

- Laboratoire de Microbiologie
- Hôpital Européen Georges Pompidou
- 20 rue Leblanc
- 75 908 Paris Cedex 15
- Tel : 01 56 09 39 67
- Fax : 01 56 09 24 46



# Rapport d'activité 2012

Epidémiologie 2011

Emmanuelle VARON  
Claire JANOIR  
Laurent GUTMANN



*En mémoire de Flavie BOYER,*

*qui a assuré le secrétariat du CNRP avec beaucoup de compétence,  
et qui a toujours su apporter son aide précieuse, rendre service,  
le tout avec beaucoup de gentillesse et de bonne humeur.*



*A Edouard BINGEN,*

*Qui a partagé avec nous  
son expertise, son enthousiasme, ses conseils avisés,  
son humour, les fous rires,  
avec beaucoup de gentillesse.*

*Avec toute notre reconnaissance.*



# Remerciements

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

*Les Observatoires Régionaux du Pneumocoque, et particulièrement les coordinateurs régionaux :*

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

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

Dr MAC NAB, B. PANGON, V. PERENNOU, S. SMATI, P. VALAYER et I. WORCEL.

*L'Institut de Veille Sanitaire et particulièrement :*

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

*ACTIV et particulièrement :*

Stéphane BÉCHET, Martine BINGEN, Michel BOUCHERAT, Robert COHEN, Corinne LEVY, Manuela PEREIRA et Isabelle RAMAY.

*A l'Hôpital Européen Georges Pompidou :*

Edith DORIAN, Yann GUIVARCH, Guillaume MARIE et Diane MELI.

*L'équipe du CNRP :*

Flavie BOYER<sup>1</sup>, Laura DEVAUX, Elsa FARAUX, Patricia MARCELINO, et Noémie PILLAS.

---

<sup>1</sup> *In memoriam*



# Sommaire

L'essentiel de l'épidémiologie en 2011 .....	6
Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques .....	6
Résumé de la surveillance des sérotypes.....	8
Activités .....	11
Expertise biologique .....	11
<i>Confirmation de l'identification, sérotypage.</i> .....	11
<i>Maintien, détention et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage</i> .....	12
<i>Participation à la mise au point, à l'évaluation et aux recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage</i> .....	12
<i>Contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux</i> .....	12
<i>Formation</i> .....	13
Contribution à la surveillance épidémiologique .....	15
<i>Composition du réseau de surveillance</i> .....	15
<i>Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2011</i> .....	18
<i>Surveillance de la distribution des sérotypes</i> .....	20
Fréquence du sérotype 6C .....	23
Évaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant .....	27
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques</i> .....	28
Résistance globale aux antibiotiques .....	28
Résistance aux bêta-lactamines .....	29
Résistance aux bêta-lactamines dans les infections invasives en 2011 .....	33
Résistance aux macrolides et apparentés .....	34

Autres marqueurs de résistance .....	34
Résistances associées et multi-résistance .....	35
Résistance aux fluoroquinolones .....	36
Résistance aux antibiotiques et sérotypes .....	37
Typage moléculaire (MLST) des principaux sérotypes de remplacement .....	39
<i>Surveillance des infections à S. pneumoniae</i> .....	41
Méningites à <i>S. pneumoniae</i> .....	41
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i> .....	50
Otites moyennes aiguës de l'enfant (OMA) .....	57
Infections respiratoires (hors bactériémies) .....	61
Pleuro-pneumopathies .....	65
Variations régionales de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique des vaccins conjugués pour les souches invasives .....	69
Données épidémiologiques de France ultra-marine - ORP de Nouvelle Calédonie .....	71
<i>Participation à des réseaux de surveillance</i> .....	73
Réseaux nationaux .....	73
Réseaux internationaux .....	73
<b>Alerte</b> .....	<b>74</b>
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques</i> .....	74
<b>Conseil</b> .....	<b>74</b>
<b>Perspectives 2012 à 2016</b> .....	<b>75</b>
<i>Optimiser l'expertise microbiologique</i> .....	75
<i>Renforcer la surveillance épidémiologique en lien avec l'Institut de veille sanitaire</i> ..	76
<i>Renforcer la participation aux réseaux de surveillance internationaux</i> .....	77
<i>Démarche qualité du laboratoire du CNRP</i> .....	77
<i>Collaboration de recherche en lien direct avec l'activité du CNRP</i> .....	77

Publications et communications depuis 2010 dans le cadre des missions du CNRP .....	79
<i>Publications nationales</i> .....	79
<i>Publications internationales</i> .....	79
<i>Communications nationales</i> .....	81
<i>Communications internationales</i> .....	82
<i>Conférences sur invitation</i> .....	83
 Annexe A.....	 84
 Organigramme du CNRP en 2012.....	 84
 Annexe B .....	 85
 Locaux et équipements .....	 85
<i>Infrastructure informatique du CNRP</i> .....	85
 Annexe C .....	 86
<i>Protocole d'étude du CNRP pour chaque souche de l'échantillon dans le cadre de l'étude épidémiologique</i> .....	86
Sérotypage.....	86
Étude de la sensibilité aux antibiotiques.....	86
 Annexe D.....	 87
<i>Protocole de détection des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones chez S. pneumoniae par la méthode de l'antibiogramme</i> .....	87
Antibiogramme par diffusion en gélose .....	87
Antibiotiques à tester.....	87
Souches de référence (fournies par le CNRP).....	87

Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II).....	88
<b>Annexe E.....</b>	<b>89</b>
<i>Fiche de recueil 2012 du CNRP</i> .....	89
<b>Annexe F.....</b>	<b>90</b>
<i>Données transmises en 2011 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque</i> .....	90
<b>Table des illustrations.....</b>	<b>91</b>
<i>Figures</i> .....	91
<i>Tableaux</i> .....	94

# Charte

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

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

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

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

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

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

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

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

*Un rapport annuel est adressé aux autorités sanitaires.*

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

*Le rôle du conseil scientifique est de :*

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

# L'essentiel de l'épidémiologie en 2011

## Résumé de la surveillance de la résistance aux antibiotiques

En 2011, plus d'un an 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) est de 27%. Ainsi, la tendance à la baisse des PSDP au sein de l'échantillon étudié chaque année (souches invasives les années paires, souches invasives et souches isolées d'otite moyenne aiguë les années impaires) amorcée depuis 2003 se poursuit en 2011 (Figure 1). Ceci est net chez l'enfant comme chez l'adulte lorsque l'on considère que les souches isolées d'infections invasives (Figure 2 et Figure 3). Cette situation survient dans un contexte particulier :

- Entre 2000-2001 et 2006-2007, la consommation hivernale d'antibiotiques a baissé en France de 26,5% et chez les enfants de moins de cinq ans, le recul était de 30% (Sabuncu *et al.*, Plos Medicine, 2009). Cependant, on note une tendance à la hausse sur les trois dernières années (Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France, AFSSAPS 2011).
- La couverture vaccinale du vaccin conjugué est à présent élevée :
  - Depuis 2006, le vaccin conjugué anti-pneumococcique est recommandé pour tous les enfants de moins de deux ans.
  - La proportion d'enfants âgés de 3 à 12 mois ayant reçu une primo vaccination complète est passée de 50% en 2006 à 85% en 2010. Cependant, seuls 65% des enfants âgés de 16 à 24 mois ayant reçu une primo vaccination complète ont reçu une dose de rappel en 2010. Enfin, le rattrapage par une dose supplémentaire de PCV13, préconisé pour les enfants de 12 à 24 mois complètement vaccinés par le PCV7 a été pratiqué dans moins de 10% des cas (Gaudelus *et al.* Médecine et Enfance, 2011).

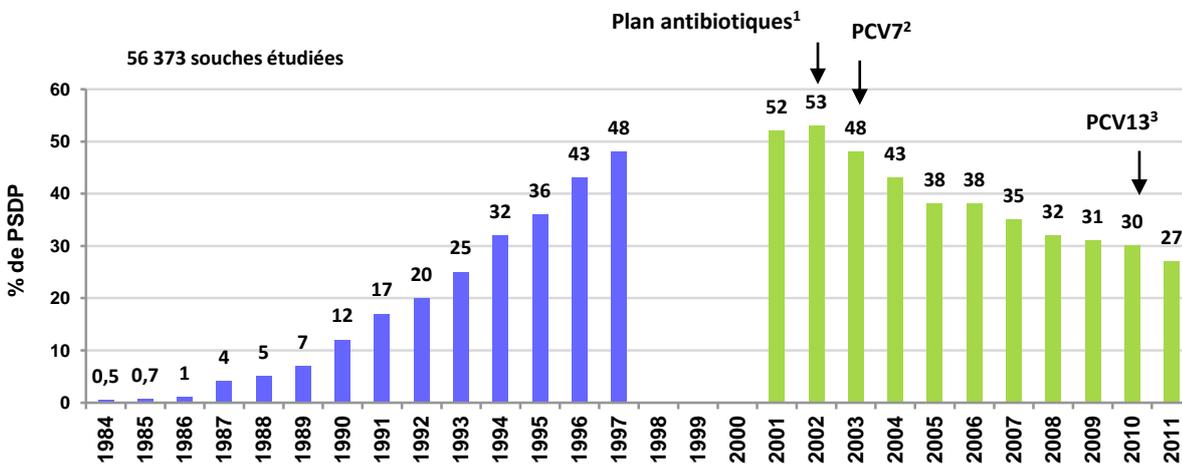


Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2011 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). <sup>1</sup>Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 [http://www.sante.gouv.fr/hm/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/hm/actu/34_01.htm); <sup>2</sup>Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; <sup>3</sup>Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué 13-valent (PCV13).

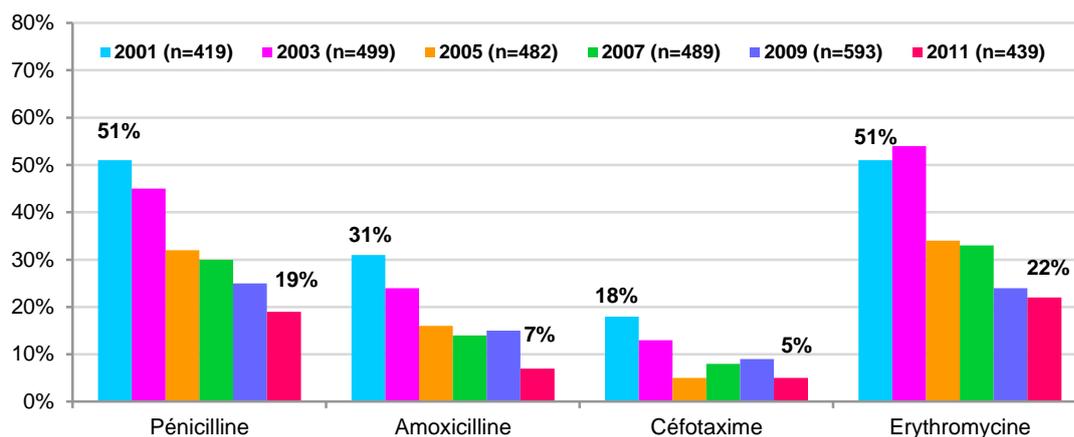


Figure 2 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les **infections invasives** de l'enfant de 2001 à 2011.

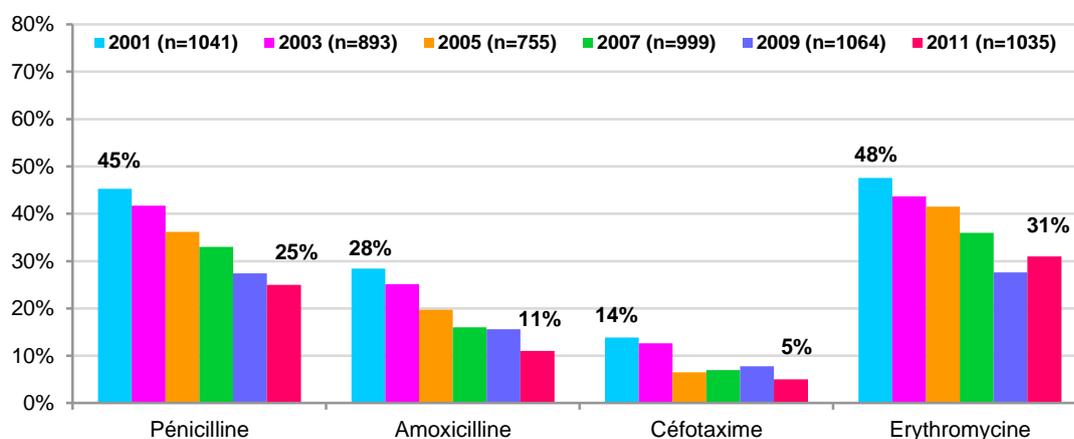


Figure 3 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les **infections invasives** de l'adulte de 2001 à 2011.

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la **résistance aux antibiotiques** de *S. pneumoniae* en 2011

% I+R	Bactériémies (n=1042)		Méningites (n=432)	
	Enfant (≤15 ans) (n=321)	Adulte (n=721)	Enfant (≤15 ans) (n=117)	Adulte (n=314)
<b>Pénicilline</b>	17%	24%	26%	26%
<b>Amoxicilline</b>	5%	11%	10%	11%
<b>Céfotaxime</b>	4%	6%	7%	4%
<b>Ceftriaxone</b>	1%	0%	0%	0%
<b>Vancomycine</b>	0%	0%	0%	0%
<b>Érythromycine</b>	17%	27%	32%	30%
<b>Rifampicine</b>	0%	1%	0%	2%
<b>Cotrimoxazole</b>	10%	10%	9%	8%
<b>Fluoroquinolones*</b>	0%	0.5%	0%	0%

Selon le CA-SFM 2011

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

## Résumé de la surveillance des sérotypes

L'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* a diminué chez les enfants de moins de 2 ans de 32,7 à 24,6 cas/100 000 (-25 %,  $p < 10^{-4}$ ) mais a augmenté chez les enfants plus âgés et les adultes entre la période 1998-2002, avant l'introduction du PCV7, et 2008-2009 dernières années de son utilisation exclusive.

Depuis l'introduction du PCV13 en juin 2010, l'incidence des infections invasives a continué de baisser de 24,6 à 18,8 cas / 100 000 en 2011 (-24 %,  $p = 0,005$ ) chez les enfants de moins de 2 ans alors qu'elle est stable chez les enfants de 2 à 15 ans et les chez les adultes de 16-64 ans. Sur la même période, chez les adultes de plus de 64 ans, l'incidence a diminué de 31,1 à 29,2 cas/100 000 (-6 %,  $p = 0,01$ ). **Ainsi, tous âges confondus, l'incidence des infections invasives a diminué de 11,2 cas / 100 000 en 2008-2009 à 10,6 cas/100 000 en 2011 (-5 %,  $p = 0,016$ ) (InVS, réseau EPIBAC<sup>2</sup>).**

L'incidence des infections invasives à pneumocoque par groupe de sérotypes a été estimée en appliquant les proportions de chaque groupe de sérotypes et de leur sensibilité à la pénicilline aux chiffres d'incidence calculés à partir des données de l'InVS<sup>2</sup>. La Figure 4 permet de suivre l'évolution de l'incidence des infections invasives à sérotypes vaccinaux entre la période 2001-2002 (pré-vaccinale) et 2011, par groupe d'âge.

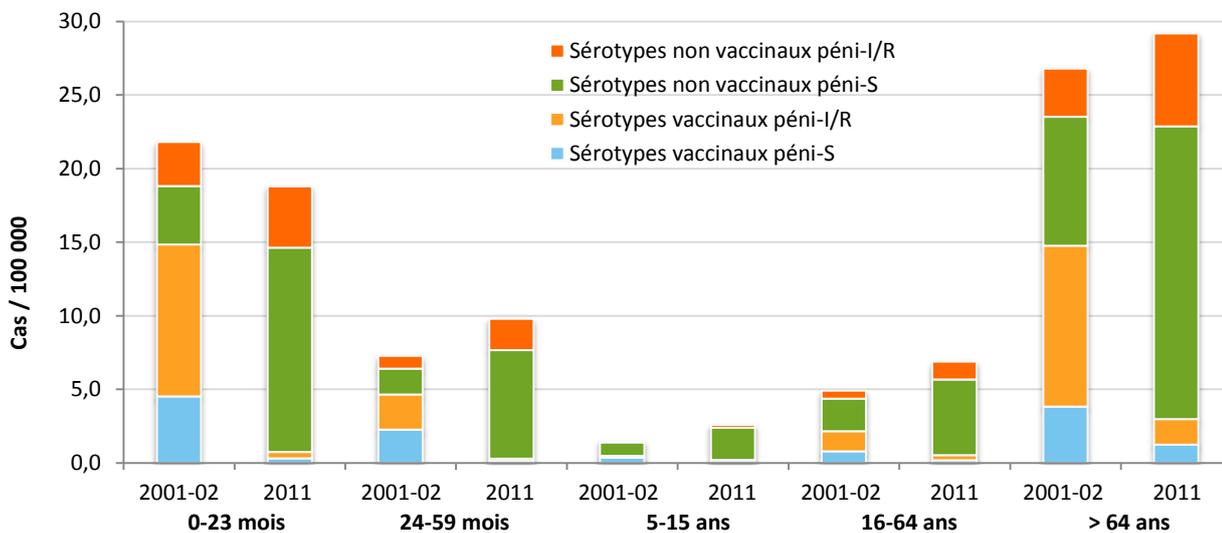


Figure 4 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge.

- Chez l'enfant de moins de 2 ans, on observe (Figure 4, Figure 31, Figure 44) :
  - La quasi-disparition des sérotypes contenus dans le PCV7
  - Une baisse importante des infections invasives à sérotype 7F et 19A
  - Une augmentation importante des infections invasives à sérotype 12F, 15A et 24F.
- Chez l'enfant de 2 à 15 ans, la distribution des sérotypes est variable en fonction de l'infection, bactériémie ou méningite (Figure 4, Figure 32, Figure 33, Figure 45 et Figure 46) :
  - Les sérotypes contenus dans le PCV7 ne représentent que 6% en 2011.
  - Parmi les souches isolées de méningites, 33% ont un sérotype contenu dans le PCV13. Les sérotypes prédominants sont les sérotypes 19A, 12F et 24F. Ces deux derniers, non inclus dans le vaccin conjugué 13-valent, sont en nette augmentation depuis 2009.
  - En ce qui concerne les bactériémies, les sérotypes prédominants sont encore les sérotypes vaccinaux 1, 7F et 19A, mais le sérotype 12F, non couvert par le PCV13, a fortement progressé. Les sérotypes 1 et 7F (43% et 20% des souches isolées en 2009), ont diminué et représentent respectivement 35% et 12% en 2011. Le sérotype 19A tend à diminuer (14% en 2009 vs. 12% en 2011).

<sup>2</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/>

- Chez l'adulte (Tableau 2, Figure 9, Figure 34, Figure 35, Figure 48, Figure 49)
  - Les 7 sérotypes vaccinaux continuent de diminuer et représentent 9% des souches invasives.
  - Parmi les souches isolées de méningites, deux sérotypes prédominent : 12F en forte hausse depuis 2009, et 19A qui n'a pas diminué, alors que les sérotypes 3 et 7F sont en baisse.
  - En ce qui concerne les bactériémies, quatre sérotypes dépassent 10% : 7F, 19A, 12F et 3. Viennent ensuite le sérotype 1 en nette diminution (10% en 2009 vs. 5% en 2011), puis le sérotype 22F en progression (4% en 2009 vs. 6% en 2011).

Tableau 2 – Principaux sérotypes (fréquence ≥ 2%) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2011.

Sérotype	Bactériémies (n=1042)		Méningites (n=432)		Total (n=1474)
	Enfant (≤15 ans) (n=321)	Adulte (n=721)	Enfant (≤15 ans) (n=117)	Adulte (n=314)	
12F°	14,3%	11,9%	15,4%	16,9%	13,8%
19A <sup>+</sup>	13,1%	13,3%	13,7%	10,2%	12,6%
7F <sup>+</sup>	10,3%	13,9%	2,6%	6,4%	10,6%
1 <sup>+</sup>	24,6%	4,9%	1,7%	0,6%	8,0%
3 <sup>+</sup>	2,8%	10,1%	0,9%	6,1%	6,9%
22F°	2,2%	6,2%	4,3%	4,8%	4,9%
15A	2,5%	2,8%	6,0%	4,5%	3,3%
6C	0,6%	3,6%	3,4%	5,4%	3,3%
24F	5,3%	1,9%	7,7%	1,0%	2,9%
35B	1,2%	1,9%	3,4%	3,8%	2,3%
10A	1,2%	1,9%	7,7%	1,9%	2,2%
19F*	0,9%	2,1%	2,6%	3,5%	2,2%

\* Sérotype contenu dans le vaccin conjugué 7-valent

<sup>+</sup> Sérotype contenu dans le vaccin conjugué 13-valent et dans le vaccin polysaccharidique 23-valent

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

Tableau 3 – Fréquence des sérotypes des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines en 2011.

Sérotype	Bactériémies (n=230)		Méningites (n=113)		Total (n=343)
	Enfant (≤15 ans) (n=54)	Adulte (n=176)	Enfant (≤15 ans) (n=30)	Adulte (n=83)	
19A <sup>+</sup>	61,1%	50,6%	43,3%	34,9%	47,8%
15A	11,1%	10,8%	20,0%	14,5%	12,5%
35B	3,7%	7,4%	13,3%	14,5%	9,0%
19F*	1,9%	6,8%	10,0%	10,8%	7,3%
14*	1,9%	10,8%	3,3%	4,8%	7,3%
24F	7,4%	1,7%	6,7%	1,2%	2,9%
23F*	1,9%	2,8%	0,0%	3,6%	2,6%
6A**	1,9%	1,7%	0,0%	2,4%	1,7%
9A	0,0%	1,1%	0,0%	2,4%	1,2%
15B°	1,9%	0,6%	0,0%	2,4%	1,2%
23B	3,7%	0,0%	0,0%	2,4%	1,2%
6B*	0,0%	1,1%	0,0%	1,2%	0,9%
6C	1,9%	0,6%	3,3%	0,0%	0,9%
23A	0,0%	0,6%	0,0%	1,2%	0,6%
11A <sup>o5</sup>	0,0%	1,1%	0,0%	0,0%	0,6%
29	0,0%	0,6%	0,0%	1,2%	0,6%

Sérotype	Bactériémies (n=230)		Méningites (n=113)		Total (n=343)
	Enfant (≤15 ans) (n=54)	Adulte (n=176)	Enfant (≤15 ans) (n=30)	Adulte (n=83)	
<b>33F°</b>	1,9%	0,0%	0,0%	1,2%	<b>0,6%</b>
<b>NT</b>	0,0%	0,6%	0,0%	0,0%	<b>0,3%</b>
<b>9V*</b>	0,0%	0,6%	0,0%	0,0%	<b>0,3%</b>
<b>15C</b>	0,0%	0,6%	0,0%	0,0%	<b>0,3%</b>
<b>17F°</b>	0,0%	0,0%	0,0%	1,2%	<b>0,3%</b>

\* Sérotype contenu dans le vaccin conjugué 7-valent

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

\*\* Sérotype contenu uniquement dans le vaccin conjugué 13-valent,

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

§ Sérotype habituellement sensible aux bêta-lactamines

Tableau 4 – Évolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2011.

Couverture sérotypique (%)	Vaccin*	Enfants			Adultes	
		0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	16-49 ans	≥ 50 ans
<b>2001</b>	<b>PCV7</b>	66,1	62,9	33,3	41,8	50,8
	<b>PCV13</b>	89,1	88,6	83,3	74,8	75,3
	<b>Pn-23v</b>	93,0	89,5	90,5	82,8	86,6
<b>2003</b>	<b>PCV7</b>	64,3	56,1	33,6	40,2	51,7
	<b>PCV13</b>	89,6	93,5	85,8	71,5	77,0
	<b>Pn-23v</b>	92,6	96,3	92,0	84,4	88,7
<b>2005</b>	<b>PCV7</b>	44,3	47,7	28,6	39,4	41,0
	<b>PCV13</b>	83,3	88,3	82,7	71,4	70,2
	<b>Pn-23v</b>	90,5	94,5	94,0	83,1	82,3
<b>2007</b>	<b>PCV7</b>	16,4	16,4	18,9	24,3	28,6
	<b>PCV13</b>	73,3	73,3	79,3	67,2	65,3
	<b>Pn-23v</b>	82,8	84,3	85,6	79,5	83,6
<b>2009</b>	<b>PCV7</b>	5,8	1,3	5,6	11,1	14,5
	<b>PCV13</b>	71,2	78,4	76,5	61,0	57,7
	<b>Pn-23v</b>	82,7	85,6	86,4	77,3	75,4
<b>2011</b>	<b>PCV7</b>	4,0	3,1	8,2	6,4	9,6
	<b>PCV13</b>	29,1	56,6	64,9	47,2	46,9
	<b>Pn-23v</b>	65,1	76,0	89,6	77,7	76,2

\*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 polysaccharidique :

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

# Activités

## Analyses et expertises effectuées dans le cadre des missions du Centre National de Référence des Pneumocoques en 2011

### Expertise biologique

#### Confirmation de l'identification, sérotypage.

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

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

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

La méthode utilisée en première intention consiste à mettre en évidence par PCR 2 gènes dont la présence conjointe est quasi-spécifique de *S. pneumoniae* :

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

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

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

**Le sérotypage** est une des principales activités du CNRP. En 2011, **2912 souches ont été sérotypées, dont 1231 souches dans le cadre de l'étude épidémiologique** du réseau de surveillance de *S. pneumoniae* (Tableau 5). Le sérotypage (Annexe A) est réalisé à l'aide d'antisérums fournis par le Statens Serum Institut (Copenhague, Danemark). Un ensemble de sérums et de « factor sérums », permet de déterminer 93 sérotypes, incluant les nouveaux sérotypes 6C et 6D. Chaque souche est testée successivement avec les différents antisérums. Les souches ne réagissant avec aucun des antisérums sont déclarées "non typables".

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

Dans certains cas (agglutinations douteuses, discordances), la technique de référence dite de gonflement capsulaire ou encore « Quellung », méthode plus fastidieuse et coûteuse, est mise en œuvre : il s'agit de rechercher entre lame et lamelle au microscope à immersion (x1000) l'agglutination directe d'une suspension de la souche de pneumocoque à étudier avec un antisérum pur, et ceci successivement à l'aide d'un panel d'antisérums poolés puis de « factor sera ».

**Détermination du sérotype 6C** : ce sérotype décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois en 2007 est un variant proche du sérotype 6A et qui s'en distingue au niveau du polysaccharide capsulaire par l'échange d'un résidu galactose par un résidu glucose (Park *et al.*, J. Microbiol. Clin. 2007). Au CNRP, nous avons utilisé la détection par PCR jusqu'en septembre 2010. Depuis cette date, le sérotype 6C est identifié à l'aide de nouveaux « factor sera » mis au point au CDC (Melnick N *et al.* J Clin Microbiol. 2010;48:2311-2).

En 2010 et en 2011, le CNRP a participé au contrôle de qualité organisé par l'ECDC dans le cadre du projet européen « Invasive Bacterial Diseases Surveillance in the European Union ».

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

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

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

Régulièrement, une sélection de souches est diffusée à l'ensemble des correspondants du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque, pour servir de contrôle de qualité (interne ou externe) à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques, ou au sérotypage, ou encore à des fins pédagogiques lors d'études spécifiques. Des souches de référence (R6, souche sauvage, et deux souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, ATCC49619 et CNRP966) sont utilisées comme contrôle de qualité interne pour la détermination des CMI de bêta-lactamines.

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

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

- d'affiner l'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies liées à certains clones largement répandus (cas du sérotype 9V retrouvé dans les deux épidémies investiguées en 2002, du sérotype 1 en 2008, du sérotype 19A au début de l'année 2012).
- de déterminer le sérotype voire le sérotype directement à partir du prélèvement lorsque la culture est négative. Cette technique a été mise à profit pour le diagnostic des pleuro-pneumonies de l'enfant, et a permis de mettre en évidence des pneumocoques de sérotype 1, 7F et 19A.
- de caractériser les clones circulants et de repérer, entre autre, d'éventuels échanges capsulaires chez *S. pneumoniae*, dans le cadre par exemple du suivi du vaccin conjugué anti-pneumococcique. Les résultats obtenus pour les principaux sérotypes de remplacement 19A et 7F, ainsi que pour le nouveau sérotype 6C sont présentés dans le Tableau 23.

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

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

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

## Formation

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

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

L'ensemble des activités réalisées au Centre National de Référence des Pneumocoques en 2012 est résumé dans le Tableau 5.

Tableau 5 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2012

Activité	Étude	Souches ou prélèvements étudiés (n)
<b>Recherche de <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i> et <i>Staphylococcus aureus</i> à partir de prélèvements rhino-pharyngés</b>	Epidémiologie du portage <sup>1</sup>	<b>516</b>
	ORP <sup>2</sup>	<b>2182</b>
<b>Sérotypage</b>	Autres correspondants	<b>436</b>
	Epidémiologie du portage	<b>647</b>
	Total	<b>3265</b>
<b>Étude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)</b>		
Pénicilline	ORP & Études	<b>1632</b>
Amoxicilline	ORP & Études	<b>1335</b>
Céfotaxime	ORP & Études	<b>1335</b>
Ceftriaxone	ORP & Études	<b>1328</b>
Vancomycine	ORP & Études	<b>1335</b>
Érythromycine	Epidémiologie du portage	<b>247</b>
Péfloxacin	ORP	<b>90</b>
Norfloxacin	ORP	<b>90</b>
Ciprofloxacine	ORP	<b>90</b>
Sparfloxacine	ORP	<b>90</b>
Lévofloxacine	ORP	<b>90</b>
Moxifloxacine	ORP	<b>90</b>
<b>Étude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, macrolides, lincosamides, synergistines, kétolide, vancomycine, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, fosfomycine, aminosides, fluoroquinolones.</b>	ORP & Études	<b>2270</b>
<b>Biologie moléculaire</b>		
Extraction		<b>147</b>
PCR simplex		<b>62</b>
PCR multiplexes		<b>21</b>
Migration - Analyse des fragments	Dans le cadre de la mission du CNR ou de projets de recherche : recherche de gènes spécifiques dans des produits pathologiques,	<b>83</b>
PCR - hybridation	identification des souches atypiques,	<b>35</b>
<b>Typage moléculaire par MLST (7 gènes)</b>	sérotypage par PCR multiplexes, étude de la résistance aux antibiotiques.	
Extraction		<b>125</b>
PCR		<b>875</b>
Séquences (Sens et antisens)		<b>1750</b>
MLST analysés		<b>484</b>
<b>Formation</b>	<b>Technique d'identification, sérotypage : accueil d'un médecin stagiaire (deux semaines).</b>	

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

<sup>2</sup>ORP : souches adressées par les ORP.

# Contribution à la surveillance épidémiologique

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

## Composition du réseau de surveillance

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

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

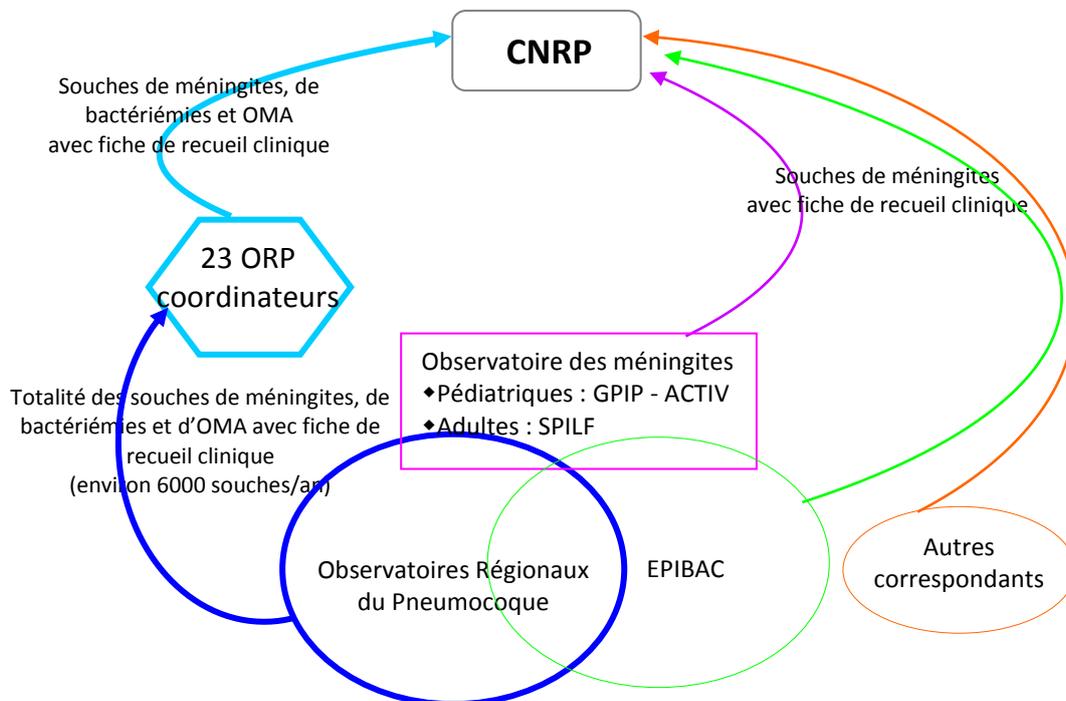


Figure 5 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Ainsi en 2011, le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae* se compose de 23 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 7), auxquels participent 361 laboratoires dont :

- 300 (83%) laboratoires publics
- 61 (17%) laboratoires privés (LABM)

Ceux-ci desservent,

- 431 établissements de santé
- 4 318 726 entrées totales en médecine

soit **une couverture de 70%** pour 2011 (Tableau 6). La couverture des ORP par région est illustrée par la Figure 6 (chaque losange représente un ORP).

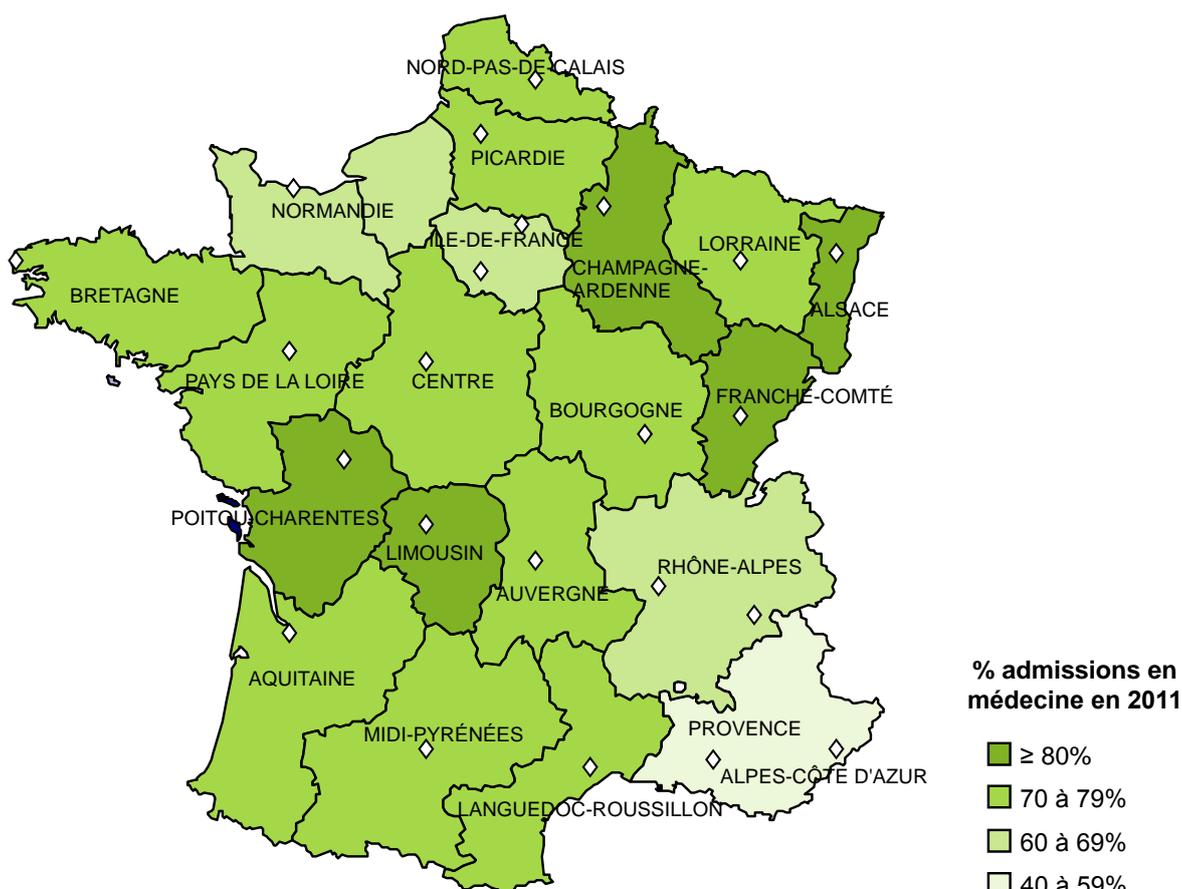


Figure 6 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2011.

Tableau 6 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2011.

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

\*Données SAE 2011, <http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr/>.

Pour ce qui concerne le recueil des cas de méningites, l'ensemble des laboratoires est invité à participer, en particulier les laboratoires hospitaliers universitaires et non universitaires participant au réseau EPIBAC (Institut de Veille Sanitaire) ou à l'Observatoire des Méningites Bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV), ceci en raison de leur expérience et de leur motivation à participer à des réseaux de surveillance (Tableau 9).

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

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

Tableau 7 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2011.

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

## Définition de l'échantillon de souches étudiées en 2011

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

Le CNRP a pris en charge l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogrammes) ainsi que la détermination complète des sérotypes pour l'ensemble des souches transmises en 2011. Les CMI de bêta-lactamines ont été déterminées pour toutes les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline ainsi que pour un échantillon de souches sensibles (Tableau 5). Les CMI de fluoroquinolones ont été déterminées pour les souches détectées résistantes par le test de norfloxacine.

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé en 2011 de :

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

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

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

Pour l'année 2011, la surveillance épidémiologique a porté sur 2086 souches isolées en France métropolitaine parmi les 2134 souches de *S. pneumoniae* adressées au CNRP (Tableau 8). La différence est représentée par 48 souches (2,2%), dont la subculture est restée négative.

Les données surveillance de l'ORP ultra-marin de Nouvelle-Calédonie sont rassemblées dans un chapitre spécifique.

Tableau 8 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2011 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches subculture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCR		Liquides pleuraux		OMA		Resp.		Total
	$\leq 15$ ans	$> 15$ ans	$\leq 15$ ans	$> 15$ ans	$\leq 15$ ans	$> 15$ ans	$\leq 15$ ans	$> 15$ ans	$\leq 15$ ans	$> 15$ ans	
<b>Alsace</b>	9	23	9	11	1	2	1	17	<b>73</b>		
<b>Aquitaine</b>	18	24 (2)	6	9	1	2	2	10 (3)	<b>72 (5)</b>		
<b>Arc Alpin</b>	19	31	5	22	2	6	6	16	<b>107</b>		
<b>Auvergne</b>	11	18	2	7	1	2	5	19 (2)	<b>65 (2)</b>		
<b>Bourgogne</b>	11	57 (2)	4 (1)	14	1	4 (1)	9 (4)	31 (5)	<b>131 (13)</b>		
<b>Bretagne</b>	13	53 (1)	3 (1)	26	-	7 (1)	13	12	<b>127 (3)</b>		
<b>Centre</b>	12	26 (1)	3	23	2	4 (1)	6	21	<b>97 (2)</b>		
<b>Champagne-Ardenne</b>	9	17	5	5	2	4	3	18	<b>63</b>		
<b>Côte d'Azur</b>	2	4	3	8	1	1	2	16	<b>37</b>		
<b>Franche-Comté</b>	7	17	1	4	-	-	3	12	<b>44</b>		
<b>Ile de France-Est</b>	35 (2)	36 (3)	13	14	1	-	3	8 (1)	<b>110 (6)</b>		
<b>Languedoc-Roussillon</b>	17	18 (1)	7	13	1	2	8	17 (1)	<b>83 (2)</b>		
<b>Limousin</b>	7	13	1	5	1	2	3	24	<b>56</b>		
<b>Lorraine</b>	7	26	2	8 (1)	1	3	2	17 (1)	<b>66 (2)</b>		
<b>Midi-Pyrénées</b>	17	23	6	17	1	3	5	23	<b>95</b>		

ORP	Hémocultures		LCR		Liquides pleuraux		OMA	Resp.	Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
<b>Nord-Pas de Calais</b>	33	141	7	24 (1)	4	5	26	20	<b>260 (1)</b>
<b>Normandie</b>	12	46	6	14	2	4	6	24	<b>114</b>
<b>Paris-Ile de France -Ouest</b>	27	41 (2)	10*	28	-	5	25**	18	<b>154 (2)</b>
<b>Pays de La Loire</b>	20	44 (3)	4	17 (2)	2	2	12	17 (2)	<b>118 (7)</b>
<b>Picardie</b>	10	11	-	7	-	2	2	20	<b>52</b>
<b>Poitou-Charentes</b>	6	18	2	11	-	-	2	12	<b>51</b>
<b>Provence</b>	7	19 (1)	2	7	-	2	9	19	<b>65 (1)</b>
<b>Rhône-Forez</b>	22	43 (2)	8*	5	1	-	3	-	<b>82 (2)</b>
<b>Autre (Méningites)</b>	-	-	2	9	-	-	-	-	<b>11</b>
<b>France métropolitaine</b>	<b>331 (2)</b>	<b>749 (18)</b>	<b>111 (2)</b>	<b>308 (4)</b>	<b>25</b>	<b>62 (3)</b>	<b>156 (4)</b>	<b>392 (15)</b>	<b>2134 (48)</b>
<b>Nouvelle-Calédonie</b>	4 (1)	5 (1)	2 (1)	4	-	-	1	24 (4)	<b>40 (7)</b>
<b>Total général</b>	<b>335 (3)</b>	<b>754 (19)</b>	<b>113 (3)</b>	<b>312 (4)</b>	<b>25</b>	<b>62 (3)</b>	<b>157 (4)</b>	<b>414 (19)</b>	<b>2174 (55)</b>

\* dont 1 souche isolée d'un abcès cérébral

\*\* dont une souche isolée 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 2011 est indiqué dans le Tableau 9.

Tableau 9 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de *S. pneumoniae* isolée de méningite dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2011.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
<b>C.H. André Mignot, Le Chesnay</b>	Dr B. PANGON	<b>6</b>
<b>C.H., Bastia</b>	Dr V. PERENNOU	<b>1</b>
<b>C.H., Ajaccio</b>	Dr P. VALAYER	<b>1</b>
<b>C.H., Aubenas</b>	Dr S. SMATI	<b>1</b>
<b>C.H., Neuilly</b>	Dr I. WORCEL	<b>1</b>
<b>H.I.A. Percy</b>	Dr MAC NAB	<b>1</b>
<b>Total</b>		<b>11</b>

## Surveillance de la distribution des sérotypes

En 2012, 2086 souches ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique 2011 (France métropolitaine).

### Remarque

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

- Globalement, par comparaison avec les souches isolées d'hémoculture et de LCR entre 2001-2002, 2005, 2007, 2009 et 2011 (Figure 7).
- Après stratification
  - Par année d'étude entre 2001-2002 et 2011: enfants ( $\leq 15$  ans) (Figure 8), adultes ( $> 15$  ans) (Figure 9)
  - Pour l'année 2011, par type de prélèvement : hémoculture et LCR
    - Globalement (Figure 10)
    - En fonction de l'âge : enfants ( $\leq 15$  ans) (Figure 11) adultes ( $> 15$  ans) (Figure 12).

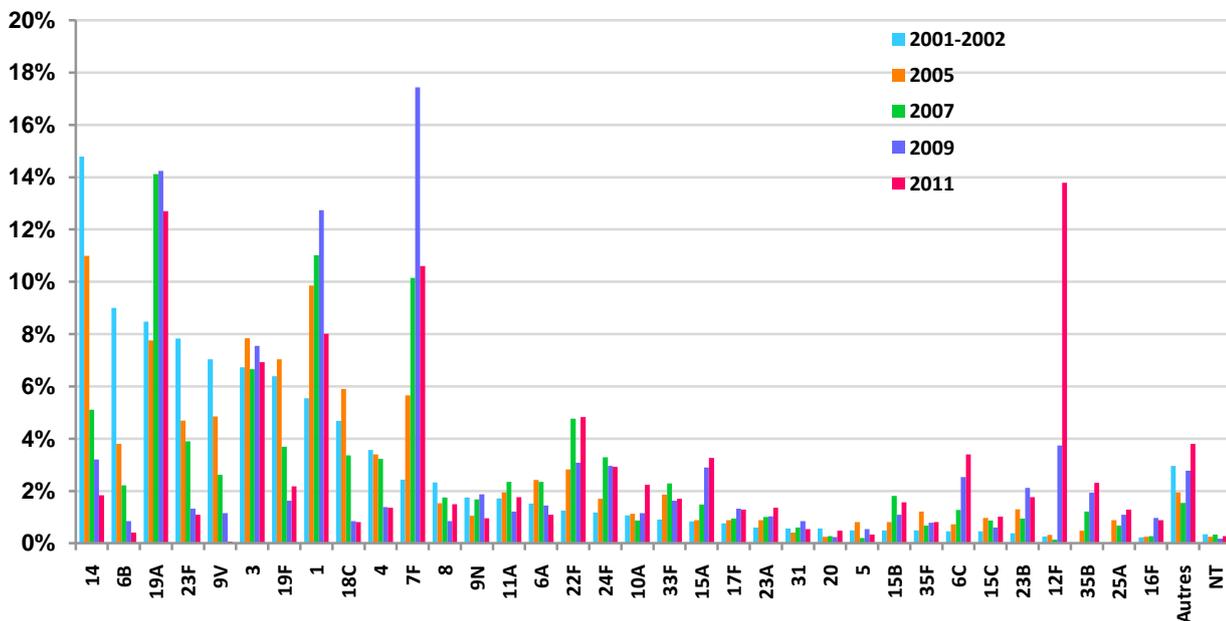


Figure 7 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* quel que soit l'âge en 2001-2002 (n=2702), 2005 (n=1235), 2007 (n=1488), 2009 (n=1657) et en 2011 (n=1474).

- Globalement (Figure 7 à Figure 9), le sérotype 12F est désormais prédominant dans les infections invasives, devant les sérotypes 19A, 7F et 1. La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement et selon l'âge. Seules 4 souches (0,3%) étaient non typables (NT) en 2011.
- Dans les hémocultures (Figure 10 à Figure 12), 4 sérotypes représentent à eux seuls 50% des souches invasives : 19A, 7F, 12F et 1, ce dernier n'étant que rarement isolé de méningites (<1%).
- Dans les méningites, les sérotypes vaccinaux PCV7, qui représentaient chacun plus de 10% des cas en 2001, ne représente plus globalement que 9% des cas de méningites, dont 3% pour le seul sérotype 19F. Entre 2010 et 2011, les sérotypes nouvellement couverts par le PCV13 entament une décroissance, en particulier le 19A (11% des cas de méningites en 2011 vs. 14% en 2010) et le 7F (5% en 2010 vs. 11% en 2010) (Figure 10 à Figure 12). En revanche, on assiste à l'émergence d'un sérotype non compris dans les vaccins conjugués, le sérotype 12F, qui représente en 2011 plus de 16% des cas de méningites, à la première position. Ce sérotype est généralement sensible aux bêta-lactamines.
- La distribution des sérotypes est différente selon le groupe d'âge. Dans les infections invasives de l'enfant, le sérotype 1 prédomine toujours chez (18%) particulièrement après 2 ans, même s'il reste rare dans les méningites (<2%) (Figure 11). Globalement, on note une forte progression du sérotype 12F, qui représente désormais 15% des cas d'infections invasives chez l'enfant (14% des bactériémies et 15% des méningites, en

première position). Avant 2 ans, les sérotypes 12F et 19A sont prédominants, aussi bien dans les hémocultures que dans les LCR. Chez l'adulte, les trois sérotypes les plus fréquents sont les sérotypes 12F, 19A et 7F, aussi bien dans les LCR que dans les hémocultures. Derrière, dans les LCR, les sérotypes en 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> positions sont le 3 et le 6C (représentant 6% chacun), et dans les hémocultures, les sérotypes 3 et 22F (Figure 12).

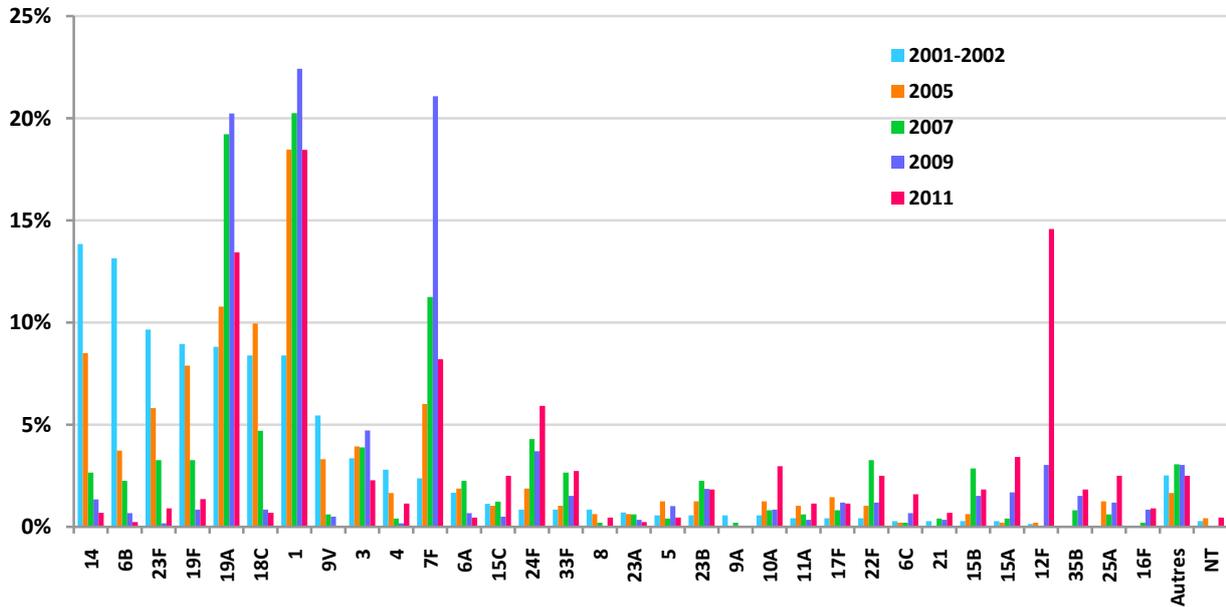


Figure 8 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* de l'enfant ( $\leq 15$  ans) en 2001-2002 (n=734), 2005 (n=482), 2007 (n=489), 2009 (n=593) et en 2011 (n=439).

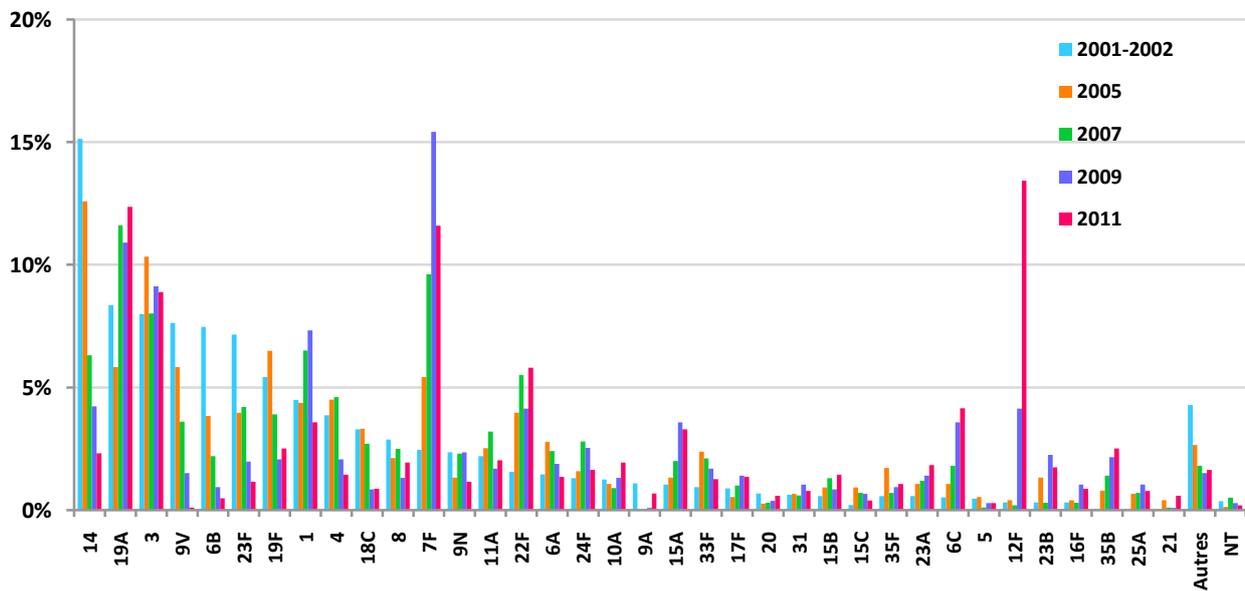


Figure 9 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de *S. pneumoniae* de l'adulte en 2001-2002 (n=1985), 2005 (n=753), 2007 (n=999), 2009 (n=1064) et en 2011 (n=1035).

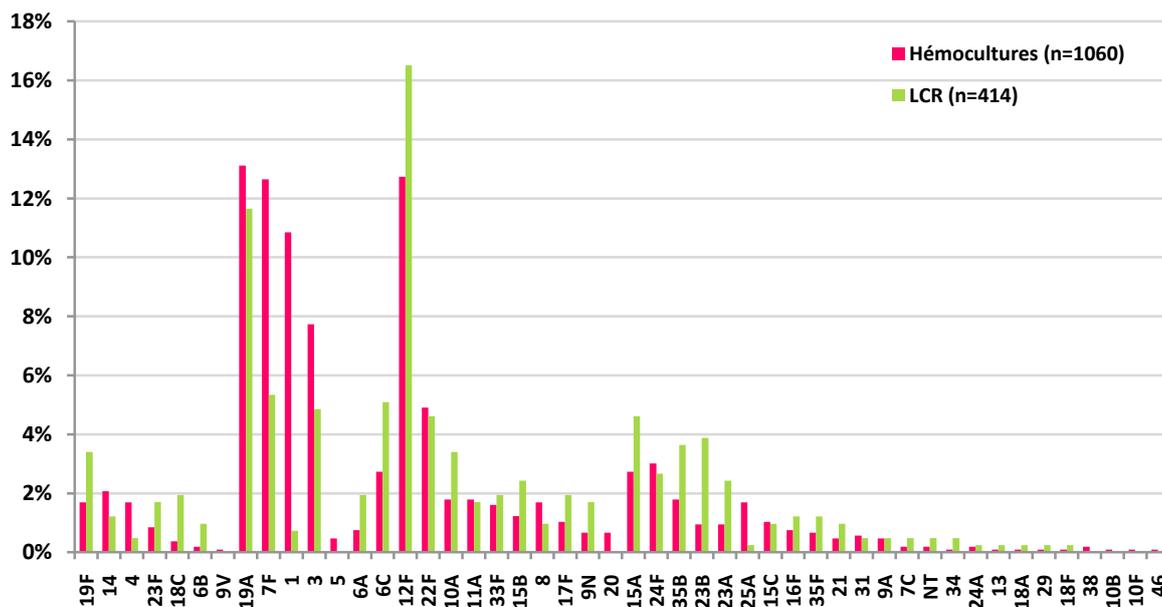


Figure 10- Distribution des sérotypes de 1474 souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture ou de LCR en 2011, quel que soit l'âge.

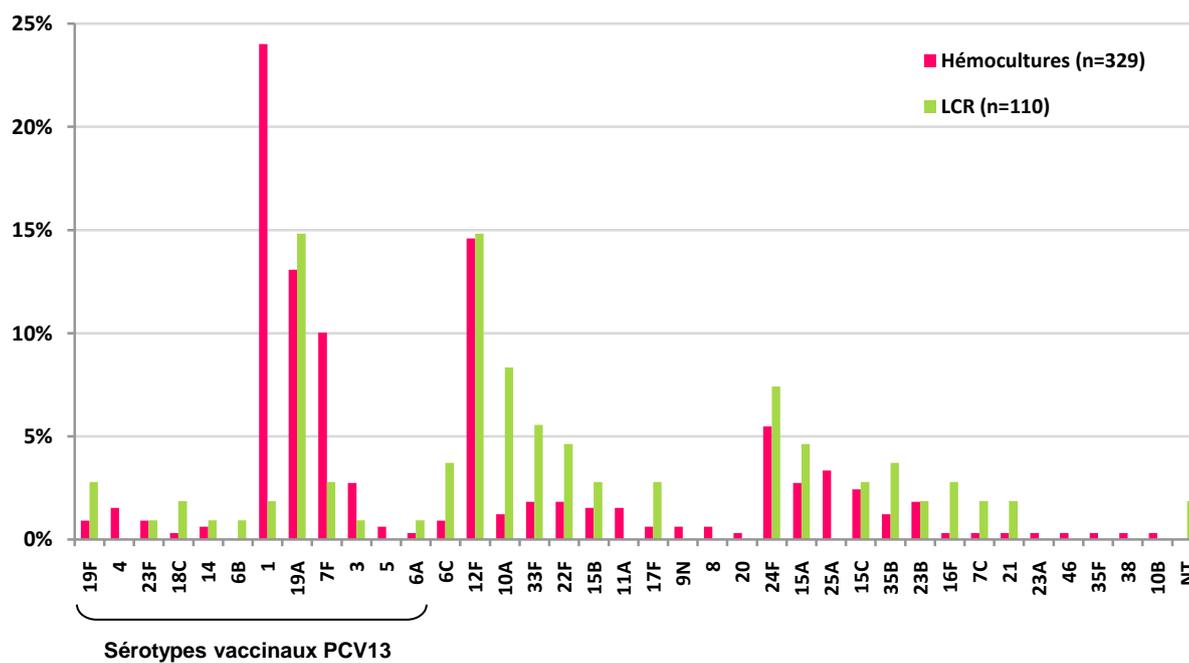


Figure 11 – Distribution des sérotypes de 439 souches isolées d'hémoculture ou de LCR en 2011 chez l'enfant ( $\leq 15$  ans).

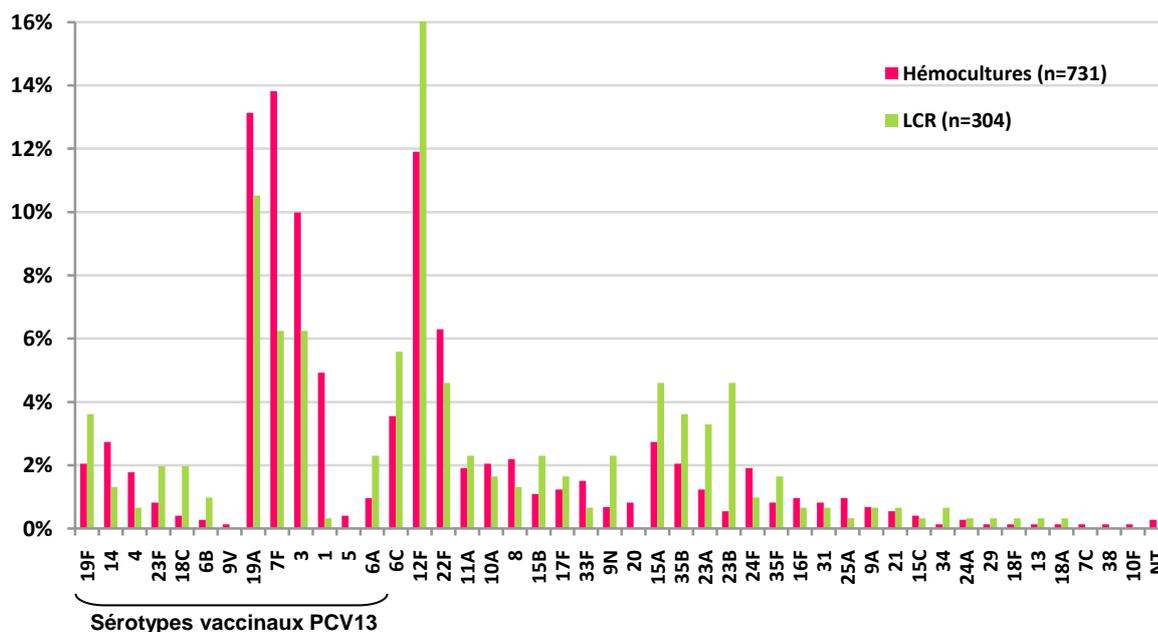


Figure 12 - Distribution des sérotypes des 1035 souches isolées d'hémoculture ou de LCR en 2011 chez l'adulte (> 15 ans).

## Fréquence du sérotype 6C

Le sérotype 6C (cf. § Expertise biologique - sérotypage) a été recherché parmi l'ensemble des souches invasives isolées entre 2003 et 2010 qui avaient été identifiées comme appartenant au sérotype 6A par sérotypage conventionnel. En 2003, si les pneumocoques de sérotype 6C étaient rares chez l'enfant (aucune souche de ce sérotype n'avait été isolée de méningite), chez l'adulte, ils représentaient près de la moitié des souches identifiées comme 6A par le sérotypage conventionnel. En 2009, les souches invasives de sérotype 6A avaient significativement diminué chez l'enfant de moins de 5 ans, les souches de sérotype C restant stables. Chez l'enfant de plus de 5 ans et chez l'adulte, on observait une diminution des souches invasives de sérotype 6A associée à une nette progression des souches de sérotype 6C. Ceci suggérait une certaine immunogénicité croisée entre la valence 6B du PCV7 et le sérotype 6A, mais pas entre les sérotypes 6B et 6C. Ces tendances se confirment en 2011 : le sérotype 6C est le premier sérotype du séro groupe 6 isolé dans les infections invasives à pneumocoques et est plus fréquent chez l'adulte (Tableau 10, Figure 13). Cette surveillance nous permettra d'évaluer si le PCV13, qui contient la valence 6A et dont l'immunogénicité permet une activité opsonisante bactéricide *in vitro* vis-à-vis du sérotype 6C, permet de diminuer la fréquence des infections invasives à pneumocoque de sérotype 6C.

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

Age	Sérotype du groupe 6	2003	2007	2009	2011
<24 mois	6A	10	8	3	2
	6C	1	1	1	2
	6B	36	5	3	1
2-15 ans	6A	2	3	1	0
	6C	0	0	3	5
	6B	7	6	1	0
16-64 ans	6A	9	10	9	8
	6C	9	9	17	26
	6B	17	14	1	4
>64 ans	6A	11	14	11	6
	6C	2	9	21	17
	6B	20	8	9	1
<b>Total</b>		<b>124</b>	<b>87</b>	<b>80</b>	<b>72</b>

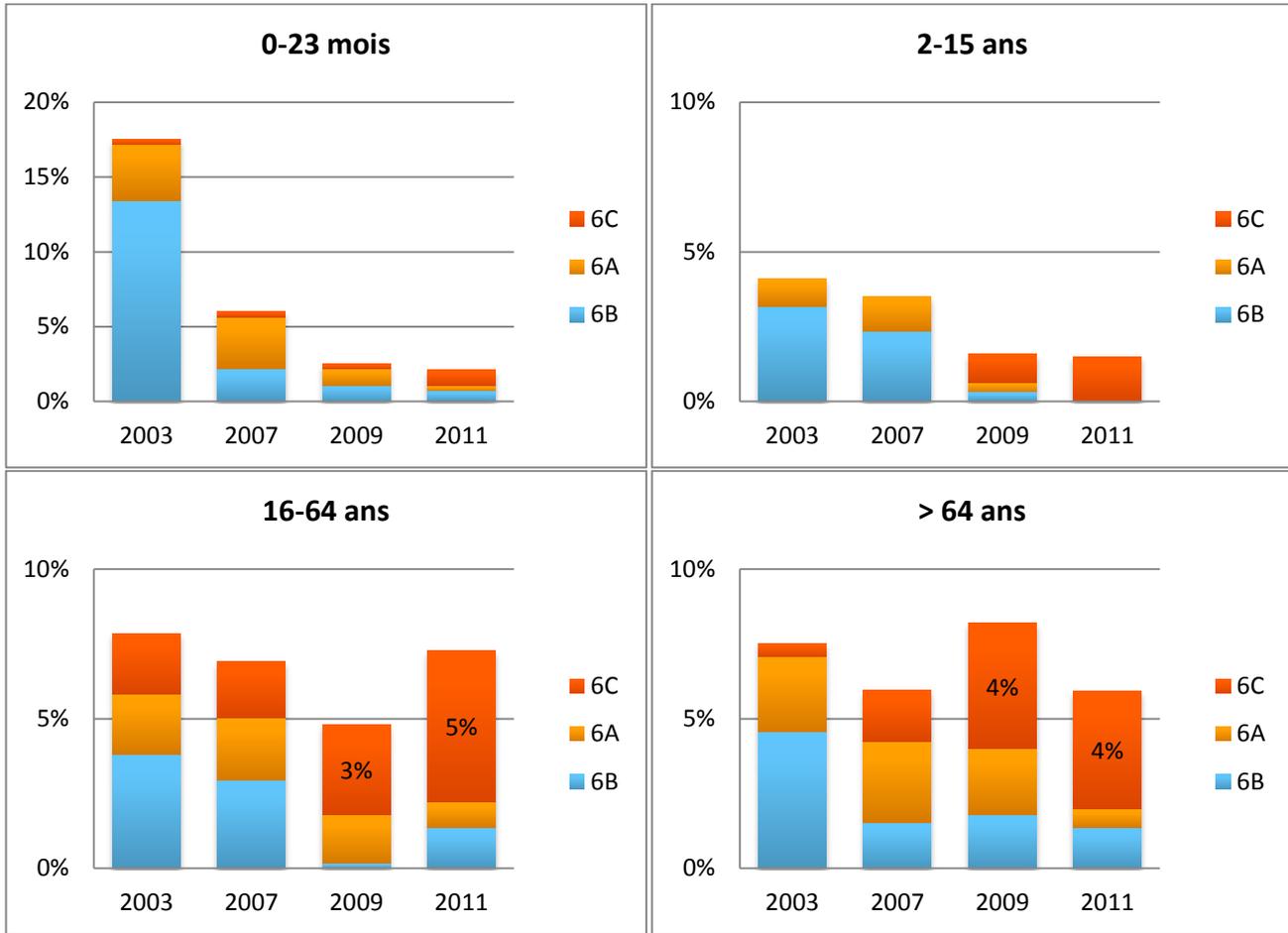


Figure 13 - Évolution de 2003 à 2011 de la distribution des sérotypes 6B, 6A et 6C parmi les souches invasives selon le groupe d'âge.

L'épidémiologie des souches de pneumocoque de sérotype 6C isolées d'infections invasives et de portage rhino-pharyngé fait l'objet d'un article soumis pour publication dans la revue de l'ASM « Journal of Clinical Microbiology ».

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

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

Par son activité de sérotypage des souches invasives (méningites et bactériémies) et des souches non invasives (OMA et/ou prélèvements respiratoires selon les années), le CNRP contribue à l'évaluation de la couverture « sérotypique » (% souches ayant un sérotype contenu dans le vaccin) pour les vaccins conjugués heptavalent et 13-valent, ainsi que pour le vaccin polysaccharidique 23-valent (valences 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F) (Figure 14 à Figure 16, Tableau 11).

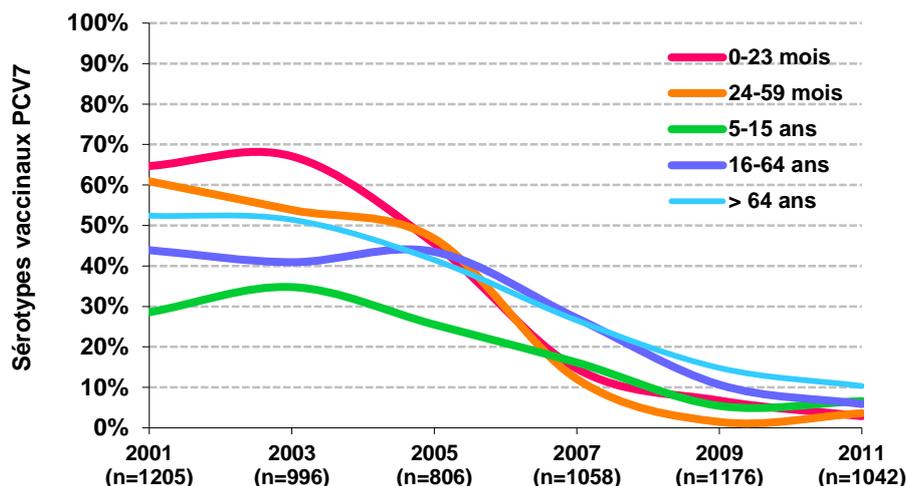


Figure 14 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) dans les bactériémies entre 2001 et 2011 en fonction du groupe d'âge.

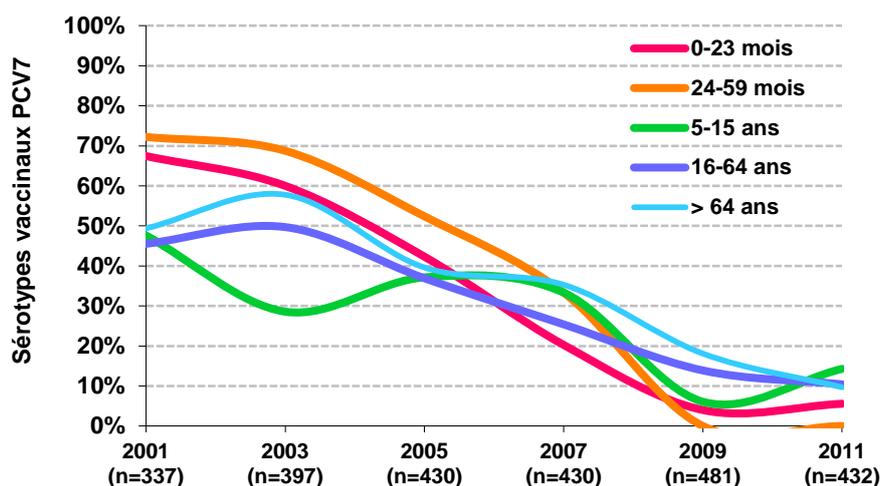


Figure 15 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) dans les méningites entre 2001 et 2011 en fonction du groupe d'âge.

La couverture sérotypique du vaccin conjugué PCV7 pour les souches « invasives » est désormais de 6 % chez les enfants, et de près de 10% chez l'adulte (Figure 14, Figure 15).

Les sérotypes couverts par le PCV13 représentent 25% des infections invasives de l'enfant de moins de 2 ans et environ 50% de celles de l'adulte (Figure 16, Figure 17). En 2011, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent dans la population étudiée est plus élevée pour les souches isolées d'hémocultures (53%) que pour celles isolées de méningites (33%) (Tableau 11).

Dans la population adulte (> 15 ans), la couverture sérotypique du vaccin 23-valent est de 68% pour les souches isolées de LCR, et de 80% pour les souches d'hémocultures.

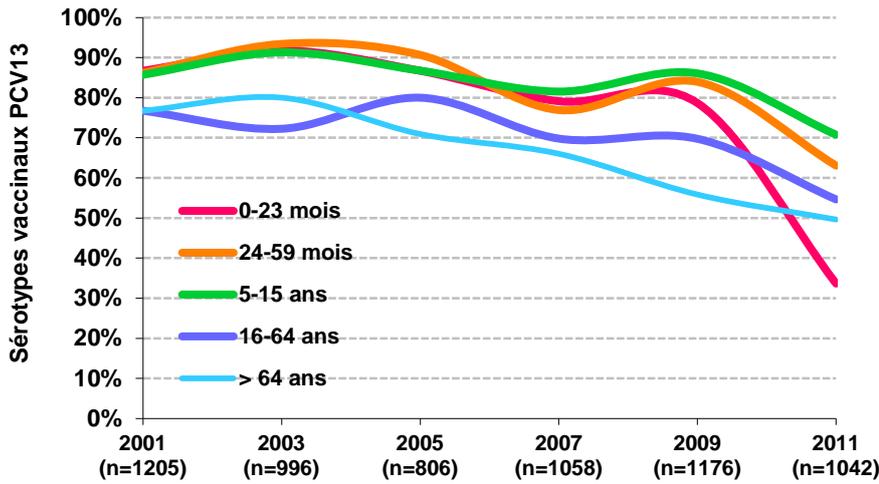


Figure 16 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2011 en fonction du groupe d'âge.

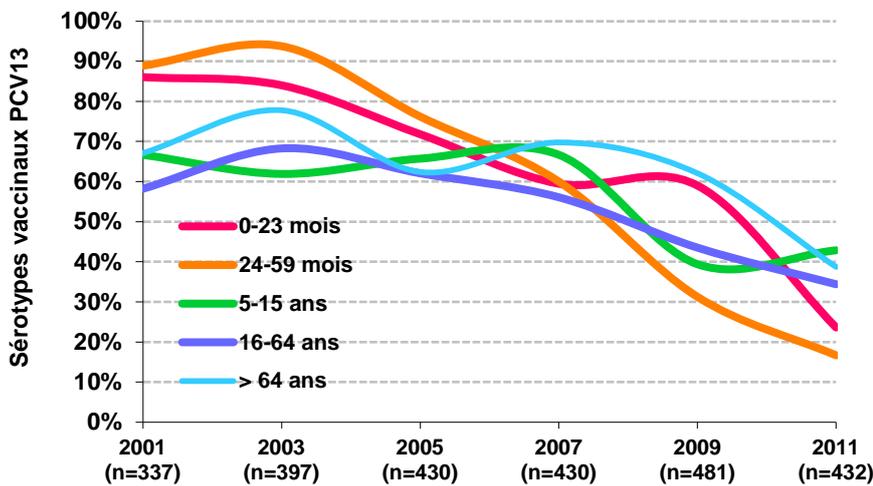


Figure 17 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2011 en fonction du groupe d'âge.

Tableau 11 – Couverture sérotypique des vaccins conjugués heptavalent (PCV7) et 13-valent (PCV13), et du vaccin 23-valent (Pn-23v) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte, en 2011.

Groupe d'âge	Couverture sérotypique							
	Méningites				Bactériémies			
	n	PCV7	PCV13	Pn-23v	n	PCV7	PCV13	Pn-23v
0-23 mois	72	5,5%	23,6%	63,9%	104	2,9%	33,7%	66,4%
24-59 mois	18	0,0%	16,7%	50,0%	111	3,6%	63,1%	80,2%
5-15 ans	28	14,3%	42,9%	78,6%	106	6,6%	70,8%	92,5%
16-64 ans	221	10,4%	34,4%	67,0%	324	5,9%	54,6%	81,8%
>64 ans	93	9,7%	38,7%	71,0%	397	10,3%	49,6%	78,8%
<b>Total</b>	<b>432</b>	<b>9,3%</b>	<b>33,3%</b>	<b>67,4%</b>	<b>1042</b>	<b>7,1%</b>	<b>53,2%</b>	<b>80,0%</b>

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

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

Depuis Septembre 2002, le CNRP participe à l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent, puis 13-valent depuis juin 2010, sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois. Les sérotypes contenus dans le vaccin heptavalent qui représentaient 60% pour la période 2002-2003 dans une population où seuls 8% d'enfants étaient vaccinés, ne représentent plus que 4% pour la période 2010-2011 dans une population dont plus de 95% des enfants sont vaccinés. La diminution significative des sérotypes vaccinaux s'accompagne d'une faible diminution du nombre d'enfants porteurs de pneumocoques (71% en 2002-2003 à 62% en 2011-2012). Le vaccin conjugué 13-valent couvrirait théoriquement 12% des sérotypes isolés de portage rhino-pharyngé en 2011-2012, le sérotype 19A, qui est en baisse, représentant 8%. Deux sérotypes non vaccinaux de remplacement émergent et dépassent les 10% : les sérotypes 15A et 15B/C. Cinq autres sérotypes non vaccinaux dépassent les 5% : le sérotype 6C, qui est en baisse et quatre sérotypes en hausse : 11A, 23A, 23B et 35B. (Figure 18). Parmi les sérotypes en hausse, les sérotypes 15A et 35B sont majoritairement de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

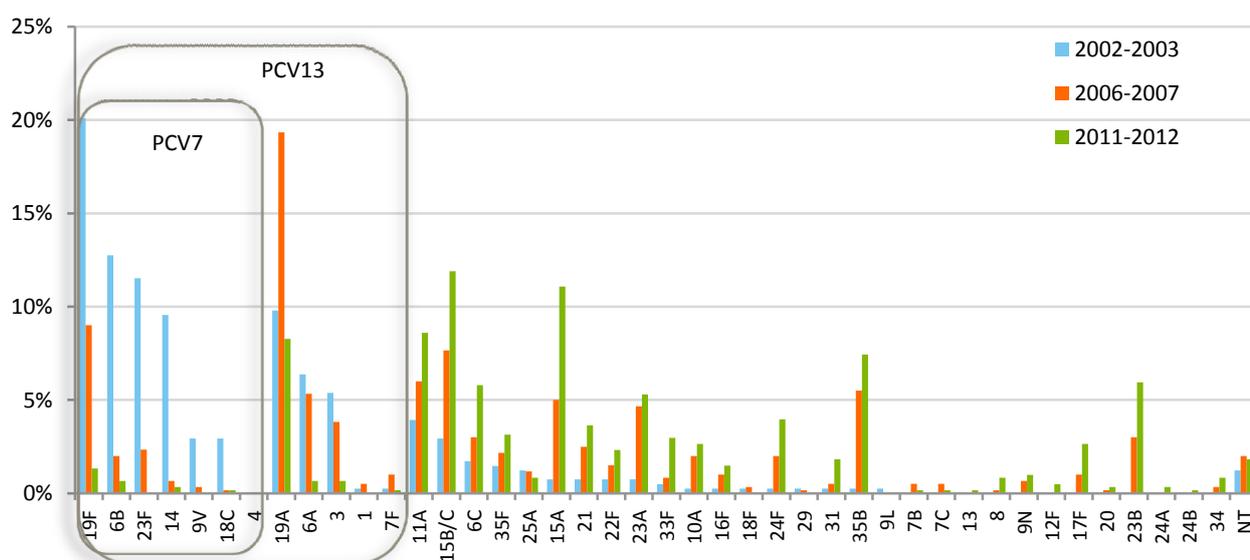


Figure 18 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410) en 2006-2007 (n=600) et en 2011-2012 (n=605), quel que soit leur statut vaccinal.

## Surveillance de la résistance aux antibiotiques

Le CNRP réalise l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Annexe A). Un choix judicieux d'antibiotiques permet de détecter au moyen de l'antibiogramme les mécanismes de résistance connus. Cette étude est complétée par la détermination systématique de la CMI de la pénicilline, de l'amoxicilline, du céfotaxime et de la ceftriaxone. La CMI des fluoroquinolones considérées comme actives sur le pneumocoque, lévofloxacine et moxifloxacine, est déterminée pour les souches de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones détectées par l'antibiogramme (norfloxacine résistantes). (Résistance globale aux antibiotiques, Tableau 12)

### Résistance globale aux antibiotiques

En 2011, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance pour les souches isolées d'infections invasives : méningites et bactériémies accompagnant ou non une pneumonie, et ayant conduit à une hospitalisation d'une part, et pour les souches isolées d'OMA chez l'enfant d'autre part.

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

**Remarque :** les données concernant les souches isolées de prélèvements respiratoires, et les souches invasives isolées de liquides pleuraux ne font pas partie, *sensu stricto*, de l'échantillon étudié chaque année. Elles seront présentées dans un chapitre spécifique et pourront être comparées avec celles présentées dans les rapports d'activité 2010 (épidémiologie 2009).

Tableau 12 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2011.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
<b>Pénicilline</b>	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	1625	73,0	26,8	0,2
<i>Pénicilline*</i>	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1625	73,0	25,3	1,7
<b>Amoxicilline</b>	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1625	88,0	11,4	0,6
<b>Céfotaxime</b>	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1625	94,0	5,8	0,2
<b>Ceftriaxone</b>	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	970	94,8	5,0	0,2
<b>Lévofloxacine</b>	≤ 2 mg/L	-	1625	99,8	-	0,2
<b>Moxifloxacine</b>	≤ 0,5 mg/L	-	1625	99,8	-	0,2
<b>Érythromycine</b>	≥ 26 mm	< 24 mm	1625	71,1	0,1	28,8
<i>Érythromycine*</i>	≥ 22 mm	< 17 mm	1625	71,2	1,1	27,7
<b>Lincomycine</b>	≥ 21 mm	< 17 mm	1625	77,5	3,5	19,0
<b>Pristinamycine</b>	≥ 19 mm	-	1625	<b>100</b>	-	-
<b>Télithromycine</b>	≥ 24 mm	< 21 mm	1625	99,0	0,7	0,3
<b>Cotrimoxazole</b>	≥ 19 mm	< 16 mm	1625	89,7	3,5	6,8
<b>Rifampicine</b>	≥ 29 mm	< 24 mm	1625	99,0	0,8	0,2
<i>Rifampicine*</i>	≥ 19 mm	< 14 mm	1625	99,6	0,3	0,1
<b>Chloramphénicol</b>	≥ 23 mm	-	1625	94,8	-	5,2
<b>Tétracycline</b>	≥ 23 mm	< 21 mm	1625	73,5	1,1	25,5
<b>Fosfomycine</b>	≥ 14 mm	-	1625	99,4	-	0,6
<b>Kanamycine</b>	≥ 14 mm	< 10 mm	1625	86,1	0,1	13,8
<b>Gentamicine</b>	≥ 17 mm	< 11 mm	1625	<b>100</b>	-	-
<b>Vancomycine</b>	≥ 17 mm	-	1625	<b>100</b>	-	-

Selon le CA-SFM 2011.

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

## Résistance aux bêta-lactamines

### A. Résultats globaux

En 2011, 27,0% des souches étudiées (isolées d'hémocultures, LCR et OMA) sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L), ce qui représente une nette diminution par rapport à 2009, où 30,5% des souches étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline. Selon la nouvelle définition proposée par le CA-SFM et EUCAST, les souches résistantes à la pénicilline (CMI > 2 mg/L) sont très rares puisqu'elles ne représentent que 0,2%. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) représentent respectivement 12,0% et 6,0% ; cette proportion est en nette diminution par rapport aux années précédentes et les souches résistantes (CMI > 2 mg/L) restent très peu fréquentes : 0,6% pour l'amoxicilline, 0,2% pour le céfotaxime et aucune souche n'était résistante à la ceftriaxone.

La CMI modale des trois molécules est à 0,016 mg/L pour la population sensible. Pour les souches de sensibilité diminuée, la CMI modale de la pénicilline et de l'amoxicilline est à 1 mg/L, et la CMI modale du céfotaxime est à 0,5 mg/L (Figure 19).

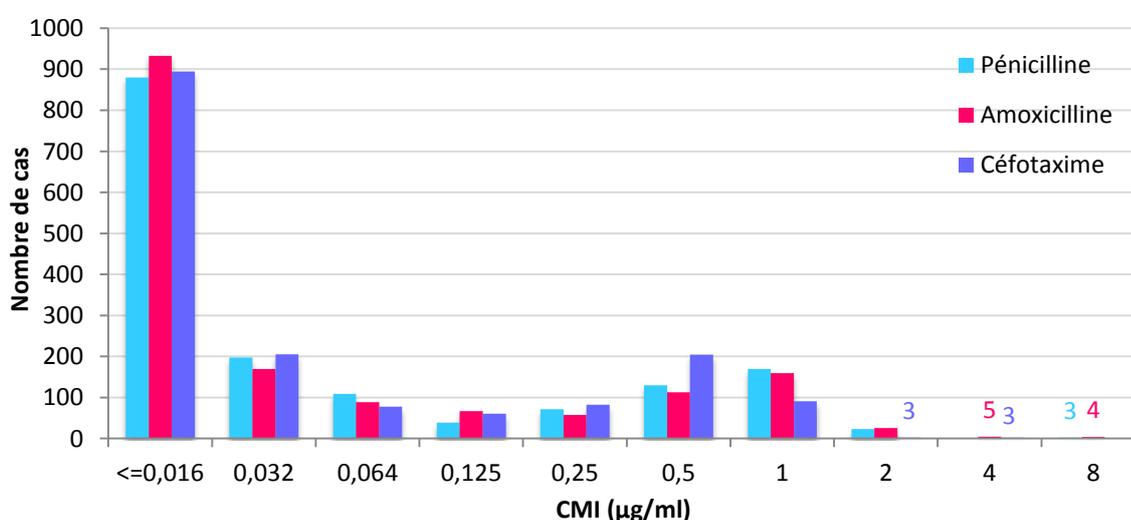


Figure 19 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2011 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1144).

Les CMI les plus élevées atteignent 8 mg/L pour la pénicilline et l'amoxicilline, et 4 mg/L pour le céfotaxime et la ceftriaxone. Les caractéristiques des souches les plus résistantes sont rassemblées dans le Tableau 13.

Tableau 13 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=18).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	Péni*	CMI (mg/L)			Résistance(s) associée(s) *
					AMX	CTX	CRO	
3 mois	19A	OMA	Nord Pas-de-Calais	1	1	2	1	E-T-K
6 mois	19F	LCR	Ile de France-Est	2	2	1	1	E-T
9 mois	11A	OMA	Ile de France-Est	1	4	0,5	0,5	Co
11 mois	19A	OMA	Bretagne	2	4	1	1	E-T-Co
1 an	19F	OMA	Paris-Ile de France- Ouest	8	8	4	2	E-T-Co
1 an	15A	Hémoculture	Centre	1	2	2	1	E-T
2 ans	23F	Hémoculture	Auvergne	8	8	4	4	E-K-Co
2 ans	19A	OMA	Arc Alpin	2	4	1	1	E-T-Co
3 ans	19A	LCR	Ile de France-Est	2	2	1	1	E-T-K
19 ans	19A	Hémoculture	Midi-Pyrénées	2	2	1	1	E-T-K
42 ans	23F	LCR	Ile de France-Est	8	8	4	4	E-K-Co

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	Péni*	CMI (mg/L)			Résistance(s) associée(s)*
					AMX	CTX	CRO	
49 ans	14	Hémoculture	Bretagne	2	4	1	0,5	Co
59 ans	19A	Hémoculture	Bretagne	2	2	1	1	E-T-K
63 ans	14	Hémoculture	Limousin	2	1	2	1	E-T-K
67 ans	14	Hémoculture	Paris-Ile de France- Ouest	2	8	1	1	Co
77 ans	19F	LCR	Picardie	2	2	1	1	E-T
78 ans	19A	Hémoculture	Lorraine	2	2	1	1	E-T-K
82 ans	6A	Hémoculture	Nord-Pas de Calais	2	4	0,5	0,5	E-K

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

En 2011, 8% des souches étudiées ont une CMI d'amoxicilline qui dépasse d'au moins une dilution celle de pénicilline (bulles orange au-dessus de la droite dans la Figure 20). Parmi celles-ci, neuf souches de sensibilité diminuée ont une CMI d'amoxicilline plus élevée de deux dilutions.

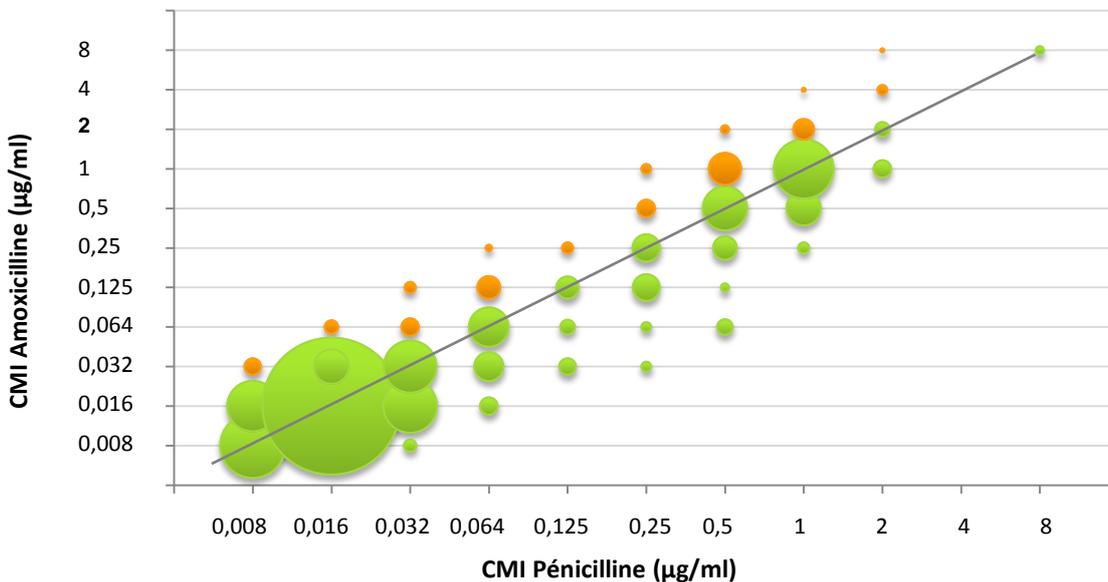


Figure 20 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1625 souches de *S. pneumoniae* isolées en 2011.

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

Tableau 14 - Description des souches isolées de méningites pour lesquelles la CMI de céfotaxime ou de ceftriaxone est plus élevée que celle de la pénicilline ou de l'amoxicilline (n=5).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	Péni*	CMI (mg/L)			Résistance(s) Associée(s)*
					AMX	CTX	CRO	
2 mois	15A	Abcès cérébral	Paris-Ile de France-Ouest	0,25	0,125	0,5	0,25	E-T
48 ans	6C	LCR	Provence	0,032	0,032	0,125	-	E-T
61 ans	12F	LCR	Pays de la Loire	0,064	0,016	0,125	-	T-Co
61 ans	17F	LCR	Normandie	0,064	0,016	0,125	0,064	E-T
79 ans	15A	LCR	Bourgogne	0,25	0,125	0,5	0,25	-

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

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

Parmi les souches isolées chez l'enfant (méningites, bactériémies et OMA), le taux de sensibilité diminuée à la pénicilline (I+R) continue de diminuer. Le taux de souches I+R diminue aussi nettement pour l'amoxicilline et le céfotaxime. En 2011, le taux de sensibilité diminuée est de 30,3% pour la pénicilline, 13,7% pour l'amoxicilline et 6,9% pour le céfotaxime. (Tableau 15, Figure 2).

Tableau 15 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2011.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
<b>Pénicilline</b>	$\leq 0,06$ mg/L	$> 2$ mg/L	590	69,7	30,0	<b>0,3</b>
<i>Pénicilline*</i>	<i><math>\leq 0,06</math> mg/L</i>	<i><math>&gt; 1</math> mg/L</i>	<i>590</i>	<i>69,7</i>	<i>28,6</i>	<i><b>1,7</b></i>
<b>Amoxicilline</b>	$\leq 0,5$ mg/L	$> 2$ mg/L	590	86,3	12,9	<b>0,8</b>
<b>Céfotaxime</b>	$\leq 0,5$ mg/L	$> 2$ mg/L	590	93,1	6,6	<b>0,3</b>
<b>Ceftriaxone</b>	$\leq 0,5$ mg/L	$> 2$ mg/L	331	93,1	6,6	<b>0,3</b>
<b>Lévofloxacine</b>	$\leq 2$ mg/L	-	590	<b>100</b>	-	<b>0</b>
<b>Moxifloxacine</b>	$\leq 0,5$ mg/L	-	590	<b>100</b>	-	<b>0</b>
<b>Érythromycine</b>	$\geq 26$ mm	$< 24$ mm	590	68,4	0,5	<b>31,1</b>
<i>Érythromycine*</i>	<i><math>\geq 22</math> mm</i>	<i><math>&lt; 17</math> mm</i>	<i>590</i>	<i>69,5</i>	<i>0,3</i>	<i><b>30,2</b></i>
<b>Lincomycine</b>	$\geq 21$ mm	$< 17$ mm	590	75,5	3,2	<b>21,3</b>
<b>Pristinamycine</b>	$\geq 19$ mm	-	590	<b>100</b>	-	<b>0</b>
<b>Télithromycine</b>	$\geq 24$ mm	$< 21$ mm	590	97,6	1,7	<b>0,7</b>
<b>Cotrimoxazole</b>	$\geq 19$ mm	$< 16$ mm	590	87,8	4,9	<b>7,3</b>
<b>Rifampicine</b>	$\geq 29$ mm	$< 24$ mm	590	99,0	0,8	<b>0,2</b>
<i>Rifampicine*</i>	<i><math>\geq 19</math> mm</i>	<i><math>&lt; 14</math> mm</i>	<i>590</i>	<i>99,8</i>	-	<i><b>0,2</b></i>
<b>Chloramphénicol</b>	$\geq 23$ mm	-	590	96,9	-	<b>3,1</b>
<b>Tétracycline</b>	$\geq 23$ mm	$< 21$ mm	590	71,5	1,7	<b>26,8</b>
<b>Fosfomycine</b>	$\geq 14$ mm	-	590	99,7	-	<b>0,3</b>
<b>Kanamycine</b>	$\geq 14$ mm	$< 10$ mm	590	85,7	-	<b>14,3</b>

Selon le CA-SFM 2011.

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

Tableau 16 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant ( $\leq 15$ ans)

Infections invasives	Antibiotique	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>MOD1</sub>	CMI <sub>MOD2</sub>	CMI <sub>MAX</sub>
		mg/L				
<b>Méningites (n=118)</b>	Pénicilline	0,016	0,5	0,016	0,5	<b>2</b>
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	0,5-1	<b>2</b>
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	<b>1</b>
<b>Bactériémies (n=321)</b>	Pénicilline	0,016	0,5	0,016	1	<b>8</b>
	Amoxicilline	0,016	0,25	0,016	0,5-1	<b>8</b>
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	<b>4</b>
<b>Total (n=439)</b>	Pénicilline	0,016	0,5	0,016	0,5-1	<b>8</b>
	Amoxicilline	0,016	0,5	0,016	0,5-1	<b>8</b>
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	<b>4</b>

CMI<sub>MOD1</sub>, CMI modale de la population sauvage ; CMI<sub>MOD2</sub>, CMI modale de la population de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

## C. Chez l'adulte

Chez l'adulte, on observe les mêmes tendances que chez l'enfant. Le taux de sensibilité diminuée (I+R) aux bêta-lactamines continue de diminuer parmi les souches invasives. En 2011, il est de 25% pour la pénicilline, 11% pour l'amoxicilline, et 5,4% pour le céfotaxime (Tableau 17, Figure 3).

Tableau 17 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2011.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
<b>Pénicilline</b>	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	1035	75,0	24,9	0,1
<i>Pénicilline*</i>	≤ 0,06 mg/L	> 1 mg/L	1035	75,0	23,4	1,6
<b>Amoxicilline</b>	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1035	89,0	10,6	0,4
<b>Céfotaxime</b>	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1035	94,6	5,3	0,1
<b>Ceftriaxone</b>	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	639	95,8	4,1	0,1
<b>Lévofoxacine</b>	≤ 2 mg/L	-	1035	99,7	-	0,3
<b>Moxifloxacine</b>	≤ 0,5 mg/L	-	1035	99,7	-	0,3
<b>Érythromycine</b>	≥ 26 mm	< 24 mm	1035	71,4	0,4	28,2
<i>Érythromycine*</i>	≥ 22 mm	< 17 mm	1035	71,9	1,5	26,6
<b>Lincomycine</b>	≥ 21 mm	< 17 mm	1035	78,5	3,7	17,8
<b>Pristinamycine</b>	≥ 19 mm	-	1035	<b>100</b>	-	0
<b>Télithromycine</b>	≥ 24 mm	< 21 mm	1035	99,3	0,5	0,2
<b>Cotrimoxazole</b>	≥ 19 mm	< 16 mm	1035	90,7	2,9	6,4
<b>Rifampicine</b>	≥ 29 mm	< 24 mm	1035	98,6	1,2	0,2
<i>Rifampicine*</i>	≥ 19 mm	< 14 mm	1035	99,6	0,4	0
<b>Chloramphénicol</b>	≥ 23 mm	-	1035	93,6	-	6,4
<b>Tétracycline</b>	≥ 23 mm	< 21 mm	1035	74,6	0,8	24,6
<b>Fosfomycine</b>	≥ 14 mm	-	1035	99,2	-	0,8
<b>Kanamycine</b>	≥ 14 mm	< 10 mm	1035	86,3	0,1	13,6

Selon le CA-SFM 2011.

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

Tableau 18 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte.

Infections invasives	Antibiotique	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>MOD1</sub>	CMI <sub>MOD2</sub>	CMI <sub>MAX</sub>
		mg/L				
<b>Méningites (n=314)</b>	Pénicilline	0,032	1	0,016	1	8
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	4
<b>Bactériémies (n=721)</b>	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	2
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	2
<b>Total (n=1035)</b>	Pénicilline	0,016	1	0,016	1	8
	Amoxicilline	0,016	1	0,016	1	8
	Céfotaxime	0,016	0,5	0,016	0,5	4

CMI<sub>MOD1</sub>, CMI modale de la population sauvage ; CMI<sub>MOD2</sub>, CMI modale de la population de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

## Résistance aux bêta-lactamines dans les infections invasives en 2011

En 2011, dans les infections invasives, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est peu différente chez l'adulte et chez l'enfant (Tableau 19). Chez l'enfant, aucune souche résistante à la pénicilline, l'amoxicilline ou le céfotaxime n'a été isolée de méningite.

Tableau 19 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$  ans) et chez l'adulte, selon le CA-SFM 2011.

% de souches par catégorie	Méningites		Bactériémies	
	Enfant (n=118)	Adulte (n=314)	Enfant (n=321)	Adulte (n=721)
<b>CMI de Pénicilline</b>				
<b>S (<math>\leq 0,064</math> mg/L)</b>	74,4	73,6	83,2	75,6
<b>I</b>	25,6	26,1	16,5	24,4
<b>R (<math>&gt; 2</math> mg/L)</b>	0,0	0,3	0,3	0,0
<b>I+R (<math>&gt; 0,064</math> mg/L)</b>	25,6	26,4	16,8	24,4
<b>CMI d'Amoxicilline</b>				
<b>S (<math>\leq 0,5</math> mg/L)</b>	89,7	88,9	94,7	89,1
<b>I</b>	10,3	10,8	5,0	10,5
<b>R (<math>&gt; 2</math> mg/L)</b>	0,0	0,3	0,3	0,4
<b>I+R (<math>&gt; 0,5</math> mg/L)</b>	10,3	11,1	5,3	10,9
<b>CMI de Céfotaxime</b>				
<b>S (<math>\leq 0,5</math> mg/L)</b>	93,2	95,5	96,3	94,2
<b>I</b>	6,8	4,1	3,4	5,8
<b>R (<math>&gt; 2</math> mg/L)</b>	0,0	0,3	0,3	0,0
<b>I+R (<math>&gt; 0,5</math> mg/L)</b>	6,8	4,4	3,7	5,8

Quel que soit l'âge, le pourcentage de souches résistantes à l'amoxicilline est faible  $< 1\%$ . En ce qui concerne les céphalosporines de troisième génération recommandées en 1ère intention dans le traitement des méningites, la proportion de souches sensibles au céfotaxime est au moins de 93% pour les souches isolées d'infections invasives chez l'enfant et chez l'adulte. Deux souches, de sérotype 23F, étaient résistantes au céfotaxime (CMI  $> 2$  mg/L) : la première a été isolée d'une hémoculture chez un enfant de 2 ans, la seconde d'un LCR chez un patient de 42 ans.

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

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

Age	Méningites (n=118)			Bactériémies (n=321)		
	PEN*	AMX	CTX	PEN	AMX	CTX
	<b>n</b>			<b>n</b>		
	<b>71</b>			<b>104</b>		
<b>0-23 mois</b>	S	49 (69%)	63 (89%)	49 (69%)	63 (89%)	101 (95%)
	I	22 (31%)	8 (11%)	22 (31%)	8 (11%)	5 (5%)
	R	0	0	0	0	0
	<b>n</b>			<b>n</b>		
	<b>18</b>			<b>111</b>		
<b>24-59 mois</b>	S	14 (78%)	16 (89%)	14 (78%)	16 (89%)	89 (97%)
	I	4 (22%)	2 (11%)	4 (22%)	2 (11%)	3 (3%)
	R	0	0	0	0	0
	<b>n</b>			<b>n</b>		
	<b>28</b>			<b>106</b>		
<b>5-15 ans</b>	S	24 (86%)	26 (93%)	24 (86%)	26 (93%)	68 (100%)
	I	4 (14%)	2 (7%)	4 (14%)	2 (7%)	0
	R	0	0	0	0	0

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

## Résistance aux macrolides et apparentés

En 2011, le taux de résistance (I+R) des pneumocoques aux macrolides, calculé selon les recommandations du CA-SFM 2011, s'établit à 28,9% (30,4% chez l'enfant, 28,0% chez l'adulte), et 25,9% si l'on ne tient compte que des souches invasives (isolées de LCR et d'hémocultures) (20,7% chez l'enfant, 28,0% chez l'adulte) (Figure 2 et Figure 3).

Il s'agit dans la majorité des cas d'une résistance de type MLS<sub>B</sub> (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) concerne près de 5% des souches résistantes à l'érythromycine en 2011.

La résistance aux macrolides est la résistance le plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 79,9% sont résistantes aux macrolides (77,4% chez l'enfant, 83,4% chez l'adulte).

Aucune souche résistante à la pristinamycine n'a été isolée en 2011.

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1625 souches, dont 469 (28,9%) étaient résistantes à l'érythromycine. En 2011, 16 souches (1,0%) présentent une résistance à la télithromycine (Tableau 12 et Tableau 17). Ces souches sont résistantes aux macrolides avec un phénotype MLS<sub>B</sub>.

## Autres marqueurs de résistance

La fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol dans les infections invasives est indiquée en fonction du type de prélèvement dans la Figure 21 pour l'enfant et dans la Figure 22 pour l'adulte. La résistance à l'érythromycine, à la tétracycline et au cotrimoxazole, sont les marqueurs les plus fréquents, quel que soit l'âge et le type de prélèvement. Cette situation est liée à la présence d'éléments mobiles porteurs de gènes de résistance présents chez *S. pneumoniae*, les transposons Tn1545, Tn916 ou apparentés. Alors que le chloramphénicol est un marqueur indépendant, les 4 autres marqueurs sont liés car les gènes de résistance à ces antibiotiques sont souvent sur un même transposon et peuvent ainsi être co-sélectionnés et transmis ensemble (cf. chapitre Résistances associées et multi-résistance ci-dessous).

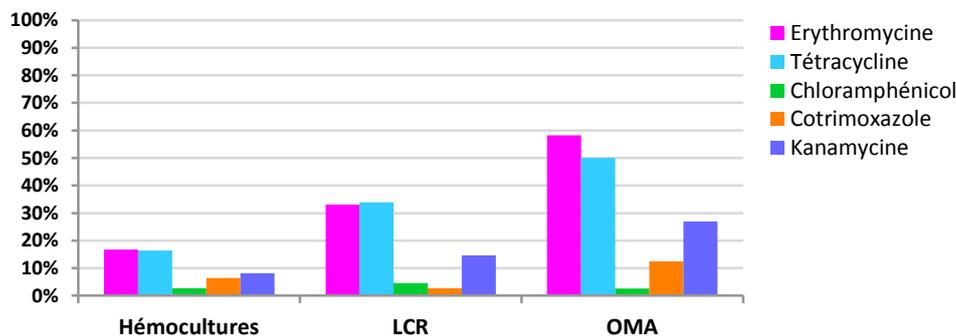


Figure 21 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (n=590), selon le CA-SFM 2011.

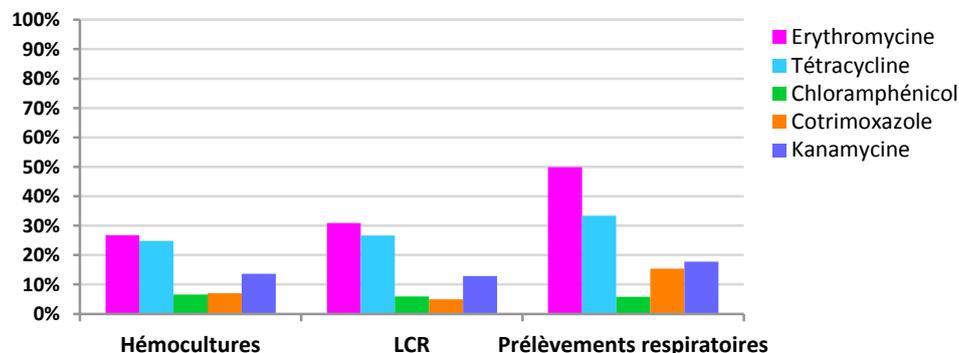


Figure 22 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (n=1412), selon le CA-SFM 2011.

## Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches cumulant la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 21. Sur les 2065 souches pour lesquelles l'ensemble des 6 marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) a été étudié, 1143 soit 55% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance.

Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent 19% (n=386) de l'ensemble (vs. 16% en 2003) et 42% des souches non sensibles (vs. 27% en 2003). Les résistances associant une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines et la résistance à l'érythromycine (phénotype PE, n=27), ou la résistance au cotrimoxazole (phénotype PCo, n=23) sont en recul par rapport aux années précédentes.

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 26% (n=536) de l'ensemble des souches étudiées et 58% des souches non sauvages (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (90%, n=491) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides ; ce taux est stable depuis 2003.

Tableau 21 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (2065 souches étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype <sup>o</sup>	Enfant	Adulte	Total	Principaux sérotypes*
1	P	19	64	83	35B*, 19A
	E	12	34	46	33F
	Co	21	20	41	24F
	Ch	1	18	19	12F
	Te	4	9	13	-
	K	-	1	1	-
2	ET	16	62	78	6C
	TCh	9	21	30	12F
	PE	8	19	27	15A, 35B, 19A
	PCo	8	15	23	14, 9A, 23B
	EK	1	10	11	-
	Divers Péni-S	1	10	11	-
	Divers Péni-R	-	3	3	-
<b>Total 1 ou 2 marqueurs de résistance</b>		<b>100</b>	<b>286</b>	<b>386</b>	
3	PET	48	102	150	19A, 15A, 19F
	PEK	6	27	33	19A
	PECo	1	18	19	-
	TCoCh	3	11	14	-
	Divers Péni-S	3	12	15	-
	Divers Péni-R	5	9	14	-
4	PETK	53	110	163	19A
	PETCo	10	23	33	19A
	Divers	3	14	17	-
5	PETCoK	18	29	47	19A
	PETKCh	3	7	10	-
	Divers	-	4	4	-
6	PETCoChK	-	3	3	19A, 19F, 23F
<b>Total &gt; 3 marqueurs de résistance</b>		<b>156</b>	<b>380</b>	<b>536</b>	

<sup>o</sup>P, pénicilline ; E, érythromycine ; Co, cotrimoxazole ; T, tétracycline ; Ch, chloramphénicol ; K, kanamycine.

\*Le sérotype prédominant dans chaque phénotype est indiqué en couleur.

## Résistance aux fluoroquinolones

Parmi les souches invasives isolées en 2011, trois souches isolées chez l'adulte présentaient une résistance aux fluoroquinolones anti-pneumococciques indiquées dans les infections respiratoires (lévofloxacine et moxifloxacine). Cependant, parmi les souches classées sensibles (CMI de lévofloxacine  $\leq 2$  mg/L, CMI de moxifloxacine  $\leq 0,5$  mg/L), il existe des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Il s'agit soit d'un efflux actif, soit d'une mutation dans la topoisomérase IV, une des deux cibles des fluoroquinolones. Ces mécanismes peuvent représenter une étape préalable à la sélection, en cours de traitement, de mutants de plus haut niveau de résistance. Ces mutants sont alors résistants à la lévofloxacine et la moxifloxacine, la résistance devenant effective quand il existe une mutation dans la seconde cible, la gyrase. C'est la raison pour laquelle il est indispensable de détecter correctement de telles souches à risque.

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

Sur les 1625 souches de l'échantillon 2011, 10 (0,6%) expriment une résistance aux fluoroquinolones. Une seule souche (de bas niveau de résistance) a été isolée chez l'enfant. Sur les 10 souches, 7 sont classées sensibles à la lévofloxacine (CMI de 2 mg/L) et à la moxifloxacine (CMI de 0,25 à 0,5 mg/L), et pour 7 d'entre elles, il existe au moins une résistance associée. (Tableau 22).

Tableau 22 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2011.

Phénotype	Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)					Résistance(s) associée(s)*
					PEF*	NOR	CIP	LVX	MXF	
<b>Sauvage</b>	-	-	-	-	8	4	1	1	0,12	-
<b>Efflux</b>	1 an	19A	OMA	Normandie	16	16	4	1	0,25	P-E-T-K-Fo
<b>Efflux</b>	37 ans	7F	Hémoculture	Provence	8	16	4	1	0,25	-
<b>Efflux</b>	92 ans	3	LCR	Midi-Pyrénées	8	32	4	1	0,25	-
<b>ParC/E</b>	64 ans	14	Hémoculture	Ile-de-France	64	64	4	1	0,25	P-K-Co
<b>ParC/E</b>	65 ans	14	Hémoculture	Rhône-Foréz	64	32	4	2	0,25	P-E-T
<b>ParC/E</b>	79 ans	19A	Hémoculture	Ile-de-France	64	64	4	2	0,25	P-E-T-K
<b>ParC/E</b>	86 ans	19A	Hémoculture	Nord-Pas de Calais	64	64	8	2	0,25	P
<b>ParC+GyrA</b>	51 ans	1	Hémoculture	Nord-Pas de Calais	128	128	16	4	1	Co
<b>ParC+GyrA</b>	61 ans	34	LCR	Bretagne	64	64	16	8	2	Co
<b>ParC+GyrA</b>	61 ans	6A	LCR	Bretagne	128	>128	32	4	1	P-E-K

\*PEF, péfloxacin ; NOR, norfloxacine ; CIP, ciprofloxacine ; LVX, lévofloxacine ; MXF, moxifloxacine ; P, pénicilline ; E, érythromycine ; T, tétracycline ; K, kanamycine ; Fo, fosfomycine ; Co, cotrimoxazole.

## Résistance aux antibiotiques et sérotypes

La sensibilité à la pénicilline des sérotypes des souches invasives isolées en 2011 est indiquée en Figure 23. Les sérotypes 19A, 15A, 6C, 19F, 35B, 19F, 23F et 6B sont le plus souvent de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et seule une petite proportion des souches de ces sérotypes a conservé sa sensibilité naturelle. Un tiers des souches de sérotype 24F exprime une résistance aux bêta-lactamines. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ont un sérotype 19A, 19F, 14, 23F et 6A. Parmi ces sérotypes, seul le sérotype 19A est retrouvé aussi bien au cours d'infections qu'en portage. A l'inverse, de nombreux sérotypes sont presque toujours sensibles à la pénicilline, les plus fréquents étant les 7F, 1, 3, 22F, 10A, 11A, 33F et 23A. Ces sérotypes sont responsables d'infections mais à l'exception du 11A et du 23A, sont peu retrouvés en colonisation (Figure 18 et Figure 23).

Il existe des particularités en fonction de l'âge. Chez l'adulte, cinq sérotypes représentent plus de la moitié des souches invasives : le sérotype 12F, désormais majoritaire, et les sérotypes 19A, 7F, 3 et 22F ; parmi ceux-ci, seules les souches du sérotype 19A sont le plus souvent de sensibilité à la pénicilline. Chez l'enfant, quatre sérotypes prédominent et représentent plus de 50% de l'ensemble des souches, les sérotypes 19A, 1, 12F et 7F.

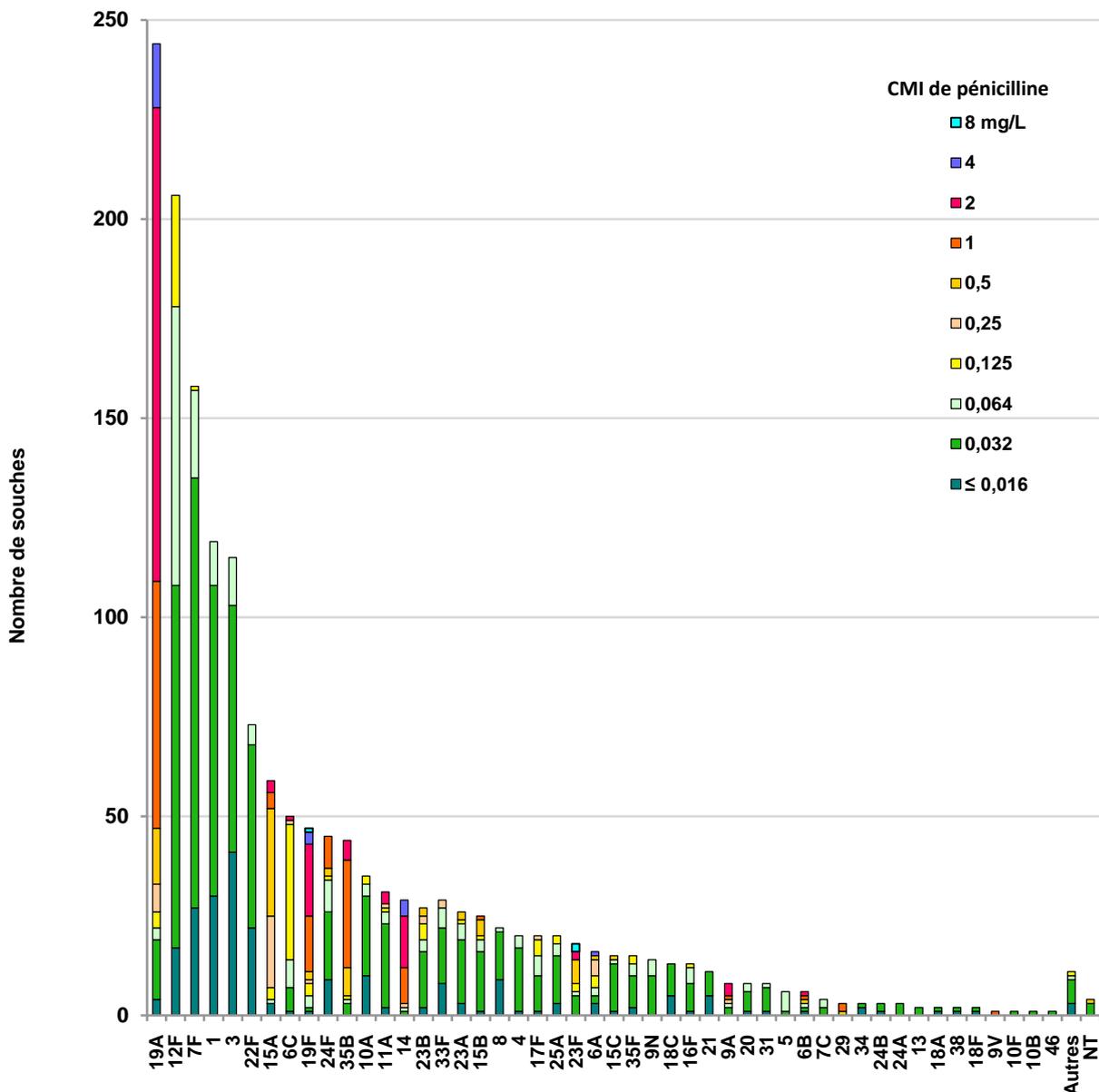


Figure 23 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1625) isolés en 2011.

En 2011, la part représentée par les souches de sérotype 19A dans les infections invasives commence à diminuer (13% vs. 15% en 2010 tous âges confondus, 17% vs. 26% chez l'enfant de moins de 5 ans) mais représente encore 48% des

souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (56% chez l'enfant de moins de 5 ans, 46% après 5 ans). En 2011, la proportion de souches de sérotype 19A de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est de 88%.

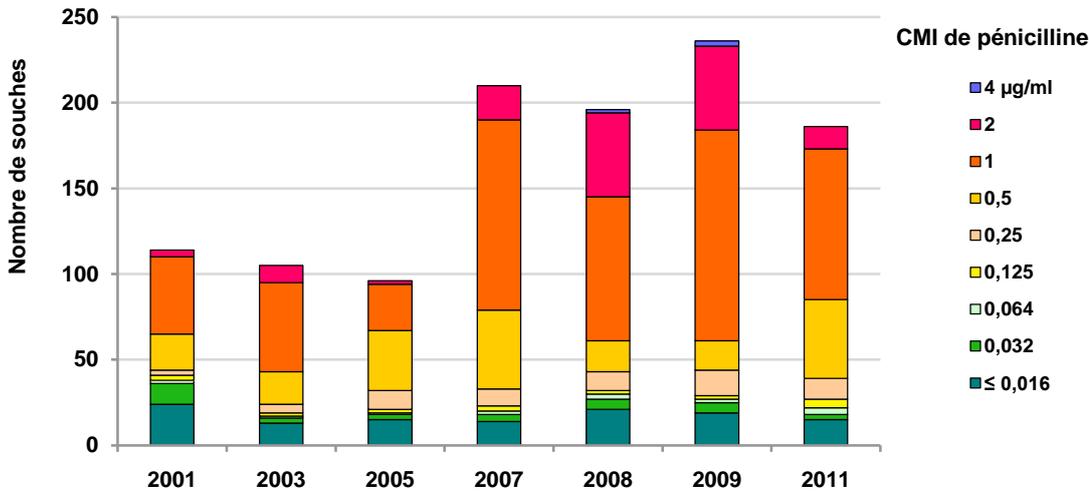


Figure 24 – Évolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de *S. pneumoniae* de sérotype 19A entre 2001 et 2011.

Les souches de sérotype 33F, constamment sensibles aux bêta-lactamines, sont pour les 2/3 d'entre elles, résistantes à l'érythromycine (Figure 25). Parmi les souches non vaccinales candidates au remplacement des sérotypes vaccinaux, certains présentent l'avantage de posséder des gènes de résistance aux antibiotiques. C'est le cas particulièrement des sérotypes 15A, 6C et 35B, qui progressent lentement mais régulièrement et qui représentent en 2011 respectivement 3,6%, 3,1% et 2,7% des souches isolées d'infections invasives ou d'OMA. En revanche, le principal sérotype de remplacement, le sérotype 12F, est presque toujours sensible aux antibiotiques.

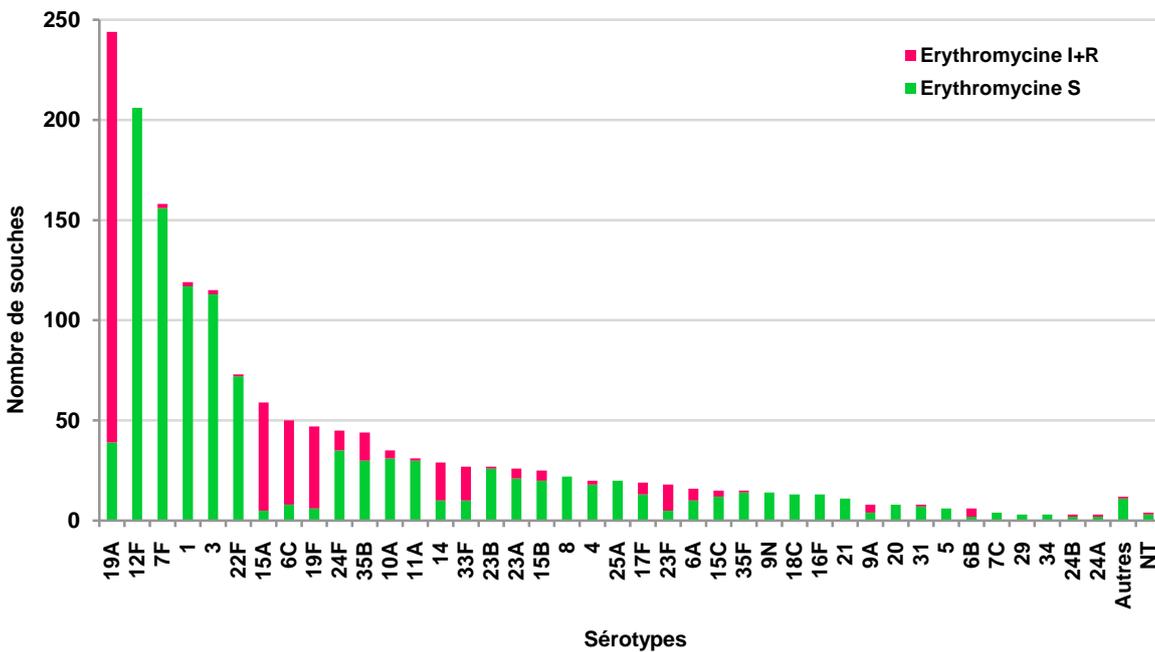


Figure 25 - Sensibilité à l'érythromycine des sérotypes de *S. pneumoniae* (n=1625) isolés en 2011.

L'étude du profil génétique de certaines de ces souches au moyen du MLST est faite chaque année pour déterminer quels sont les clones circulants en France et mettre en évidence d'éventuels échanges capsulaires pour expliquer l'émergence de la résistance aux antibiotiques parmi ces sérotypes dont la durée de portage est mal connue. L'étude de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois, a révélé l'émergence des sérotypes 15A/B/C, 6C, 11A, 35B et 23B qui apparaissent ainsi comme de « bons colonisateurs » (Figure 18).

## Typage moléculaire (MLST) des principaux sérotypes de remplacement

Les principaux sérotypes actuellement retrouvés dans les infections invasives sont le sérotype 12F, en forte progression, et les sérotypes vaccinaux 19A, 7F, 3 et 1, dont la prévalence semble se stabiliser, voire diminuer pour les sérotypes 19A et 7F (Figure 7).

Nous présentons ici les résultats de MLST obtenus sur plus de 400 souches invasives isolées entre 2002 et 2011 pour chacun de ces sérotypes ainsi que pour le sérotype 6C, décrit récemment (Park *et al.* J Clin Microbiol 2007). Les « sequence-type » (ST) ainsi que les complexes clonaux (CC) auxquels ils appartiennent sont indiqués dans le Tableau 23. Ces résultats confirment la prédominance du clone ST276 pour le sérotype 19A (ST276), résistant aux antibiotiques, comme nous l'avons décrit pour les souches de portage (Cohen *et al.* Vaccine 2010). Les clones majoritaires pour les sérotypes 1, 3, 7F, et 6C sont respectivement le ST306, le ST180, le ST191 et le ST386, en progression constante ces dernières années. En revanche, l'émergence du sérotype 12F ne semble pas reliée à l'expansion d'un ST particulier. Ce résultat devra être confirmé par l'étude d'un plus grand nombre de souches.

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

Sérotype	CC	ST	Sensibilité à la pénicilline		Nombre de souches
			CMI ≤ 0,06mg/L	CMI > 0,06mg/L	
19A	230	230		2	2
		276		105	105
		276 <sub>SLV</sub> *		1	1
		2674		5	5
		3772		1	1
		4677		2	2
	2013	2013		3	3
	2174	2174	1		1
	6158	994	3		3
		4197	1		1
	63	63		1	1
	156	361		1	1
	199	2344		1	1
		416	1		1
2669	1159	1		1	
-	1201	1		1	
<b>Total 19A</b>			<b>8</b>	<b>122</b>	<b>130</b>
1	306	306	20		20
		8066	1		1
<b>Total 1</b>			<b>21</b>		<b>21</b>
3	180	180	52		52
		260	16		16
	260	1220	6		6
		378	2		2
		458	1		1
		1012	1		1
8026	8026	1		1	
<b>Total 3</b>			<b>79</b>		<b>79</b>
7F	191	191	165		165
		1589	1		1
	218	3153	1		1
		2469	1		1
		8069	1		1
		218	3544	3	
230	3133	1		1	

Sérotype	CC	ST	Sensibilité à la pénicilline		Nombre de souches
			CMI ≤ 0,06mg/L	CMI > 0,06mg/L	
<b>Total 7F</b>			<b>173</b>		<b>173</b>
	<b>315</b>	<b>386</b>	9	10	19
		1150	2	5	7
		8655		1	1
		2667		4	4
	<b>156</b>	8063		1	1
<b>6C</b>		8614	2	1	3
		8612		1	1
	395	1692	2		2
		1714	2		2
	-	1014	1		1
<b>Total 6C</b>			<b>18</b>	<b>23</b>	<b>41</b>
	-	8060	8		8
	218	218	3		3
<b>12F</b>		220	4		4
	989	989	6		6
		6839 <sub>SLV</sub>	1		1
	3774	3524	1		1
<b>Total 12F</b>			<b>23</b>		<b>23</b>

\*SLV, single locus variant.

## Surveillance des infections à *S. pneumoniae*

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

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

## Méningites à *S. pneumoniae*

En 2011, en France métropolitaine, 436 cas de méningite ont été signalés au CNRP, dont 421 (96%) cas signalés par les ORP et 11 par les correspondants ne participant pas au réseau des ORP. L'étude a porté sur 432 souches viables, dont 118 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant, et sur 314 souches isolées chez l'adulte (> 15 ans).

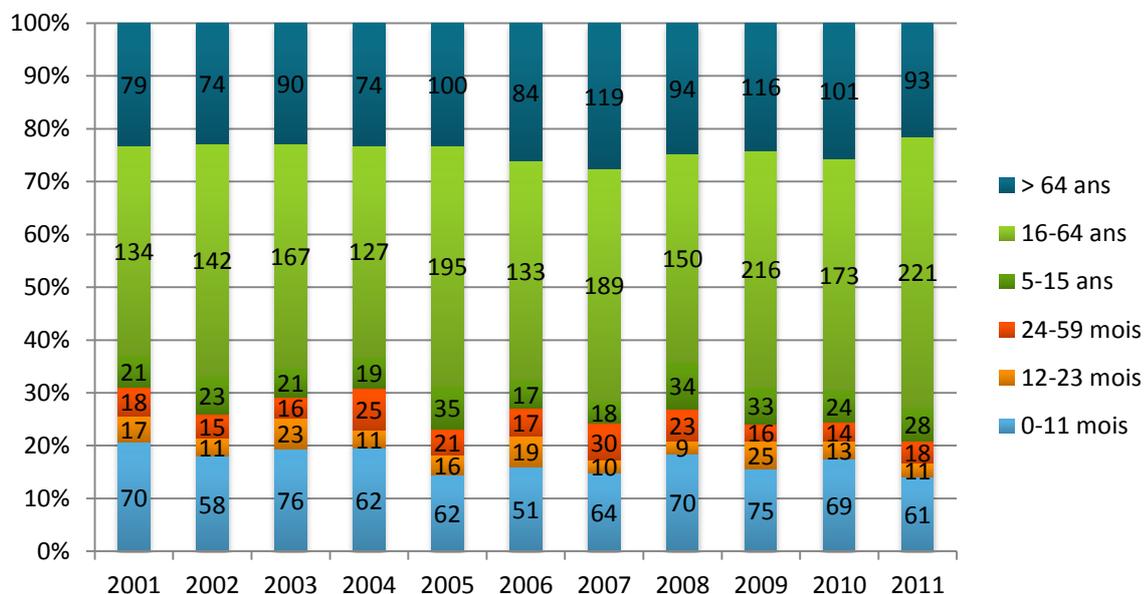


Figure 26 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âge entre 2001 et 2011.

D'après les dernières données du réseau EPIBAC de l'InVS<sup>3</sup>, l'incidence des méningites à pneumocoque a diminué chez les enfants âgés de moins de 2 ans de 6,2 à 5,1 cas / 100 000 entre 2010 et 2011 ( $p=0,26$ ), et reste inférieure à ce qu'elle était à la période pré-vaccinale (8,8 cas / 100 000 en 1998-2002).

<sup>3</sup> <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm> EPIBAC

### Répartition géographique

La répartition géographique des 432 cas de méningite à *S. pneumoniae* en 2011 est indiquée en Figure 27. En moyenne, 22 cas de méningite par région ont été rapportés en 2011 (médiane = 20), les extrêmes allant de 5 en Franche-Comté à 79 en Ile-de France.

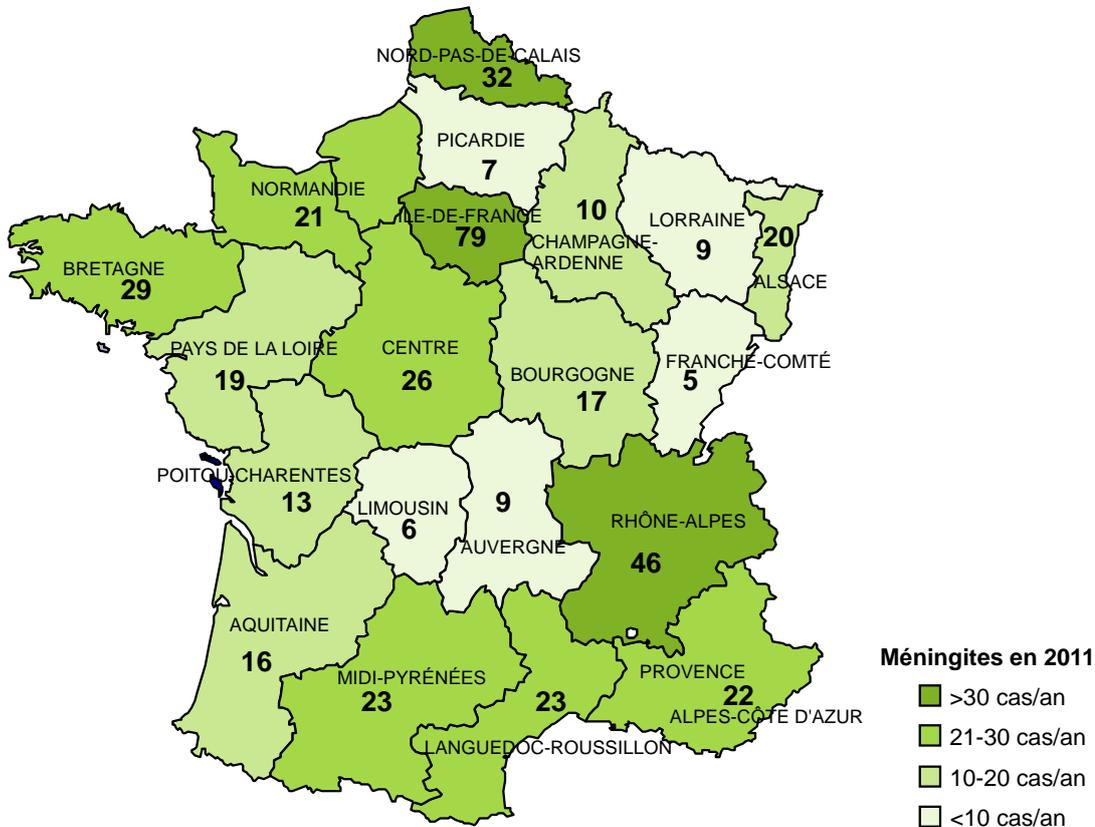


Figure 27 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2011 (n=432).

Dans 412 cas, la souche a été isolée dans le LCR, dans 18 cas à partir d'une hémoculture, et dans deux cas à partir d'un abcès cérébral.

### Distribution temporelle

La Figure 28 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas cumulés de méningite à pneumocoque de 2001 à 2011. C'est durant les mois de décembre, janvier, février et mars que sont enregistrés le plus grand nombre de cas.

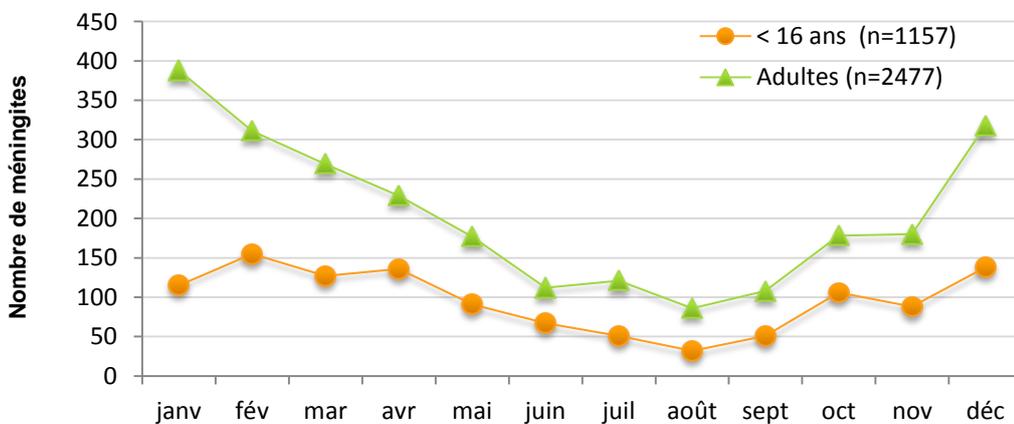


Figure 28 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2011.

## Répartition par classe d'âge

Les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes enfants de moins de 12 mois, ainsi que les adultes à partir de 50 ans (Figure 29, Figure 30).

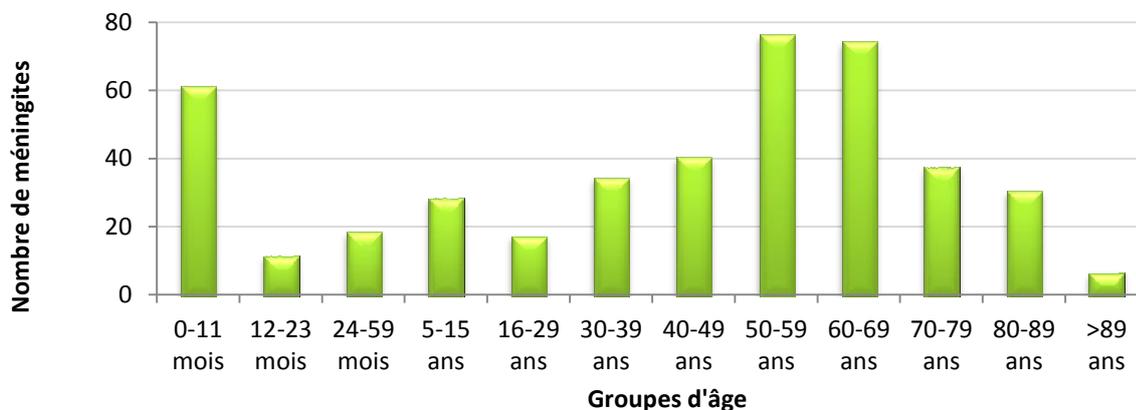


Figure 29 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2011 (n=432) en fonction de l'âge.

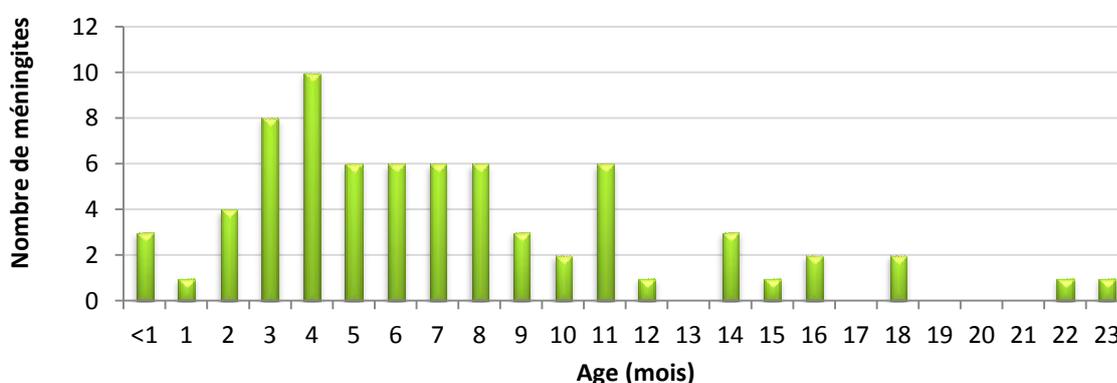


Figure 30 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans (n=72).

## Surveillance des sérotypes

Dans toutes les tranches d'âge, la diminution significative des méningites à pneumocoques de sérotypes vaccinaux est plus ou moins compensée par l'augmentation des méningites à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux. D'une façon générale, une part importante du remplacement est liée à des souches de sérotypes non vaccinaux sensibles à la pénicilline (Figure 4).

Chez les enfants de moins de 2 ans, les sérotypes vaccinaux PCV7 ont quasiment disparu. En 2011, deux sérotypes prédominent : le 12F, non couvert par le PCV13 et le 19A, inclus dans le PCV13 (MLST indiqués dans le Tableau 23). Cependant leur dynamique d'évolution est différente : l'incidence des méningites à 19A est en baisse, tandis que l'incidence des méningites à 12F, sensible aux bêta-lactamines, est en forte progression ( $p < 10^{-3}$ ). Viennent ensuite les sérotypes 15A et le 10A qui progresse nettement depuis 2009, et le sérotype 24F.

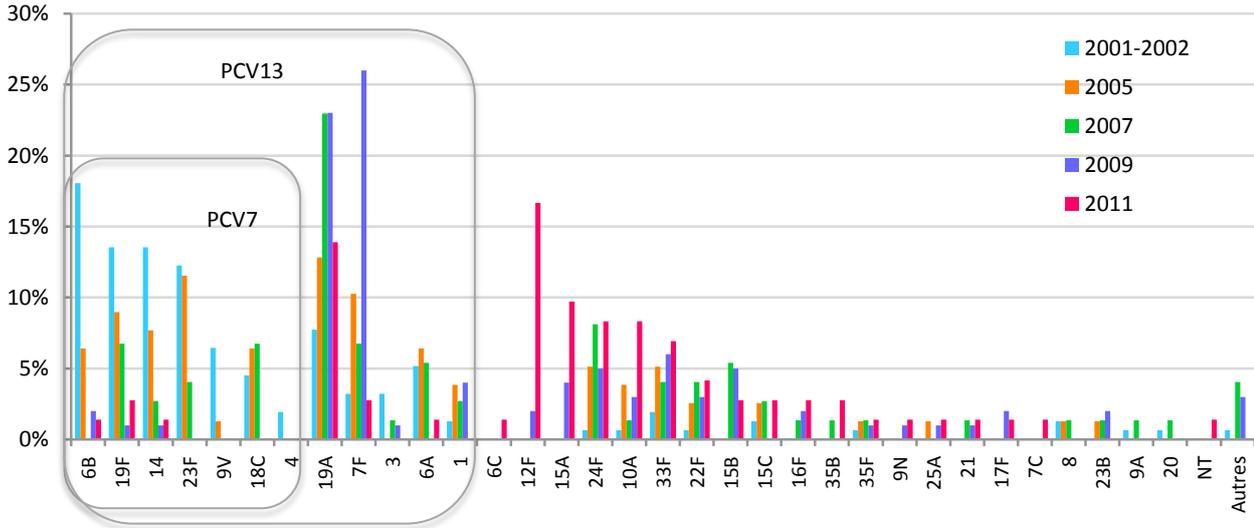


Figure 31 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=155), 2005 (n=78), 2007 (n=74), 2009 (n=101) et en 2011 (n=72).

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

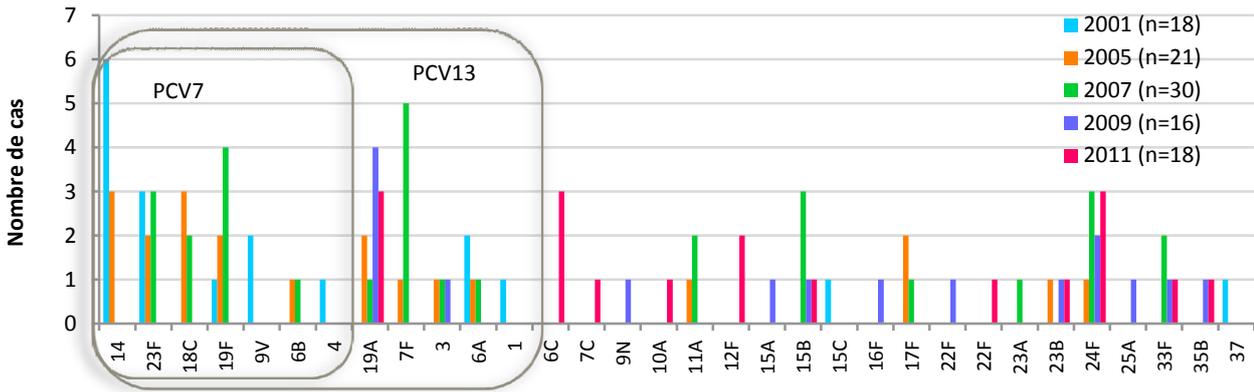


Figure 32 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2010.

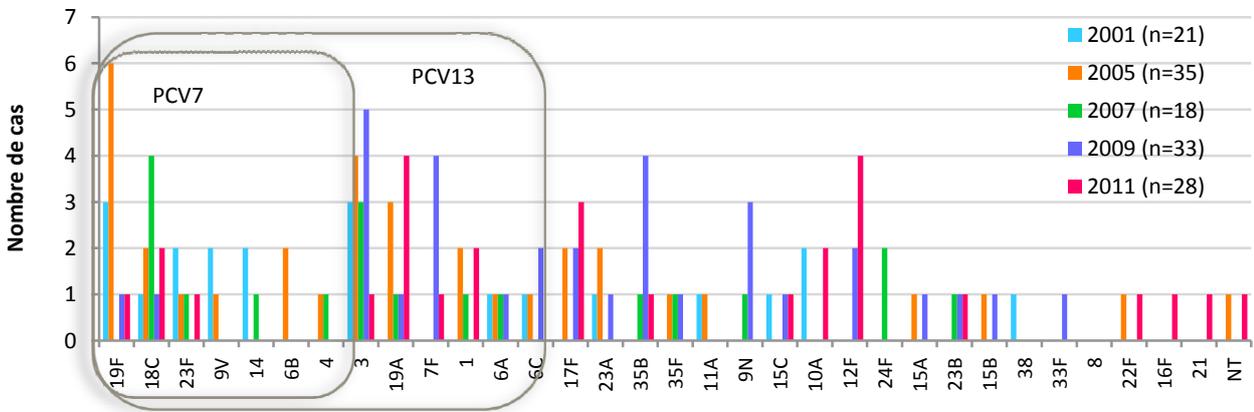


Figure 33 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2010.

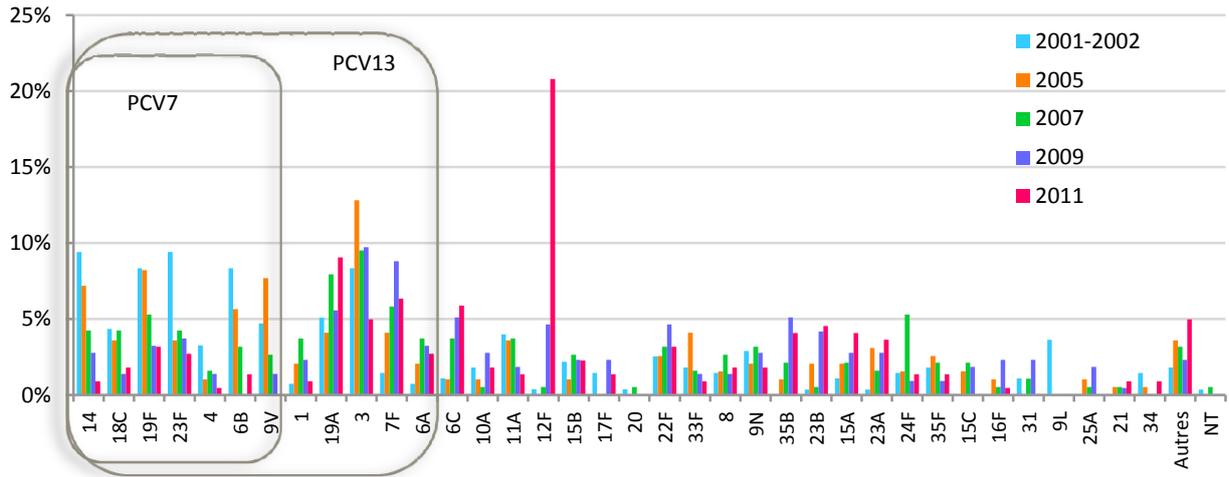


Figure 34 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=276), 2005 (n=195), 2007 (n=189), 2009 (n=216) et en 2011 (n=221).

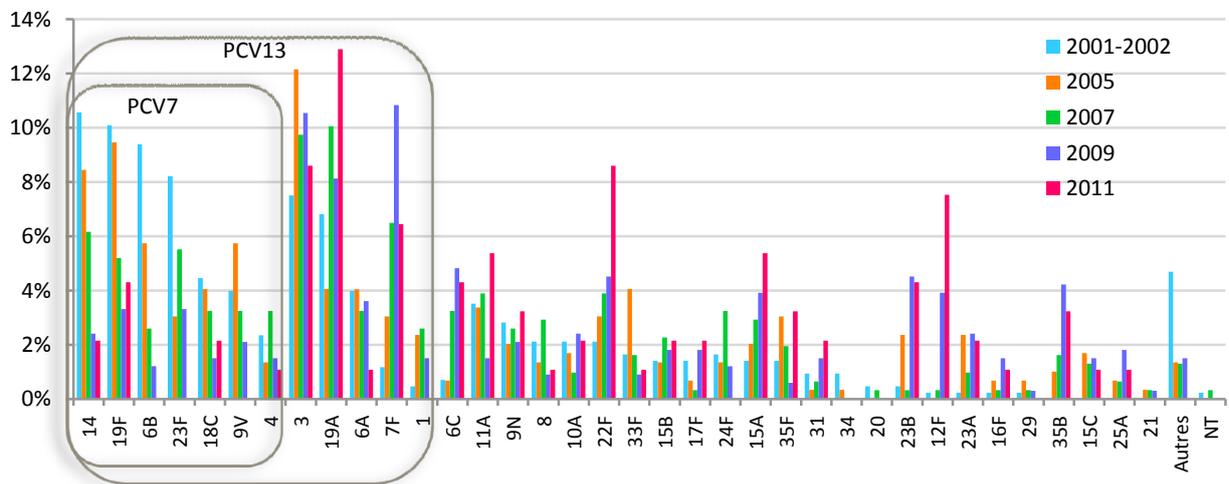


Figure 35 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=151), 2005 (n=101), 2007 (n=119), 2009 (n=116) et en 2011 (n=93).

Chez l'adulte, la diminution globale des sérotypes vaccinaux PCV7 se poursuit en 2011 (Figure 34 et Figure 35). En ce qui concerne les sérotypes vaccinaux PCV13 : le sérotype 19A reste prédominant, et les sérotypes 3 et 7F sont en baisse. Le sérotype 6C n'a pas progressé. A l'inverse, on observe une nette augmentation des méningites liées aux sérotypes 12F et 22F (sérotypes non contenus dans le vaccin conjugué 13-valent, mais contenus dans le polysidique 23-valent). On note également une progression régulière des méningites à sérotype 15A.

## Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines est présentée sur la Figure 36.

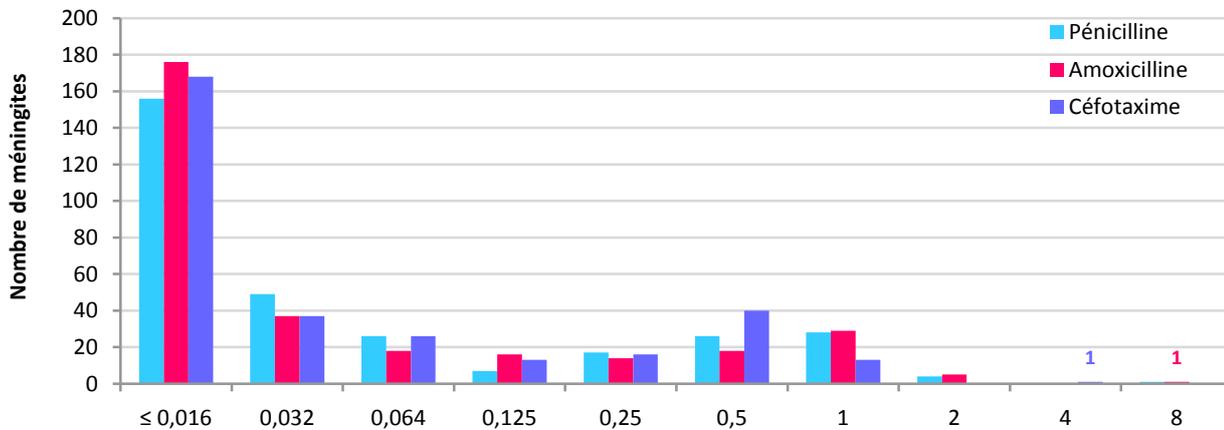


Figure 36 – Distribution des souches isolées de méningites (n=432) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Le nombre de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines continue de diminuer en 2011, de façon significative depuis 2001 (Tableau 24). Le pourcentage de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline est en baisse (11% vs. 16% en 2010), avec une seule souche résistante à cette molécule. En ce qui concerne les céphalosporines injectables de 3<sup>ème</sup> génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, 5% des souches avaient une sensibilité diminuée vis à vis du céfotaxime et 3,6% vis-à-vis de la ceftriaxone (% calculé à partir de 248 souches) ; une seule souche isolée d'une méningite chez l'adulte était résistante à ces molécules (CMI > 2 mg/L).

Tableau 24 – Évolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de *S. pneumoniae* responsables de méningites entre 2001 et 2011.

Année	n (%)								
	Pénicilline			Amoxicilline			Céfotaxime		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<b>2001 (n=339)</b>	171 (50)	166 (49)	2 (0,6)	241 (71)	90 (27)	8 (2)	291 (86)	47 (14)	1 (0)
<b>2002 (n=323)</b>	177 (55)	145 (45)	1 (0,3)	249 (77)	70 (22)	4 (1)	288 (89)	35 (11)	0
<b>2003 (n=393)</b>	227 (58)	164 (42)	2 (0,5)	308 (78)	82 (21)	3 (1)	358 (91)	34 (9)	1 (0)
<b>2004 (n=318)</b>	193 (61)	123 (39)	1 (0,3)	258 (81)	59 (19)	1 (0)	310 (97)	8 (3)	0
<b>2005 (n=430)</b>	276 (64)	154 (36)	0 (0,0)	357 (83)	71 (17)	2 (0)	406 (94)	24 (6)	0 (0)
<b>2006 (n=321)</b>	213 (66)	106 (33)	2 (0,6)	266 (83)	51 (16)	4 (1)	309 (96)	12 (4)	0
<b>2007 (n=430)</b>	278 (65)	152 (36)	0 (0,0)	363 (84)	61 (14)	6 (1)	402 (93)	27 (6)	1 (0)
<b>2008 (n=380)</b>	262 (69)	117 (31)	1 (0,3)	320 (84)	57 (15)	3 (1)	348 (92)	31 (8)	1 (0)
<b>2009 (n=481)</b>	335 (70)	146 (30)	0 (0,0)	395 (82)	83 (17)	3 (1)	445 (93)	36 (7)	0 (0)
<b>2010 (n=394)</b>	261 (66)	133 (34)	0 (0,0)	327 (83)	65 (16)	2 (1)	367 (93)	25 (6)	2 (1)
<b>2011 (n=432)</b>	319 (74)	105 (33)	8 (3)	385 (89)	46 (11)	1 (0)	410 (95)	21 (5)	1 (0)
<b>p*</b>	< 10 <sup>-4</sup>			< 10 <sup>-4</sup>			< 10 <sup>-4</sup>		

Selon le CA-SFM 2011.

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

Les souches plus résistantes au céfotaxime qu'à l'amoxicilline ne représentent que 1% des souches de méningites en 2011 (vs. 4% en 2009) (Figure 37). Nous avons aussi étudié la sensibilité à la ceftriaxone, autre céphalosporine injectable de 3ème génération recommandée dans le traitement des méningites à pneumocoque. Si ces deux bêta-lactamines ont une activité globalement comparable, pour certaines souches de sensibilité diminuée, il peut exister des écarts de CMI de 1 voire 2 dilutions en faveur de l'une ou de l'autre (Figure 38). Ainsi 2% des souches ont une CMI de ceftriaxone supérieure à celle du céfotaxime, et à l'inverse, 14% des souches ont une CMI de ceftriaxone inférieure à celle du céfotaxime.

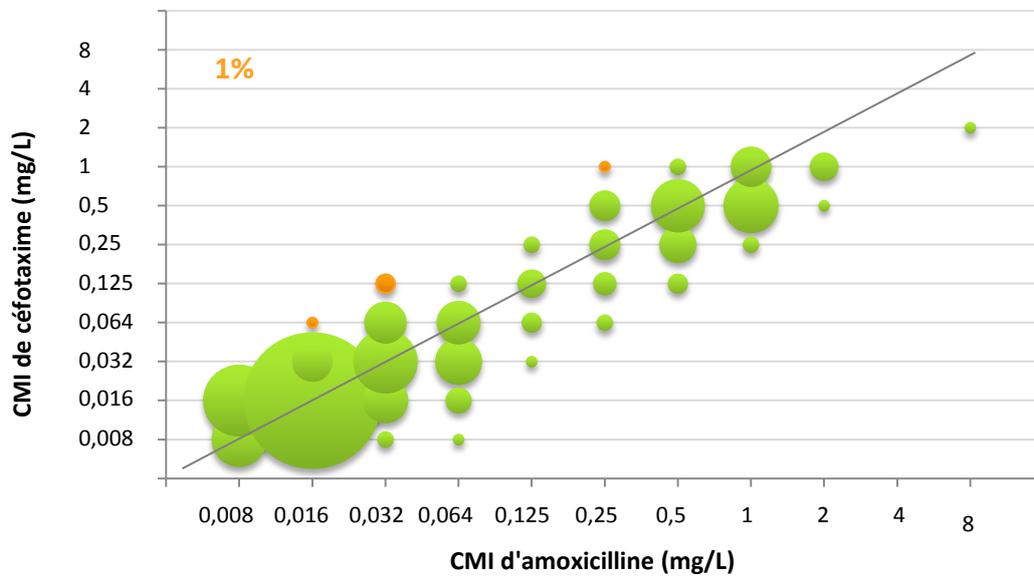


Figure 37 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites (n=394). Les bulles orange indiquent les souches ayant une CMI de céfotaxime supérieure d'au moins deux dilutions à la CMI d'amoxicilline.

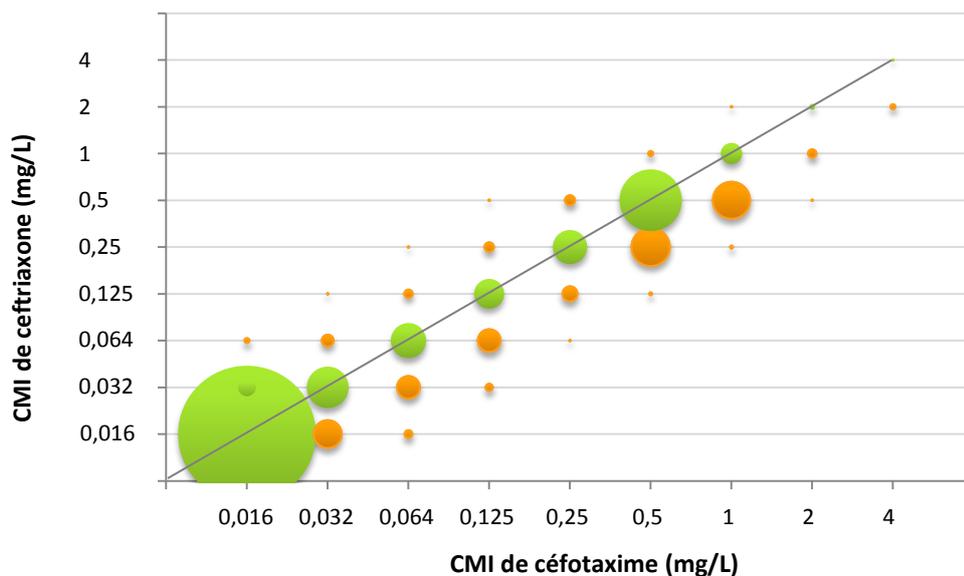


Figure 38 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de *S. pneumoniae* isolées de méningite entre 2004 et 2011 (n=2952).

### Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de méningites

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 39 à la Figure 40 pour l'enfant, et de la Figure 41 à la Figure 42 pour l'adulte.

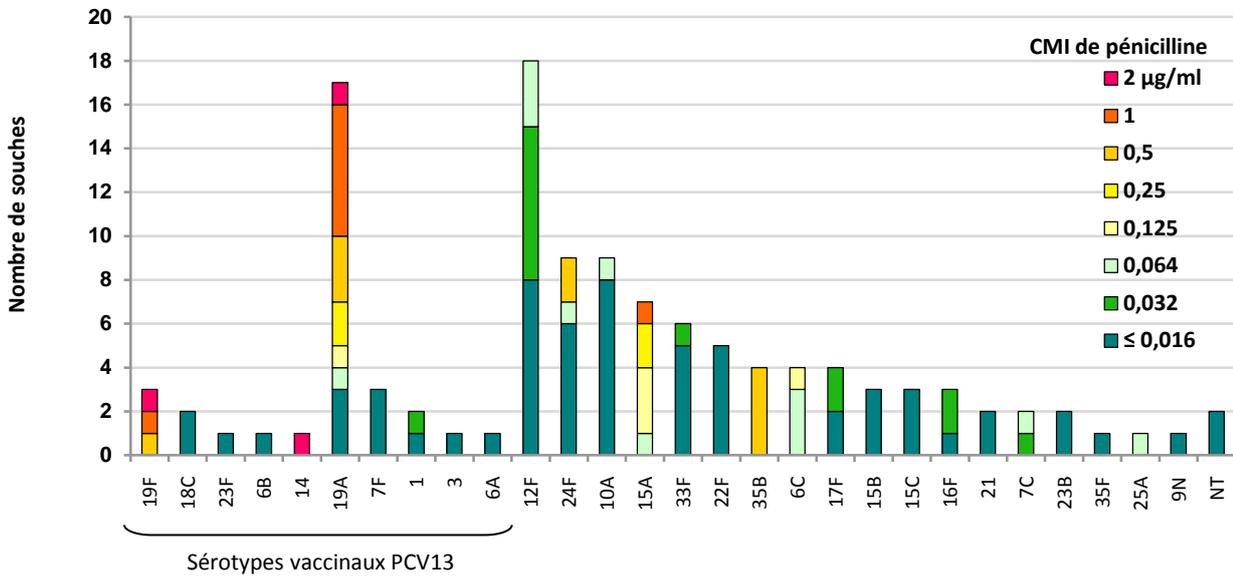


Figure 39 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\le 15\text{ ans}$ ) (n=118).

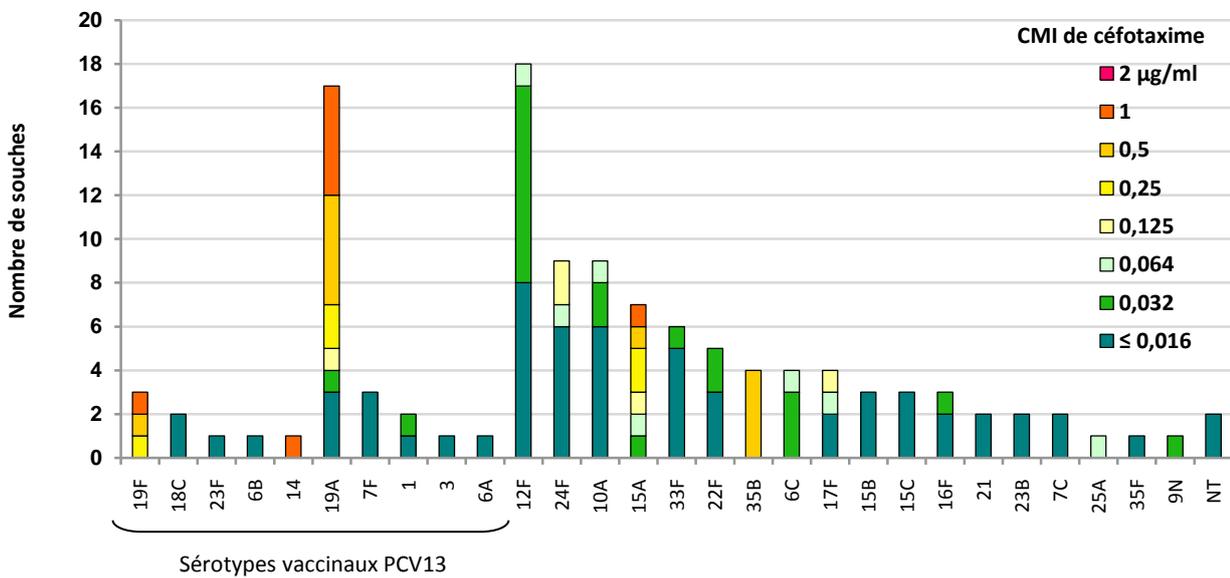


Figure 40 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\le 15\text{ ans}$ ) (n=118).

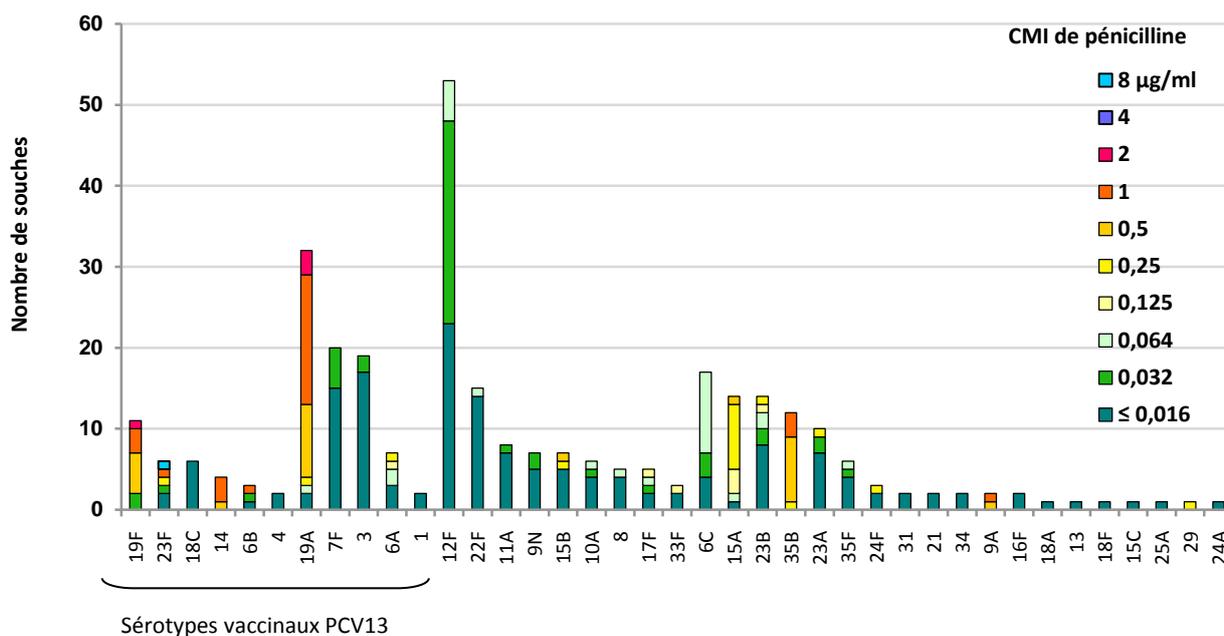


Figure 41 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=314).

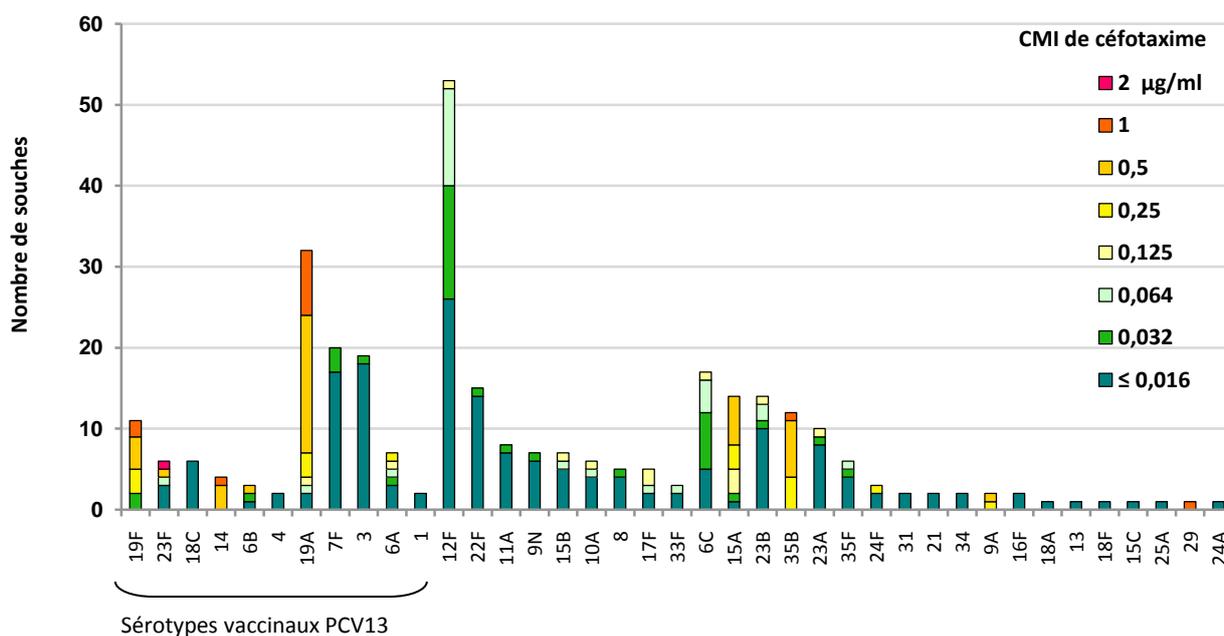


Figure 42 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=314).

## Bactériémies à *S. pneumoniae*

### Répartition par classe d'âge chez l'enfant

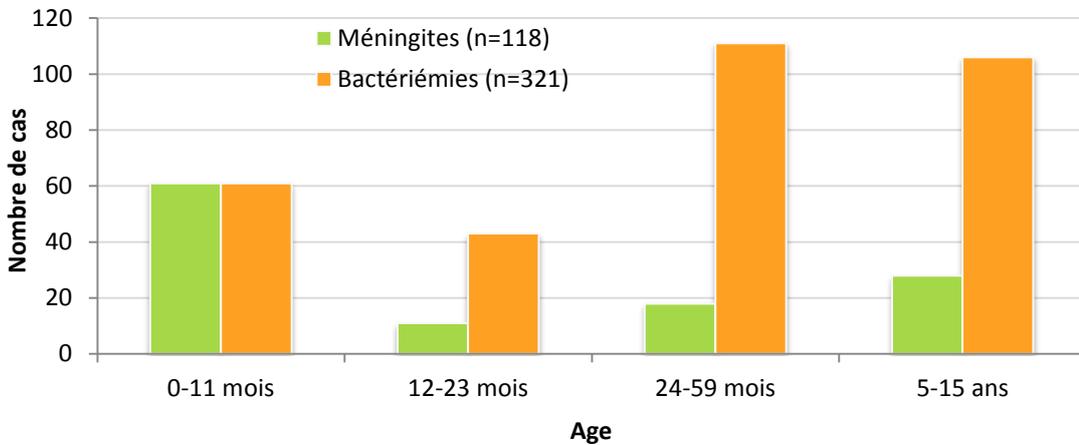


Figure 43 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant.

### Surveillance des sérotypes

L'incidence des bactériémies liées à des sérotypes couverts par le vaccin conjugué heptavalent (PCV7) a significativement diminué depuis 2001-2002 chez les enfants de moins de 2 ans (effet direct du vaccin), mais aussi dans tous les autres groupes d'âges y compris dans la population non vaccinée (effet indirect) (Figure 14).

D'après les données de l'InVS<sup>2</sup>, chez les enfants de moins de deux ans on observe une diminution de l'incidence des bactériémies de 24,0/100 000 à 13,7/100 000 ( $p < 10^{-4}$ ) entre la période pré-vaccinale 1998-2002 et 2011.

Comme dans les méningites, la diminution significative des bactériémies à pneumocoques de sérotypes vaccinaux est partiellement compensée par l'augmentation des bactériémies à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux chez l'enfant de moins de deux ans (Figure 4). Au-delà de cet âge, l'augmentation de l'incidence des bactériémies est liée à l'augmentation des sérotypes non vaccinaux. D'une façon générale, une part importante du remplacement est liée à des souches de sérotypes non vaccinaux sensibles à la pénicilline.

Chez les enfants de moins de 2 ans, le sérotype 19A reste prédominant en 2011, malgré une nette diminution puisqu'il ne représente plus que 16% des souches isolées dans ce groupe d'âge (vs. 28% en 2010). Viennent ensuite deux sérotypes non vaccinaux, les sérotypes 12F et 24F, qui représente respectivement 15% et 11% des pneumocoques isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de deux ans (Figure 44).

Chez les enfants de 24 à 59 mois, les principaux sérotypes isolés de bactériémies en 2011 sont, par ordre de fréquence, les sérotypes 1 (27%), 19A (19%), 12F et 7F (9% chacun) ; ce dernier est en nette diminution (Figure 45).

Chez l'enfant de 5 à 15 ans, le sérotype 1 est toujours prédominant (43% des souches isolées de bactériémies en 2011, (Figure 46), bien qu'en nette diminution.

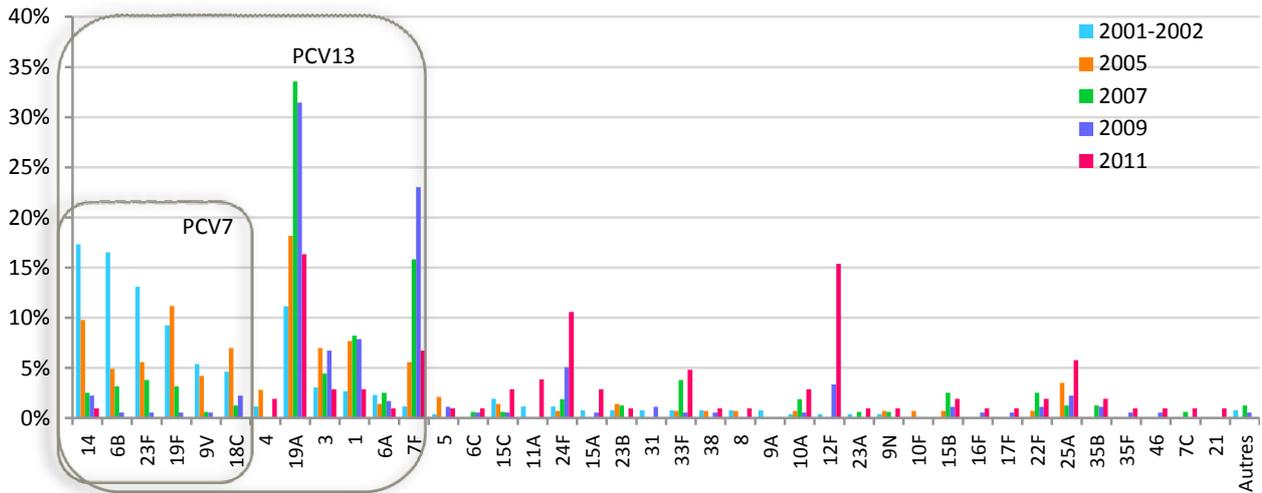


Figure 44 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=241), 2005 (n=143), 2007 (n=158), 2009 (n=179), et en 2011 (n=104).

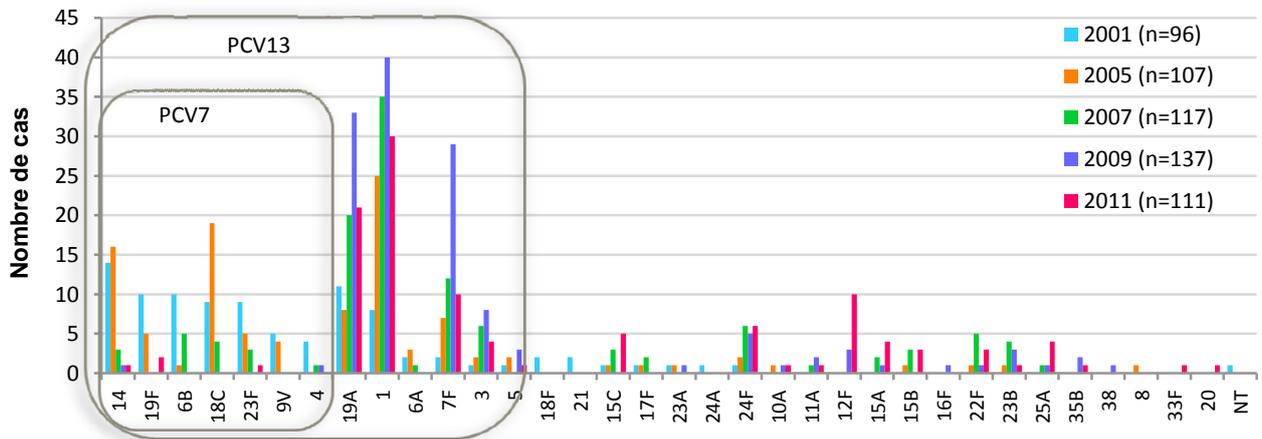


Figure 45- Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2011.

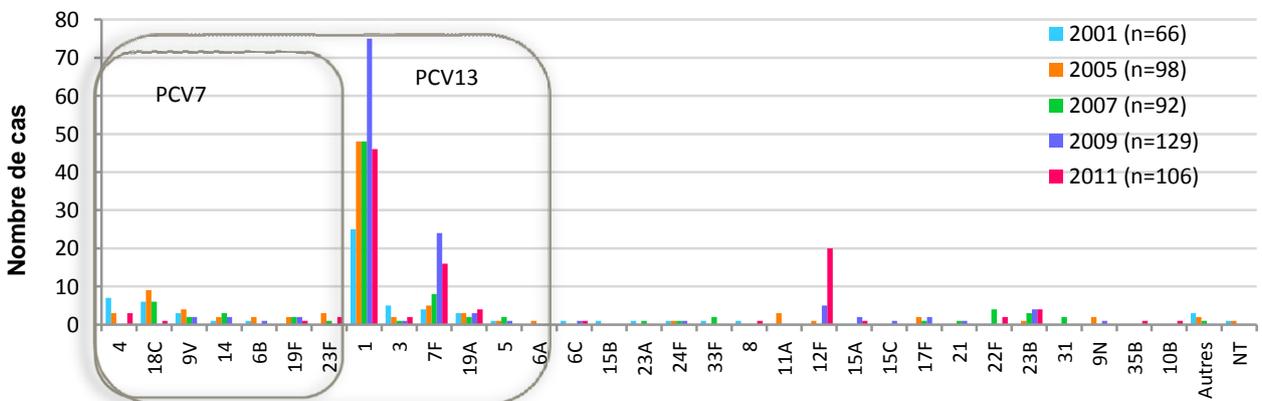


Figure 46 – Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2011.

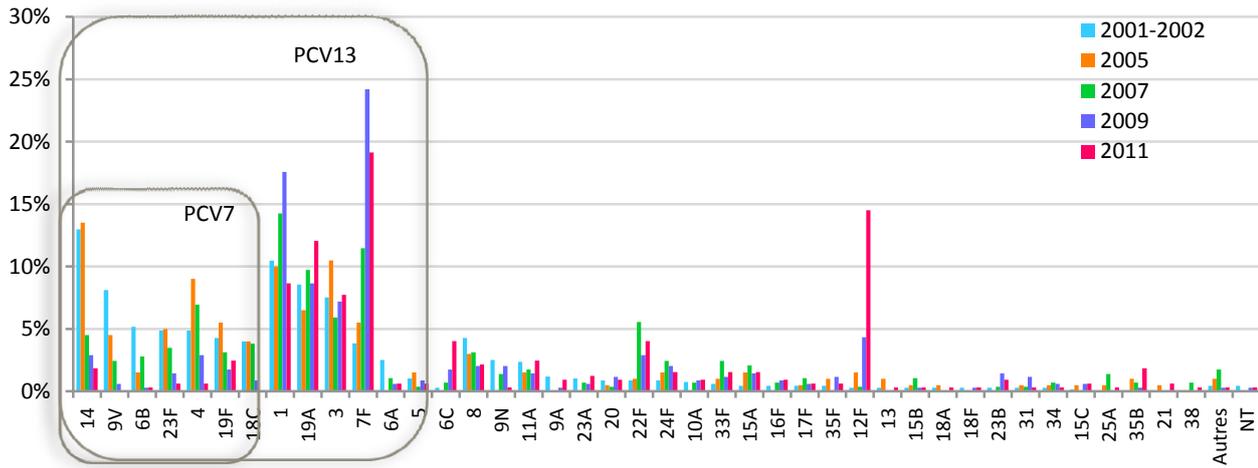


Figure 47 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=641), 2005 (n=200), 2007 (n=288), 2009 (n=347) et en 2011 (n=324).

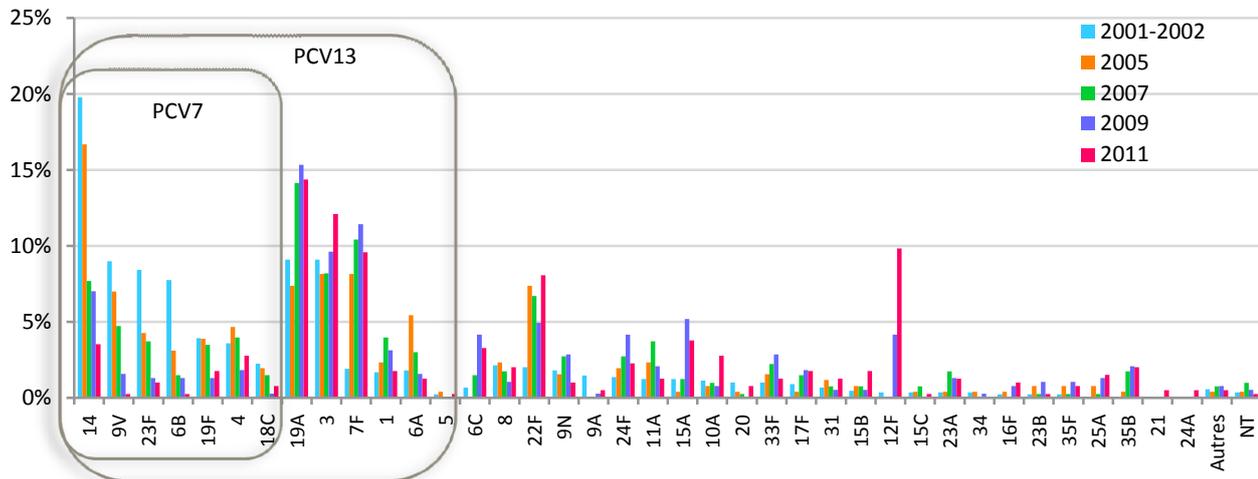


Figure 48 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=886), 2005 (n=257), 2007 (n=403), 2009 (n=385) et en 2011 (n=397).

Chez l'adulte de 16 à 64 ans, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent est de 55%, et celle du vaccin polysaccharidique Pn-23v est de 82% en 2011. Le sérotype vaccinal 7F, toujours prédominant, est cependant en diminution (19% vs. 24% en 2009), de même que le sérotype 1. En revanche, le sérotype 19A continue de progresser (Figure 47). Parmi les sérotypes de remplacement, la progression la plus nette revient au sérotype 12F, qui représente près de 15% des bactériémies (2<sup>ème</sup> position). Le sérotype 3 est stable.

Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, l'ensemble des sérotypes vaccinaux (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) a nettement diminué par rapport à 2001-2002; les sérotypes 19A, 3 et 7F sont toujours prédominants et représentent respectivement 14%, 12% et 10%. L'émergence du sérotype 12F se confirme également dans cette tranche d'âge, où désormais il représente aussi 10% des souches (Figure 48).

### Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2011 est indiquée sur la Figure 49. La CMI modale des trois molécules est à 0,016 mg/L pour la population sensible. Pour les souches de sensibilité diminuée, la CMI modale de la pénicilline et de l'amoxicilline est à 1 mg/L, et la CMI modale du céfotaxime est à 0,5 mg/L.

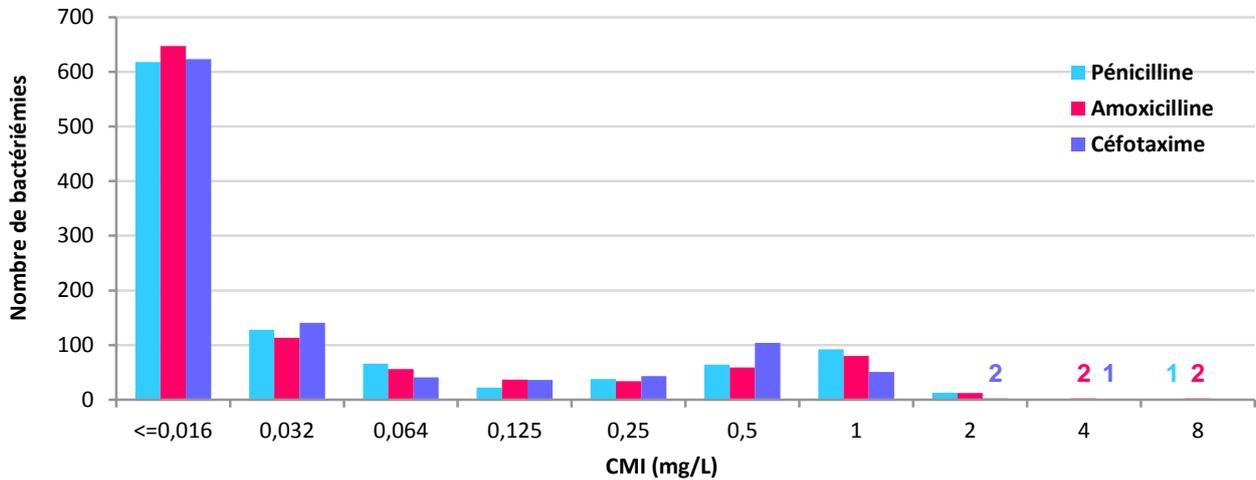


Figure 49 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2011 (n=1042) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

### Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de bactériémies

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 50 à la Figure 52 pour l'enfant, et de la Figure 53 à la Figure 55 pour l'adulte.

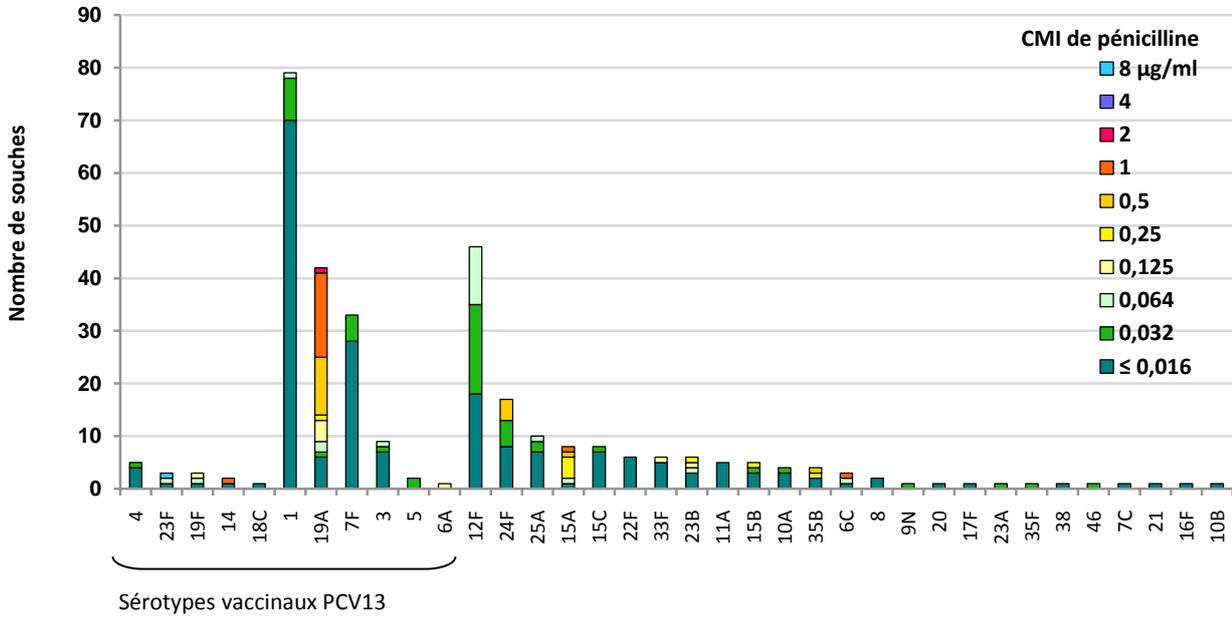


Figure 50 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=321).

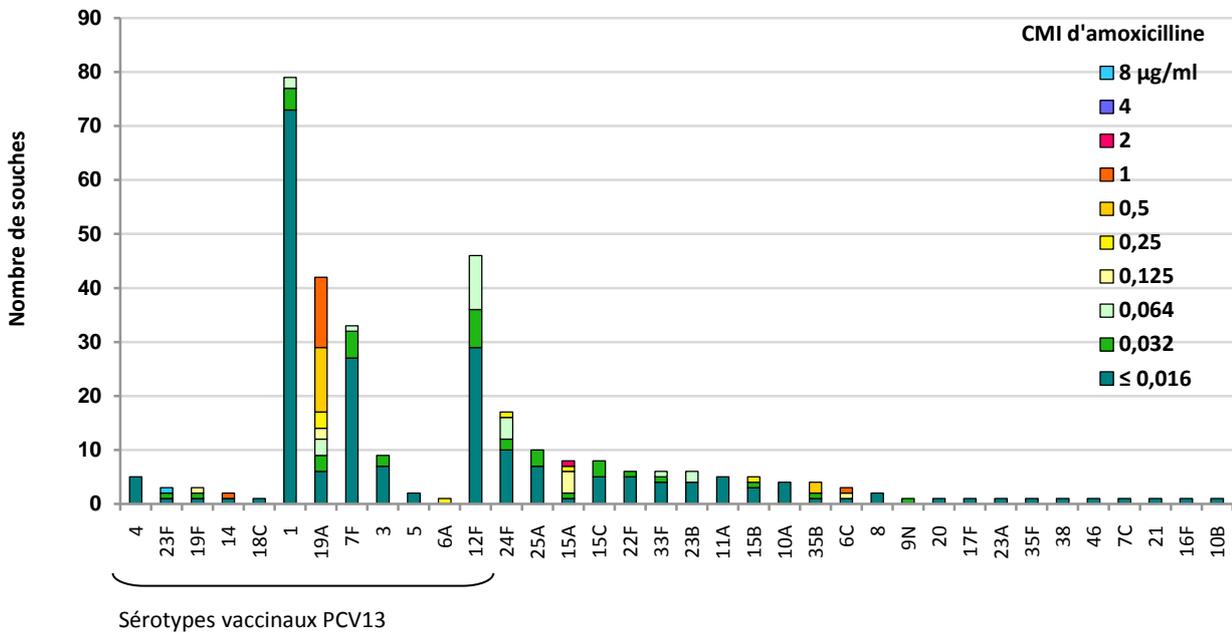


Figure 51 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=321).

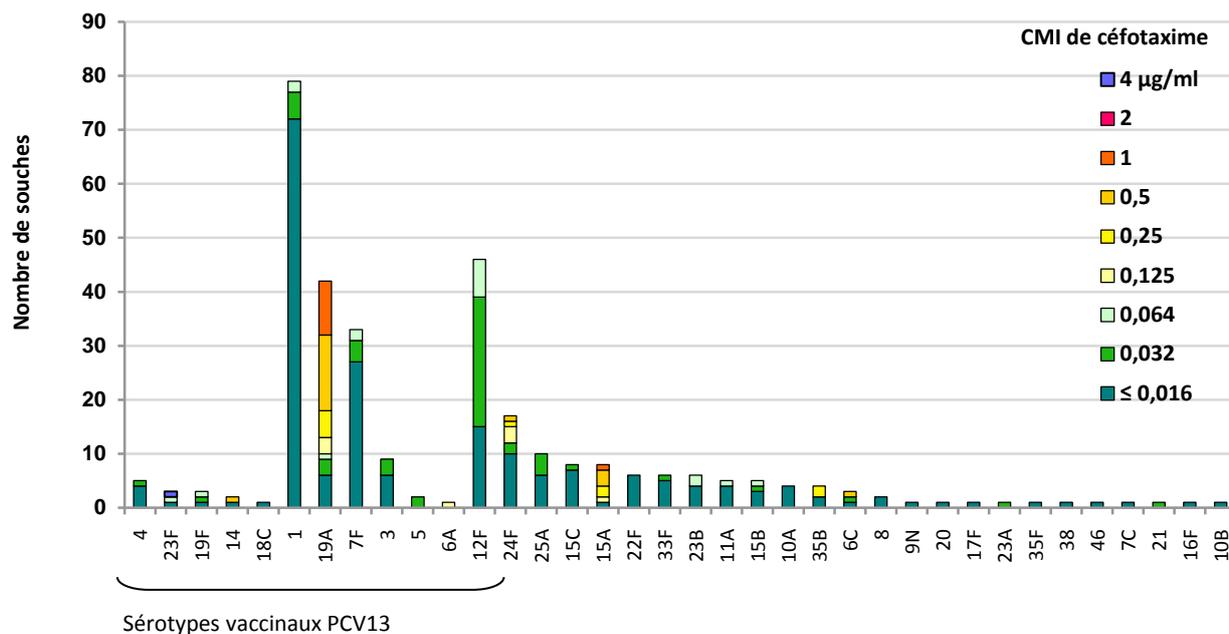


Figure 52 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$  ans) (n=321).

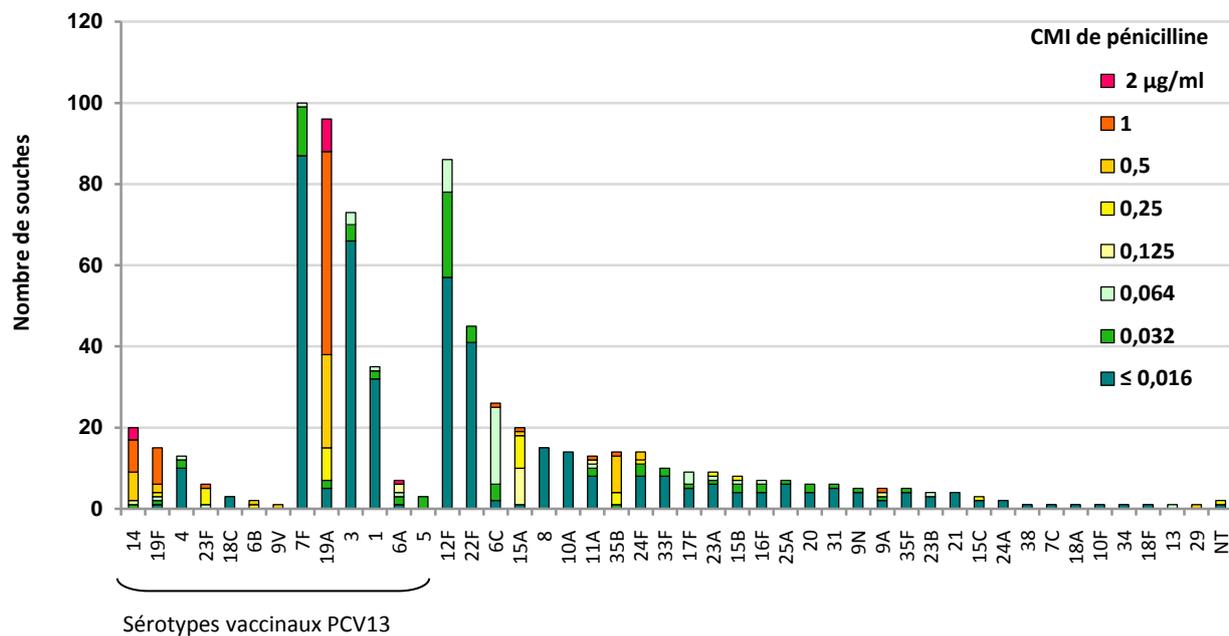


Figure 53 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte ( $> 15$  ans) (n=721).

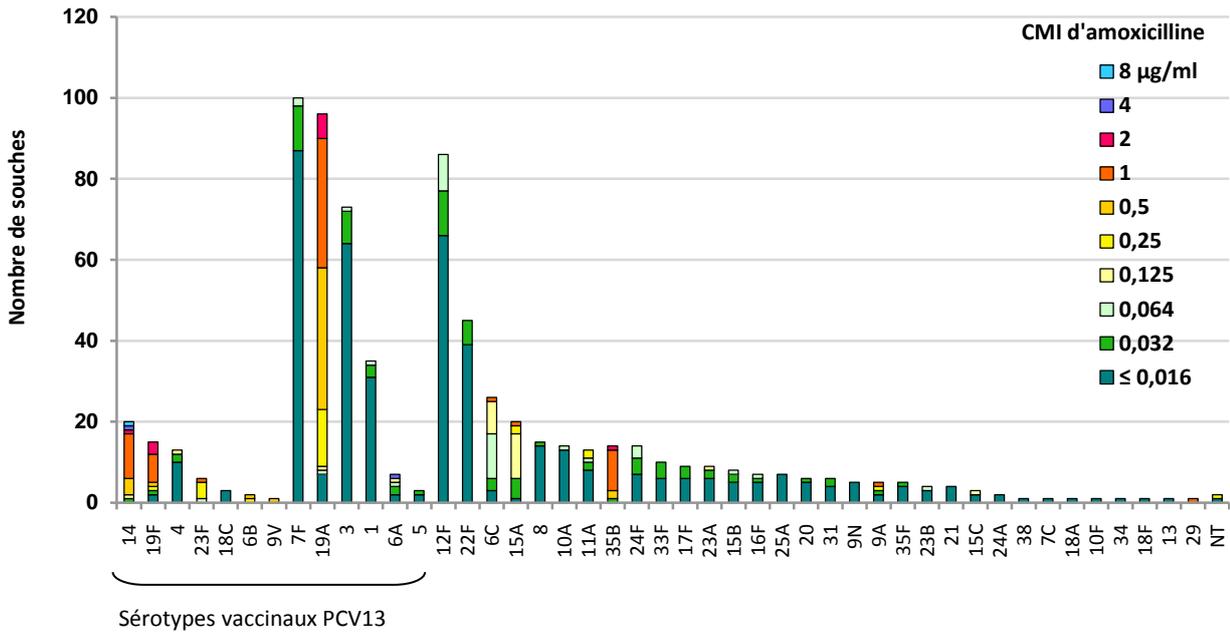


Figure 54 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=721).

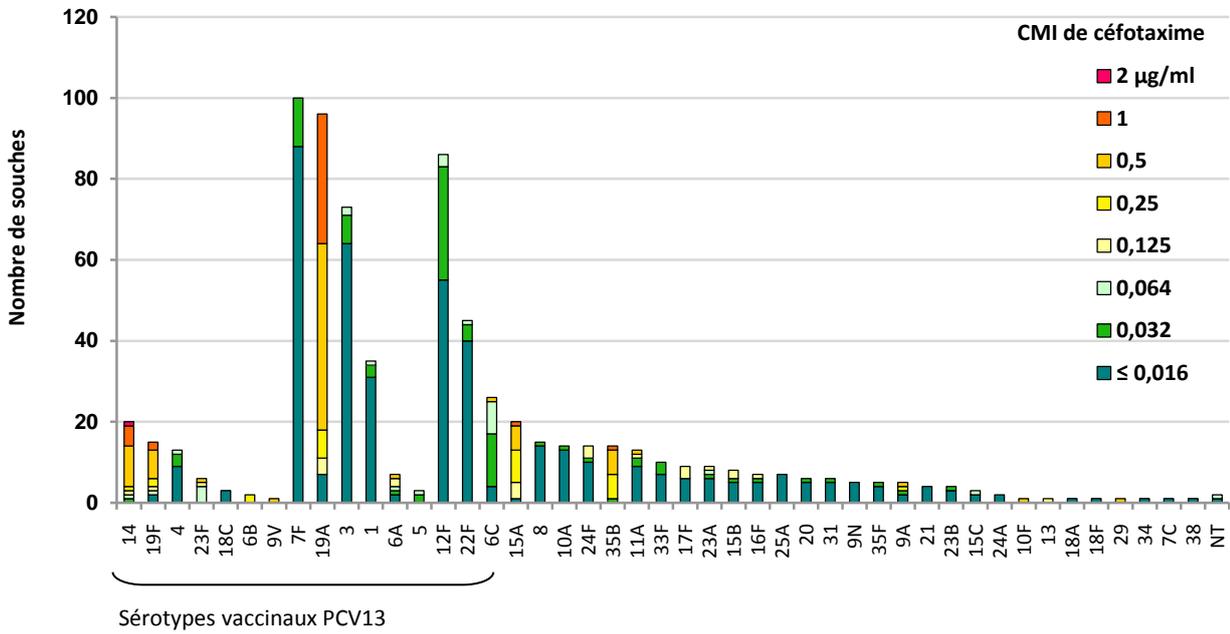


Figure 55 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=721).

## Otitis moyennes aiguës de l'enfant (OMA)

### Répartition en fonction de l'âge

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

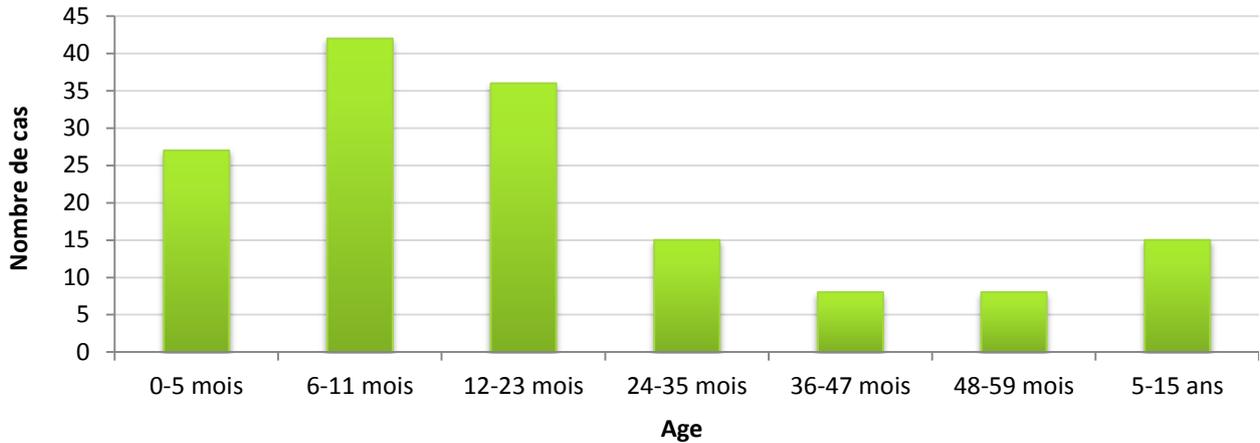


Figure 56- Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge (n=151).

### Surveillance des sérotypes

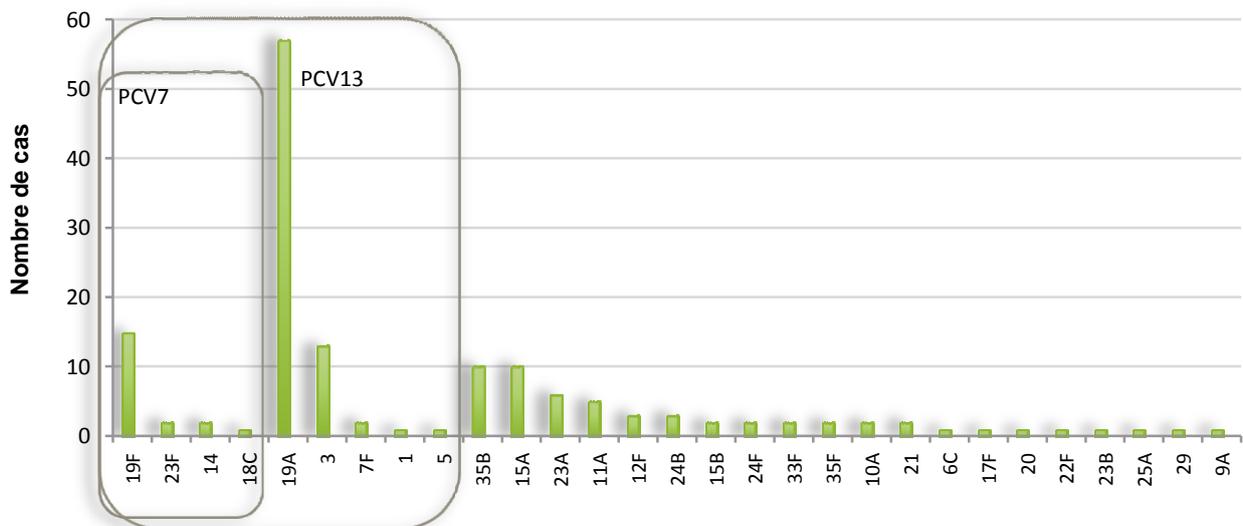


Figure 57 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées d'OMA en 2011 (n=151).

Les sérotypes vaccinaux contenus dans le PCV7, qui représentaient chacun au moins 5% des prélèvements d'OMA en 2001-2002, ont significativement diminué ( $p < 0,001$ ). En 2011, plus d'un tiers (38%) des souches isolées d'OMA sont de sérotipe 19A, 10% sont de sérotipe 19F et 9% de sérotipe 3, ces trois sérotypes étant couverts par le PCV13. Deux sérotypes non couverts par le PCV13 et de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, représentent désormais chacun 7% des souches étudiées au CNRP : il s'agit des sérotypes 35B et 15A. Globalement, les sérotypes vaccinaux couverts par le PCV13 représentent 62% des souches isolées d'OMA (Figure 58).

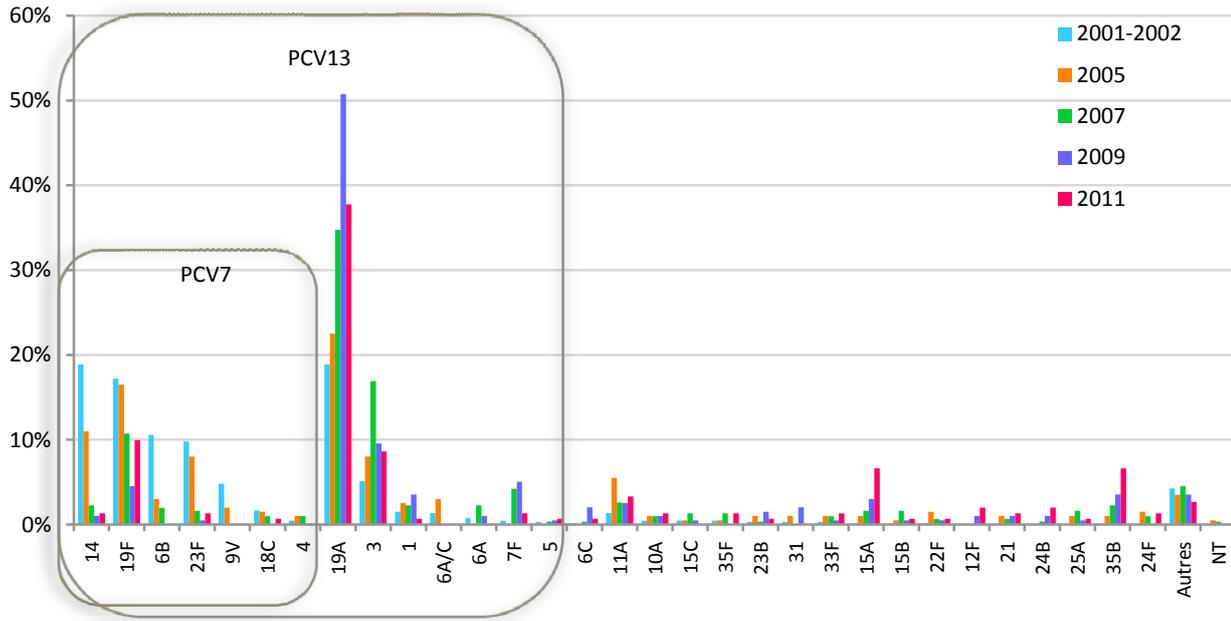


Figure 58 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'OMA chez l'enfant en 2001-2002 (n=624), 2005 (n=200), 2007 (n=308), en 2009 (n=199) et en 2011 (n=151).

### Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 8 mg/L pour la pénicilline et l'amoxicilline, et de 4 mg/L le céfotaxime. En 2011, 63% des souches isolées d'OMA chez l'enfant présentent une sensibilité diminuée à la pénicilline (chiffre stable par rapport à 2009), ce qui est lié à la prédominance de 4 sérotypes généralement de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (19A, 19F, 35B et 15A). (.)

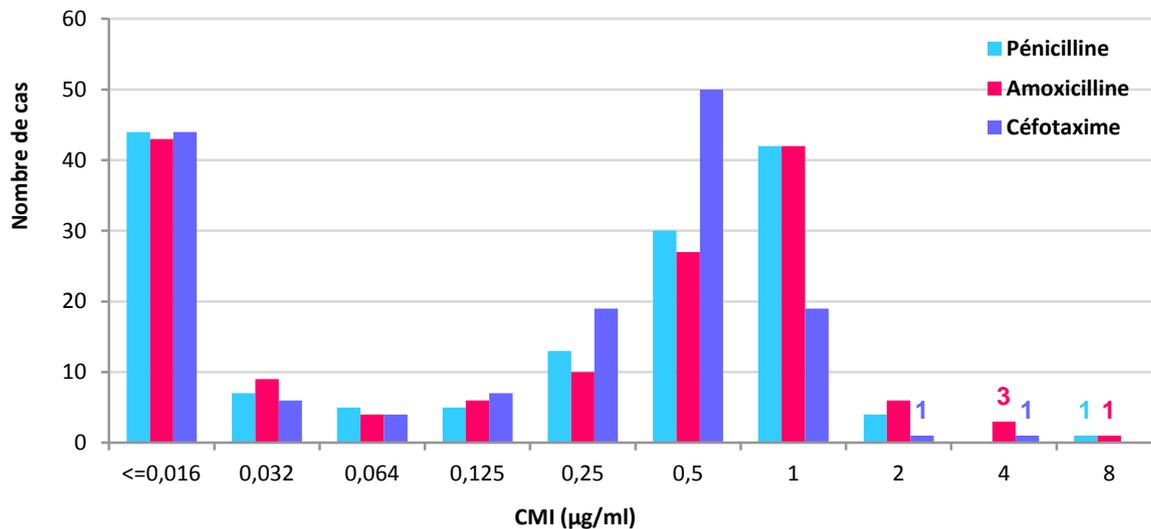


Figure 59 - Distribution des souches isolées d'OMA (n=151) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

L'étude comparative des CMI de pénicilline et d'amoxicilline montre que 17% des souches isolées d'OMA ont une CMI d'amoxicilline plus élevée que celle de pénicilline (Figure 60). La fréquence de ce phénotype, plus élevée que pour les souches invasives, a progressé depuis 2001 où elle était de 7,5%.

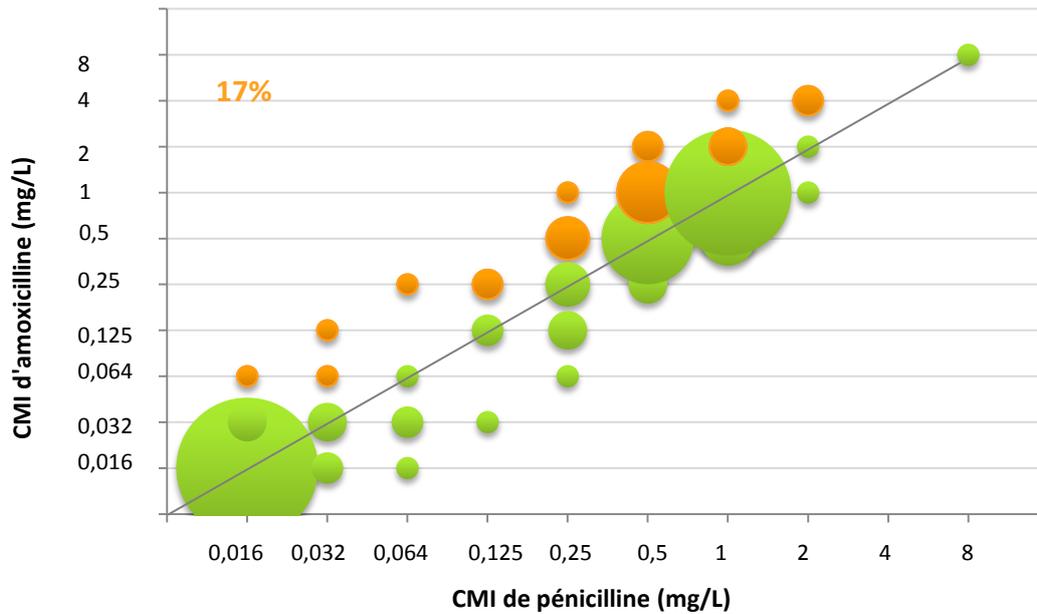


Figure 60 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l’amoxicilline des souches de *S. pneumoniae* isolées d’OMA (n=151). Les bulles orange indiquent les souches ayant une CMI d’amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline.

### Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés d’OMA

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline, à l’amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 61 à la Figure 63. En 2011, 38% des souches isolées d’OMA chez l’enfant appartiennent au sérotype 19A, et 95% de ces souches 19A présentent une sensibilité diminuée à la pénicilline.

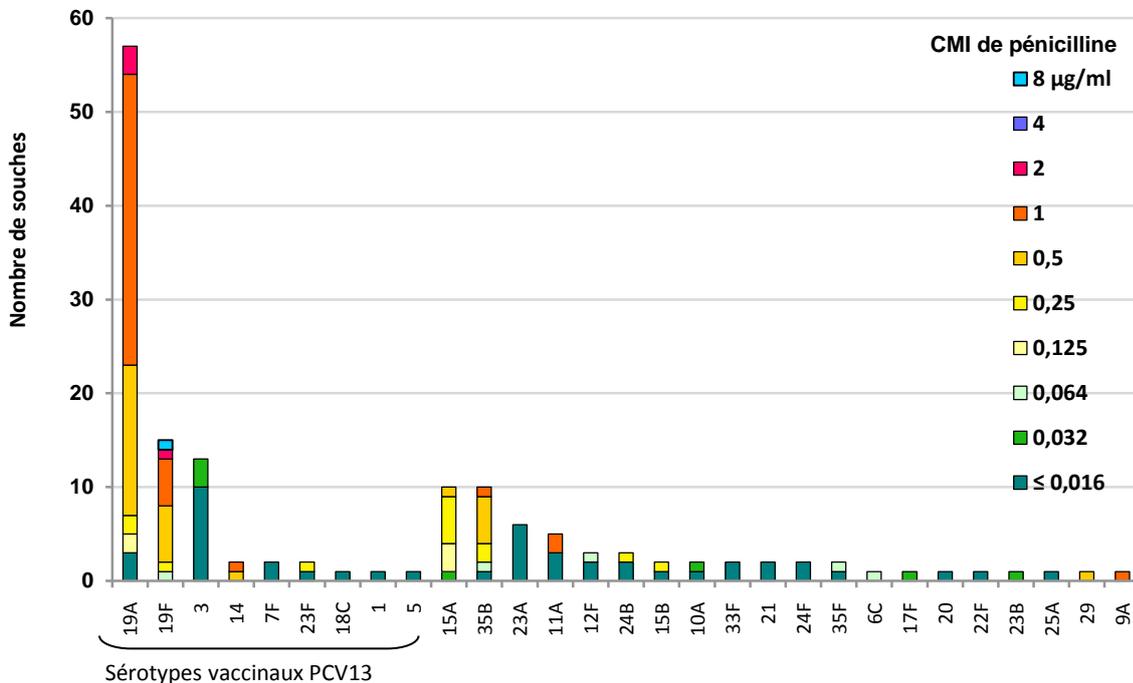


Figure 61 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d’OMA chez l’enfant (≤15 ans) (n=151).

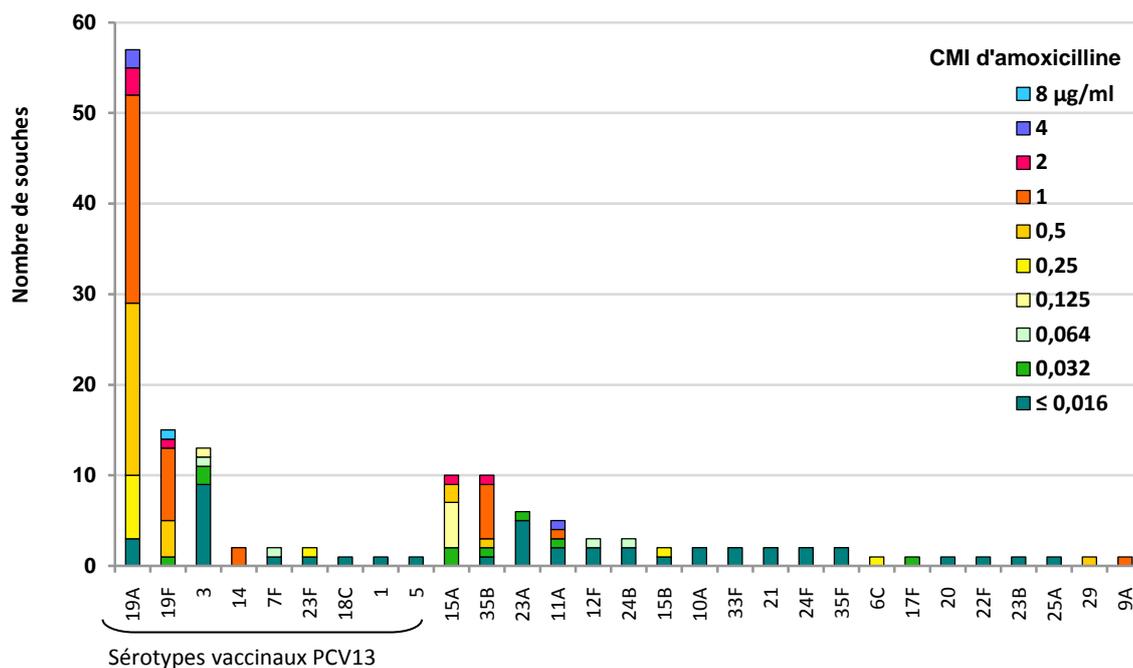


Figure 62 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant ( $\leq 15$  ans) (n=151).

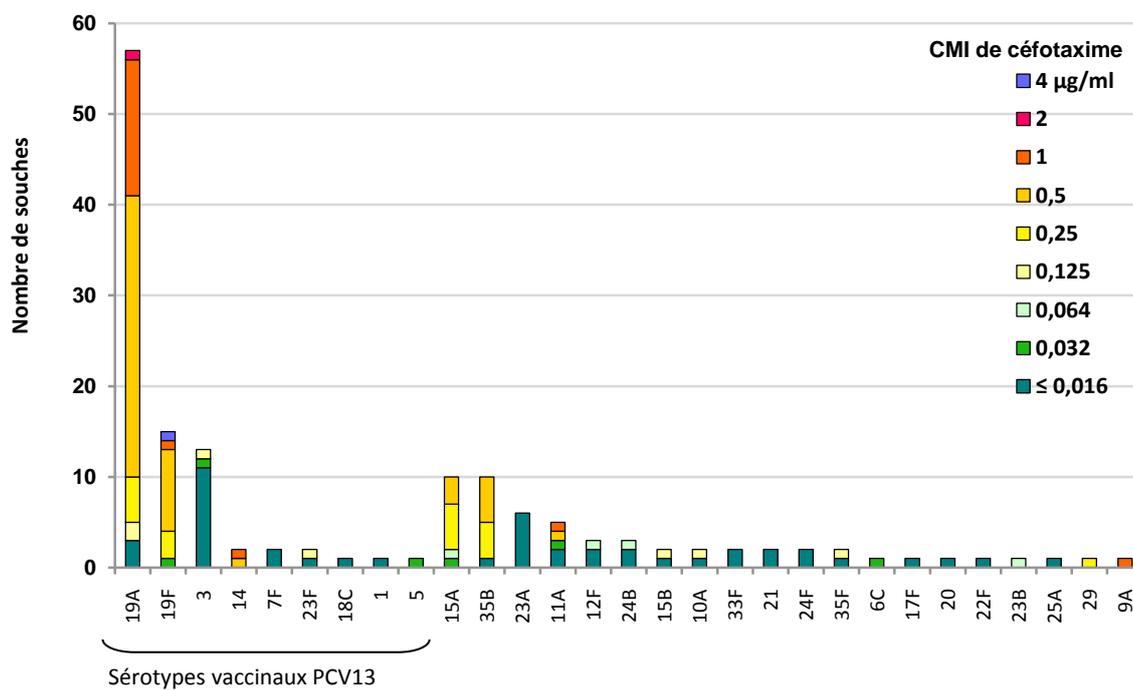


Figure 63 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant ( $\leq 15$  ans) (n=151).

## Infections respiratoires (hors bactériémies)

En 2011, 377 souches isolées de prélèvements respiratoires au cours d'infections respiratoires chez l'adulte (âge moyen 58,7 ans ; âge médian 60 ans ; extrêmes de 16 à 94 ans) ont été étudiées (Tableau 8).

### Surveillance des sérotypes

Les sérotypes vaccinaux contenus dans le PCV13 représentent 37% des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires, tandis que les sérotypes vaccinaux contenus dans le vaccin polysaccharidique 23-valent représentent 53% de l'ensemble. Le sérotype non vaccinal 35B continue de progresser de manière remarquable (12% des souches étudiées). A noter, un nombre élevé de souches non typables en 2011 (21/377, soit 5,6%).

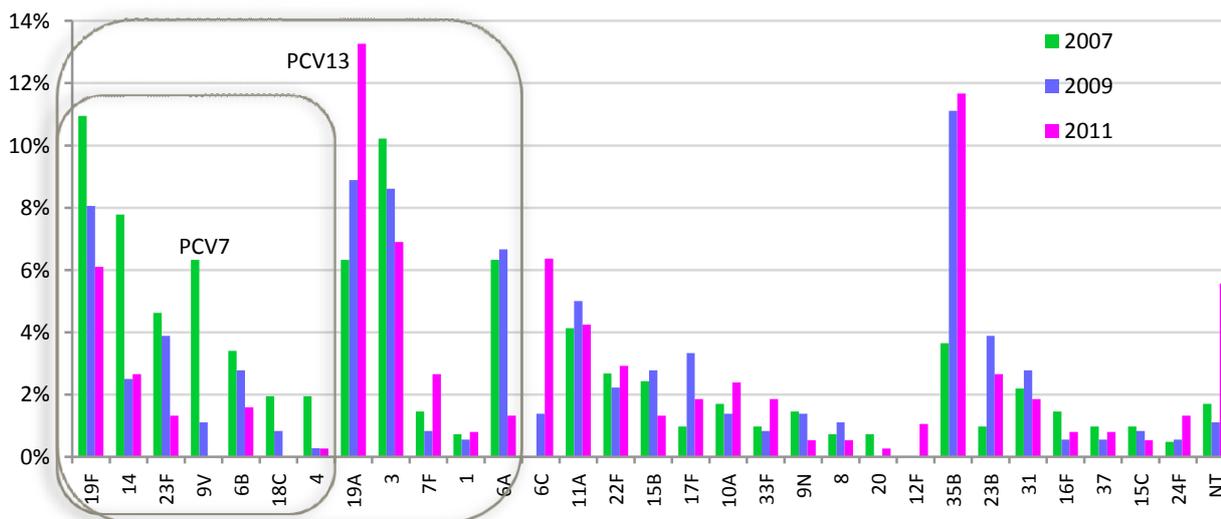


Figure 64 – Evolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=411), 2009 (n=360) et 2011 (n=377).

### Activité comparée des bêta-lactamines

La CMI modale d'amoxicilline est de 1mg/L pour les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, et 5 souches (1,3%) étaient résistantes (CMI d'amoxicilline > 2 mg/L). Les CMI maximales observées en 2011 sont de 4 mg/L pour la pénicilline et le céfotaxime et de 8 mg/L pour l'amoxicilline (Figure 65).

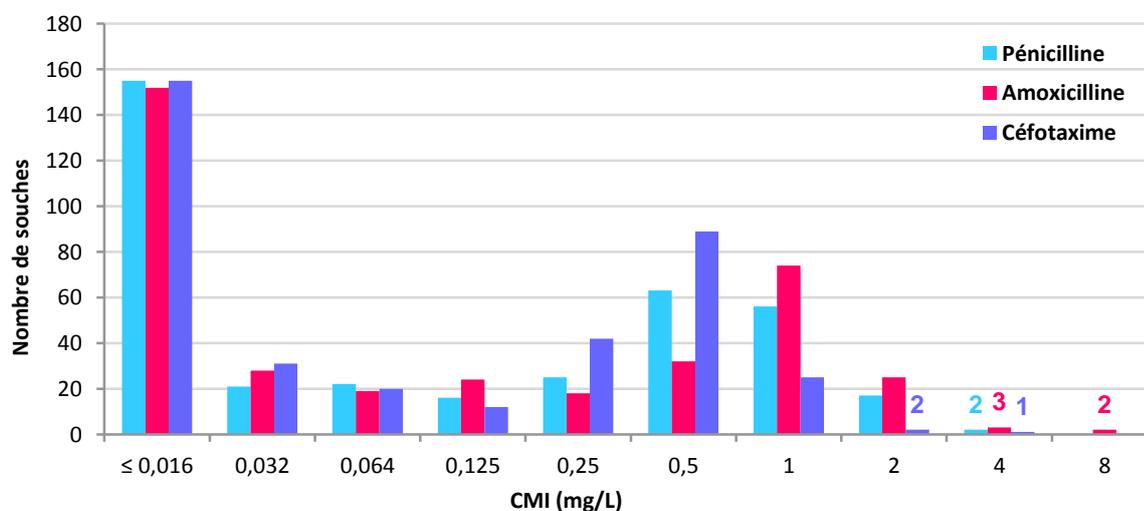


Figure 65 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=377) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

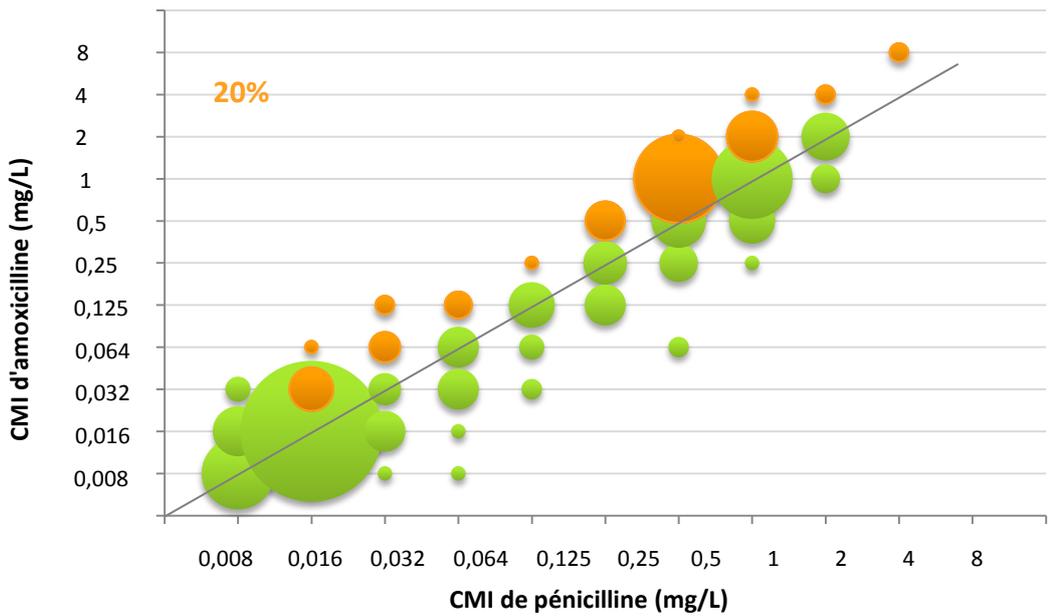


Figure 66 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de *S. pneumoniae* isolées de prélèvements respiratoires (n=377). Les bulles orange indiquent les souches ayant une CMI d'amoxicilline supérieure à la CMI de pénicilline.

### Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires

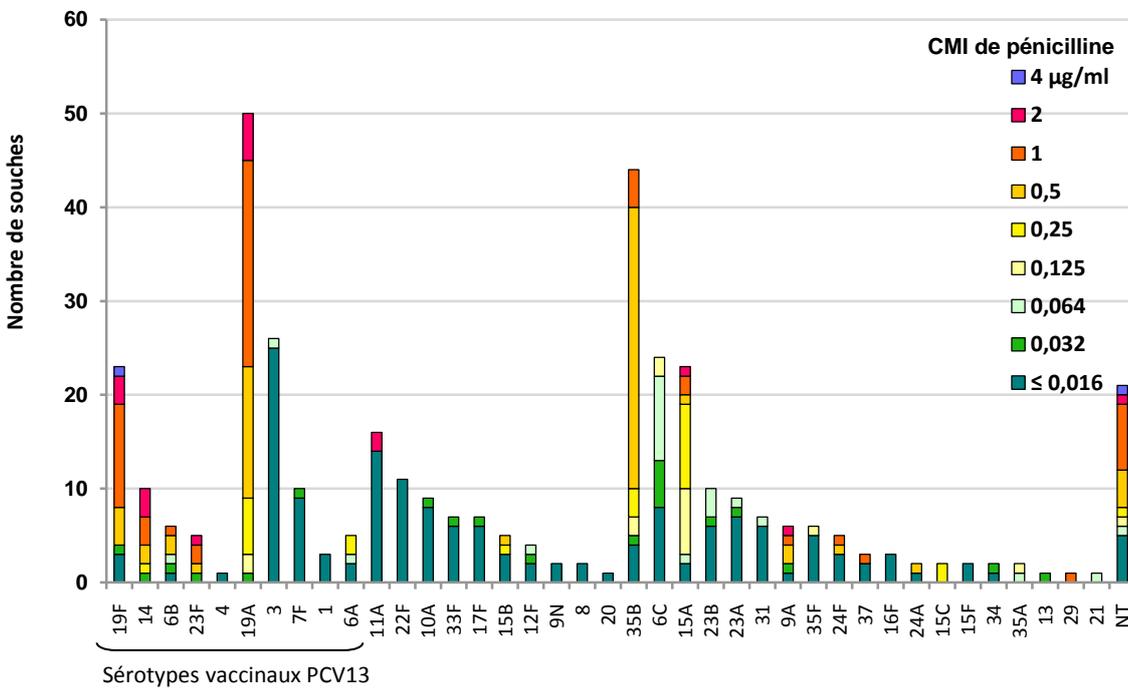


Figure 67 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=377).

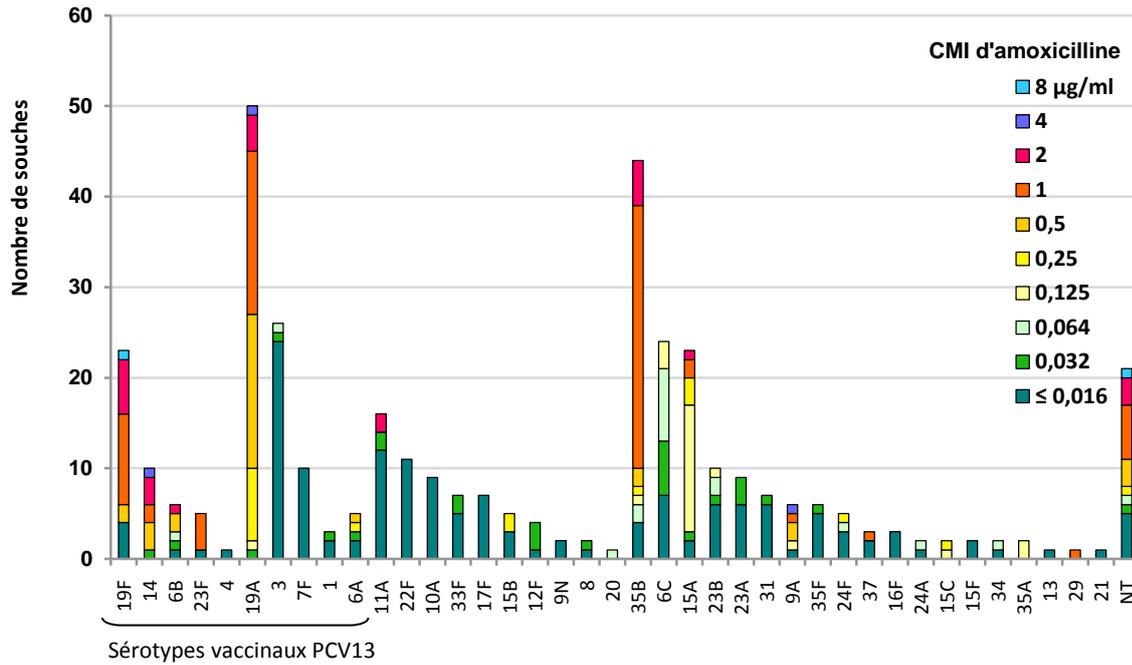


Figure 68 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=377).

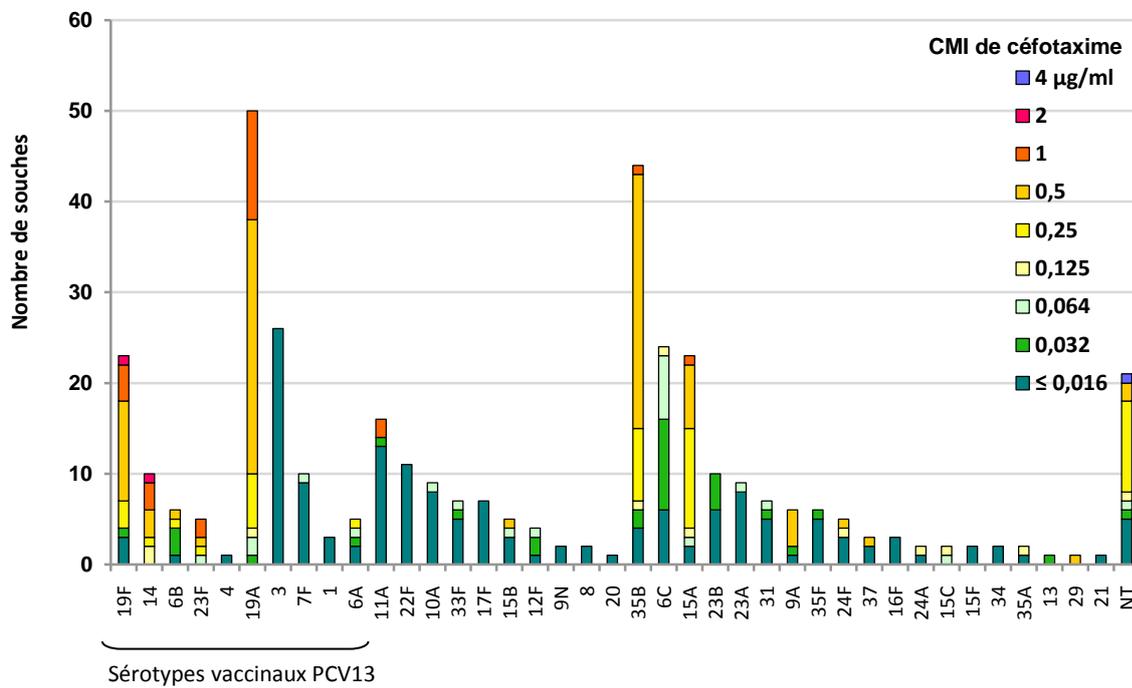


Figure 69 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=377).

Parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte, 13 présentent un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones, soit 3,5% des souches étudiées en 2011.

Tableau 25 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2011.

Phénotype	Prélèvements respiratoires adultes (n=377)		Niveau de résistance	Sérotypes associés
	n	%		
<b>Efflux</b>	8	2,1%	Bas ou inapparent	14-19A-19F-33F-35A-35B-35F-NT
<b>ParC/E</b>	4	1,1%	Bas ou inapparent	19F-35B-NT
<b>ParC/E + GyrA</b>	1	0,3%	Haut	NT
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>3,5%</b>	-	

## Pleuro-pneumopathies

En raison de leur apparente augmentation observée au début des années 2000 en France et dans différents pays, en particulier chez l'enfant, (Eastham *et al.* Thorax 2004 ; 59 :522-5 – Schultz *et al.* Pediatrics 2004 ; 113 :1735-40), le réseau des ORP participe à la surveillance des pleuro-pneumopathies en collectant les souches de *S. pneumoniae* isolées de liquide pleural. L'empyème pleural est une complication rare des pneumopathies communautaires. L'étiologie microbienne des pleuro-pneumopathies n'est documentée que dans un cas sur deux au moyen des méthodes conventionnelles car l'isolement bactérien est souvent rendu difficile par l'antibiothérapie instaurée, à juste titre, devant les signes d'atteinte pulmonaire qui ont précédé. En France, le pneumocoque est responsable d'au moins 2/3 des cas de pleuro-pneumopathie, *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus* représentant les principales autres étiologies (Le Monnier *et al.* Clin Infect Dis 2006;42 :1135-40).

En 2011, l'étude a porté sur 84 souches.

### Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés sont survenus chez des adultes dans 59 cas (70%) et des enfants dans 25 cas (30%), dont 24 cas chez des enfants de plus de 2 ans. (Figure 70).

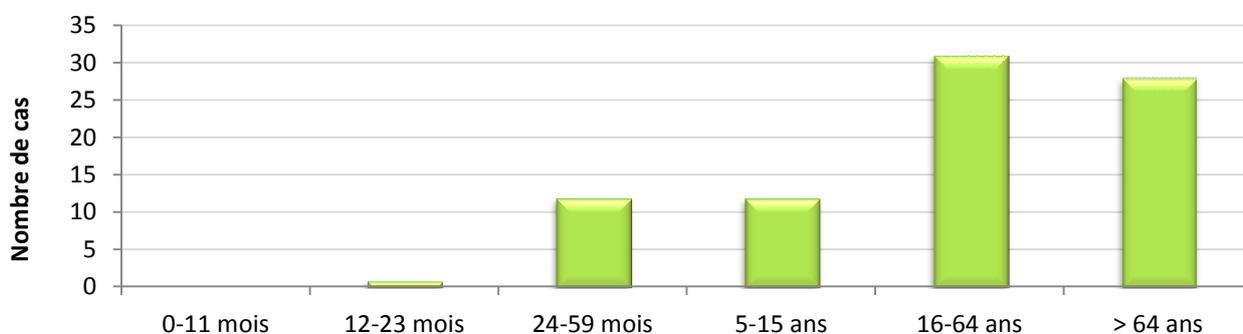


Figure 70 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=84).

### Répartition géographique

Les souches de pleuro-pneumopathies étudiées en 2011 proviennent surtout des régions Nord - Pas de Calais et Arc Alpin (Figure 71).

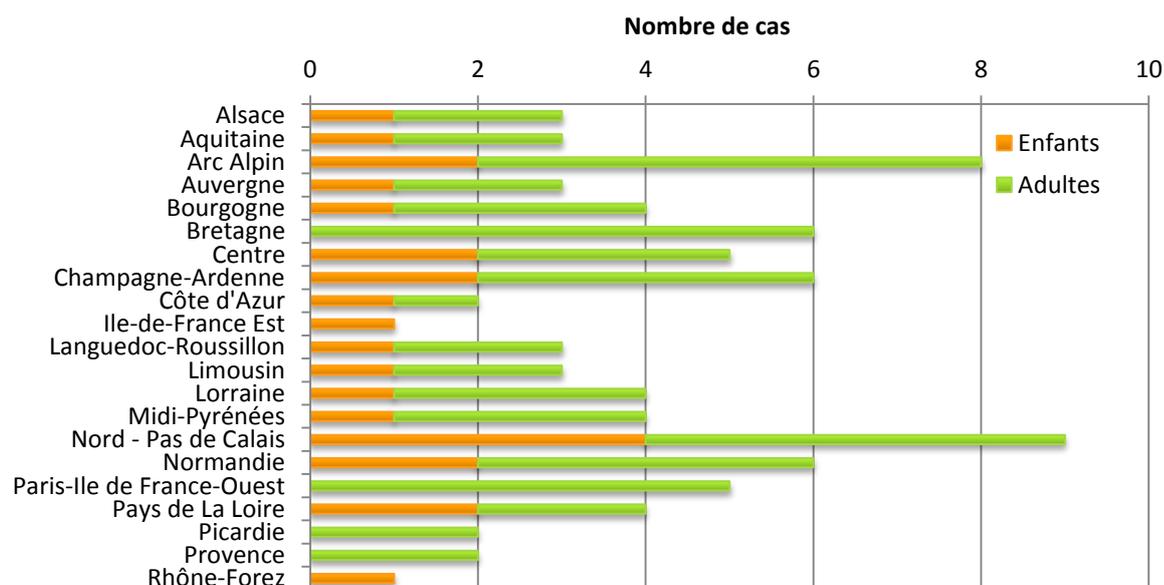


Figure 71 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies (n=84).

### Surveillance des sérotypes

Seulement sept sérotypes ont été isolés de liquides pleuraux chez l'enfant, alors que plus de 20 l'ont été chez l'adulte. Chez l'enfant, le sérotype 1 est occupé encore une place importante et représente 40% (10/24 souches) des souches ; ce sérotype apparaissait déjà prédominant en France avec d'une part, 41% des souches de pleuro-pneumopathies entre 2001 et 2004 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, à Paris (Le Monnier *et al.*, Clin Infect Dis 2006; 42 :1135-40) et d'autre part, 27% dans une étude nationale rétrospective en 2003-2004 (Bekri *et al.*, Arch. Ped. 2007; 14 :239-43). Chez l'adulte, les trois sérotypes majoritaires sont le 3, le 1 et le 15A, qui représentent respectivement 17% (10/59 souches) et 12% (Figure 72).

Ainsi, les sérotypes des souches de pneumocoque responsables de pleuro-pneumopathies sont théoriquement couverts par le vaccin conjugué 13-valent dans 96% des cas chez l'enfant, et dans 46% des cas chez l'adulte.

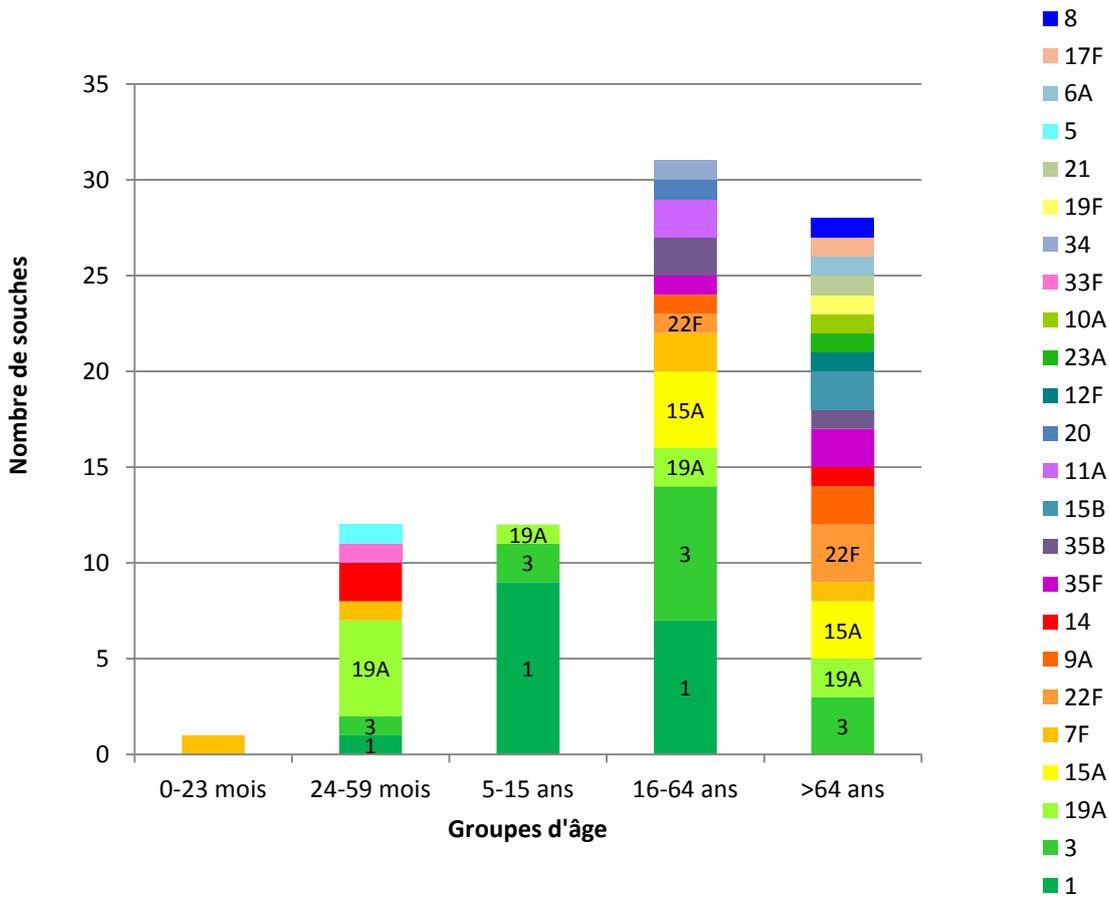


Figure 72 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âge.

### Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de liquides pleuraux en 2011 est indiquée sur la Figure 73. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 20% des souches (5/20) chez l'enfant, et 36% des souches (21/59) chez l'adulte.

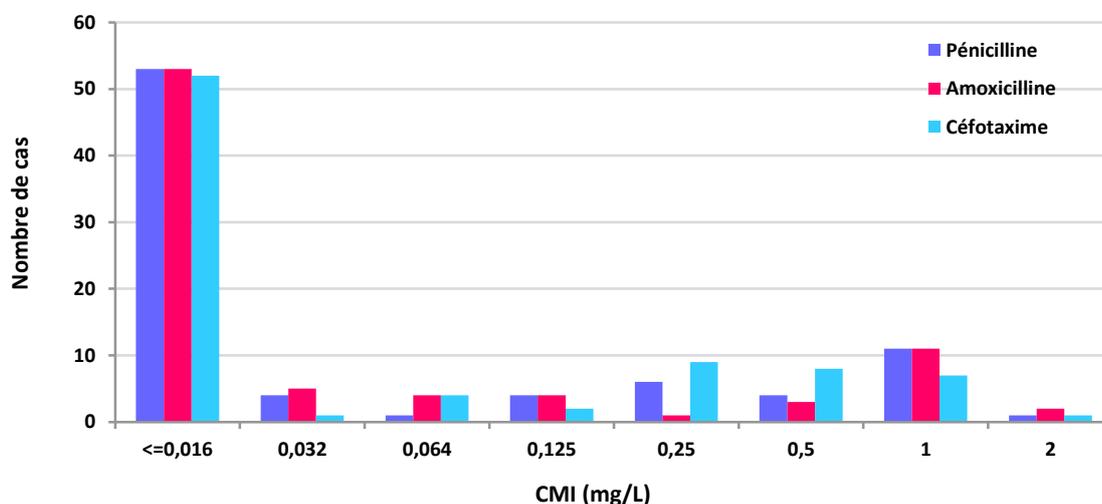


Figure 73 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=84) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

### Résistance aux antibiotiques des sérotypes isolés de liquides pleuraux.

Les deux sérotypes majoritaires, le sérotype 1 (17 souches) et le sérotype 3 (13 souches) sont toujours sensibles à la pénicilline et sont également sensibles à l'ensemble des antibiotiques, à l'exception de 3 souches de sérotype 1, deux souches isolées chez l'enfant exprimant une résistance à l'érythromycine et à la tétracycline et une souche isolée chez l'adulte résistante au cotrimoxazole. Sur les 10 souches de sérotype 19A analysées cette année, 9 sont de sensibilité diminuée à la pénicilline, et cette résistance est associée dans tous les cas à une résistance à l'érythromycine et à la tétracycline. Parmi ces dernières, deux souches sont aussi résistantes au cotrimoxazole (Figure 74, Figure 75).

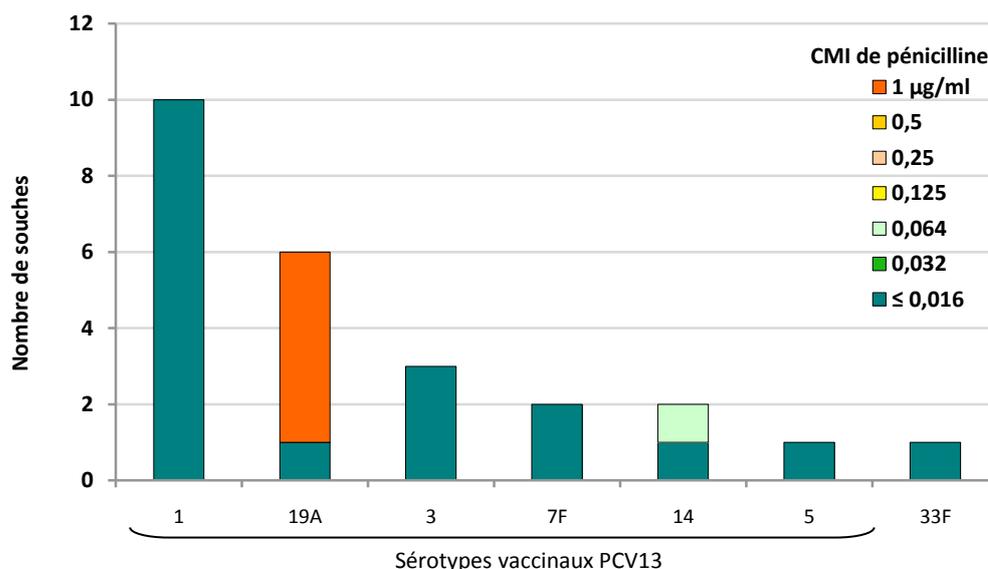


Figure 74 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'enfant (n=25).

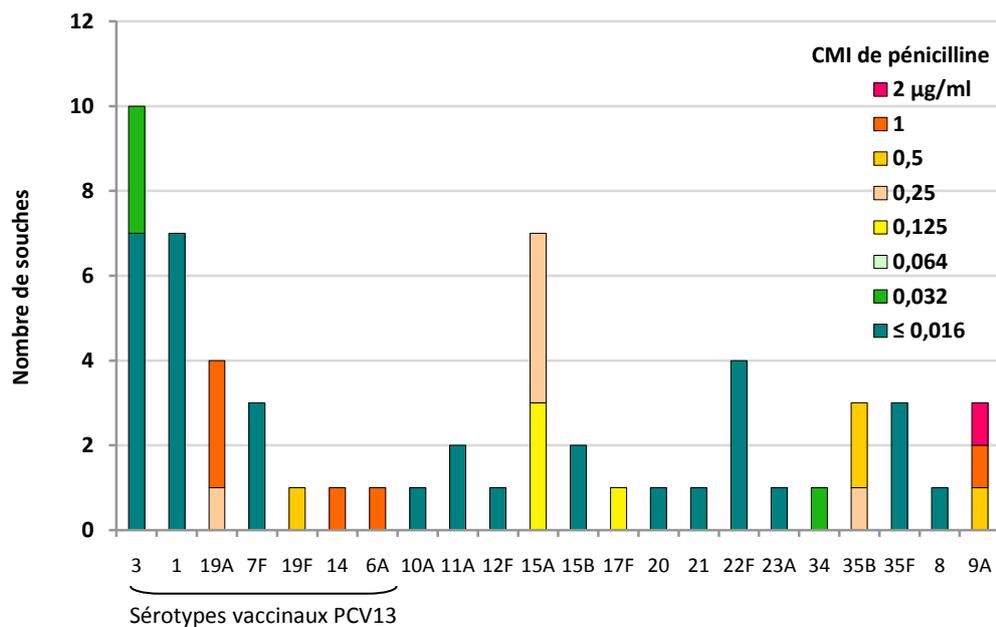


Figure 75 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'adulte (n=59).

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

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

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

Entre 2001 et 2011, la proportion des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline a baissé, parfois très nettement, dans toutes les régions. Elle s'échelonne de 19 à 27%. Cinq régions présentent une proportion supérieure à la proportion nationale des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline (23%) : il s'agit des régions Méditerranée, Bassin Parisien, Région Parisienne, Centre-Est et Sud-Ouest.

Il existe aussi des disparités régionales concernant la couverture sérotypique des vaccins PCV7 (2 à 11%) et PCV13 (38% à 53%), globalement en baisse dans toutes les régions (Tableau 26).

Tableau 26 – Évolution de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique des vaccins conjugués heptavalent (PCV7) et 13-valent (PCV13) pour les souches invasives (LCR et Hémoculture) entre 2001 et 2011 selon la zone géographique.

Zone géographique	Année	N	%S	%I/R	%PCV7	%PCV13
NORD	2001	109	52%	48%	61%	83%
	2003	78	56%	44%	46%	81%
	2005	110	65%	35%	45%	85%
	2007	142	73%	27%	18%	63%
	2009	143	79%	21%	8%	57%
	2011	204	80%	20%	2%	38%
BASSIN PARISIEN	2001	322	50%	40%	48%	79%
	2003	297	57%	43%	50%	82%
	2005	262	61%	39%	47%	78%
	2007	268	67%	33%	28%	72%
	2009	287	71%	29%	10%	64%
	2011	288	74%	26%	9%	47%
REGION PARISIENNE	2001	170	48%	52%	55%	77%
	2003	197	60%	40%	51%	77%
	2005	161	63%	37%	40%	78%
	2007	240	65%	35%	23%	66%
	2009	278	71%	29%	12%	66%
	2011	206	73%	27%	10%	47%

Zone géographique	Année	N	%S	%I/R	%PCV7	%PCV13
EST	2001	148	55%	45%	57%	80%
	2003	119	55%	45%	52%	81%
	2005	116	72%	29%	34%	66%
	2007	135	64%	35%	27%	76%
	2009	127	78%	22%	13%	63%
	2011	123	78%	22%	11%	52%
CENTRE-EST	2001	239	64%	36%	41%	77%
	2003	206	62%	38%	53%	86%
	2005	163	74%	26%	36%	76%
	2007	198	73%	27%	17%	69%
	2009	286	75%	25%	9%	67%
	2011	191	76%	24%	8%	51%
OUEST	2001	170	54%	46%	49%	76%
	2003	196	53%	47%	51%	83%
	2005	162	64%	36%	39%	76%
	2007	215	64%	36%	25%	67%
	2009	238	71%	29%	10%	66%
	2011	210	81%	19%	8%	45%
SUD-OUEST	2001	154	46%	54%	57%	85%
	2003	128	59%	41%	47%	78%
	2005	131	62%	38%	39%	80%
	2007	149	70%	30%	26%	74%
	2009	169	75%	25%	8%	67%
	2011	144	76%	24%	6%	53%
MEDITERRANEE	2001	141	52%	48%	53%	78%
	2003	156	55%	45%	56%	81%
	2005	131	64%	36%	40%	73%
	2007	141	71%	29%	28%	74%
	2009	129	71%	29%	12%	57%
	2011	108	75%	25%	8%	52%

Selon le CA-SFM 2011.

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

En 2011, l'ORP de Nouvelle Calédonie a adressé au CNRP 40 souches (dont 7 ayant présenté une sub-culture négative) : 9 souches isolées chez l'enfant (2 souches de sub-culture négative) et 31 souches isolées chez l'adulte (5 souches de sub-culture négative). Le CNRP a étudié 7 souches isolées d'hémoculture (3 chez l'enfant, 4 chez l'adulte), 5 souches isolées de LCR (1 chez l'enfant, 4 chez l'adulte), une souche isolée d'OMA chez l'enfant, 20 souches isolées de prélèvements respiratoires (18 chez l'adulte ainsi que 2 chez l'enfant).

### Surveillance des sérotypes

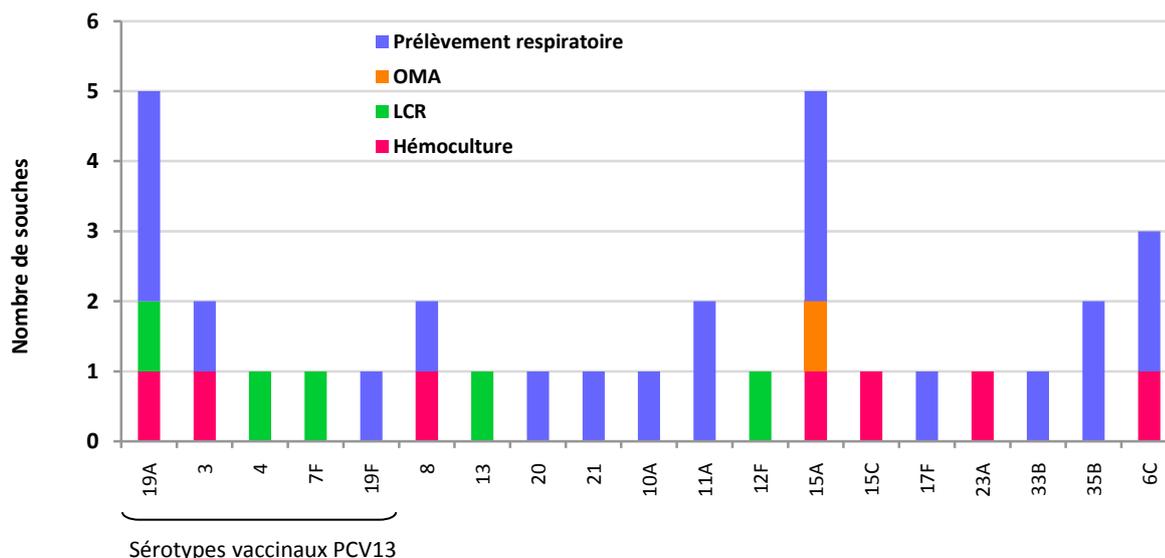


Figure 76 - Sérotypes des souches isolées en Nouvelle-Calédonie en fonction du site d'isolement.

Les sérotypes 15A et 19A représentent un tiers des souches étudiées (10/31 souches).

### Activité comparée des bêta-lactamines

Les CMI maximales sont de 2 mg/L pour la pénicilline et l'amoxicilline, et de 0,5 mg/L le céfotaxime (Figure 77). Sur 50 souches étudiées, 39 sont sensibles aux trois bêta-lactamines.

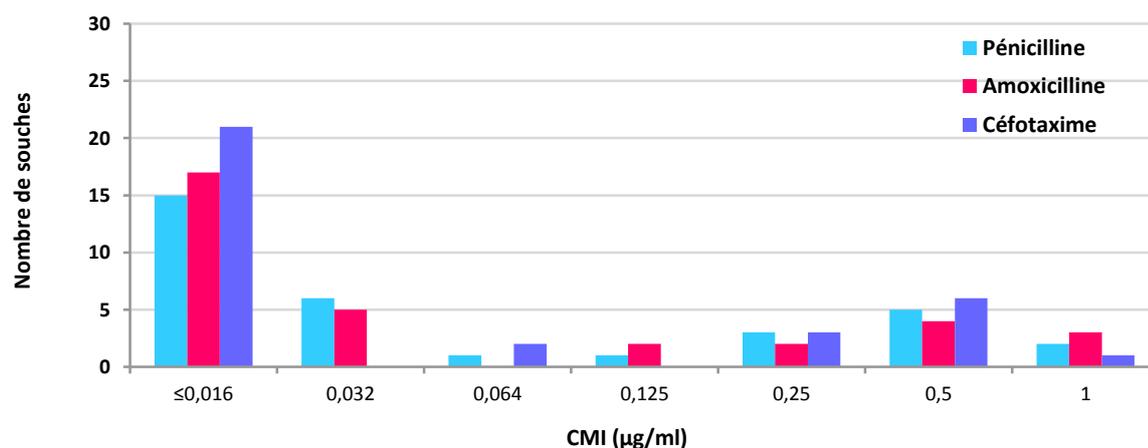


Figure 77 - Distribution des souches en Nouvelle-Calédonie en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

### Résistance aux antibiotiques des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline et aux macrolides est présentée dans la Figure 78 et la Figure 79. La majorité des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (sérotypes 19A, 19F, 35B, 6C et 15A) présentent une résistance associée à l'érythromycine, à l'exception de la souche 35B (soit 10/50 souches).

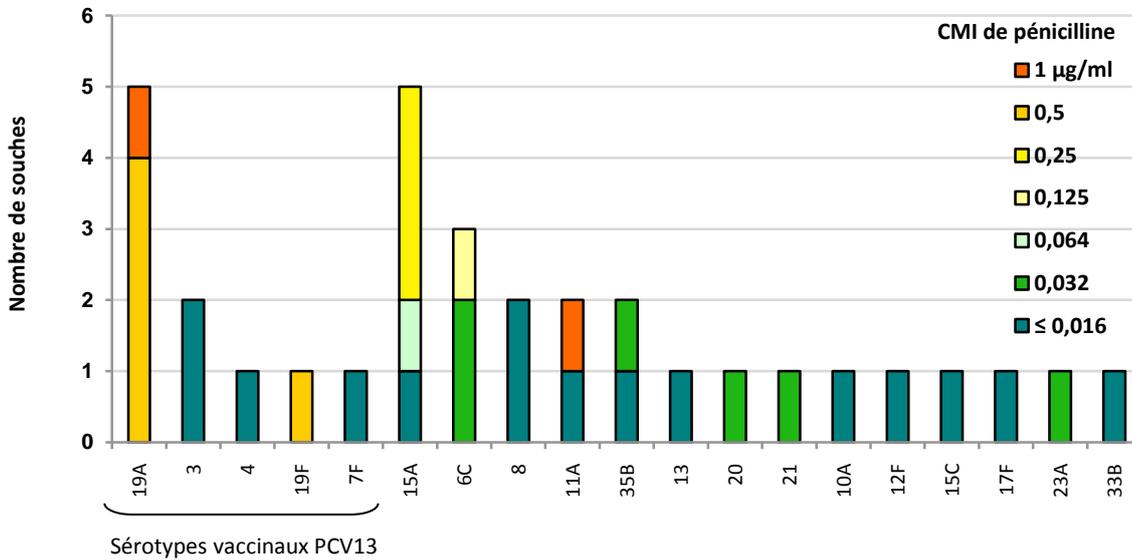


Figure 78 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=33).

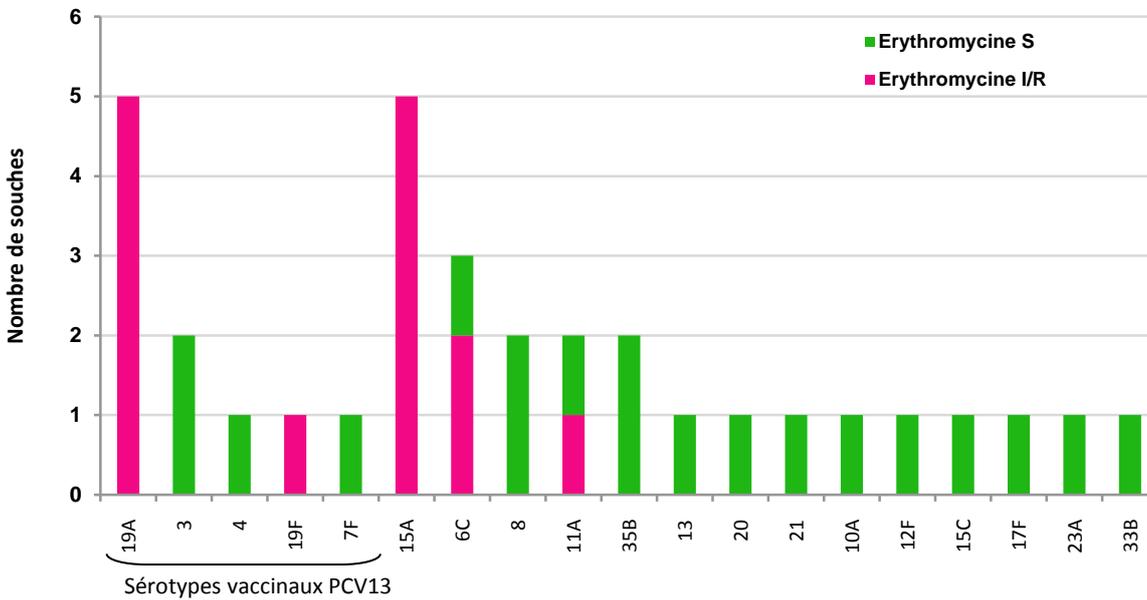


Figure 79 - Sensibilité aux macrolides des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=33).

## Participation à des réseaux de surveillance

### Réseaux nationaux

Le CNRP, qui est associé à l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) participe, pour ce qui concerne les pneumocoques, à la méthodologie de la surveillance de la résistance, à la démarche qualité, et à l'analyse des résultats obtenus par l'ONERBA. Après analyse, une sélection des résultats de l'année 2011 concernant la sensibilité aux antibiotiques (distribution des CMI, % de sensibilité) seront disponibles sur le site WEB de l'ONERBA (<http://www.onerba.org>).

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

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

### Réseaux internationaux

Le CNRP participe au réseau de surveillance européen EARSS/EARS-Net et fournit, depuis 2001, les données concernant la résistance à la pénicilline, au céfotaxime, à l'érythromycine et à la ciprofloxacine des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture et de méningites. Pour 2011, les données de la surveillance des souches invasives de pneumocoques en Europe sont illustrées sur la Figure 80. La diminution régulière de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline observée en France, permet à la France, pour la 1<sup>ère</sup> fois depuis la mise en place de cette surveillance européenne, d'apparaître en orange sur la carte de l'Europe. La même tendance est également observée en Belgique, au Portugal et en Hongrie. Dans le même temps, une augmentation du nombre de ces souches est rapportée en Espagne, au Danemark, en Suède, en Estonie et en Lituanie.

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

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

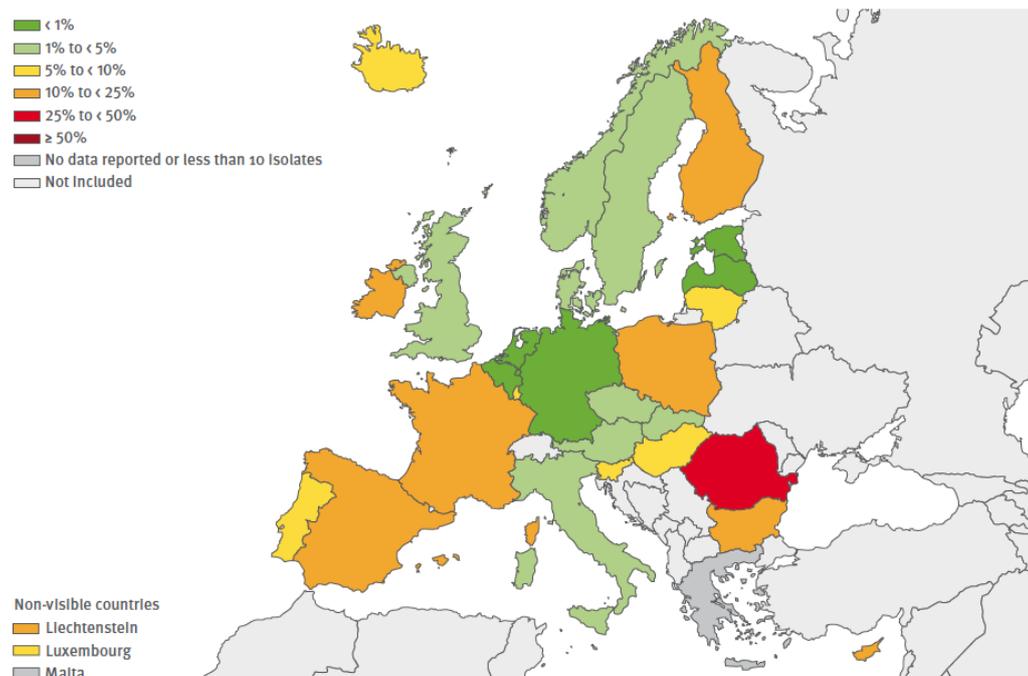


Figure 80 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Annual report 2011, <http://www.ecdc.europa.eu>).

# Alerte

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

## *Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques*

En cas de survenue de cas groupés d'infections pneumococciques, ou sur demande, l'étude du lien de clonalité entre plusieurs souches est réalisée par MLST.

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

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

Au cours de l'année 2012, le CNRP a été sollicité pour l'investigation microbiologique de cas groupés d'infections respiratoires survenus en février dans une maison de retraite à Paris. Pour deux des huit patients ayant présenté une infection respiratoire basse, une souche a été isolée d'hémoculture. Trois autres patients n'ont eu qu'une antigénurie pneumocoque positive.

L'étude a porté sur deux souches de *Streptococcus pneumoniae* de sérotype 19A de même phénotype de résistance, et a permis de montrer un lien de clonalité pour ces deux cas.

# Conseil

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

- La Direction Générale de la Santé :
  - Comité Technique des Vaccinations
  - Comité de Suivi de la Vaccination anti-pneumococcique.
- Contrôle National de Qualité : en 2009, le CNRP a fourni deux souches de pneumocoque pour le contrôle national de qualité en bactériologie organisé par l'AFSSAPS, a participé à l'analyse et à la synthèse des résultats.
- Conférences de consensus (CC), recommandations de bonnes pratiques (RBP) sous l'égide de société(s) savante(s):
  - Infections respiratoires de l'adulte (SPILF, 2006)
  - Méningites bactériennes aiguës communautaires (SPILF, 2008)
  - Antibiothérapie dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant (SPILF et GPIIP, 2011)
  - Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones (SPILF, en cours)
- Conseil scientifique de l'ONERBA, depuis 2000.
- Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie (membre depuis 2006).

# Perspectives 2012 à 2016

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

En 2004, la proportion de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline et de souches résistantes à la pénicilline, à l'érythromycine et aux fluoroquinolones, ainsi que l'incidence des infections graves (méningites, bactériémies) à ces pneumocoques résistants, ont été retenus comme indicateurs nécessaires au suivi de l'atteinte des objectifs de la loi relative à la politique de santé publique (Objectif 30 : « Maîtriser la progression de la résistance aux antibiotiques »).

De plus, la mise à disposition pour l'enfant de moins de 2 ans du vaccin conjugué heptavalent anti-pneumococcique depuis le printemps 2001 en France, puis de sa formule à 13 valences en juin 2010, rend nécessaire l'évaluation de son impact et de sa couverture sérotypique.

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

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

## Optimiser l'expertise microbiologique

Le CNRP a entrepris d'améliorer les techniques de sérotypage phénotypique et génotypique.

- Il a mis en œuvre la recherche systématique prospective du nouveau sérotype 6C, en employant les méthodes disponibles (PCR puis antisérums spécifiques). Il a aussi entrepris sa recherche rétrospective, en commençant par les souches invasives et isolées d'OMA au cours des années 2001-2002. Cette mise au point a également permis l'identification du sérotype 6C pour toutes les souches de colonisation isolées depuis 2001-2002 dans le cadre de l'étude de portage menée en collaboration avec ACTIV.
- Depuis cette année, le CNRP effectue le sérotypage par PCR (cf. chapitre Maintien, détection et diffusion de techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage). Cette technique est mise à profit pour le typage de pneumocoques responsables d'infections invasives, à partir d'extraits d'ADN présents dans des sites normalement stériles à cultures négatives (LCR et liquides pleuraux surtout).
- Le CNRP a renforcé le typage génotypique des souches invasives par MLST. En effet, l'analyse des profils génétiques obtenus par MLST pour des souches de sérotypes émergents rares et/ou de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines permet de détecter les « switches » capsulaires et d'identifier les clones circulants dans notre pays. Les résultats de typage moléculaire des pneumocoques de sérotype 19A montrent qu'en France, le remplacement est lié à l'expansion d'un clone préexistant à l'introduction du vaccin (ST276) (Cohen R. et al., Vaccine, 2010), distinct des clones majoritaires nord-américains (ST199, ST320 et ST695) (Brueggemann et al. PLOS, 2007 ; Pillai et al. BMC Genomics, 2009). Les résultats obtenus pour les souches invasives de sérotype 1, 3 ou 7F, mettent en évidence un clone nettement majoritaire (respectivement ST306, ST180 et ST191), alors que les souches invasives de sérotype 12F paraissent plus diverses (Tableau 23).

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

- A travers le réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque qui couvre près de 70% des admissions en médecine en 2011, nous poursuivons la surveillance épidémiologique vis-à-vis des infections sévères : méningites, pleuro-pneumopathies, pneumonies bactériémiques de l'adulte hospitalisé, bactériémies et OMA de l'enfant. Cette surveillance nous permettra de suivre l'émergence, tant en ce qui concerne la résistance aux antibiotiques que l'évolution des sérotypes, des souches de remplacement sous la double pression du vaccin conjugué 13-valent et des antibiotiques. La prévalence des sérotypes 1 et 7F est en baisse, et l'on s'attend à une diminution de la prévalence des sérotypes 3 et 19A, voire 6C. Mais d'autres sérotypes émergent, parmi lesquels des sérotypes sensibles à la pénicilline comme le sérotype 12F, ou des sérotypes de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et/ou résistants aux macrolides, comme les 15A/B/C, le 35B ou le 24F. L'hypothèse est que certains clones de sérotypes vaccinaux, pour échapper à la pression immunitaire, pourraient échanger leur capsule (« switch » capsulaire).
- Le CNRP poursuit l'étude de la sensibilité aux antibiotiques par des méthodes standardisées (diffusion et dilution en agar, CA-SFM) appliquées à l'ensemble des souches de l'échantillon.
- Le CNRP continue de participer à l'étude prospective des méningites pédiatriques (**Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant**, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique - ACTIV). Ces travaux, qui permettent d'estimer la mortalité et les séquelles attribuables à cette pathologie (Bingen et al. Clin Infect Dis 2005;41 (7):1059-63), contribuent également à l'évaluation de l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué.
- Le CNRP et les Observatoires Régionaux du Pneumocoque ont accepté de participer à la création d'un **observatoire des méningites bactériennes de l'adulte**. Il s'agit de « COMBAT », étude de cohorte nationale observationnelle prospective et exhaustive dans les centres participants. Ce projet piloté par Xavier DUVAL, Bruno HOEHN, Emmanuelle VARON, François CARON et Bruno MOURVILLIER, a reçu le soutien de l'INVS et de la SPILF, ainsi qu'un financement par la SPILF et l'INSERM pour la mise en place du réseau. Ce projet a obtenu une subvention dans le cadre des « Contrats de Recherche Clinique » en 2011. Actuellement près de 80 centres comprenant un binôme microbiologiste et clinicien référent ont accepté de participer. Les premiers cas de méningite ont été inclus en février 2013.
- Un **observatoire des infections invasives à pneumocoque de l'enfant** est en place depuis janvier 2011 à l'initiative du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique – ACTIV, en étroite collaboration avec le CNRP. Depuis 2012,
- Enfin, à l'initiative du Dr Jacques Gaillat, avec le soutien de la SPILF et de l'INVS, le CNRP et les Observatoires Régionaux du Pneumocoque participent à la mise en place d'un **réseau de surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque de l'adulte**. Il s'agit d'une étude de cohorte descriptive multicentrique, qui sera menée dans les établissements hospitaliers de court séjour publics ou privés de France métropolitaine de plusieurs régions. Elle est pilotée par J. Gaillat, M.C. Ploy, A. Lepoutre, D. Lévy-Bruhl et E. Varon. Son objectif est d'organiser le recueil de données cliniques au cours de pneumonies bactériémiques afin de décrire leurs caractéristiques épidémiologiques cliniques et microbiologiques et d'évaluer l'impact de la politique vaccinale. La phase pilote est actuellement en cours dans trois régions : Arc Alpin, Centre et Provence. Cette surveillance s'étendra sur trois ans, renouvelables.
- Le CNRP en collaboration avec ACTIV poursuit **l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué sur le portage rhino-pharyngé chez des enfants de 6 à 59 mois**, qui reflètent le réservoir naturel de pneumocoques en circulation dans la population.
- Depuis la fin de l'année 2012, le dosage des anticorps spécifiques de chacun des types capsulaires contenus dans les vaccins pneumococciques est opérationnel dans le service d'Immunologie de l'hôpital Cochin (Pr Frédéric BATTEUX, Mathilde BAHUAUD). Jusque là, aucun laboratoire en France n'effectuait ce dosage ni *a fortiori*, n'évaluait l'activité fonctionnelle de ces anticorps. En collaboration avec le CIC de Cochin (Dr Odile LAUNAY), dans le but **d'évaluer l'immunogénicité des vaccins anti-pneumococciques**, le CNRP a participé à la **mise en place de cette plateforme de sérologie pneumococcique** afin de pouvoir mesurer :
  - les **IgG spécifiques** de chacun des 13 polysaccharides capsulaires du vaccin conjugué par **ELISA**
  - la **fonctionnalité** de ces IgG spécifiques en raison de la faible corrélation entre concentration et fonctionnalité dans certains cas, grâce à **la mise au point de tests d'opsonisation, selon les standards de**

**l'OMS** (en collaboration avec Pr Moon Nahm, Department of pathology, WHO reference laboratory for pneumococcal serology, University of Alabama à Birmingham, USA).

- Le dosage global par ELISA des IgG dirigées contre les 23 antigènes capsulaires contenus dans le vaccin polysaccharidique (VaccZyme™ PCP IgG, Binding Site, France), s'il reflète mal l'immunogénicité du vaccin en raison d'une faible corrélation entre concentration et fonctionnalité des anticorps, et de l'absence de seuil protecteur connu, fait partie de l'exploration de certains déficits immunitaires. Il est effectué dans le laboratoire de Microbiologie de l'HEGP.
- Dans le cadre du PHRC national, le CNRP est partenaire des **projets de recherche clinique** suivants :
  - « **P2M** » : analyse des facteurs associés au risque de pleurésies purulentes chez l'enfant (investigateur-coordonnateur Muriel Le Bourgeois, AP-HP Necker-Enfants Malades, PHRC national 2005). L'analyse des résultats cliniques et microbiologiques se termine.
  - « **STREPTOGENE** » : Pronostic des pneumonies à pneumocoque en réanimation : importance de la variabilité de la relation hôte-pathogène, étude observationnelle génétique prospective multicentrique (investigateur-coordonnateur Dr JP Bédos CH Versailles, responsable Scientifique Pr JP Mira, AP-HP Cochin, INSERM U567, PHRC national 2008). Les inclusions sont terminées depuis février 2012. L'analyse des résultats est en cours.

## Renforcer la participation aux réseaux de surveillance internationaux

- L'ECDC a planifié d'intégrer la surveillance des infections invasives à pneumocoque à celle des infections invasives à méningocoque et à *Haemophilus influenzae* (IBD-labnet, coordinateur Matthias FROSCHE). Les objectifs de cette surveillance sont dans un 1<sup>er</sup> temps, de comparer dans les différents pays l'évolution de la résistance aux antibiotiques et la distribution des sérotypes. Le CNRP participe avec l'INVS à ce réseau de surveillance depuis 2011.
- La France fait partie des 17 pays sur 38, dont la surveillance des infections invasives à pneumocoque de l'enfant a satisfait aux critères exigés pour participer à une analyse systématique de ces données «serotype replacement project» menée par D. Feikin (Johns Hopkins SPH, Baltimore, USA) et M. Moore (CDC, Atlanta, USA) à la demande de l'OMS afin d'évaluer la relation entre le remplacement sérotypique au cours des infections invasives et l'introduction du vaccin conjugué. La consolidation des données est en cours. (WHO, Weekly epidemiological record, No. 1, 6 January 2012).

## Démarche qualité du laboratoire du CNRP

Le CNRP accompagne la démarche **d'accréditation** du laboratoire de Biologie de l'HEGP (2013-2016) dont le 1<sup>er</sup> audit a eu lieu en avril 2013. Cette démarche exige l'investissement de toutes les catégories de personnel du CNRP (responsables scientifiques, techniciennes et secrétaire).

## Collaboration de recherche en lien direct avec l'activité du CNRP

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

- **Étude des protéines de surface à motif LPxTG.** Parmi les nombreuses protéines de surface de *S. pneumoniae*, on distingue les protéines avec un motif LPxTG reconnu par une enzyme catalysant l'attachement covalent de ces protéines au peptidoglycane. Ces protéines de surface interagissent avec des récepteurs cellulaires ou avec des protéines de la matrice extracellulaire, favorisant ainsi l'attachement des pneumocoques aux cellules de l'hôte et induisant le franchissement des barrières épithéliales et endothéliales. A partir des données bibliographiques et d'analyses in silico, nous avons répertorié une trentaine de gènes codant pour ces protéines de surface et évalué la présence de vingt trois d'entre eux au sein d'un échantillon de 200 souches de *S. pneumoniae* représentatif au regard du sérotype (39 sérotypes réunissant les sérotypes vaccinaux, virulents et émergents) et du génotype par MLST (110 ST), isolées d'infections humaines caractérisées (septicémies, méningites). Treize gènes étaient présents dans toutes les souches et 10 ont permis d'individualiser une soixantaine de profils (article en cours de rédaction). Ce volet épidémiologique nous a permis de déceler des associations de gènes caractéristiques, dont nous proposons de tester le rôle dans la virulence. Notre objectif est d'analyser les modes d'interaction de différentes souches de *S. pneumoniae* classées selon leur profil de protéines de surface avec des cellules en culture reproduisant les interactions rencontrées dans le mode de portage au niveau de l'épithélium rhinopharyngé et dans un deuxième temps, durant les infections invasives, au niveau de l'épithélium pulmonaire ou de la barrière hémato-méningée et de déterminer s'il existe des combinaisons « gagnantes ».

- **Identification de facteurs de *S. pneumoniae* impliqués dans le passage de la barrière hémato-méningée (BHM).** Cette étude vise à rechercher des **biomarqueurs génétiques** impliqués dans le franchissement de la BHM en réalisant une analyse comparative des séquences génomiques de souches de *S. pneumoniae* de sérotype 1, ST306 responsables d'infections invasives avec bactériémies sans méningite et de souches capables de causer des méningites (données épidémiologiques du CNRP).

# Publications et communications depuis 2010 dans le cadre des missions du CNRP

## Publications nationales

1. Chavanet P, Atale A, Mahy S, Neuwirth C, Varon E, Dabernat H, Portier H. Nasopharyngeal carriage, antibiotic susceptibility and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in children attending day care centers. *Med Mal Infect.* 2011 Jun;41(6):307-17.
2. Levy C, Varon E, Bingen E, Aujard Y, Boucherat M, Cohen R et le Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Épidémiologie nouvelle des méningites bactériennes sous l'effet des vaccinations. *Arch Pediatr.* 2011;18:91-93.
3. Carlet J; le groupe Alliance francophone contre le développement des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (AC-2-BMR). Stop bacterial resistance: save antibiotics. *Med Mal Infect.* 2011 Jul;41(7):351-2.
4. Cohen R, Bingen E, Levy C, Benani M, Thollot F, Klink Z, Schlemmer C, Elbez A, Varon E. Antibiotic resistance of pneumococci and *H. influenzae* isolated from the nasopharyngeal flora of children with acute otitis media between 2006 and 2010. *Arch Pediatr.* 2011 Aug;18(8):926-31.
5. Varon E. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*. *Med Mal Infect.* 2012 Aug;42(8):361-5.
6. Carlet J, Rambaud C, Pulcini C; l'Alliance contre développement des bactéries multi-résistantes (ACdeBMR). Alliance against MDRO: safeguarding antibiotics. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012 Sep;31(9):704-8.
7. Cohen R, Levy C, Bingen E, Bechet S, Derkx V, Werner A, Koskas M, Varon E. Nasopharyngeal carriage of children 6 to 60 months during the implementation of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Pediatr.* 2012 Oct;19(10):1132-9.

## Publications internationales

1. Alexandre C, Dubos F, Courouble C, Pruvost I, Varon E, Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood Diseases, Martinot A. Rebound in the incidence of pneumococcal meningitis in northern France: effect of serotype replacement. *Acta Paediatr.* 2010;99(11):1686-90.
2. Loulergue P, Burgel PR, Carrat F, Fritzell B, Guthmann JP, Loch C, Power UF, Varon E, Dusser D, Launay O. Report of the 2nd "French Clinical Vaccinology Meeting Jean-Gerard Guillet": immunization and respiratory diseases. *Vaccine.* 2010;28(40):6551-5.
3. Matta M, Kernéis S, Day N, Lescat M, Buu Hoi A, Varon E, Gutmann L, Mainardi JL. Do clinicians consider the results of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test when adapting antibiotic regimens for pneumonia patients? *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(9):1389-93.
4. Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, Tarragó D, Varon E, Verhaegen J. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(9):1428-39.
5. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Grondin S, Desvignes V, Lecuyer A, Fritzell B, Varon E. Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France. *Vaccine.* 2010;28(37):6114-21.

6. Opatowski L, Mandel J, Varon E, Boëlle PY, Temime L, Guillemot D. Antibiotic dose impact on resistance selection in the community: a mathematical model of beta-lactams and *Streptococcus pneumoniae* dynamics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2330-7.
7. Hanquet G, Perrocheau A, Kissling E, Bruhl DL, Tarragó D, Stuart J, Stefanoff P, Heuberger S, Kriz P, Vergison A, de Greeff SC, Amato-Gauci A, Celentano LP; ECDC Country Experts for Pneumococcal Disease. Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? *Vaccine*. 2010;28(23):3920-8.
8. Varon E, Mainardi JL, Gutmann L. *Streptococcus pneumoniae*: still a major pathogen. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):401.
9. Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, Bidet P, Bonacorsi S, Carol A, Varon E, Bingen E. Epidemiology of pediatric community-acquired bloodstream infections in a children hospital in Paris, France, 2001 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66(3):332-5.
10. Kempf M, Baraduc R, Bonnabau H, Brun M, Chabanon G, Chardon H, Croizé J, Demachy MC, Donnio PY, Dupont P, Fosse T, Gibel L, Gravet A, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Joly-Guillou ML, Koeck JL, Maugein J, Péchinot A, Ploy MC, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, Lanotte P. Epidemiology and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France in 2007: data from the pneumococcus surveillance network. *Microb Drug Resist*. 2011 Mar;17(1):31-6.
11. Levy C, Varon E, Bingen E, Lécuyer A, Boucherat M, Cohen R; Bacterial Meningitis Study Group. Pneumococcal meningitis in french children before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Feb;30(2):168-70
12. Grall N, Hurmic O, Al Nakib M, Longo M, Poyart C, Ploy MC, Varon E, Raymond J; ORP Ile de France Ouest. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in France before introduction of the PCV-13 vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Dec;30(12):1511-9.
13. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Thollot F, Boucherat M, Fritzell B, Derkx V, Bingen E, Varon E. Risk factors for serotype 19A carriage after introduction of 7-valent pneumococcal vaccination. *BMC Infect Dis*. 2011 Apr 18;11:95.
14. Grohs P, Janoir C, Grondin S, Simon S, Bonnet G, Henry L, Gutmann L, Varon E. Accuracy of MIC determination for *Streptococcus pneumoniae* using the Sirscan2000 automatic MIC determination system. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Jul;70(3):399-403.
15. Domenech de Cellès M, Opatowski L, Salomon J, Varon E, Carbon C, Boëlle PY, Guillemot D. Intrinsic epidemicity of *Streptococcus pneumoniae* depends on strain serotype and antibiotic susceptibility pattern. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov;55(11):5255-61.
16. Varon E. Quinolones and Gram positive bacteria. *In* P. Courvalin, R. Leclercq and L. Rice: *Antibiogramme*, Ed. ESKA, Paris 2012.
17. Couloigner V, Levy C, François M, Bidet P, Hausdorff WP, Pascal T, Boucherat M, Bingen E, Mariani P, Pierrot S, Bille E, Carbonnelle E, Varon E, Cohen R. Pathogens implicated in acute otitis media failures after 7-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in France: distribution, serotypes, and resistance levels. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):154-8.
18. Robert J, Péan Y, Varon E, Bru JP, Bedos JP, Bertrand X, Lepape A, Stahl JP, Gauzit R; Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF); Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (ONERBA); Surveillance de la prescription des antibiotiques (SPA) Group. Point prevalence survey of antibiotic use in French hospitals in 2009. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Apr;67(4):1020-6.
19. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Mar;31(3):297-301.
20. Cohen R, Bingen E, Levy C, Thollot F, Boucherat M, Derkx V, Varon E. Nasopharyngeal flora in children with acute otitis media before and after implementation of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *BMC Infect Dis*. 2012 Mar 7;12:52.

- Grohs P, Trieu-Cuot P, Podglajen I, Grondin S, Firon A, Poyart C, Varon E, Gutmann L. Molecular basis for different levels of tet(M) expression in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Oct;56(10):5040-5.

## Communications nationales

- Conseil Scientifique de l'Onerba. Résistance aux antibiotiques en France : résultats 1998-2009 des réseaux fédérés dans l'ONERBA. 11èmes Journée Nationales d'Infectiologie, Montpellier, 2010.
- Gauzit R, Bedos JP, Bru JP, Lepape A, Péan Y, Robert J, Stahl JP, Varon E, au nom de tous les participants. Surveillance de la prescription des anti-infectieux (Spa) : enquête un jour donné en 2009. 11èmes Journée Nationales d'Infectiologie, Montpellier, 2010.
- Varon E. Epidémiologie : Un germe et sa prévention : évolution des résistances, de la distribution des sérotypes. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 6/2SR.
- Cohen R, Bingen E, Thollot F, Corrad F, Koskas M, Bonnet E, Lecuyer A, Fritzell B, Coudy C, Boucherat M, Levy C, Varon E. Impact du vaccin pneumococcique conjugué sur le portage rhino-pharyngé de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Staphylococcus aureus* chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 227/600.
- Biscardi S, Levy C, Angoulvant F, Minodier P, Bonnet E, Bingen E, Martin E, Fritzell B, Varon E, Cohen R, Grimprel E. Pneumonies et empyèmes, épidémiologie avant l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent en France. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 228/600.
- Grohs P, Varon E, Podglajen I, Grondin S, Trieu-Cuot P, Poyart C, Gutmann L. Influence du polymorphisme du promoteur du gène tetM sur le niveau d'expression de la résistance à la tétracycline chez *Streptococcus pneumoniae*. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 241/620.
- Hurmich O, Grall N, Al Nakib M, Poyart C, Ploy MC, Varon E, Raymond J. Evidence of a clonal expansion of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in adults as in children in Paris area assessed by the Diversilab® system. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 519/87A.
- Demachy MC, Faibis F, Varon E et groupe des Microbiologistes de l'ORP Ile-de-France Est. Evolution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* en Ile-de-France Est entre 2001 et 2009. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 529/87A.
- Kempf M, Baraduc R, Bonnabeau H, Brun M, Burucoa C, Chardon H, Croizé J, Demachy MC, Dupont P, Fosse T, Gibel L, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Lanotte P, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Soullié B, Tandé D, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, Ploy MC, Gravet A. Poursuite de la diminution de la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae*, résultats 2009 des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, Paris, 2010. Abstract 530/87A.
- Alfandari S, Robert J, Péan Y, Rabaud C, Bedos JP, Varon E, Gauzit R. Prévalence et bon usage des antibiotiques : enquête SPILF- ONERBA SPA2 dans 314 établissements de santé français. 12<sup>èmes</sup> Journée Nationales d'Infectiologie, Toulouse, 2011.
- Varon E. Modifications des valeurs critiques: quel impact sur l'épidémiologie de la résistance? L'exemple du pneumocoque. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011. Abstract 95/25SEP
- Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: strong impact on pneumococcal carriage of additional serotypes included in the new vaccine. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011. Abstract 181/460.
- Gravet A, Kempf M, Baraduc R, Bonnabeau H, Brun M, Burucoa C, Chardon H, Croizé J, Demachy MC, Dupont P, Fosse T, Grélaud C, Grignon B, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Lanotte P, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Roussel-Delvallez M, Segonds C, Soullié B, Tandé D, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, Ploy MC. Decrease in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* between 2003 and 2009 in France and changes in serotype distribution: Ongoing survey of the French Pneumococcus Network. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2011. Abstract 440/77A.

14. Kempf M, Gravet A, Baraduc R, Brun M, Chardon H, Cremniter J, Croizé J, Dalmy F, Demachy MC, Eb F, Fosse T, Grelot C, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Lanotte P, Luce S, Mermond S, Patry I, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Segonds C, Soullié B, Tandé D, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Wallet F, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E, M.C. Ploy MC. Diminution de la résistance aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées d'infections invasives en France entre 2005 et 2011 : résultats des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP). Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2012. Abstract 604A.

## Communications internationales

1. Levy C, Varon E, Bingen E, Lécuyer A, D'Athys P, Aujard Y, Cohen R, Pediatricians and Microbiologists Group of Observatoire National des Méningites Bactériennes de l'Enfant. Features of *S. pneumoniae* serotype 19A meningitis in children before and after introduction of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine. The 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Tel Aviv, 2010. Abstract P01-181.
2. Opatowski L, Mandel J, Varon E, Boelle PY, Temime L, Guillemot D. Antibiotic dose impact on resistance selection in the community: a mathematical model of  $\beta$ -lactams and *Streptococcus pneumoniae* dynamics. The 7th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Tel Aviv, 2010. Abstract O18.
3. Levy C, Cohen R, Bonnet E, Lécuyer A, Thollot F, Boucherat M, Fritzell B, Mariani P, Bingen E, Varon E, Pediatricians Group of Sp Carriage Surveillance Study. *Haemophilus influenzae* nasopharyngeal carriage before and after pneumococcal conjugate vaccine implementation. 28<sup>th</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010. Abstract 490.
4. Levy C, Varon E, Lécuyer A, Taha MK, Floret D, Dabernat H, Boucherat M, Gendrel D, Aujard Y, Cohen R, Bingen E, Pediatricians and Microbiologists group of observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant. Surveillance network of bacterial meningitis in French children: 3376 cases in 8 years. 28<sup>th</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010. Abstract 129.
5. François M, Levy C, Varon E, Hausdorff WP, Boucherat M, Bingen E, Couloigner V, Pierrot S, Brunaud A, Levy P, Nemni F, Bille E, Cohen R. Pathogens implicated in acute otitis media failures after pneumococcal conjugate vaccine implementation in France: distribution, serotypes and resistance levels. 28<sup>th</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010. Abstract 47.
6. Hurmic O, Grall N, Al Nakib M, Poyart C, Ploy MC, Varon E, Raymond J. Evidence of a clonal expansion of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in adults as in children in Paris area assessed by the Diversilab® system. 50<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract C2-727.
7. Levy C, Bonnet E, Angoulvant F, Bingen E, Coudy C, Lécuyer A, Fritzell B, Grimprel E, Moulin F, Dommergues MA, Martin E, Varon E, Cohen R, Pneumonia Study Group. Epidemiological pediatric study on pneumonia and empyema before 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in France. 50<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract G1-502.
8. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Lécuyer A, Fritzell B, Thollot F, Martin E, Coudy C, Boucherat M, Bingen E, Varon E. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* nasopharyngeal carriage in children before and after pneumococcal conjugate vaccine implementation. 50<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract G1-503.
9. Robert J, Pean Y, Bedos JP, Varon E, Stahl JP, Lepape A, Bru JP, Bertrand X, Gauzit R, and the SPILF. Survey of antibiotic prescriptions (spa) in a network of French hospitals in 2009. 50<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Boston, 2010. Abstract K-940.
10. Janoir C, Lepoutre L, Grondin S, Simon S, Gutmann L, Varon E and The French Regional Observatories of Pneumococcus (ORP) network. 21<sup>st</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Milan, 2011.
11. Chaussade H, Varon E, Vibet MA, Watier L, Guillemot D. Paradoxical trends in pneumococcal meningitis following a decrease in antibiotic use and the introduction of pneumococcal vaccination, in France. 51<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, 2011. Abstract L1-1924b.

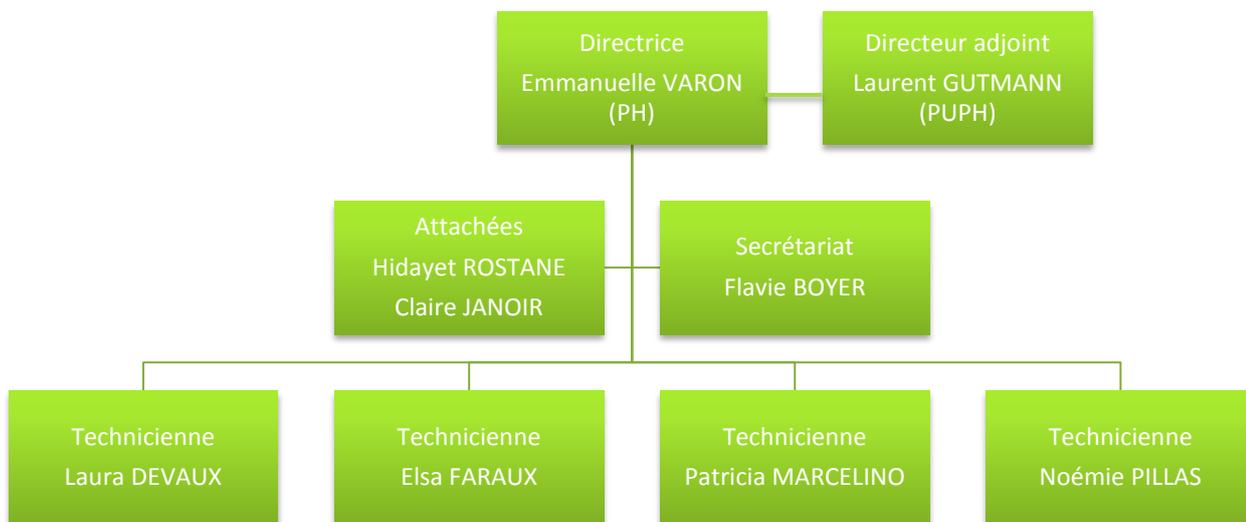
12. Cohen R, Levy C, Bingen E, Bonnet E, Koskas M, Attal S, Nave I, Fritzell B, Varon E; ACTIV, AFPA. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal flora in children with acute otitis media. 51<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, 2011.
13. Sunder S, Gutmann L, Bernard L, Varon E. Dynamics of Serotypes 1, 7F and 19A in invasive pneumococcal disease between 1984 and 2009 in France. 51<sup>th</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, 2011.
14. Cohen R, Levy C, Bingen E, Elkhoury N, Romain O, Varon E. 10 years of pneumococcal carriage surveillance in children: trends before and after 7 then 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. The 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Iguazu, 2012. Abstract 54.
15. Feikin D, Moore M, Serotype Replacement Study Team. A multi-site analysis of serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after conjugate vaccine introduction among children < 5 years old. The 8th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Iguazu, 2012. Abstract 9.
16. Levy C, Varon E, Bingen E, Béchet S, Cohen R and the « Groupe des pédiatres et microbiologistes de l'Observatoire National des Méningites. Effect of 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis in French children under 2 years. 52<sup>nd</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Francisco, 2012. Abstract G-864.
17. Janoir C, Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque, Gutmann L, Lepoutre A, Varon E. Changes in epidemiology of invasive strains of *Streptococcus pneumoniae* (Spn) in France following Introduction of 13-valent conjugate vaccine 7 years after PCV7. 52<sup>nd</sup> Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Francisco, 2012. Abstract C2-1359.

## Conférences sur invitation

1. Varon E. Actualité sur le pneumocoque. Colloque de Microbiologie, Paris, 2010.
2. Varon E, Ovetchkine P. How to manage resistant Gram positive infections in children. 28th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, 2010.
3. Varon E. Le pneumocoque en 2010 : de la génomique à la Clinique - Evolution de l'épidémiologie. 11èmes Journée Nationales d'Infectiologie, Montpellier, 2010.
4. Varon E. Impact on vaccination of antibiotic use. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, 2010.
5. Varon E, Riché A. Analyse interprétative de l'antibiogramme. 6<sup>ème</sup> Journée des référents en antibiothérapie, Toulouse, 2011.
6. Varon E. Intérêt pratique des nouveaux outils de diagnostic bactérien. Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation SFAR, Paris, 2011.
7. Varon E. « Diagnostics microbiologiques "très rapides". » 40<sup>ème</sup> Congrès International de la Société de Réanimation, Paris, 2012.
8. Varon E. 16<sup>ème</sup> « Le pneumocoque et sa prévention : Données du Centre National de Référence des Pneumocoques. » Congrès de Pneumologie de langue française, Lyon, 2012.
9. Varon E. 48<sup>ème</sup> « Ecologie bactérienne générale et buccale en particulier, problématique de la résistance aux antibiotiques. » Congrès de la Société française de Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale, Versailles, 2012.

# Annexe A

## Organigramme du CNRP en 2012



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

# Annexe B

## Locaux et équipements

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

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

- Laboratoire de Microbiologie de l'HEGP
  - 800 m2 (Bactériologie, Virologie, Myco-parasitologie, Biologie moléculaire)
  - Équipement microbiologique avec spectromètre de masse et biologie moléculaire, champ pulsé, séquenceurs à disposition (96 capillaires)
  - Techniciens de laboratoire : 28,7 ETP
  - Secrétaire médicale : 1 ETP
  - Médecins : 6,7 ETP pour la Bactériologie dont 2 PU-PH, 2 MCU-PH, 1 PH, 1 AHU, 1 attaché (7 vacations)
- Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV), est une association régie par la loi du 1/7/1901 dont le but est de promouvoir les études cliniques et épidémiologiques, la recherche diagnostique et thérapeutique en pathologie pédiatrique. Thèmes de recherche : Observatoires épidémiologiques, évaluation des habitudes de prescription, validation de nouvelles méthodes diagnostiques ou thérapeutiques, vaccinologie.
  - 200 m2, 27 rue Inkermann à Saint Maur (94)
  - Équipement : secrétariat, bureautique, informatique.

### *Infrastructure informatique du CNRP*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Annexe C

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

### Sérotypage

---

Un ensemble de sérums et de « factor sérums », fournis par le Statens Serum Institut de Copenhague, permet de déterminer les 93 sérotypes ou sérogroupes connus. Chaque souche est testée successivement avec les différents antisérums :

Sérums poolés " A " à " I " et " P " à " T " : chacun des 14 pools d'antisérum se compose d'un mélange de 7 à 11 anticorps. L'ensemble des 14 pools couvre les 91 sérogroupes et sérotypes connus.

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

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

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

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

### Étude de la sensibilité aux antibiotiques

---

Antibiogramme : optochine, oxacilline (5µg), chloramphénicol, tétracycline, érythromycine, lincomycine, pristinamycine, télithromycine, cotrimoxazole, vancomycine, rifampicine, fosfomycine, kanamycine, gentamicine, péfloxacin, norfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine.

Détermination des concentrations moyennes inhibitrices (CMI) par la méthode de dilution en gélose, selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie : Pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone ; péfloxacin, norfloxacine, ciprofloxacine, sparfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine (souches pour lesquelles la zone d'inhibition autour du disque de norfloxacine est inférieure à 7 mm).

# Annexe D

## Protocole de détection des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones chez *S. pneumoniae* par la méthode de l'antibiogramme

Ce protocole repose sur l'utilisation de la péfloxacin pour la détection des mutants de la topoisomérase IV (ParC ou ParE), de la ciprofloxacine et de la norfloxacine pour la détection de l'efflux (Efflux), et de la sparfloxacine pour la détection des mutants de la gyrase (GyrA).

### Antibiogramme par diffusion en gélose

A partir d'une culture fraîche (18 heures), préparer un inoculum de densité équivalente à 0,5 Mc Farland en eau physiologique stérile (15 à 20 colonies, selon la taille).

Ensemencer une boîte ronde de MH + 5% de sang de cheval (ou de mouton) à l'écouvillon (ou par inondation : dans ce cas, diluer l'inoculum au 1/10 ; 15 à 20 minutes de séchage sont nécessaires).

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

Incuber 18 heures à 37°C sous 5% de CO<sub>2</sub>

### Antibiotiques à tester

Déposer sur MHS un disque de :

Norfloxacine (NOR 5µg) : détection des mutants de ParC ou ParE ou des mutants d'efflux

Péfloxacin (PEF 5µg) : détection des mutants de ParC ou ParE

Ciprofloxacine (CIP 5µg) et sparfloxacine (SPX 5µg) : détection des mutants de GyrA

Lévofloxacine (LVX 5µg) : détection des doubles mutants ParC+GyrA

### Souches de référence (fournies par le CNRP)

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

Tableau I - Caractéristiques des souches de référence (CQI)  
(Transformants de R6, Varon et al., AAC, 1999 ;43 ;302-306)

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

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

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

## Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II).

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

Mécanisme de résistance	Valeurs interprétatives* <sup>1</sup>			
	NOR	LVX	PEF	SPX /CIP <sup>°</sup>
	R <7 mm	R* <17 mm	R <8 mm	- <sup>°</sup>
<b>ParC (ou ParE)</b>	R	S	R	SPX>CIP
<b>Efflux</b>	R	S	S	SPX>CIP
<b>GyrA</b>	S	S	S	SPX<CIP
<b>ParC (ou ParE) + GyrA</b>	R	I or R	R	- <sup>°°</sup>

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

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

<sup>°</sup> La comparaison des diamètres permet d'orienter vers le phénotype GyrA lorsque le diamètre de la sparfloxacine est inférieur à celui de la ciprofloxacine

<sup>°°</sup> Sans intérêt pour ce phénotype.

# Annexe E

## Fiche de recueil 2012 du CNRP



CNRP

Fiche clinique et bactériologique 2012

### Streptococcus pneumoniae

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

Réceptionné par : .....  
Sérotype : .....

Réf Souche :

Date de réception : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  
Date de réponse : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

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

- Si oui, lequel :
- Observatoires Régionaux du Pneumocoque
  - Observatoire Méningites Pédiatriques
  - Observatoire Méningites Adultes
  - Observatoire Infections Invasives Pédiatriques
- Autre (précisez) : .....

#### Laboratoire expéditeur (Adresse complète pour l'envoi des résultats)

Date de l'envoi : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Responsable de l'envoi : .....  
Adresse : .....  
Code postal : \_\_\_\_\_ Ville : .....

#### Patient

Nom (Initiales) : \_\_\_\_  
Prénom (Initiales) : \_\_\_\_  
Sexe :  M  F

Date de naissance (jj/mm/aaaa) : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**DIAGNOSTIC**

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

SERVICE : .....  
 Hospitalisation  Consultation

**TERRAIN**

- HIV  Drépanocytose
- Splénectomie

VACCINATION :  oui  non  ?

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

Date et vaccin utilisé :

- 1<sup>ère</sup> dose : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  PCV7  PCV13
- 2<sup>ème</sup> dose : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  PCV7  PCV13
- 3<sup>ème</sup> dose : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  PCV7  PCV13
- Rappel : \_\_/\_\_/\_\_\_\_  PCV7  PCV13
- Polysaccharidique 23 valences

CAS GROUPÉS

#### Prélèvement

VOTRE RÉFÉRENCE (indispensable) : .....

**SITE(S) D'ISOLEMENT**

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

DATE DU PRÉLÈVEMENT : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

CMI de pénicilline = ..... µg/ml  
CMI d'amoxicilline = ..... µg/ml  
CMI de céfotaxime = ..... µg/ml  
CMI de ceftriaxone = ..... µg/ml

Cette souche présente-t-elle une particularité ?

- non
- difficulté d'identification
- sensibilité aux antibiotiques (précisez).....

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



Hôpital européen Georges-Pompidou

Centre National de Référence des Pneumocoques

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

Tél : 01 56 09 39 67

Fax : 01 56 09 24 46

# Annexe F

## Données transmises en 2011 par les microbiologistes participant aux Observatoires Régionaux du Pneumocoque

N° de souche ORP: .....

### IDENTIFIANT

Nom de l'hôpital ou du laboratoire :

N° de dossier du centre d'origine :

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

Sexe :  M  F

Hospitalisation :

Consultation :

Date du prélèvement : .. / .. / 2011

### SITE(S) D'ISOLEMENT

LCR

Hémoculture

Pus d'oreille

Prélèvement respiratoire

Liquide pleural

Antigénurie pneumocoque positive/négative/ ?

### Données cliniques :

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

### Données microbiologiques :

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

- Pénicilline
- Amoxicilline
- Céfotaxime

Sensibilité aux autres antibiotiques (antibiogramme) :

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

# Table des illustrations

## Figures

Figure 1 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin; 2001-2011 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann).....	6
Figure 2 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les <b>infections invasives</b> de l'enfant de 2001 à 2011.....	7
Figure 3 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les <b>infections invasives</b> de l'adulte de 2001 à 2011.....	7
Figure 4 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) ou non vaccinal selon le groupe d'âge. ....	8
Figure 5 – Réseau de surveillance des pneumocoques : modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France .....	15
Figure 6 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine en 2011. ....	16
Figure 7 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> quel que soit l'âge en 2001-2002 (n=2702), 2005 (n=1235), 2007 (n=1488), 2009 (n=1657) et en 2011 (n=1474). ....	20
Figure 8 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> de l'enfant ( $\leq 15$ ans) en 2001-2002 (n=734), 2005 (n=482), 2007 (n=489), 2009 (n=593) et en 2011 (n=439). ....	21
Figure 9 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCR) de <i>S. pneumoniae</i> de l'adulte en 2001-2002 (n=1985), 2005 (n=753), 2007 (n=999), 2009 (n=1064) et en 2011 (n=1035). ....	21
Figure 10- Distribution des sérotypes de 1474 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémoculture ou de LCR en 2011, quel que soit l'âge. ....	22
Figure 11 – Distribution des sérotypes de 439 souches isolées d'hémoculture ou de LCR en 2011 chez l'enfant ( $\leq 15$ ans).22	
Figure 12 - Distribution des sérotypes des 1035 souches isolées d'hémoculture ou de LCR en 2011 chez l'adulte ( $> 15$ ans).23	
Figure 13 - Évolution de 2003 à 2011 de la distribution des sérotypes 6B, 6A et 6C parmi les souches invasives selon le groupe d'âge.....	24
Figure 14 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) dans les bactériémies entre 2001 et 2011 en fonction du groupe d'âge. ....	25
Figure 15 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué heptavalent (PCV7) dans les méningites entre 2001 et 2011 en fonction du groupe d'âge. ....	25
Figure 16 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2011 en fonction du groupe d'âge. ....	26
Figure 17 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2011 en fonction du groupe d'âge. ....	26
Figure 18 - Distribution des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 ( n=410) en 2006-2007 (n=600) et en 2011-2012 (n=605), quel que soit leur statut vaccinal.....	27

Figure 19 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2011 en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1144). .....	29
Figure 20 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline de 1625 souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2011. ....	30
Figure 21 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (n=590), selon le CA-SFM 2011. ....	34
Figure 22 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (n=1412), selon le CA-SFM 2011. ....	34
Figure 23 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=1625) isolés en 2011.....	37
Figure 24 – Évolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> de sérotype 19A entre 2001 et 2011.....	38
Figure 25 - Sensibilité à l'érythromycine des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> (n=1625) isolés en 2011. ....	38
Figure 26 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âge entre 2001 et 2011. ....	41
Figure 27 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2011 (n=432).....	42
Figure 28 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2011. ....	42
Figure 29 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2011 (n=432) en fonction de l'âge.....	43
Figure 30 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans (n=72). .	43
Figure 31 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=155), 2005 (n=78), 2007 (n=74), 2009 (n=101) et en 2011 (n=72). ....	44
Figure 32 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2010.....	44
Figure 33 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2010.....	44
Figure 34 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=276), 2005 (n=195), 2007 (n=189), 2009 (n=216) et en 2011 (n=221). ....	45
Figure 35 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=151), 2005 (n=101), 2007 (n=119), 2009 (n=116) et en 2011 (n=93). ....	45
Figure 36 – Distribution des souches isolées de méningites (n=432) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	46
Figure 37 - Comparaison de la sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites (n=394). ....	47
Figure 38 - Comparaison de la sensibilité au céfotaxime et à la ceftriaxone de souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningite entre 2004 et 2011 (n=2952).....	47
Figure 39 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=118).....	48
Figure 40 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=118).....	48
Figure 41 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=314).....	49

Figure 42 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=314).....	49
Figure 43 – Fréquence comparée des bactériémies et des méningites à pneumocoque par classe d'âge chez l'enfant. ...	50
Figure 44 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=241), 2005 (n=143), 2007 (n=158), 2009 (n=179), et en 2011 (n=104). .....	51
Figure 45- Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois entre 2001 et 2011.....	51
Figure 46 – Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans entre 2001 et 2011.....	51
Figure 47 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=641), 2005 (n=200), 2007 (n=288), 2009 (n=347) et en 2011 (n=324). .....	52
Figure 48 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=886), 2005 (n=257), 2007 (n=403), 2009 (n=385) et en 2011 (n=397). .....	52
Figure 49 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2011 (n=1042) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	53
Figure 50 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=321). .....	54
Figure 51 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=321). .....	54
Figure 52 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=321). .....	55
Figure 53 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=721).....	55
Figure 54 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=721).....	56
Figure 55 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=721).....	56
Figure 56- Fréquence des OMA à pneumocoque en fonction de l'âge (n=151).....	57
Figure 57 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'OMA en 2011 (n=151).....	57
Figure 58 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés d'OMA chez l'enfant en 2001-2002 (n=624), 2005 (n=200), 2007 (n=308), en 2009 (n=199) et en 2011 (n=151). .....	58
Figure 59 - Distribution des souches isolées d'OMA (n=151) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime. ....	58
Figure 60 – Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'OMA (n=151). .....	59
Figure 61 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=151).....	59
Figure 62 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=151). .....	60
Figure 63 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés d'OMA chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=151). .....	60
Figure 64 – Evolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=411), 2009 (n=360) et 2011 (n=377). .....	61
Figure 65 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=377) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	61

Figure 66 - Comparaison de la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de prélèvements respiratoires (n=377). .....	62
Figure 67 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=377).62	
Figure 68 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=377).63	
Figure 69 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=377).63	
Figure 70 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=84). .....	65
Figure 71 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies (n=84). .....	65
Figure 72 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âge. ....	66
Figure 73 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=84) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	67
Figure 74 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'enfant (n=25). .....	67
Figure 75 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'adulte (n=59). .....	68
Figure 76 - Sérotypes des souches isolées en Nouvelle-Calédonie en fonction du site d'isolement. ....	71
Figure 77 - Distribution des souches en Nouvelle-Calédonie en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime. ....	71
Figure 78 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=33). .....	72
Figure 79 - Sensibilité aux macrolides des sérotypes isolés en Nouvelle-Calédonie (n=33). .....	72
Figure 80 - Souches invasives (méningites et bactériémies) de <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, Annual report 2011, <a href="http://www.ecdc.europa.eu">http://www.ecdc.europa.eu</a> ). .....	73

## Tableaux

Tableau 1 – Résumé de la surveillance de la <b>résistance aux antibiotiques</b> de <i>S. pneumoniae</i> en 2011.....	7
Tableau 2 – <b>Principaux sérotypes</b> (fréquence $\geq 2\%$ ) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2011. 9	
Tableau 3 – Fréquence des sérotypes des <b>souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines</b> en 2011.....	9
Tableau 4 – Évolution de la couverture sérotypique (%) des vaccins conjugués 7-valent (PCV7) et 13-valent (PCV13), et du vaccin polysaccharidique 23-valent (Pn-23v) en fonction de l'âge dans les infections invasives (méningites et bactériémies) entre 2001 et 2011. ....	10
Tableau 5 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2012.....	14
Tableau 6 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque de 2003 à 2011.....	16
Tableau 7 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2011. ....	17
Tableau 8 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2011 effectivement adressées et étudiées au CNRP (dont le nombre de souches subculture négative indiqué entre parenthèses). ....	18
Tableau 9 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de <i>S. pneumoniae</i> isolée de méningite dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2011. ....	19

Tableau 10 - Nombre de souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> du séro groupe 6 selon le groupe d'âge. ....	23
Tableau 11 – Couverture sérotypique des vaccins <b>conjugués heptavalent (PCV7)</b> et <b>13-valent (PCV13)</b> , et du vaccin <b>23-valent (Pn-23v)</b> pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte, en 2011.....	26
Tableau 12 – Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2011. ....	28
Tableau 13 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=18).....	29
Tableau 14 - Description des souches isolées de méningites pour lesquelles la CMI de céfotaxime ou de ceftriaxone est plus élevée que celle de la pénicilline ou de l'amoxicilline .....	30
Tableau 15 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2011.....	31
Tableau 16 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) ...	31
Tableau 17 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte en 2011. ....	32
Tableau 18 - Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte.....	32
Tableau 19 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches de pneumocoques isolées de méningites et de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) et chez l'adulte .....	33
Tableau 20 – Sensibilité aux bêta-lactamines des souches invasives chez l'enfant, par groupe d'âge et type d'infection. ....	33
Tableau 21 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 6 marqueurs (2065 souches étudiées).....	35
Tableau 22 – Caractéristiques des souches ayant un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones en 2011. ....	36
Tableau 23 – Complexes clonaux (CC) et « sequence-types » (ST) des principaux sérotypes invasifs. ....	39
Tableau 24 – Évolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches de <i>S. pneumoniae</i> responsables de méningites entre 2001 et 2011.....	46
Tableau 25 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2011. ....	64
Tableau 26 – Évolution de la sensibilité à la pénicilline et de la couverture sérotypique des vaccins conjugués heptavalent (PCV7) et 13-valent (PCV13) pour les souches invasives (LCR et Hémoculture) entre 2001 et 2011 selon la zone géographique. ....	69