

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



# Rapport d'activité 2020

Epidémiologie 2018-2019

Jameel BATAH  
Emmanuelle VARON





# Remerciements

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

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

Corentine ALAUZET, Gabriel AUGER, Julien BADOR, Nathalie BRIEU, Julie CREMNITER, Jean-Winoc DECOUSSER, Alain GRAVET, Hélène GUET-REVILLET, Tahar HADOU, Farida HAMDAD, Christophe ISNARD, Marie KEMPF, Philippe LANOTTE, Christlène LAURENS, Isabelle PATRY, Isabelle PELLOUX, Olivia PEUCHANT, Celine PLAINVERT, Marie-Cécile PLOY, Josette RAYMOND, Frédéric ROBIN, Raymond RUIMY, Jennifer TETU, Véronique VERNET-GARNIER et Frédéric WALLET.

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

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

*Santé Publique France et particulièrement :*

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

*ACTIV et particulièrement :*

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

*L'équipe du CNRP :*

Cécile CULEUX, Assiya EL MNIAI, Elfie VIVIEN et Mélissa AZOUAOU.

# Sommaire

Charte .....	4
Résumé analytique .....	5
<i>Etat de l'art et enjeux de santé publique</i> .....	5
Executive summary .....	6
<i>State-of-the-art and public health issues</i> .....	6
Missions et organisation du CNRP en 2020 .....	7
<i>Organigramme</i> .....	7
<i>Accréditation</i> .....	7
Activités d'expertise .....	8
<i>Travaux d'évaluation de techniques</i> .....	8
<i>Collections biologiques</i> .....	8
<i>Activités réalisées en 2020</i> .....	8
<i>Activités de séquençage</i> .....	8
Activités de surveillance.....	10
<i>Composition du réseau de surveillance</i> .....	10
<i>Définition de l'échantillon de souches étudiées</i> .....	13
<i>Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections</i> .....	15
<i>Surveillance de la distribution des sérotypes</i> .....	15
<i>Surveillance des sérotypes dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique, évaluation de la couverture sérotypique</i> .....	18
<i>Surveillance des infections à S. pneumoniae</i> .....	19

Méningites à <i>S. pneumoniae</i> .....	24
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i> .....	33
Pleuro-pneumopathies.....	40
Otitis de l'enfant.....	42
Infections respiratoires de l'adulte (hors bactériémies) .....	45
<i>Surveillance de la résistance aux antibiotiques</i> .....	48
Résistance aux antibiotiques.....	48
Résistance aux bêta-lactamines.....	49
Résistance aux macrolides et apparentés.....	53
Autres marqueurs de résistance .....	54
Résistances associées et multi-résistance.....	54
Résistance aux fluoroquinolones .....	55
Résistance aux antibiotiques et sérotypes .....	56
<i>Participation aux réseaux de surveillance</i> .....	59
Réseaux nationaux.....	59
Réseaux internationaux.....	59
<i>Etudes ancillaires concourant à la surveillance</i> .....	60
Évaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant.....	60
Observatoires des infections invasives à pneumocoque de l'enfant .....	60
Observatoire national des méningites bactériennes de l'adulte.....	61
Surveillance des infections invasives (hors méningites) à pneumocoque de l'adulte (SIIPA).....	61
<b>Alerte .....</b>	<b>62</b>
<i>Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques</i> .....	62
<b>Activités de rétro-information, de formation et de conseil ...</b>	<b>62</b>
<i>Conseil et expertise aux professionnels de santé</i> .....	62
<i>Conseil et expertise aux autorités sanitaires</i> .....	63

Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR.....	65
<i>Activités de recherche</i> .....	65
<i>Liste des publications et communications en 2019 et 2020</i> .....	67
Publications internationales .....	67
Publications nationales .....	68
Communications nationales.....	68
Conférences sur invitation.....	68
Communications internationales.....	69
 Programme d'activité pour les années suivantes .....	70
Optimiser l'expertise microbiologique .....	70
Renforcer la surveillance épidémiologique.....	70
Conseil, formation et information .....	71
 Table des illustrations.....	72
<i>Figures</i> .....	72
<i>Tableaux</i> .....	76
 Annexe - Capacités techniques du laboratoire.....	77
<i>Techniques de référence du CNRP</i> .....	77
Sérotypage .....	77
Étude de la sensibilité aux antibiotiques.....	78
Typage moléculaire par Multi Locus Sequence Typing (MLST) .....	80
Identification des souches atypiques par méthodes moléculaires .....	80

# Charte

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

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

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

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

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

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

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

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

*Un rapport annuel est adressé aux autorités sanitaires.*

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

*Le rôle du conseil scientifique est de :*

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

# Résumé analytique

## Etat de l'art et enjeux de santé publique

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

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

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

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

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

Les données du CNRP mettent en évidence des modifications majeures de la distribution des sérotypes, tant chez l'enfant que chez l'adulte, avec une quasi-disparition des sérotypes vaccinaux à l'exception du sérotype 3 et l'émergence de divers sérotypes non vaccinaux. Ces modifications jouent un rôle important dans la diminution d'incidence des infections invasives à pneumocoques observée dans l'ensemble de la population<sup>3</sup>. Elles sont aussi à l'origine d'une diminution significative de la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline bien qu'une tendance à la hausse soit observée depuis 2014 (26% en 2019), ceci dans le contexte d'une consommation d'antibiotique élevée en médecine ambulatoire. Le croisement des données d'incidence de Santé Publique France avec celles de distribution de sérotypes permet de préciser l'effet direct de chacun des vaccins conjugués chez l'enfant de moins de 2 ans, et leur effet indirect dans les autres groupes d'âges non vaccinés. Il permet aussi d'évaluer l'importance et la nature du remplacement par les sérotypes non vaccinaux et les fluctuations d'incidence des infections invasives liées à certains d'entre eux (3, 8, 12F, 24F). En particulier l'émergence du sérotype 24F, à l'origine d'un nombre élevé de cas de méningites chez l'enfant de moins de 5 ans depuis 2016<sup>4</sup>, s'est confirmé depuis pour ce groupe d'âge, avec l'augmentation des cas de bactériémies. Le génotypage met en évidence pour certains sérotypes non vaccinaux émergents une population de structure clonale (sérotype 7F, 22F), et pour d'autres une structure plus complexe (12F, 24F).<sup>5</sup> Dans le cadre du projet *Global Pneumococcal Sequencing*<sup>6</sup>, l'analyse du génome de près de 400 souches de sérotype 24F isolées en France d'infections invasives et du rhino-pharynx, permettra de mieux comprendre les origines et les facteurs de virulence de ce sérotype non vaccinal.

<sup>1</sup> GBD 2017 Causes of Death Collaborators, Lancet Infect Dis 2018

<sup>2</sup> [www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/BSP-mai-2021](http://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/BSP-mai-2021)

<sup>3</sup> Données EPIBAC 2019 - [www.invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC](http://www.invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC)

<sup>4</sup> Ouldali *et al.*, Lancet Infect Dis 2018

<sup>5</sup> Janoir *et al.*, Open Forum Infect Dis 2016

<sup>6</sup> [www.pneumogen.net/gps](http://www.pneumogen.net/gps)

# Executive summary

## State-of-the-art and public health issues

*Streptococcus pneumoniae* is a commensal bacterium of the human nasopharynx with potentially high rate of recombination and is also the leading cause of community acquired pneumonia, meningitis, and otitis media in children under two years. It is particularly dangerous in immuno-compromised subjects (splenectomized, alcohol-smokers, patients living with HIV). Case fatality rate of pneumococcal infections remains high among high-income countries, from 10% to 30% in cases of severe pneumonia and meningitis. It is a major public health issue worldwide and, although it has declined significantly since 1997, it remains the leading cause of death related to respiratory infections in children under 5 years of age.<sup>1</sup>

The need for surveillance of pneumococcal disease was imposed by the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in France, heptavalent in 2003 then 13-valent in 2010. Currently the PCV13 coverage is high, with 99.7% of infants under 8 months of age having received at least one dose by 2020, and 91% of children under 2 years of age having received a full schedule (two doses and one booster)<sup>2</sup>.

The National Reference Centre for Pneumococci (NRCP) with the Regional Pneumococcal Observatories network (RPO: nearly 350 laboratories (84% public) distributed in each region of the metropolitan area serving nearly 400 health facilities (25% teaching hospitals) and covering nearly 70% of medical admissions), provides *S. pneumoniae* surveillance data of high quality recognized in France and worldwide. A partnership between the RPO, the NRCP and the French Public Health Agency was concluded in 2002 with the signing of a charter (Article L1413-2 of the Public Health Code). This includes institutional, financial and methodological support to enhance surveillance on pneumococcal disease in the context of national and European public health policy.

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

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

The CNRP data showed major changes in the distribution of serotypes, both in children and adults, with the virtual disappearance of vaccine serotypes with the exception of serotype 3 and the emergence of a wide variety of non-vaccine serotypes. These changes play an important role in reducing the incidence of invasive pneumococcal disease in the whole population.<sup>3</sup> They are also leading to a significant decrease in the proportion of penicillin non-susceptible pneumococci, although an upward trend has been observed since 2014 (26% in 2019), in the context of high antibiotic consumption in outpatient medicine. Analysis of serotype specific incidence rates (Data from the French Public Health Agency combined with data from NRCP) makes it possible to specify the direct effect of each of the conjugate vaccines in children under 2 years of age, and their indirect effect in the other groups of unvaccinated patients. It also assesses the importance and nature of replacement with non-vaccine serotypes and the fluctuations in invasive pneumococcal disease incidence associated with some of them (3, 8, 12F, 24F). Of note, the emergence of serotype 24F, which caused a high number of cases of meningitis in children under 5 years of age in 2016<sup>4</sup>, has since been confirmed for this age group, with the increase in bacteremia cases. The genotyping of the main emerging non-vaccine serotypes reveals for some a population with a clonal structure (serotypes 7F, 22F), while for others a more complex structure (12F, 24F).<sup>5</sup> As part of the Global Pneumococcal Sequencing project<sup>6</sup>, genome analysis of about 400 pneumococcal strains of serotype 24F isolated in France both from invasive disease and nasopharyngeal carriage will provide a better understanding of the origins and virulence factors of this non-vaccine serotype.

<sup>1</sup> GBD 2017 Causes of Death Collaborators, Lancet Infect Dis 2018

<sup>2</sup> [www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/BSP-mai-2021](http://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/BSP-mai-2021)

<sup>3</sup> Données EPIBAC 2019 - [www.invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC](http://www.invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC)

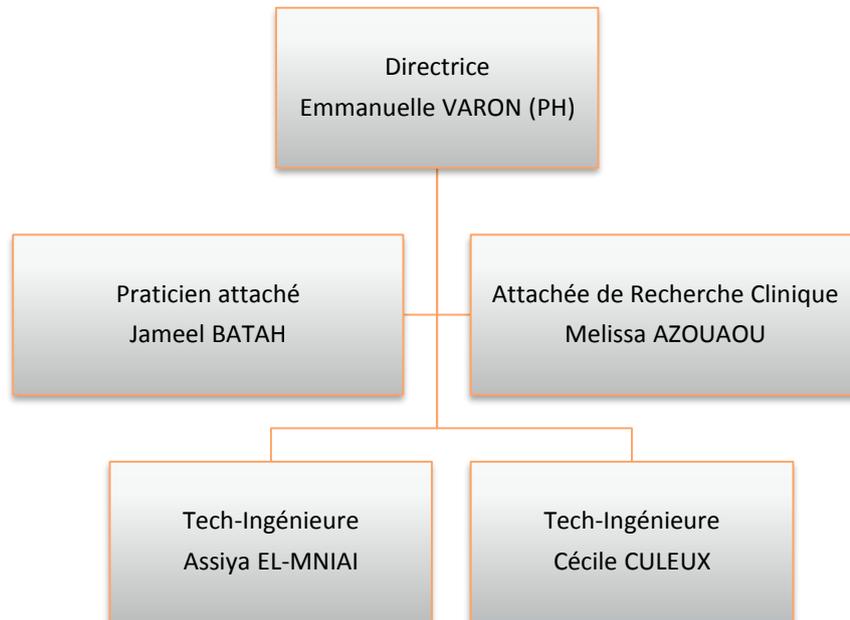
<sup>4</sup> Ouldali *et al.*, Lancet Infect Dis 2018

<sup>5</sup> Janoir *et al.*, Open Forum Infect Dis, 2016

<sup>6</sup> [www.pneumogen.net/gps](http://www.pneumogen.net/gps)

# Missions et organisation du CNRP en 2020

## Organigramme



Selon le plan de financement décrit dans la convention signée entre Santé publique France et l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris pour les CNR, l'ensemble du personnel est rémunéré grâce à la subvention de l'assurance maladie.

Le CNRP a fonctionné en 2020 avec le personnel suivant :

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

Un troisième poste de technicien (1 ETP) dédié aux protocoles d'études d'ACTIV est financé et géré par l'association ACTIV. Le salaire de l'ensemble du personnel, à l'exclusion de la technicienne d'ACTIV, est payé grâce à la subvention de l'assurance maladie, conformément au plan de financement décrit dans la convention.

## Accréditation

Le laboratoire de Biologie Médicale (LBM) du CHIC a été **accrédité par le COFRAC** selon le référentiel NF EN ISO 15189 depuis le 15/11/2014. A la suite de la visite qui a eu lieu en février 2020, le LBM a été accrédité pour environ 66% de l'ensemble des analyses (rapport COFRAC et attestation d'accréditation N° 8-3269 rév. 9 valide jusqu'au 30 septembre 2023<sup>7</sup>).

Par ailleurs le LBM du CHIC s'engage à accréditer 100% de ses lignes de portées conformément à l'arrêté SSAP 2107482A du 8 mars 2021.

<sup>7</sup> [https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite\\_id=82076198](https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82076198)

# Activités d'expertise

## Eléments-clés

- En 2019, le CNRP a répondu à 312 demandes d'expertise dont :
  - 70% pour sérotypage / identification de souche par méthodes conventionnelles
  - 3% pour sérotypage / identification par biologie moléculaire (liquides biologiques, extraits d'ADN)
  - 34% pour vérification de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme, détermination de CMI)
- Le CNRP a répondu à plus de 50 questions d'ordre technique ou scientifique par courriel ou par téléphone.

## Travaux d'évaluation de techniques

En 2019, nous avons poursuivi l'évaluation de la **spectrométrie en infra-rouge FT-IR (Fourier Transformation-Infrared Spectroscopy)**.

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

## Collections biologiques

Régulièrement, une sélection de souches issues de la collection du CNRP est diffusée à l'ensemble des correspondants du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque, pour servir de contrôle de qualité (interne ou externe) à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques, ou au sérotypage, ou encore à des fins pédagogiques lors d'études spécifiques.

## Activités réalisées en 2020

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

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

## Activités de séquençage

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ? OUI

- Type d'accès (interne ou externe au CNR) : externe
- Technologie/matériel de la (des) plateforme(s) de séquençage : Miseq/Illumina

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ? OUI

Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ? OUI

- Une collaboration est en cours entre le CNRP et ACTIV avec le Pneumococcal Sequencing Consortium (Project leaders : S Bentley, Wellcome Trust Sanger Institute, L McGee, Centers for Disease Control and Prevention, and R Breiman, The Emory Global Health Institute), dans le cadre du projet **Global Pneumococcal Sequencing (GPS)** afin d'analyser le génome de plus de 400 souches de sérotype 24F isolées d'infections invasives ou de portage rhino-pharyngé en France entre 2003 et 2018. (Cf Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR).

Tableau 1 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2020

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 ou d'otorrhées</b>	Epidémiologie du portage rhino-pharyngé <sup>1</sup>	<b>671</b>
<b>Sérotypage</b>	ORP <sup>2</sup>	1710
	SIIP et Autres correspondants <sup>3</sup>	461
	Etudes	55
	Epidémiologie du portage	539
	<b>Total</b>	<b>2765</b>
<b>Conservation</b>		<b>915</b>
<b>Étude de la sensibilité aux antibiotiques (Antibiogramme) : oxacilline, érythromycine, lincosamides, synergistines, kétolide, vancomycine, tétracycline, chloramphénicol, cotrimoxazole, rifampicine, aminosides, fluoroquinolones.</b>	ORP & Études	<b>2375</b>
<b>Étude de la sensibilité aux antibiotiques (CMI)</b>		
Pénicilline	ORP & Études	1006
Amoxicilline	ORP & Études	801
Céfotaxime	ORP & Études	801
Ceftriaxone	ORP & Études	808
Ceftaroline	ORP & Études	650
Méropénème	ORP	650
Érythromycine	Epidémiologie du portage & Études	886
Norfloxacin	ORP	21
Ciprofloxacine	ORP	671
Lévofloxacine	ORP	21
Moxifloxacine	ORP	21
Daptomycine	ORP	650
<b>Identification/sérotypage moléculaire</b>		
Extractions		<b>428</b>
PCR simples	Dans le cadre de la mission du CNRP ou de projets de recherche : recherche de	<b>106</b>
PCR multiplexes	gènes spécifiques dans des produits	<b>36</b>
Sérotypage par 9 PCR multiplexes successives (CDC)	pathologiques, identification des	<b>4</b>
Sérotypage par séquençage du locus capsulaire (CST)	souches atypiques, sérotypage par PCR	<b>14</b>
Locus capsulaires analysés	multiplexes, génotypage, étude de la	<b>42</b>
Typage moléculaire (MLST 7 gènes)	résistance aux antibiotiques.	<b>322</b>
PCR		<b>644</b>
Séquences (Sens et antisens)		<b>46</b>
MLST analysés		

<sup>1</sup>A partir d'échantillons du rhino-pharynx ou d'otorrhée chez l'enfant ;<sup>2</sup>Souches adressées par les ORP dans le cadre de l'étude épidémiologique ;<sup>3</sup>Souches adressées par les ORP dans le cadre du protocole SIIP (Surveillance des infections invasives à pneumocoque de l'adulte, hors méningites) ou par des correspondants ne participant pas aux ORP.

# Activités de surveillance

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

## Eléments-clés

- En 2019, 1124 souches invasives de pneumocoque ont été étudiées au CNRP dont 355 souches responsables de méningites et 769 isolées au cours de bactériémies.
- Les 10 sérotypes les plus fréquents, tous âges confondus étaient par ordre décroissant : 8, 3, 24F, 22F, 23B, 12F, 9N, 15A, 19F, 10A. Pour la 1ère fois, le sérotype 8 est prédominant.
  - Chez les enfants de moins de 5 ans, 13% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, et 46% étaient dues à un sérotype couvert par aucun vaccin.
  - Chez les adultes de plus de 64 ans, 26% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, et 64% étaient dues à un sérotype couvert par le PPV23.
- La sensibilité à l'amoxicilline (CMI  $\leq$  2 mg/L) était observée pour 98% des souches isolées de bactériémies, et la sensibilité au céfotaxime (CMI  $\leq$  0,5 mg/L) pour 92% des souches responsables de méningite ; deux souches étaient résistantes au céfotaxime et à la ceftriaxone (CMI = 4 et 8 mg/L) et isolées de bactériémies.

## 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 (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) à partir d'un réseau de laboratoires stable et représentatif (Tableau 2 et Tableau 3) :

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

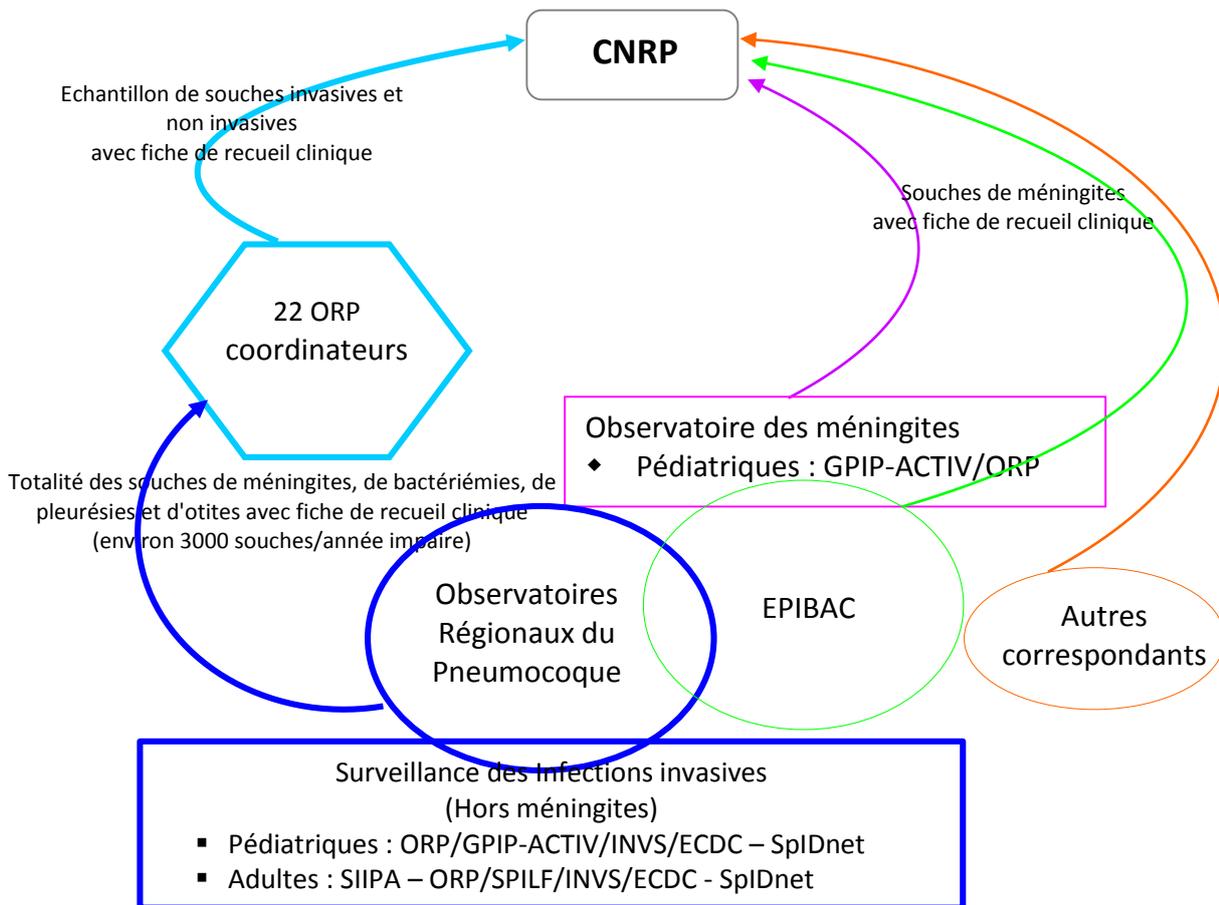


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : partenaires et modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae*, avec **une couverture autour de 70%** des entrées totales en médecine (Tableau 2, Figure 2), est stable dans le temps et se compose en 2019 de 22 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 3), auxquels participent 323 laboratoires dont :

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

Ceux-ci desservent,

- 418 établissements de santé

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

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

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

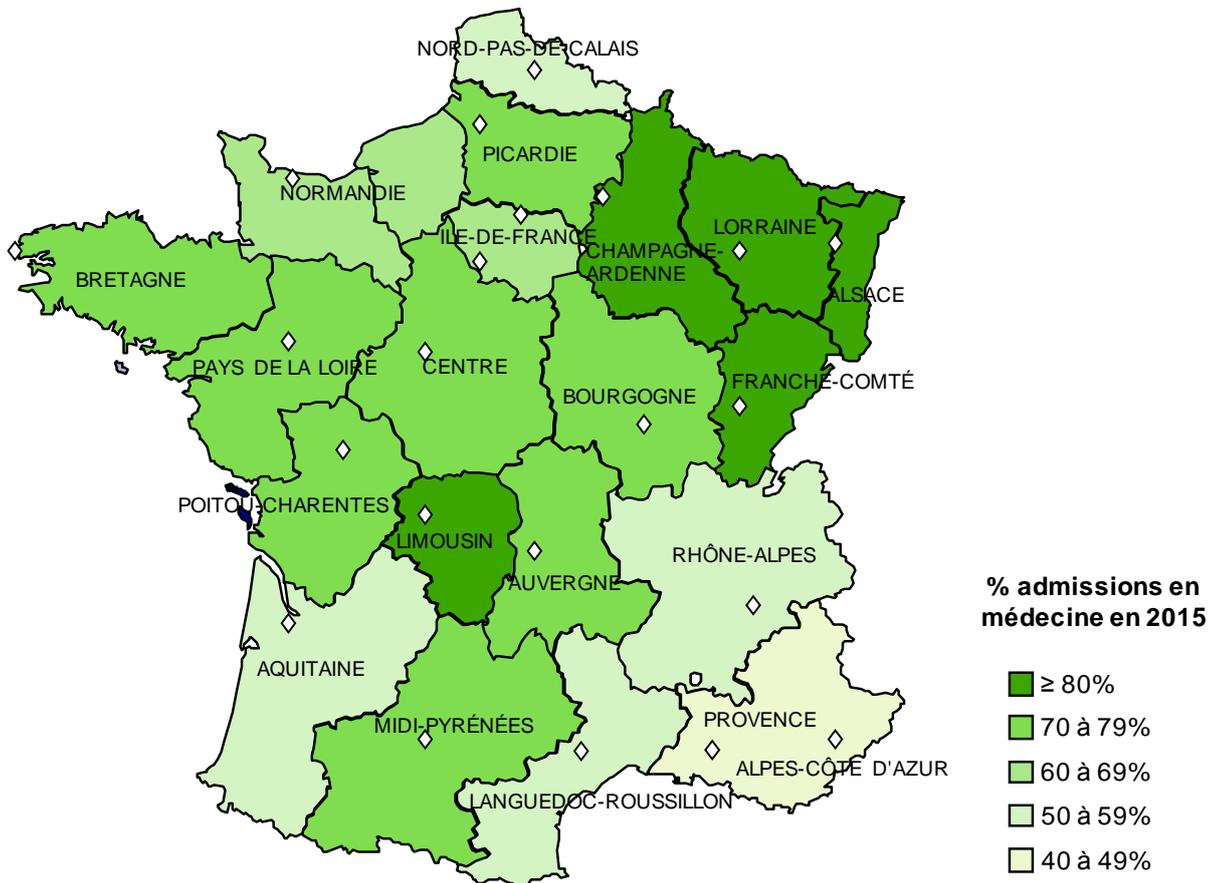


Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine.

- Pour ce qui concerne le recueil des cas de méningites, l'ensemble des laboratoires est invité à participer, en particulier les laboratoires hospitaliers universitaires et non universitaires (Tableau 5), qui en raison de leur expérience et de leur motivation, participent ou ont participé aux réseaux suivants :
  - EPIBAC (Santé Publique France, ex Institut de Veille Sanitaire)
  - Observatoire des méningites bactériennes du nouveau-né et de l'enfant (GPIP-ACTIV)

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

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

Tableau 3 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2019.

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

## Définition de l'échantillon de souches étudiées

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

Le CNRP prend en charge l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogrammes) ainsi que la détermination complète des sérotypes. Les CMI de bêta-lactamines ont été déterminées pour toutes les souches de isolées de méningite, ainsi que pour les souches de sensibilité diminuée pour les quelles les ORP avaient trouvé une CMI de pénicilline supérieure ou égales à 1 mg/L. Les CMI des fluoroquinolones ont été déterminées pour les souches détectées résistantes par le test de la norfloxacine.

L'étude épidémiologique porte sur un échantillon composé de :

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

## Définition des cas - Dédoublonnage

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

La surveillance épidémiologique a porté sur **1726 souches isolées au cours de l'année 2019** en France métropolitaine parmi les 1739 isolats de *S. pneumoniae* adressés au CNRP (13 isolats (0,8%) sub-culture négative) (Tableau 4).

Tableau 4 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2019 étudiées au CNRP (nombre d'isolats sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCS		Liquides pleuraux		OMA	Respiratoires	Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
Alsace	7	22	1	2		1		12	45
Aquitaine	15	29	7	10			2	16	79
Auvergne	3	13	2	2		3	10	24	57
Bourgogne	4	26	1	12		1	2	16(2)	62(2)
Bretagne	5	47(2)	2	15(1)		3	5(1)	19(1)	96(5)
Centre	10	32	8	12		1	6	16	85
Champagne-Ardenne	2	11	2	6		2	1(1)	23	47(1)
Côte d'Azur	3	8(1)	2	5		1	13	20	52(1)
Franche-Comté	2	19(1)	1	3		3		16	44(1)
Ile de France-Est	12	19	10	16			2	17	76
Paris-Ile de France-Ouest	5	25	15	11	1	2	10	23	92
Languedoc-Roussillon	10	18	4	7			1	20	60
Limousin	1	17	1	5		1	4	20	49
Lorraine	6	15		2			6	20	49
Midi-Pyrénées	15	26	2	6(1)			18	20	87(1)
Nord-Pas de Calais	12	62	5	17	1	2	9	24	132
Normandie	11	32	4	10	1	4	3	24	89
Pays de La Loire	11	59(1)	7	19		7	16	22(1)	141(2)
Picardie		27	3	8		2	3	22	65
Poitou-Charentes	9	21	2	13		3	3	19	70
Provence	4	14	2	10		1	5	21	57
Rhône-Alpes	32	73	17	25	2	1	15	11	176
Autre (Méningites)	2*	2*	6	6					16
<b>France métropolitaine</b>	<b>181</b>	<b>617(5)</b>	<b>104</b>	<b>222(2)</b>	<b>5</b>	<b>38</b>	<b>134(2)</b>	<b>425(4)</b>	<b>1726(13)</b>

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

Le nombre de souches adressées par des correspondants ne participant habituellement pas aux ORP et nous ayant envoyé une ou plusieurs souche(s) de pneumocoque isolée(s) de méningites en 2019 est indiqué dans le Tableau 5.

Tableau 5 – Correspondants ne participant pas aux ORP, et ayant adressé au moins une souche invasive de *S. pneumoniae* isolée de méningite dans le cadre de l'étude épidémiologique en 2019.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H., Lens	Dr S. LEDRU & Dr B. BERGUES	5
IHU Méditerranée, Marseille	Dr G. DUBOURG & Dr F. GOURIET	1
Clinique Mathilde 2, Rouen	Dr ANDRIAU	1
BIOPARIV, American Hospital of Paris, Neuilly Sur Seine	Dr P. AMOYEL	1
C.H., Neuilly	Dr I. WORCEL	1
C.H. Foch, Suresnes	Dr. E. FARFOUR	1
C.H. Delafontaine, Saint-Denis	Dr C. CHAPLAIN	6
<b>Total</b>		<b>16</b>

# Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

## Surveillance de la distribution des sérotypes

En 2019, 1124 souches isolées d'hémocultures et de LCS ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique (France métropolitaine).

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

- Globalement pour l'ensemble des groupes d'âge, par année d'étude entre 2001-2002 et 2019 (Figure 3).
- Après stratification par groupe d'âges :
  - Enfants ≤ 15 ans (Figure 4)
  - Adultes > 15 ans (Figure 5)
- Pour l'année 2017, après stratification par type de prélèvement (hémoculture et LCS)
  - Globalement (Figure 6)
  - En fonction de l'âge :
    - Enfants ≤ 15 ans (Figure 7)
    - Adultes > 15 ans (Figure 8)

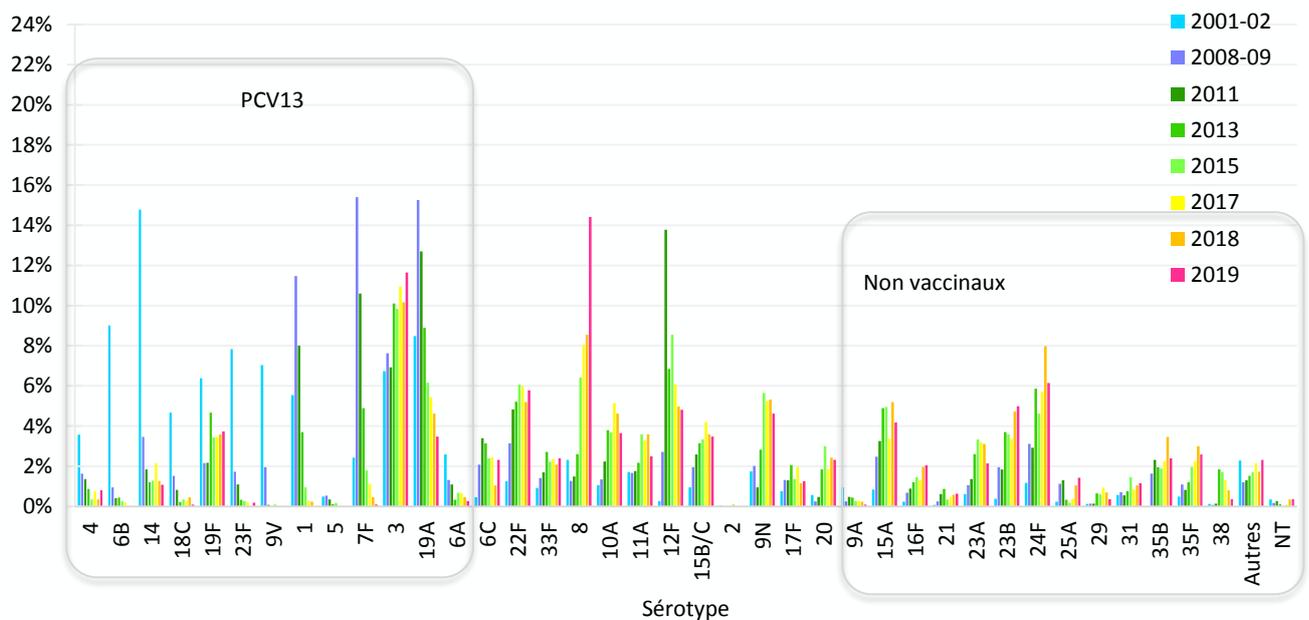


Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* quel que soit l'âge en 2001-02 (n=2631), 2008-09 (n=2832), 2011 (n=1473), 2013 (n=921), 2015 (n=1169), 2017 (n=1068), 2018 (n=866) et en 2019 (n=1124).

- Globalement (Figure 3), les sérotypes prédominants dans les infections invasives sont les sérotypes 8, en forte progression, suivi des sérotypes 3, 24F, 22F, 23B et 12F. Les autres sérotypes non vaccinaux comme les sérotypes 9N, 23B et 35F ont peu augmenté depuis 2015. Les sérotypes 15A et 22F sont globalement stables. A noter la quasi-absence de souches non typables (NT, 0,3%) en 2019 comparativement aux années précédentes.
- La fréquence respective de ces sérotypes varie selon l'âge (Figure 4 et Figure 5)
  - Chez l'enfant (≤ 15 ans), le sérotype prédominant est le sérotype non vaccinal 24F (15%), sans augmentation significative par rapport à 2018. Le sérotype 8 a nettement augmenté et atteint près de 10%. Les sérotypes 15B/C, 10A, 15A et 12F sont stables. Parmi les sérotypes vaccinaux, il est à noter que trois sérotypes se maintiennent : le sérotype 3, au gré des fluctuations, dépasse les 5% comme en 2017, et les sérotypes 19A et 19F (3%).

- Chez l'adulte (> 15 ans), le sérotype 8 en progression forte, est au 1<sup>er</sup> rang (16%). Le sérotype vaccinal 3 est stable par rapport à 2018. Trois sérotypes non couverts par le PCV13 contribuent pour plus de 5% : les sérotypes 22F, 9N, 23B et 12F et sont stables par rapport à 2018.

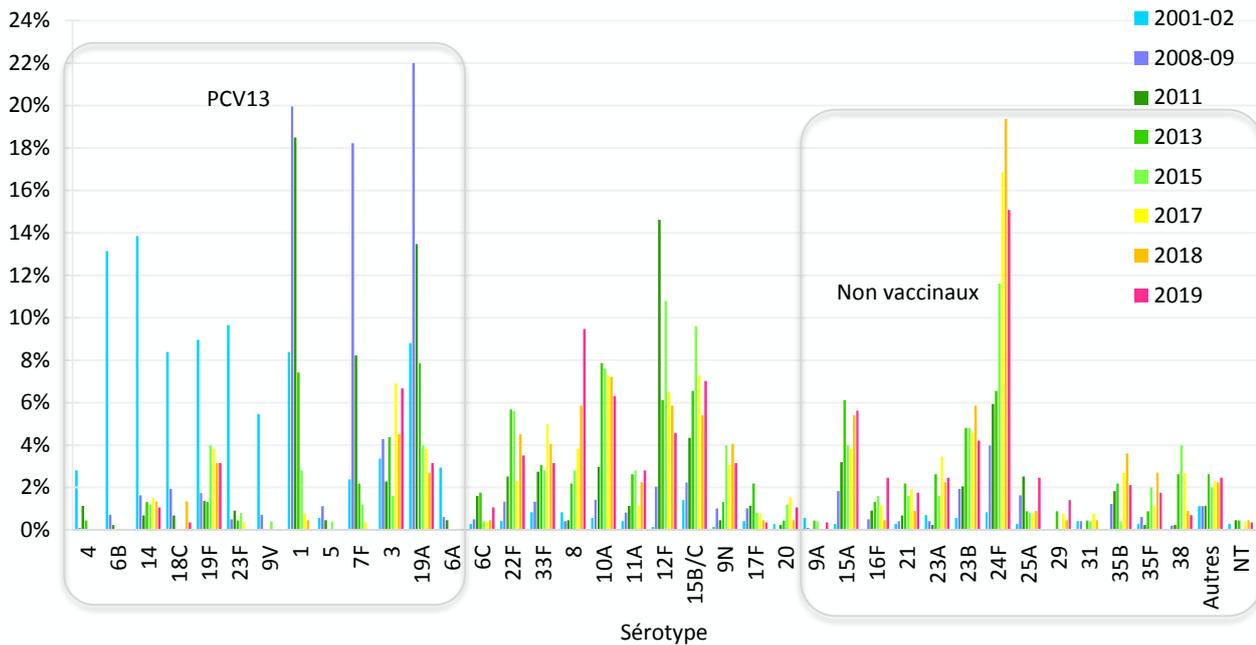


Figure 4 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'enfant ( $\leq 15$  ans) en 2001-2002 ( $n=715$ ), 2008-2009 ( $n=982$ ), 2011 ( $n=438$ ), 2013 ( $n=229$ ), 2015 ( $n=250$ ), 2017 ( $n=261$ ), 2018 ( $n=222$ ) et en 2019 ( $n=285$ ).

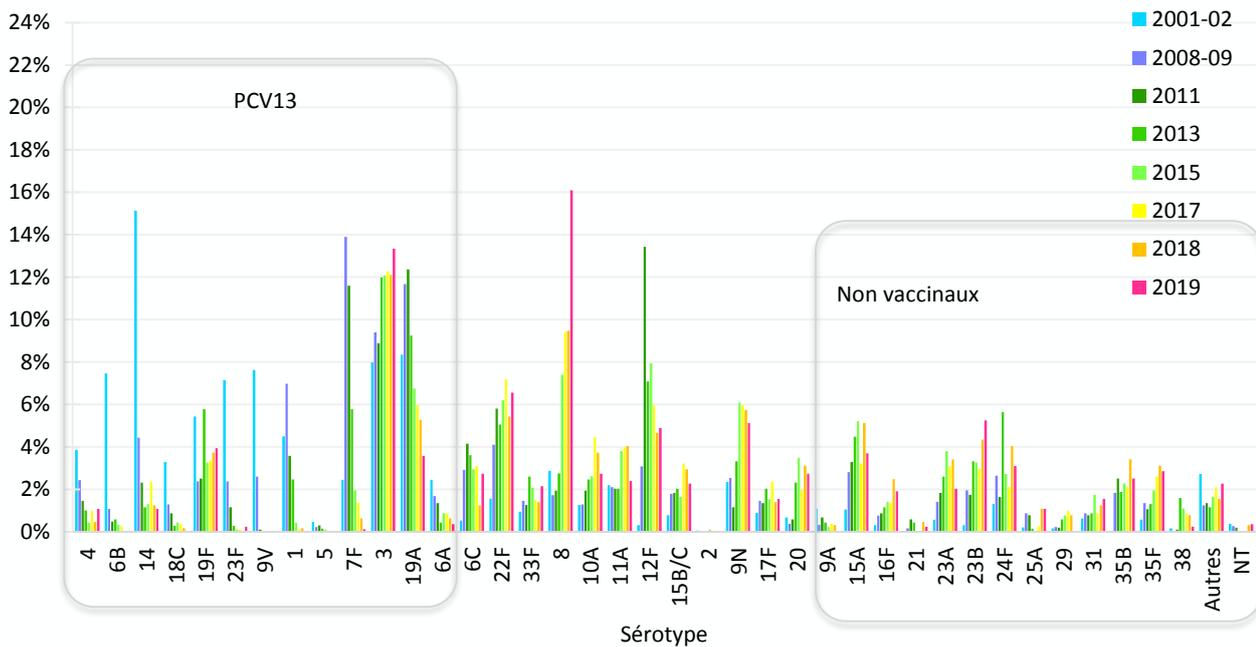


Figure 5 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'adulte en 2001-2002 ( $n=1916$ ), 2008-2009 ( $n=1850$ ), 2011 ( $n=1035$ ), 2013 ( $n=692$ ), 2015 ( $n=919$ ), 2017 ( $n=807$ ), 2018 ( $n=644$ ) et en 2019 ( $n=839$ ).

- La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement (Figure 6 à Figure 8) :
  - Dans les hémocultures, deux sérotypes représentent chacun >10% des souches étudiées, tous âges confondus : les sérotypes 8 (17%) et 3 (13%).
    - Chez l'enfant, les sérotypes 24F et 8 sont prédominants représentant 17% et 12% respectivement.
    - Chez l'adulte, les 2 sérotypes prédominants sont les sérotypes 8 (18%) et 3 (15%).
  - Dans les LCS, les sérotypes prédominants sont : 23B (11%), 8 (9%) et 3 (9%), tous âges confondus.

- Cette répartition diffère chez l'enfant, le sérotype 24F prédomine (12%) devant les sérotypes 23B et 10A (10%) pour chacun.
- Chez l'adulte, le sérotype 23B est prédominant (12% des souches) devant les sérotypes 8 (11%) et 3 (10%).
- Quelque soit l'âge, le sérotype 23B est plus souvent responsable de méningites que de bactériémies.

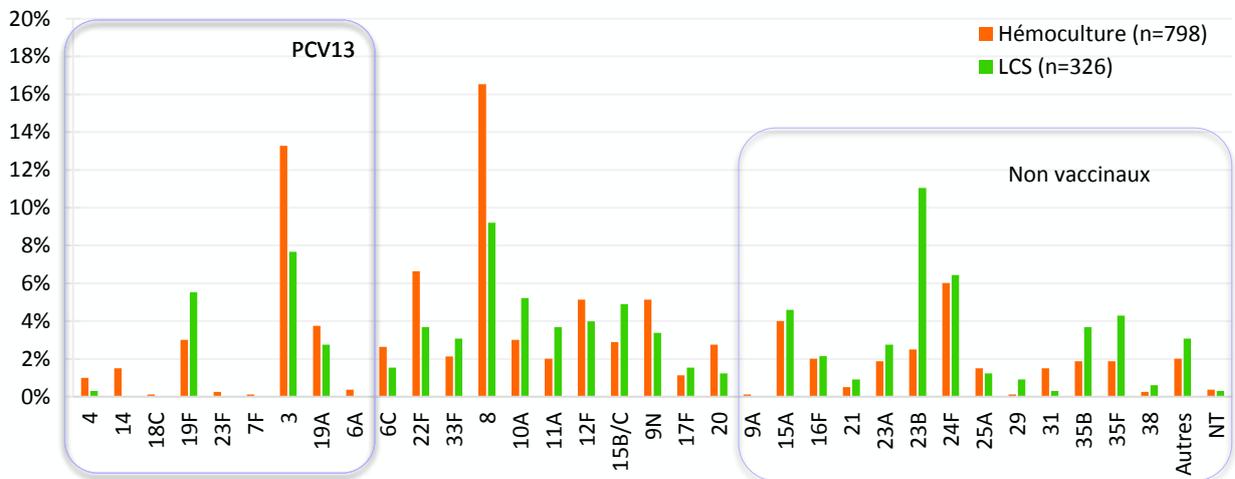


Figure 6- Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture ou de LCS en 2019, quel que soit l'âge.

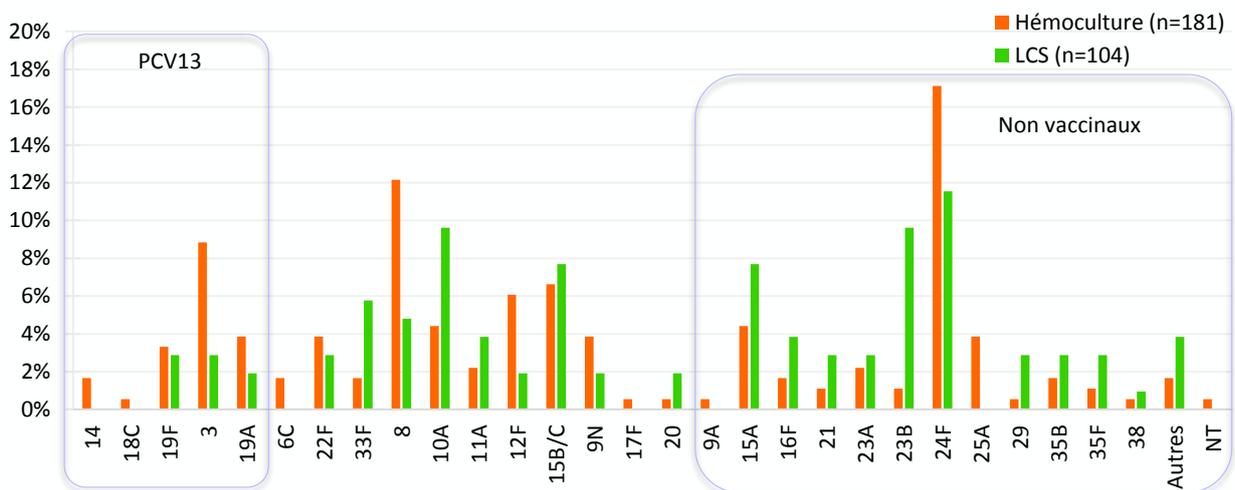


Figure 7 – Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2019 chez l'enfant (<= 15 ans).

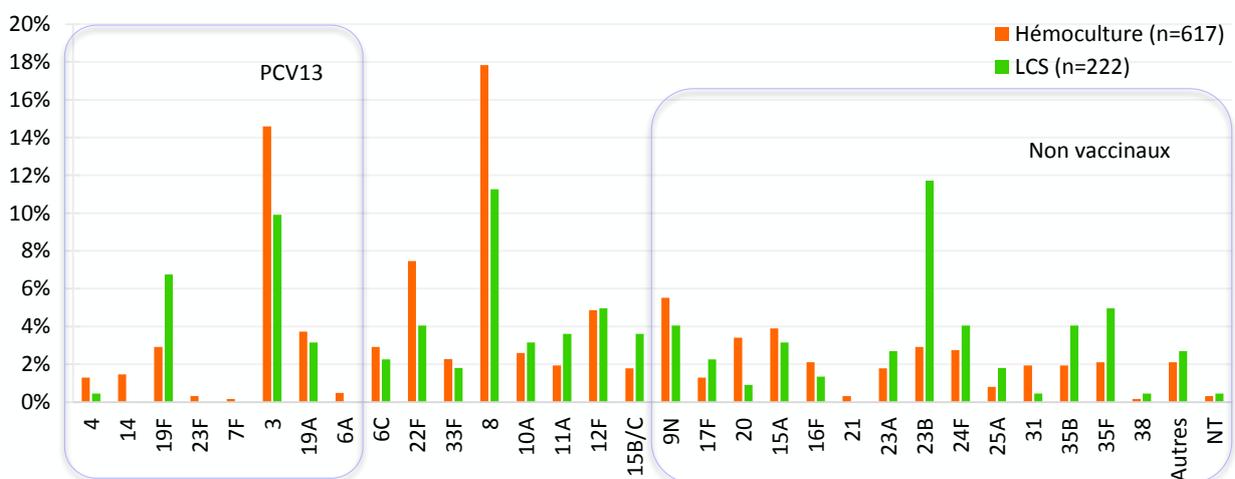


Figure 8 - Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2019 chez l'adulte (> 15 ans).

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

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

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

En 2019, dans l'ensemble de la population, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent est plus élevée pour les souches isolées de bactériémies (24%) que pour celles isolées de méningites (16%) (Tableau 6). Les sérotypes couverts par le PCV13 représentent 17% des bactériémies et 1,4% des méningites de l'enfant de moins de 2 ans (Figure 9, Figure 10). Pour la population de plus de 64 ans, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent est de 28% pour les bactériémies et de 17% pour les méningites. La couverture sérotypique du vaccin polysidique 23-valent est de 69% pour les souches isolées de bactériémies et de 54% pour les méningites.

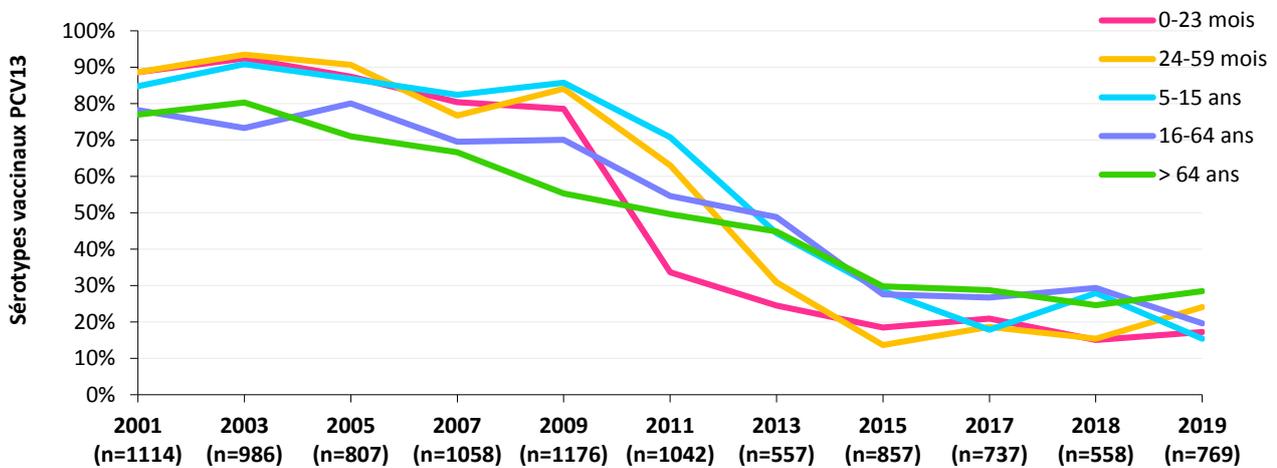


Figure 9 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2019 en fonction du groupe d'âges.

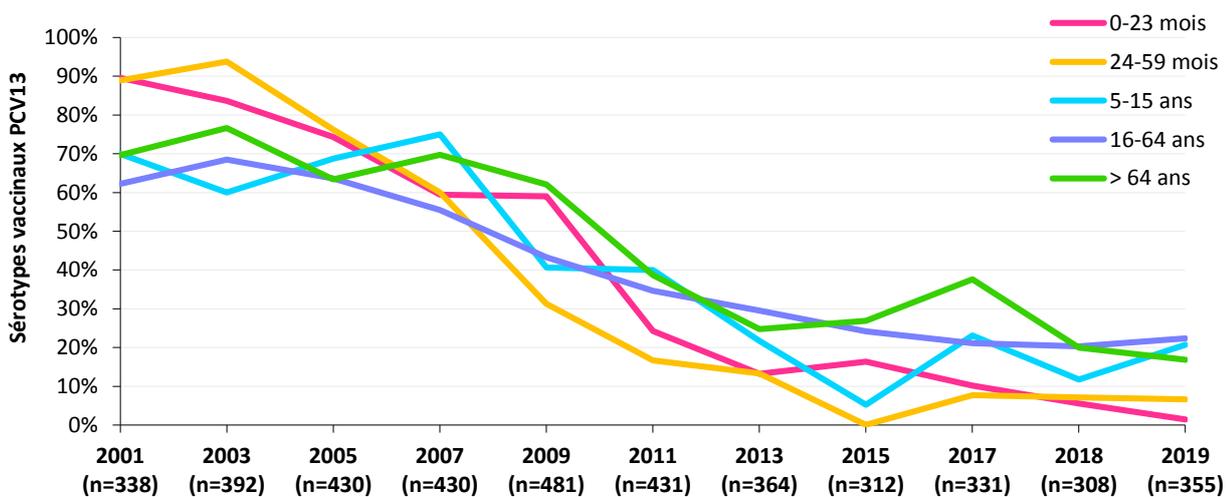


Figure 10 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2019 en fonction du groupe d'âges.

Tableau 6 – Couverture sérotypique des vaccins **conjugués heptavalent (PCV7) et 13-valent (PCV13), 15-valent (PCV15), 20-valent (PCV20) et du vaccin 23-valent (PPV23)** pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte en 2019.

Groupe d'âges	Couverture sérotypique											
	Méningites						Bactériémies					
	N	PCV7	PCV13	PCV15	PCV20	PPV23	N	PCV7	PCV13	PCV15	PCV20	PPV23
0-23 mois	70	0%	1,4%	11%	39%	40%*	87	8%	17%	23%	57%	63%*
24-59 mois	15	0%	7%	20%	60%	67%	54	2%	24%	28%	52%	56%
5-15 ans	29	10%	21%	28%	52%	59%	30	7%	17%	20%	57%	63%
16-64 ans	134	10%	22%	29%	63%	68%	215	6%	20%	28%	72%	82%
>64 ans	107	5%	17%	23%	44%	54%	383	6%	28%	38%	58%	69%
<b>Total</b>	<b>355</b>	<b>6%</b>	<b>16%</b>	<b>23%</b>	<b>51%</b>	<b>57%</b>	<b>769</b>	<b>6%</b>	<b>24%</b>	<b>23%</b>	<b>62%</b>	<b>71%</b>

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

## Surveillance des infections à *S. pneumoniae*

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

Depuis la période pré-vaccinale 1998-2002, l'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* a significativement diminué chez les enfants de moins de 2 ans, passant de 32,8 à 18,7 cas/100 000 en 2019 (-43%,  $p < 10^{-4}$ ). C'est aussi le cas dans les autres groupes d'âge où, après une tendance à la hausse jusqu'en 2008-2009 (dernières années de l'utilisation exclusive du PCV7), les infections invasives à pneumocoque ont significativement diminué entre 2008-2009 et 2019 (-31% à -57% selon le groupe d'âge) ( $p < 10^{-3}$ ). Depuis 2014, une augmentation progressive de l'incidence de ces infections est observée, plus nette chez les enfants de moins de 2 ans (11,4 à 18,7 cas/100 000)<sup>8</sup>. Depuis 2001-02, le nombre de cas d'infections invasives à pneumocoques évités est estimé à 44 667 (dont 7 600 cas de méningites)<sup>9</sup>.

L'incidence des infections invasives à pneumocoque par sérotype ou groupe de sérotypes a été estimée en appliquant les proportions de chaque sérotype ou groupe de sérotypes aux chiffres d'incidence calculés à partir des données du réseau EPIBAC de Santé Publique France<sup>8</sup>.

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

<sup>8</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>

<sup>9</sup> Ouldali *et al.* Lancet Infect Dis. 2020 Jul 20:S1473-3099(20)30165-1.

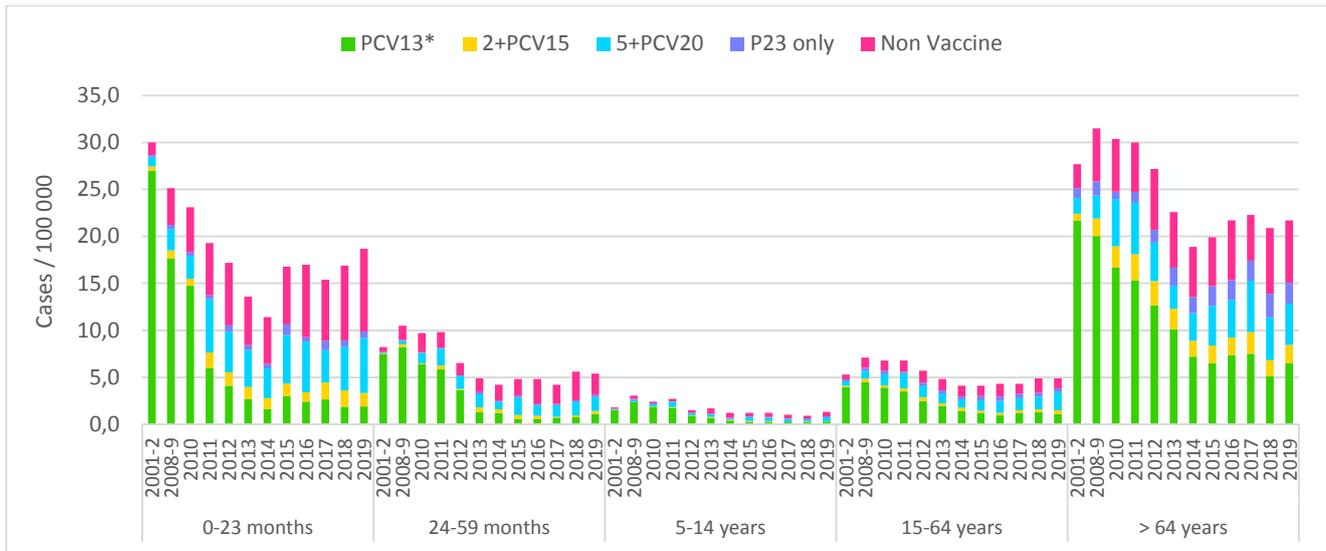


Figure 11 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou non vaccinal selon le groupe d'âges.

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

- Disparition des infections invasives liées aux sérotypes du PCV7
- Disparition des infections invasives liées aux sérotypes additionnels du PCV13, à l'exception du sérotype 3.
- Les sérotypes des infections invasives sont désormais des sérotypes non-PCV13 assez divers : 24F nettement prédominant, puis 8, 10A, 15A, 15B/C et 22F avec une progression notable du sérotype 8 sur les deux dernières années. Parmi ceux-ci à noter les sérotypes 24F (Figure 14) et 15A, qui ne sont couverts par aucun vaccin.

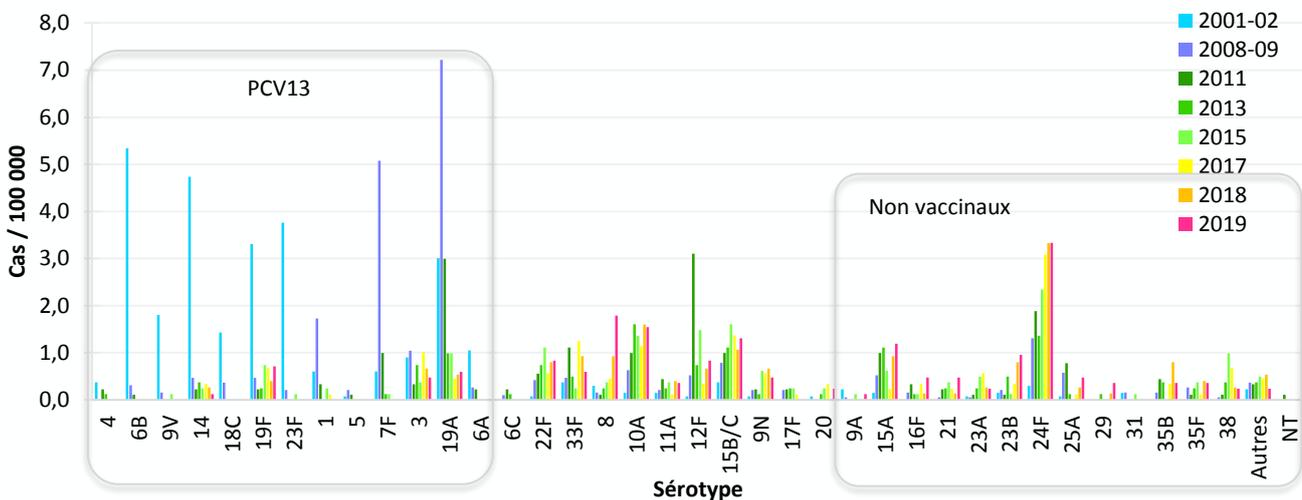


Figure 12 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2019.

■ Chez l'enfant de 2 à 15 ans (Figure 13, Figure 15) :

- Diminution d'incidence des infections invasives liée à la disparition des infections liées aux sérotypes du PCV13, à l'exception du sérotype 3.
- Le sérotype non vaccinal 24F a diminué en 2018-2019 chez les enfants âgés de 24 à 59 mois. (Figure 14 et Figure 15).

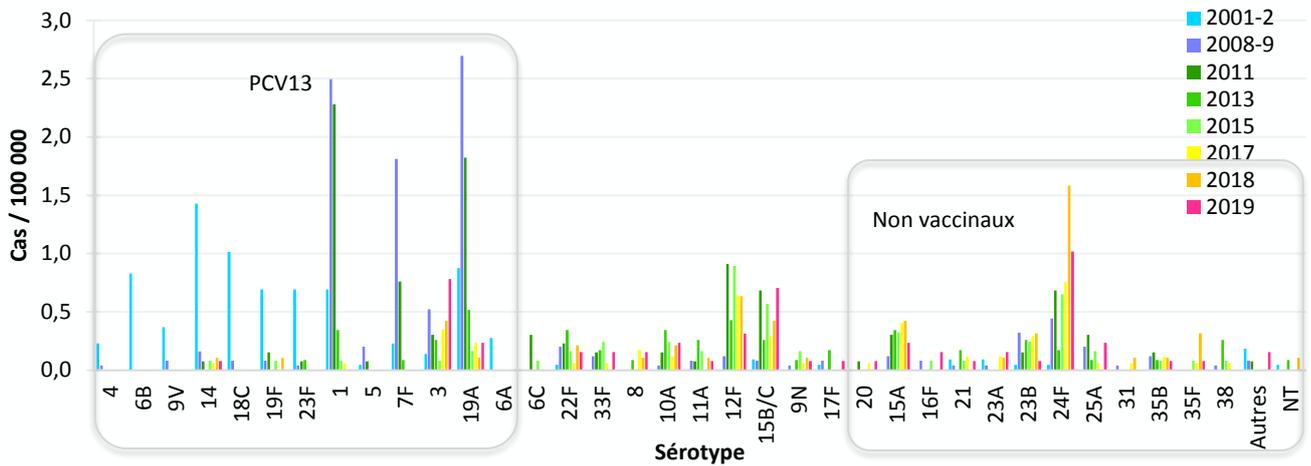


Figure 13 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 24-59 mois entre 2001-2002 et 2019.

L'analyse de l'évolution de l'incidence des méningites et des bactériémies liées au sérotype 24F dans les différents groupes d'âge ne montre pas d'augmentation par rapport à 2018, y compris pour les bactériémies chez les enfants de 2 à 4 ans qui avaient progressé entre 2017 et 2018 (Figure 14).

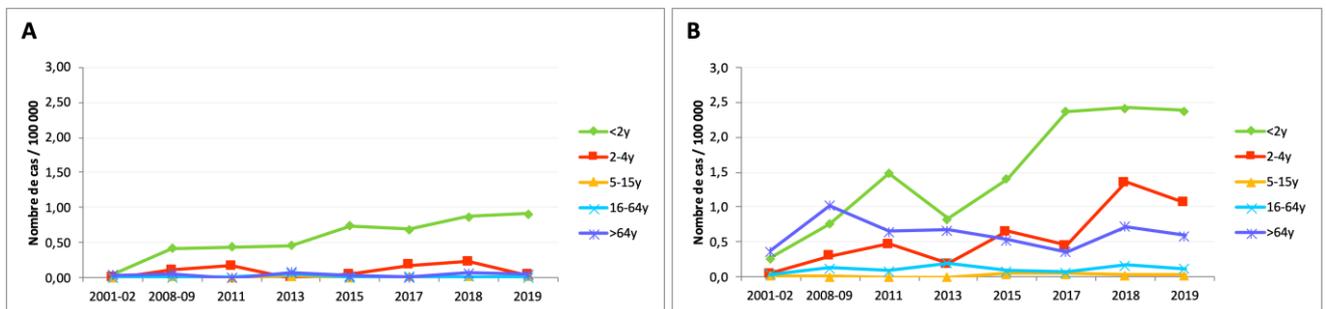


Figure 14 - Évolution de l'incidence des méningites (A) et des bactériémies (B) à pneumocoque de sérotype 24F selon le groupe d'âge entre 2001-2002 et 2019.

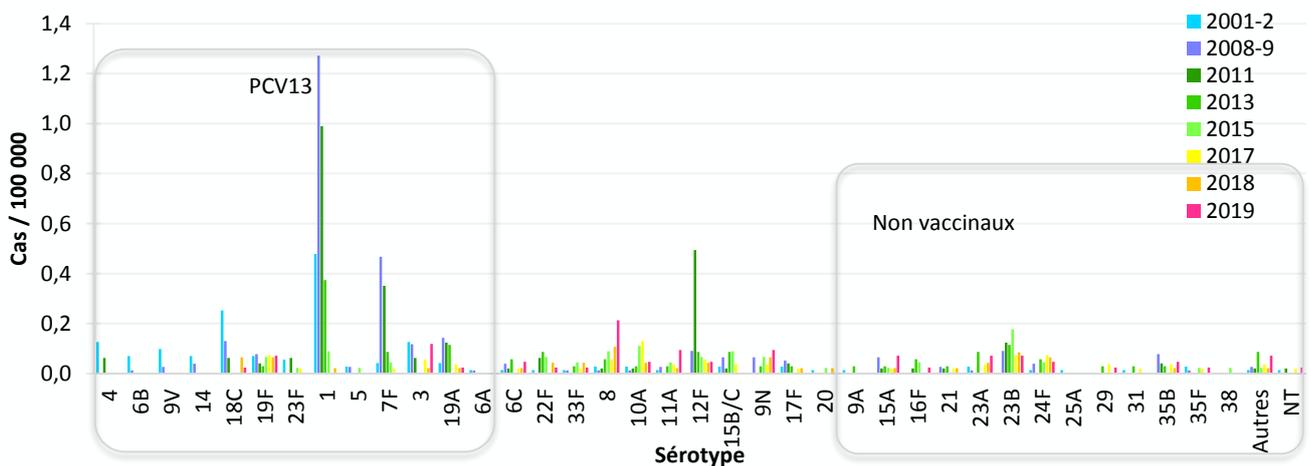


Figure 15 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 5 à 15 ans entre 2001-2002 et 2019.

■ Chez les adultes (Figure 16, Figure 17) pour lesquels la vaccination pneumococcique n'est recommandée qu'en cas de facteur de risque associé :

- L'effet indirect du vaccin conjugué est net : les infections invasives à sérotypes vaccinaux continuent de diminuer, excepté les infections liées au sérotype 3 qui en 2019 restent très fréquentes. Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 8 a fortement progressé alors que les sérotypes 22F et 9N sont stables. Aucun sérotype non vaccinal n'est à ce jour clairement prédominant. En particulier, le sérotype 24F n'a pas progressé comme chez les enfants de moins de 5 ans.

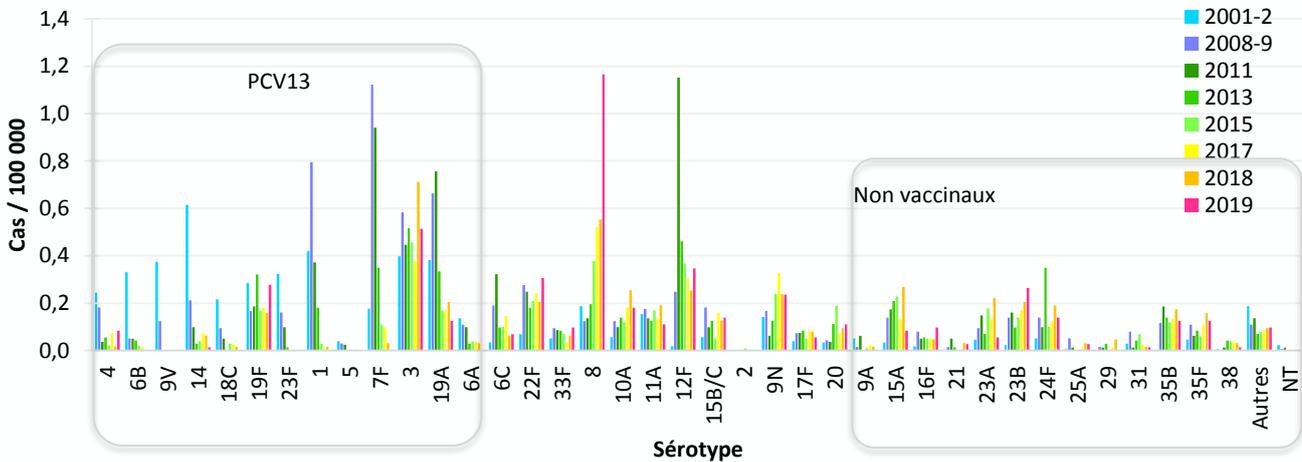


Figure 16 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 16 à 64 ans entre 2001-2002 et 2019.

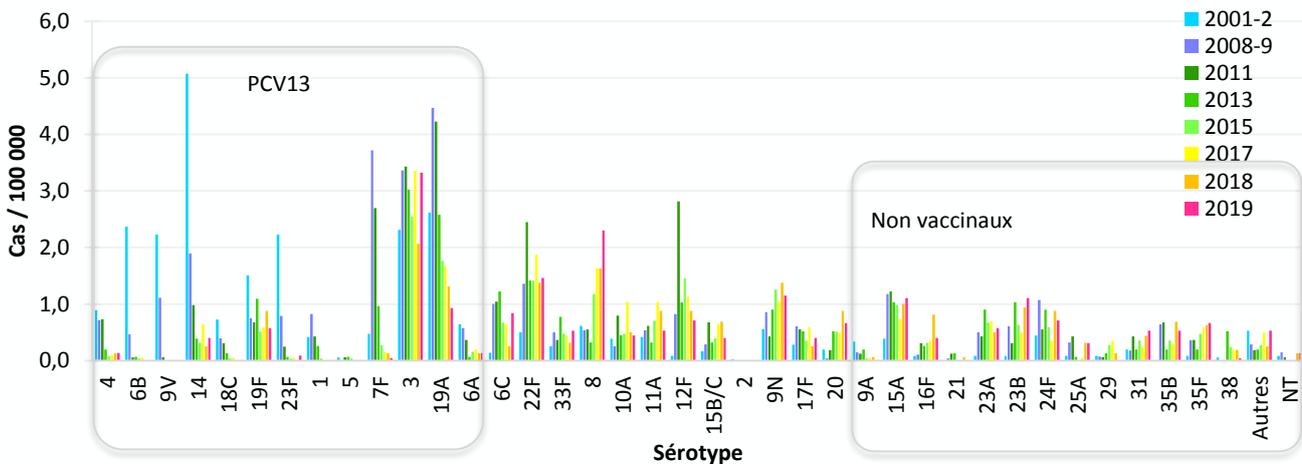


Figure 17 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2019.

Les données sur la distribution des sérotypes qui sont présentées dans les tableaux suivants (Tableau 7, Tableau 8) doivent être mises en regard des données d'incidence (Figure 11 à Figure 17).

Tableau 7 – Principaux sérotypes (fréquence ≥ 2%) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2019.

Sérotype	Bactériémies (n=769)		Méningites (n=355)		Total (n=1124)
	Enfant (≤15 ans) (n=171)	Adulte (n=598)	Enfant (≤15 ans) (n=114)	Adulte (n=241)	
8°	12,9%	18,1%	4,4%	11,2%	14,4%
3*°	9,4%	15,1%	2,6%	9,1%	11,7%
24F	16,4%	2,8%	13,2%	3,7%	6,1%
22F°	2,9%	7,4%	4,4%	4,6%	5,8%
23B	0,6%	2,7%	9,7%	11,6%	4,9%
12F°	5,3%	4,7%	3,5%	5,4%	4,8%
9N°	4,1%	5,4%	1,8%	4,6%	4,6%
15A	4,1%	4,0%	7,9%	2,9%	4,2%
19F*°	3,5%	2,8%	2,6%	6,6%	3,8%
10A°	4,1%	2,2%	9,7%	4,2%	3,7%
19A*°	4,1%	3,7%	1,8%	3,3%	3,5%
35F	1,2%	2,0%	2,6%	4,8%	2,6%
11A°	2,3%	1,8%	3,5%	3,8%	2,5%
33F°	1,8%	2,2%	5,3%	2,1%	2,4%
35B	1,8%	2,0%	2,6%	3,8%	2,4%
6C	1,8%	3,0%	0,0%	2,1%	2,3%

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

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

Tableau 8 – Fréquence des sérotypes des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI &gt; 0,064 mg/L) en 2019 (% par colonne).

Sérotype	Bactériémies (n=769)		Méningites (n=355)		Total (n=1124)
	Enfant (≤15 ans) (n=171)	Adulte (n=598)	Enfant (≤15 ans) (n=114)	Adulte (n=241)	
24F	45,2%	11,4%	32,6%	8,2%	20,9%
19F*°	9,7%	13,2%	7,0%	20,6%	13,4%
15A	8,1%	15,8%	14,0%	8,2%	12,0%
23B	0,0%	9,7%	14,0%	19,2%	10,6%
19A*°	4,8%	14,9%	4,7%	9,6%	9,9%
35B	4,8%	9,7%	4,7%	12,3%	8,6%
11A°	3,2%	6,1%	7,0%	4,1%	5,1%
23A	6,5%	2,6%	4,7%	4,1%	4,1%
14*°	4,8%	5,3%	0,0%	1,4%	3,4%
15B°/C	3,2%	0,9%	2,3%	5,5%	2,7%
6C	0,0%	4,4%	0,0%	1,4%	2,1%
29	1,6%	0,0%	7,0%	0,0%	1,4%
16F	0,0%	0,0%	0,0%	2,7%	0,7%
34	0,0%	0,0%	0,0%	2,7%	0,7%
7C	0,0%	0,9%	2,3%	0,0%	0,7%
9N°	3,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,7%
10A°	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,3%
12F°	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,3%
45	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,3%
17F°	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,3%
23F*°	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,3%
24B	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%
3*°	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,3%
7B	1,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,3%

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

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

## Méningites à *S. pneumoniae*

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

En 2019, en France métropolitaine, 355 souches viables responsables de méningite ont été adressées au CNRP dont 114 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant et 241 souches isolées chez l'adulte (Figure 18). Parmi celles-ci, 16 (5%) provenaient correspondants ne participant pas au réseau des ORP (Tableau 5).

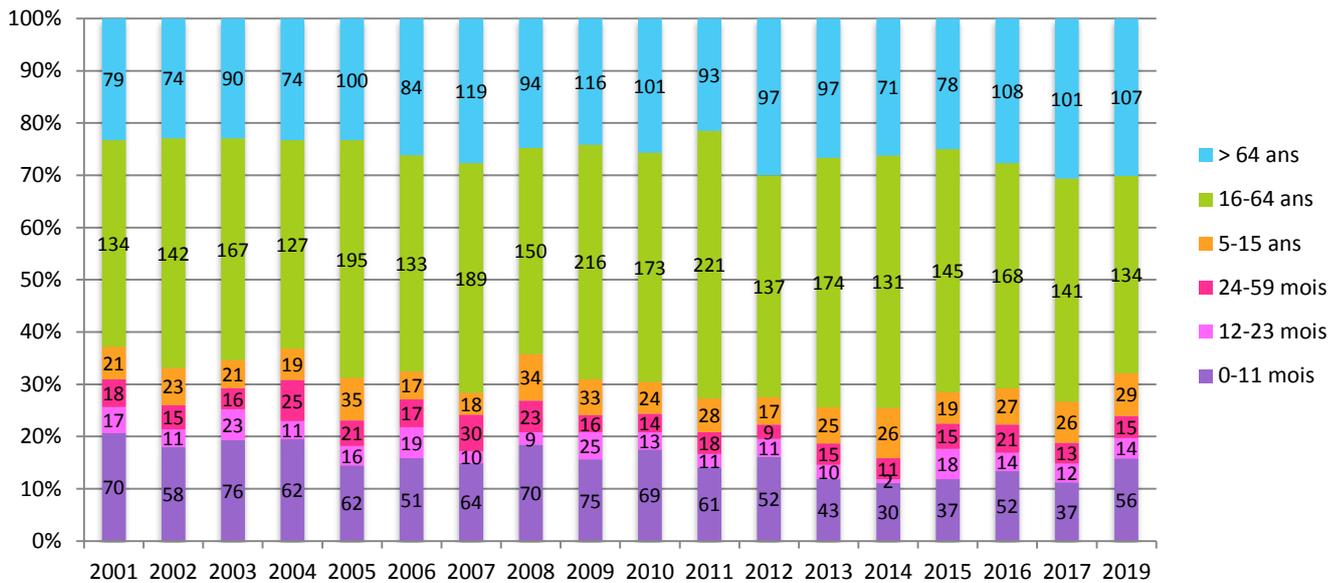


Figure 18 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2019.

D'après les dernières données du réseau EPIBAC de Santé Publique France<sup>10</sup>, l'incidence globale des méningites à *S. pneumoniae* est de 0,7 cas / 100 000 en 2019, vs 0,9 cas / 100 000 pendant la période pré-vaccinale en 2001-02 (soit - 23%), et vs 1 cas / 100 000 en 2008-09 (soit -20%).

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

## Répartition géographique

La répartition géographique des 355 cas de méningite à *S. pneumoniae* étudiés en 2019 est indiquée en Figure 19. En moyenne, 15 cas de méningite ont été rapportés par région en 2019 (médiane = 13), les extrêmes allant de 4 en Alsace, Auvergne et Lorraine à 62 en Ile-de France.

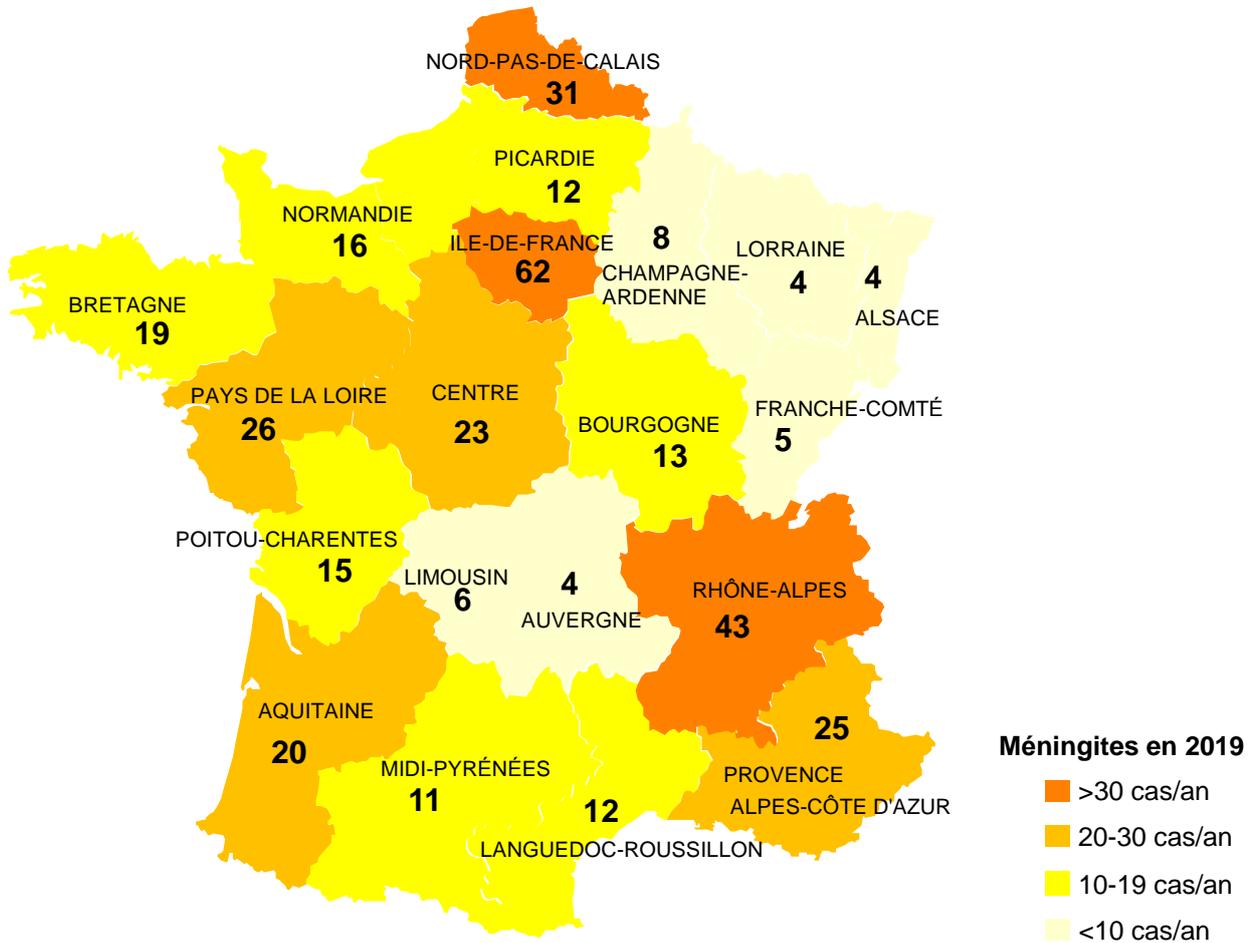


Figure 19 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2019.

Dans 326 cas, la souche de pneumocoque a été isolée dans le LCS, dans 29 cas à partir d'une hémoculture.

## Distribution temporelle

La Figure 20 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas cumulés de méningite à pneumocoque de 2001 à 2019. C'est durant les mois de décembre, janvier, février et mars qu'est enregistré le plus grand nombre de cas.

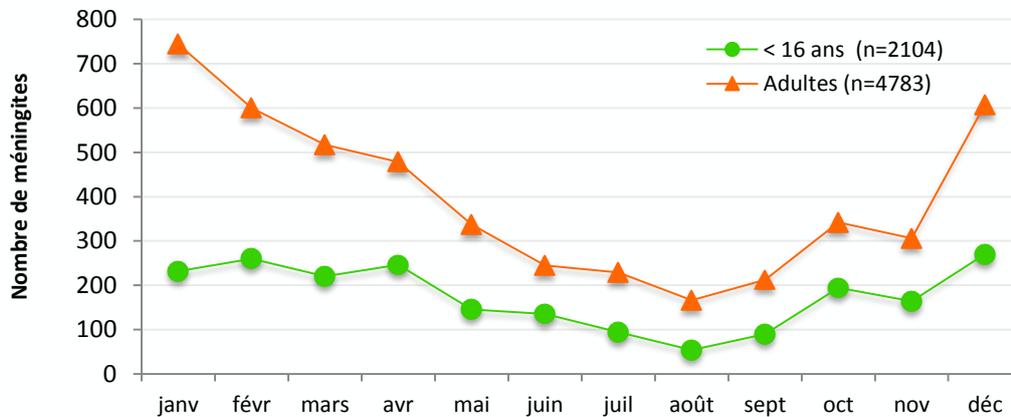


Figure 20 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2019.

## Répartition par classe d'âge

En 2019, les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes nourrissons (en particulier entre l'âge de 2 et 8 mois, soit trop jeunes pour être vaccinés soit ayant reçu un nombre insuffisant de doses), ainsi que les adultes à partir de 50 ans (Figure 21, Figure 22).

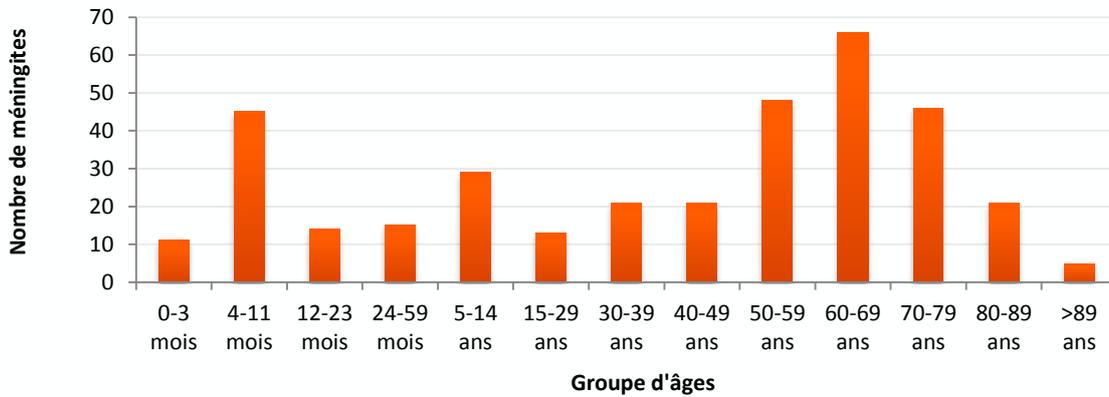


Figure 21 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2019 (n=355) en fonction de l'âge.

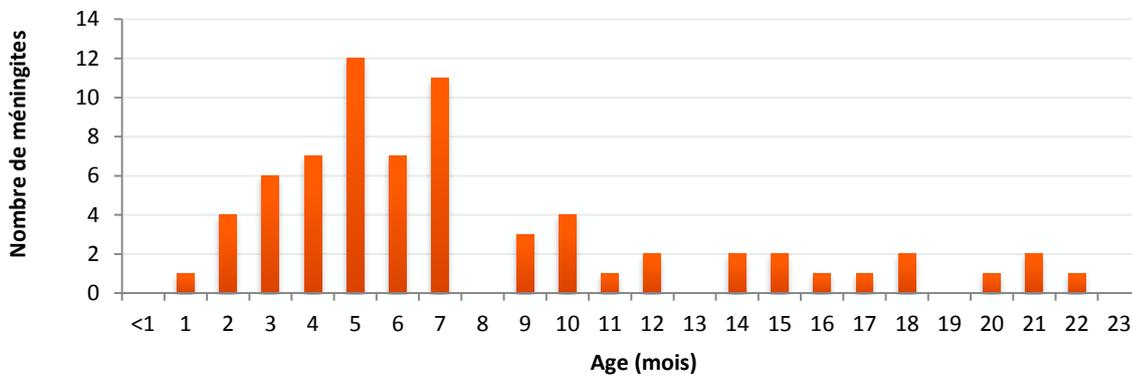


Figure 22 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2019 (n=70).

## Surveillance des sérotypes

Dans toutes les tranches d'âge, on assiste à une diminution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotypes vaccinaux et à un remplacement plus ou moins important lié à l'augmentation progressive des méningites à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux (Figure 23).

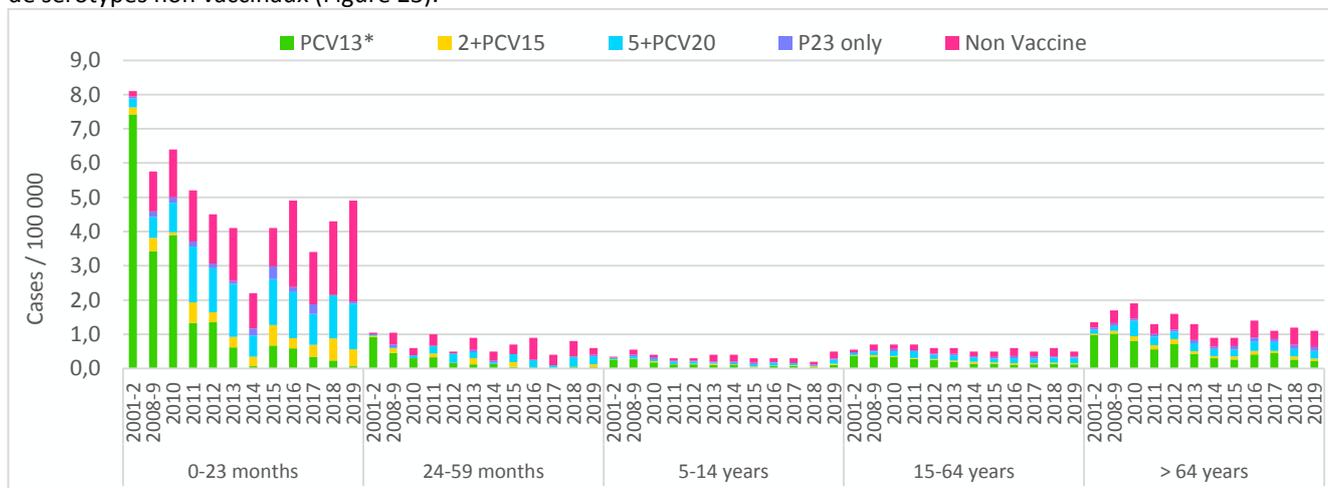


Figure 23 - Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou non vaccinal selon le groupe d'âges.

Chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 24 et Figure 25), En ce qui concerne les sérotypes inclus dans le PCV13, un seul cas à sérotype 3 a été observé. En 2019, les sérotypes non vaccinaux en augmentation sont le sérotype 24F qui rassemble pour un tiers des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, au 1er rang mais qui n'a pas progressé par rapport à 2018, puis, les sérotypes 10A et 23B (Figure 33, Figure 34).

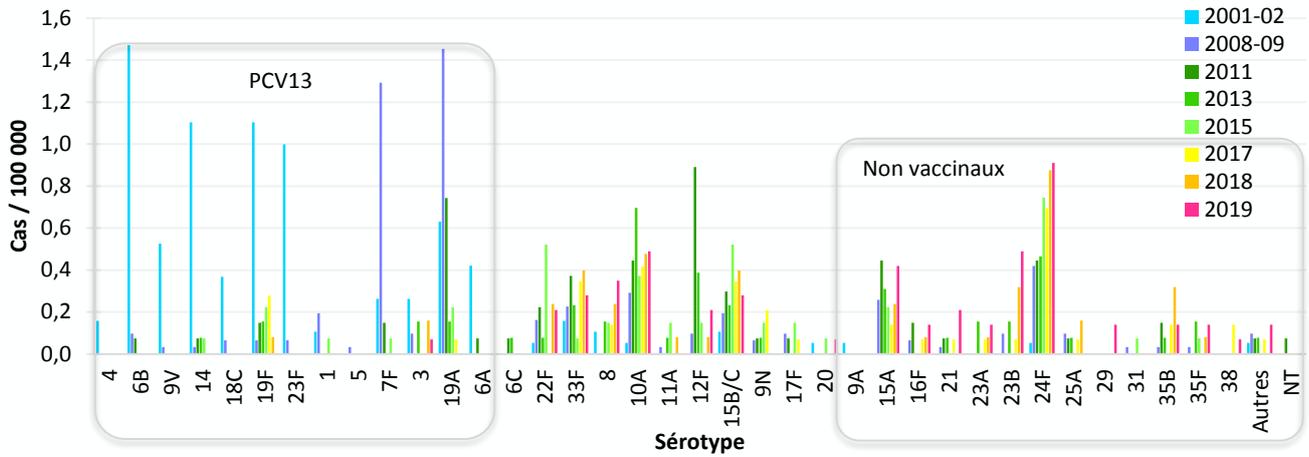


Figure 24 – Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

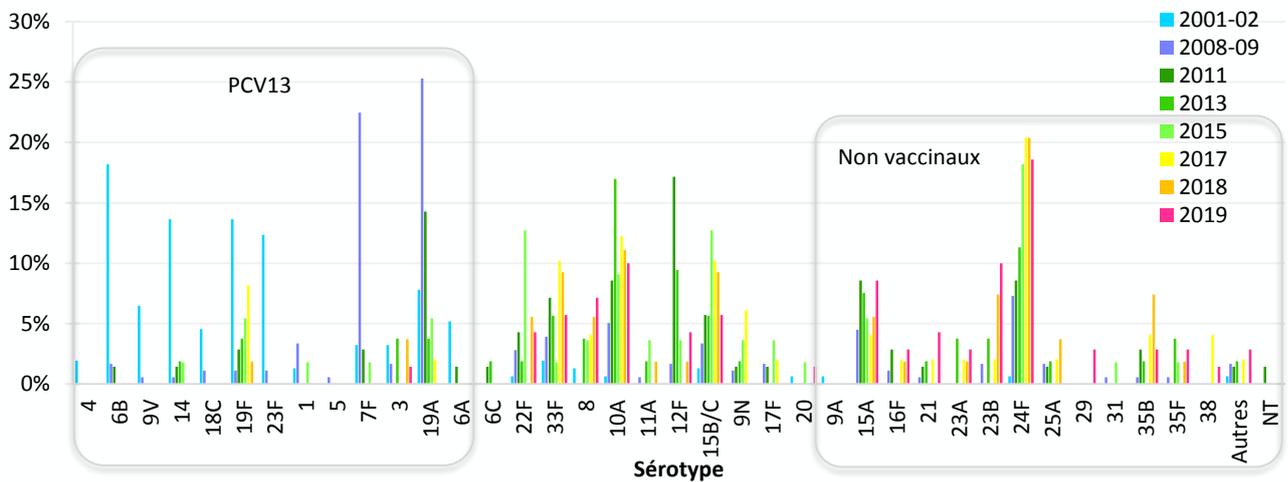


Figure 25 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=154), 2008-2009 (n=178), 2011 (n=70), 2013 (n=53), 2015 (n=55), 2017 (n=49), 2018 (n=54) et en 2019 (n=70).

Pour les enfants de 2 à 15 ans, l'évolution de la fréquence de chaque sérotype est indiquée sur la Figure 26 et la Figure 27.

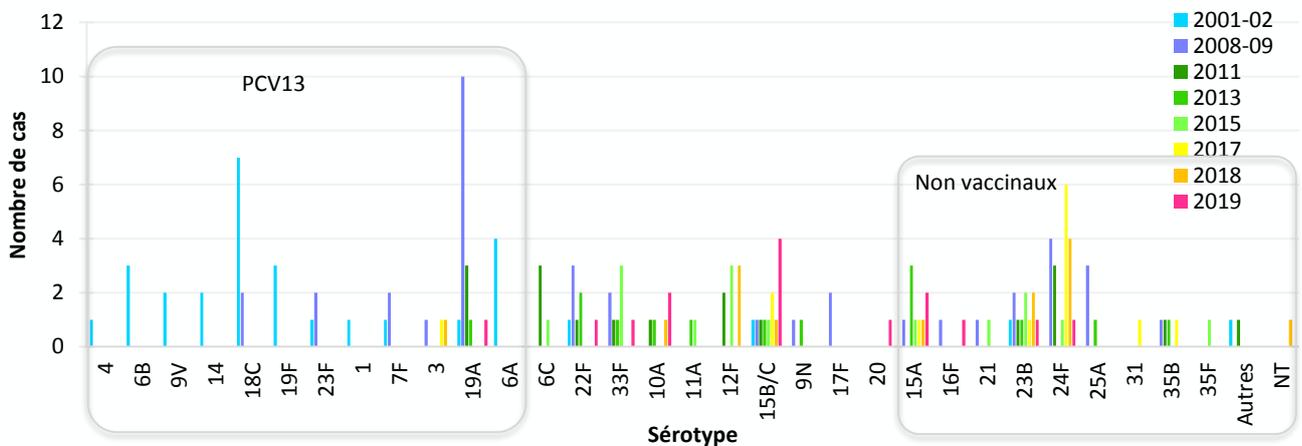
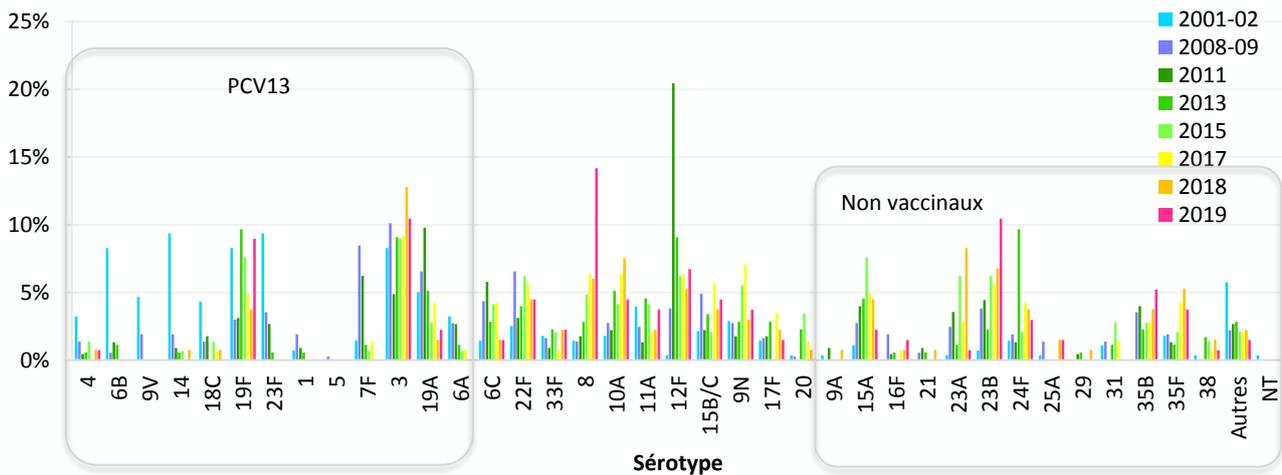
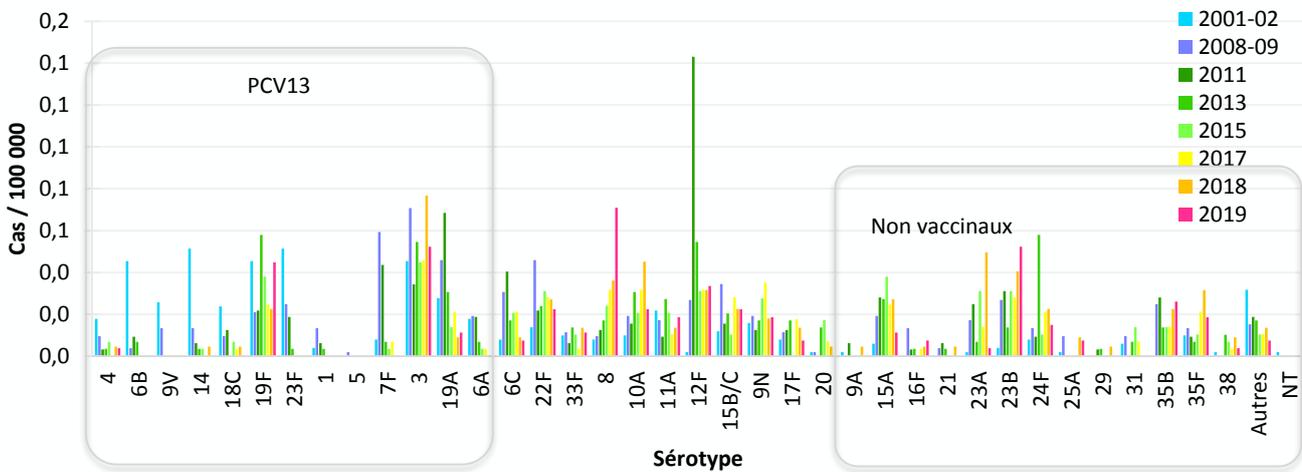
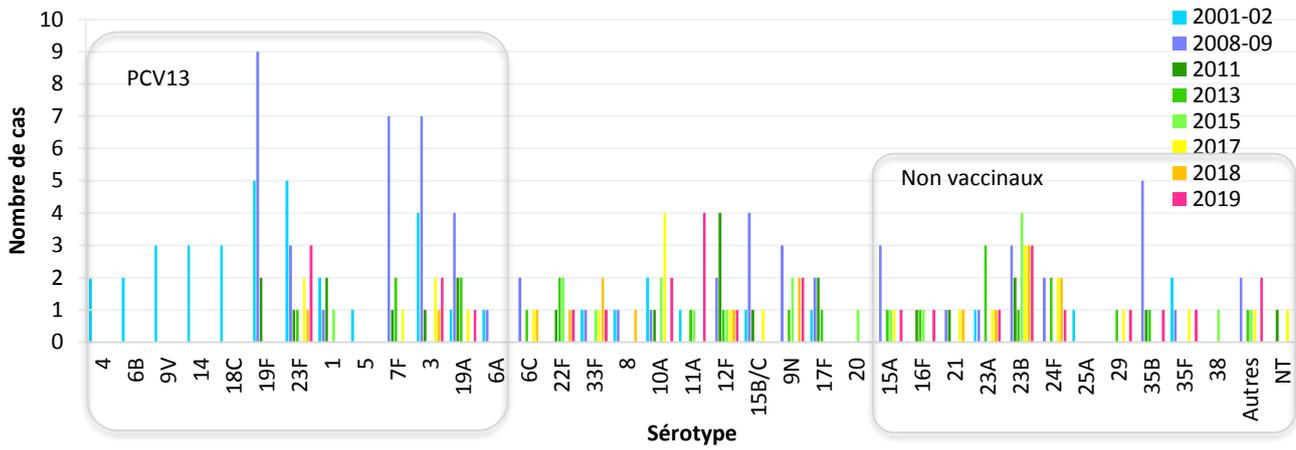


Figure 26 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002 (n=33), 2008-2009 (n=39), 2011 (n=18), 2013 (n=15), 2015 (n=15), 2017 (n=13), 2018 (n=14) et en 2019 (n=15).



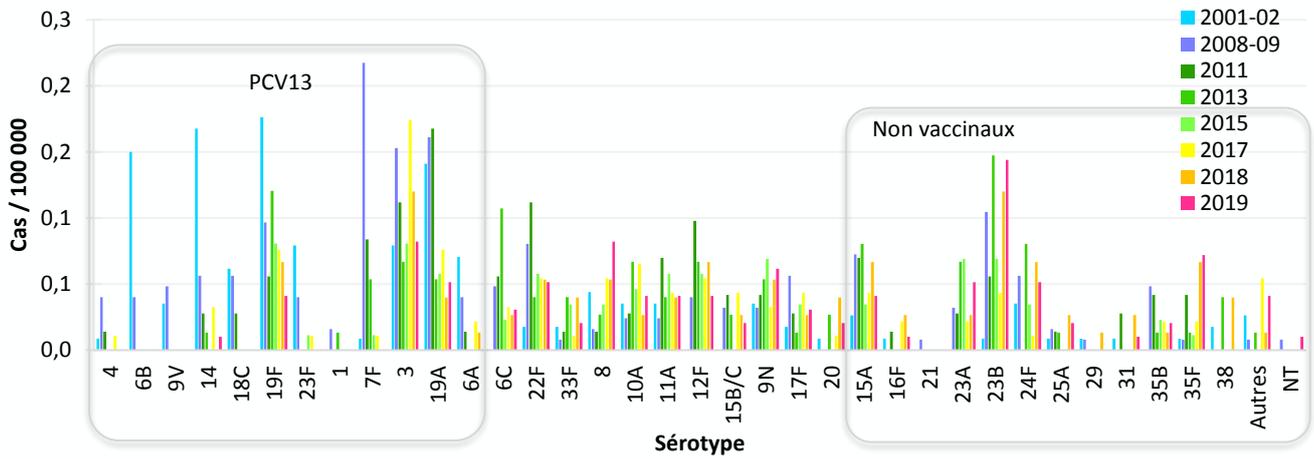


Figure 30 – Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

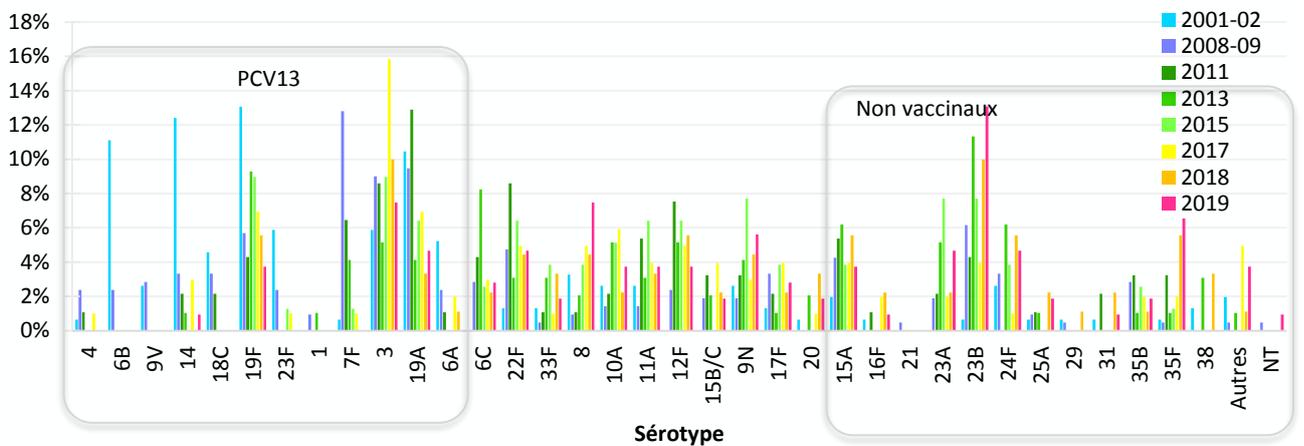


Figure 31 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=153), 2008-2009 (n=211), 2011 (n=93), 2013 (n=97), 2015 (n=78), 2017 (n=101), 2018 (n=90) et en 2019 (n=107).

Dans la population adulte (> 15 ans) qui n'est pas vaccinée, les méningites à sérotypes vaccinaux PCV7 ont quasiment disparu, à l'exception des 4 cas dûs au sérotype 19F et un cas de sérotype 14 (Figure 28, Figure 30, Figure 31, Figure 31). Les méningites dues aux six sérotypes additionnels inclus dans le PCV13 représentent 17% des cas. Parmi les sérotypes non vaccinaux, aucune tendance nette ne se dégage, sauf les cas dûs au sérotype 35F qui continuent légèrement à augmenter.

### Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines est présentée sur la Figure 32.

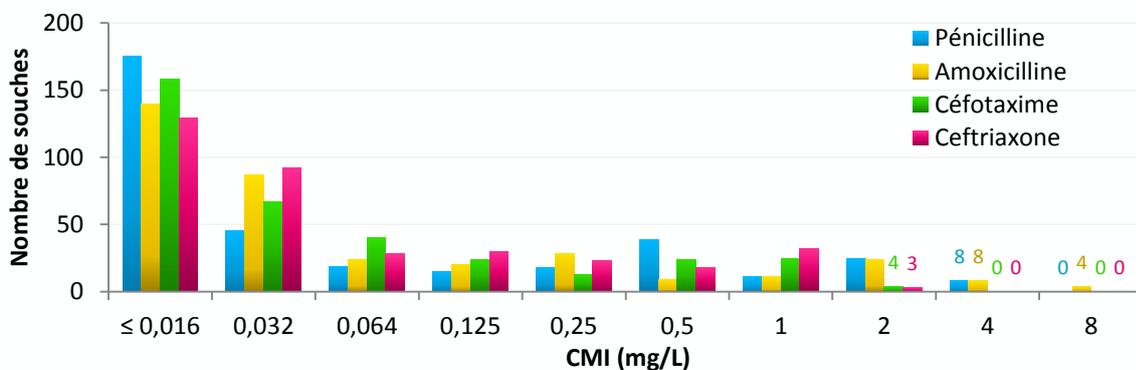


Figure 32 – Distribution des souches isolées de méningites (n=355) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

Le nombre de souches de méningites de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines est en légère augmentation en 2019 par rapport à 2018, (Figure 37). Le pourcentage de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline est de 13%, parmi lesquelles 12 souches résistantes (CMI > 2 mg/L) ont été isolées.

En ce qui concerne les céphalosporines injectables de 3<sup>ème</sup> génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, la proportion de souches de sensibilité diminuée vis à vis du céfotaxime (7,2%) a légèrement augmenté par rapport à 2018 (6,6%) ; aucune souche résistante n'a été isolée (Figure 32).

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

La sensibilité de chaque sérotype à l'amoxicilline et au céfotaxime est présentée de la Figure 33 à la Figure 34 pour l'enfant, et de la Figure 35 à la Figure 36 pour l'adulte.

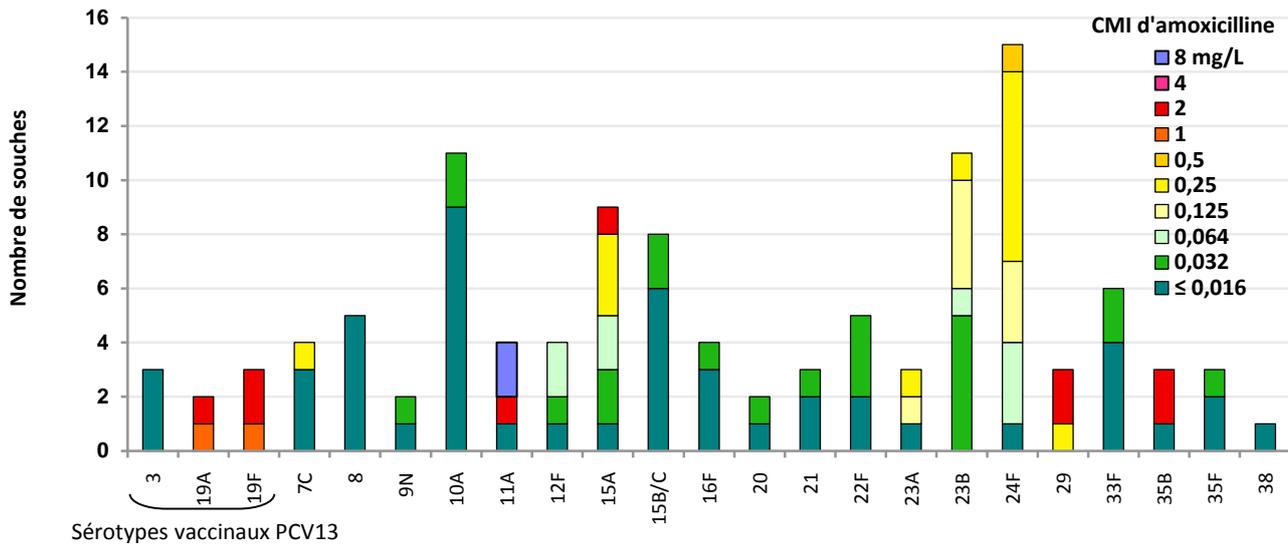


Figure 33 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=114).

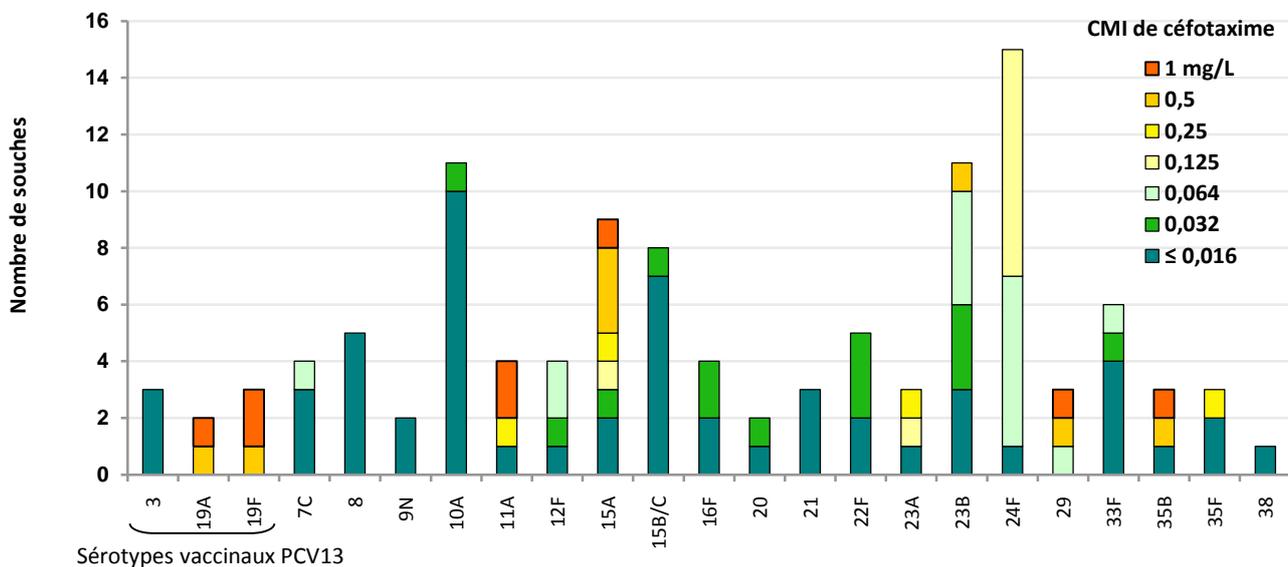


Figure 34 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤15 ans) (n=114).

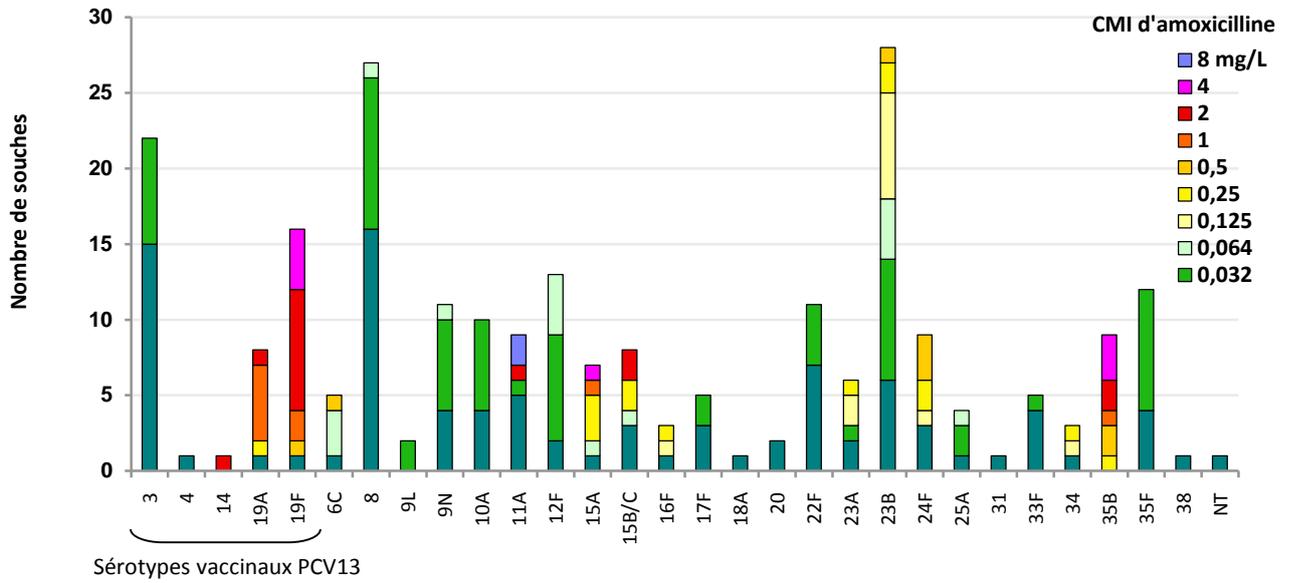


Figure 35 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=241).

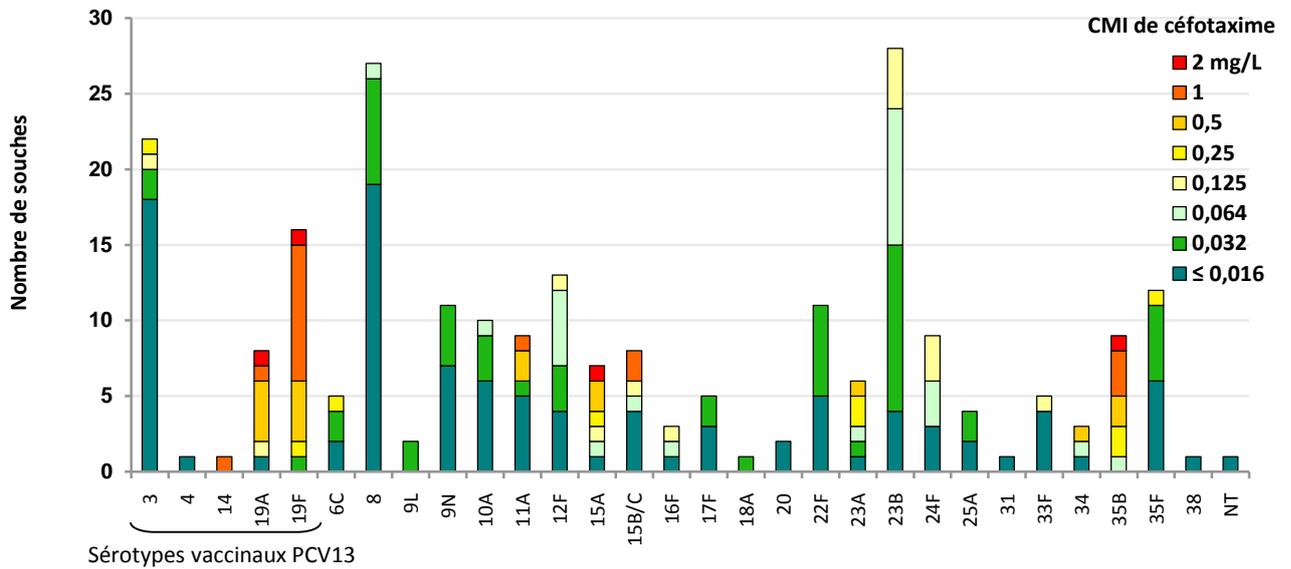


Figure 36 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=241).

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

Depuis 2001, l'étude des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques a été réalisée sur 6887 souches de pneumocoques responsables de méningites isolées en métropole et adressées au CNR des Pneumocoques.

La diminution de l'incidence des méningites à pneumocoques sous l'effet direct et indirect de la vaccination des enfants de moins de 2 ans par le vaccin conjugué 7-valent puis 13-valent s'accompagne d'une diminution significative des cas de méningites dues à des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines. Leur proportion est passée entre 2001 et 2019 de 49% à 33%, de 29% à 13%, et de 14% à 8% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime.

Depuis le début de la surveillance en 2001, l'incidence des méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a atteint son point le plus bas en 2014 (Figure 37), avec depuis une tendance à la hausse.

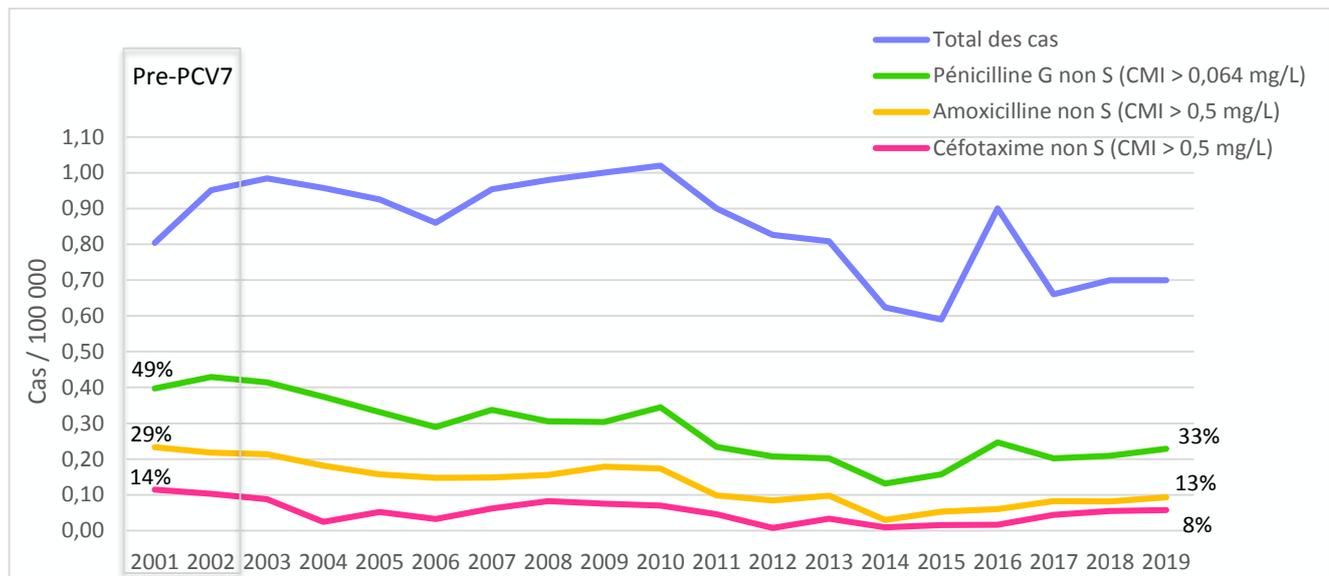


Figure 37 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de **sensibilité diminuée aux bêta-lactamines** isolés de méningites, 2001-2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

## Bactériémies à *S. pneumoniae*

En 2019, l'étude a porté sur 769 souches viables isolées d'hémocultures au cours de pneumonies ou de bactériémies sans porte d'entrée précisée (171 chez l'enfant et 598 chez l'adulte).

### Répartition par classe d'âge

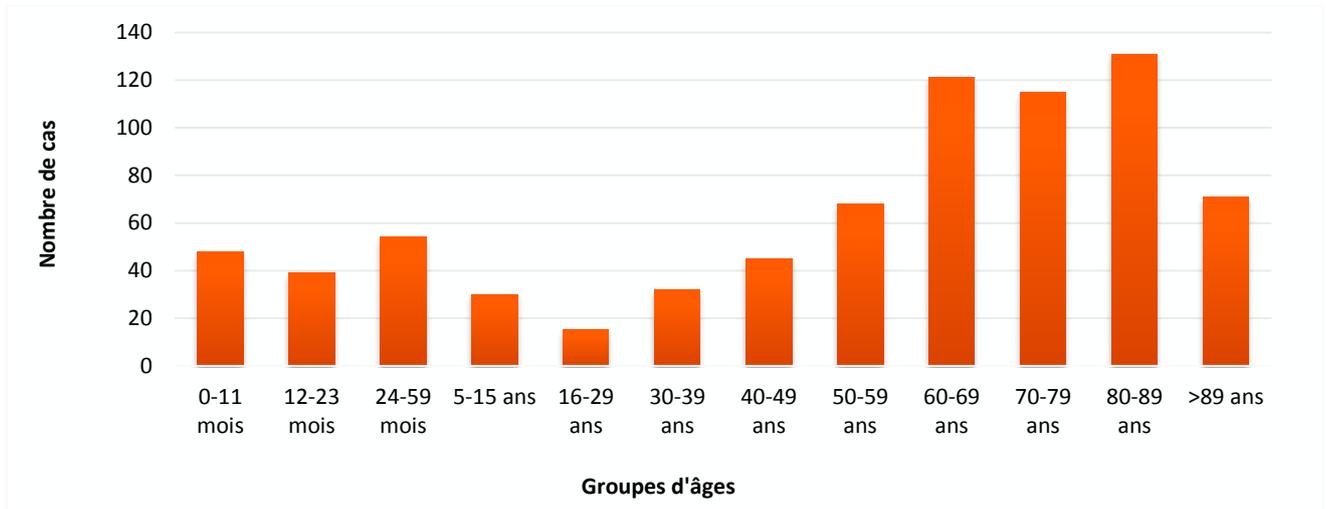


Figure 38 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge.

### Surveillance des sérotypes

- Chez les enfants de moins de 2 ans, population cible du PCV13, les sérotypes vaccinaux PCV13 représentent 17% des souches de bactériémies en 2019, avec 7% pour le sérotype 19F, 6% pour le 19A et 4% pour le sérotype 3. Parmi les autres sérotypes, deux sérotypes sont prédominants : le sérotype 24F (17%), stable par rapport aux deux années précédentes et le sérotype 8 (12%) en progression par rapport à l'année 2018 (Figure 39, Figure 40).
- Chez les enfants de 24 à 59 mois, les bactériémies à sérotypes vaccinaux PCV13 ont quasiment disparu à l'exception de cas liés au sérotype 3. Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 24F est prédominant mais en diminution par rapport à 2017 et 2018 (Figure 41).
- Chez l'enfant de 5 à 15 ans, les sérotypes 1, 7F ont quasiment disparu, et les cas de bactériémie sont dus à des sérotypes non vaccinaux très divers, sans prédominance (Figure 42).

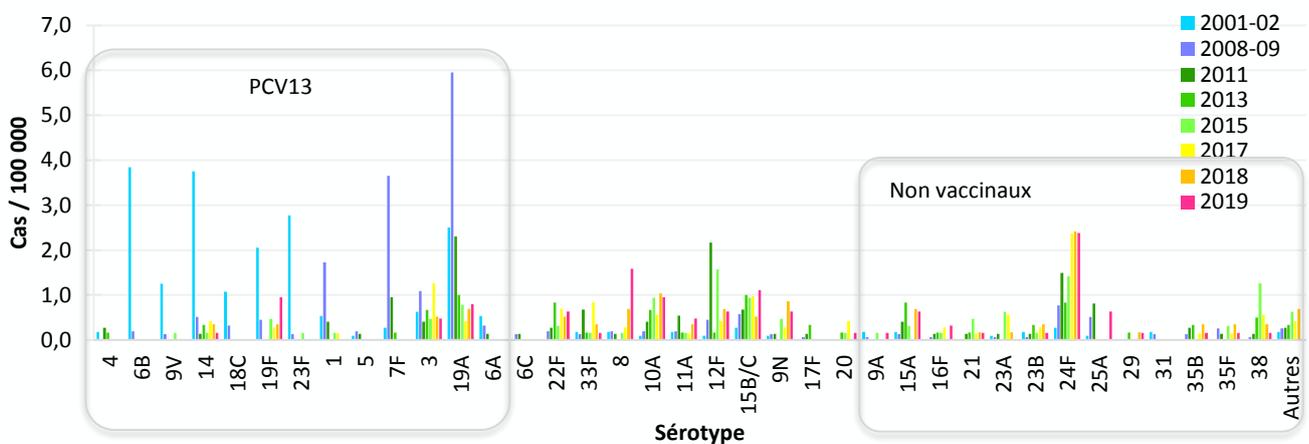


Figure 39 – Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

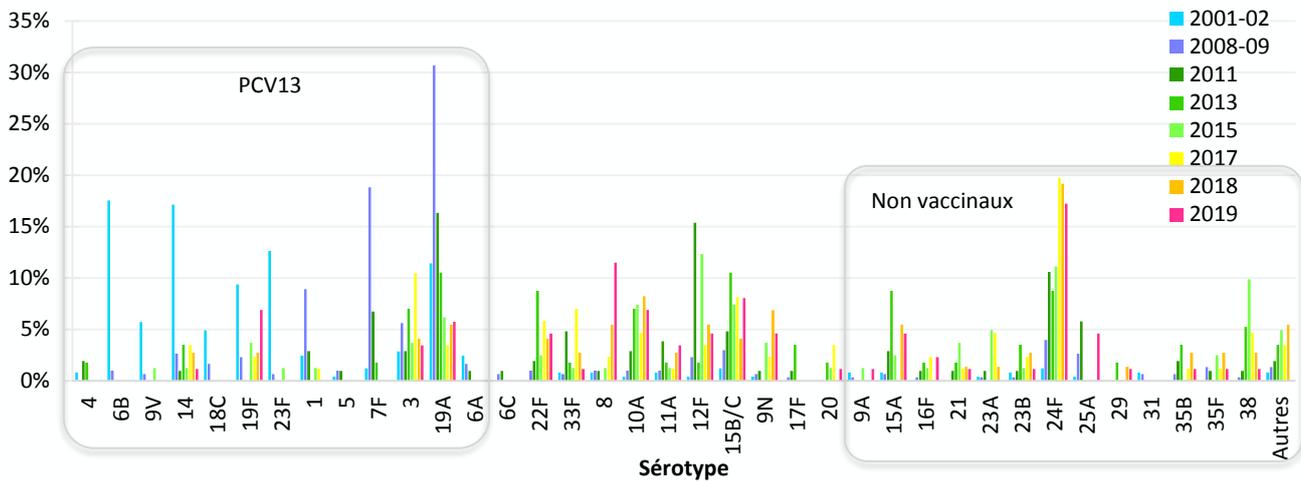


Figure 40 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=245), 2008-2009 (n=303), 2011 (n=104), 2013 (n=57), 2015 (n=81), 2017 (n=86), 2018 (n=73) et en 2019 (n=87).

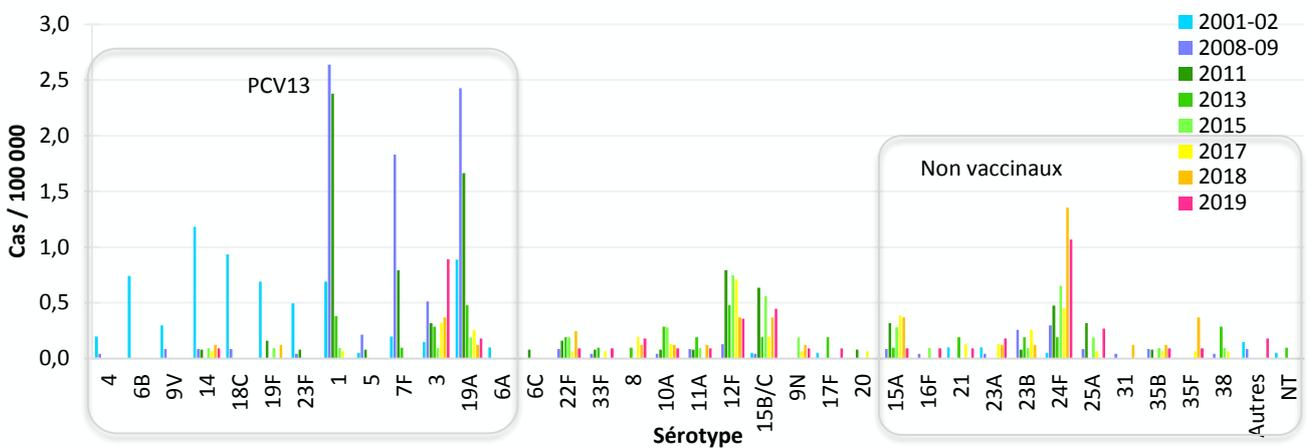


Figure 41- Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

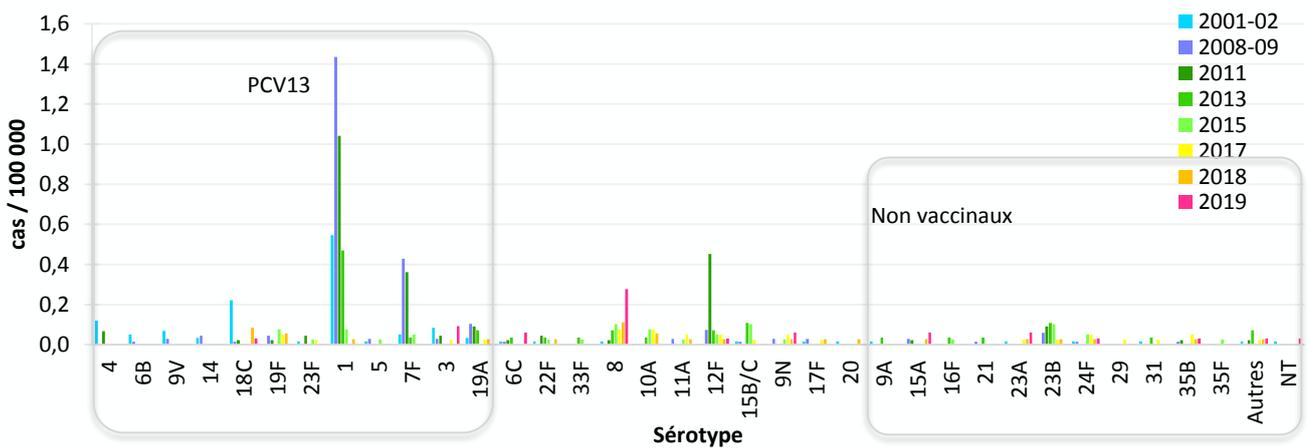


Figure 42 – Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

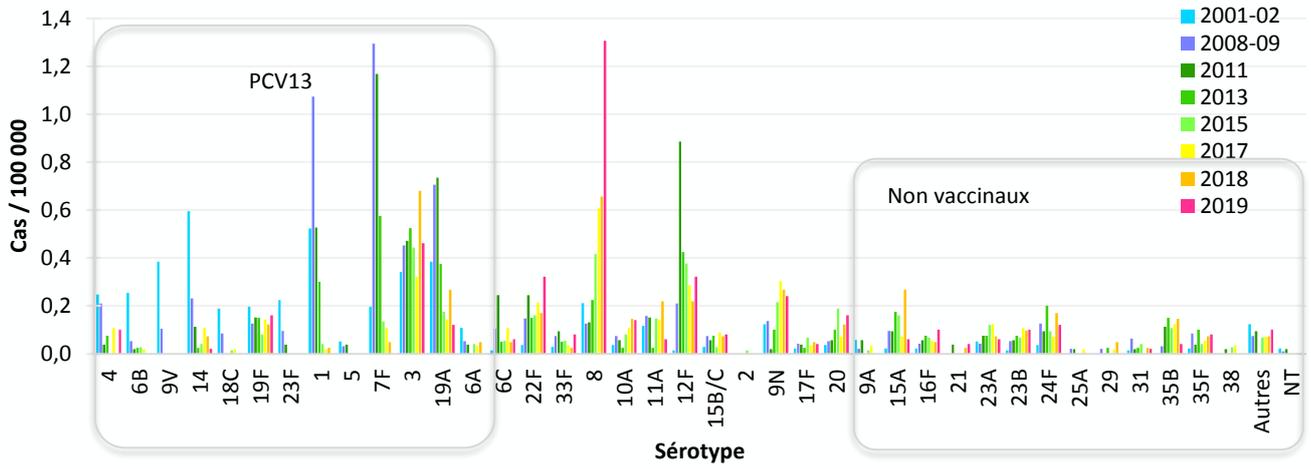


Figure 43 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

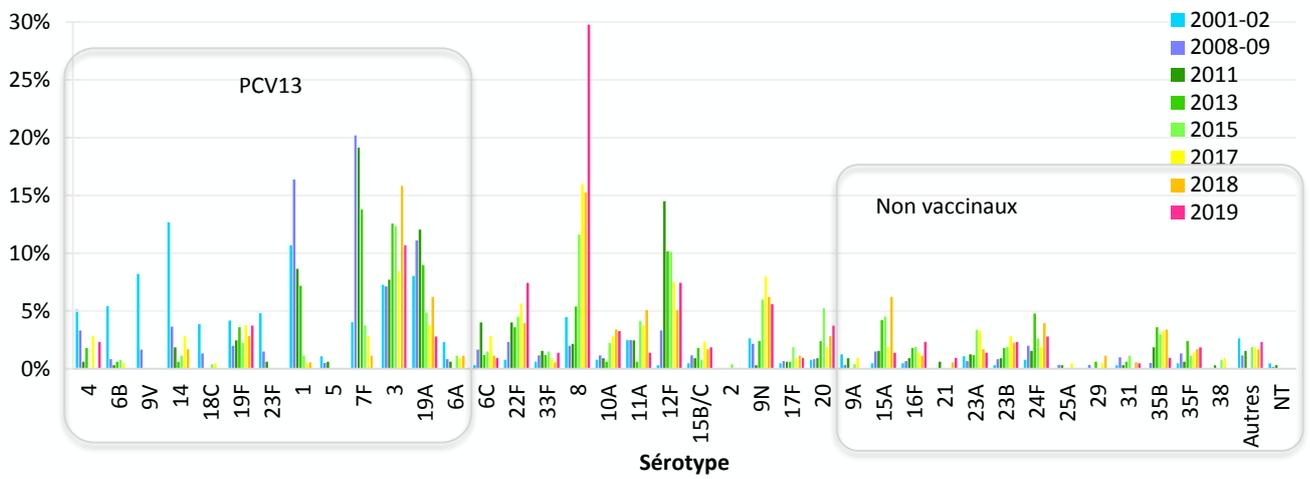


Figure 44 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=646), 2008-2009 (n=604), 2011 (n=324), 2013 (n=167), 2015 (n=267), 2017 (n=213), 2018 (n=177) et en 2019 (n=215).

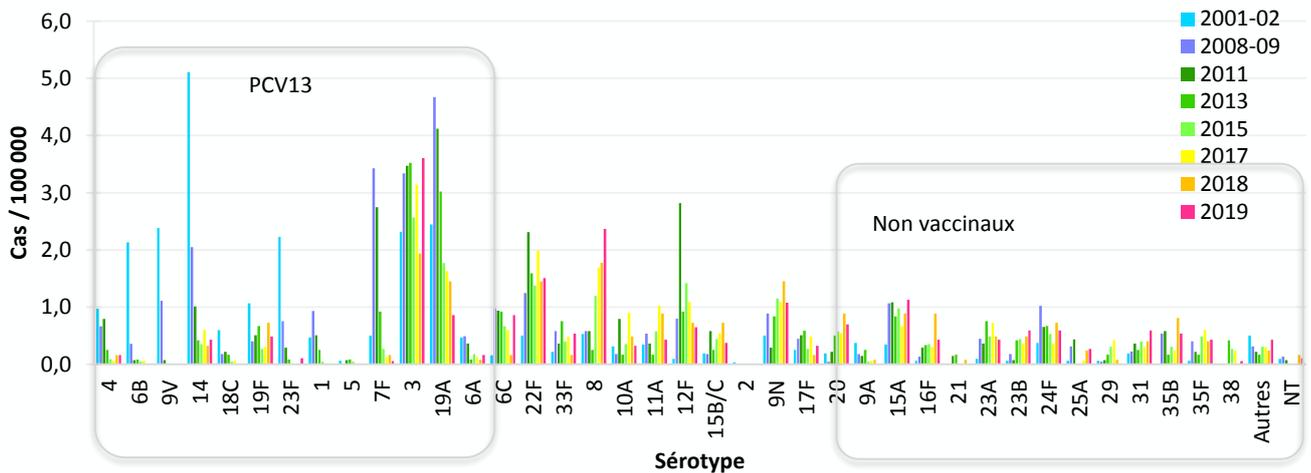


Figure 45 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

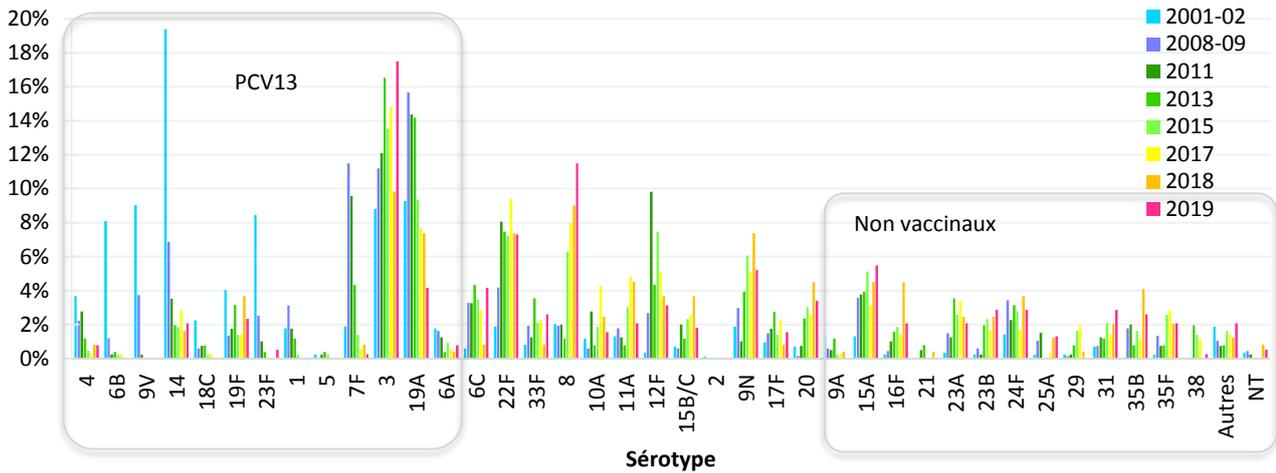


Figure 46 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=841), 2008-2009 (n=670), 2011 (n=397), 2013 (n=254), 2015 (n=429), 2017 (n=351), 2018 (n=244) et en 2019 (n=383).

- Chez l'adulte de 16 à 64 ans, 20% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13 en 2019 et 82% par le vaccin polysidique PPV23. Le sérotype 3, au 2<sup>ème</sup> rang représente 11% des cas. Dans ce groupe d'âges, le sérotype prédominant en 2019 est le sérotype 8 (30%), non couvert par le PCV13 mais contenu dans le PPV23, suivi des sérotypes 12F (7%), 22F (7%) et 9N (6%) (Figure 43, Figure 44).
- Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, 29% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13, et 68% par le vaccin polysidique PPV23 (Figure 45, Figure 46). Les sérotypes prédominants sont le sérotype 3 (17%) devant le sérotype 8 (11%) en progression constante depuis 2015, et 22F (7%), 15A et 9N (5% chacun).

### Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2019 est indiquée sur la Figure 47.

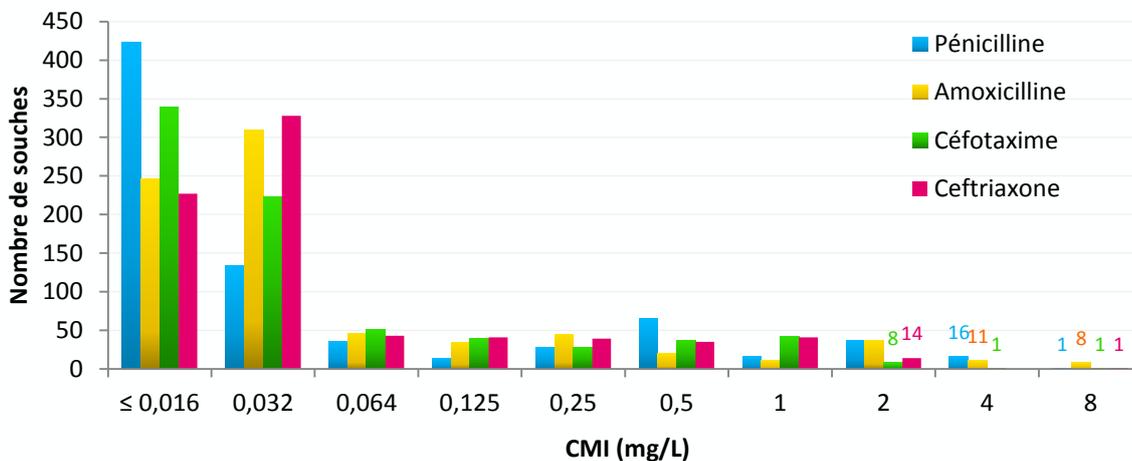


Figure 47 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2019 (n=769) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

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

La sensibilité de chaque sérotype à la pénicilline et à l'amoxicilline est présentée en Figure 48 et Figure 49 pour l'enfant, et en Figure 50 et Figure 51 pour l'adulte.

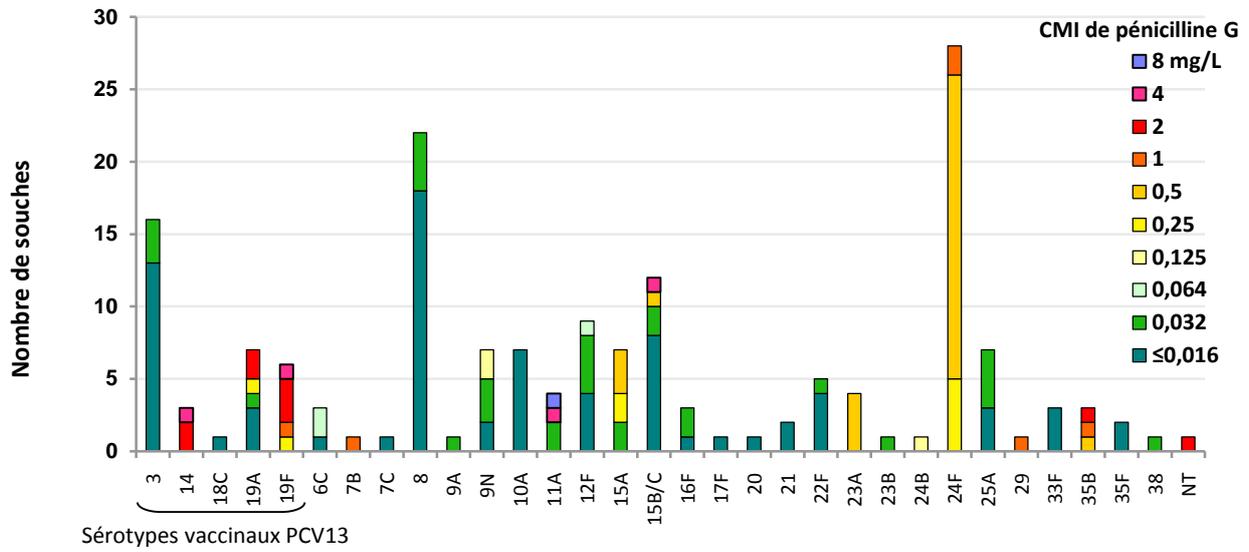


Figure 48 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=171).

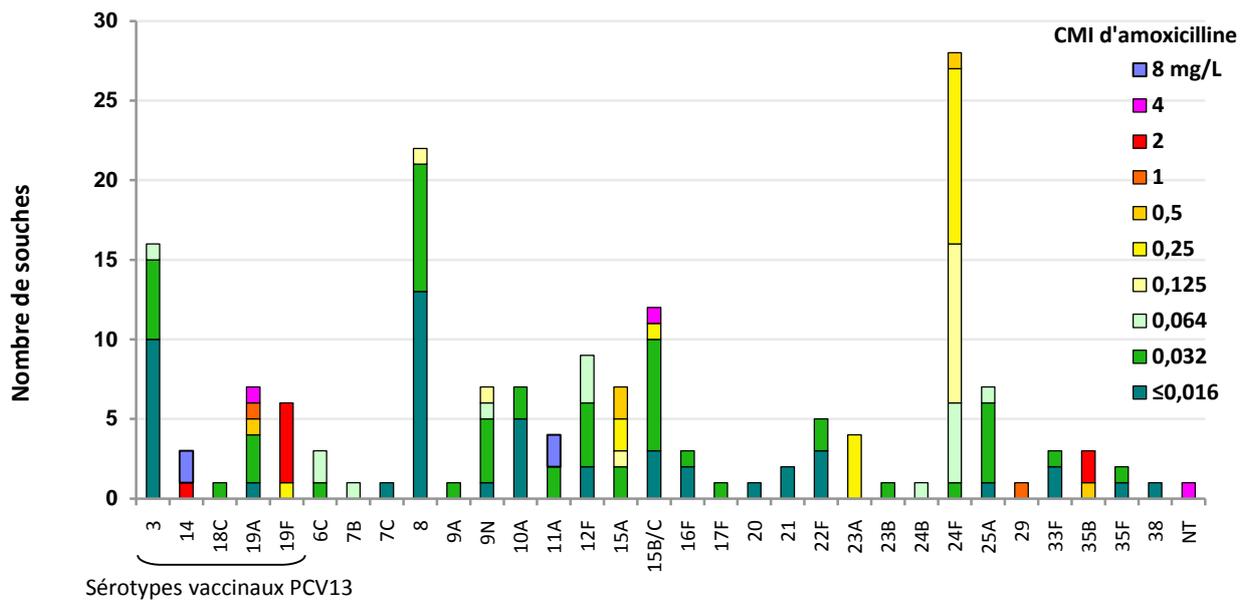


Figure 49 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤15 ans) (n=171).

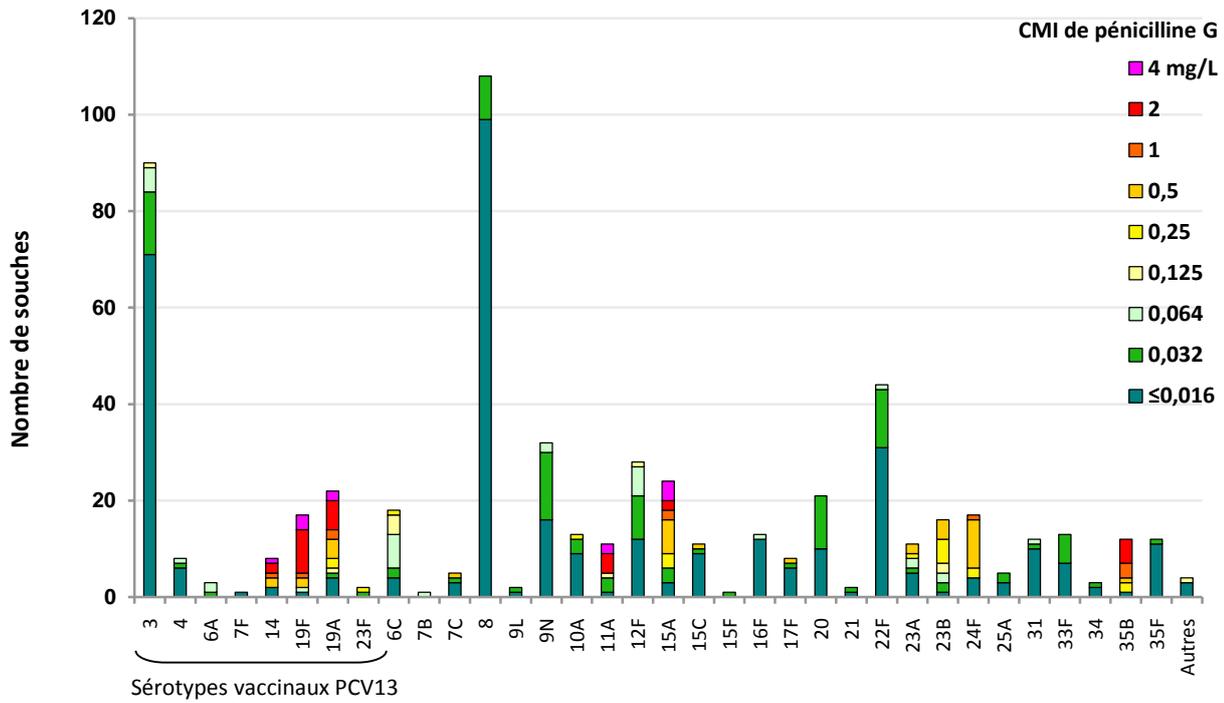


Figure 50 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=598).

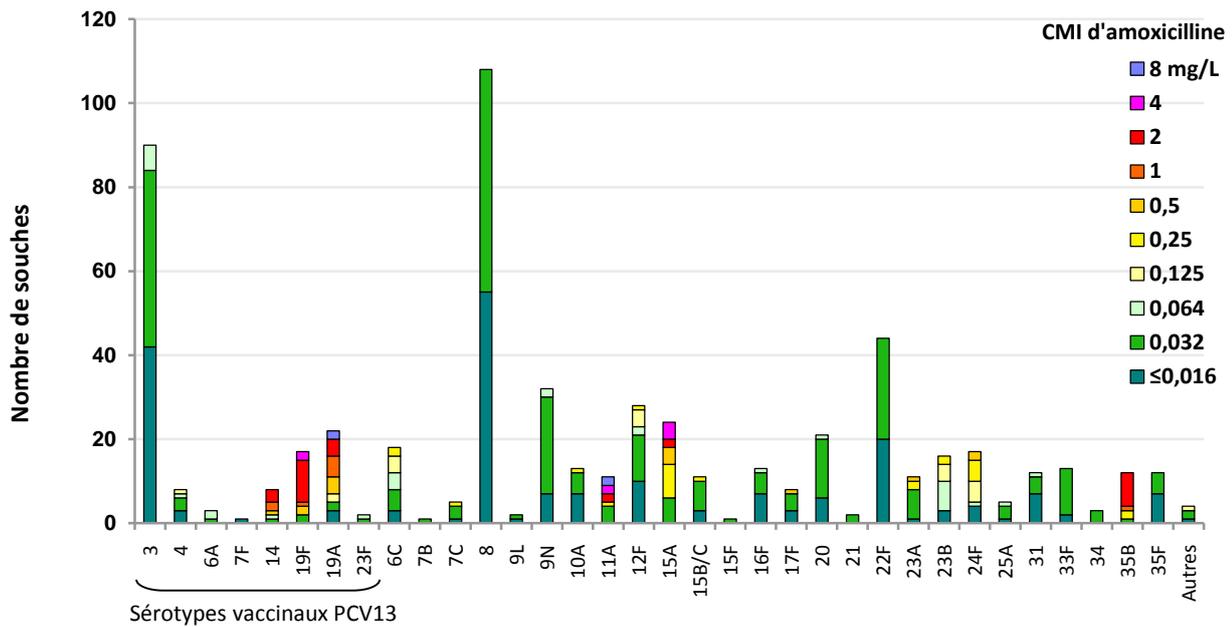


Figure 51 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=598).

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

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

D'après les données du réseau EPIBAC (Santé Publique France)<sup>11</sup>, tous âges confondus, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre 1998-2002 et 2019 de 8,2 à 7,5 cas / 100 000 (-9 %), et entre 2008-2009 et 2019 de 10,2 à 7,5 cas pour 100 000 (-26%).

Cette diminution s'accompagne d'une diminution de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de bactériémies, qui est passée entre 2001 et 2019 de 46% à 23%, de 29% à 9%, et de 15% à 7% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime. Elle s'accompagne aussi d'une diminution de la prévalence des souches résistantes aux macrolides, qui est passée de 46% en 2001 à 20% en 2019 (Figure 52).

L'incidence des bactériémies à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines qui avait atteint son point le plus bas en 2014, et qui était en hausse depuis, s'infléchit en 2019, contrairement à ce qui est observé pour les méningites.

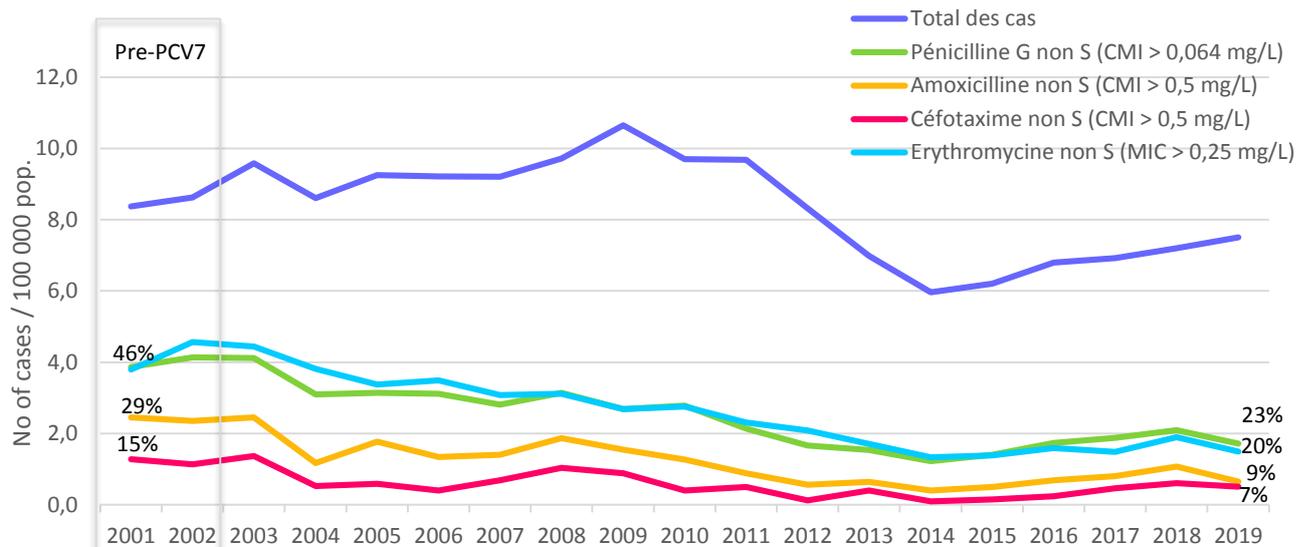


Figure 52 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et aux macrolides isolés de bactériémies, 2001-2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

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

## Pleuro-pneumopathies

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

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

En 2019, cette surveillance a permis d'étudier 43 souches.

### Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés étaient essentiellement isolés chez des adultes (38/43 cas, 88%) (Figure 53).



Figure 53 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=43).

### Répartition géographique

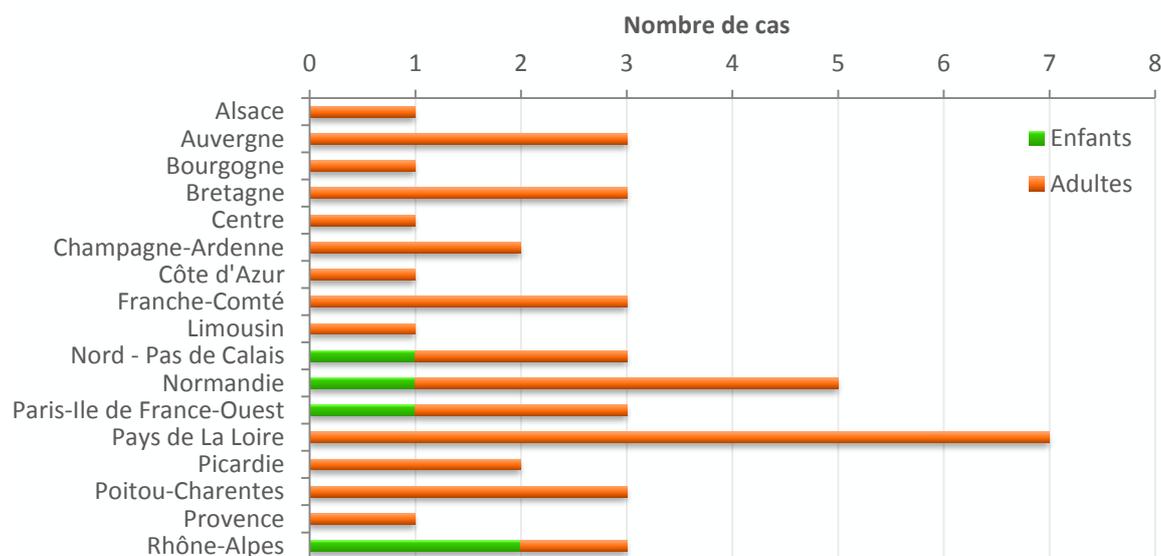


Figure 54 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=43).

## Surveillance des sérotypes

Malgré le petit nombre de souches étudiées, les sérotypes identifiés sont d'une grande diversité dans les pleuro-pneumopathies en 2019 (18 sérotypes représentés). Chez l'adulte, les sérotypes 8 et 11A représentent à eux deux 16% (12/38) des cas (Figure 55). Les sérotypes impliqués dans ces pleuro-pneumopathies sont théoriquement couverts respectivement dans 21% et 71% des cas par le vaccin conjugué 13-valent ou le vaccin 23-valent.

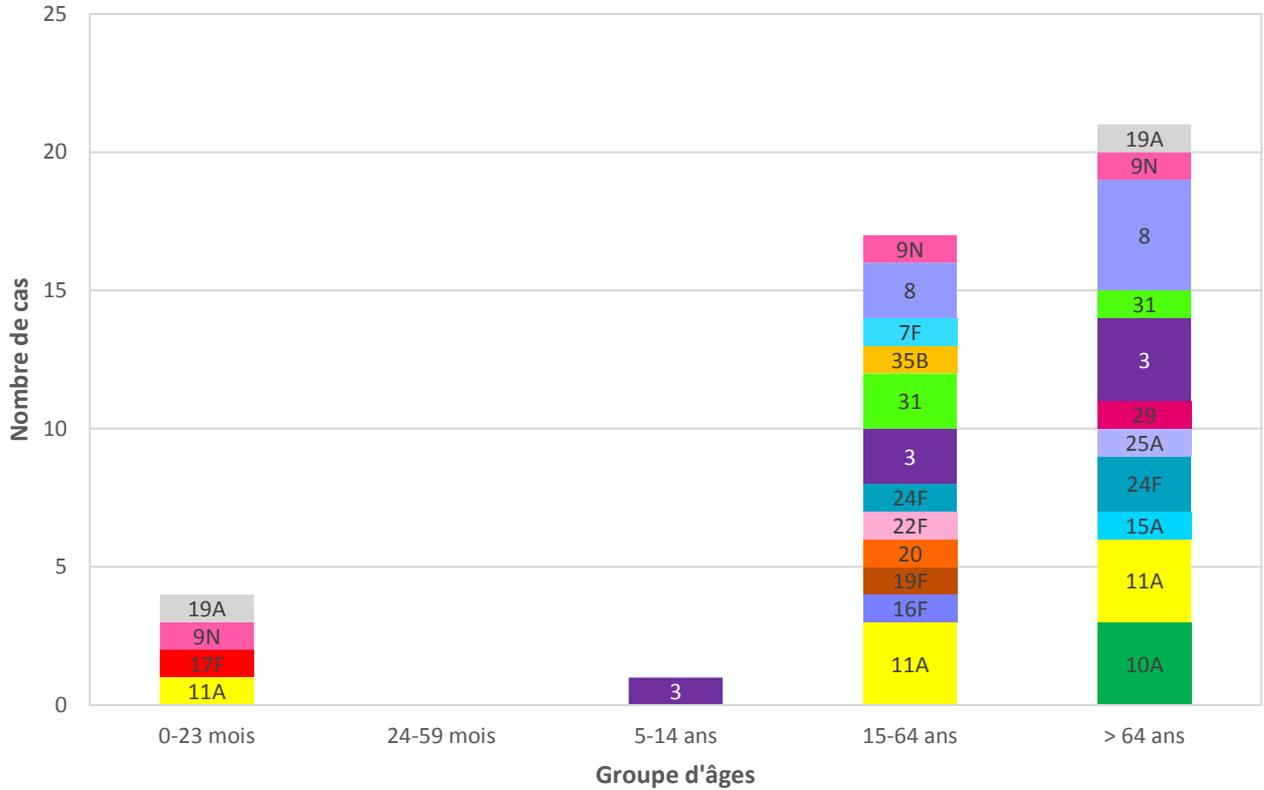


Figure 55 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.

## Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de liquides pleuraux en 2019 est indiquée sur la Figure 56. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 34% des souches (2/5 chez les enfants, et 11/38 chez les adultes), avec 5 souches sont résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L).

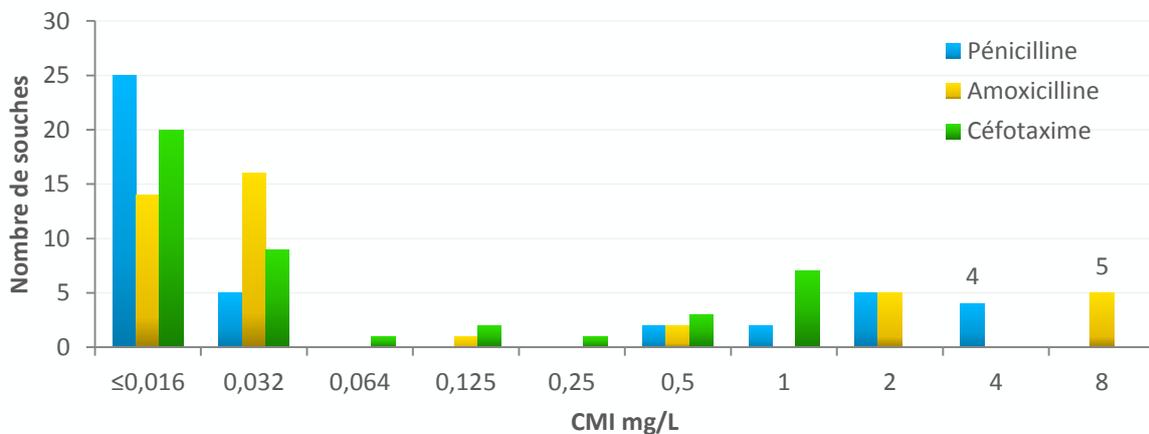


Figure 56 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=43) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

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

Les souches de sérotype 3, 8, 9N et 10A sont toutes sensibles aux bêta-lactamines, alors que les souches de sérotype 11A, 19A, 19F, 15A, 29 et 35B présentent une sensibilité diminuée à l'amoxicilline (Figure 57). Le plus haut de niveau de résistance l'amoxicilline était observé pour cinq souches de sérotype 11A isolées chez des adultes.

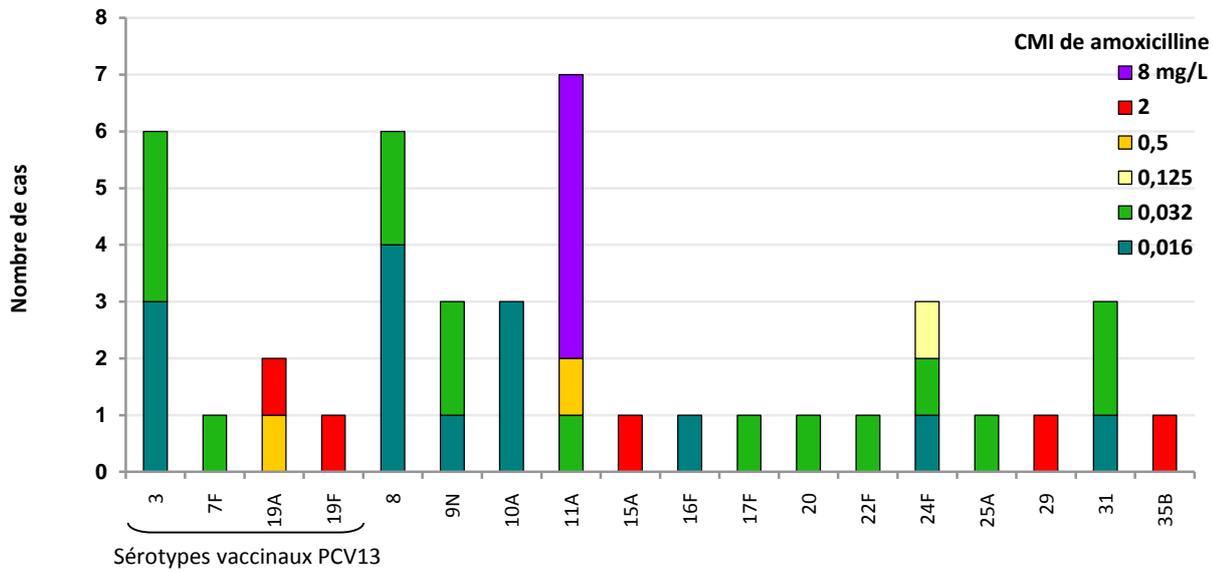


Figure 57 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux, tous âges confondus (n=43).

## Otites de l'enfant

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

En 2019, cette surveillance a permis d'étudier 134 souches isolées de pus d'oreille.

### Répartition en fonction de l'âge

Les souches d'otites ont été isolées surtout chez de jeunes enfants de moins de 24 mois (Figure 68).

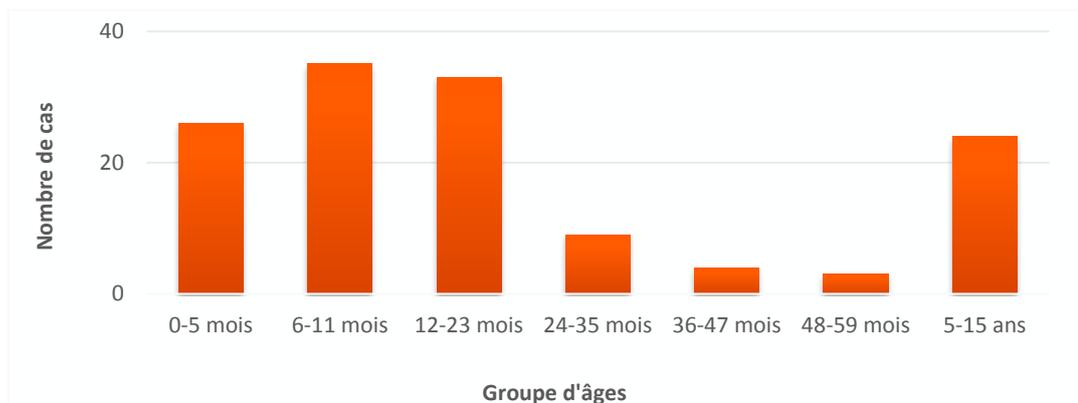


Figure 58 - Distribution des cas d'otites chez l'enfant en fonction des groupes d'âges (n=134).

## Surveillance des sérotypes

Le sérotype 3 qui représente 22% des souches isolées d'otites en 2019, est le sérotype prédominant, comme cela est observé depuis 2013 avec la diminution majeure observée pour le sérotype 19A à la suite de l'introduction du vaccin 13-valent en 2010 (4% en 2019 vs. 51% en 2008-09). Viennent ensuite les sérotypes 19F (10%), 24F (9%), 11A (8%) et 23B (8%) (Figure 59). Globalement, 37% des cas sont théoriquement couverts par le vaccin conjugué 13-valent.

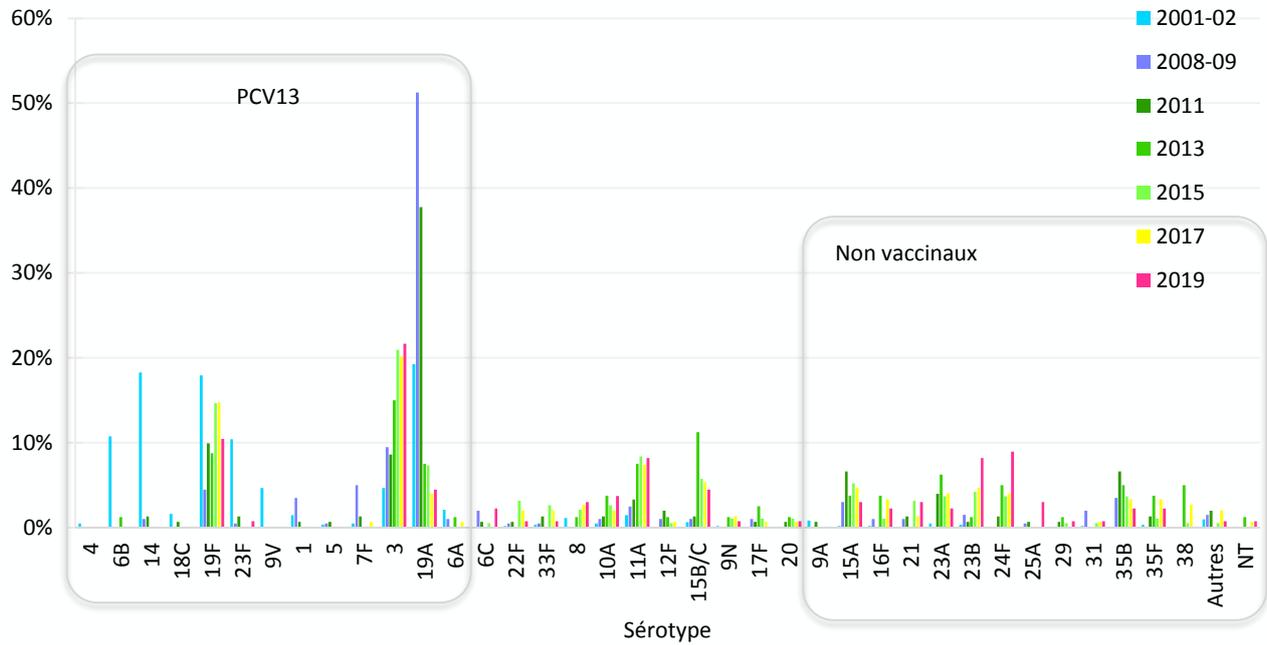


Figure 59 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'otites chez l'enfant en 2001-2002 (n=624), 2009 (n=199), 2011 (n=151), 2013 (n= 80), 2015 (n=191), 2017 (n=149) et en 2019 (n=134).

## Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées d'otites en 2019 est indiquée sur la Figure 60. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 40% des souches d'otite. Ce chiffre a significativement diminué par rapport aux 1<sup>ères</sup> années de la surveillance, grâce en particulier à la diminution du nombre de cas liés au sérotype 19A. La CMI maximale observée est de 4 mg/L pour la pénicilline (7 souches), de 8 mg/L pour l'amoxicilline (8 souches) et de 2 mg/L pour le céfotaxime (3 souches).

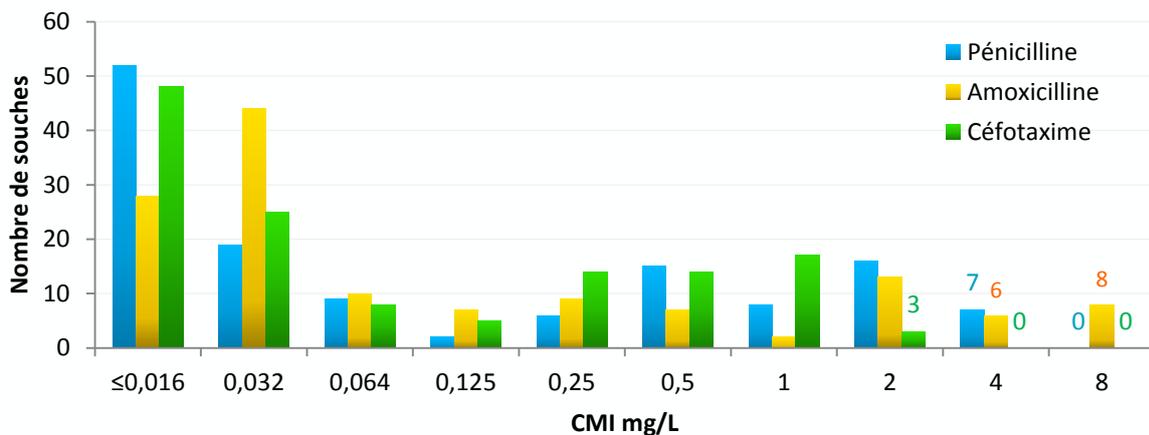


Figure 60 - Distribution des souches isolées d'otites (n=134) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

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

La sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des pneumocoques isolés d'otites est présentée sur la Figure 61 et sur la Figure 62. Les souches de sérotype 3 sont toutes sensibles aux bêta-lactamines et à l'ensemble des antibiotiques. Les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline sont représentées par les sérotypes 19F et 19A couverts par le PCV13, ainsi que par les sérotypes 11A et 35B non vaccinaux. Le plus haut de niveau de résistance à l'amoxicilline est observé pour les souches de sérotype 11A, 15A et 19F.

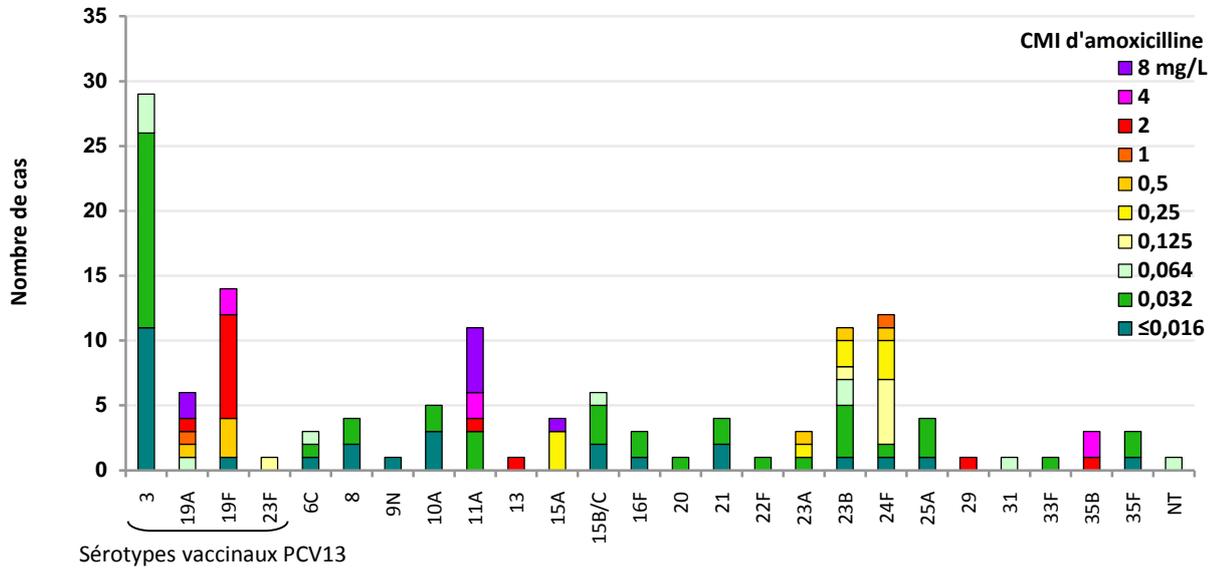


Figure 61 – Sensibilité à l'amoxicilline des pneumocoques isolés d'otites chez l'enfant en fonction du sérotype (n=134).

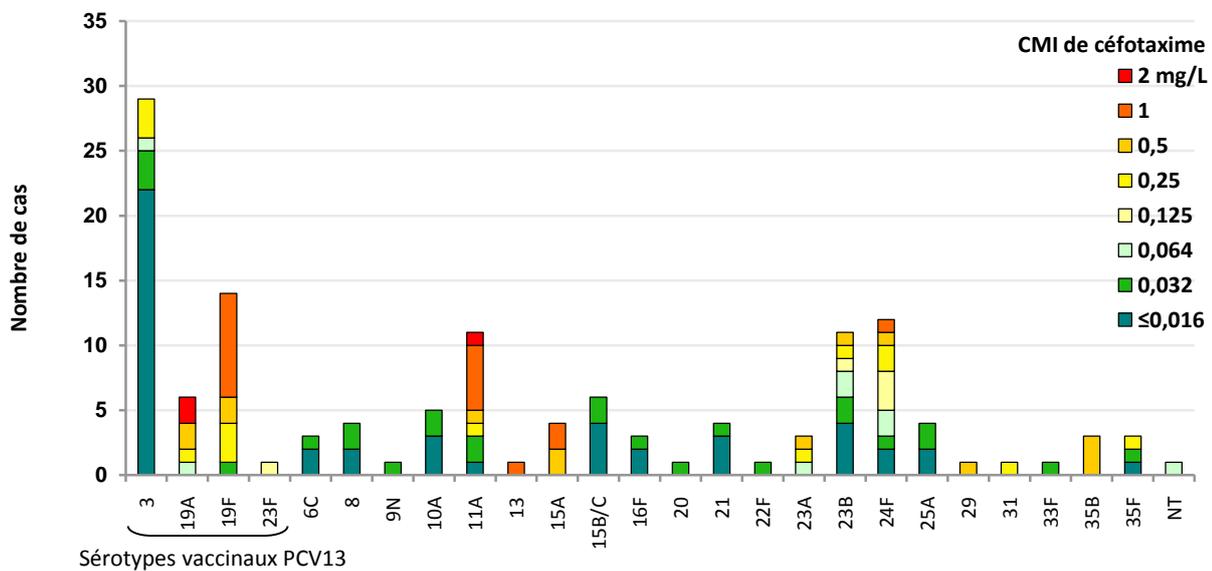


Figure 62 – Sensibilité au céfotaxime des pneumocoques isolés d'otites chez l'enfant en fonction du sérotype (n=134).

## Infections respiratoires de l'adulte (hors bactériémies)

En 2019, 425 souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (âge moyen 58 ans ; âge médian 58 ans ; extrêmes de 19 à 99 ans) ont été étudiées (Tableau 4).

### Surveillance des sérotypes

Les sérotypes vaccinaux contenus dans le PCV13 représentent 27% des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires, tandis que les sérotypes vaccinaux contenus dans le vaccin polysaccharidique 23-valent représentent 57% de l'ensemble. En 2019, les sérotypes prédominants sont les sérotypes 19F (10%), 3 (10%), 11A (10%), 23B (8%) et 35 (8%). En ce qui concerne les principaux sérotypes vaccinaux, il faut noter la nette diminution du sérotype 19A (5% en 2017 vs. 13% en 2011) (Figure 63).

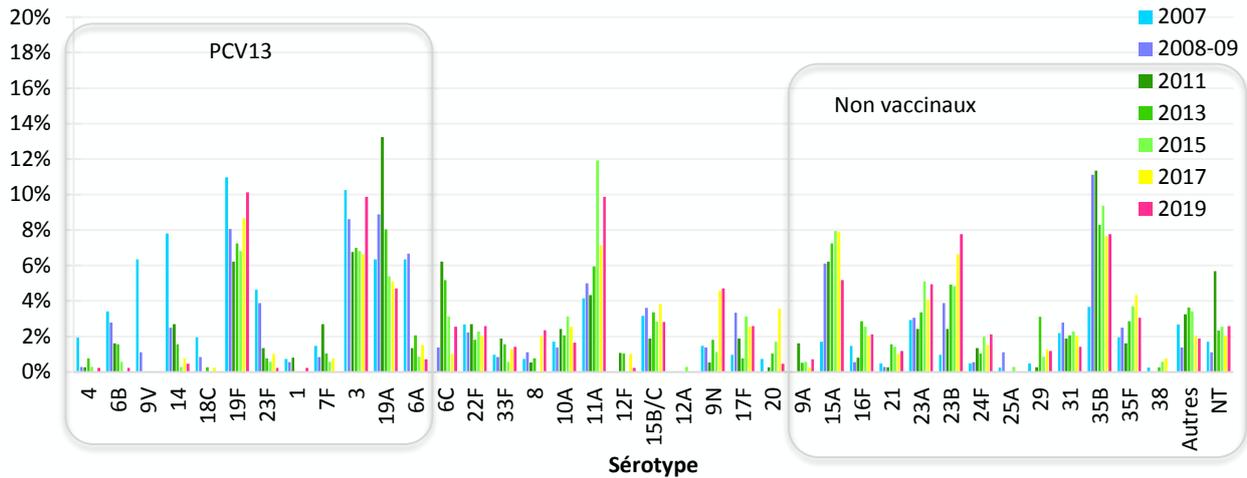


Figure 63 – Evolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=411), 2009 (n=360), 2011 (n=377), 2013 (n=400), 2015 (n=358), 2017 (n=392) et en 2019 (n=425).

### Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de prélèvements respiratoires en 2019 est indiquée sur la Figure 64. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 50%, avec pour celles-ci une CMI modale d'amoxicilline égale à 2 mg/L et 57 souches résistantes (CMI d'amoxicilline > 2 mg/L). Les CMI maximales observées en 2019 sont de 4 mg/L pour la pénicilline et le céfotaxime (47 et 2 souches respectivement) et de 8 mg/L pour l'amoxicilline (34 souches) (Figure 64). Les souches de sérotype non vaccinal 11A, 35B, et 15A rassemblent, avec les sérotypes vaccinaux 19F et 19A, la majorité des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (Figure 65 à Figure 67).

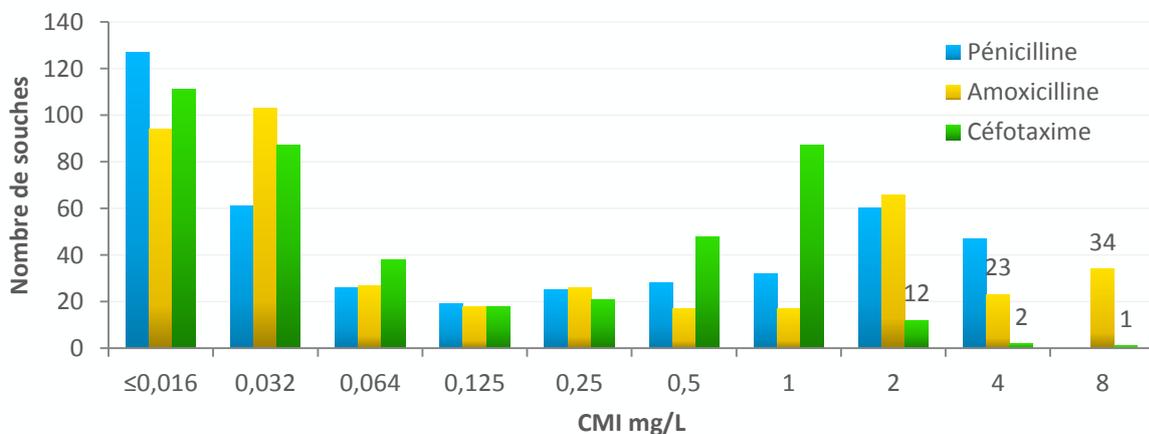


Figure 64 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=425) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

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

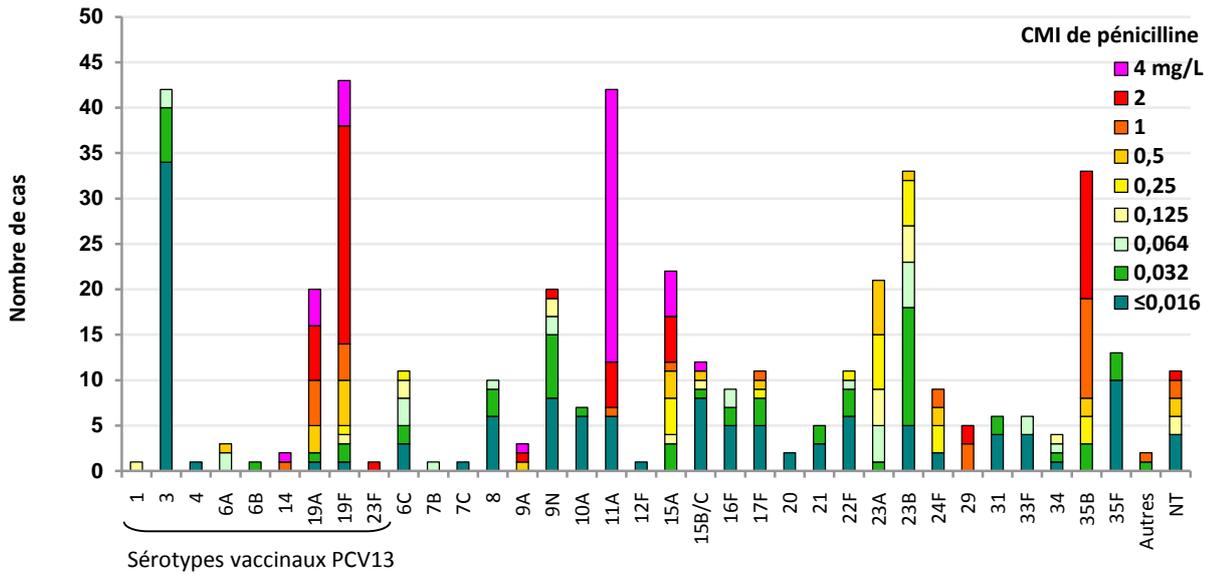


Figure 65 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=425).

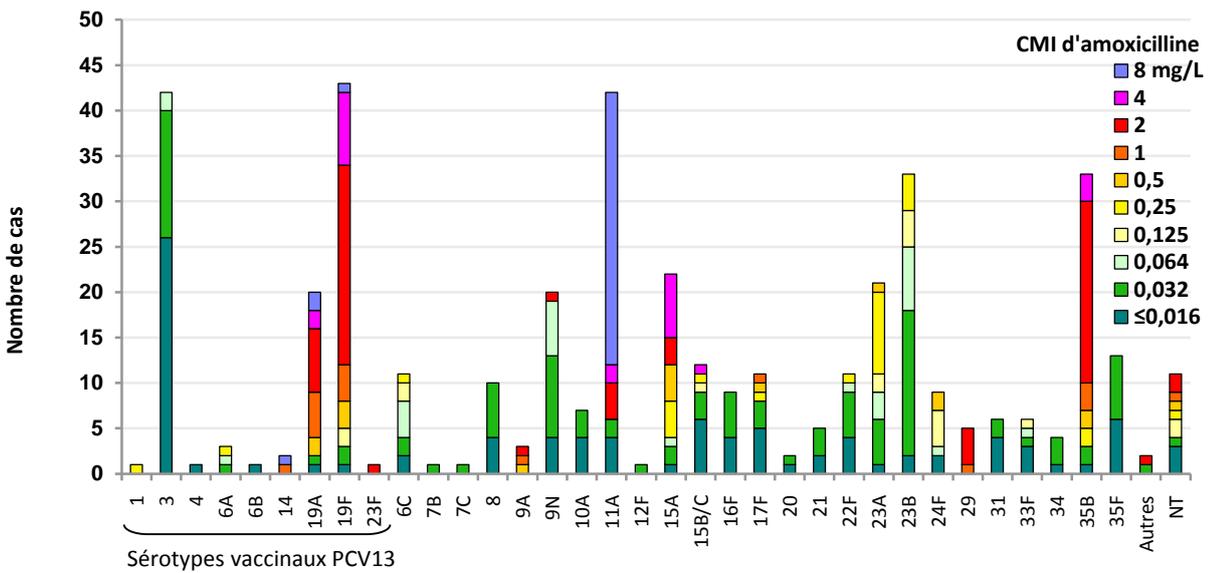


Figure 66 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=425).

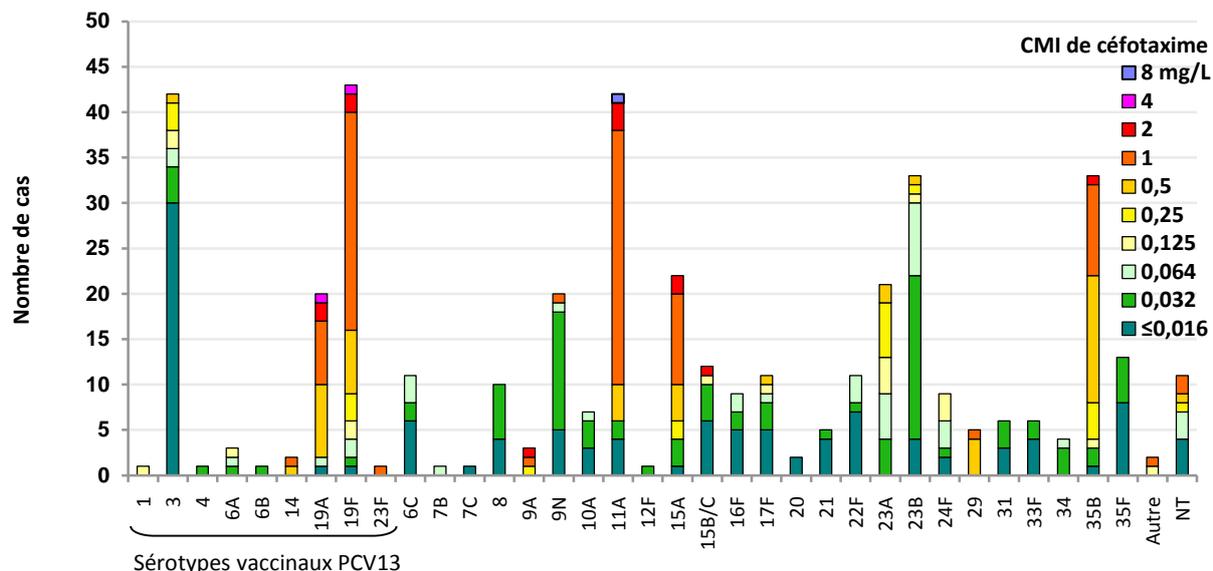


Figure 67 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=425).

La prévalence de la résistance aux fluoroquinolones reste très faible parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte. En 2019, 3 souches de pneumocoque ont présenté un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones, soit 0,7% des souches étudiées. Elles présentaient des sérotypes non PCV13, les sérotypes 8 et 9A (Tableau 9).

Tableau 9 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2019.

Phénotype	Prélèvements respiratoires adultes (n=425)		Niveau de résistance	Sérotype
	n	%		
Efflux	0	-	Bas ou inapparent	-
ParC/E	2	0,5	Bas ou inapparent	9A
ParC/E + GyrA	1	0,2	Haut	8
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>0,7</b>	-	

## Surveillance de la résistance aux antibiotiques

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

En 2019, neuf ans après l'introduction du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans le calendrier vaccinal des enfants de moins de 5 ans, la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) dans l'échantillon étudié est de 25%. Ainsi, la proportion de PSDP au sein de l'échantillon étudié chaque année (souches invasives les années paires, souches invasives et souches isolées d'otite moyenne aiguë les années impaires) en diminution régulière jusqu'en 2014, mais qui était à la hausse depuis, a diminué en 2018 et 2019 (Figure 68).

Cette situation intervient dans le contexte suivant :

- Une couverture vaccinale du vaccin conjugué 13-valent élevée puisque 99,7% des nourrissons de moins de 8 mois ont reçu au moins une dose en 2020 et 91% des moins de 2 ans, un schéma complet (deux doses et un rappel)<sup>12</sup>.
- Une consommation d'antibiotiques qui reste élevée dans le secteur ambulatoire avec 22,2 DDJ/1000H/J en 2019, mais en recul par rapport à 2009 (23,3 DDJ/1000H/J en 2009) avec une diminution du nombre de prescriptions quelque soit l'âge qui est passé de 2,82 prescriptions/1000H/J en 2009 à 2,31 prescriptions/1000H/J en 2019<sup>13</sup>.

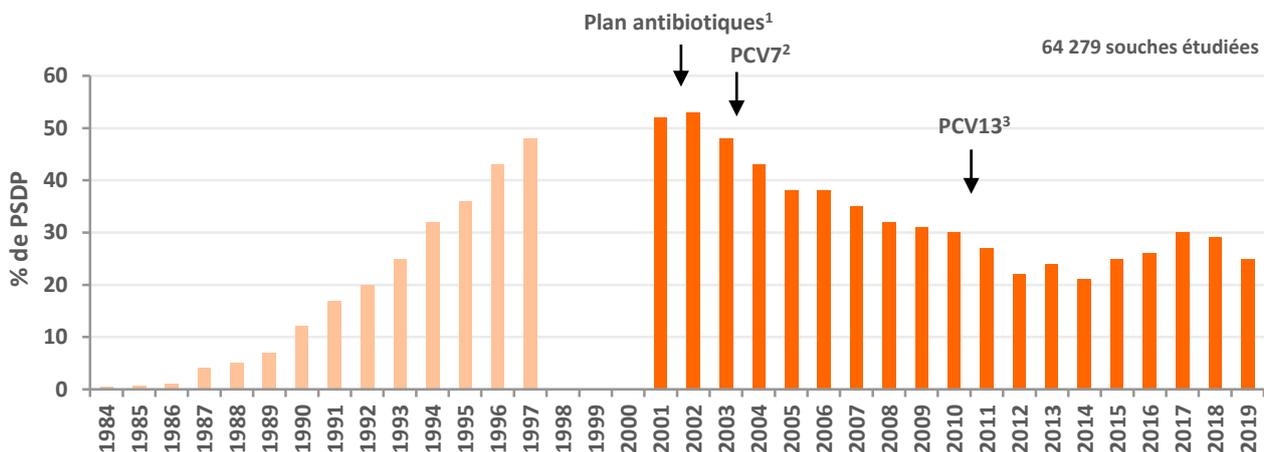


Figure 68 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2019 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). <sup>1</sup>Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 [http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm) ; <sup>2</sup>Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; <sup>3</sup>Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

## Résistance aux antibiotiques

En 2019, cette surveillance permet d'estimer la fréquence de la résistance aux antibiotiques pour les souches isolées d'infections invasives : méningites et bactériémies accompagnant ou non une pneumonie, et ayant conduit à une hospitalisation.

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

<sup>12</sup> [www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/BSP-mai-2021](http://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/BSP-mai-2021)

<sup>13</sup> <https://geodes.santepubliquefrance.fr/>

Tableau 10 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *S. pneumoniae* isolées en 2019.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,064 mg/L	> 2 mg/L	1124	74,0	23,8	2,2
Pénicilline (méningites)	≤ 0,064 mg/L	-	355	67,3	-	32,7
Pénicilline (pneumonies)	≤ 2 mg/L	-	769	97,8	-	2,2
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1124	89,9	7,4	2,7
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	355	86,8	-	13,2
Amoxicilline (pneumonies)	≤ 2 mg/L	-	769	97,5	-	2,5
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1124	92,8	7,0	0,2
Lévofloxacine	≤ 2 mg/L	-	1124	100	-	0
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1124	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	1124	79,4	0	20,6
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	1124	80,1	1,0	18,9
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1124	100	-	0
Télithromycine	≥ 23 mm	< 20 mm	1124	100	0	0
Cotrimoxazole	≥ 18 mm	< 15 mm	1124	91,6	1,2	7,2
Rifampicine	≥ 22 mm	< 17 mm	1124	99,9	0	0,1
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	1124	99,4	-	0,6
Tétracycline	≥ 25 mm	< 22 mm	1124	80	0,8	19,2
Vancomycine	≥ 16 mm	-	1124	100	-	0

Selon le CA-SFM 2019.

## Résistance aux bêta-lactamines

### A. Résultats pour l'ensemble de la population étudiée

En 2019, 26% (292/1124 souches invasives étudiées isolées d'hémocultures ou de LCS) sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) parmi lesquelles 2,2% (25 souches) sont résistantes (CMI > 2 mg/L). Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) représentent respectivement 10,1% et 7,2% ; ces proportions sont en basse par rapport à l'année précédente.

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime est indiquée en Figure 69.

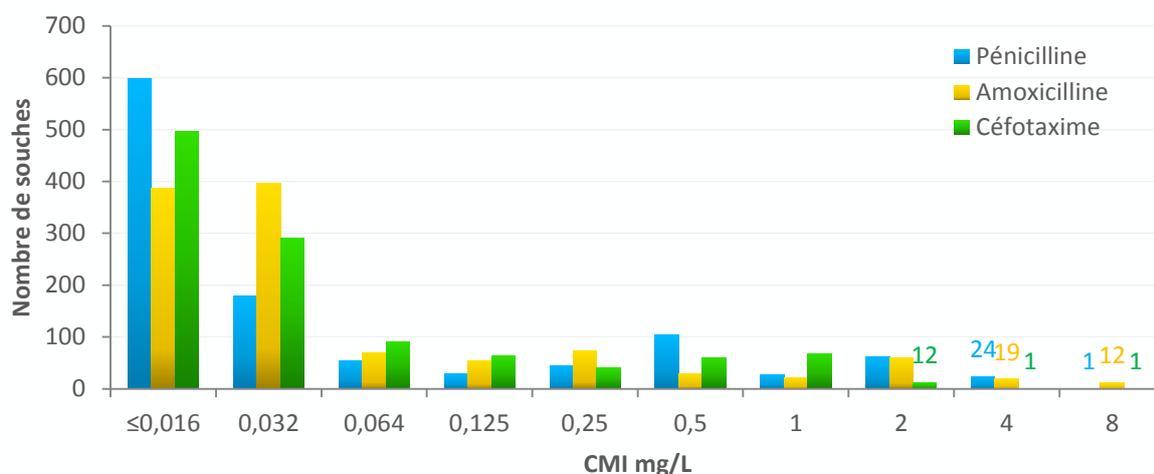


Figure 69 - Distribution des souches de pneumocoques isolées 2017 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1068).

Les CMI les plus élevées atteignent 8 mg/L pour les trois molécules. Les caractéristiques des souches les plus résistantes, c'est-à-dire pour lesquelles la CMI de pénicilline, ou d'amoxicilline, ou de céfotaxime, ou de ceftriaxone est supérieure à 2 mg/L, sont rassemblées dans le Tableau 11.

Tableau 11 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=36).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	Péni*	CMI (mg/L)			Résistance(s) associée(s)*
					AMX	CTX	CRO	
33	11A	Hémoculture	Aquitaine	2	4	0,5	0,5	Co
87	11A	Hémoculture	Limousin	2	4	0,5	0,25	Co
4 mois	14	Hémoculture	Ile-de-France Est	2	8	0,5	0,5	E-T-Co
57	19F	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	2	4	1	1	E-T
3	19A	Hémoculture	Lorraine	2	4	1	1	E-T
47	19F	Hémoculture	non ORP	2	4	1	1	E-T
78	15A	Hémoculture	Rhône-Alpes	4	4	1	1	E-T-Co
43	11A	Hémoculture	Côte d'Azur	4	8	1	1	Co
79	11A	Hémoculture	Centre	4	8	1	1	Co
61	19A	Hémoculture	Poitou-Charentes	4	8	1	2	E-T-Co
1 mois	11A	Hémoculture	Poitou-Charentes	4	8	1	1	Co
68	11A	Hémoculture	Alsace	4	8	1	1	Co
2	14	Hémoculture	Auvergne	4	8	1	2	E-Co
13	NT	Hémoculture	Aquitaine	2	4	2	2	T
66	15A	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	4	4	2	2	Co
2	15C	Hémoculture	Centre	4	4	2	1	-
99	15A	Hémoculture	Provence	4	4	2	2	E-T-Co
87	15A	Hémoculture	Picardie	4	4	2	2	E-T-Co
27	19A	Hémoculture	Bretagne	4	8	2	2	E-T-Co
40	19F	Hémoculture	Alsace	4	4	4	2	E
3	11A	Hémoculture	Rhône-Alpes	8	8	8	8	E-T-Co
72	14	Hémoculture	Côte d'Azur	4	2	1	1	E-T-K
87	19F	Hémoculture	Poitou-Charentes	4	2	2	2	E-T
1	19F	Hémoculture	Franche-Comté	4	2	1	2	E-T
72	19F	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	4	2	1	2	E-T-Co
73	14	Hémoculture	Aquitaine	4	2	1	1	Co
25	11A	LCS	Bretagne	4	8	0,5	1	Co
56	19F	LCS	Ile-de-France Est	2	4	1	1	-
75	35B	LCS	Rhône-Alpes	2	4	1	1	E
32	35B	LCS	Nord - Pas de Calais	2	4	1	1	-
56	35B	LCS	Rhône-Alpes	4	4	1	1	-
55	19F	LCS	Nord - Pas de Calais	4	4	1	1	E-T
7	11A	LCS	Ile-de-France Est	2	8	1	1	Co
10	11A	LCS	non ORP	4	8	1	1	Co
69	19F	LCS	Paris-Ile de France-Ouest	4	4	2	2	E-T
57	15A	LCS	Côte d'Azur	4	4	2	2	E-T-K

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

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

Parmi les souches invasives isolées chez l'enfant (méningites et bactériémies) en 2019, la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R) est en légère augmentation pour la pénicilline (36,8%), et stable pour l'amoxicilline (10,5%) et le céfotaxime (7,4%) (Tableau 12, Figure 70).

Tableau 12 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2019.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	$\leq 0,064$ mg/L	$> 2$ mg/L	285	63,2	34,7	2,1
Pénicilline (méningites)	$\leq 0,064$ mg/L	-	114	62,3	-	37,7
Pénicilline (pneumonies)	$\leq 2$ mg/L	-	171	97	-	3,0
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	$> 2$ mg/L	285	89,5	7,4	3,1
Amoxicilline (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	-	114	88,6	-	11,4
Amoxicilline (pneumonies)	$\leq 2$ mg/L	-	171	96,0	-	4,0
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	$> 2$ mg/L	285	92,6	7,0	0,4
Lévofloxacine	$\leq 2$ mg/L	-	285	100	-	0
Moxifloxacine	$\leq 0,5$ mg/L	-	285	100	-	0
Érythromycine	$\geq 22$ mm	$< 19$ mm	285	70,5	0	29,5
Lincomycine	$\geq 21$ mm	$< 17$ mm	285	70,9	1,7	27,4
Pristinamycine	$\geq 19$ mm	-	285	100	-	0
Télithromycine	$\geq 23$ mm	$< 20$ mm	285	100	0	0
Cotrimoxazole	$\geq 18$ mm	$< 15$ mm	285	94,0	1,1	4,9
Rifampicine	$\geq 22$ mm	$< 17$ mm	285	100	0	0
Chloramphénicol	$\geq 21$ mm	-	285	99,6	-	0,4
Tétracycline	$\geq 25$ mm	$< 22$ mm	285	72,3	1,1	26,6
Vancomycine	$\geq 17$ mm	-	285	100	-	0

Selon le CA-SFM 2019.

Pour les souches isolées de méningites, la CMI<sub>50</sub> et la CMI<sub>90</sub> de la pénicilline sont respectivement de 0,016 mg/L et 1 mg/L.

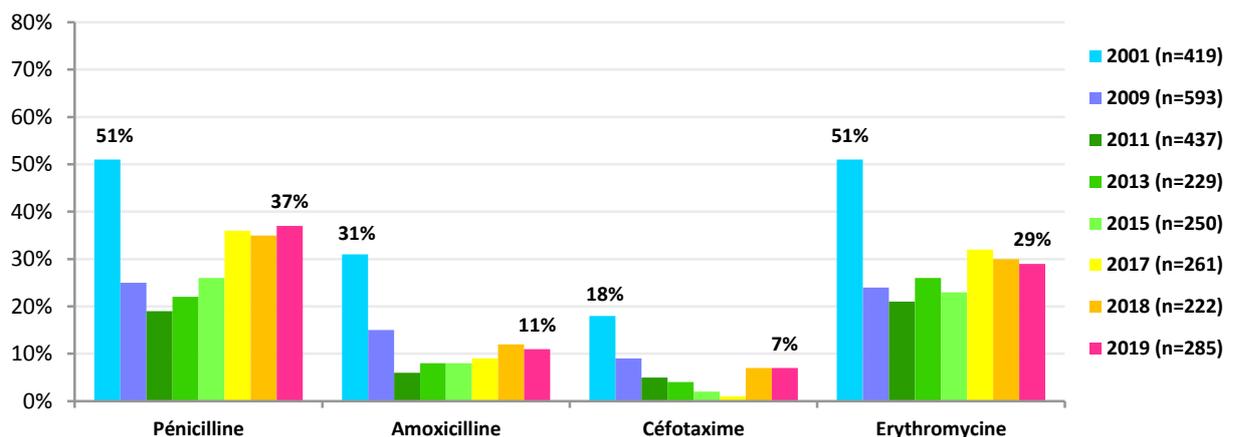


Figure 70 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'enfant de 2001 à 2019.

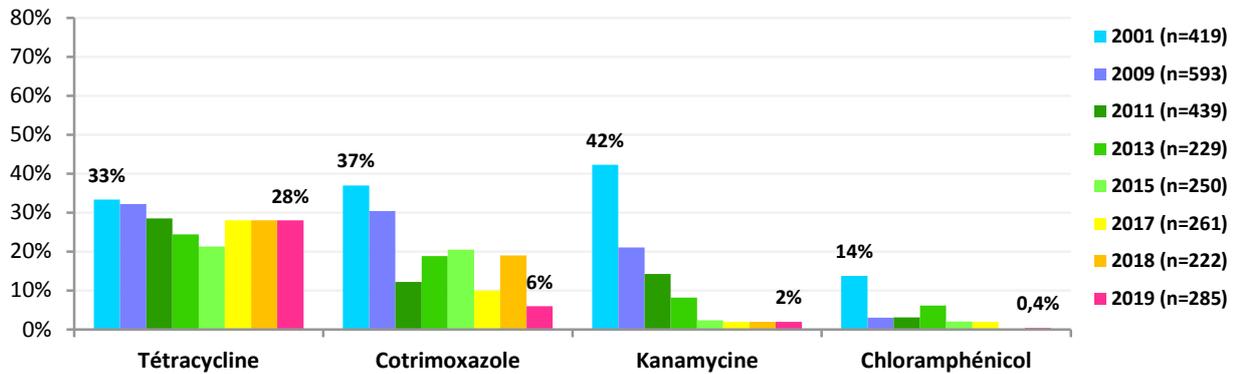


Figure 71 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant de 2001 à 2019.

### C. Chez l'adulte

Chez l'adulte, parmi les souches isolées d'infections invasives, la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R) aux bêta-lactamines est en baisse par rapport à 2018 : 22% pour la pénicilline, 10% pour l'amoxicilline et 8,0% pour le céfotaxime (Tableau 13, Figure 72). Seules 3% des souches sont résistantes à l'amoxicilline (proportion en légère baisse par rapport à 2018).

Tableau 13 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2019.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souche s (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,064 mg/L	> 2 mg/L	839	78,0	20,0	2,0
Pénicilline (méningites)	≤ 0,064 mg/L	-	241	69,9	-	30,1
Pénicilline (pneumonies)	≤ 2 mg/L	-	598	98,0	-	2,0
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	839	90,0	7,4	2,6
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	241	85,9	-	14,1
Amoxicilline (pneumonies)	≤ 2 mg/L	-	598	98,0	-	2,0
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	839	92,9	7,0	0,1
Lévofoxacine	≤ 2 mg/L	-	839	100	-	0
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	839	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	839	79,2	0	20,8
Lincomycine	≥ 21 mm	< 17 mm	839	79,2	1,7	19,1
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	839	100	-	0
Télithromycine	≥ 23 mm	< 20 mm	839	100	0	0
Cotrimoxazole	≥ 18 mm	< 15 mm	839	91,1	1,6	7,3
Rifampicine	≥ 22 mm	< 17 mm	839	100	0	0
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	839	98,6	-	1,4
Tétracycline	≥ 25 mm	< 22 mm	839	79,5	1,1	19,4
Vancomycine	≥ 17 mm	-	839	100	-	0

Selon le CA-SFM 2019.

Pour les souches isolées de méningites, la CMI<sub>50</sub> et la CMI<sub>90</sub> de la pénicilline sont respectivement de 0,032 mg/L et 1 mg/L.

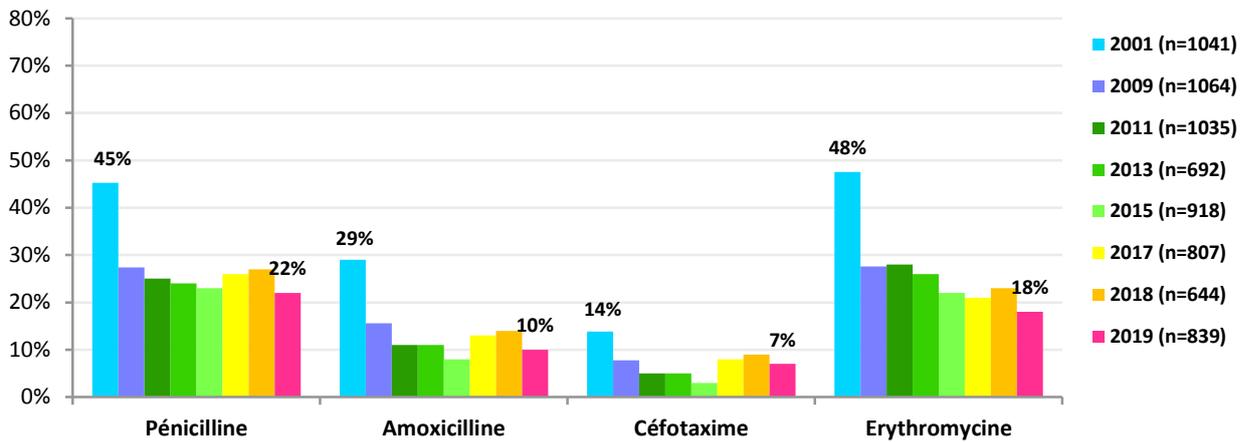


Figure 72 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2019.

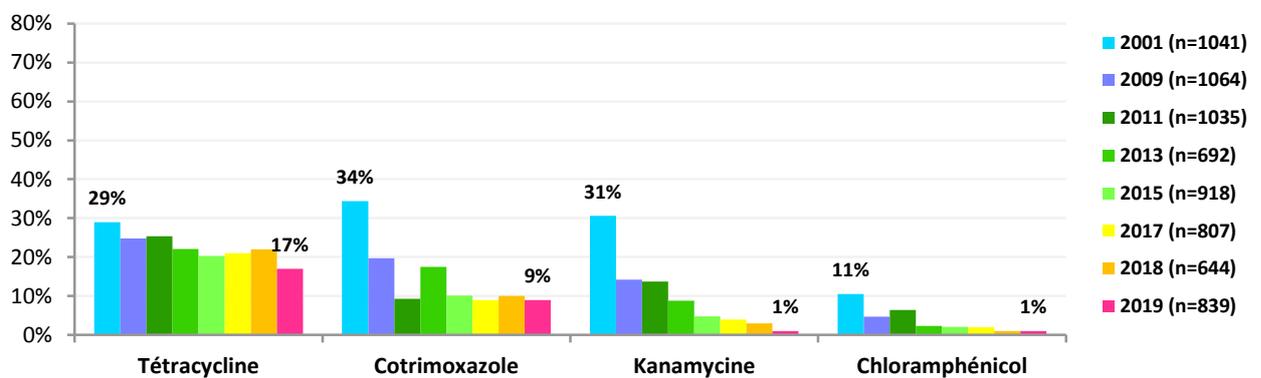


Figure 73 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2019.

## Résistance aux macrolides et apparentés

En 2019, le taux de résistance (I+R) aux macrolides des souches invasives étudiées s'établit à 29% chez l'enfant, (Figure 70) et 18% chez l'adulte (Figure 72).

Il s'agit dans la majorité des cas comme les années précédentes, d'une résistance de type  $MLS_B$  (qui touche l'ensemble des Macrolides Lincosamides et Streptogramine B). Aucune souche ne présente une résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15) en 2019.

La résistance aux macrolides reste la résistance le plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 65% sont résistantes aux macrolides (74% chez l'enfant, 60% chez l'adulte). Cette proportion de souches résistantes aux macrolides parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a nettement diminué chez l'enfant et chez l'adulte (Elle était de 80% et 85% en 2013).

La sensibilité à la télithromycine a été étudiée sur 1124 souches. En 2019, aucune souche ne présente une résistance à la télithromycine (Tableau 10 et Tableau 13).

## Autres marqueurs de résistance

La fréquence de la résistance à l'érythromycine, à la tétracycline, au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol dans les infections invasives est indiquée en fonction du type de prélèvement pour l'enfant (Figure 74) et pour l'adulte (Figure 71). La résistance à l'érythromycine, à la tétracycline et dans une moindre mesure au cotrimoxazole, sont les marqueurs les plus fréquents, quel que soit l'âge et le type de prélèvement.

Cette situation est liée à la présence d'éléments mobiles porteurs de gènes de résistance présents chez *S. pneumoniae*, les transposons Tn1545, Tn916 ou apparentés. Quatre de ces marqueurs sont liés car les gènes de résistance à ces antibiotiques sont souvent sur l'un de ces transposons et peuvent ainsi être co-sélectionnés et transmis ensemble (cf. chapitre Résistances associées et multi-résistance ci-dessous). La résistance à la kanamycine est de moins retrouvée dans les souches qui portent les autres marqueurs de résistance. Le chloramphénicol est un marqueur indépendant, qui a quasiment disparu.

Globalement, la diminution de la proportion de souches résistantes à ces différents marqueurs se poursuit depuis 2001, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte (Figure 71, Figure 73).

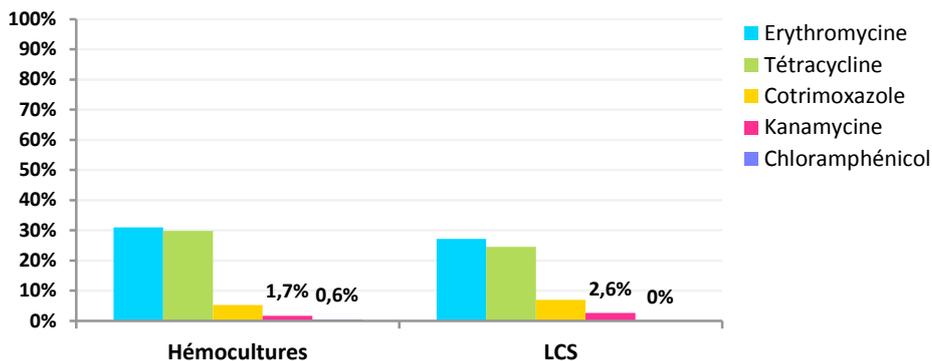


Figure 74 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (CA-SFM 2019).

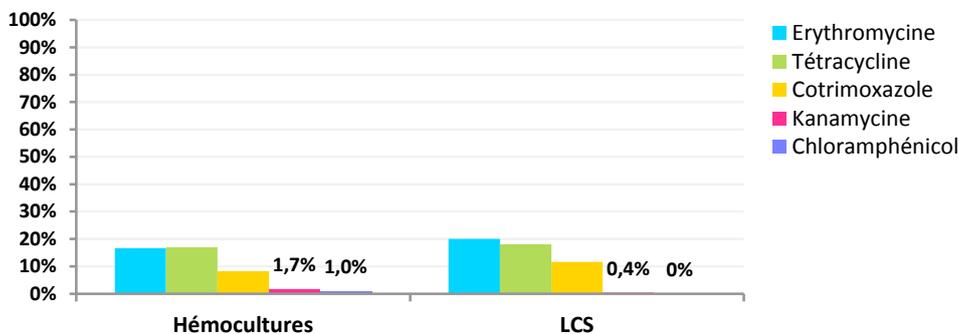


Figure 75 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (CA-SFM 2019).

## Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches invasives cumulant une résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 14. Sur les 1124 souches pour lesquelles les six marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) ont été étudiés, 740 soit 66% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance. Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent 18% de l'ensemble (202/1124) (vs. 16% en 2003) et 53% des souches non sensibles (202/384) (vs. 27% en 2003).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 16% (181/1124) de l'ensemble des souches étudiées et 47% des souches non sauvages (181/384) (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (96,6%, 175/181) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides ; ce taux est stable depuis 2003.

Tableau 14 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 4 marqueurs (1124 souches invasives étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype°	Enfants	Adultes	Total	Principaux sérotypes*
1	P	17	38	55	<b>35B</b> , 23B
	Co	-	19	19	<b>24F</b> , 23B
	T	2	17	19	<b>3</b> , 4, 12F
	E	3	12	15	<b>33F</b>
	Ch	-	1	1	-
2	PCo	8	33	41	<b>23B</b> , 11A
	ET	2	20	22	<b>6C</b> , 33F
	PE	3	12	15	35B
	CoT	1	5	6	<b>12F</b>
	PT	2	2	4	-
	TCh	1	3	4	-
	ECo	1	-	1	-
	EK	-	1	1	-
<b>Total 1 ou 2 marqueurs de résistance</b>		<b>40</b>	<b>163</b>	<b>203</b>	
3	PET	62	77	139	<b>24F</b> , <b>19F</b> , 15A
	PECo	3	4	7	-
	PEK	1	3	4	-
	PCoT	-	2	2	-
	ECoT	-	2	2	-
	CoTCh	-	1	1	-
4	PECoT	4	10	14	<b>15A</b> , 19A
	PETK	5	6	11	<b>19A</b> , 15A
	ECoTCh	-	1	1	-
<b>Total ≥ 3 marqueurs de résistance</b>		<b>75</b>	<b>106</b>	<b>181</b>	

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

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

## Résistance aux fluoroquinolones

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

Au total, sur les 1124 souches invasives étudiées en 2019 :

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

## Résistance aux antibiotiques et sérotypes

En 2019, le sérotype 24F représente 21% (61/292) des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline quel que soit l'âge considéré, et 47% chez les enfants de moins de 5 ans, alors qu'il ne représente que 6% (69/1124) de l'ensemble des souches isolées d'infections invasives. Le restant des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est représenté essentiellement par les sérotypes non vaccinaux 15A, 23B et 35B (respectivement 12%, 11% et 9%) et les sérotypes vaccinaux 19F et 19A (respectivement 13% et 10%), parmi lesquels près de 78% des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (Figure 76, Figure 78 et Figure 79).

Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines sont retrouvées parmi les sérotypes 11A, 19A, 15A, 14, 19F et 35B (Tableau 11). Plus particulièrement, les souches de sérotype non vaccinal 11A sont associées dans 54% des cas à une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, avec des CMI de pénicilline élevées (CMI de 4 ou 8 mg/L) (Figure 77). Ce sérotype représente 5% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline en 2019 vs. 8% en 2018.

A noter en 2019 une souche de sérotype 3 isolée de bactériémie au cours d'une pneumonie chez l'adulte présente la particularité d'être de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI de 0,125 mg/L). A l'inverse, six des dix sérotypes les plus fréquents (comprenant > 40 souches invasives en 2019), les sérotypes 8, 3, 22F, 12F, 9N et 10A sont régulièrement sensibles à la pénicilline. (Figure 82 et Figure 76).

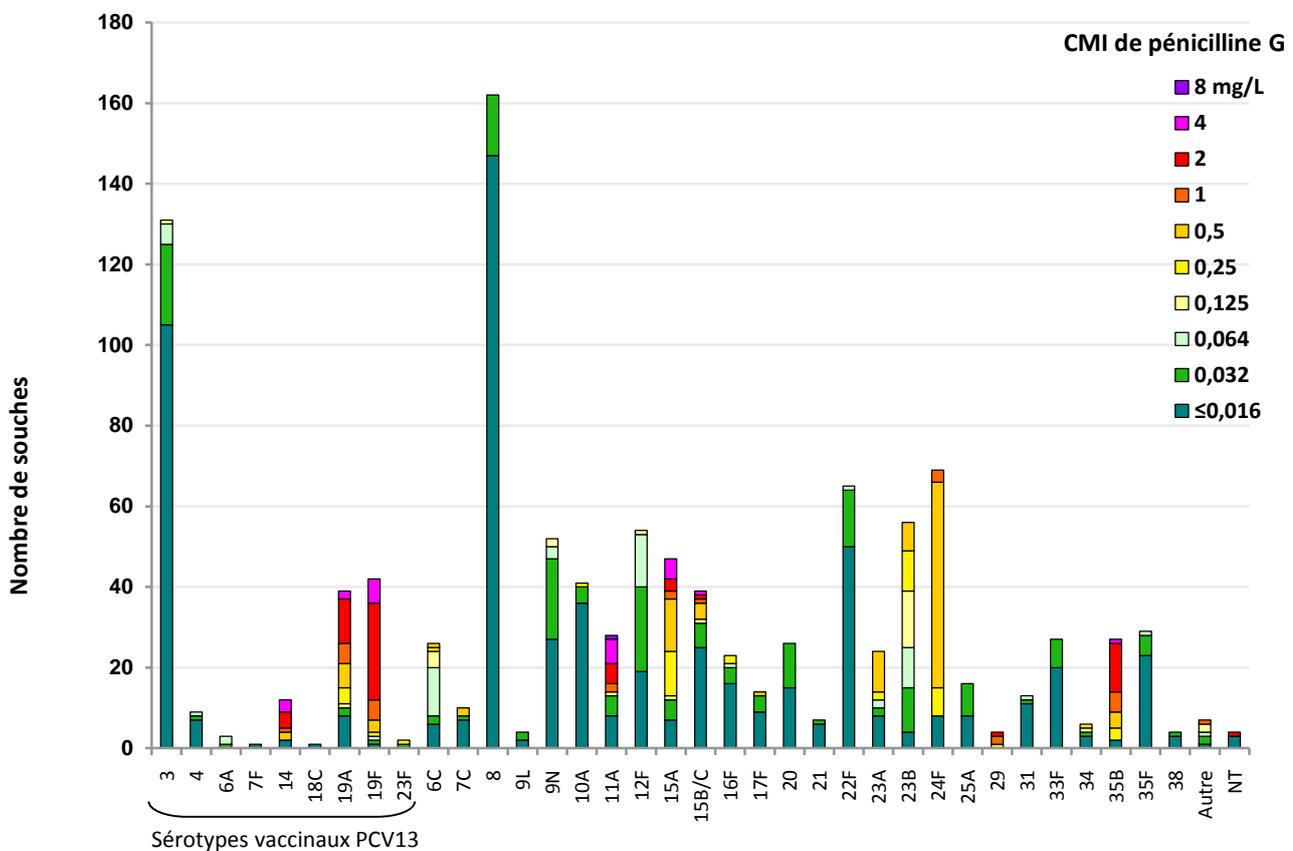


Figure 76 - Sensibilité à la **pénicilline** par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2019 (n=1124).

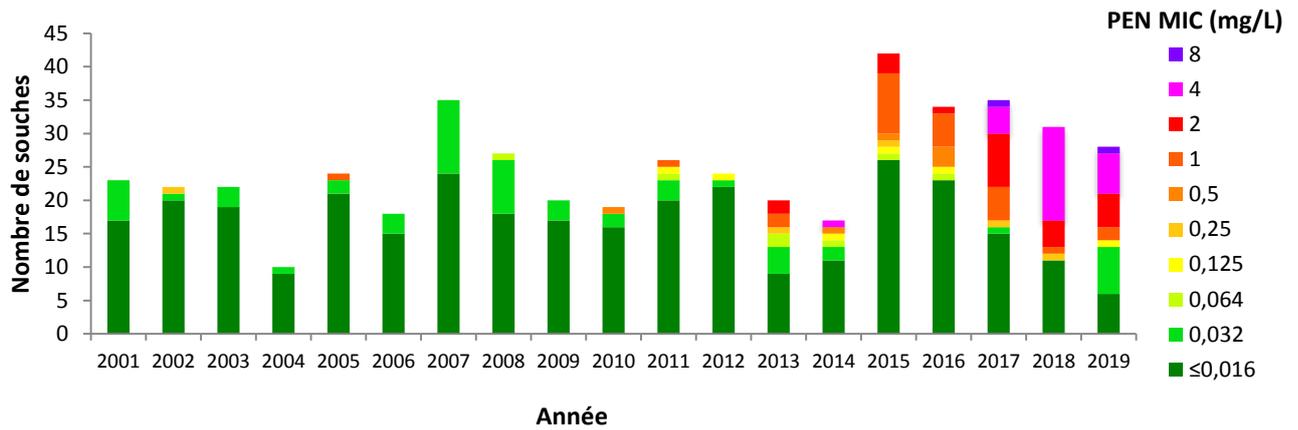


Figure 77 - Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de *S. pneumoniae* de sérotype 11A entre 2001 et 2019.

En 2019, les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline appartiennent essentiellement aux sérotypes vaccinaux 19F, 14 et 19A et aux sérotypes non vaccinaux 11A, 15A et 35B (Figure 78). Les CMI les plus élevées atteignent 8 mg/L pour les souches de sérotypes 14, 19A et 11A.

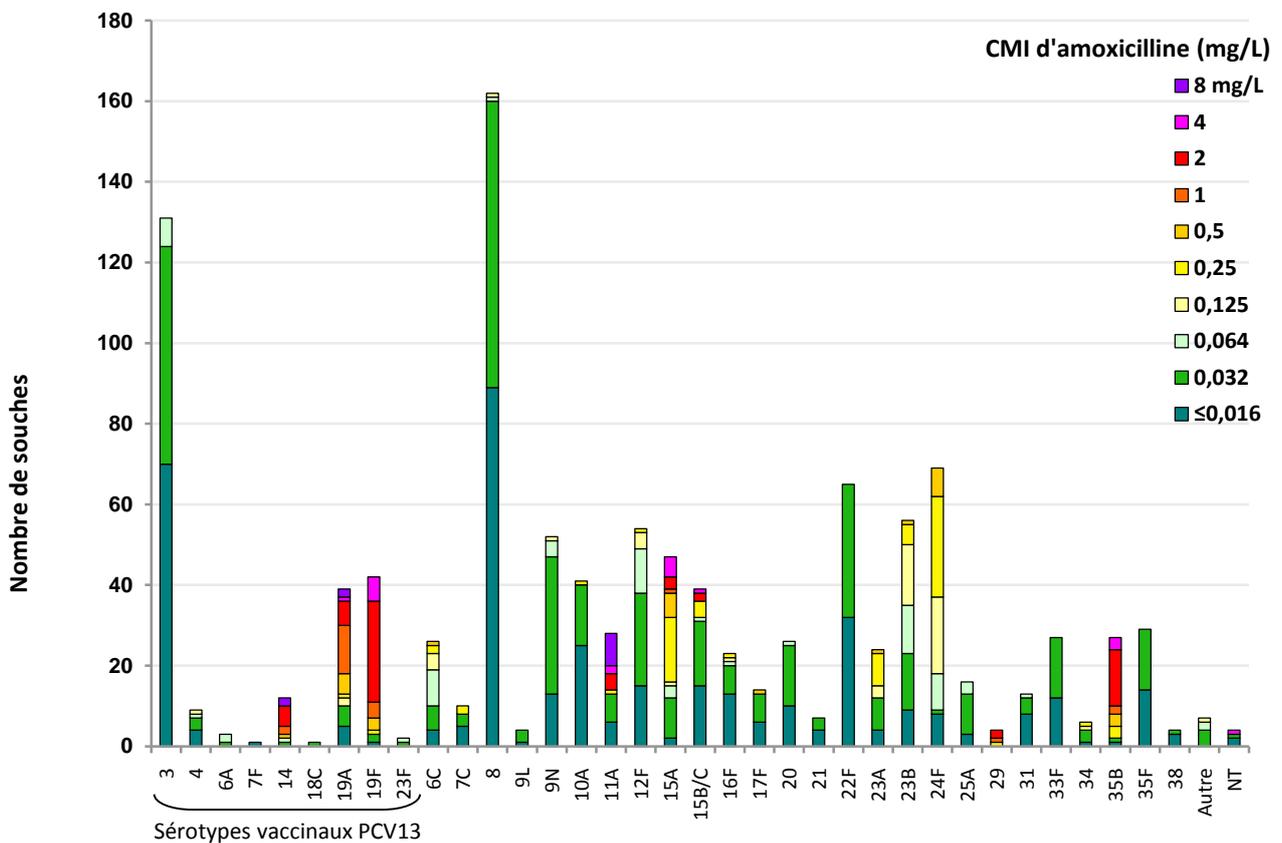


Figure 78 - Sensibilité à l'amoxicilline par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2019 (n=1124).

Globalement, les souches appartenant à ces mêmes sérotypes présentent aussi une sensibilité diminuée au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/L) : sérotypes 14, 19F et 11A (Figure 79). Seulement deux souches invasives avec une CMI de céfotaxime > 2 mg/L ont été isolées en 2019 : Les deux souches responsables de pneumonie avec bactériémie une de sérotype 11A (CMI 8 mg/L) et l'autre de sérotype 19F (CMI 4 mg/L).

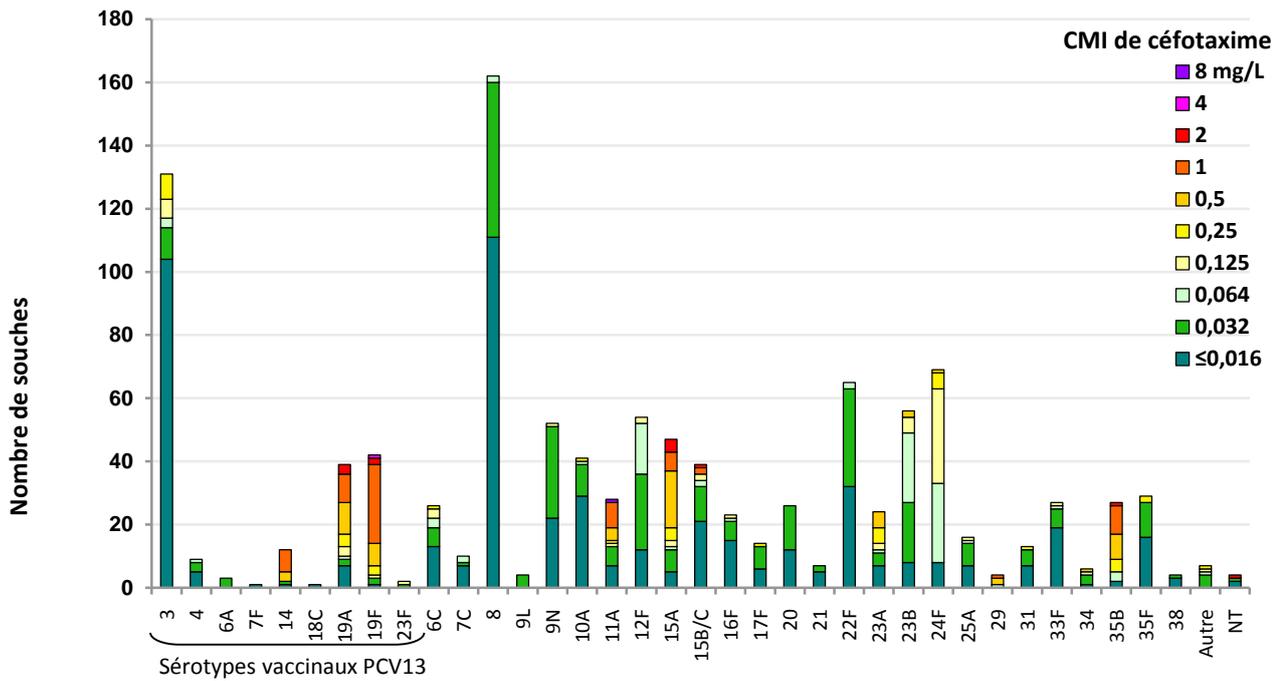


Figure 79 - Sensibilité au **céfotaxime** par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2019 (n=1124).

En ce qui concerne la sensibilité aux macrolides, à part les souches de sérotype vaccinal 14, 19A, et 19F, il existe une prévalence élevée de la résistance aux macrolides pour les sérotypes non vaccinaux suivants : 24F (86% des souches), 15A (77%) et 33F (48%) (Figure 80). Pour ce dernier, il est intéressant de noter que cette résistance n'est que rarement associée à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines. En 2019 toutes les souches de sérotype 33F sont sensibles aux bêta-lactamines.

Deux souches sérotype 3 isolées de bactériémie au cours de pneumonie chez des adultes présentent une résistance inhabituelle aux macrolides. Comme indiqué plus haut, l'une d'entre elles présente aussi la particularité d'être de sensibilité diminuée à la pénicilline. Le génotypage de ces souches est en cours.

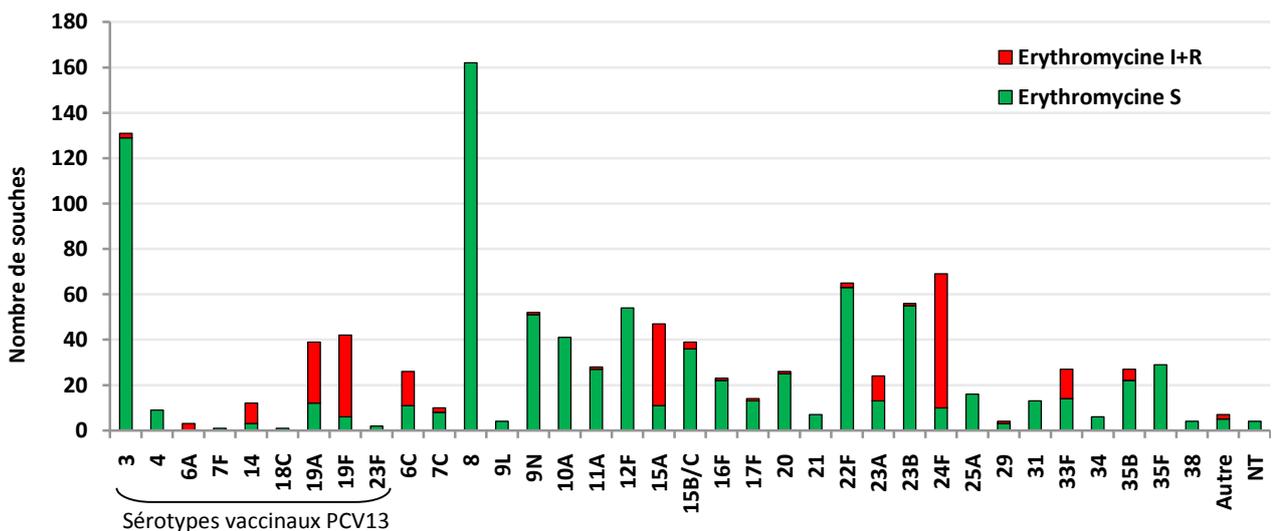


Figure 80 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2019 (n=1124) d'infections invasives.

## Participation aux réseaux de surveillance

### Réseaux nationaux

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

### Réseaux internationaux

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

- Réseau de surveillance européen **EARS-Net** : depuis 2001, le CNRP fournit les données concernant la résistance à la pénicilline, au céfotaxime, à l'érythromycine et à la ciprofloxacine des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture et de méningites. En 2019, la France apparaît encore en rouge sur la carte de l'Europe. La baisse de la résistance aux bêta-lactamines et aux macrolides amorcée en 2019 lui permettra peut-être d'apparaître en orange sur la carte de l'Europe en 2020, comme ceci avait été le cas de 2011 à 2015 après une période de diminution régulière de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline.<sup>14</sup>

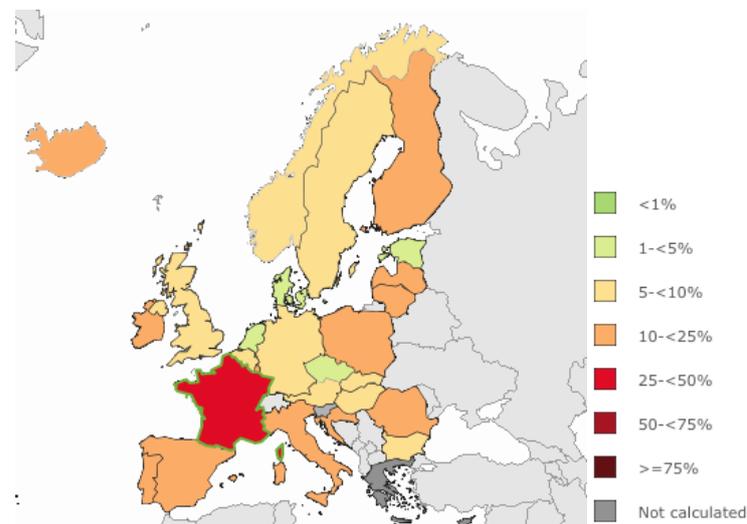


Figure 81 – Proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe 2019. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

- Réseau de surveillance des infections invasives à pneumocoque à travers le réseau européen **IBD-labnet** sous l'égide de l'ECDC (depuis 2011).
- Mesure de l'impact des vaccins conjugués anti-pneumococques dans 13 pays d'Europe (**projet SpIDnet/IMove+ Pneumo** sous l'égide de l'ECDC/Epiconcept) en collaboration avec ACTIV pour le volet pédiatrique, et en collaboration avec la SPILF pour les infections invasives de l'adulte (hors méningites).
- Mesure de l'impact des vaccins conjugués anti-pneumococques dans le monde, en collaboration avec l'OMS, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health et le Center for Disease Control and Prevention, à travers l'étude multi-centrique d'impact des vaccins conjugués anti-pneumococques, Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (**PSERENADE**). Trois publications (remplacement, méningites, et évolution du sérotype 1) sont en préparation.

<sup>14</sup> <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas>

## Études ancillaires concourant à la surveillance

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

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

Depuis septembre 2002, le CNRP contribue à l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent, puis 13-valent depuis juin 2010, sur le portage rhino-pharyngé du pneumocoque au cours des OMA de l'enfant entre 6 et 24 mois, ainsi que chez des enfants sains de 6 à 59 mois. Il s'agit d'une étude phénotypique de l'ensemble des souches (sensibilité aux antibiotiques et sérotype) et génotypique (MLST) pour les souches non vaccinales émergentes.

Pour la période 2018-2019 **dans une population où plus de 98% des enfants sont vaccinés**, la proportion d'enfants porteurs de pneumocoques a significativement diminué (56% vs. 71% en 2002-2003). Parmi les sérotypes vaccinaux du vaccin 13-valent (4%), le sérotype 19F représente 2% des pneumocoques isolés du rhino-pharynx en 2019-2020. Trois sérotypes non vaccinaux de remplacement dépassent les 10% en 2019-2020 : les sérotypes 15B/C, 11A et 23B (Figure 82). Viennent ensuite les sérotypes 15A (9%), 23A (5%), 35B (4%) et 35F (4%). Parmi ces sérotypes, les sérotypes 11A, 15A et 35B sont majoritairement de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et de rares souches de sérotype 11A présentent un haut niveau de résistance aux bêta-lactamines. Il est à noter que les profils de sensibilité de ces sérotypes sont comparables à ceux des souches responsables d'infections invasives (cf. Figure 77, Résistance aux antibiotiques et sérotypes).

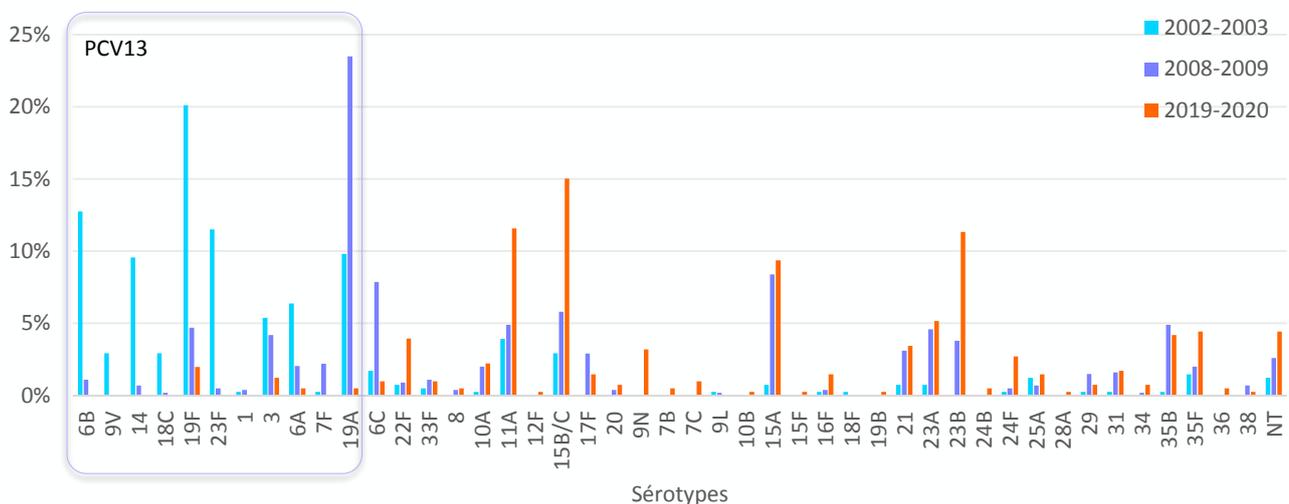


Figure 82 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), et 2019-2020 (n=406), quel que soit leur statut vaccinal.

### Observatoires des infections invasives à pneumocoque de l'enfant

- Le CNRP poursuit l'étude prospective des méningites pédiatriques depuis 2001 (**Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant**) avec le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique – ACTIV. Ces travaux permettent d'estimer les facteurs de risque, la mortalité et les séquelles attribuables à cette pathologie et contribuent à l'évaluation de l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué. Les dernières données ont été publiées en 2019 : Darmaun L *et al.* *Pediatr Infect Dis J.* 2019.
- **L'observatoire des infections invasives à pneumocoque de l'enfant** a été mis en place en janvier 2011 à l'initiative du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique – ACTIV, en étroite collaboration avec le CNRP et les ORP. Cette surveillance concernant l'impact du PCV13 sur les pneumonies communautaires de l'enfant ont donné à plusieurs publications en 2019 et 2020 : Ouldali N *et al.*, *JAMA Pediatr.* 2019, Levy C *et al.* *Clin Infect Dis.* 2020.

## Observatoire national des méningites bactériennes de l'adulte

---

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

Les résultats qui avaient déjà fait fait l'objet de communications, entre autres aux Journées Nationales d'Infectiologie à Nantes en 2018 (Déterminants de la mortalité et de la morbidité des méningites aiguës communautaires - Résultats COMBAT), ont été publiés en 2020 :

Tubiana S, Varon E, Biron C, Ploy MC, Mourvillier B, Taha MK, Revest M, Poyart C, Martin-Blondel G, Lecuit M, Cua E, Pasquet B, Preau M, Hoen B, Duval X; COMBAT study group. Community-acquired bacterial meningitis in adults: in-hospital prognosis, long-term disability and determinants of outcome in a multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Sep;26(9):1192-1200. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.020. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31927117. *Clin Microbiol Infect.* 2020.

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

---

Cette surveillance active exhaustive s'intègre dans le projet européen de mesure d'impact du vaccin 13-valent SpIDnet2 (ECDC/Epiconcept), la France étant l'un des 13 pays d'Europe invités à y participer.

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

L'objectif est de :

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

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

# Alerte

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

## Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques

En cas de survenue de cas groupés d'infections pneumococques, ou sur demande, nous déterminons le profil de sensibilité aux antibiotiques, le sérotypage et l'étude du lien de clonalité est réalisée par Multi-Locus Sequence Typing (MLST).

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

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

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

Cette épidémie est à rapprocher d'autres survenues dans les années précédentes sur d'autres chantiers navals en Norvège<sup>15</sup> et en particulier en 2019 en Finlande<sup>16</sup> (respectivement 20 et 37 cas), au cours desquelles parmi les différents sérotypes identifiés, le même clone ST801 de sérotype 4 avait été aussi retrouvé.

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

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

## Activités de rétro-information, de formation et de conseil

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

### Conseil et expertise aux professionnels de santé

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

- Enseignement

<sup>15</sup> Berild JD *et al.* Management and control of an outbreak of vaccine-preventable severe pneumococcal disease at a shipyard in Norway. J Infect. 2020 May;80(5):578-606. doi: 10.1016/j.jinf.2019.12.015. Epub 2019 Dec 28. PMID: 31891730.

<sup>16</sup> Linkevicius M, *et al.* Outbreak of invasive pneumococcal disease among shipyard workers, Turku, Finland, May to November 2019. Eurosurveillance. 2019;24(49):1900681.

- Développement professionnel continu
  - Organisation et animation de sessions interactives en partenariat avec la SFM et la SPILF
  - Journées « Pneumocoques » (ORP)
- Stages de formation d'une ou plusieurs semaines (Travaux pratiques : étude des souches atypiques, antibiogramme, détermination des CMI par dilution en milieu gélosé, sérotypage) pour biologistes et techniciens.
- Publication de recommandations techniques :
  - Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie : Recommandations du CA-SFM/EUCAST (membre depuis 2006)<sup>17</sup>
  - ONERBA : Guide de l'ONERBA et rapports d'activité annuels (Membre du conseil scientifique de l'ONERBA depuis 2000)<sup>18</sup>.
- Publications didactiques mises en ligne ou publiées dans des revues médicales ou de biologie de langue française
  - Conférences de consensus (CC), recommandations de bonnes pratiques (RBP), recommandations de prise en charge (RPC) sous l'égide de société(s) savante(s) (Membre du Groupe de travail « Consensus et Recommandations » de la SPILF, depuis 2012)<sup>19</sup>
    - Infections respiratoires de l'adulte (SPILF, 2006)
    - Méningites bactériennes aiguës communautaires (SPILF, 2008)
    - Antibiothérapie dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant (SPILF et GPIP, 2011)
    - Mise au point sur le bon usage des fluoroquinolones (SPILF, 2015)
    - Actualisation des recommandations pour la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (SPILF 2019)
- Modalités et cibles de la diffusion des données de surveillance et des productions du CNRP
  - Pour toute demande d'expertise, le CNRP s'efforce d'adresser une réponse dans les meilleurs délais, par courrier ou par courriel.
  - Le site internet <http://cnr-pneumo.com> a été créé en 2013. Il est actualisé au moins deux fois par an. La fiche bactério-clinique de l'année en cours à joindre à toute demande, ainsi que les étiquettes pour le transport sont téléchargeables. On y trouve également entre autres les informations réglementaires sur les modalités de transport des échantillons et des souches de pneumocoques. Les rapports annuels d'activité publiés à partir 2002 sont en ligne et téléchargeables.
  - Le CNRP assure aussi un conseil sur des questions techniques ou scientifiques auprès des professionnels de santé à leur demande, par téléphone et par courriel.

## Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- Direction Générale de la Santé et Haut Conseil de la Santé Publique :
  - Comité Technique des Vaccinations :
    - Groupe de travail sur la vaccination anti-pneumococcique
    - Groupe de travail sur la vaccination des prématurés
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
  - Avis d'expert en cas de ruptures d'approvisionnements en antibiotique, en vaccin
- Haute Autorité de Santé

<sup>17</sup> <http://www.sfm-microbiologie.org>

<sup>18</sup> <http://www.onerba.org>

<sup>19</sup> <http://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>

- Participation en 2015-2016 à l'élaboration de l'évaluation de la recherche du pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) par amplification génique dans le diagnostic des méningites<sup>20</sup>.
- Audition en 2017 dans le cadre de la procédure d'accès au marché sollicité par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) pour le vaccin pneumococcique SYNFLORIX™ dans la stratégie de prévention actuelle vis-à-vis des infections à pneumocoques chez l'enfant de moins de 5 ans en France : présentation des données du CNRP sur l'évolution de l'épidémiologie des infections à pneumocoque en France.

---

<sup>20</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/argu\\_meningites\\_bact\\_vd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-05/argu_meningites_bact_vd.pdf).

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

## Activités de recherche

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

- **HYPOPNEUMO :**

Open Randomized trial comparing the immunogenicity of four Pneumococcal vaccination in adults, Hélène Bodilis, Investigateur principal - CIC Vaccinologie Cochin-Pasteur (Pr Odile Launay) (PHRC national 2013). Il s'agit d'une étude de phase 2, ayant pour objectif de comprendre le mécanisme de l'hyporéponse après vaccinations répétées par PPV23. Elle compare l'efficacité de la réponse immunitaire de 4 stratégies vaccinales anti-pneumococciques associant les vaccins PCV13 et PPV23. Elles comprennent 1 ou 2 injections de PCV13 et des injections à doses normales ou faibles de PPV23.

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

- **AddaMAP :**

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de l'ajout de daptomycine (10 mg/kg/jour pendant 8 jours) au traitement recommandé (corticoïdes + céphalosporines de 3ème génération) sur la survie sans handicap à 30 jours des patients adultes ayant une méningite à pneumocoque (Pr Pascal Chavanet, Dr Thomas Maldiney CHU Dijon). En particulier, l'effet de la daptomycine sur la prolifération de l'infection bactérienne, et donc sur l'inflammation sera étudié. Les résultats qui ont déjà fait fait l'objet de communications, entre autres aux Journées Nationales d'Infectiologie à Lyon en 2019 (Etude in vitro de l'impact de l'ajout de daptomycine sur l'activité des bêta-lactamines et de la rifampicine sur les principaux germes responsables de méningites bactériennes chez l'adulte - T. Maldiney *et al.*), viennent d'être acceptés pour publication dans Journal of Global Antimicrobial Resistance.

- Dans le cadre européen

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

Les résultats concernant la surveillance des infections invasives à pneumocoque de l'adulte dans 10 pays d'Europe ont été récemment publiés (**Hanquet G *et al.* Thorax 2019**): Abstract

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

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

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

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

- Nouvelle méthode de typage de pneumocoques au moyen de la **spectrométrie en infra-rouge FT-IR (Fourier Transformation-Infrared Spectroscopy)** (Communication présentée à la RICAI 2018). Cette nouvelle technique permet l'analyse de la composition des polysides capsulaires. Grâce à la mise à disposition temporaire de ce spectromètre pour le CNRP, après les essais de mise au point, et l'analyse du pouvoir discriminant pour 59 sérotypes distincts, nous avons exploré « en vie réelle » un cas groupé récent d'infections invasives, comprenant des souches invasives et non invasives de pneumocoques (28 souches, 10 sérotypes) recueillies dans ce contexte. Les résultats ont permis le regroupement des souches non seulement en fonction de leur sérotype, mais aussi en fonction de leur génotype (MLST), plusieurs clones étant présents au sein de certains des sérotypes.
  - Grâce à cette étude, qui est la première à avoir analysé autant de sérotypes de pneumocoques, la spectroscopie FT-IR apparaît comme une technique de typage efficace prometteuse, capable de discriminer les pneumocoques en fonction leur type capsulaire, voire en fonction de leur MLST, de façon simple et rapide
  - Elle présente aussi l'intérêt de permettre une analyse fine de la composition des capsules d'un sérotype donné
  - Si des conditions standardisées n'affectant pas la lecture du signal peuvent être trouvées, il sera possible de constituer une base de spectres afin de déterminer le type capsulaire d'une souche de pneumocoque.

#### ■ Au niveau international

- Nous avons travaillé en collaboration avec Carmen Ardanuy et son équipe (Microbiology Department, Bellvitge Hospital, University of Barcelona, Spain) afin de comprendre l'émergence des souches de sérotype 11A non vaccinal ainsi que le niveau élevé de résistance aux bêta-lactamines pour certaines d'entre elles<sup>21</sup>. L'analyse a porté sur le génome de 61 souches de **sérotype 11A résistant à la pénicilline** provenant de France, d'Italie, du Portugal et d'Espagne. Les résultats montrent que l'augmentation des infections invasives à sérotype 11A résistant à la pénicilline est liée en Espagne et en France à la propagation d'un clone recombinant PMEN3. La diffusion du lignage 11A-PMEN3 dans le sud-ouest de l'Europe est survenue après deux événements de recombinaison multiple, qui ont conduit à l'acquisition par PMEN3 d'une capsule 11A à partir de deux clones pneumococciques majeurs 11A-ST62 et NT-ST344 (18).
- La collaboration du CNRP-ACTIV avec le Pneumococcal Sequencing Consortium (Project leaders : S Bentley, Wellcome Trust Sanger Institute, L McGee, Centers for Disease Control and Prevention, and R Breiman, The Emory Global Health Institute), dans le cadre du projet **Global Pneumococcal Sequencing (GPS)**, qui compte déjà plus de 20 000 génomes de pneumocoques séquencés provenant de plus de 50 pays<sup>22</sup>, nous a permis d'analyser le génome de 419 souches de **sérotype 24F** isolées d'infections invasives et de colonisation en France entre 2003 et 2018. Le sérotype 24F est l'un des principaux sérotypes invasifs contribuant au remplacement des sérotypes en France, en Espagne et dans d'autres pays. Notre objectif est d'étudier la diversité génétique globale du sérotype 24F, identifier et caractériser la lignée de pneumocoques à l'origine de son augmentation en France et en Espagne. L'analyse des génomes indique que l'émergence du sérotype 24F semble résulter de la diffusion clonale de trois lignages de pneumocoques (GPSC10/CC230, 16/CC156 et 206/CC7701) plutôt que d'un switch capsulaire récent. Parmi ceux-ci, GPSC10 est un lignage multirésistant à l'origine de l'augmentation du 24F en France et en Catalogne. GPSC10 a en outre un potentiel invasif relativement élevé. Une surveillance continue est nécessaire pour suivre l'extension de ce lignage dans le monde et optimiser les prochaines formulations des nouvelles générations de vaccins. La publication de ces résultats est en cours.

<sup>21</sup> González-Díaz *et al.* Eurosurveillance 2020.

<sup>22</sup> GPS, <https://www.pneumogen.net/gps>

## Liste des publications et communications en 2019 et 2020

### Publications internationales

1. Vermeë Q, Cohen R, Hays C, Varon E, Bonacorsi S, Bechet S, Thollot F, Corrad F, Poyart C, Levy C, Raymond J. Biofilm production by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* isolated from the nasopharynx of children with acute otitis media. *BMC Infect Dis*. 2019 Jan 11;19(1):44. doi: 10.1186/s12879-018-3657-9.
2. Ouldali N, Levy C, Minodier P, Morin L, Biscardi S, Aurel M, Dubos F, Dommergues MA, Mezgueldi E, Levieux K, Madhi F, Hees L, Craiu I, Gras Le Guen C, Launay E, Zenkhri F, Lorrot M, Gillet Y, Béchet S, Hau I, Martinot A, Varon E, Angoulvant F, Cohen R. Long-term Association of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation with Rates of Community-Acquired Pneumonia in Children. *JAMA Pediatr*. 2019 Feb 4. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.5273. [Epub ahead of print].
3. Levy C, Varon E, Ouldali N, Wollner A, Thollot F, Corrad F, Werner A, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R. Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine. *PLoS One*. 2019 Feb 1;14(2):e0211712. doi: 10.1371/journal.pone.0211712. eCollection 2019.
4. Alari A, Cheysson F, Le Fouler L, Lanotte P, Observatoires Régionaux du Pneumocoque network, Varon E, Opatowski L, Guillemot D, Watier L. Association of Pneumococcal Conjugate Vaccine Coverage with Pneumococcal Meningitis: An Analysis of French Administrative Areas, 2001-2016. *Am J Epidemiol*. 2019 Mar 27. pii: kwz071. doi: 10.1093/aje/kwz071.
5. Hanquet G, P Krizova, P Valentiner-Branth, SN Ladhani, JP Nuorti, A Lepoutre, J Mereckiene, M Knol, B A Winje, P Ciruela, M Ordobas, M Guevara, E McDonald, E Morfeldt, J Kozakova, HC Slotved, N K Fry, H Rinta-Kokko, E Varon, M Corcoran, A van der Ende, D F Vestheim, C Munoz-Almagro, P Latasa, J Castilla, A Smith, B Henriques-Normark, R Whittaker, L Pastore Celentano, C Savulescu, on behalf of The SpIDnet/I-MOVE+ Pneumo Group. Effect of Childhood Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Disease in Older Adults of 10 European Countries: Implications for Adult Vaccination. *Thorax* 2019 May;74(5):473-482. 2018.
6. Vincent A, Bonacorsi S, Varon E, Dager S, Levy M. Serotype 14 pneumococcal bacteremia: From one neonate to another in a pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 Jun 13:1-2. doi: 10.1017/ice.2019.152.
7. Varon E, Cohen R. Novel insights into pneumococcal lineages in the vaccine era. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jun 7. pii: S1473-3099(19)30292-0. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30292-0.
8. Darmaun L, Levy C, Lagrée M, Béchet S, Varon E, Dessein R, Cohen R, Martinot A, Dubos F; ACTIV-GPIP Study Group. Recurrent Pneumococcal Meningitis in Children: A Multicenter Case-control Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Sep;38(9):881-886. doi: 10.1097/INF.
9. Levy C, Ouldali N, Caeymaex L, Angoulvant F, Varon E, Cohen R. Diversity of Serotype Replacement After Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Europe. *J Pediatr*. 2019 Oct; 213:252-253.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.07.057.
10. Dernoncourt A, El Samad Y, Schmidt J, Emond JP, Gouraud C, Brocard A, El Hamri M, Plassart C, Rousseau F, Salle V, Diouf M, Varon E, Hamdad F. Case studies and literature review of pneumococcal septic arthritis in adults. *Emerg Infect Dis*. 2019 Oct;25(10). doi: 10.3201/eid2510.181695.
11. Ouldali N, Cohen R, Levy C, Gelbert-Baudino N, Seror E, Corrad F, Vie Le Sage F, Michot AS, Romain O, Bechet S, Bonacorsi S, Angoulvant F, Varon E. Pneumococcal susceptibility to antibiotics in carriage: a 17-year time series analysis of the adaptive evolution of non-vaccine emerging serotypes to a new selective pressure environment. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Oct 1;74(10):3077-3086. doi: 10.1093/jac/dkz281.
12. Danis K, Varon E, Lepoutre A, Janssen C, Forestier E, Epaulard O, N'guyen Y, Labrunie A, Lanotte P, Gravet A, Pelloux I, Chavanet P, Levy-Bruhl D, Ploy MC, Gaillat J; SIIA Group. Factors associated with severe nonmeningitis invasive pneumococcal disease in adults in France. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Nov 30;6(12): ofz510. doi: 10.1093/ofid/ofz510.
13. Levy C, Varon E, Ouldali N, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R. Changes in Invasive Pneumococcal Disease Spectrum After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 16;70(3):446-454. doi: 10.1093/cid/ciz221.
14. Loubet P, Tubiana S, Claessens YE, Epelboin L, Ficko C, Le Bel J, Rammaert B, Garin N, Prendki V, Stirnemann J, Leport C, Yazdanpanah Y, Varon E, Duval X; ESCAPED study group. Community-acquired pneumonia in the emergency department: an algorithm to facilitate diagnosis and guide chest CT scan indication. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Mar;26(3): 382.e1-382.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.026.
15. Tubiana S, Varon E, Biron C, Ploy MC, Mourvillier B, Taha MK, Revest M, Poyart C, Martin-Blondel G, Lecuit M, Cua E, Pasquet B, Preau M, Hoen B, Duval X; COMBAT study group; Principal investigator; Steering Committee;

Scientific committee: steering committee and the following members; COMBAT Clinical Centers; Coordination and statistical analyses (Clinical trial unit, Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine, AP-HP, Paris); Scientific partnership; Partners. Community-acquired bacterial meningitis in adults: in-hospital prognosis, long term disability and determinants of outcome in a multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jan 9: S1198-743X(19)30679-2. doi: 10.1016/j.cmi.2019.12.020. Online ahead of print.

16. Jacquier H, Vironneau P, Dang H, Verillaud B, Lamers G, Herman P, Vicaut E, Tessier N, Bidet P, Varon E, Van Den Abbeele T, Cambau E, Bercot B, Kania R. Bacterial biofilm in adenoids of children with chronic otitis media. Part II: a case-control study of nasopharyngeal microbiota, virulence, and resistance of biofilms in adenoids. *Acta Otolaryngol.* 2020 Mar;140(3):220-224. doi: 10.1080/00016489.2020.1718749. Epub 2020 Feb 12.
17. Cassir N, Pascal L, Ferrieux D, Bruel C, Guervilly C, Rebaudet S, Danis K, Kopec L, Fenollar F, Varon E, Vig V, Lasalle JL, Ramalli L, Michelet P, Lagier JC, Persico N, Brouqui P, Malfait P, Parola P. Outbreak of pneumococcal pneumonia among shipyard workers in Marseille, France, January to February 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar; 25(11):2000162. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000162.
18. González-Díaz A, Machado MP, Câmara J, Yuste J, Varon E, Domenech M, Del Grosso M, Marimón JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, El-Mniai A, Cubero M, Carriço JA, Martí S, Ramirez M, Ardanuy C. Two multi-fragment recombination events resulted in the  $\beta$ -lactam-resistant serotype 11A-ST6521 related to Spain9V-ST156 pneumococcal clone spreading in south-western Europe, 2008 to 2016. *Euro Surveill.* 2020 Apr;25(16):1900457. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.1900457.
19. Ouldali N, Varon E, Levy C, Angoulvant F, Georges S, Ploy MC, Kempf M, Cremniter J, Cohen R, Bruhl DL, Danis K. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jul 20: S1473-3099(20)30165-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30165-1. Online ahead of print.

## Publications nationales

---

1. Hoen B, Varon E, de Debroucker T, Fantin B, Grimprel E, Wolff M, Duval X; expert and reviewing group. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Med Mal Infect.* 2019 Sep;49(6):405-441. doi: 10.1016/j.medmal.2019.03.009.
2. Ben Hayoun M, Tubiana S, Varon E, Naccache JM, Le Floch H, Lepout C, Claessens YE, Duval X; PASCAN ESCAPED study group. 010 French SPILF-AFSSAPS guiding criteria for *Streptococcus pneumoniae* acute community-acquired pneumonia: Evaluation in patients of the PACSCAN-ESCAPED cohort. *Med Mal Infect.* 2020 Sep 17:S0399-077X(20)30695-8. doi: 10.1016/j.medmal.2020.09.004. Online ahead of print.
3. Varon E et Gaillat J. Pneumocoque. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* (2020) 12, 6–10. doi.org/10.1016/j.rmra.2020.08.004.

## Communications nationales

---

1. Raelina A, El-Mniai A., Culeux C., Batah J., Aberrane S., Varon E. Evaluation du réactif STANDARD™ *Streptococcus pneumoniae* Ag FIA (SD Biosensor, Orgentec) pour la recherche d'antigènes urinaires. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2019.

## Conférences sur invitation

---

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

## Communications internationales

---

1. Ouldali N., Rybak A., Levy C., Bechet S., Varon E., Cohen R., Angoulvant F. Assessing the impact of pneumococcal conjugate vaccines implementation: which methodological quality do we provide? A systematic review. 37th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, 2019
2. Ouldali N, Cohen R, Levy C, Gelbert-Baudino N, Seror E, Corrad F, VieLeSage F, Michot AS, Romain O, Bechet S, Bonacorsi S, Angoulvant F, Varon E. Evolution of penicillin non-susceptibility among emerging non-vaccine pneumococcal serotypes in carriage and co-colonization with Haemophilus influenzae: a time series analysis of a 17-year prospective cohort. 37th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, 2019
3. Savulescu C., Krizova P., Valentiner-Branth P., Ladhani S., Nuorti P., Danis K, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, de Miguel S, Guevara M, Cameron C, Morfeldt E, Kozakova J, Dalby T, Fry N, Rinta-Kokko H, Varon E., Corcoran M, van der Ende A, Vestrheim DF, Munoz-Almagro C, Sanz JC, Castilla J, Smith A, Henriques B, Colzani E, Pastore-Celentano L, Hanquet G, and SpIDnetgroup. 37th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, 2019. Impact of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children under five years of age: results of a european multicentre study. 37th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, 2019.
4. Levy C, Varon E., Ouldali N, Béchet S, Bonacorsi S, Cohen R. Changes in invasive pneumococcal disease spectrum after 13 valent pneumococcal conjugate vaccine implementation. 37th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, 2019.
5. Ouldali N, Levy C., Angoulvant F., Bonacorsi S., Béchet S., Wollner A., Vie Le Sage F., Varon E., Cohen R. Temporal association between nasopharyngeal carriage of pneumococcal serotype 24F and related meningitis in children: a 16-year population-based surveillance. 37<sup>th</sup> annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, 2020.

# Programme d'activité pour les années suivantes

Pour 2021-2022, l'ensemble des activités réalisées au CNRP pour répondre à ses missions sera poursuivi dans le cadre du partenariat ORP-CNRP-Santé Publique France.

## Optimiser l'expertise microbiologique

Le CNRP souhaite contribuer à améliorer les méthodes d'identification des pneumocoques, en particulier par biologie moléculaire en évaluant l'amplification d'autres cibles, plus spécifiques voire plus sensibles que celles utilisées le plus souvent (pneumolysine, autolysine), ou encore par Maldi-TOF (poursuite du travail initié dans le cadre d'un mémoire du DES de Biologie Médicale (Cf § Conseil, formation et information)).

## Renforcer la surveillance épidémiologique

En 2020, le CNRP a travaillé en collaboration avec un ensemble de CNR internationaux pour évaluer l'impact de la pandémie de COVID-19 sur l'évolution des infections invasives à pneumocoques dans 40 pays<sup>23</sup>. Les 1<sup>ers</sup> résultats de cette étude IRIS (Invasive Respiratory Infection Surveillance initiative)<sup>24</sup> sont résumés dans l'abstract suivant :

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

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

**Findings:** 27 laboratories from 26 countries and territories submitted data to the IRIS Initiative for *S pneumoniae* (62 837 total cases), 24 laboratories from 24 countries submitted data for *H influenzae* (7796 total cases), and 21 laboratories from 21 countries submitted data for *N meningitidis* (5877 total cases). All countries and territories had experienced a significant and sustained reduction in invasive diseases due to *S pneumoniae*, *H influenzae*, and *N meningitidis* in early 2020 (Jan 1 to May 31, 2020), coinciding with the introduction of COVID-19 containment measures in each country. By contrast, no significant changes in the incidence of invasive *S agalactiae* infections were observed. Similar trends were observed across most countries and territories despite differing stringency in COVID-19 control policies. The incidence of reported *S pneumoniae* infections decreased by 68% at 4 weeks (incidence rate ratio 0.32 [95% CI 0.27-0.37]) and 82% at 8 weeks (0.18 [0.14-0.23]) following the week in which significant changes in population movements were recorded.

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

<sup>23</sup> <https://pubmlst.org/projects/iris/>

<sup>24</sup> Lancet Digit Health. 2021 Jun;3(6):e360-e370. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00077-7. Erratum in: Lancet Digit Health. 2021 May 26;: PMID: 34045002; PMCID: PMC8166576.

## Conseil, formation et information

---

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

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

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

2019-2020 : Mémoire de DES de Biologie Médicale : « Élaboration d'une stratégie d'identification différentielle de *Streptococcus pneumoniae* et des streptocoques oraux par MALDI-TOF Microflex-LT ».

Le site web du CNRP <http://cnr-pneumo.com> permet de trouver les principales informations sur le CNRP et de télécharger différents documents ou formulaires, ainsi que les rapports annuels au format PDF. La nouvelle version permet la saisie en ligne du formulaire bactério-clinique qui doit accompagner toute souche/échantillon adressé au CNRP, ainsi que la consultation des résultats d'expertise de façon sécurisée.

# Table des illustrations

## Figures

Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : partenaires et modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).....	11
Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine. ....	12
Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de <i>S. pneumoniae</i> quel que soit l'âge en 2001-02 (n=2631), 2008-09 (n=2832), 2011 (n=1473), 2013 (n=921), 2015 (n=1169), 2017 (n=1068), 2018 (n=866) et en 2019 (n=1124). ....	15
Figure 4 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de <i>S. pneumoniae</i> de l'enfant ( $\leq 15$ ans) en 2001-2002 (n=715), 2008-2009 (n=982), 2011 (n=438), 2013 (n=229), 2015 (n=250), 2017 (n=261), 2018 (n=222) et en 2019 (n=285). ....	16
Figure 5 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de <i>S. pneumoniae</i> de l'adulte en 2001-2002 (n=1916), 2008-2009 (n=1850), 2011 (n=1035), 2013 (n=692), 2015 (n=919), 2017 (n=807), 2018 (n=644) et en 2019 (n=839). ....	16
Figure 6- Distribution des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'hémoculture ou de LCS en 2019, quel que soit l'âge.....	17
Figure 7 – Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2019 chez l'enfant ( $\leq 15$ ans). ....	17
Figure 8 - Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2019 chez l'adulte ( $> 15$ ans). ....	17
Figure 9 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2019 en fonction du groupe d'âges.....	18
Figure 10 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2019 en fonction du groupe d'âges.....	18
Figure 11 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou non vaccinal selon le groupe d'âges.....	20
Figure 12 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2019. ....	20
Figure 13 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 24-59 mois entre 2001-2002 et 2019. ....	21
Figure 14 - Évolution de l'incidence des méningites (A) et des bactériémies (B) à pneumocoque de sérotype 24F selon le groupe d'âge entre 2001-2002 et 2019.....	21
Figure 15 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 5 à 15 ans entre 2001-2002 et 2019. ....	21
Figure 16 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 16 à 64 ans entre 2001-2002 et 2019. ....	22
Figure 17 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2019.....	22
Figure 18 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2019.....	24

Figure 19 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque signalées au CNRP en 2017. ....	25
Figure 20 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2019. ....	25
Figure 21 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2019 (n=355) en fonction de l'âge. ....	26
Figure 22 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2019 (n=70). ....	26
Figure 23 - Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou non vaccinal selon le groupe d'âges. ....	26
Figure 24 – Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). ....	27
Figure 25 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=154), 2008-2009 (n=178), 2011 (n=70), 2013 (n=53), 2015 (n=55), 2017 (n=49), 2018 (n=54) et en 2019 (n=70). ....	27
Figure 26 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002 (n=33), 2008-2009 (n=39), 2011 (n=18), 2013 (n=15), 2015 (n=15), 2017 (n=13), 2018 (n=14) et en 2019 (n=15). ....	27
Figure 27 - Fréquence des sérotypes des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002 (n=43), 2008-2009 (n=66), 2011 (n=25), 2013 (n=23), 2015 (n=19), 2017 (n=26), 2018 (n=17) et en 2019 (n=29). ....	28
Figure 28 – Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). ....	28
Figure 29 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=278), 2008-2009 (n=366), 2011 (n=225), 2013 (n=176), 2015 (n=145), 2017 (n=142), 2018 (n=133) et en 2019 (n=134). ....	28
Figure 30 – Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). ....	29
Figure 31 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=153), 2008-2009 (n=211), 2011 (n=93), 2013 (n=97), 2015 (n=78), 2017 (n=101), 2018 (n=90) et en 2019 (n=107). ....	29
Figure 32 – Distribution des souches isolées de méningites (n=355) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone. ....	29
Figure 33 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=114). ....	30
Figure 34 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=114). ....	30
Figure 35 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=241). ....	31
Figure 36 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=241). ....	31
Figure 37 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de <b>sensibilité diminuée aux bêta-lactamines</b> isolés de méningites, 2001-2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent. ....	32
Figure 38 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge. ....	33
Figure 39 – Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). ....	33

Figure 40 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=245), 2008-2009 (n=303), 2011 (n=104), 2013 (n=57), 2015 (n=81), 2017 (n=86), 2018 (n=73) et en 2019 (n=87). .....	34
Figure 41- Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). .....	34
Figure 42 – Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). .....	34
Figure 43 - Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). .....	35
Figure 44 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=646), 2008-2009 (n=604), 2011 (n=324), 2013 (n=167), 2015 (n=267), 2017 (n=213), 2018 (n=177) et en 2019 (n=215). .....	35
Figure 45 - Incidence des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2013 à 2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). .....	35
Figure 46 - Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=841), 2008-2009 (n=670), 2011 (n=397), 2013 (n=254), 2015 (n=429), 2017 (n=351), 2018 (n=244) et en 2019 (n=383). .....	36
Figure 47 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2019 (n=769) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.....	36
Figure 48 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=171). .....	37
Figure 49 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$ ans) (n=171). .....	37
Figure 50 - Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte ( $> 15$ ans) (n=598). .....	38
Figure 51 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte ( $> 15$ ans) (n=598). .....	38
Figure 52 – Evolution de l'incidence des pneumocoques de <b>sensibilité diminuée</b> aux bêta-lactamines et aux macrolides isolés de bactériémies, 2001-2019. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent. ....	39
Figure 53 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=43). .....	40
Figure 54 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=43). .....	40
Figure 55 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.....	41
Figure 56 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=43) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	41
Figure 57 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux, tous âges confondus (n=43). .....	42
Figure 58 - Distribution des cas d'otites chez l'enfant en fonction des groupes d'âges (n=134). .....	42
Figure 59 – Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés d'otites chez l'enfant en 2001-2002 (n=624), 2009 (n=199), 2011 (n=151), 2013 (n= 80), 2015 (n=191), 2017 (n=149) et en 2019 (n=134). .....	43
Figure 60 - Distribution des souches isolées d'otites (n=134) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.....	43
Figure 61 – Sensibilité à l'amoxicilline des pneumocoques isolés d'otites chez l'enfant en fonction du sérotype (n=134). ..	44
Figure 62 – Sensibilité au céfotaxime des pneumocoques isolés d'otites chez l'enfant en fonction du sérotype (n=134). .	44

Figure 63 – Evolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=411), 2009 (n=360), 2011 (n=377), 2013 (n=400), 2015 (n=358), 2017 (n=392) et en 2019 (n=425). .....	45
Figure 64 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=425) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime. ....	45
Figure 65 – Sensibilité à la pénicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=425). .....	46
Figure 66 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=425). .....	46
Figure 67 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=425). .....	47
Figure 68 - <i>S. pneumoniae</i> de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2019 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). <sup>1</sup> Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 <a href="http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm">http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm</a> ; <sup>2</sup> Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; <sup>3</sup> Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13). .....	48
Figure 69 - Distribution des souches de pneumocoques isolées 2017 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (n=1068). .....	49
Figure 70 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les <b>infections invasives</b> (méningites et bactériémies) de l'enfant de 2001 à 2019. ....	51
Figure 71 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant de 2001 à 2019. ....	52
Figure 72 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les <b>infections invasives</b> (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2019. ....	53
Figure 73 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2019. ....	53
Figure 74 – Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'enfant en fonction du site d'isolement (CA-SFM 2019). .....	54
Figure 75 - Fréquence des principaux marqueurs de résistance (% I+R) chez l'adulte en fonction du site d'isolement (CA-SFM 2019). .....	54
Figure 76 - Sensibilité à la <b>pénicilline</b> par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'infections invasives en 2019 (n=1124). .....	56
Figure 77 - Evolution de la sensibilité à la pénicilline des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> de sérotype 11A entre 2001 et 2019. ....	57
Figure 78 - Sensibilité à l' <b>amoxicilline</b> par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'infections invasives en 2019 (n=1124). .....	57
Figure 79 - Sensibilité au <b>céfotaxime</b> par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées d'infections invasives en 2019 (n=1124). .....	58
Figure 80 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2019 (n=1124) d'infections invasives. ....	58
Figure 81 – Proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe 2019. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). .....	59

Figure 82 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), et 2019-2020 (n=406), quel que soit leur statut vaccinal..... 60

## Tableaux

Tableau 1 – Activité du CNR des Pneumocoques en 2020.....	9
Tableau 2 – Couverture du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. ....	11
Tableau 3 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2019. ....	13
Tableau 4 - Origine des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2019 étudiées au CNRP (nombre d'isolats sub-culture négative indiqué entre parenthèses).....	14
Tableau 5 – 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 2019. ....	14
Tableau 6 – Couverture sérotypique des vaccins <b>conjugués heptavalent</b> (PCV7) et <b>13-valent</b> (PCV13), <b>15-valent</b> (PCV15), <b>20-valent</b> (PCV20) et du vaccin <b>23-valent</b> (PPV23) pour les souches « invasives » (méningites et bactériémies) chez l'enfant et l'adulte en 2019. ....	19
Tableau 7 – <b>Principaux sérotypes</b> (fréquence $\geq 2\%$ ) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2019.23	
Tableau 8 – Fréquence des sérotypes des <b>souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI &gt; 0,064 mg/L)</b> en 2019 (% par colonne). ....	23
Tableau 9 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2019.....	47
Tableau 10 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de <i>S. pneumoniae</i> isolées en 2019. ....	49
Tableau 11 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=36). ....	50
Tableau 12 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'enfant en 2019.....	51
Tableau 13 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de <i>S. pneumoniae</i> isolées chez l'adulte en 2019. ....	52
Tableau 14 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 4 marqueurs (1124 souches invasives étudiées).55	

# Annexe - Capacités techniques du laboratoire

- Diagnostic et identification :
  - Techniques conventionnelles de bactériologie (Microscopie, colorations, cultures, enceinte thermostatée à CO<sub>2</sub>) : Examen direct, culture, coloration de Gram par automate.
  - Identification des souches par Maldi-Tof à disposition
- Etude de la sensibilité aux antibiotiques
  - Antibiogramme par la méthode des disques, lecture automatisée par caméra SirScan (I2A)
  - CMI en milieu liquide / microdilution - Lecteur de plaques 96 puits (Vizion, Thermofischer)
  - CMI en milieu gélosé, lecture automatisée par caméra SirScan avec module de lecture des Steers (I2A).
  - E-tests
- Sérotypage

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

- Biologie moléculaire
  - PCR conventionnelle (Thermocycleur 96 puits, matériel de migration, caméra)
  - Séquençage (séquenceur 96 capillaires à disposition / plateforme de génétique)
  - NGS : Séquençage Whole Genome (Miseq, Illumina / plateforme de génétique)

## Techniques de référence du CNRP

### Sérotypage

---

#### Méthodes conventionnelles

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

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

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

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

*Gonflement capsulaire ou « Quellung »*

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

## Méthodes moléculaires

### *PCR multiplexes*

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

### *Capsular sequence typing (CST)*

Cette méthode de typage repose sur l'amplification par PCR multiplexe puis le séquençage d'une portion du gène capsulaire *wzh*. La séquence obtenue est comparée à une collection de séquences<sup>25</sup> obtenues à partir de souches de sérotype connu (plusieurs souches par sérotype). A chaque séquence correspond un type capsulaire, qui indique l'allèle séquencé ainsi que le(s) sérotype(s) à partir du(des)quel(s) il a été obtenu. Cette méthode a l'avantage de permettre la détermination de tous les sérotypes, contrairement à la méthode par PCR multiplexes, et surtout de pouvoir détecter de nouveaux variants du gène *wzh*.

## Étude de la sensibilité aux antibiotiques

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

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

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

### *Antibiogramme par diffusion en gélose*

- A partir d'une culture fraîche (18 heures), préparer un inoculum de densité équivalente à 0,5 Mc Farland en eau physiologique stérile (15 à 20 colonies, selon la taille).
- Ensemencer une boîte ronde de MHF à l'écouvillon. Compte tenu des variations des diamètres d'inhibition observées pour les souches cliniques (cf. tableau II), il est important de veiller à utiliser un inoculum standardisé.
- Incuber 18 heures à 37°C sous 5% de CO<sub>2</sub>

<sup>25</sup> <http://www.rivm.nl/mpf/spn/cst/>

## Antibiotiques à tester

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

## Souches de référence (fournies par le CNRP)

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

Tableau I – Caractéristiques des souches de référence (CQI) (Transformants de R6<sup>1</sup>)

Souche	Mutation(s)		CMI mg/L (diamètre mm)			
	ParC <sup>a</sup>	GyrA <sup>b</sup>	PEF	CIP	SPX	NOR <sup>c</sup>
<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>1</sup> Varon *et al.* Antimicrob. Agents Chemother, 1999 ;43 ;302-306.

<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

<sup>c</sup> Diamètres observés pour un disque de norfloxacine chargé à 5µg.

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

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

Mécanisme de résistance	Valeurs interprétatives <sup>1,2,*</sup>				
	NOR 5µg	NOR 10µg <sup>2</sup>	LVX 5µg	PEF 5µg	SPX 5µg /CIP 5µg <sup>°</sup>
	R <7 mm	R <12 mm	R* <17 mm	R <8 mm	- <sup>°</sup>
<b>ParC (ou ParE)</b>	R	R	S	R	SPX>CIP
<b>Efflux</b>	R	R	S	S	SPX>CIP
<b>GyrA</b>	S	S	S	S	SPX<CIP
<b>ParC (ou ParE) + GyrA</b>	R	R	I or R	R	- <sup>°°</sup>

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

<sup>2</sup> CASFM-EUCAST 2020

\*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.

## Typage moléculaire par Multi Locus Sequence Typing (MLST)

Depuis 2002, le CNRP réalise la technique de typage moléculaire par séquençage d'un panel de 7 gènes représentatifs et conservés de *Streptococcus pneumoniae* ou MLST<sup>26</sup>. Cette technique permet :

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

## Identification des souches atypiques par méthodes moléculaires

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

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

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

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

<sup>26</sup> <https://pubmlst.org/spneumoniae/>