 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 18C | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 19F | 2 | 1 | 3 | 4 |
| 23F | 3 | 0 | 1 | 1 |
| 1 | 48 | 13 | 4 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 7F | 17 | 3 | 2 | 1 |
| 3 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| 19A | 6 | 4 | 0 | 2 |
| 6C | 1 | 2 | 0 | 1 |
| 8 | 1 | 2 | 4 | 3 |
| 9N | 0 | 1 | 3 | 2 |
| 10A | 1 | 1 | 5 | 7 |
| 11A | 0 | 1 | 2 | 2 |
| 12F | 24 | 3 | 3 | 3 |
| 15B/C | 1 | 3 | 4 | 2 |
| 17F | 2 | 1 | 0 | 1 |
| 20 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 22F | 3 | 3 | 3 | 0 |
| 33F | 0 | 1 | 2 | 1 |
| 9A | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 10B | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 15A | 1 | 1 | 1 | 1 |

| Sérotypes | 2011 | 2013 | 2015 | 2017 |
|-----------|------|------|------|------|
| 16F | 1 | 2 | 2 | 0 |
| 18A | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 21 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 23A | 0 | 3 | 0 | 2 |
| 23B | 6 | 4 | 8 | 4 |
| 24F | 0 | 2 | 2 | 4 |
| 27 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 29 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| 31 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 34 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 35B | 2 | 1 | 0 | 2 |
| 35F | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 38 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| NT | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Total | 131 | 59 | 54 | 54 |

Tableau 10 - Distribution par année des sérotypes des souches invasives de pneumocoques isolées chez les adultes de 15 à 64 ans.

| Tubicuu 10 | ызитьиноп р | | | |
|------------|-------------|------|------|------|
| Sérotypes | 2011 | 2013 | 2015 | 2017 |
| 4 | 3 | 4 | 2 | 6 |
| 6B | 4 | 3 | 2 | 1 |
| 14 | 8 | 2 | 4 | 6 |
| 18C | 4 | 0 | 3 | 2 |
| 19F | 15 | 23 | 17 | 15 |
| 23F | 8 | 1 | 0 | 0 |
| 1 | 30 | 13 | 3 | 1 |
| 5 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 7F | 76 | 25 | 11 | 8 |
| 3 | 36 | 37 | 46 | 31 |
| 6A | 8 | 2 | 4 | 3 |
| 19A | 61 | 24 | 17 | 14 |
| 6C | 26 | 7 | 10 | 12 |
| 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 8 | 11 | 14 | 38 | 43 |
| 9N | 5 | 9 | 24 | 27 |
| 10A | 8 | 10 | 12 | 15 |
| 11A | 11 | 9 | 17 | 11 |
| 12F | 93 | 33 | 37 | 25 |
| 15B/C | 8 | 9 | 5 | 13 |
| 17F | 6 | 6 | 5 | 7 |
| 20 | 3 | 8 | 19 | 6 |
| 22F | 20 | 13 | 21 | 20 |
| 33F | 7 | 6 | 7 | 3 |
| 7C | 1 | 0 | 2 | 2 |
| 9A | 5 | 0 | 1 | 2 |
| 10B | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 10F | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 13 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| 15A | 14 | 15 | 23 | 11 |
| 16F | 4 | 4 | 5 | 4 |
| 18A | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 21 | 4 | 1 | 0 | 0 |
| 23A | 12 | 5 | 18 | 11 |
| 23B | 13 | 7 | 14 | 14 |
| 24F | 8 | 25 | 10 | 10 |
| 25A | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 28A | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 29 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| 31 | 1 | 3 | 7 | 2 |
| 34 | 3 | 2 | 4 | 2 |
| 35B | 15 | 10 | 12 | 11 |
| 35F | 5 | 6 | 6 | 9 |
| 38 | 1 | 3 | 4 | 3 |
| | | | | |

22

| Sérotypes | 2011 | 2013 | 2015 | 2017 |
|-----------|------|------|------|------|
| 18F | 2 | 0 | 1 | 0 |
| 24A | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 28F | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 37 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| NT | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 549 | 344 | 413 | 355 |

Tableau 11 - Distribution par année des sérotypes des souches invasives de pneumocoques isolées chez les adultes de plus de 64 ans.

| Sérotypes | 2011 | 2013 | 2015 | 2017 |
|-----------|------|------|------|------|
| 4 | 12 | 3 | 2 | 2 |
| 6B | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 14 | 16 | 6 | 8 | 13 |
| 18C | 5 | 2 | 1 | 1 |
| 19F | 11 | 17 | 13 | 12 |
| 23F | 4 | 1 | 1 | 1 |
| 9V | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 7 | 4 | 1 | 0 |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 7F | 44 | 15 | 7 | 3 |
| 3 | 56 | 47 | 65 | 68 |
| 6A | 6 | 1 | 4 | 4 |
| 19A | 69 | 40 | 45 | 34 |
| 6C | 17 | 19 | 17 | 13 |
| 8 | 9 | 5 | 30 | 33 |
| 9N | 7 | 14 | 32 | 21 |
| 10A | 13 | 7 | 12 | 21 |
| 11A | 10 | 5 | 18 | 21 |
| 12F | 46 | 16 | 37 | 23 |
| 15B/C | 11 | 5 | 10 | 13 |
| 17F | 9 | 8 | 9 | 12 |
| 20 | 3 | 8 | 13 | 10 |
| 22F | 40 | 22 | 36 | 38 |
| 33F | 6 | 12 | 12 | 9 |
| 7C | 0 | 0 | 3 | 2 |
| 9A | 2 | 3 | 1 | 1 |
| 9L | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 10F | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 13 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 15A | 20 | 16 | 25 | 15 |
| 16F | 5 | 4 | 8 | 7 |
| 18A | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 21 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 23A | 7 | 14 | 17 | 14 |
| 23B | 5 | 16 | 16 | 10 |
| 24B | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 24F | 9 | 14 | 15 | 7 |
| 25A | 7 | 1 | 0 | 1 |
| 27 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 29 | 1 | 2 | 7 | 7 |
| 31 | 7 | 3 | 9 | 5 |
| 34 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 35B | 11 | 3 | 9 | 6 |
| 35F | 6 | 3 | 12 | 12 |
| 38 | 0 | 8 | 6 | 4 |
| 24A | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 37 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| NT | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 490 | 351 | 507 | 452 |

Surveillance des infections à S. pneumoniae

Depuis 2001, notre effort s'est poursuivi pour estimer au mieux l'incidence par sérotype des infections pneumococciques « invasives ». Le nombre des cas enregistrés au CNRP nous permet d'estimer, sur la base des données d'incidence du réseau EPIBAC (Santé publique France), l'incidence des différents sérotypes impliqués dans ces infections, et ainsi d'évaluer l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué (heptavalent puis 13-valent).

Depuis la période pré-vaccinale 1998-2002, l'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* a significativement diminué chez les enfants de moins de 2 ans, passant de 32,7 à 16,6 cas/100 000 en 2017 (-49%, p< 10^{-3}). C'est aussi le cas dans les autres groupes d'âge où, après une tendance à la hausse jusqu'en 2008-2009 (dernières années de l'utilisation exclusive du PCV7), les infections invasives à pneumocoque ont significativement diminué entre 2008-2009 et 2017 (-28% à -64% selon le groupe d'âge) (p< 10^{-3}). Depuis 2014, une augmentation progressive de l'incidence de ces infections est observée, mais entre 2016 et 2017, il n'y a pas eu de nouvelle augmentation, excepté pour les adultes > 64 ans (21,9 à 22,2 cas/100 000)8.

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

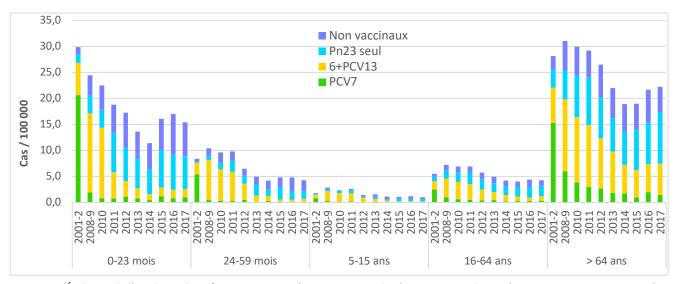


Figure 11 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), 6+PCV13 (1, 3, 5, 6A, 7F et 19A,) ou non vaccinal (non PCV13) selon le groupe d'âges.

Entre 2001-2002 et 2017, la diminution d'incidence des infections invasives s'explique par une diminution significative des infections à sérotype vaccinal (PCV7 et sérotypes additionnels du PCV13). Sur la même période, le nombre des infections à sérotypes non vaccinaux (Non PCV13) a progressé par rapport à 2014 chez les enfants de moins de 2 ans et chez les adultes, en particulier chez les plus de 64 ans (Figure 11).

- Pour les enfants de moins de 2 ans (Figure 12) on observe :
 - La disparition des infections invasives liées aux sérotypes du PCV7 à l'exception du sérotype 19F
 - La disparition des infections invasives liées aux sérotypes du PCV13, à l'exception des infections liées au sérotype 3, et dans une moindre mesure au sérotype 19A.
 - Les sérotypes des infections invasives sont désormais des sérotypes non vaccinaux assez divers : 24F, 15B/C, 10A et 33F, avec une progression notable du sérotype 24F qui prédomine et du sérotype 33F sur les deux dernières années.

 $^{^{8}\} http://www.invs.sante.fr/\ Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC$

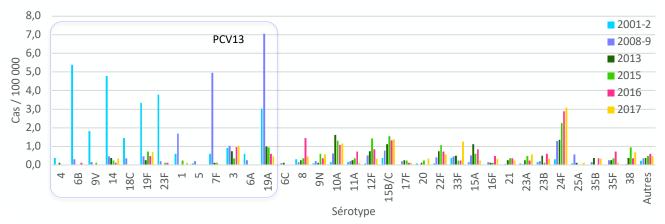


Figure 12 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2017.

- Pour les enfants de 2 à 15 ans (Figure 13, Figure 14) :
 - La diminution d'incidence des infections invasives est liée à une quasi-disparition des infections liées aux sérotypes du PCV13, en particulier les sérotypes 19A, 1 et 7F.
 - Le sérotype non vaccinal 24F n'a pas progressé par rapport à 2016 chez les enfants âgés de 24 à 59 mois, ni dans le groupe des 5-15 ans (Figure 14).

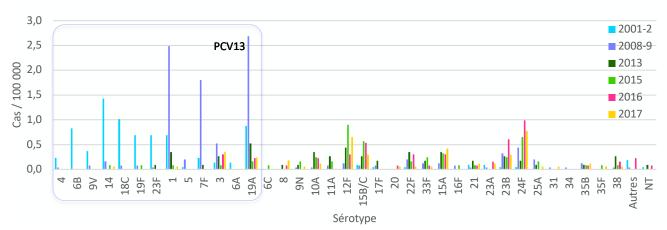


Figure 13 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 24-59 mois entre 2001-2002 et 2017.

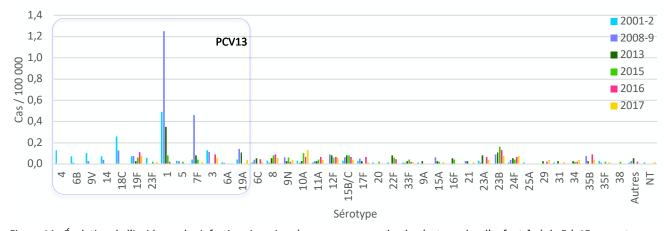


Figure 14 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 5 à 15 ans entre 2001-2002 et 2017.

- Chez les adultes (Figure 15, Figure 16) pour lesquels la vaccination pneumococcique n'est recommandée qu'en cas de facteur de risque associé :
 - L'effet indirect du vaccin conjugué est net: les infections invasives à sérotypes vaccinaux continuent de diminuer, excepté les infections liées au sérotype 3 qui en 2017 restent très fréquentes. Certains sérotypes non vaccinaux continuent de progresser comme les sérotypes 8, 22F et 9N mais aucun sérotype non vaccinal n'est à ce jour clairement prédominant. En particulier, le sérotype 24F n'a pas progressé comme chez les enfants de moins de 5 ans.

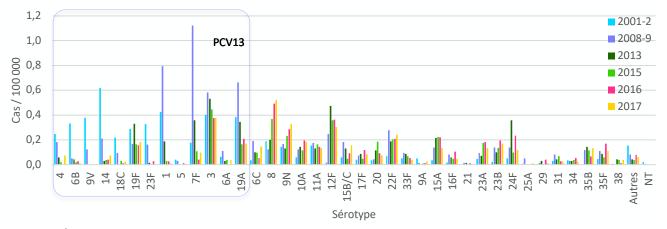


Figure 15 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 16 à 64 ans entre 2001-2002 et 2017.

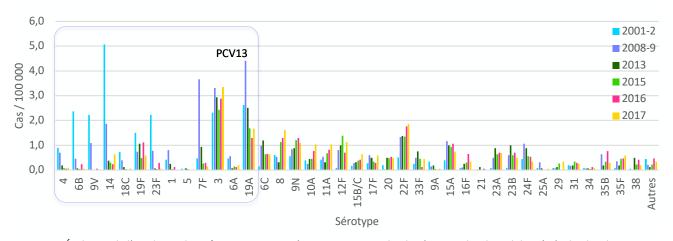


Figure 16 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2017.

Les données sur la distribution des sérotypes qui sont présentées dans les tableaux suivants (Tableau 12, Tableau 13, Tableau 14) doivent être mises en regard des données d'incidence (Figure 11 à Figure 16).

Tableau 12 – Principaux sérotypes (fréquence ≥ 2%) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2017.

| | Bactériémie | s (n=738) | Méningites | (n=330) | T-1-1 |
|----------|-----------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Sérotype | Enfant (≤15 ans) (n=173) | Adulte (n=565) | Enfant (≤15 ans) (n=88) | Adulte (n=242) | Total (n=1068) |
| 3* | 8,7% | 12,4% | 3,4% | 12,0% | 11,0% |
| 8° | 4,6% | 11,0% | 2,3% | 5,8% | 8,1% |
| 12F° | 9,3% | 6,0% | 1,1% | 5,8% | 6,1% |
| 22F° | 3,5% | 8,0% | 0,0% | 5,4% | 6,0% |
| 24F | 15,0% | 1,8% | 20,5% | 2,9% | 5,7% |
| 19A* | 4,6% | 6,2% | 2,3% | 5,4% | 5,4% |
| 9N° | 2,9% | 6,4% | 3,4% | 5,4% | 5,3% |
| 10A° | 5,2% | 3,7% | 11,4% | 6,2% | 5,2% |
| 15B°/C | 6,4% | 2,7% | 9,1% | 4,6% | 4,2% |
| 19F* | 2,3% | 2,3% | 6,8% | 5,8% | 3,5% |
| 15A | 3,5% | 2,7% | 4,6% | 4,6% | 3,4% |
| 23B | 4,1% | 2,1% | 5,7% | 5,0% | 3,4% |
| 11A° | 1,7% | 4,4% | 0,0% | 2,9% | 3,3% |
| 23A | 4,1% | 3,4% | 2,3% | 2,5% | 3,2% |
| 6C | 0,0% | 2,8% | 1,1% | 3,7% | 2,4% |
| 33F° | 4,1% | 1,8% | 6,8% | 0,8% | 2,3% |

^{*} Sérotype contenu dans le vaccin conjugué 13-valent et le vaccin polyosidique 23-valent,

Tableau 13 – Fréquence des sérotypes des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) en 2017 (% par colonne).

| o., . | Bactériémie | Bactériémies (n=201) | | s (n=101) | Total |
|----------|----------------------------|----------------------|----------------------------|------------------|---------|
| Sérotype | Enfant (≤15 ans) (n=66) | Adulte (n=135) | Enfant (≤15 ans) (n=28) | Adulte (n=73) | (n=302) |
| 24F | 33,3% | 5,9% | 50,0% | 8,2% | 16,6% |
| 19A* | 9,1% | 20,0% | 7,1% | 15,1% | 15,2% |
| 19F* | 6,1% | 8,9% | 17,9% | 15,1% | 10,6% |
| 15A | 9,1% | 7,4% | 7,1% | 15,1% | 9,6% |
| 14* | 6,1% | 11,1% | 0,0% | 2,7% | 7,0% |
| 35B | 4,6% | 6,7% | 7,1% | 8,2% | 6,6% |
| 11A° | 3,0% | 8,9% | 0,0% | 6,9% | 6,3% |
| 23B | 6,1% | 4,4% | 0,0% | 4,1% | 4,3% |
| 6C | 0,0% | 4,4% | 0,0% | 8,2% | 4,0% |
| 23A | 6,1% | 3,0% | 0,0% | 2,7% | 3,3% |
| 29 | 1,5% | 5,2% | 3,6% | 0,0% | 3,0% |
| 15B°/C | 6,1% | 3,0% | 7,1% | 4,1% | 4,3% |
| 12F° | 3,0% | 1,5% | 0,0% | 1,4% | 1,7% |
| 24B | 3,0% | 2,2% | 0,0% | 0,0% | 1,7% |
| 6A | 0,0% | 1,5% | 0,0% | 4,1% | 1,7% |
| 17F° | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 4,1% | 1,0% |
| 33F° | 1,5% | 0,7% | 0,0% | 0,0% | 0,7% |
| 9N° | 0,0% | 1,5% | 0,0% | 0,0% | 0,7% |
| 16F | 0,0% | 0,7% | 0,0% | 0,0% | 0,3% |
| 6B* | 0,0% | 0,7% | 0,0% | 0,0% | 0,3% |
| 3* | 0,0% | 0,7% | 0,0% | 0,0% | 0,3% |
| 23F* | 1,5% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,3% |
| 10A° | 0,0% | 0,7% | 0,0% | 0,0% | 0,3% |
| 7F* | 0,0% | 0,7% | 0,0% | 0,0% | 0,3% |

^{*} Sérotype contenu dans le vaccin conjugué 13-valent et dans le vaccin polyosidique 23-valent,

 $^{^{\}rm o}$ Sérotype contenu uniquement dans le vaccin polyosidique 23-valent.

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

Tableau 14 – Évolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), et du vaccin polyosidique 23-valent (PPV23) en fonction de l'âge dans les **infections invasives** (méningites et bactériémies) de 2001 à 2017.

| Couverture sérotypique | Vaccin* | | Enfants | | Adultes | |
|------------------------|------------|-----------|------------|----------|-----------|---------|
| (%) | ue Vacciii | 0-23 mois | 24-59 mois | 5-15 ans | 16-64 ans | >64 ans |
| 2001 | PCV7 | 66,5 | 62,3 | 35,4 | 44,2 | 52,0 |
| | PCV13 | 86,3 | 86,8 | 81,0 | 71,7 | 75,4 |
| | PPV23 | 91,2 | 87,7 | 88,6 | 84,3 | 87,6 |
| 2003 | PCV7 | 64,3 | 57,0 | 35,5 | 43,9 | 52,7 |
| | PCV13 | 88,8 | 93,5 | 85,1 | 71,1 | 79,3 |
| | PPV23 | 90,0 | 97,3 | 90,7 | 86,0 | 90,2 |
| | PCV7 | 44,8 | 47,7 | 29,2 | 40,0 | 40,8 |
| 2005 | PCV13 | 81,5 | 88,3 | 81,5 | 71,1 | 68,3 |
| | PPV23 | 89,6 | 92,2 | 91,5 | 82,4 | 84,7 |
| | PCV7 | 16,4 | 17,1 | 19,6 | 26,0 | 28,5 |
| 2007 | PCV13 | 73,7 | 73,3 | 81,3 | 64,0 | 67,3 |
| | PPV23 | 84,9 | 87,0 | 87,9 | 80,4 | 85,5 |
| | PCV7 | 5,8 | 1,3 | 5,7 | 12,0 | 15,2 |
| 2009 | PCV13 | 71,5 | 78,6 | 76,6 | 59,8 | 56,9 |
| | PPV23 | 83,8 | 85,7 | 88,0 | 78,7 | 76,1 |
| | PCV7 | 4,0 | 3,1 | 8,4 | 7,7 | 10,2 |
| 2011 | PCV13 | 29,9 | 56,6 | 64,9 | 46,5 | 47,6 |
| | PPV23 | 68,2 | 79,8 | 89,3 | 76,3 | 77,8 |
| | PCV7 | 5,5 | 1,8 | 1,7 | 9,6 | 8,6 |
| 2013 | PCV13 | 19,1 | 26,3 | 35,6 | 39,0 | 39,3 |
| | PPV23 | 60,9 | 70,2 | 62,7 | 72,4 | 68,1 |
| | PCV7 | 7,4 | 3,4 | 7,4 | 6,8 | 5,1 |
| 2015 | PCV13 | 17,7 | 10,2 | 20,4 | 26,4 | 29,4 |
| | PPV23 | 63,2 | 61,0 | 70,4 | 70,5 | 69,8 |
| | PCV7 | 5,0 | 0 | 9,3 | 5,9 | 9,2 |
| 2016 | PCV13 | 14,2 | 11,1 | 18,5 | 20,9 | 30,9 |
| | PPV23 | 54,6 | 44,4 | 61,1 | 67,1 | 67,8 |
| | PCV7 | 6,6 | 1,4 | 9,3 | 8,5 | 6,6 |
| 2017 | PCV13 | 17,0 | 16,7 | 20,4 | 24,5 | 30,8 |
| | PPV23 | 57,8 | 51,4 | 61,1 | 74,9 | 77,2 |

^{*}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 polyosidique PPV23 : $\underline{1}$, 2, $\underline{3}$, $\underline{4}$, 5, $\underline{6B}$, $\underline{7F}$, 8, 9N, $\underline{9V}$, 10A, 11A, 12F, $\underline{14}$, 15B, 17F, $\underline{18C}$, $\underline{19A}$, $\underline{19F}$, 20, 22F, $\underline{23F}$ et 33F.

Méningites à S. pneumoniae

L'ensemble des laboratoires est invité à participer au recueil des cas de méningites, en particulier les laboratoires hospitaliers universitaires et non universitaires participant au réseau EPIBAC (Santé publique France), à l'Observatoire des Méningites Bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV), ou ayant participé à la Cohorte COMBAT des méningites bactériennes de l'adulte (SPILF), ceci en raison de leur expérience et de leur motivation à participer à des réseaux de surveillance.

En 2017, en France métropolitaine, 330 souches viables responsables de méningite ont été adressées au CNRP dont 88 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant et 242 souches isolées chez l'adulte (Figure 17). Parmi celles-ci, 312 (95%) provenaient des ORP et 18 de correspondants ne participant pas au réseau des ORP (Tableau 5).

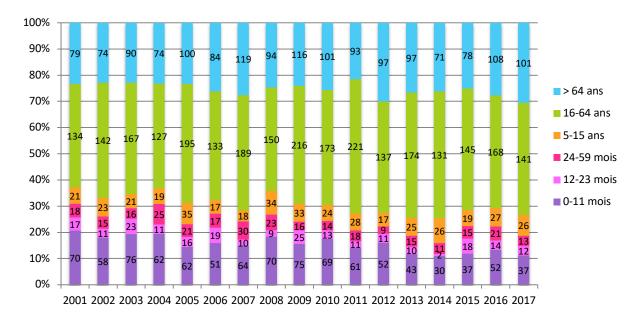


Figure 17 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2017.

D'après les dernières données du réseau EPIBAC de Santé publique France⁹, l'incidence globale des méningites à *S. pneumoniae* est de 0,7 cas / 100 000 en 2017, soit -20% par rapport à 2016 et -23% par rapport à la période pré-vaccinale 1998-2002.

 $^{^9 \} http://www.invs.sante.fr/\ Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC$

Répartition géographique

La répartition géographique des 330 cas de méningite à *S. pneumoniae* étudiés en 2017 est indiquée en Figure 18. En moyenne, 17 cas de méningite ont été rapportés par région en 2017 (médiane = 12), les extrêmes allant de 2 en Limousin à 68 en Ile-de France.

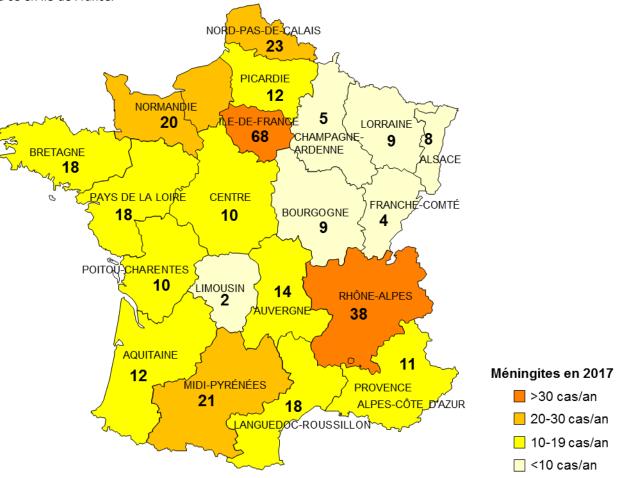


Figure 18 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2017.

Dans 312 cas, la souche de pneumocoque a été isolée dans le LCS, dans 18 cas à partir d'une hémoculture.

Distribution temporelle

La Figure 19 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas cumulés de méningite à pneumocoque de 2001 à 2017. C'est durant les mois de décembre, janvier, février et mars qu'est enregistré le plus grand nombre de cas.

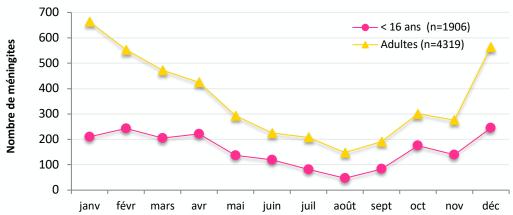


Figure 19 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2017.

Répartition par classe d'âge

En 2017, les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes nourrissons (en particulier de moins de 6 mois, soit trop jeunes pour être vaccinés soit ayant reçu un nombre insuffisant de doses), ainsi que les adultes à partir de 50 ans (Figure 20, Figure 21).

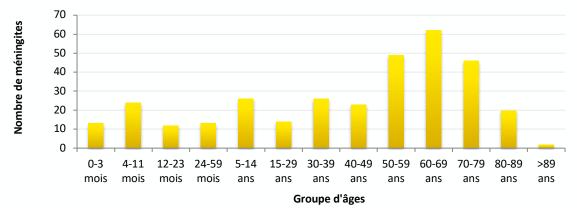


Figure 20 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2017 (n=330) en fonction de l'âge.

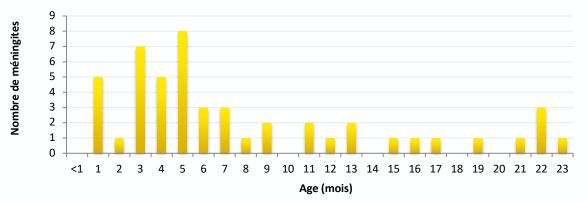


Figure 21 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2017 (n=49).

Surveillance des sérotypes

Dans toutes les tranches d'âge, on assiste à une diminution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotypes vaccinaux et à un remplacement plus ou moins important lié à l'augmentation progressive des méningites à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux (Figure 22).

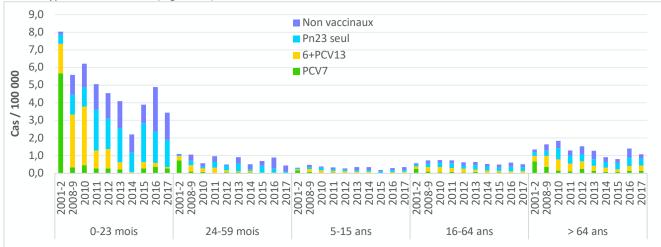


Figure 22 - Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), 6+PCV13 (1, 3, 5, 6A, 7F et 19A,) ou non vaccinal (non PCV13) selon le groupe d'âges.

Chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 23 et Figure 24), il persiste encore des cas de méningites à sérotypes vaccinaux PCV7 en 2017, en particulier à sérotype 19F. En ce qui concerne les sérotypes additionnels inclus dans le PCV13, un seul cas à sérotype 19A a été observé. En 2017, les sérotypes non vaccinaux en augmentation sont le sérotype 24F qui rassemble pour moitié des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, au 1^{er} rang mais qui n'a pas progressé par rapport à 2016, puis, les sérotypes 10A et 33F (Figure 31, Figure 32).

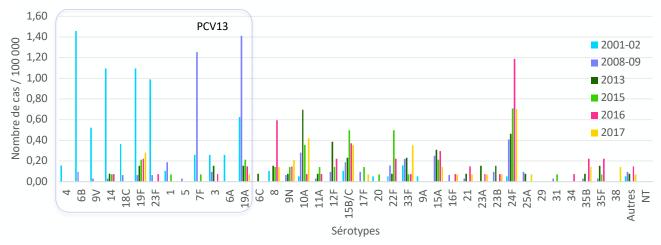


Figure 23 – Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

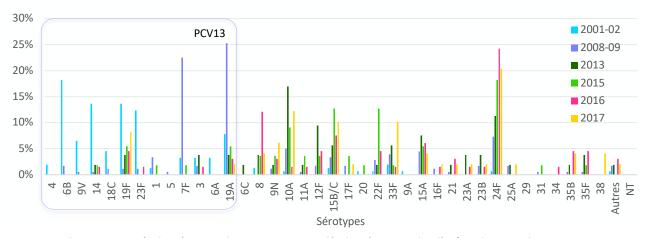
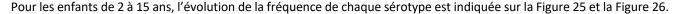


Figure 24 – Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'enfant de moins de S ans en S 2001-2002 (n=154), 2008-2009 (n=17), 2013 (n=53), 2015 (n=55), 2016 (n=66) et S 2017 (n=49).



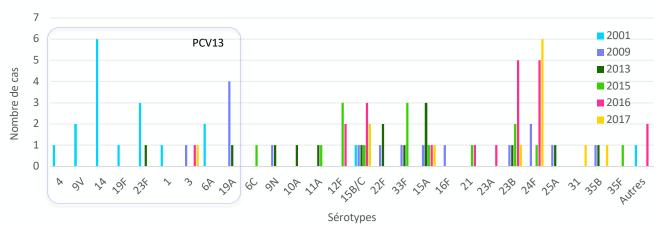


Figure 25 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001 (n=18), 2009 (n=16), 2013 (n=15), 2015 (n=15), 2016 (n=21) et 2017 (n=13).

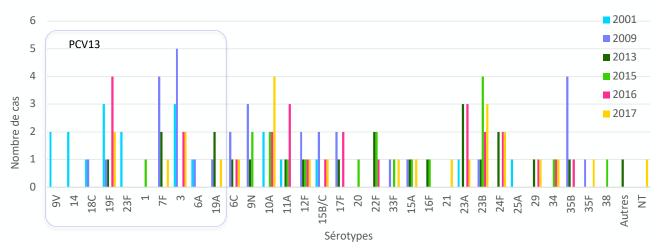


Figure 26 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites chez l'enfant de S à S ans en S ans en S 2009 (n=31), 2013 (n=25), 2015 (n=19), 2016 (n=27) et S 2017 (n=26).

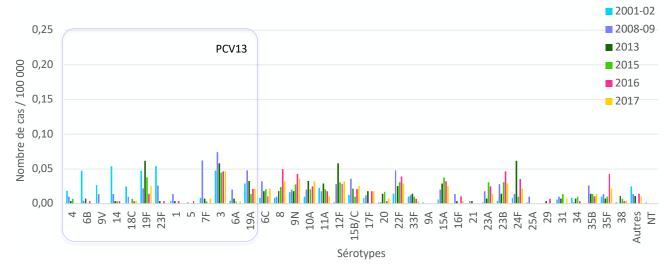


Figure 27 – Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

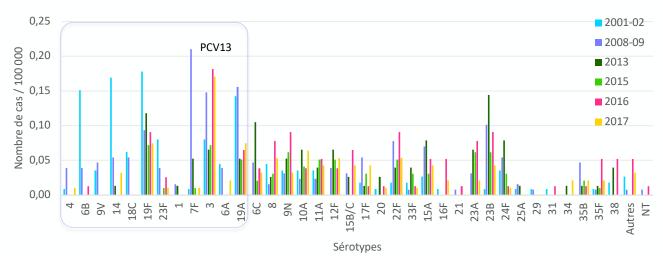


Figure 28 — Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

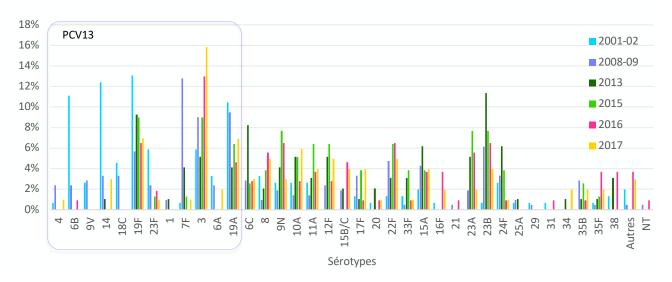


Figure 29 – Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=151), 2008- 2009 (n=211), 2013 (n=97), 2015 (n=78), 2016 (n=108) et 2017 (n=101).

Dans la population adulte (> 15 ans) qui n'est pas vaccinée, les méningites à sérotypes vaccinaux PCV7 ont quasiment disparu, à l'exception des cas dûs au sérotype 19F (Figure 27, Figure 28, Figure 29). Les méningites dues aux six sérotypes additionnels inclus dans le PCV13 représentent 20% des cas, dont 12% pour le sérotype 3. Parmi les sérotypes non vaccinaux, aucune tendance nette ne se dégage. Contrairement à ce qui est observé chez l'enfant de moins de 5 ans, il n'y a pas d'augmentation des cas de méningite à sérotype 24F.

Activité comparée des bêta-lactamines

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

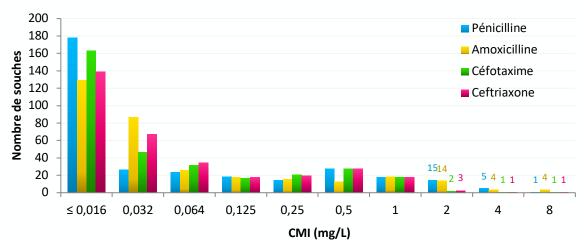


Figure 30 – Distribution des souches isolées de méningites (n=330) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Le nombre de souches de méningites de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est en légère augmentation en 2017 par rapport à 2016, et est revenu au niveau de l'année 2013 (Figure 35). Le pourcentage de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline est de 12%, parmi lesquelles huit souches résistantes (CMI > 2 mg/L) ont été isolées.

En ce qui concerne les céphalosporines injectables de 3ème génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, la proportion de souches de sensibilité diminuée vis à vis du céfotaxime (6,6%) a elle aussi augmenté par rapport à 2016 (2,8%); deux souches résistantes ont été isolées, avec des CMI de céfotaxime et de ceftriaxone égales à 4 mg/L pour l'une, et égales à 8 mg/L pour l'autre (Figure 30).

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites

La sensibilité de chaque sérotype à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 31 à la Figure 32 pour l'enfant, et de la Figure 33 à la Figure 34 pour l'adulte.

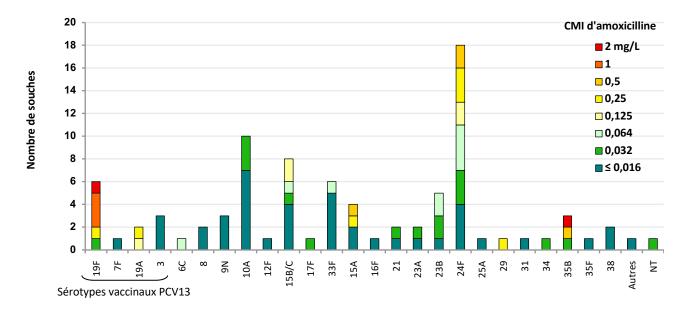


Figure 31 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=88).

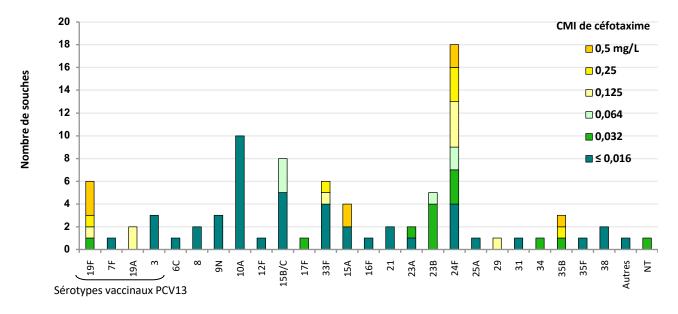


Figure 32 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=88).

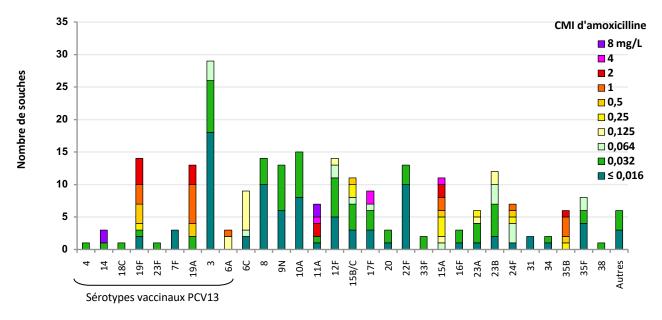


Figure 33 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=242).

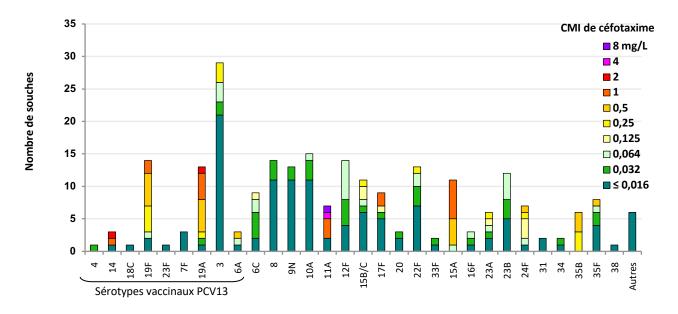


Figure 34 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=242).

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

Depuis 2001, l'étude des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur 6225 souches de pneumocoques responsables de méningites isolées en métropole et adressées au CNR des Pneumocoques.

L'effet direct et indirect de la vaccination des enfants de moins de 2 ans par le vaccin conjugué (7-valent fin 2002, remplacé par le 13-valent en juin 2010) a joué un rôle important dans la diminution de l'incidence des méningites à pneumocoques. Cette tendance s'accompagne d'une diminution significative de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de méningites, qui est passée entre 2001 et 2017 de 49% à 30%, de 29% à 12%, et de 14% à 7% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime.

Depuis le début de la surveillance en 2001, l'incidence des méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêtalactamines a atteint son point le plus bas en 2014 (Figure 35), avec depuis une tendance à la hausse.

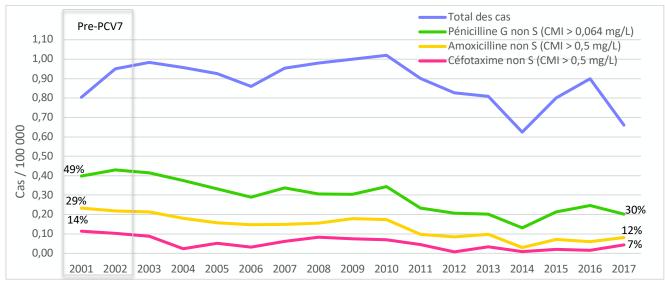


Figure 35 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de **sensibilité diminuée aux bêta-lactamines** isolés de méningites, 2001-2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

Bactériémies à S. pneumoniae

En 2017, l'étude a porté sur 738 souches viables isolées d'hémocultures au cours de pneumonies ou de bactériémies sans porte d'entrée précisée (173 chez l'enfant et 565 chez l'adulte).

Répartition par classe d'âge

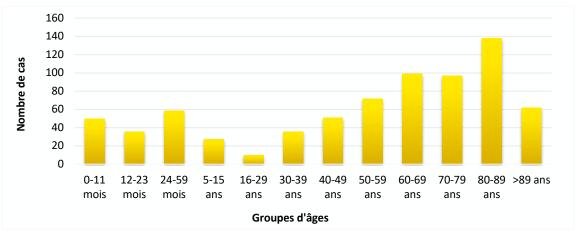


Figure 36 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge.

Surveillance des sérotypes

- Chez les enfants de moins de 2 ans, population cible du PCV13, le sérotype 19A ne représente plus que 3,5% des souches isolées de bactériémies en 2017. Les sérotypes vaccinaux, y compris le sérotype 19F, sont en diminution, à l'exception du sérotype 3 (10,5%). L'ensemble des sérotypes vaccinaux PCV13 représentent désormais 20,9% des souches dans les bactériémies. Les principaux sérotypes non vaccinaux en progression par rapport aux années précédentes sont (Figure 37) :
 - Sérotype 24F (19,8%)
 - Sérotype 15B/C (8,1%)
 - Sérotype 33F (7,0%)

- Chez les enfants de 24 à 59 mois, les bactériémies à sérotypes vaccinaux PCV13 ont disparu. Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 12F est relativement prédominant (Figure 39).
- Chez l'enfant de 5 à 15 ans, les sérotypes 1, 7F ont quasiment disparu, et les cas de bactériémie sont dus à des sérotypes non vaccinaux très divers, sans prédominance (Figure 40).

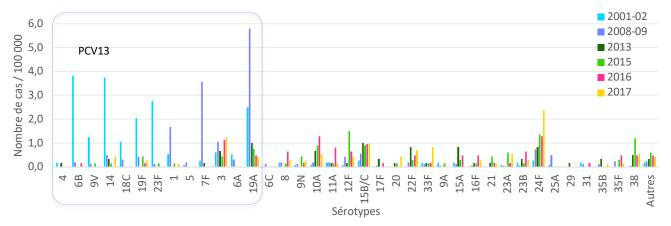


Figure 37 – Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

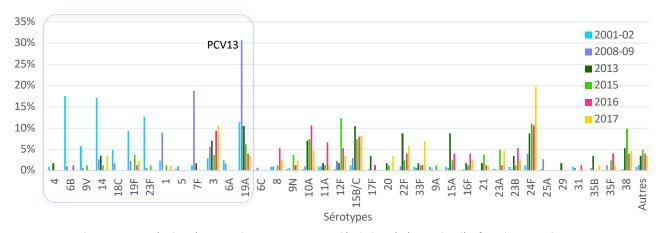


Figure 38 – Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=245), 2008-2009 (n=303), 2013 (n=57), 2015 (n=81), 2016 (n=75) et 2017 (n=86).

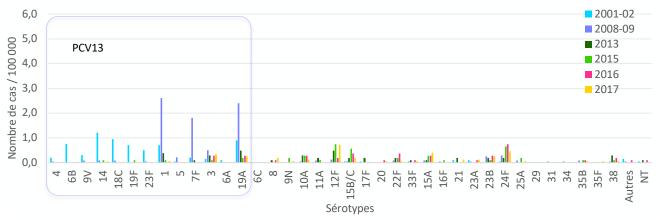


Figure 39- Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

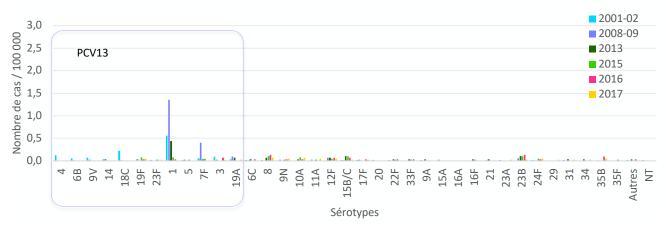


Figure 40 – Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

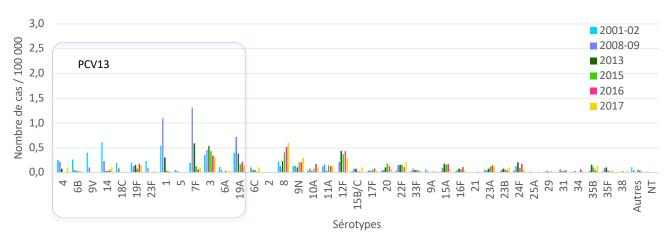


Figure 41 - Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

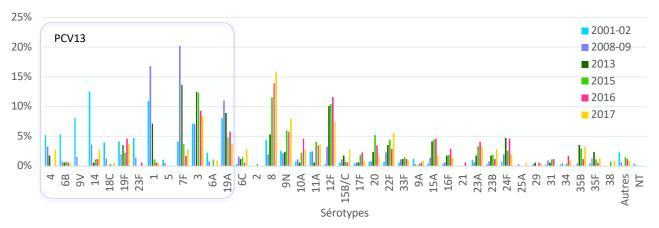


Figure 42 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de S ans en 2001-2002 (n=646), 2008-2009 (n=604), 2013 (n=167), 2015 (n=267), 2016 (n=171) et 2017 (n=214).

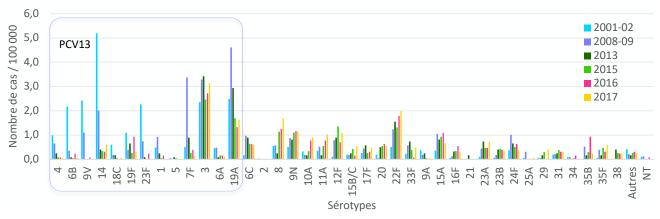


Figure 43 - Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

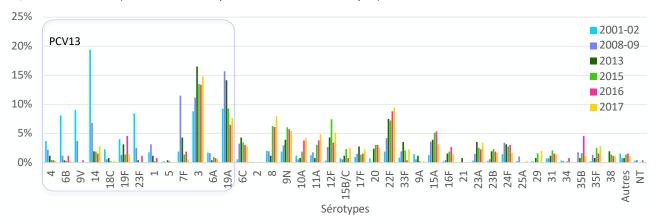


Figure 44 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=841), 2008-2009 (n=668), 2013 (n=254), 2015 (n=429), 2016 (n=261) et 2017 (n=351).

- Chez l'adulte de 16 à 64 ans, 26,6% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13 en 2017 et 75,7% par le vaccin polyosidique PPV23. Dans ce groupe d'âges, le sérotype non couvert par le PCV13 prédominant en 2017 est le sérotype 8 (15,9%), contenu dans le PPV23. Le sérotype 3 inclus dans le PCV13, est au 2^{ème} rang (8%), suivis du sérotype 9N et du sérotype 12F (7,9% et 7,5%) (Figure 41, Figure 42).
- Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, 28,8% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13, et 74,6% par le vaccin polyosidique PPV23 (Figure 43, Figure 44). Les sérotypes prédominants sont :
 - Le sérotype 3 (14,8%) nettement prédominant et le sérotype 19A (7,7%), couvert par le PCV13
 - Les sérotypes 22F (9,4%), 8 (8,0%), 9N (5,1%), 11A (4,8%) et 12F (5,1%) contenus dans le PPV23.
- La distribution des sérotypes des souches isolées au cours de **pneumonies bactériémiques** identifiées au cours de l'étude **SIIPA** entre 2015 et 2017 chez des adultes (âge médian 71 ans) est indiquée sur la Figure 45.

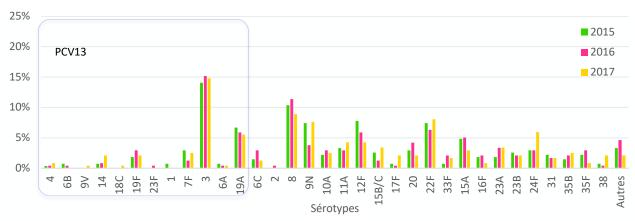


Figure 45 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de pneumonies bactériémiques chez l'adulte en 2015 (n=270), 2016 (n=237) et 2017 (n=236) au cours de l'étude SIIPA.

(Cf Surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque de l'adulte (SIIPA)). En 2017, 29% de ces pneumonies sont théoriquement couvertes par le PCV13 et 73,7% par le vaccin polyosidique PPV23. Le sérotype 3 inclus dans le PCV13, est au 1^{er} rang (14,8%). Viennent ensuite le sérotype 8 (8,9%), 22F (8,0%) 9N (7,6%) non couverts par le PCV13 mais contenus dans le PPV23, et le sérotype 24F non vaccinal en progression (6,0%). Cette distribution est assez similaire à celle observée pour les bactériémies de l'adulte de plus de 64 ans sans porte d'entrée identifiée (Figure 44), ce qui n'est pas étonnant si l'on considère qu'à cet âge, la plupart des épisodes de bactériémies correspondent à des pneumonies.

Activité comparée des bêta-lactamines

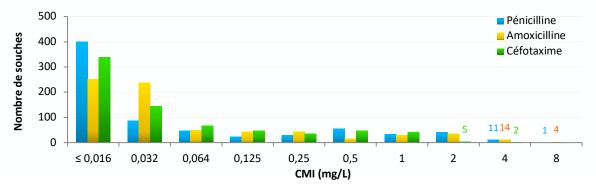


Figure 46 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2017 (n=738) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2017 est indiquée sur la Figure 46. La proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) est de 27% ; Dans le cadre des pneumonies, 98% des souches isolées de bactériémies sont sensibles à l'amoxicilline en 2017 (CMI d'amoxicilline ≤ 2 mg/L).

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies

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

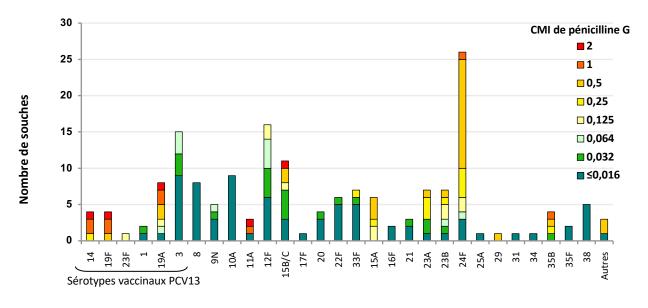


Figure 47 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (\leq 15 ans) (n=173).

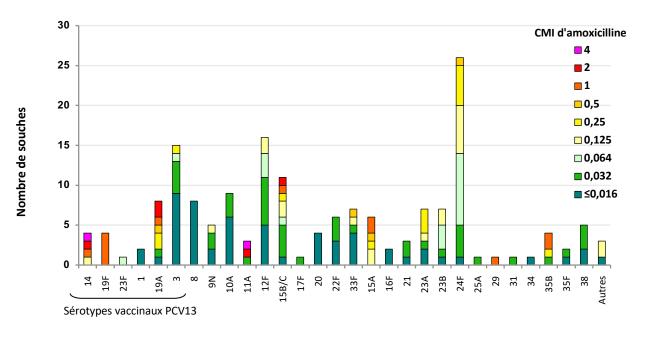


Figure 48 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=173).

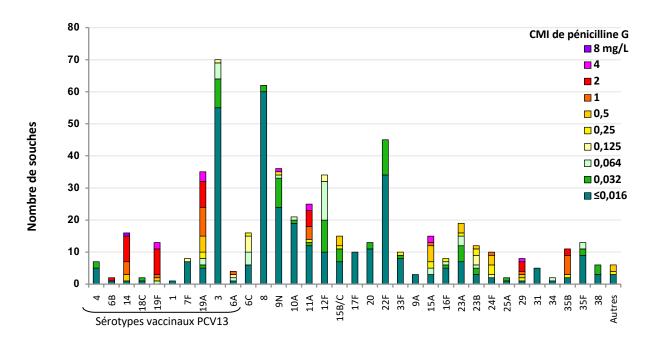


Figure 49 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=565).

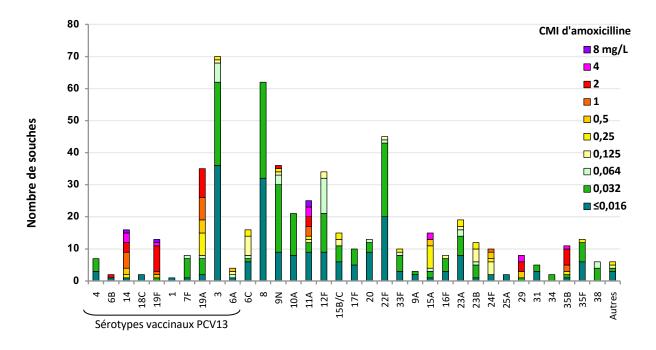


Figure 50 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=565).

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

Depuis 2001, l'étude des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur 13 176 souches de pneumocoques responsables de bactériémies.

D'après les données du réseau EPIBAC (Santé publique France)¹⁰, tous âges confondus, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre 1998-2002 et 2017 de 8,2 à 7,1 cas / 100 000 (-14 %).

Cette diminution s'accompagne d'une diminution de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêtalactamines responsables de bactériémies, qui est passée entre 2001 et 2017 de 46% à 27%, de 29% à 12%, et de 15% à 7% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime. Elle s'accompagne aussi d'une diminution de la prévalence des souches résistantes aux macrolides, qui est passée de 46% en 2001 à 21% en 2017 (Figure 51).

Comme dans le cas des méningites, l'incidence des bactériémies à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêtalactamines qui a atteint son point le plus bas en 2014, et est en légère hausse depuis.

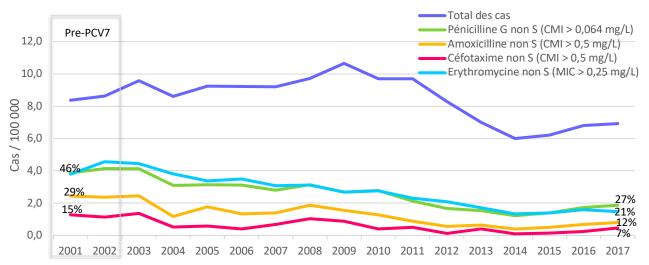


Figure 51 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de **sensibilité diminuée** aux bêta-lactamines ou aux macrolides isolés de bactériémies, 2001-2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

¹⁰ http://www.invs.sante.fr/ Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC

Pleuro-pneumopathies

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

Depuis l'introduction du PCV13, le nombre de ces pathologies a nettement diminué, surtout chez l'enfant laissant *S. pyogenes* au 1^{er} rang (Madhi *et al.* J Pediatric Infect Dis Soc 2018). En 2017, cette surveillance a permis d'étudier 56 souches.

Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés étaient essentiellement isolés chez des adultes (49/56 cas, 88%) (Figure 52).



Figure 52 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=56).

Répartition géographique

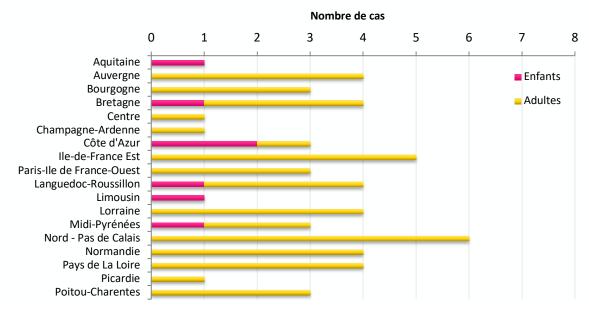


Figure 53 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=56).

Surveillance des sérotypes

Malgré le petit nombre de souches étudiées, les sérotypes identifiés sont d'une grande diversité dans les pleuropneumopathies en 2017 (20 sérotypes représentés). Chez l'adulte, le sérotype 3 représente 14% (7/49) des cas (Figure 54), 24% et 69% des cas étant théoriquement couverts respectivement par le vaccin conjugué 13-valent ou le vaccin 23-valent.

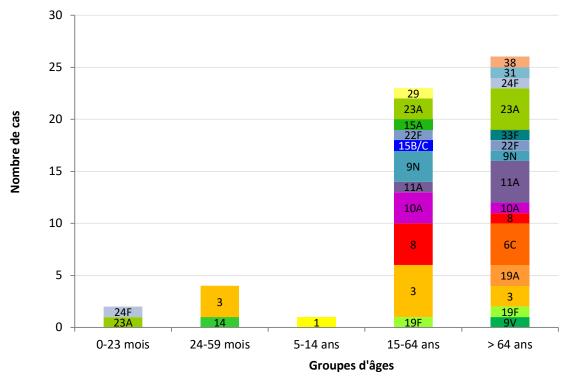


Figure 54 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de liquides pleuraux en 2017 est indiquée sur la Figure 55. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 28% des souches (2/7 chez les enfants, et 14/49 chez les adultes), avec 5 souches sont résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L).

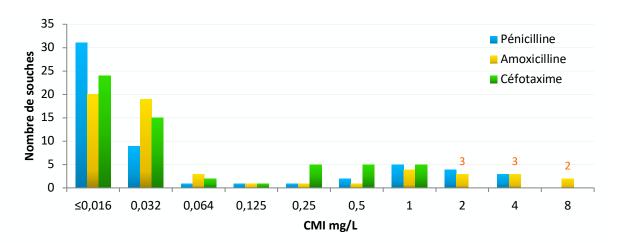


Figure 55 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=56) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux antibiotiques des sérotypes isolés de liquides pleuraux

Les souches de sérotype 3, 8, 10A et 23A sont toutes sensibles aux bêta-lactamines, alors que les souches de sérotype 11A, 15A et 29 présentent une sensibilité diminuée à l'amoxicilline (Figure 56). Le plus haut de niveau de résistance l'amoxicilline était observé pour deux souches de sérotype 11A isolées chez des adultes, ainsi que pour les rares souches de sérotype vaccinal 14 et 19F.

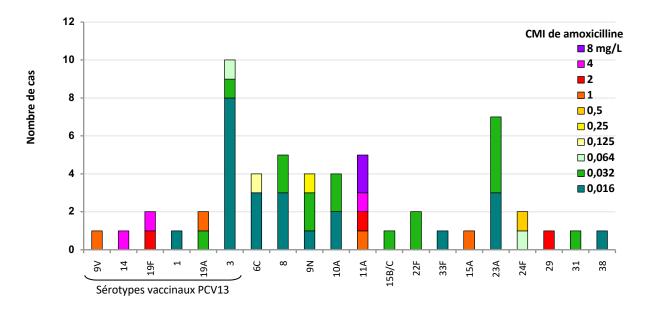


Figure 56 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux, tous âges confondus (n=56).

Otites de l'enfant

Depuis 2015, chaque année impaire les ORP adressent au CNRP **l'ensemble des souches isolées de pus d'oreille** chez les enfants (≤ 15 ans). Le nombre de ces souches diminue régulièrement, reflétant la diminution du nombre d'otites moyennes aiguës à pneumocoque et avec elles, celui des otites compliquées conduisant à une paracentèse ou à une otorrhée spontanée.

En 2017, cette surveillance a permis d'étudier 149 souches isolées de pus d'oreille.

Répartition en fonction de l'âge

Les souches d'otites ont été isolées surtout chez de jeunes enfants de moins de 24 mois (Figure 67).

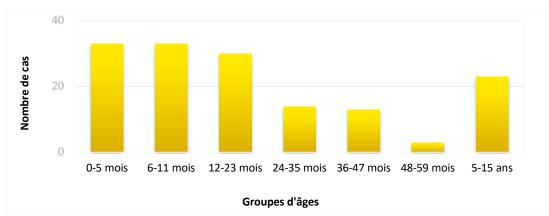


Figure 57 - Distribution des cas d'otites chez l'enfant en fonction des groupes d'âges (n=149).

Surveillance des sérotypes

En 2017, le sérotype 3 est prédominant, représentant 20% des souches isolées d'otites, comme en 2015. Viennent ensuite les sérotypes 19F (15%) et 11A (7%). Les otites à sérotype 19A ont significativement diminué après l'introduction du vaccin

13-valent en 2010 (4% en 2017 vs. 51% en 2009) (Figure 58). Globalement, 40% des cas sont théoriquement couverts par le vaccin conjugué 13-valent en 2017.

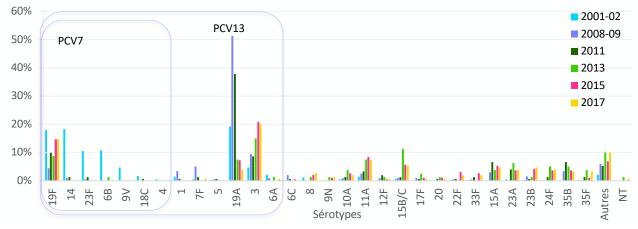


Figure 58 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés d'otites chez l'enfant en 2001-2002 (n=624), 2009 (n=199), 2011 (n=151), 2013 (n=80), 2015 (n=191) et 2017 (n=149).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées d'otites en 2017 est indiquée sur la Figure 59.

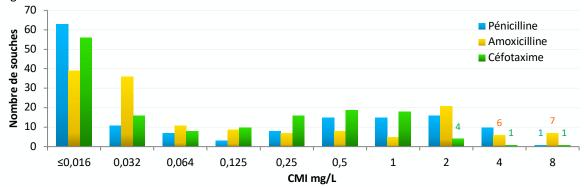


Figure 59 - Distribution des souches isolées d'otites (n=149) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 46% des souches d'otite. Ce chiffre a significativement diminué par rapport aux 1ères années de la surveillance, grâce en particulier à la diminution du nombre de cas liés au sérotype 19A. La CMI maximale observée est de 8 mg/L pour la pénicilline (1 souche), l'amoxicilline (7 souches) et le céfotaxime (1 souche).

Résistance aux bêta-lactamines des pneumocoques isolés d'otites selon le sérotype

La sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des pneumocoques isolés d'otites est présentée sur la Figure 60 et sur la Figure 61. Les souches de sérotype 3 sont toutes sensibles aux bêta-lactamines et à l'ensemble des antibiotiques, alors que les souches de sérotype 19F, 11A et 35B présentent en majorité une sensibilité diminuée à l'amoxicilline. Un haut de niveau de résistance à l'amoxicilline et au céfotaxime est surtout observé pour les souches de sérotype 11A.

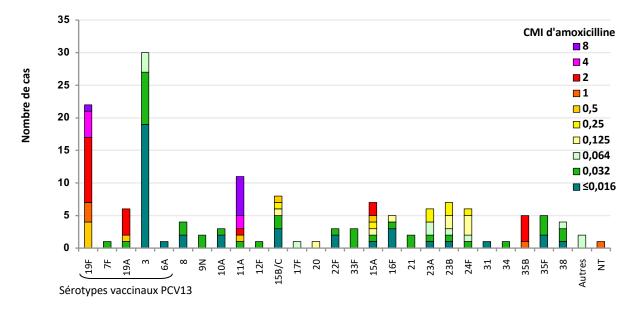


Figure 60 – Sensibilité à l'amoxicilline des pneumocoques isolés d'otites chez l'enfant en fonction du sérotype (n=149).

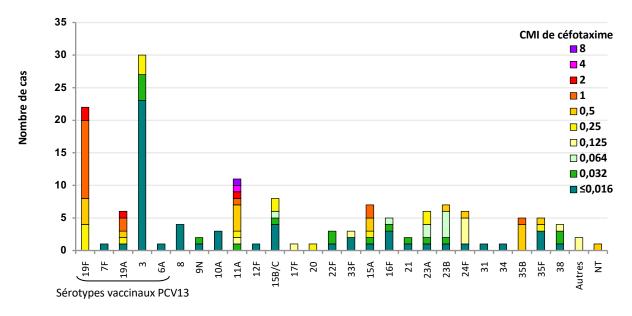


Figure 61 – Sensibilité au céfotaxime des pneumocoques isolés d'otites chez l'enfant en fonction du sérotype (n=149).

Infections respiratoires de l'adulte (hors bactériémies)

En 2017, 392 souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (âge moyen 56 ans ; âge médian 58 ans ; extrêmes de 16 à 90 ans) ont été étudiées (Tableau 4).

Surveillance des sérotypes

Les sérotypes vaccinaux contenus dans le PCV13 représentent 25% des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires, tandis que les sérotypes vaccinaux contenus dans le vaccin polysaccharidique 23-valent représentent 55% de l'ensemble en 2017. Les sérotypes prédominants sont les sérotypes 19F (9%), 15A (8%), 35B (8%), 11A (7%), 3 (7%) et 23B (7%). En ce qui concerne les principaux sérotypes vaccinaux, il faut noter la nette diminution du sérotype 19A (5% en 2017 vs. 13% en 2011), et la stabilité des sérotypes 3 et 19F (Figure 62). Ceci est le reflet d'une circulation encore importante des sérotypes 19F et 3 dans la population, et par conséquent, d'un moindre effet indirect du PCV13 dans la population adulte vis-à-vis de ces deux sérotypes.

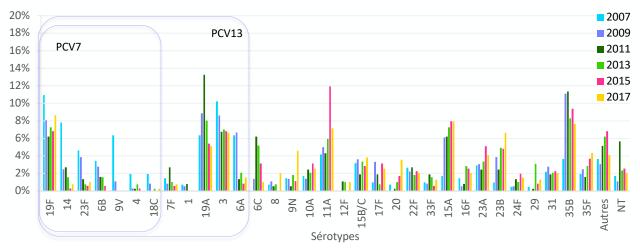


Figure 62 – Evolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=411), 2009 (n=360), 2011 (n=377), 2013 (n=400), 2015 (n=358) et 2017 (n=392).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de prélèvements respiratoires en 2017 est indiquée sur la Figure 63. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 46% (comme dans les otites de l'enfant), avec pour celles-ci une CMI modale d'amoxicilline égale à 2 mg/L et 21 souches résistantes (CMI d'amoxicilline > 2 mg/L). Les CMI maximales observées en 2017 sont de 4 mg/L pour la pénicilline et le céfotaxime et de 8 mg/L pour l'amoxicilline (Figure 63). Les souches de sérotype non vaccinal 11A, 35B, et 15A rassemblent, avec les sérotypes vaccinaux 19A et 19F, la majorité des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (Figure 64 à Figure 66).

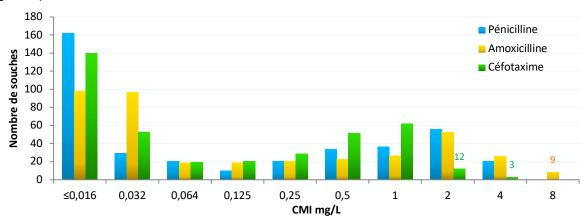


Figure 63 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=392) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires

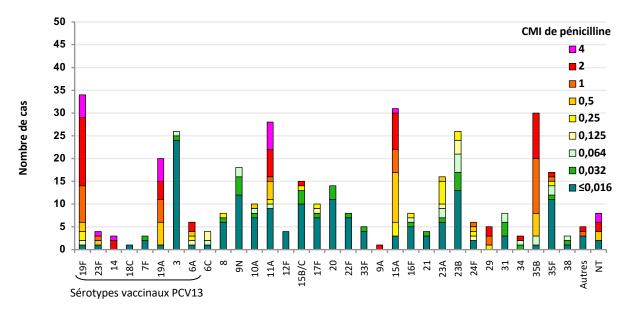


Figure 64 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=392).

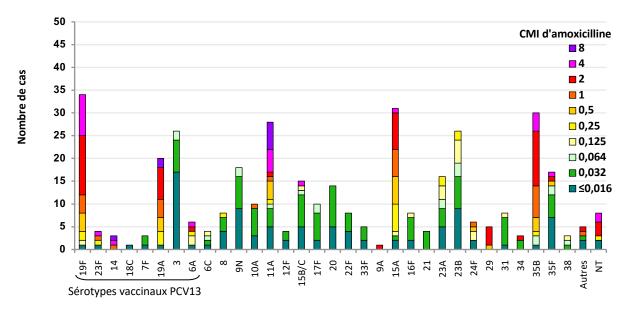


Figure 65 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=392).

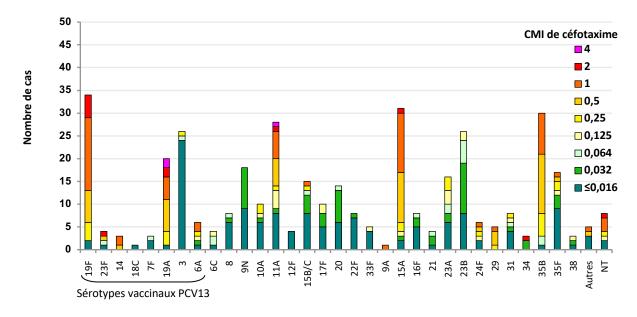


Figure 66 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=392).

Activité des fluoroquinolones

Comme en 2015, la prévalence de la résistance aux fluoroquinolones en 2017 reste faible parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte. Ainsi, 10 souches de pneumocoque ont présenté un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones, soit 2,5% des souches étudiées. Elles présentaient des sérotypes variés, souvent non vaccinaux (Tableau 15).

Tableau 15 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2017.

| Phénotype | Prélèvements respiratoires adultes (n=392) | | Niveau de résistance | Sérotypes associés |
|---------------|--|-----|----------------------|-----------------------|
| | n | % | | |
| Efflux | 2 | 0,5 | Bas ou inapparent | NT |
| ParC/E | 6 | 1,5 | Bas ou inapparent | 15A-19F-23B-23F-29-NT |
| ParC/E + GyrA | 2 | 0,5 | Haut | 20-35B |
| Total | 10 | 2,5 | - | |

Surveillance de la résistance aux antibiotiques

Le CNRP réalise chaque année l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Annexe 2). Un choix judicieux d'antibiotiques permet de détecter au moyen de l'antibiogramme (méthode des disques) les mécanismes de résistance connus. Cette étude est complétée par la détermination de la CMI de la pénicilline, de l'amoxicilline, du céfotaxime et de la ceftriaxone pour les souches dépistées de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. La CMI des fluoroquinolones considérées comme actives sur le pneumocoque, lévofloxacine et moxifloxacine, est déterminée pour les souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones détectées par l'antibiogramme (norfloxacine résistantes).

En 2017, sept ans après l'introduction du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans le calendrier vaccinal des enfants de moins de 5 ans, la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) dans l'échantillon étudié est de 30%. Ainsi, la diminution régulière de la proportion de PSDP au sein de l'échantillon étudié chaque année depuis 2003 (souches invasives les années paires, souches invasives et souches isolées d'otite moyenne aiguë les années impaires), après s'être stabilisée autour de 22%, est à nouveau à la hausse depuis 2014 (Figure 67). Cette situation intervient dans le contexte suivant :

- Une couverture vaccinale du vaccin conjugué 13-valent élevée. En 2017, 92,2% des enfants de 24 mois ont reçu le schéma complet comportant deux doses et un rappel ¹¹.
- Une consommation d'antibiotiques qui reste élevée dans le secteur ambulatoire (la France est au 3ème rang européen) avec 29,2 DDJ/1000H/J en 2017, mais en recul par rapport à 2016 (30,3 DDJ/1000H/J en 2016)¹², avec une diminution du nombre de prescriptions par rapport à 2016 chez les adultes (-3,4 prescriptions pour 100 patients), et chez les enfants, avec en particulier une diminution des prescriptions de céphalosporines de 3ème génération (-7% pour les enfants < 4 ans, -3,5% pour les enfants de 4 à 15 ans).

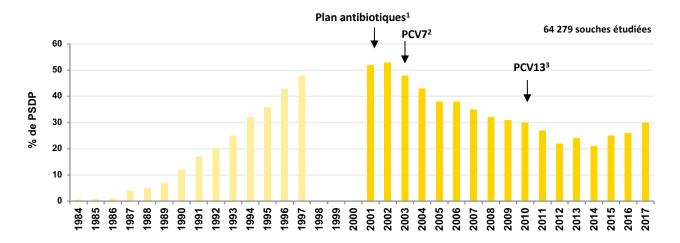


Figure 67 - S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2017 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

Résistance aux antibiotiques

En 2017, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance aux antibiotiques pour les souches isolées d'infections invasives (méningites et bactériémies accompagnant ou non une pneumonie, et ayant conduit à une hospitalisation).

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

¹¹ http://invs.santepubliquefrance.fr//Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale

¹² https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/

Tableau 16 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de S. pneumoniae isolées en 2017.

| Antibiotique | Valeurs critiques S R | | Souches (n) | %S | %I | %R |
|---------------------------|--------------------------|----------|----------------|------|------|------|
| Pénicilline | ≤ 0,064 mg/L | > 2 mg/L | 1068 | 72,0 | 26,6 | 1,4 |
| Pénicilline (méningites) | ≤ 0,064 mg/L | - | 330 | 69,4 | - | 30,6 |
| Pénicilline (pneumonies) | \leq 2 mg/L | - | 738 | 98,7 | - | 1,3 |
| Amoxicilline | ≤ 0,5 mg/L | > 2 mg/L | 1068 | 88,1 | 9,5 | 2,4 |
| Amoxicilline (méningites) | ≤ 0,5 mg/L | - | 330 | 87,6 | - | 12,4 |
| Amoxicilline (pneumonies) | \leq 2 mg/L | - | 738 | 97,6 | - | 2,4 |
| Céfotaxime | ≤ 0,5 mg/L | > 2 mg/L | 1068 | 93,6 | 6,0 | 0,4 |
| Lévofloxacine | \leq 2 mg/L | - | 1068 | 100 | - | 0 |
| Moxifloxacine | ≤ 0,5 mg/L | - | 1068 | 100 | - | 0 |
| Érythromycine | ≥ 22 mm | < 19 mm | 1068 | 76,5 | 0 | 23,5 |
| Lincomycine | \geq 21 mm | < 17 mm | 1068 | 77,3 | 1,4 | 21,3 |
| Pristinamycine | ≥ 19 mm | - | 1068 | 100 | - | 0 |
| Télithromycine | \geq 23 mm | < 20 mm | 1068 | 99,5 | 0,4 | 0,1 |
| Cotrimoxazole | ≥ 18 mm | < 15 mm | 1068 | 90,6 | 2,2 | 7,2 |
| Rifampicine | ≥ 22 mm | < 17 mm | 1068 | 100 | 0 | 0 |
| Chloramphénicol | ≥ 21 mm | - | 1068 | 99,0 | - | 1,0 |
| Tétracycline | \geq 25 mm | < 22 mm | 1068 | 77,5 | 1,2 | 21,3 |
| Vancomycine | ≥ 16 mm | - | 1068 | 100 | - | 0 |

Selon le CA-SFM 2017.

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats pour l'ensemble de la population étudiée

En 2017, 28,1% (300/1068 souches invasives étudiées isolées d'hémocultures ou de LCS) sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) parmi lesquelles 1,4% (16 souches) sont résistantes (CMI > 2 mg/L). Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) représentent respectivement 11,9% et 6,4%; ces proportions sont en hausse par rapport à l'année précédente.

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime est indiquée en Figure 68.

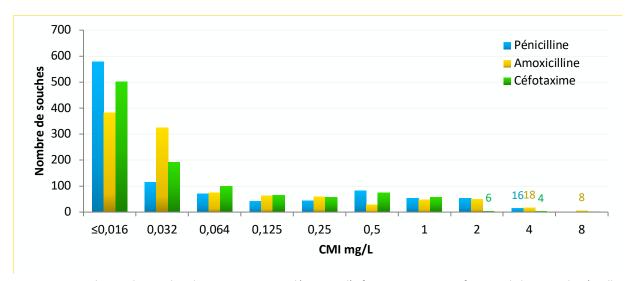


Figure 68 - Distribution des souches de pneumocoques isolées 2017 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1068).

Les CMI les plus élevées atteignent 4 mg/L pour la pénicilline et pour le céfotaxime, et 8 mg/L pour l'amoxicilline. Les caractéristiques des souches les plus résistantes, c'est-à-dire pour lesquelles la CMI de pénicilline, ou d'amoxicilline, ou de céfotaxime, ou de ceftriaxone est supérieure à 2 mg/L, sont rassemblées dans le Tableau 17.

Tableau 17 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=30).

| Λσο | Site | Région | Sárotupo | | CMI | (mg/L) | Résistance(s) | |
|-------|-------------|-------------------------------|----------|-----|-------|--------|---------------|--------------|
| Age | d'isolement | Region | Sérotype | Pén | i* AM | X CTX | CRO | associée(s)* |
| 2 | Hémoculture | Midi-Pyrénées | 14 | 2 | 4 | 0,5 | 0,25 | E-Co |
| 11 | Hémoculture | Nord - Pas de Calais | 11A | 2 | 4 | 2 | 2 | Со |
| 50 | Hémoculture | Pays de La Loire | 11A | 1 | 8 | 0,5 | 0,5 | Co |
| 55 | Hémoculture | Languedoc-Roussillon | 35B | 2 | 4 | 0,5 | 0,5 | Со |
| 70 | Hémoculture | Normandie | 11A | 2 | 4 | 0,5 | 0,5 | Co |
| 20 | Hémoculture | Nord - Pas de Calais | 14 | 2 | 4 | 1 | 1 | E |
| 63 | Hémoculture | Normandie | 29 | 2 | 4 | 1 | 1 | - |
| 64 | Hémoculture | Paris-Ile de France- Ouest | 14 | 2 | 4 | 1 | 0,5 | Co |
| 73 | Hémoculture | Franche-Comté | 11A | 2 | 4 | 1 | 1 | Co |
| 82 | Hémoculture | Provence | 14 | 2 | 4 | 1 | 1 | Co |
| 83 | Hémoculture | Nord - Pas de Calais | 11A | 2 | 4 | 1 | 1 | Со |
| 85 | Hémoculture | Languedoc-Roussillon | 29 | 2 | 4 | 1 | 1 | - |
| 92 | Hémoculture | Languedoc-Roussillon | 19A | 4 | 1 | 1 | 1 | E-T-K |
| 57 | Hémoculture | Midi-Pyrénées | 11A | 4 | 2 | 1 | 1 | Со |
| 65 | Hémoculture | Bretagne | 19A | 4 | 2 | 1 | 1 | E-T |
| 82 | Hémoculture | Bretagne | 19A | 4 | 2 | 1 | 1 | E-T |
| 89 | Hémoculture | Limousin | 15A | 4 | 4 | 2 | 2 | E-T |
| 93 | Hémoculture | Rhône-Alpes | 15A | 4 | 4 | 2 | 2 | E-T-K |
| 87 | Hémoculture | Normandie | 19F | 4 | 4 | 4 | 2 | E-T |
| 46 | Hémoculture | Lorraine | 19F | 4 | 8 | 1 | 1 | E-T |
| 92 | Hémoculture | Poitou-Charentes | 11A | 4 | 8 | 2 | 2 | Со |
| 33 | Hémoculture | Bretagne | 14 | 4 | 8 | 4 | 4 | E-T-K-Co |
| 53 | LCS | Lorraine | 17F | 2 | 4 | 1 | 1 | - |
| 65 | LCS | Nord - Pas de Calais | 17F | 2 | 4 | 1 | 1 | E-T |
| 60 | LCS | Bretagne | 15A | 4 | 4 | 1 | 1 | E-T |
| 67 | LCS | Languedoc-Roussillon | 11A | 4 | 4 | 4 | 4 | Со |
| 69 | LCS | Bourgogne | 11A | 4 | 8 | 1 | 2 | Со |
| 71 | LCS | Alsace | 14 | 4 | 8 | 1 | 1 | E-Co |
| 74 | LCS | Côte d'Azur | 14 | 4 | 8 | 2 | 2 | E-T-K-Co |
| 57 | LCS | Rhône-Alpes | 11A | 8 | 8 | 8 | 8 | E-T-Co |
| *-/ . | / | | / | | | | | |

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

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

Parmi les souches isolées chez l'enfant (méningites et bactériémies) en 2017, la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R) a augmenté pour la pénicilline (36,0%) et l'amoxicilline (9,2%) et est en légère baisse pour le céfotaxime (1,1%) par rapport à 2016 (Tableau 18, Figure 69).

Tableau 18 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'enfant en 2017.

| Antibiotique | Valeurs o | ritiques | Souches | %S | %I | %R |
|---------------------------|---------------|----------|---------|------|------|--------------|
| Antibiotique | S | R | (n) | /03 | /01 | ∕0 1€ |
| Pénicilline | ≤ 0,064 mg/L | > 2 mg/L | 261 | 64,0 | 36,0 | 0 |
| Pénicilline (méningites) | ≤ 0,064 mg/L | - | 88 | 68,2 | - | 31,8 |
| Pénicilline (pneumonies) | \leq 2 mg/L | - | 173 | 100 | - | 0 |
| Amoxicilline | ≤ 0,5 mg/L | > 2 mg/L | 261 | 90,8 | 8,4 | 0,8 |
| Amoxicilline (méningites) | ≤ 0,5 mg/L | - | 88 | 94,3 | - | 5,7 |
| Amoxicilline (pneumonies) | \leq 2 mg/L | - | 173 | 98,8 | - | 1,2 |
| Céfotaxime | ≤ 0,5 mg/L | > 2 mg/L | 261 | 98,9 | 1,1 | 0 |
| Lévofloxacine | \leq 2 mg/L | - | 261 | 100 | - | 0 |
| Moxifloxacine | ≤ 0,5 mg/L | - | 261 | 100 | - | 0 |
| Érythromycine | ≥ 22 mm | < 19 mm | 261 | 68,2 | 0 | 31,8 |
| Lincomycine | \geq 21 mm | < 17 mm | 261 | 70,1 | 1,5 | 28,4 |
| Pristinamycine | ≥ 19 mm | - | 261 | 100 | - | 0 |
| Télithromycine | \geq 23 mm | < 20 mm | 261 | 99,2 | 0,8 | 0 |
| Cotrimoxazole | ≥ 18 mm | < 15 mm | 261 | 89,3 | 3,8 | 6,9 |
| Rifampicine | ≥ 22 mm | < 17 mm | 261 | 100 | 0 | 0 |
| Chloramphénicol | ≥ 21 mm | - | 261 | 100 | 0 | 0 |
| Tétracycline | ≥ 25 mm | < 22 mm | 261 | 71,7 | 1,5 | 26,8 |
| Vancomycine | ≥ 16 mm | - | 261 | 100 | - | 0 |
| | | | | | | |

Selon le CA-SFM 2017.

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

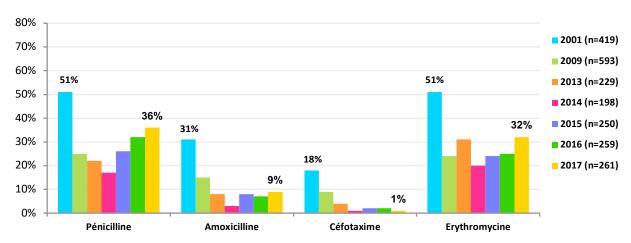


Figure 69 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les **infections invasives** (méningites et bactériémies) de l'enfant de 2001 à 2017.

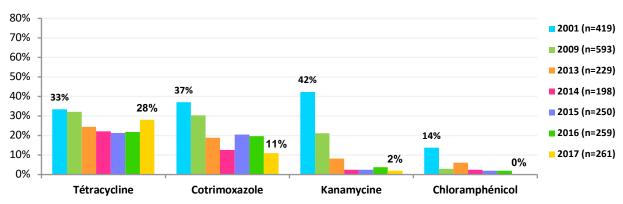


Figure 70 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant de 2001 à 2017.

C. Chez l'adulte

Chez l'adulte, parmi les souches isolées d'infections invasives, la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R) aux bêta-lactamines est en légère progression par rapport à 2016 : 25,5% pour la pénicilline, 12,8% pour l'amoxicilline, et 8,0% pour le céfotaxime (Tableau 19, Figure 71). Seules 3% des souches sont résistantes à l'amoxicilline (proportion en légère hausse par rapport à 2016).

Tableau 19 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'adulte en 2017.

| Antibiotique | Valeurs critiques | | Souche | %S | %l | %R |
|---------------------------|-------------------|----------|--------|------|------|------|
| | S | R | s (n) | | | |
| Pénicilline | ≤ 0,064 mg/L | > 2 mg/L | 807 | 74,5 | 23,5 | 2,0 |
| Pénicilline (méningites) | ≤ 0,064 mg/L | - | 242 | 69,9 | - | 30,1 |
| Pénicilline (pneumonies) | \leq 2 mg/L | - | 565 | 98,2 | - | 1,8 |
| Amoxicilline | \leq 0,5 mg/L | > 2 mg/L | 807 | 87,2 | 9,8 | 3,0 |
| Amoxicilline (méningites) | \leq 0,5 mg/L | - | 242 | 85,1 | - | 14,9 |
| Amoxicilline (pneumonies) | \leq 2 mg/L | - | 565 | 97,2 | - | 2,8 |
| Céfotaxime | \leq 0,5 mg/L | > 2 mg/L | 807 | 91,9 | 7,6 | 0,5 |
| Lévofloxacine | \leq 2 mg/L | - | 807 | 100 | - | 0 |
| Moxifloxacine | \leq 0,5 mg/L | - | 807 | 100 | - | 0 |
| Érythromycine | ≥ 22 mm | < 19 mm | 807 | 79,2 | 0 | 20,8 |
| Lincomycine | \geq 21 mm | < 17 mm | 807 | 79,5 | 1,4 | 19,1 |
| Pristinamycine | ≥ 19 mm | - | 807 | 100 | - | 0 |
| Télithromycine | ≥ 23 mm | < 20 mm | 807 | 99,6 | 0,3 | 0,1 |
| Cotrimoxazole | ≥ 18 mm | < 15 mm | 807 | 91,1 | 1,6 | 7,3 |
| Rifampicine | ≥ 22 mm | < 17 mm | 807 | 100 | 0 | 0 |
| Chloramphénicol | \geq 21 mm | - | 807 | 98,6 | - | 1,4 |
| Tétracycline | ≥ 25 mm | < 22 mm | 807 | 79,5 | 1,1 | 19,4 |
| Vancomycine | ≥ 16 mm | - | 807 | 100 | - | 0 |

Selon le CA-SFM 2017.

Pour les souches isolées de méningites, la CMI₅₀ et la CMI₉₀ de la pénicilline sont respectivement de 0,016 mg/L et 1 mg/L.

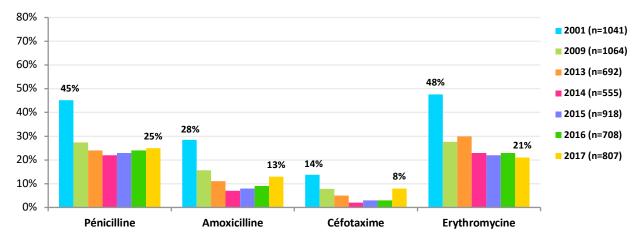


Figure 71 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les **infections invasives** (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2017.

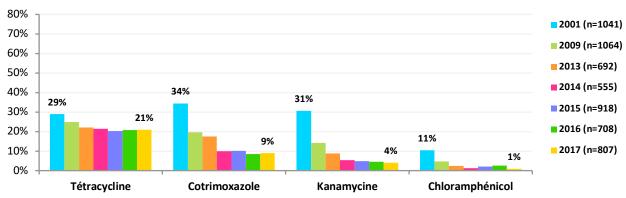


Figure 72 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2017.

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2017, le taux de résistance (I+R) aux macrolides des souches invasives étudiées s'établit à 31,8% chez l'enfant, (Figure 69) et 20,8% chez l'adulte (Figure 71).

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

La résistance aux macrolides reste la résistance le plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 70% sont résistantes aux macrolides (76,6% chez l'enfant, 66,0% chez l'adulte). Cette proportion de souches résistantes aux macrolides parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a nettement diminué chez l'enfant et chez l'adulte (80,4% et 85,3% en 2013).

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1068 souches. En 2017, seules cinq souches (0,5%) présentent une résistance à la télithromycine (Tableau 16 et Tableau 19). Ces souches isolées d'hémocultures 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 pour l'enfant (Figure 73) et pour l'adulte (Figure 74). La résistance à l'érythromycine et à la tétracycline sont les marqueurs les plus fréquents, quel que soit l'âge et le type de prélèvement.

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

Globalement, la diminution de la proportion de souches résistantes à ces différents marqueurs se poursuit depuis 2001, sauf pour l'érythromycine et la tétracycline chez l'enfant en 2017 (Figure 70, Figure 72).

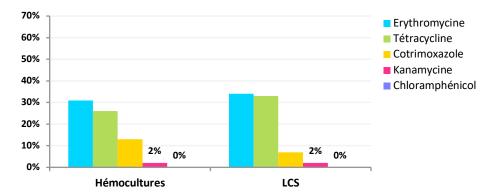


Figure 73 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (CA-SFM 2017).

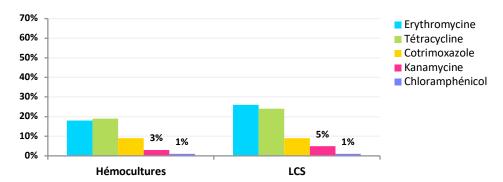


Figure 74 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (CA-SFM 2017).

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches invasives cumulant une résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 20. Sur les 1068 souches pour lesquelles les six marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) ont été étudiés, 673 soit 63% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance. Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent 17% de l'ensemble (186/1068) (vs. 16% en 2003) et 47% des souches non sensibles (186/395) (vs. 27% en 2003).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 19,5% de l'ensemble des souches étudiées (209/1068) et 53% des souches non sauvages (209/395) (vs. 73% en 2003). La quasitotalité des souches multi-résistantes (95%, 198/209) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides ; ce taux est stable depuis 2003.

Tableau 20 - Multi-résistance des souches invasives et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs.

| Marqueur(s) (n) | Phénotype° | Enfants | Adultes | Total | Principaux sérotypes* |
|--------------------------------------|------------|---------|---------|-------|-----------------------|
| 1 | Р | 13 | 41 | 54 | 35B , 29 |
| | Со | 10 | 12 | 22 | 24F , 12F |
| | Т | 1 | 9 | 10 | - |
| | Ch | 4 | 4 | 8 | - |
| | E | 2 | 4 | 6 | 33F |
| | PCo | 6 | 26 | 32 | 11A , 23B |
| | ET | 6 | 23 | 29 | 6C, 33F |
| | PE | 7 | 3 | 10 | - |
| 2 | TCh | - | 9 | 9 | - |
| 2 | PT | 2 | 1 | 3 | - |
| | CoT | - | 1 | 1 | - |
| | PCh | - | 1 | 1 | - |
| | CoCh | - | 1 | 1 | - |
| Total 1 ou 2 marqueurs de résistance | | 51 | 135 | 186 | |
| | PET | 51 | 81 | 132 | 19F, 19A , 15A |
| | PECo | 3 | 9 | 12 | 14 |
| | PEK | - | 4 | 4 | 14 |
| 3 | ECoT | 1 | 3 | 4 | - |
| 3 | PCoT | 1 | 1 | 2 | - |
| | ETCh | 2 | - | 2 | - |
| | ETK | - | 1 | 1 | - |
| | CoTCh | - | 1 | 1 | - |
| | PETK | 4 | 19 | 23 | 19A , 15A |
| | PECoT | 5 | 13 | 18 | 24F , 15A |
| 4 | PECoK | 1 | 2 | 3 | - |
| | PEChK | - | 2 | 2 | - |
| | ECoTK | - | 1 | 1 | - |
| 5 | PECoTK | 1 | 2 | 3 | - |
| 5 | PETChK | - | 1 | 1 | - |
| Total ≥ 3 marqueurs de résistance | | 69 | 140 | 209 | |

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

Résistance aux fluoroquinolones

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

Au total, sur les 1068 souches invasives étudiées en 2017 :

- 2 souches (0,2%) présentaient une résistance à la norfloxacine et à la péfloxacine, évocatrice d'un mécanisme de résistance liée à une ou des mutations dans la gyrase et/ou la topoisomérase IV. Aucune souche ne présentait un haut niveau de résistance conférant une résistance à l'une au moins des fluoroquinolones anti-pneumococciques (CMI lévofloxacine > 2 mg/L, CMI moxifloxacine > 0,5 mg/L).
- Par ailleurs, 14 souches (1,3%) présentaient une résistance isolée à la norfloxacine, évocatrice d'un phénotype de résistance de type efflux, touchant la norfloxacine et dans une moindre mesure la ciprofloxacine ; ces souches conservent leur sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques indiquées dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine).

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

Résistance aux antibiotiques et sérotypes

En 2017, le sérotype 24F représente **17%** (50/300) des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline quel que soit l'âge considéré, et 42% chez les enfants de moins de 5 ans, alors qu'il ne représente que 6% (61/1068) de l'ensemble des souches isolées d'infections invasives. Le restant des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est représenté essentiellement par les sérotypes vaccinaux 19A et 19F et le sérotype non vaccinal 15A (respectivement 15%, 11% et 10%), parmi lesquels près de 80% des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (Figure 75).

Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines sont retrouvées parmi les sérotypes 14, 19F, 19A, 11A, 15A et 29 (Tableau 17). Plus particulièrement, les souches de sérotype non vaccinal 11A sont associées dans 54% des cas à une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, avec parfois des CMI de pénicilline élevées (CMI de 4 ou 8 mg/L) (Figure 76 à Figure 78). Ce sérotype représente 6% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline en 2017 vs. 4% en 2016.

A l'inverse, quatre des huit sérotypes les plus fréquents (comprenant > 50 souches invasives en 2017), les sérotypes 3, 8, 22F et 10A sont régulièrement sensibles à la pénicilline. De rares souches de sérotype 12F et 9N ont une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Ces sérotypes sont responsables de vagues d'infections invasives d'ampleur variable, mais ils sont rarement retrouvés dans le rhino-pharynx des porteurs sains car leur durée de portage est courte (Figure 81). Par conséquent, ils sont peu exposés à la pression antibiotique.

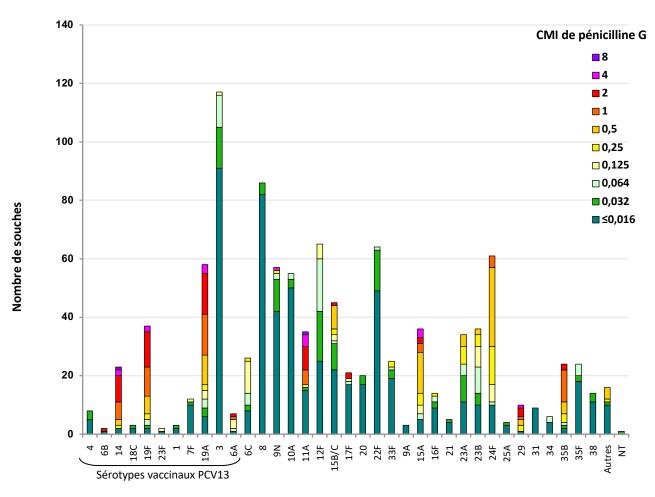


Figure 75 - Sensibilité à la pénicilline par sérotype des souches de S. pneumoniae isolées d'infections invasives en 2017 (n=1068).

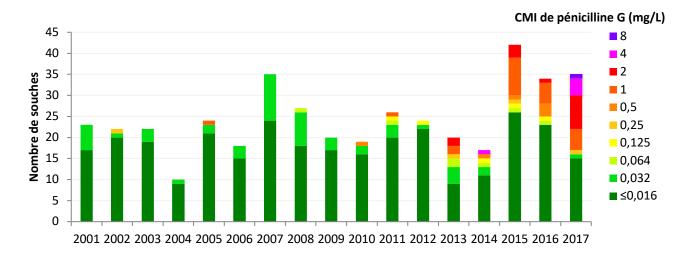


Figure 76 - Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de S. pneumoniae de sérotype 11A entre 2001 et 2017.

En 2017, les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline appartiennent essentiellement aux sérotypes vaccinaux 19A, 19F et 14 et aux sérotypes non vaccinaux 11A, 15A, 29 et 35B (Figure 77). Les souches les plus résistantes appartiennent aux sérotypes 14, 19F, 11A, 15A, 29 et 35B.

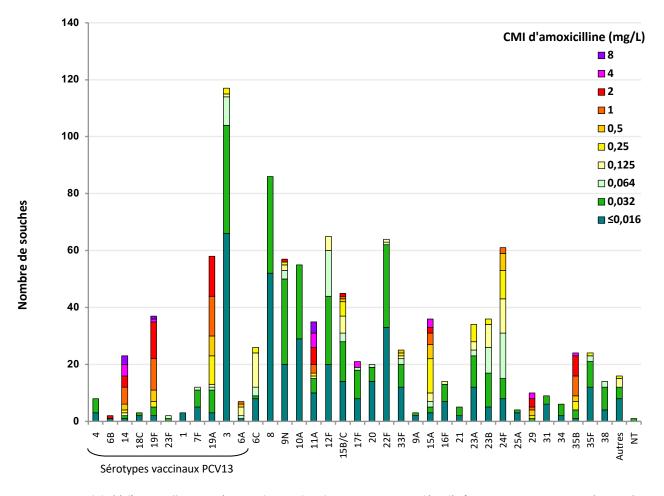


Figure 77 - Sensibilité à **l'amoxicilline** par sérotype des souches de S. pneumoniae isolées d'infections invasives en 2017 (n=1068).

Globalement, les souches appartenant à ces mêmes sérotypes présentent aussi une sensibilité diminuée au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/L) : sérotypes 14, 19F et 11A (Figure 78). Quatre souches invasives avec une CMI de céfotaxime > 2 mg/L ont été isolées en 2017 : deux souches de sérotype 11A responsables de méningite (CMI 4 et 8 mg/L) ; une souche de sérotype 14 (CMI 4 mg/L) et une souche de sérotype 19F (CMI 8 mg/L) responsables de pneumonie avec bactériémie.

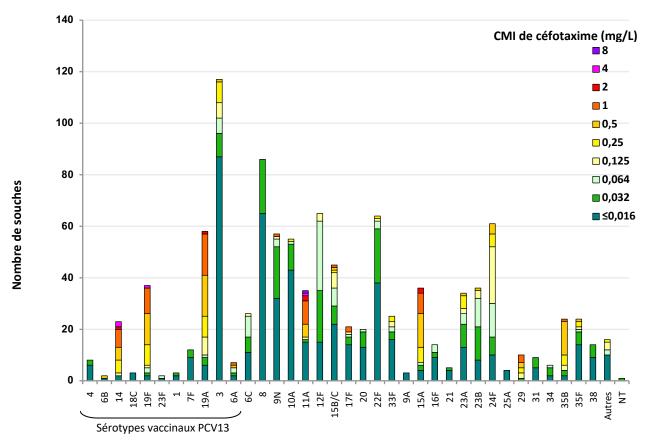


Figure 78 - Sensibilité au céfotaxime par sérotype des souches de S. pneumoniae isolées d'infections invasives en 2017 (n=1068).

Par ailleurs, en dehors des souches de sérotype vaccinal 14, 19A, et 19F, il existe une prévalence élevée de la résistance aux macrolides pour les sérotypes non vaccinaux suivants : 15A (83% des souches), 24F (82%) et 33F (60%) (Figure 79). Pour ce dernier, il est intéressant de noter que cette résistance n'est que rarement associée à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines.

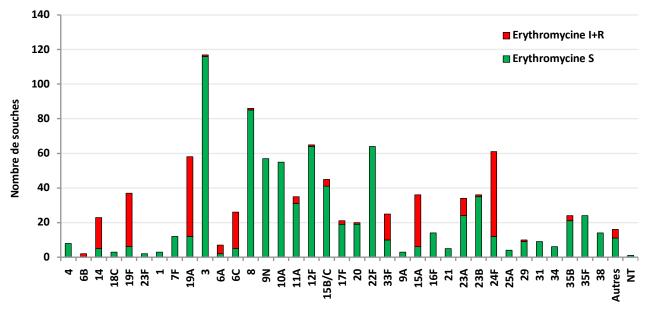


Figure 79 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de S. pneumoniae isolées en 2017 (n=1068) d'infections invasives.

Participation aux réseaux de surveillance

Réseaux nationaux

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

Réseaux internationaux

Le CNRP participe au réseau de surveillance européen EARSS/EARS-Net et fournit, depuis 2001, les données concernant la résistance à la pénicilline, au céfotaxime, à l'érythromycine et à la ciprofloxacine des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture et de méningites. Après une période de diminution régulière de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline qui a permis à la France d'apparaître en orange sur la carte de l'Europe de 2011 à 2015, depuis 2016 une légère hausse a été enregistrée.¹³

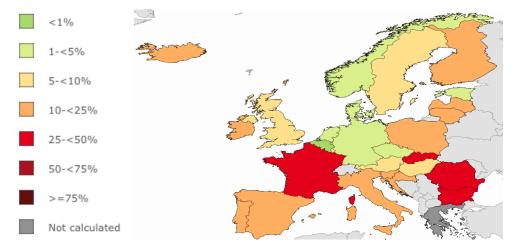


Figure 80 – Proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe 2017. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

Etudes ancillaires concourant à la surveillance

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

La surveillance du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant est un complément indispensable à la surveillance épidémiologique des infections à pneumocoque et à l'étude de l'impact de la vaccination des enfants sur la circulation des sérotypes dans la population.

Depuis Septembre 2002, le CNRP contribue à l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent, puis 13-valent depuis juin 2010, sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois, ainsi que chez des enfants sains de 6 à 59 mois. Il s'agit d'une étude phénotypique de l'ensemble des souches (sensibilité aux antibiotiques et sérotype) et génotypique (MLST) pour les souches non vaccinales émergentes. Pour la période 2017-2018 dans la population étudiée où plus de 98% des enfants sont vaccinés, la proportion d'enfants porteurs de pneumocoques a significativement diminué (60% vs. 71% en 2002-2003). Parmi les sérotypes vaccinaux du vaccin 7-valent il pe persiste quasiment que le sérotype 195 (4%) et les six sérotypes additionnels du vaccin 13-valent.

vaccin 7-valent, il ne persiste quasiment que le sérotype 19F (4%) et les six sérotypes additionnels du vaccin 13-valent représentent moins de 5% des pneumocoques de colonisation. Deux sérotypes non vaccinaux de remplacement dépassent les 10% en 2017-2018 : les sérotypes 23B et 15B/C (Figure 81). Viennent ensuite les sérotypes 11A, 24F, 15A, 35B, 35F, 23A, 21 et 10A. Parmi ceux-ci, les sérotypes 24F, 15A et 35B sont majoritairement de sensibilité diminuée aux bêta-

¹³ http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas

lactamines, et les souches de sérotype 11A peuvent parfois présenter un haut niveau de résistance aux bêta-lactamines, bien que la plupart soit encore majoritairement sensible à la pénicilline. Finalement, les profils de sensibilité des sérotypes des souches isolées de portage rhino-pharyngé sont comparables à ceux des souches responsables d'infections invasives (cf. Résistance aux antibiotiques et sérotypes, Figure 75).

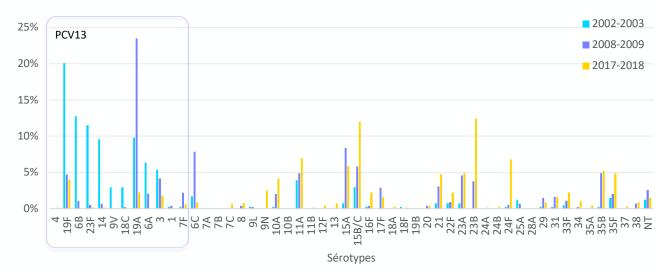


Figure 81 - Distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), et 2017-2018 (n=675), quel que soit leur statut vaccinal.

Observatoires des infections invasives à pneumocoque de l'enfant

- Le CNRP poursuit l'étude prospective des méningites pédiatriques depuis 2001 (Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant) avec le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique ACTIV. Ces travaux, qui ont fait régulièrement l'objet de publications internationales (Hénaff et al. Pediatr Infect Dis J. 2017, Ouldali Lancet Infect Dis. 2018), permettent d'estimer les facteurs de risque, la mortalité et les séquelles attribuables à cette pathologie et contribuent à l'évaluation de l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué.
- L'observatoire des infections invasives à pneumocoque de l'enfant a été mis en place en janvier 2011 à l'initiative du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique ACTIV, en étroite collaboration avec le CNRP et les ORP. Les derniers résultats de cette surveillance concernant l'impact du PCV13 sur les pneumonies communautaires de l'enfant viennent d'être publiés (Madhi et al. J Pediatric Infect Dis Soc 2018).

Observatoire national des méningites bactériennes de l'adulte

- **COMBAT**: étude de cohorte nationale observationnelle prospective et exhaustive dans les centres participants. Ce projet est piloté par Xavier Duval (Investigateur coordonnateur), Bruno Hoen, Bruno Mourvillier, Marie-Cécile Ploy et Emmanuelle Varon.
 - 69 Centres hospitaliers avec pour chaque un investigateur microbiologiste, infectiologue et ORL
 - 8 CNR
 - Inclusions entre février 2013 et juillet 2015, et suivi jusqu'en juillet 2016.
 - Sur 533 malades inclus, 277 (54%) ont présenté une méningite à pneumocoque
 - Les méningites à pneumocoques sont survenues en majorité chez des patients à risque d'infection à pneumocoque (73%).

Les résultats ont déjà fait fait l'objet de communications, entre autres :

Journées Nationales d'Infectiologie, Nantes, en 2018: Déterminants de la mortalité et de la morbidité des méningites aigues communautaires (Résultats COMBAT). Sarah Tubiana pour le groupe COMBAT. Les résultats sotn en cours de publication.

Surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque de l'adulte (SIIPA)

Cette surveillance active exhaustive s'intègre dans le projet européen de mesure d'impact du vaccin 13-valent SplDnet2 (ECDC/Epiconcept), la France étant l'un des 13 pays d'Europe invités à y participer.

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

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

Les résultats des trois premières années de l'étude ont été présentés en 2018 :

ECCMID, Madrid: Impact of comorbidities on invasive pneumococcal disease prognosis (Abstract P0600)

J Gaillat, E Varon, D Levy Bruhl, P Lanotte, I Pelloux, X Duval, P Chavanet, O Epaulard, MC Ploy and SIIPA group.

Background. In 2017, the French recommendation to prevent pneumococcal infection is to use 13-valent conjugate vaccine (PCV13) in series with polysaccharide vaccine (PPV23) in people >5 years with comorbidities. Two groups of patients with comorbidities have been defined (i) at risk (AR) immunocompetent patients with chronic medical conditions and (ii) at high-risk (HR) patients with solid or hematologic cancer, or all cause of immunosuppression. The objective of this study was to explore the impact of single or stacked comorbidities on death in patients hospitalized for IPD.

Methods. We conducted a prospective multicentre study in 26 French hospitals, in adult patients with IPD, excluding meningitis. Demographic, clinical, and comorbidities characteristics were recorded. Antibiotic susceptibility and serotypes were determined.

Results. From 1/6/2014 to 31/12/2016, 649 patients with IPD were included. Mean age was 68.6 ± 17.6 years. In the previous year, 83.4% have had a medical consultation, or were hospitalized; pneumococcal vaccination rate was 6.5%. 78.7% of the IPD were community-acquired pneumonia and 31.2% were admitted in ICU. Overall hospital case fatality rate (CFR) was 20.7% (16.3% in the ward, 30.0% in ICU). 95 (14.6%) patients were considered as no risk (NR), 321 (49.5%) as AR and 236 233 (35.9%) as HR. CFR was 10.5% (NR), 21.2% (AR) and 24.2% (HR). In the NR group, CFR increased with age, 7.1% <65y and $13.2\% \ge 65y$. In the AR group, CFR was 21.6% with 1 risk, 18.0% with 2 risks, and 23.3% with >2 risks. Susceptibility rates of pneumococcal isolates were 80.5% for penicillin, 93.6% for amoxicillin, 76.9% for erythromycin, and 100% for fluoroquinolones. PCV13 serotypes accounted for 29.7% and PPV23 for 72.0%. Serotype 3 was predominant (14.1%) and associated with ICU admission but not with an increased CFR. It was followed by serotypes 8 (9.3%), 22F (7.2%), 19A (6.7%) and 12F (6.6%).

Conclusion. CF was high among patients with IPD, significantly higher in the elderly, in patients with comorbidities and in high-risk patients but did not increase with increasing number of comorbidities. Serotype 3 was associated with severe IPD. Vaccine uptake was low despite clear indications for vaccination and medical followup.

JNI, Nantes : La vaccination anti-pneumococcique est insuffisamment réalisée chez les patients à risque : à propos de 693 cas d'infections invasives à pneumocoque

O Epaulard, P Chavanet, P Lanotte, O Launay, D Levy Bruhl, J Mootien, MC Ploy, C Strady, J Gaillat, E Varon, and SIIPA group. Introduction: Les infections invasives à pneumocoque (IIP) surviennent plus fréquemment sur certains terrains (âge, immunodépression, dysfonction chronique d'organe), et peuvent être prévenues par la vaccination, dont les modalités ont été actualisées en 2017 (généralisation du schéma « conjugué 13-v puis non-conjugué 23-v » chez l'adulte à risque). L'étude « Surveillance des IIP » (SIIP) a pour objectifs de décrire leur présentation clinique, les terrains sur lesquels elles surviennent, et la couverture vaccinale des patients.

Matériels et méthodes: L'étude est basée sur sept observatoires régionaux du pneumocoque (Alsace, Arc Alpin, Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Provence, Rhône-Forez). Tous les cas d'IIP (méningites exclues) sont colligés de façon prospective depuis 2014.

Résultats: Sur les années 2014-2016, 693 cas ont été analysés (âge 68.6±17 ans, 20,5% >85ans). 12,1% des patients vivaient en institution. 14,5% ne présentaient pas de facteur de risque d'IIP, et 29,4%, 25,1% et 31.0% en présentaient respectivement 1, 2 ou plus de 2 (dont cardiopathie 23,4%, pathologie broncho-pulmonaire 19,6%, hépatopathie 6,7%, insuffisance rénale 9,2%, diabète 16,8%, tumeur maligne / hémopathie de moins de 5 ans 16,5%/13,2%). 59,2% présentaient au moins une affection de longue durée. Un alcoolisme et/ou un tabagisme était présent dans 14,7% et 20,8% des cas.

Le site principal de l'infection était une pneumonie ou une pneumo-pleurésie dans 78,1% des cas. Un sepsis ou un choc était présent dans 42,0% des cas ; 31.3% des patients séjournaient en unité de soins intensifs (durée médiane 5 jours), et 19,8% requéraient une ventilation assistée (durée médiane 7 jours). La mortalité était de 10,5%, 21,1% et 24,2% chez les patients sans risque, à risque moyen ou à haut risque, respectivement. La durée médiane d'hospitalisation était de 11 jours. Dans 24,3% et 71,2% des cas le sérotype en cause était couvert par le vaccin conjugué 13-valent et le vaccin polysaccharidique 23-valent, respectivement.

Seuls 6,5% des patients étaient vaccinés contre le pneumocoque et 26,0% contre la grippe. Un contact avec le milieu médical avait eu lieu pendant les 12 mois précédents dans 83,5% des cas : consultation avec un généraliste (59,5%) et/ou un spécialiste (45,9%), et/ou hospitalisation (48,1%).

Conclusion: Les IIP sont des affections graves ; les patients qui en sont atteints présentent en majorité au moins une comorbidité justifiant la vaccination. Malgré des contacts réguliers avec le système de santé, la couverture vaccinalel reste très faible. La vaccination anti-pneumococcique doit être proposée aux patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque, comme le vaccin anti-grippal.

Les résultats comprenant quatre années d'étude (2014-2017) sont en cours de publication.

Alerte

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

Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques

En cas de survenue de cas groupés d'infections pneumococciques, ou sur demande, nous déterminons le profil de sensibilité aux antibiotiques, le sérotypage et l'étude du lien de clonalité est réalisée par Multi-Locus Sequence Typing (MLST) dans un 1^{er} temps.

La surveillance exercée par le CNRP permet en outre de déceler des antiotypes nouveaux, l'émergence de sérotypes rares et/ou non vaccinaux, ou encore la diffusion de souches multi-résistantes.

Au cours de l'année 2018, aucun épisode de cas groupés n'a été signalé au CNRP.

Activités de rétro-information, de formation et de conseil

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

Conseil et expertise aux professionnels de santé

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

- Enseignement
 - Développement professionnel continu
 - Organisation et animation de sessions interactives en partenariat avec la SFM et la SPILF
 - Journées « Pneumocoques » (ORP)
- Stages de formation d'une ou plusieurs semaines (Travaux pratiques : étude des souches atypiques, antibiogramme, détermination des CMI par dilution en milieu gélosé, sérotypage) pour biologistes et techniciens.
- Publication de recommandations techniques :
 - Comité de l'Antibiogramme Société Française de Microbiologie : Recommandations du CA-SFM/EUCAST (membre depuis 2006)¹⁴
 - ONERBA: Guide de l'ONERBA et rapports d'activité annuels (Membre du conseil scientifique de l'ONERBA depuis 2000)¹⁵.
- Organisation de congrès
 - Infectiologie : Emmanuelle Varon est membre du Conseil Scientifique des Journées Nationales d'Infectiologie (JNI), congrès national annuel de la Société Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).
- Organisation de colloque
 - Meeting « Pneumocoques » avec ACTIV et le GPIP.

¹⁴ http://www.sfm-microbiologie.org

¹⁵ http://www.onerba.org

- Publications didactiques mises en ligne ou publiées dans des revues médicales ou de biologie de langue française
 - Conférences de consensus (CC), recommandations de bonnes pratiques (RBP), recommandations de prise en charge (RPC) sous l'égide de société(s) savante(s) (Membre du Groupe de travail « Consensus et Recommandations » de la SPILF, depuis 2012)¹⁶
 - Antibiothérapie dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant (SPILF et GPIP, 2011)
 - Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones (SPILF, 2015)
 - Actualisation des recommandations pour la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (SPILF, 2017) : sous presse dans Médecine et Maladies Infectieuses.
- Modalités et cibles de la diffusion des données de surveillance et des productions du CNRP
 - Pour toute demande d'expertise, le CNRP s'efforce d'adresser une réponse dans les meilleurs délais, par courrier ou par courriel.
 - Une version imprimée du rapport annuel d'activité (environ 350 exemplaires) est adressée chaque année à l'ensemble des microbiologistes qui participent à la surveillance régulière des pneumocoques et à ceux qui nous ont sollicité dans l'année pour une expertise.
 - Le site internet http://cnr-pneumo.com a été créé en 2013. Il est actualisé au moins deux fois par an. La fiche bactério-clinique de l'année en cours à joindre à toute demande, ainsi que les étiquettes pour le transport sont téléchargeables. On y trouve également entre autres les informations réglementaires sur les modalités de transport des échantillons et des souches de pneumocoques. Les rapports d'activité de 2002 à 2018 sont en ligne et téléchargeables.
 - Le CNRP assure aussi un conseil sur des questions techniques ou scientifiques auprès des professionnels de santé à leur demande, par téléphone et par courriel. En 2018, le CNRP a répondu à plus de 50 questions par courriel ou téléphone.

Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- Direction Générale de la Santé
 - Avec Santé publique France, dans le cadre du projet national « Antibiorésistance » mené par le Pr Céline Pulcini, préparation et diffusion de l'information sur l'antibiorésistance et sa prévention dans sa dimension One Health pour la journée européenne d'alerte sur les antibiotiques.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
 - Avis d'expert en cas de ruptures d'approvisionnements en antibiotique, en vaccin
- Haute Autorité de Santé
 - Participation en 2015-2016 à l'élaboration de l'évaluation de la recherche du pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) par amplification génique dans le diagnostic des méningites¹⁷.
 - Commission Technique des Vaccins: Audition en 2017 dans le cadre de la procédure d'accès au marché sollicité par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) pour le vaccin pneumococcique SYNFLORIX™ dans la stratégie de prévention actuelle vis-à-vis des infections à pneumocoques chez l'enfant de moins de 5 ans en France: présentation des données du CNRP sur l'évolution de l'épidémiologie des infections à pneumocoque en France.

¹⁶ http://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html

¹⁷ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/argu meningites bact vd.pdf.

Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

Activités de recherche

- Dans le cadre du PHRC national, le CNRP est partenaire des projets de recherche clinique suivants :
 - STREPTOGENE: Pronostic des pneumonies à pneumocoque en réanimation: importance de la variabilité de la relation hôte-pathogène, étude observationnelle génétique prospective multicentrique (investigateur-coordonnateur Dr JP Bédos CH Versailles, responsable Scientifique Pr JP Mira, AP-HP Cochin, INSERM U567, PHRC national 2008).

Les 1^{ers} résultats ont été publiés en 2018 (Bedos et al., Intensive Care Med 2018) :

Abstract

Purpose: To assess the relative importance of host and bacterial factors associated with hospital mortality in patients admitted to the intensive care unit (ICU) for pneumococcal community-acquired pneumonia (PCAP).

Methods: Immunocompetent Caucasian ICU patients with PCAP documented by cultures and/or pneumococcal urinary antigen (UAg Sp) test were included in this multicenter prospective study between 2008 and 2012. All pneumococcal strains were serotyped. Logistic regression analyses were performed to identify risk factors for hospital mortality.

Results: Of the 614 patients, 278 (45%) had septic shock, 270 (44%) had bacteremia, 307 (50%) required mechanical ventilation at admission, and 161 (26%) had a diagnosis based only on the UAg Sp test. No strains were penicillin-resistant, but 23% had decreased susceptibility. Of the 36 serotypes identified, 7 accounted for 72% of the isolates, with different distributions according to age. Although antibiotics were consistently appropriate and were started within 6 h after admission in 454 (74%) patients, 116 (18.9%) patients died. Independent predictors of hospital mortality in the adjusted analysis were platelets \leq 100 \times 10 9 /L (OR, 7.7; 95% CI, 2.8–21.1), McCabe score \geq 2 (4.58; 1.61–13), age > 65 years (2.92; 1.49–5.74), lactates > 4 mmol/L (2.41; 1.27–4.56), male gender and septic shock (2.23; 1.30–3.83 for each), invasive mechanical ventilation (1.78; 1–3.19), and bilateral pneumonia (1.59; 1.02–2.47). Women with platelets \leq 100 \times 10 9 /L had the highest mortality risk (adjusted OR, 7.7; 2.8–21).

Conclusions: In critically ill patients with PCAP, age, gender, and organ failures at ICU admission were more strongly associated with hospital mortality than were comorbidities. Neither pneumococcal serotype nor antibiotic regimen was associated with hospital mortality.

Keywords: Pneumococcal pneumonia, Severe community-acquired pneumonia, Intensive care unit, Pneumococcal serotypes, Macrolides, Fluoroquinolones

Les travaux d'analyse comparant certains traits génétiques de l'hôte et différents clones au sein des sérotypes majoritaires de pneumocoques **sont en cours**.

- HYPOPNEUMO: Open Randomized trial comparing the immunogenecity of four Pneumococcal vaccination in adults, Hélène Bodilis, Investigateur principal CIC Vaccinologie Cochin-Pasteur (Pr Odile Launay) (PHRC national 2013). Il s'agit d'une étude de phase 2, ayant pour objectif de comprendre le mécanisme de l'hyporéponse après vaccinations répétées par PPV23. Elle compare l'efficacité de la réponse immunitaire de 4 stratégies vaccinales anti-pneumococciques associant les vaccins PCV13 et PPV23. Elles comprennent 1 ou 2 injections de PCV13 et des injections à doses normales ou faibles de PPV23.
 - Sur les 60 volontaires (15x4) inclus, 46 ont reçu le schéma vaccinal complet et ont pu être inclus dans l'analyse en per protocole. L'analyse de la réponse immunitaire dans les différents groupes (ELISA et test de killing par opsonophagocytose) est terminée et les résultats sont **en cours de publication**.
- Dans le cadre de la surveillance européenne
 - SplDnet/I Move+ pneumo group: Surveillance active et exhaustive des infections invasives à pneumocoque de l'enfant et de l'adulte mise en place par l'ECDC en France et dans 12 pays européens (Epiconcept, coordination internationale. La France y participe grâce à une collaboration microbio-clinique via le réseau des ORP, le réseau de pédiatres coordonné par ACTIV/GPIP, le réseau d'infectiologues participant à SIIPA coordonné par la SPILF, et Santé publique France pour la coordination nationale.

Les résultats concernant la surveillance des infections invasives à pneumocoque de l'adulte dans 10 pays d'Europe ont été publiés en 2018 : Hanquet G et al. Thorax 2018): Abstract

Background Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) have the potential to prevent pneumococcal disease through direct and indirect protection. This multicentre European study estimated the indirect effects of 5-year childhood PCV10 and/or PCV13 programmes on invasive pneumococcal disease (IPD) in older adults across 13 sites in 10 European countries, to support decision-making on pneumococcal vaccination policies.

Methods For each site we calculated IPD incidence rate ratios (IRR) in people aged ≥65 years by serotype for each PCV10/13 year (2011–2015) compared with 2009 (pre-PCV10/13). We calculated pooled IRR and 95% CI using random-effects meta-analysis and PCV10/13 effect as (1 – IRR)*100.

Results After five PCV10/13 years, the incidence of IPD caused by all types, PCV7 and additional PCV13 serotypes declined 9% (95% CI –4% to 19%), 77% (95% CI 67% to 84%) and 38% (95% CI 19% to 53%), respectively, while the incidence of non-PCV13 serotypes increased 63% (95% CI 39% to 91%). The incidence of serotypes included in PCV13 and not in PCV10 decreased 37% (95% CI 22% to 50%) in six PCV13 sites and increased by 50% (95% CI –8% to 146%) in the four sites using PCV10 (alone or with PCV13). In 2015, PCV13 serotypes represented 20–29% and 32–53% of IPD cases in PCV13 and PCV10 sites, respectively.

Conclusion Overall IPD incidence in older adults decreased moderately after five childhood PCV10/13 years in 13 European sites. Large declines in PCV10/13 serotype IPD, due to the indirect effect of childhood vaccination, were countered by increases in non-PCV13 IPD, but these declines varied according to the childhood vaccine used. Decision-making on pneumococcal vaccination for older adults must consider the indirect effects of childhood PCV programmes. Sustained monitoring of IPD epidemiology is imperative.

Evaluation d'une nouvelle méthode de typage capsulaire des pneumocoques au moyen de la spectrométrie en infra-rouge FT-IR (Fourier Transformation-Infrared Spectroscopy). (Communication orale présentée à la RICAI 2018, cf abstract CO-059). Il s'agit d'une nouvelle technique permettant l'analyse de la composition des polyosides capsulaires. Grâce à la mise à disposition temporaire de ce spectromètre pour le CNRP et le laboratoire de Bactériologie à l'HEGP, après les essais de mise au point, et l'analyse du pouvoir discriminant pour 59 sérotypes distincts (cf abstract ci-dessous), nous avons exploré « en vie réelle » un cas groupé récent d'infections invasives, comprenant des souches invasives et non invasives de pneumocoques (28 souches, 10 sérotypes) recueillies dans ce contexte. Les résultats ont permis le regroupement des souches non seulement en fonction de leur sérotype, mais aussi en fonction de leur génotype (MLST), plusieurs clones étant présents au sein de certains des sérotypes. Elle présente aussi l'intérêt de permettre une analyse fine de la composition des capsules d'un sérotype donné. Si des conditions standardisées n'affectant pas la lecture du signal peuvent être trouvées, il sera possible de constituer une base de spectres afin de déterminer le type capsulaire d'une souche de pneumocoque.

CO-059 La spectrométrie FT-IR, une nouvelle méthode de typage des pneumocoques.

BATAH Jameel (1), BOIS-SALVARO Guillaume (2), VARON Emmanuelle (1)

(1) Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, FRANCE; (2) Bruker France SAS, Wissembourg, FRANCE

Objectif – Introduction. Le sérotypage des pneumocoques est indispensable pour évaluer l'impact de la politique vaccinale sur la distribution des sérotypes circulants, et pour l'investigation des cas groupés d'infections invasives à pneumocoques. La capsule des pneumocoques est composée de polyosides et il existe plus que 93 types capsulaires. La méthode de référence (Neufeld) est fastidieuse et coûteuse, nécessitant un panel de plus de 100 antisérums, et n'est disponible que dans quelques laboratoires spécialisés (CNRP en France). La spectrométrie Fourier Transformation-Infrared (FT-IR) est une nouvelle technique permettant l'analyse de la composition des polyosides capsulaires. Nous avons évalué son pouvoir de discrimination sur une collection de pneumocoques génotypés représentant 59 sérotypes, y compris les 23 sérotypes vaccinaux.

Matériels et méthodes. Les 59 souches issues de la collection du CNRP représentaient chacune un sérotype et un génotype (MLST) distinct. Pour chaque souche, à partir d'une culture de 16h (5% de CO2) sur gélose Columbia au sang, une suspension homogène était déposée en couche mince (15 microL/spot) sur une cible de silicone, puis séchée. L'acquisition des spectres IR (1 min/spot) a été réalisée avec le spectromètre FT-IR (Tensor27, module HTS-XT), et une fourchette spectrale entre 800 et 1300 cm-1 permettant l'analyse des polyosides. Les spectres ont été analysés par le logiciel OPUS et IR Biotyper (Bruker Optics) en utilisant un algorithme spécifique. Pour chaque souche, trois mesures indépendantes ont été réalisées.

Résultats. Toutes les souches ont généré des spectres de très bonne qualité. L'analyse des spectres IR a permis d'obtenir 59 clusters pour l'ensemble des souches étudiées, et ceci pour les trois mesures réalisées par souche. Chaque cluster représentait un sérotype distinct, y compris pour les 4 souches du sérogroupe 6 : 6A, 6B, 6C et 6D.

Conclusion. Cette étude est la première à avoir analysé autant de sérotypes différents de pneumocoques. La spectrométrie FT-IR apparaît comme une technique de typage efficace prometteuse, capable de discriminer de façon simple et rapide (le temps d'une culture) les pneumocoques en fonction leur type capsulaire. Afin de préciser le pouvoir discriminant de la FT-IR en "vie réelle", l'analyse du spectre IR de souches responsables de cas groupés d'infections invasives comparée au MLST est en cours.

Liste des publications et communications de l'année 2018

Publications internationales

- Rybak, A, C Levy, S Bonacorsi, S Béchet, F Vié le Sage, A Elbez, <u>E Varon</u>, et R Cohen. Antibiotic Resistance of Potential Otopathogens Isolated from Nasopharyngeal Flora of Children with Acute Otitis Media Before, During and After Pneumococcal Conjugate Vaccines Implementation. *Pediatr Infect Dis J* 37 (2018): e72 - 78. https://doi.org/10.1097/INF.00000000000001862.
- 2. Madhi, F, C Levy, L Morin, P Minodier, F Dubos, F Zenkhri, MA Dommergues, E Mezgueldi, K Levieux; Pneumonia Study Group, S Béchet, <u>E Varon</u>, R Cohen; GPIP (Pediatric Infectious Disease Group). Change in Bacterial Causes of Community-Acquired Parapneumonic Effusion and Pleural Empyema in Children 6 Years After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *J Pediatric Infect Dis Soc.* (2018) https://doi.org/10.1093/jpids/piy103.
- 3. Robineau, O, J Robert, C Rabaud, JP Bedos, <u>E Varon</u>, Y Péan, R Gauzit, et S Alfandari. Management and Outcome of Bloodstream Infections: A Prospective Survey in 121 French Hospitals (SPA-BACT Survey). *Infect Drug Resist* 11 (2018): 1359-68. https://doi.org/10.2147/IDR.S165877.
- 4. Levy, C, F Vie le Sage, <u>E Varon</u>, M Chalumeau, E Grimprel, et R Cohen. Pediatric Ambulatory and Hospital Networks for Surveillance and Clinical Epidemiology of Community-Acquired Infections. *J Pediatr* 194 (2018): 269-270.e2. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.050.
- 5. Domenech de Cellès, M, H Arduin, <u>E Varon</u>, C Souty, PY Boëlle, D Lévy-Bruhl, S van der Werf, *et al.* Characterizing and Comparing the Seasonality of Influenza-Like Illnesses and Invasive Pneumococcal Diseases Using Seasonal Waveforms. *Am J Epidemiol* 187 (2018): 1029-39. https://doi.org/10.1093/aje/kwx336.
- 6. Hanquet, G, P Krizova, P Valentiner-Branth, SN Ladhani, JP Nuorti, A Lepoutre, J Mereckiene, M Knol, B A Winje, P Ciruela, M Ordobas, M Guevara, E McDonald, E Morfeldt, J Kozakova, HC Slotved, N K Fry, H Rinta-Kokko, E Varon, M Corcoran, A van der Ende, D F Vestrheim, C Munoz-Almagro,, P Latasa, J Castilla, A Smith, B Henriques-Normark, R Whittaker, L Pastore Celentano, C Savulescu, on behalf of The SplDnet/I-MOVE+ Pneumo Group. Effect of Childhood Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Disease in Older Adults of 10 European Countries: Implications for Adult Vaccination. Thorax, 2018. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211767.
- 7. Bedos, JP, <u>E Varon</u>, R Porcher, P Asfar, Y Le Tulzo, B Megarbane, A Mathonnet, *et al.* Host-Pathogen Interactions and Prognosis of Critically III Immunocompetent Patients with Pneumococcal Pneumonia: The Nationwide Prospective Observational STREPTOGENE Study. *Intensive Care Med* 44 (2018): 2162 73. https://doi.org/10.1007/s00134-018-5444-x.
- 8. Ouldali, N, C Levy, <u>E Varon</u>, S Bonacorsi, S Béchet, R Cohen, and F Angoulvant. Incidence of Paediatric Pneumococcal Meningitis and Emergence of New Serotypes: A Time-Series Analysis of a 16-Year French National Survey. *Lancet Infect Dis* 18 (2018): 983-91. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30349-9.

Communications nationales

- 1. Epaulard O, Chavanet P, Lanotte P, Launay O, Levy-Bruhl D, Mootien J, Ploy MC, Strady C, Gaillat J, <u>Varon E</u>. La vaccination anti-pneumococcique est insuffisamment réalisée chez les patients à risque : à propos de 693 cas d'infections invasives à pneumocoques. 19èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Nantes, 2018.
- 2. Cremniter J, Auger G, Baraduc R, Brieu N, Brun M, Cattoir V, Decousser JW, Goulard-de-Curraize C, Gravet A, Grelaud C, Guet-Revillet H, Hadou T, Hamdad F, Isnard C, Labrunie A, Lanotte P, Luce S, Patry I, Pelloux I, Peuchant O, Ploy MC, Raymond J, Ruimy R, Tandé D, Vernet-Garnier V, Wallet F, Danis C, Varon E, et Kempf M. Présentation et évolution des ORP (Observatoires Régionaux du Pneumocoque), suivi des infections invasives et de la résistance du pneumocoque de 2003 à 2017. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2018.
- 3. Hamdad F, Brocard A, Bouquigny C, El Hamri M, Louchet M, Pannier C, Plassart C, Stephan R, Thellier JP, Twizeyimana E, Hrichi A, Rousseau F, Pluquet E, Decroix V, Guiheneuf R, Castelain S, <u>Varon E</u>, Emond JP. Evolution de la sensibilité aux ß-lactamines et distribution des sérotypes des souches de pneumocoque isolées dans les méningites dans l'ORP Picardie de 2005 à 2017. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2018.

- 4. Cremniter J, Auger G, Baraduc R, Brieu N, Brun M, Cattoir V, Decousser JW, Goulard-De-Curraize C, Gravet A, Grelaud C, Guet-Revillet H, Hadou T, Hamdad F, Isnard C, Labrunie A, Lanotte P, Laurens C, Luce S, Patry I, Pelloux I, Peuchant O, Ploy MC, Raymond J, Ruimy R, Tandé D, Vernet-Garnier V, Wallet F, Danis C, <u>Varon E</u>, Kempf M. Points forts des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : surveillance, réseau, communication. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2018
- 5. <u>J Batah</u>, G Bois-Salvaro et <u>E Varon</u>. La spectrométrie FT-IR, une nouvelle méthode de typage des pneumocoques. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2018.

Communications internationales

- J Gaillat J, <u>E Varon</u>, D Levy Bruhl, P Lanotte, I Pelloux, X Duval, P Chavanet, O Epaulard, MC Ploy and SIIPA group. Impact of comorbidities on invasive pneumococcal disease (IPD) prognosis. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, 2018.
- G Hanquet, L Pastore Celentano, C Savulescu, and the <u>pneumo group SplDnet</u> / I-MOVE+. Which pneumococcal vaccine for the elderly? Indirect effect of childhood PCV10/13 vaccination on invasive pneumococcal disease in the elderly of 10 European countries. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, 2018.
- 3. R Cohen, C Levy, N Ouldali, S Béchet, S Bonacorsi, F Angoulvant, and <u>E Varon</u>. Sharp increase of serotype 24F among invasive pneumococcal disease and carriage in children six years after PCV13 implementation in France 11th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Melbourne.
- C. Savulescu, E. Colzani, L. Pastore-Celentano, G. Hanquet, and <u>SpIDnet group</u>. Impact of higher-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children under 5 years (2011-2016): SpIDnet A european multicentre study. 11th International Symposium on Pneumococcai and Pneumococcal Diseases, Melbourne.
- 5. C. Savulescu, E. Colzani, L. Pastore-Celentano, G. Hanquet, and <u>SpIDnet group</u>. Impact and effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease caused by serotype 19A *Pneumococcus* in European children: results of SpIDnet multicentre study. 11th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Melbourne.
- 6. N Ouldali, S Bonacorsi, C Levy, S Bechet, F Vie Le Sage, R Olivier, E Serror, C Batard, <u>E Varon</u>, R Cohen. Changes in bacterial nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV13 implementation: a time series analysis of a 10-years multicenter prospective survey. 36th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Malmö, 2018.
- 7. N Ouldali, R Cohen, C Levy, N Gelbert Baudino, F Corrard, A Michot, A Werner, F Thollot, A Wollner, S Bechet, F Angoulvant, S Bonacorsi, and <u>E Varon</u>. Changes in antibiotic susceptibility of pneumococcal strains from nasopharyngeal carriage in chidren with acute otitis media: time series analysis of a 16-years survey. 36th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Malmö, 2018.
- 8. R Cohen, N Ouldali, <u>E Varon</u>, S Bonacorsi, S Bechet, F Angoulvant, C Levy. Increased incidence of pediatric pneumococcal meningitis in France linked to the emergence of serotype 24F, a time series analysis of a 16-years national registry. 36th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Malmö, 2018.
- 9. C Levy, <u>E Varon</u>, A Werner, C Romain, A Elbez, S Bonacorsi, R Cohen. Otitis media with otorrhea in the era of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). 36th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Malmö, 2018.
- 10. N Ouldali, C Levy, F Madhi, S Biscardi, M Dommergues, F Dubos, L Hees, K Levieux, L Morin, P Minodier, I Craiu, S Béchet, E Varon, C Gras Le Guen, E Launay, M Aurel, I Hau, F Zenkhri, M Lorrot, Y Gillet, A Martinot, F Angoulvant, R Cohen. Long term impact of PCV13 implementation on community acquired pneumonia in children: a time series analysis of a 8-years prospective multicenter cohort. 36th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Malmö, 2018.

Conférences sur invitation

- 1. « Diagnostic rapide : les outils de demain », Congrès de la Société de Réanimation de Langue Française, Paris 2018.
- 2. « Le diagnostic microbiologique en réanimation : Quelle place pour la biologie moléculaire en 2018 ? » Congrès de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Paris 2018.
- 3. « Qu'avons-nous appris des études ACTIV cette année ? » 22^{ème} Journée de Pathologie Infectieuse Pédiatrique Ambulatoire, Paris, 2018.
- 4. « Evolution de la résistance et des sérotypes au cours du temps ». Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2018.

Programme d'activité pour les années suivantes

Pour 2019-2020, l'ensemble des activités réalisées au CNRP pour répondre à ses missions sera poursuivi dans le cadre du partenariat ORP-CNRP-Santé publique France.

Optimiser l'expertise microbiologique

Le CNRP souhaite contribuer à améliorer les méthodes d'identification des pneumocoques, en particulier par biologie moléculaire en évaluant l'amplification d'autres cibles de *S. pneumoniae*, plus spécifiques voire plus sensibles que celles utilisées le plus souvent (pneumolysine, autolysine).

Renforcer la surveillance épidémiologique

Le CNRP, qui a acquis un séquenceur haut-débit Miseq (Illumina) en 2014, a travaillé jusqu'en 2019 en collaboration avec la plateforme de Génétique de l'HEGP et la plateforme de Bioinformatique de l'AP-HP à l'élaboration d'outils d'analyse génomique afin d'étudier la structure/phylogénétique de population des clones de pneumocoques émergents, d'analyser les loci capsulaires pour identifier les échanges capsulaires au sein de ces clones, de détecter de nouveaux variants sérotypiques, ainsi que d'analyser le résistome, le virome, ...

Les runs de séquençage whole-genome des premières souches de pneumocoque ont montré une très bonne qualité des données, et ont permis de tester/adapter ces outils.

Un espace de stockage fermé des données de séquençage/analyse avait été mis à disposition du CNRP sur le serveur tampon centralisé de la plateforme. Il n'est accessible qu'au sein de l'AP-HP.

Le CNRP travaille à développer son activité de séquençage whole genome. Le NGS ne sera pas réalisé systématiquement, mais sera réservé à l'étude de certains sérotypes en raison de leur émergence, de leur résistance ou de leur profil pathogène. Il pourra aussi être utilisé dans l'investigation de cas groupés.

Conseil, formation et information

Le CNRP continuera d'assurer un conseil technique d'expert, auprès des professionnels de santé et aux autorités sanitaires.

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

- Au conseil scientifique de l'ONERBA
- Au comité de l'Antibiogramme Société Française de Microbiologie
- Au groupe de travail « Recommandations » de la SPILF
- Le CNRP s'est organisé afin de pouvoir continuer d'accueillir stagiaires, techniciens ou biologistes en formation.

Le nouveau site web du CNRP http://cnr-pneumo.com sera bientôt prêt. Il est actuellement en cours de refonte et sa nouvelle version permettra non seulement de trouver les principales informations sur le CNRP et de télécharger différents documents ou formulaires, ainsi que les rapports annuels au format PDF, mais il permettra aussi de façon sécurisée :

- La saisie en ligne du formulaire bactério-clinique qui doit accompagner toute souche/échantillon adressé au CNRP
- La consultation des résultats d'expertise.

Table des illustrations

Figures

| Figure 1 — Réseau de surveillance des pneumocoques : partenaires et modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques) 11 |
|--|
| Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine 12 |
| Figure 3 — Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de S. pneumoniae quel que soit l'âge en 2001-02 (n=2631), 2008-09 (n=2832), 2013 (n=921), 2015 (n=1169), 2016 (n=967) et en 2017 (n=1068) 16 |
| Figure 4 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de S. pneumoniae de l'enfant (≤ 15 ans) en 2001-2002 (n=715), 2008-2009 (n=982), 2013 (n=229), 2015 (n=250), 2016 (n=259) et 2017 (n=261) 17 |
| Figure 5 — Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de S. pneumoniae de l'adulte en 2001-2002 (n=1916), 2008-2009 (n=1850), 2013 (n=692), 2015 (n=919), 2016 (n=708) et 2017 (n=807) |
| Figure 6- Distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées d'hémoculture ou de LCS en 2017, quel que soit l'âge18 |
| Figure 7 – Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2017 chez l'enfant (≤15 ans) 18 |
| Figure 8 - Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2017 chez l'adulte (> 15 ans) 18 |
| Figure 9 — Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2017 en fonction du groupe d'âges19 |
| Figure 10 — Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2017 en fonction du groupe d'âges19 |
| Figure 11 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), 6+PCV13 (1, 3, 5, 6A, 7F et 19A,) ou non vaccinal (non PCV13) selon le groupe d'âges24 |
| Figure 12 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2017 |
| Figure 13 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 24-59 mois entre 2001-2002 et 201725 |
| Figure 14 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 5 à 15 ans entre 2001-2002 et 201725 |
| Figure 15 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 16 à 64 ans entre 2001-2002 et 201726 |
| Figure 16 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 201726 |
| Figure 17 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 201729 |
| Figure 18 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2017 |
| Figure 19 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2017 |
| Figure 20 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2017 (n=330) en fonction de l'âge |
| Figure 21 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2017 (n=49)31 |

| Figure 22 - Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), 6+PCV13 (1, 3, 5, 6A, 7F et 19A,) ou non vaccinal (non PCV13) selon le groupe d'âges |
|--|
| Figure 23 – Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques) |
| Figure 24 — Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=154), 2008-2009 (n=17), 2013 (n=53), 2015 (n=55), 2016 (n=66) et 2017 (n=49) |
| Figure 25 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001 (n=18), 2009 (n=16), 2013 (n=15), 2015 (n=15), 2016 (n=21) et 2017 (n=13) |
| Figure 26 - Fréquence des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001 (n=21), 2009 (n=33), 2013 (n=25), 2015 (n=19), 2016 (n=27) et 2017 (n=26) |
| Figure 27 – Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques) |
| Figure 28 – Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002, 2008- 2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques) |
| Figure 29 — Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=151), 2008- 2009 (n=211), 2013 (n=97), 2015 (n=78), 2016 (n=108) et 2017 (n=101) |
| Figure 30 – Distribution des souches isolées de méningites (n=330) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime. |
| Figure 31 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=88) |
| Figure 32 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=88)35 |
| Figure 33 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=242) |
| Figure 34 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=242) |
| Figure 35 — Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines isolés de méningites, 2001-2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent |
| Figure 36 — Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge |
| Figure 37 – Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001- 2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques) |
| Figure 38 — Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=245), 2008-2009 (n=303), 2013 (n=57), 2015 (n=81), 2016 (n=75) et 2017 (n=86) |
| Figure 39- Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques) |
| Figure 40 — Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques) |
| Figure 41 - Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001- 2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques) |
| Figure 42 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=646), 2008-2009 (n=604), 2013 (n=167), 2015 (n=267), 2016 (n=171) et 2017 (n=214) |
| Figure 43 - Incidence des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001- 2002, 2008-2009, et de 2013 à 2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques) |

| Figure 44 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 6 ans en 2001-2002 (n=841), 2008-2009 (n=668), 2013 (n=254), 2015 (n=429), 2016 (n=261) et 2017 (n=351) | |
|---|-----|
| Figure 45 - Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés de pneumonies bactériémiques chez l'adulte e 2015 (n=270), 2016 (n=237) et 2017 (n=236) au cours de l'étude SIIPA | |
| Figure 46 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2017 (n=738) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime | 41 |
| Figure 47 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=173) | 41 |
| Figure 48 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=173) | 42 |
| Figure 49 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=565) | 42 |
| Figure 50 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=565) | 43 |
| Figure 51 — Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ou aux macrolides isolés de bactériémies, 2001-2017. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédan l'introduction du vaccin conjugué 7-valent | t |
| Figure 52 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=56) | 44 |
| Figure 53 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=56) | 44 |
| Figure 54 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges | 45 |
| Figure 55 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=56) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilli et céfotaxime | |
| Figure 56 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux, tous âges confondus (n=56) | 46 |
| Figure 57 - Distribution des cas d'otites chez l'enfant en fonction des groupes d'âges (n=149) | 46 |
| Figure 58 – Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés d'otites chez l'enfant en 2001-2002 (n=624), 2009 (n=199), 2011 (n=151), 2013 (n= 80), 2015 (n=191) et 2017 (n=149) | 47 |
| Figure 59 - Distribution des souches isolées d'otites (n=149) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime | 47 |
| Figure 60 – Sensibilité à l'amoxicilline des pneumocoques isolés d'otites chez l'enfant en fonction du sérotype (n=149). | 48 |
| Figure 61 – Sensibilité au céfotaxime des pneumocoques isolés d'otites chez l'enfant en fonction du sérotype (n=149) | 48 |
| Figure 62 – Evolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=411), 2009 (n=36 2011 (n=377), 2013 (n=400), 2015 (n=358) et 2017 (n=392) | - |
| Figure 63 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=392) en fonction de leur CMI pénicilline, amoxicilline et céfotaxime | |
| Figure 64 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=392 | |
| Figure 65 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=392 |). |
| Figure 66 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=392) | .51 |
| Figure 67 - S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984· 1997 : P. Geslin ; 2001-2017 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des | |

| antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13) |
|--|
| Figure 68 - Distribution des souches de pneumocoques isolées 2017 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1068)53 |
| Figure 69 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'enfant de 2001 à 201755 |
| Figure 70 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant de 2001 à 201756 |
| Figure 71 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 201757 |
| Figure 72 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 201757 |
| Figure 73 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (CA- SFM 2017) |
| Figure 74 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (CA- SFM 2017) |
| Figure 75 - Sensibilité à la pénicilline par sérotype des souches de S. pneumoniae isolées d'infections invasives en 2017 (n=1068)60 |
| Figure 76 - Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de S. pneumoniae de sérotype 11A entre 2001 et 2017. |
| Figure 77 - Sensibilité à l'amoxicilline par sérotype des souches de S. pneumoniae isolées d'infections invasives en 2017 (n=1068)61 |
| Figure 78 - Sensibilité au céfotaxime par sérotype des souches de S. pneumoniae isolées d'infections invasives en 2017 (n=1068)62 |
| Figure 79 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de S. pneumoniae isolées en 2017 (n=1068) d'infections invasives |
| Figure 80 – Proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe 2017. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS- Net) |
| Figure 81 - Distribution des sérotypes des souches de S. pneumoniae isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), et 2017-2018 (n=675), quel que soit leur statut vaccinal |
| Tableaux |
| Tableau 1 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2018 10 |
| Tableau 2 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque |
| Tableau 3 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2018 13 |
| Tableau 4 - Origine des souches de S. pneumoniae isolées en 2017 étudiées au CNRP (nombre d'isolats subculture négative indiqué entre parenthèses) |
| Tableau 5 – 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 2017 |

| valent (PPV23) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte en 201720 |
|--|
| Tableau 7 — Distribution par année des sérotypes des souches invasives de pneumocoques isolées chez les enfants de 0 à 23 mois20 |
| Tableau 8 - Distribution par année des sérotypes des souches invasives de pneumocoques isolées chez les enfants de 24 à 59 mois |
| Tableau 9 - Distribution par année des sérotypes des souches invasives de pneumocoques isolées chez les enfants de 5 à 14 ans. |
| Tableau 10 - Distribution par année des sérotypes des souches invasives de pneumocoques isolées chez les adultes de 15 64 ans22 |
| Tableau 11 - Distribution par année des sérotypes des souches invasives de pneumocoques isolées chez les adultes de plu de 64 ans |
| Tableau 12 –Principaux sérotypes (fréquence ≥2%) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2017 27 |
| Tableau 13 – Fréquence des sérotypes des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) en 2017 (9 par colonne). |
| Tableau 14 — Évolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), et d vaccin polyosidique 23-valent (PPV23) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de 2001 à 201728 |
| Tableau 15 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 201752 |
| Tableau 16 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de S. pneumoniae isolées en 2017 53 |
| Tableau 17 — Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=30)54 |
| Tableau 18 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'enfant en 2017 55 |
| Tableau 19 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de S. pneumoniae isolées chez l'adulte en 2017 56 |
| Tableau 20 - Multi-résistance des souches invasives et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs |

Annexe 1

Missions et organisation du CNRP en 2018

Depuis le 1^{er} juillet 2018, le CNRP est installé au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC) (Cf Arrêté du 10 juillet 2018 modifiant l'arrêté du 7 mars 2017).

Missions

En 2018, le CNRP a poursuivi ses missions telles que décrites dans le Décret n°2016-806 du 16 juin 2016 - art. 1 :

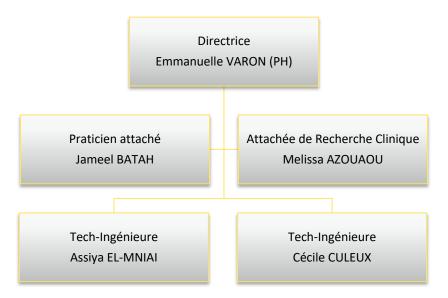
- 1° L'expertise concernant la microbiologie et la pathologie des agents infectieux, le développement, l'optimisation, la validation et la diffusion d'examens de biologie médicale ; l'identification et la confirmation des agents pathogènes, en particulier ceux pour lesquels il n'existe pas de dispositif médical de diagnostic in vitro répondant aux conditions fixées par les articles L. 5221-2 ou L. 5221-5 du code de la santé publique ;
- 2° Le conseil scientifique ou technique en réponse à toute demande du ministre chargé de la santé, de l'Agence nationale de santé publique et des professionnels de santé ;
- 3° La contribution à la surveillance épidémiologique :
- a) Par l'animation d'un réseau de laboratoires auxquels peuvent être confiés la réalisation d'examens et qui en transmettent ensuite les résultats,
 - b) Par la réalisation des analyses nécessaires à la surveillance des agents pathogènes ;
- 4° L'alerte immédiate de l'Agence nationale de santé publique, du ministère chargé de la santé et, le cas échéant, de l'agence régionale de la santé de toute constatation de nature à présenter un risque ou une menace sur l'état de santé de la population.

Organisation administrative

Le CNRP est une Unité Fonctionnelle qui dépend de la Direction générale du CHIC, et le personnel du CNRP et son financement (UG) y sont rattachés.

Organigramme

L'organigramme est inchangé par rapport à 2017, l'ensemble de l'équipe ayant suivi le CNRP au CHIC.



Selon le plan de financement pour les CNR décrit dans la convention signée avec Santé publique France, l'ensemble du personnel est rémunéré grâce à la subvention de l'assurance maladie.

Le CNRP a fonctionné en 2018 avec le personnel suivant :

- Responsable : 0,90 ETP PH temps plein (0,8 ETP de janv à juin à l'HEGP ; 1 ETP à partir du 1er juillet au CHIC)
- Personnel temporaire :
 - Praticien attaché : 1 biologiste (1 ETP)
 - Techniciennes-Ingénieures : 2 ETP
 - Attaché de Recherche Clinique : 1 ETP

Un troisième poste de technicien (1 ETP) dédié aux protocoles des études d'ACTIV est financé et géré par l'association ACTIV.

Locaux, équipements et logistique

Laboratoire

Le CNRP bénéficie au CHIC de son propre laboratoire d'une superficie totale de 52m² situé dans le bâtiment B, au même niveau (4ème étage) que le laboratoire de Biologie.

Ce laboratoire nouvellement aménagé a été équipé avec le matériel du CNRP, ou le cas échéant avec du matériel neuf (*). Il se compose de deux pièces, dont une grande consacrée aux activités de bactériologie, et une seconde dédiée aux activités de biologie moléculaire :

- Laboratoire de bactériologie lab 1 : 38 m²
 - Espace de réception des envois doté d'un poste informatique* et d'une imprimante en réseau*, téléphone/fax* pour l'accueil et l'enregistrement des échantillons
 - Mobilier de laboratoire* : paillasses, rangements bas, rangements hauts, 1 armoire, 4 chaises de laboratoire.
 - ▶ Equipement de microbiologie : PSM* et son équipement complet de poste de travail (vortex, jeux de pipettes, portoirs, ...), étuve à CO₂, SirScan automatique (système de lecture automatique des antibiogrammes par diffusion en gélose, et des CMI en milieu gélosé) (I2A) et son PC, Vizion (système de lecture des CMI en plaques 96 puits par microdilution) (Thermofischer) et son PC, enceintes réfrigérées +4°C et -20°C, équipement complet de 3 postes de travail (vortex, jeux de pipettes, portoirs, ...).
- Laboratoire de biologie moléculaire lab 2 : 13,5 m²
 - Mobilier de laboratoire* : paillasses, rangements bas, rangements hauts, 1 chaise de laboratoire, 1 tabouret de laboratoire.
 - Equipement de biologie moléculaire : 1 PSM* et son équipement complet de poste de travail (vortex, jeux de pipettes, portoirs, ...), 1 thermocycleur 96 puits, 1 caméra flashGel et son générateur, petit matériel NGS, 1 enceinte réfrigérée +4°C, équipement complet de 2 postes de travail (vortex, jeux de pipettes, portoirs, ...).
- Equipements délocalisés (1er étage du bâtiment I du CRC-CRB)
 - Le CNRP dispose d'une biothèque : espace climatisé sécurisé (11 m²) dans lequel sont installés les trois congélateurs à -80°C qui hébergent la collection de pneumocoques.
 - Un espace de bureaux d'une superficie totale de 87 m2 a été nouvellement aménagé et équipé avec le matériel du CNRP possède, ou le cas échéant avec du matériel neuf (*). Il est composé de 3 pièces :
 - ♦ Bureau 1 de 25 m²: espace de travail pour 1 personne (table*, fauteuil*, PC*, imprimante, armoire*, caisson*), et espace de réunion pour 6 personnes (table, 6 chaises)
 - ♦ Bureau 2 de 26 m², attenant au bureau 1 : espace de travail pour 1 personne (table*, fauteuil*, PC*, armoire*, caisson*)
 - ♦ Bureau 3 de 27 m², avec un espace de travail pour 3 personnes (3 tables*, 3 fauteuils, 2 PC*, 2 armoires*, 3 caissons*, 1 photocopieuse multi-fonction*).

ACTIV

ACTIV est une association régie par la loi du 1/7/1901 dont le but est de promouvoir les études cliniques et épidémiologiques, la recherche diagnostique et thérapeutique en pathologie pédiatrique. ACTIV est agréé au titre du Crédit Impôt Recherche en application de l'article 244 quater B II du CGI. ACTIV s'est constituée autour de deux pôles, la recherche et l'enseignement Post Universitaire (EPU). ACTIV dispose de l'expérience, des moyens structurels, humains et méthodologiques pour réaliser des études cliniques, de la conception du protocole à la publication nationale et internationale.

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

De plus, depuis Septembre 2012, ACTIV a été mandatée par le CHIC pour accompagner le CRC dans la gestion technique et règlementaire des études du CHIC. La structure d'ACTIV est mise au service du CRC. ACTIV est également intégrée dans un Groupe d'Etude des Maladie Infectieuses Néonatales et Infantile (GEMINI) labélisé « Groupe de Recherche » Clinique (GRC) à l'Université Paris-Est Créteil (UPEC) dans le cadre du GRC-UPEC 2014. Grâce à cette labélisation universitaire, ACTIV peut accueillir des étudiants en Master 2 et en thèse de science ce qui permettra à partir des cohortes existantes (et futures), d'optimiser l'exploitation des données et d'augmenter le nombre de publications.

Cette structure est composée de :

- 1 Directeur scientifique, HDR (Robert Cohen)
- 1 Médecin coordonnateur, HDR, Directeur médical (Corinne Levy)
- 1 Statisticien data manager (Stéphane Béchet)
- 1 interne de pédiatrie Master 2 Recherche Clinique
- 1 Master 1 Santé Publique
- 1 Informaticien, référent CNIL
- 2 Attachés de Recherche Clinique
- 4 Assistantes de recherche clinique
- 2 Techniciennes de laboratoire dont l'activité est dédiée aux études/protocoles d'ACTIV sont gérés et financés par ACTIV, l'un d'eux étant positionné au CNRP.

Infrastructure informatique

Le LBM du CHIC est équipé d'un système unique de gestion de laboratoire (SGL) INLOG® (société Haemonetics) auquel s'ajoute, pour l'unité de bactériologie, INFOPARTNER® assurant la connexion entre le SGL et le Maldi-TOF Bruker. Le SGL fait partie du système d'Information et de Communication du CHIC. A ce titre, il communique de façon bidirectionnelle avec Hexagone® (logiciel de gestion des identités, mouvements et séjours). Les échantillons sont réceptionnés par la plateforme « Accueil des prélèvements » au niveau du laboratoire de Biologie, qui prend également en charge les demandes d'analyses biologiques venant de l'extérieur.

Le CNRP dispose du système informatique du CHIC, avec un accès au SGL et un accès au dossier patient.

La base de données du CNRP (Access), ainsi que toutes les archives sauvegardées, sont installées sur un serveur du CHIC. Un accès au serveur d'ACTIV a été ouvert pour la mise à jour et la consultation des protocoles en commun sur la base de données 4D.

Sauvegarde - Archivage

La sauvegarde des données est quotidienne (7 checkpoints) avec une veille instantanée. L'ensemble des données critiques du système d'information du CHIC est hébergé par un hébergeur de données de santé CLARANET®, qui garantit la sauvegarde et la sécurité des données. Toutes les données liées aux bases de production incluant celles du CNRP sont

sauvegardées chaque soir de façon incrémentale. Un contrat de service est conclu entre la direction des systèmes d'information du CHIC et le CNRP.

Le journal légal peut être généré à la demande à partir du SGL INLOG®.

La restauration et le contrôle de l'intégrité des données sont garantis par l'hébergeur de données du CHIC (CLARANET®) Le CNRP dispose pour le stockage de ses données d'un espace informatique partagé dédié.

Sécurisation du système d'information

Une charte informatique décrit les bonnes pratiques concernant les ressources informatiques au CHIC.

Sécurité intrusion

Le réseau du CHIC est protégé par un firewall et les accès à celui-ci sont contrôlés.

Réseau interne

Concernant le réseau interne du CHIC, l'équipement réseau a une fibre optique reliée par un double attachement à chacun des deux passeports, assurant une fonctionnalité du réseau en cas de dysfonctionnement de l'un des deux. Le CNRP dispose de plusieurs PC et imprimantes reliés au réseau.

Comptes-utilisateurs

Chaque personnel du CNRP possède un identifiant et une session protégée par mot de passe changé tous les 3 mois. L'ensemble du personnel est soumis au règlement intérieur du CHIC qui précise entre autre les principes fondamentaux liés au respect du patient et les principes de la bonne conduite professionnelle.

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

Surveillance et maintenance du système d'information

La direction des systèmes d'information est organisée de manière à assurer une continuité de service. Elle assure un service d'astreinte le weekend, joignable par téléphone par l'intermédiaire du cadre de garde, susceptible d'effectuer une réparation par télémaintenance ou d'intervenir sur site si nécessaire.

Un ensemble d'outils permet de garantir un très bon niveau de disponibilité des applications médicales. Le système d'information (serveurs) est surveillé et maintenu par l'hébergeur de données de santé CLARANET 24/24 et 7j/7.

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

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

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

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

Collection de matériel biologique

Organisation – Conditions de stockage

La collection de souches du CNRP est conservée dans trois enceintes réfrigérées à -80°C dans un local climatisé dédié et sécurisé (porte badgée). Comme pour celles du CRB, la température de chaque enceinte ainsi que celle du local sont surveillées en continu par une sonde thermique (sondes Spy®, logiciel Sirius) permettant de générer différents types d'alertes (matériel, température...), entre autres quand la température s'écarte d'une plage prédéfinie. En outre, un système de surveillance du réseau électrique permet de générer des alertes en cas de coupure de courant. Ces alertes sont

transmises par téléphone dans le laboratoire et/ou aux biologistes aux horaires d'ouverture du laboratoire du lundi au vendredi, et sur le téléphone portable du responsable du CNRP en dehors de ces horaires le week-end et les jours fériés afin de demander, le cas échéant, l'intervention de l'ouvrier de garde.

En cas de nécessité, des enceintes réfrigérées de secours (-80°C) du CRB peuvent héberger temporairement les souches de la collection du CNRP.

Mise à disposition

Les souches de référence de pneumocoque peuvent être mises à disposition : elles sont adressées à titre gracieux en France métropolitaine, et aux frais du demandeur pour les autres destinations.

Nature et volume de la collection du CNRP

- La collection de souches de pneumocoques du CNRP comprenait au 1^{er} janvier 2018
 - 23 784 souches invasives (isolées de sites normalement stériles)
 - 6 944 souches non invasives (isolées surtout de prélèvements respiratoires et d'otites)
 - 4 274 souches de portage (isolées du rhino-pharynx)
 - 148 souches de référence
- Au cours de l'année 2018, elle s'est enrichie de 2154 souches (dont 1157 souches invasives, 379 non invasives et 662 souches de portage rhino-pharyngé)
- Le CNRP dispose en outre d'une collection de 171 antisérums de référence fabriqués par le Statens Serum Institut de Copenhague, indispensables pour déterminer les 91 sérotypes ou sérogroupes connus par la méthode de référence :
 - 14 sérums poolés
 - 25 "type" sérums
 - 67 "groupe" sérums
 - 65 "facteur" sérums

Démarche qualité du laboratoire

Gestion documentaire

Les procédures et des modes opératoires ont rédigées au fur et à mesure de leur mise en place. Elles seront intégrées progressivement dans le logiciel de gestion documentaire à partir de l'outil Kaliweb.

Contrôles de qualité externes

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

Le CNRP participe aussi régulièrement depuis 2012 au contrôle de qualité organisé par l'ECDC dans le cadre de la surveillance des infections invasives en Europe (IBD-Labnet surveillance network). L'ensemble des techniques mises en œuvre au CNRP satisfait aux exigences d'une surveillance de qualité, et a permis de répondre avec succès aux différents items (étude de sensibilité aux antibiotiques, sérotypage, MLST, identification et sérotypage par PCR).

Comparaisons interlaboratoires (CIL)

Dans le cadre de la norme NF EN ISO 15189, le CNRP travaille à la mise en place de ces contrôles réguliers sur des panels de ressources biologiques dans le cadre de l'accréditation avec plusieurs laboratoires partenaires.

Annexe 2

Capacités techniques du laboratoire

Diagnostic et identification

- Techniques conventionnnelles de bactériologie (colorations, cultures, enceinte thermostatée à CO₂). Examen direct, culture, coloration de Gram par automate sont des analyses accréditées.
- Maldi-Tof à disposition pour l'identification des souches dans le laboratoire de bactériologie du CHIC (accréditée)
- Méthodes moléculaires (cf infra)

Etude de la sensibilité aux antibiotiques

- Antibiogramme par la méthode des disques, lecture automatisée par caméra SirScan automatique (I2A)
- CMI en milieu liquide / microdilution Lecteur de plaques 96 puits (Vizion, Thermofischer)*
- CMI en milieu gélosé, lecture automatisée par caméra SirScan avec module de lecture des Steers (I2A)*
- E-tests

(Analyses accréditées sauf *)

Sérotypage

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

Biologie moléculaire

PCR conventionnelle (Thermocycleur 96 puits, matériel de migration, caméra)

Séquençage – NGS

- Séquençage (séquenceur 96 capillaires)
- Matériel nécessaire à la préparation des librairies pour le séquençage Whole Genome.

Techniques de référence du CNRP

Sérotypage

Méthodes conventionnelles

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

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

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

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

Gonflement capsulaire ou « Quellung »

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

Méthodes moléculaires

PCR multiplexes

Une technique de sérotypage par PCR a été adaptée du protocole proposé par le CDC et est disponible au CNRP depuis 2010. Elle a l'avantage de permettre la détermination de sérotypes à partir de prélèvements dont les cultures sont négatives (antibiothérapie, ...). L'approche consiste à amplifier de courtes régions du locus capsulaire spécifiques de types ou de groupes (Brito et al. J Clin Microbiol. 2003;41:2378-84; Pai et al. J Clin Microbiol. 2006;44:124-31). Elle a cependant des inconvénients. Elle est fastidieuse car met en œuvre jusqu'à 8 PCR multiplexes séquentielles. De plus, à ce jour, l'éventail des amorces ne permet de déterminer que les sérogroupes ou sérotypes suivants, sans pouvoir discriminer certains d'entre eux: 1, 2, 3, 4, 5, 6A/B, 6C, 7A/F, 7B/7C/40, 8, 9A/V, 9L/N, 10A, 10C/10F/33C, 11A/D, 12A/12F/44/46, 13, 14, 15A/F, 15B/C, 16F, 17F, 18A/B/C/F, 19A, 19F, 20, 21, 22A/F, 23A, 23B, 23F, 24A/B/F, 25F/38, 31, 33A/33F/37, 35A/35C/42, 35B, 35F/47F et 39 (*Streptococcus* Laboratory Protocols – NCIRD/DBD/RDB – Centers for Disease Control and Prevention). Elle a été mise à profit, par exemple, sur une centaine d'extraits d'ADN obtenus à partir de liquides pleuraux pour déterminer le sérotype de pneumocoques responsables de pleurésies purulentes.

Capsular sequence typing (CST)

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

Étude de la sensibilité aux antibiotiques

- Antibiogramme : optochine (identification), oxacilline (dépistage), chloramphénicol, tétracycline, érythromycine, lincomycine/clindamycine, pristinamycine, télithromycine, cotrimoxazole, vancomycine, rifampicine, kanamycine, gentamicine, norfloxacine (dépistage), péfloxacine (dépistage), lévofloxacine, moxifloxacine.
- Détermination des concentrations moyennes inhibitrices (CMI) selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Eucast : Pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone, norfloxacine, ainsi que ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine si la zone d'inhibition autour du disque de norfloxacine 10 μg est inférieure à 12 mm).
- Des souches de référence (R6, souche sauvage, et deux souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, ATCC49619 et CNRP966) sont utilisées comme contrôle de qualité interne.

¹⁸ http://www.rivm.nl/mpf/spn/cst/

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 péfloxacine pour la détection des mutants de la topoisomérase IV (ParC ou ParE), de la ciprofloxacine et de la norfloxacine pour la détection de l'efflux (Efflux), et de la sparfloxacine pour la détection des mutants de la gyrase (GyrA).

Antibiogramme par diffusion en gélose

- A partir d'une culture fraîche (18 heures), préparer un inoculum de densité équivalente à 0,5 Mc Farland en eau physiologique stérile (15 à 20 colonies, selon la taille).
- Ensemencer une boîte ronde de MHF à l'écouvillon. Compte tenu des variations des diamètres d'inhibition observées pour les souches cliniques (cf. tableau II), il est important de veiller à utiliser un inoculum standardisé.
- Incuber 18 heures à 37°C sous 5% de CO2

Antibiotiques à tester

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

Souches de référence

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

Tableau I – Caractéristiques des souches de référence (CQI) (Transformants de R61)

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

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

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

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

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

Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II)

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

| | | Valeurs interprétatives ^{1,2,*} | | | | |
|-------------------------|------------|--|--------------|------------|-------------------------|--|
| Mécanisme de résistance | NOR 5μg | NOR 10μg ² | LVX 5µg | PEF 5μg | SPX 5μg /CIP 5μg° | |
| | R <7 mm | R <12 mm | R* <17 mm | R <8 mm | _° | |
| ParC (ou ParE) | R | R | S | R | SPX>CIP | |
| Efflux | R | R | S | S | SPX>CIP | |
| GyrA | S | S | S | S | SPX <cip< td=""></cip<> | |
| ParC (ou ParE) + GyrA | R | R | I or R | R | _00 | |

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

Génotypage

Depuis 2002, le CNRP réalise la technique de typage moléculaire par séquençage d'un panel de 7 gènes représentatifs et conservés de *Streptococcus pneumoniae* ou Multi Locus Sequence Typing (MLST)¹⁹. Cette technique permet :

- L'investigation les cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à certains clones largement répandus : cas du sérotype 9V retrouvé dans les deux épidémies investiguées en 2002, du sérotype 1 en 2008, du sérotype 19A au début de l'année 2012.
- Eventuellement d'extrapoler le sérogroupe voire le sérotype directement à partir du prélèvement lorsque le sérotypage par PCR ne permet pas de conclure. Cette technique a été mise à profit pour caractériser le pathogène responsable d'empyème chez des sujets vaccinés.
- Et surtout, de caractériser les clones circulants et de repérer, entre autres, d'éventuels échanges capsulaires chez S. pneumoniae, dans le cadre par exemple du suivi du vaccin conjugué anti-pneumococcique.

Identification des souches atypiques par méthodes moléculaires

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

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

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

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

² CASFM-EUCAST 2017

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

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

^{°°} Sans intérêt pour ce phénotype.

¹⁹ https://pubmlst.org/spneumoniae/

Fiche de recueil 2018 du CNRP

iche clinique et bactériologique 2018

CNRP

| CNR | DES | PNE | UM | occ | QL | JES |
|-----|-----|--------|-------|------|------|-----|
| | ht | tp://c | nr-pr | neun | no.c | om |

| Cadre réservé au CNRP (ne pas remplir) | Réf Souche : | | | |
|--|---|--|--|--|
| Date de réception ://2018 Matériel reçu : | Boite : | | | |
| Souche envoyée dans le cadre d'un protocole : non Si oui, lequel ORP Observatoires Régionaux du Pneumocoqu Observatoire SIIPA Infections Invasives à Pneu Observatoire GPIP-ACTIV Infections Invasives i Autre (précisez) : | mocoque Adulte Pédiatriques 18h, ensemencer une gelose Columbia au sang, sans l'incuber. Expédier sous emballage conforme avec la législation. | | | |
| OBJET DE LA DEMANDE | | | | |
| □Vérification de l'identification □Autre (précisez) : | lité aux antibiotiques : (précisez) | | | |
| LABORATOIRE EXPEDITEUR (Adresse complète pour | l'envoi des résultats) | | | |
| Date de l'envoi : / /2018 Biologist Adresse : | te responsable : | | | |
| Code postal : Ville : | | | | |
| PATIENT | | | | |
| Nom (Initiales): Prénom (Initiales): Sexe : | SERVICE: Hospitalisation | | | |
| PRÉLÈVEMENT | | | | |
| VOTRE RÉFÉRENCE (indispensable) : | | | | |
| NATURE DE L'ÉCHANTILLON | DATE DU PRÉLÈVEMENT :// 2018 | | | |
| □ LCR □ Hémoculture □ Liquide pleural □ Prélèvement distal protégé □ Asp. bronchique □ Expectoration □ Liquide d'oreille moyenne □ Sinus □ Conjonctive □ Rhino-pharynx (sur écouvillon) | CMI de péniciline = | | | |
| Autre (précisez) : | | | | |

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



Dr Emmanuelle VARON - Centre National de Référence des Pneumocoques

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

Tél : 01 57 02 28 66 Fax : 01 57 02 22 89