

# RAPPORT ANNUEL

# D'ACTIVITE 2023

***Année d'exercice 2022***

**CNR Pneumocoques**

	Organisme / Structure d'hébergement	Responsable
Laboratoire CNR	Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil	Dr Emmanuelle VARON

*Conformément à l'arrêté du 2 mars 2022 fixant leur cahier des charges, les Centres Nationaux de Référence (CNR) sont tenus de transmettre chaque année un rapport annuel portant sur l'activité du CNR pour l'année « N » à Santé publique France avant la fin du premier semestre de l'année « N+1 ». Ce rapport doit être conforme au rapport-type national défini par le Comité des CNR aux fins de définir un cadre de présentation homogène des activités du CNR et de ses éventuels laboratoires associés.*

*Si le CNR comporte un ou plusieurs laboratoires associés, le CNR – Laboratoire coordonnateur doit présenter un rapport commun faisant la synthèse des activités des laboratoires concourant aux missions du CNR.*

*Ce rapport décrit les activités du CNR et produit une analyse des données recueillies au cours de l'année « N ». Il doit être concis, éviter les redondances, privilégier les illustrations pour les résultats (graphes, cartes, tableaux). Il s'agit de fournir un travail de synthèse mettant en exergue les points forts du bilan d'activité de l'année.*

*Ce rapport doit inclure un résumé analytique, en français et en anglais, de 300 mots maximum (2700 caractères) destiné à être publié sur le site de Santé publique France.*

Résumé analytique	6
Faits marquants	6
Executive summary	7
Highlights	7
<b>1. Missions et organisation du CNR</b>	<b>8</b>
Organigramme	8
Mission et Organisation	8
Démarche Qualité	8
<b>2. Activités d'expertise</b>	<b>9</b>
2.1 Evolution des techniques	9
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse	9
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	9
2.4 Collections de matériel biologique	9
2.5 Activités d'expertises	10
2.6 Activités de séquençage	10
2.7 Partage de séquences produites par les CNR	11
<b>3. Activités de surveillance</b>	<b>12</b>
3.1 Description du réseau de partenaires	12
Définition de l'échantillon de souches étudiées	14
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	15
Distribution des serotypes des souches invasives	16
Évaluation de la couverture sérotypique dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique	19
Incidence des infections à <i>S. pneumoniae</i>	20
Méningites à <i>S. pneumoniae</i>	23
Bactériémies à <i>S. pneumoniae</i>	31
Pleuro-pneumopathies	37
Otites de l'enfant	39
Infections respiratoires de l'adulte (hors bactériémies)	41
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux	44
Données globales de la résistance aux antibiotiques en 2021	44
Résistance aux bêta-lactamines	45
Résistance aux macrolides et apparentés	49
Autres marqueurs de résistance	49
Résistances associées et multi-résistance	49
Résistance aux fluoroquinolones	50
Résistance aux antibiotiques et sérotypes	50
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	53
Réseaux nationaux	53
Réseaux internationaux	53
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	54

Évaluation du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant	54
Observatoires des infections invasives à pneumocoque de l'enfant	55
Surveillance des infections invasives à pneumocoque de l'adulte (SIIPA)	55
Réseaux de surveillance international IRIS	55
<b>4. Alertes</b>	<b>56</b>
4.1 Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques	56
<b>5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil</b>	<b>57</b>
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	57
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	58
<b>6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR</b>	<b>59</b>
6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	59
Dans le cadre du PHRC national, le CNRP est partenaire du projet de recherche clinique <b>AddaMAP</b>	59
Etude <b>DREPANO-BACT</b> (ClinicalTrials.gov identifier: NCT05197205)	59
6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR	60
Publications internationales	60
Communications nationales	61
Communications internationales	61
Conférences sur invitation	62
<b>7. Programme d'activité pour les années suivantes</b>	<b>63</b>
7.1 Activités d'expertise	63
Optimiser l'expertise microbiologique	63
Développer les activités de séquençage	63
7.2 Activités de surveillance	63
Surveillance des infections invasives à pneumocoque de l'adulte (SIIPA) : élargie aux méningites	63
Étude du portage rhino-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant	64
Observatoires des infections invasives à pneumocoque de l'enfant	64
7.3 Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	64
<b>1. Annexe 1 : Missions &amp; organisation du CNR</b>	<b>66</b>
1.1 Missions du CNR	66
Expertise	66
Conseil	66
Contribution à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'agence nationale de santé publique	66
Contribution à l'alerte	66
1.2 Organisation du CNR	67
Equipe	67
Alertes	67

1.3 Locaux et équipements	67
1.4 Collections de matériel biologique	68
Organisation – Conditions de stockage	68
Nature et volume de la collection du CNRP	68
Conditions de mise à disposition	68
1.5 Démarche qualité du laboratoire	68
Accréditation	68
Participation aux contrôles de qualité externes	69
Organisation d'un contrôle de qualité externe pour le réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)	69
Confidentialité des données	69
Charte du CNRP	70

## **2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNRP** 71

2.1 Liste des techniques de référence	71
Techniques disponibles (accréditées*)	71
Sérotypage	71
Étude de la sensibilité aux antibiotiques (CASFM-EUCAST)	72
Protocole de détection des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones chez <i>S. pneumoniae</i> par la méthode de l'antibiogramme	72
Typage moléculaire par Multi Locus Sequence Typing (MLST)	73
Identification des souches atypiques par méthodes moléculaires	73

## RESUME ANALYTIQUE

### Faits marquants

*Streptococcus pneumoniae*, bactérie commensale du rhinopharynx de l'homme hautement recombinante est le principal pathogène responsable des pneumonies aiguës communautaires, des méningites, et des otites moyennes aiguës chez les enfants de moins de deux ans. Il est particulièrement redoutable aux âges extrêmes de la vie, et chez les sujets immunodéprimés ou souffrant de pathologies chroniques. Il représente 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 heptavalent puis 13-valent. Elle demeure indispensable avec l'arrivée de nouveaux vaccins conjugués 15-valent et 20-valent. Le Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP), avec les Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) qui couvrent 70% des admissions en médecine, fournit des données de surveillance de résistance aux antibiotiques et de distribution des sérotypes de *S. pneumoniae* dont la qualité est reconnue en France et au niveau international : participation aux réseaux européens EARS-net, IBD-labnet, comme aux études multicentriques d'impact des vaccins conjugués anti-pneumococciques (SplDnet/IMove+ Pneumo en Europe avec ACTIV-GPIP et la SPILF, PSENERADE en collaboration avec l'OMS, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health et le CDC<sup>2</sup>).

En 2022, les données du CNRP montrent une quasi-disparition des sérotypes vaccinaux excepté les sérotypes 3 et 19F, et la place prépondérante de sérotypes émergents non vaccinaux : sérotype 24F chez l'enfant, sérotype 8 chez l'adulte. Ces modifications expliquent la diminution d'incidence des infections à pneumocoques dans l'ensemble de la population depuis l'ère vaccinale<sup>3</sup>, accentuée par la pandémie de COVID-19<sup>4</sup>. Elles expliquent aussi la baisse significative de la résistance aux antibiotiques, et la tendance récente à la hausse, avec une consommation encore élevée d'antibiotiques en médecine ambulatoire<sup>5</sup>.

La génomique devrait contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes d'émergence des sérotypes non vaccinaux et de leurs facteurs de virulence.

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

<sup>2</sup> Garcia Quesada *et al.* Microorganisms 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> Lancet Digit Health. 2021 Jun;3(6):e360-e370. Erratum in: Lancet Digit Health. 2021 May 26; PMID: 34045002.

<sup>5</sup> [https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio\\_conso.nb\\_pres\\_j01&s=2021&t=a02&view=map2](https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.nb_pres_j01&s=2021&t=a02&view=map2).

## EXECUTIVE SUMMARY

### Highlights

*Streptococcus pneumoniae*, a highly recombinant human nasopharyngeal commensal bacterium, is the major pathogen responsible for acute community-acquired pneumonia, meningitis and acute otitis media in children under two. It is particularly severe at the extremes of life, and in immunocompromised subjects or those suffering from chronic pathologies. Worldwide, it remains the leading cause of death linked to respiratory infections in children under five.<sup>6</sup>

With the introduction of heptavalent and then 13-valent conjugate vaccines in France, the need for enhanced surveillance of pneumococcal infections became obvious. It remains essential with the availability of new 15-valent and 20-valent conjugate vaccines. The National Reference Centre for Pneumococci (NRCP) together with the network of Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP), which covers 70% of medical admissions, provides surveillance data on antibiotic resistance and the distribution of *S. pneumoniae* serotypes, the quality of which is recognized in France and internationally: participation in the European networks EARS-net and IBD-labnet, and in multicenter studies of the impact of pneumococcal conjugate vaccines (SpIDnet/IMove+ Pneumo in Europe with ACTIV-GPIP and the SPILF, PSERENADE in collaboration with WHO, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health and CDC<sup>7</sup>).

The NRCP data for 2022 show a near-disappearance of vaccine serotypes, with the exception of serotypes 3 and 19F, and the predominance of emerging non-vaccine serotypes: serotype 24F in children, serotype 8 in adults. These changes explain the decline in the incidence of pneumococcal infections in the general population since the vaccination era<sup>8</sup>, further accentuated by the COVID-19 pandemic<sup>9</sup>. They also explain the significant decrease in antibiotic resistance, and the recent upward trend, with outpatient antibiotic consumption still high.<sup>10</sup>

Genomics should contribute to a better understanding of the mechanisms of emergence of non-vaccine serotypes and their virulence factors.

<sup>6</sup> GBD 2017 Causes of Death Collaborators, Lancet Infect Dis 2018

<sup>7</sup> Garcia Quesada *et al.* Microorganisms 2021

<sup>8</sup> Données EPIBAC 2020 - [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)

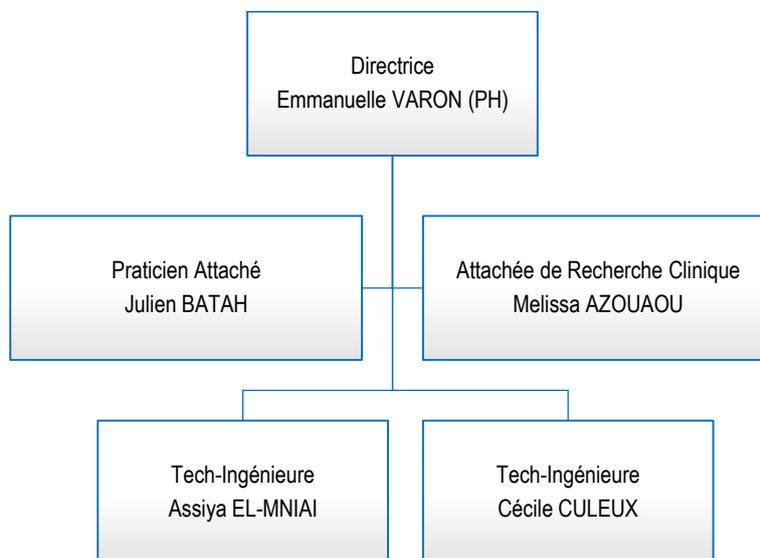
<sup>9</sup> Lancet Digit Health. 2021 Jun;3(6):e360-e370. Erratum in: Lancet Digit Health. 2021 May 26; PMID: 34045002.

<sup>10</sup> [https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio\\_conso.nb\\_pres\\_j01&s=2021&t=a02&view=map2](https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.nb_pres_j01&s=2021&t=a02&view=map2)

# 1. Missions et organisation du CNR

---

## Organigramme



## Mission et Organisation

Le CNRP a fonctionné en 2022 avec le personnel suivant :

- Responsable PH temps plein : 0,60 ETP
- Praticien attaché : 1 ETP jusqu'en mai.
- Techniciennes-Ingénieures : 2 ETP
- Attaché de Recherche Clinique : 1 ETP

## Démarche Qualité

Le laboratoire de Biologie Médicale du CHIC est accrédité par le COFRAC et satisfait aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 depuis le 15/11/2014, et de la norme NF EN ISO 22870 relative à la biologie délocalisée depuis décembre 2019 (attestation d'accréditation N° 8-3269 rév. 9 valide jusqu'au 30 septembre 2023, et liste des sites et portées disponibles sur <https://www.cofrac.fr>). La recevabilité administrative de la demande d'extension visant à accréditer 100% des lignes de portées du LBM du CHIC, conformément à l'arrêté SSAP 2107482A du 8 mars 2021, a été prononcée par le COFRAC en mars 2022.

Lors du dernier audit de renouvellement et d'extension qui s'est déroulé du 9 au 12 mai 2023, sur les 8 écarts non critiques relevés pour le LBM du CHIC, aucun ne concernait le secteur de Microbiologie. Deux écarts concernaient le système de management de la qualité, général à l'ensemble du LBM : l'un relatif à la description insuffisante de la documentation non gérée par le logiciel Kaliweb, l'autre à l'absence de dispositions pour la gestion des habilitations partielles du personnel.

## 2. Activités d'expertise

---

### 2.1 Evolution des techniques

En 2023, les performances de typage par **spectrométrie en infra-rouge FT-IR** (Fourier Transformation-Infrared Spectroscopy) seront évaluées avec sa nouvelle version : l'IR-Biotyper™ (Bruker) qui intègre une base expérimentale de spectres permettant de classifier les souches de pneumocoques en fonction de sérogroupes ou sérotypes connus. Nous explorerons aussi la possibilité de classifier les souches en fonction de sérotypes connus. L'objectif à terme est d'enrichir la base des spectres IR et de constituer progressivement une base permettant d'identifier un maximum de sérotypes.

### 2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

### 2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

### 2.4 Collections de matériel biologique

La collection de souches de pneumocoques du CNRP comprenait au 1<sup>er</sup> janvier 2023

- 28 266 souches invasives (isolées de sites normalement stériles)
- 12 364 souches non invasives (isolées de prélèvements respiratoires et d'otites)
- 6 463 souches de portage (isolées du rhino-pharynx)
- 144 souches de référence

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.

Le CNRP dispose en outre d'une collection de 171 antisérums de référence fabriqués par le Statens Serum Institut de Copenhague, indispensables pour déterminer les 91 sérotypes ou sérogroupes identifiables par la méthode de référence (sur 100 connus à ce jour) :

- 14 sérums poolés
- 25 "type" sérums
- 67 "groupe" sérums
- 65 "facteur" sérums

## 2.5 Activités d'expertises

### Éléments-clés de l'année 2022

- Le CNRP a répondu à 552 demandes d'expertise en France, pour des laboratoires hospitaliers CHU et CHG (n=334), ou pour des laboratoires privés (n=30, soit 8%) dont :
  - 65% pour sérotypage / vérification d'identification de souche par méthodes conventionnelles de référence
  - 2% pour sérotypage / identification par biologie moléculaire (liquides biologiques, extraits d'ADN)
  - 33% pour vérification de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme, détermination de CMI de bêta-lactamines ou de fluoroquinolones) par les méthodes de référence
- 1268 souches invasives de pneumocoque (1067 isolées d'hémoculture et 201 isolées de LCS), 18 souches isolées de liquides pleuraux, ainsi que 493 souches non invasives (119 souches isolées d'otites et 374 souches isolées de prélèvements respiratoires sans bactériémie associée) ont été adressées via les coordonnateurs des ORP pour le suivi épidémiologique de l'année 2021
- Le CNRP a répondu à près de 40 questions d'ordre technique ou scientifique par courriel ou par téléphone.

Le délai moyen de restitution des résultats de sérotypage ou d'expertise de la sensibilité aux antibiotiques est de 5±4 jours (allant de 1 à 28 jours) (vs. 10±7 en 2017). Ce délai plus long lorsqu'un génotypage est requis.

Les techniques disponibles au CNR des pneumocoques sont indiquées en Annexe 2.

## 2.6 Activités de séquençage

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

**NON** Si **NON** ou accès limité, précisez les raisons

\* **OUI** Plateforme de génétique de l'HEGP

Sanger - 96 capillaires

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

\* **NON** Pas utile en l'absence de travaux de séquençage

Type d'accès (interne ou externe au CNR) ; si externe, précisez quelle(s) plateforme(s)

**OUI** Outils utilisés pour l'analyse des séquences : commercial (BioNumerics par exemple), outil open source, outil maison ...

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

\* **NON** Mais prévu en 2023 (cf Programme d'activités pour les années suivantes)

**OUI** Si **OUI**, précisez pour quelles activités. Indiquez s'il s'agit d'investigations d'épidémies ou d'investigations intervenues dans le cadre de la surveillance.

**Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrivez ci-dessous les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et précisez si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquez alors lesquelles)**

Indiquez ici les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et précisez si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (précisez lesquelles) .

**Séquençage utilisé à des fins d'investigations d'épidémies :**

Précisez ici le nombre de souches séquencées dans l'année

**Séquençage utilisé à des fins de surveillance :**

Précisez ici le nombre de souches séquencées dans l'année :

Modalités de sélection des souches pour séquençage : aucune sélection (séquençage de toutes les souches reçues), échantillonnage (préciser son type), études répétées, ...

**Séquençage utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences :génomés assemblés ou séquences brutes (fastQ files) ?**

Dans les bases de données fermées : Précisez

Dans des bases de données publiques (European Nucleotide Archive (ENA) par exemple) avec ou sans métadata associées : Précisez

## 2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Indiquez ici l'origine (provenance) et la nature des échantillons reçus (laboratoires contributeurs)  
Précisez les modalités de partage des séquences au niveau national / international (Ex. : GISAID)

Éléments attendus : Indicateurs ou éléments factuels attestant l'ouverture/partage des données

## 3. Activités de surveillance

### Éléments-clés

- En 2022, 1268 souches invasives de pneumocoque ont été étudiées au CNRP dont 239 souches responsables de méningites et 1029 isolées au cours de bactériémies.
- Les 10 sérotypes les plus fréquents, tous âges confondus étaient par ordre décroissant : 8, 3, 24F, 19F, 10A, 9N, 11A, 19A, 15A et 23B. Comme l'année dernière, le sérotype 8 est prédominant.
  - Chez les enfants de moins de 5 ans, 10% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, et 49% étaient dues à un sérotype couvert par aucun vaccin (ni PCV13, ni PPV23).
  - Chez les adultes de plus de 64 ans, 31% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, et 40% étaient dues à un sérotype couvert par le PPV23.
- La sensibilité à l'amoxicilline (CMI  $\leq$  2 mg/L) était observée pour 94% des souches isolées de bactériémies, et la sensibilité au céfotaxime (CMI  $\leq$  0,5 mg/L) pour 90% des souches responsables de méningite ; une souche était résistante au céfotaxime et à la ceftriaxone (CMI = 4 mg/L).
  - Chez les enfants  $\leq$  15 ans, les souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ont augmenté par rapport à 2020, alors que leur résistance aux macrolides est stable
  - Chez les adultes  $>$  15 ans, les souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ont baissé par rapport à 2020, mais leur résistance aux macrolides a augmenté

### 3.1 Description du réseau de partenaires

Pour pouvoir apprécier les tendances en fonction du temps, le CNRP a organisé un recueil de données cliniques et bactériologiques régulier et standardisé (Fiche de recueil téléchargeable à partir du site du CNRP<sup>11</sup>), à partir d'un réseau de laboratoires stable et représentatif (Tableau 1 et Tableau 2) :

- De l'ensemble du territoire : surveillance des différentes régions de France regroupées en 22 observatoires.
- Des différentes structures sanitaires : Centres Hospitaliers Universitaires et Généraux, cliniques...

Tableau 1 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) en 2021.

ORP	Coordinateur
ORP Alsace	Dr A. GRAVET
ORP Aquitaine	Dr O. PEUCHANT
ORP Auvergne	Dr F. ROBIN
ORP Bourgogne	Dr J. TETU
ORP Bretagne	Dr G. AUGER – Pr Vincent CATTOIR
ORP Centre	Pr P. LANOTTE
ORP Champagne-Ardenne	Dr V. VERNET-GARNIER
ORP Côte Azur	Pr R. RUIMY
ORP Franche-Comté	Dr I. PATRY
ORP Ile de France-Est	Dr H. PETIT
ORP Languedoc-Roussillon	Dr C. LAURENS
ORP Limousin	Pr M.C. PLOY
ORP Lorraine	Dr F. HAMDAD
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

<sup>11</sup> <http://cnr-pneumo.com>

ORP	Coordinateur
ORP Pays de La Loire	Pr M. KEMPF
ORP Picardie	Pr N. LEMAÎTRE
ORP Poitou-Charentes	Dr J. CREMNITER
ORP Provence	Dr N. BRIEU
ORP Rhône-Alpes	Dr. I. PELLOUX

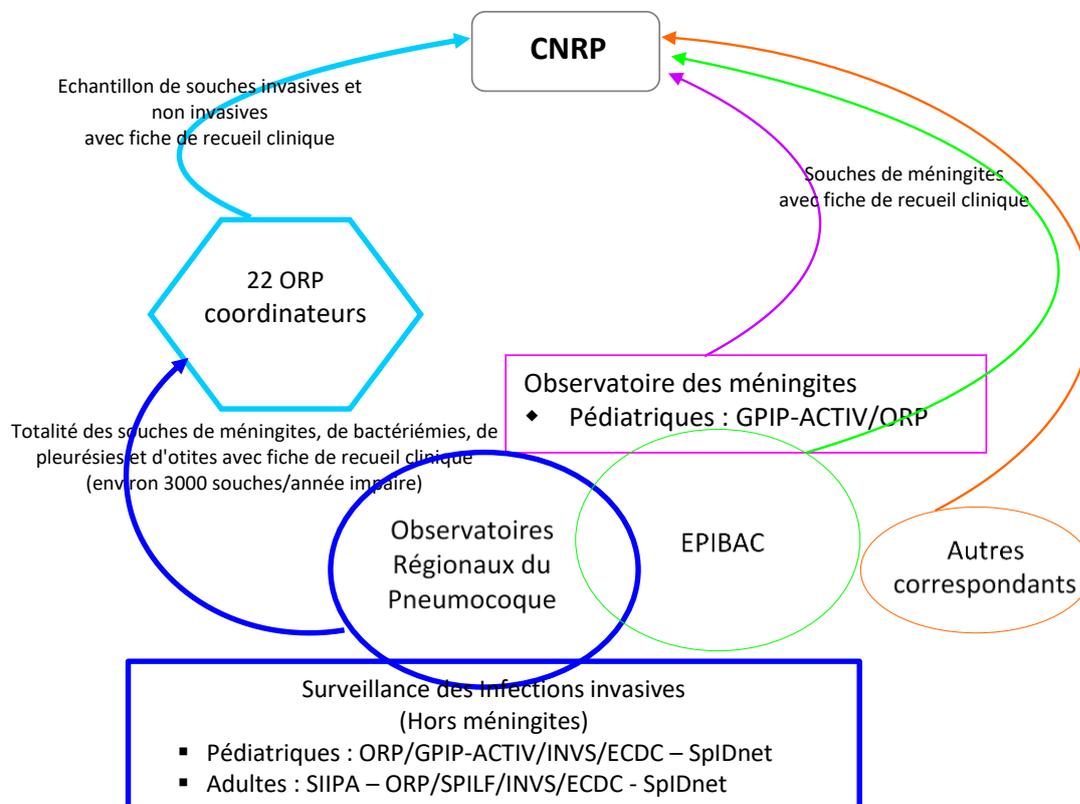


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : partenaires et modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Le réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae*, dont la couverture se situe autour de 70% des entrées totales en médecine (Tableau 1, Figure 2), est stable dans le temps et se compose de 22 « Observatoires Régionaux du Pneumocoque » (ORP) (Tableau 2), 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
<b>Admissions en médecine (n)*</b>	Réseau ORP	2 948 867	2 952 727	4 117 827	4 013 259	4 318 726	4 232 999
	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/>.

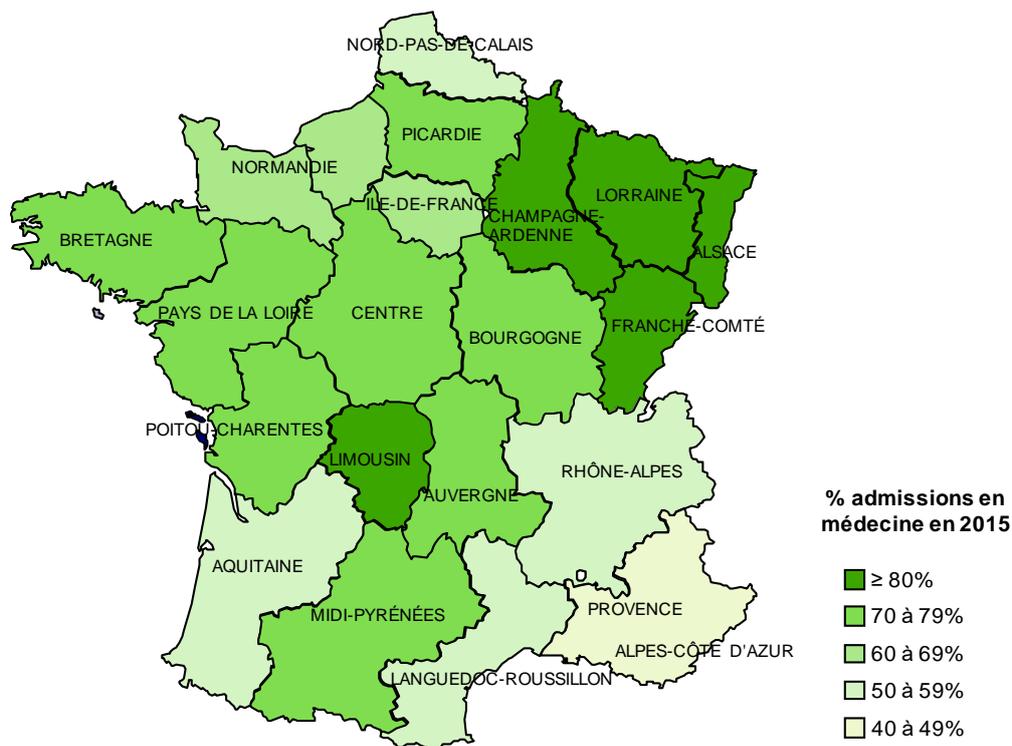


Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine.

- 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 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. La sensibilité du réseau ORP-CNRP à détecter les méningites de l'enfant avait 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 depuis 2016. A partir de juillet 2023, SIIPA comprendra aussi le recueil des méningites de l'adulte.

### Définition de l'échantillon de souches étudiées

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

En 2022, l'étude épidémiologique a porté sur un échantillon de souches isolées en 2021 composé de :

- Souches invasives
  - Toutes les souches isolées de méningites, chez l'adulte et chez l'enfant
  - Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤ 15 ans
  - Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'adulte, compte-tenu de leur faible incidence en 2021
  - Toutes les souches isolées de liquide pleural
- Souches non invasives, étudiées en complément chaque année impaire.
  - 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.

Pour l'ensemble de ces souches, 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 sont déterminées pour toutes les souches de isolées de méningite, ainsi que pour les souches de sensibilité diminuée pour lesquelles les ORP rapportent une CMI de pénicilline supérieure ou égale à 0,12 mg/L. Les CMI des fluoroquinolones sont déterminées pour les souches détectées résistantes par le test de la norfloxacine.

#### Définition des cas - Dédoublement

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.

### 3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

La surveillance épidémiologique a porté sur **1779 souches isolées au cours de l'année 2021** en France métropolitaine parmi les 1816 isolats de *S. pneumoniae* adressés au CNRP (37 isolats (2%) sub-culture négative) (Tableau 3).

Tableau 3 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2021 étudiées au CNRP (nombre d'isolats sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCS		Liquides pleuraux		OMA ≤15 ans	Respiratoires >15 ans	Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans			
Alsace	6	40	4	4	0	1	0	11	66
Aquitaine	6	48 (1)	2	7	0	0 (1)	1	18	82 (2)
Auvergne	0	27	1	5	0	1	3	22	59
Bourgogne	1	33	1	1	0	0	2	18	56
Bretagne	10	90 (5)	3	8 (1)	0	1	19	11	143 (6)
Centre	7	53	4	12	0	0	6	18	100
Champagne-Ardenne	4	15	1	2	0	0	0	10	32
Côte d'Azur	4	8 (4)	1	1	0	1	4 (1)	12 (8)	31 (13)
Franche-Comté	4	36	3	1	0	1	0	18	63
Ile-de-France Est	14	11	11	6	0	1	0	18	61
Languedoc-Roussillon	5	41	3	8	0	1	2	22	125
Limousin	4	15	0	3	0	1	5	18	81
Lorraine	2	18	3	4	0	0	2	19	44
Midi-Pyrénées	3	43	3	4	0	1	0 (1)	20 (1)	47 (2)
Nord - Pas de Calais	16 (1)	86 (1)	4	9	0	0	29	20	103 (2)
Normandie	2	11	4	6	0	1	8	23 (4)	146 (4)
Ile de France-Ouest	16	65	7	13	0	0	0	10	34
Pays de La Loire	12	111 (6)	1	14 (1)	0	3	9	20	170 (7)
Picardie	1	24	0	2	0	0	4	14	45
Poitou-Charentes	3	36	1	3	0	0	3	17	63
Provence	3	21	2	6	0	3	9	16 (1)	60 (1)
Rhône-Alpes	24	84	5	18	0	2	13	18	164
Autre (Méningites)	4*	0	0	0	0	0	0	0	4
France métropolitaine	151 (1)	916 (17)	64	137 (2)	0	18 (1)	119 (2)	374 (14)	1779 (37)

\* Souches isolées d'hémocultures responsables de méningites

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 2021 est indiqué dans le Tableau 4.

Tableau 4 – 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 2021.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
C.H.G., Bastia	Dr Hélène DOLFI-FIETTE	1
C.H. Delafontaine, Saint-Denis	Dr Chantal CHAPLAIN	1
C.H.I., Fréjus	Dr Carmen FRASINESCU	1
C.H. de Rives de Seine, Neuilly sur Seine	Dr Isabelle WORCEL	
<b>Total</b>		<b>4</b>

## Distribution des serotypes des souches invasives

L'activité de sérotypage a concerné 1268 souches invasives isolées d'hémocultures et de LCS 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 2021 (Figure 3).
- Après stratification par groupe d'âges :
  - Enfants ≤ 15 ans (Figure 4)
  - Adultes > 15 ans (Figure 5)
- Pour l'année 2021, 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)

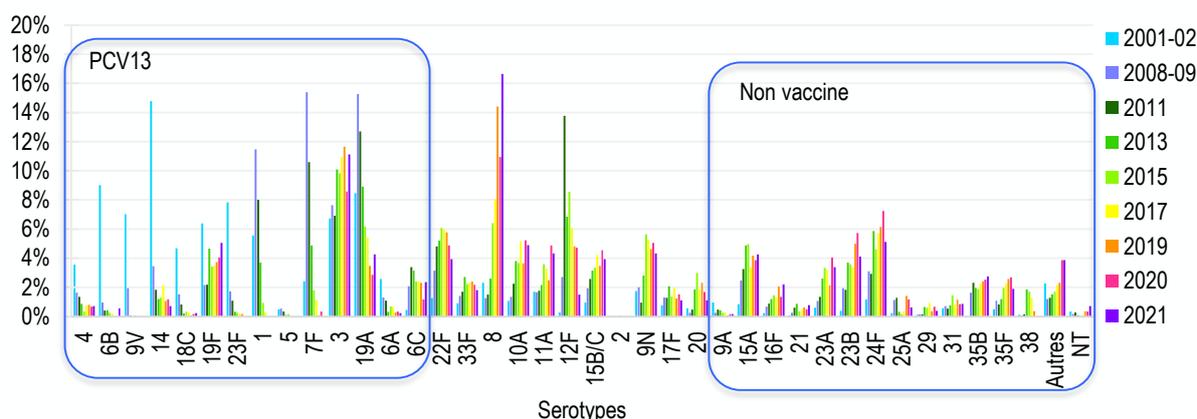


Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* quel que soit l'âge en 2001-02 (n=2631), 2008-09 (n=2832), 2011 (n=1473), 2013 (n=921), 2015 (n=1169), 2017 (n=1068), 2019 (n=1124), 2020 (n=594) et en 2021 (n=1268).

- Globalement (Figure 3), les sérotypes prédominants dans les infections invasives sont les sérotypes 8 (17%) et 3 (11%). Viennent ensuite avec une fréquence autour de 5% les sérotypes 24F et 19F. A noter la quasi-absence de souches non typables (NT, 0,3%) en 2021 comme les années précédentes.
- La fréquence respective de ces sérotypes varie selon l'âge (Figure 4 et Figure 5)
  - Chez l'enfant (≤ 15 ans), le sérotype prédominant est le sérotype non vaccinal 24F (15%), sans augmentation par rapport à 2019 et 2020. Les sérotypes 10A et 15B/C viennent ensuite et atteignent près de 12% et 9% respectivement. Le sérotype 8 progresse par rapport à 2020 avec 7% des souches invasives (vs 4% en 2020). Les sérotypes 15A et 23B sont stables. Parmi les sérotypes vaccinaux, il est à noter la persistance des sérotypes 3 (4%) et 19F (5%).
  - Chez l'adulte (> 15 ans), le sérotype 8 progresse (19%), devant le sérotype vaccinal 3 qui est stable par rapport à 2019 (13%). Deux sérotypes contribuent chacun pour plus de 5% : les sérotypes vaccinaux 19F et 19A et le sérotype 9N, non couvert par le PCV13.

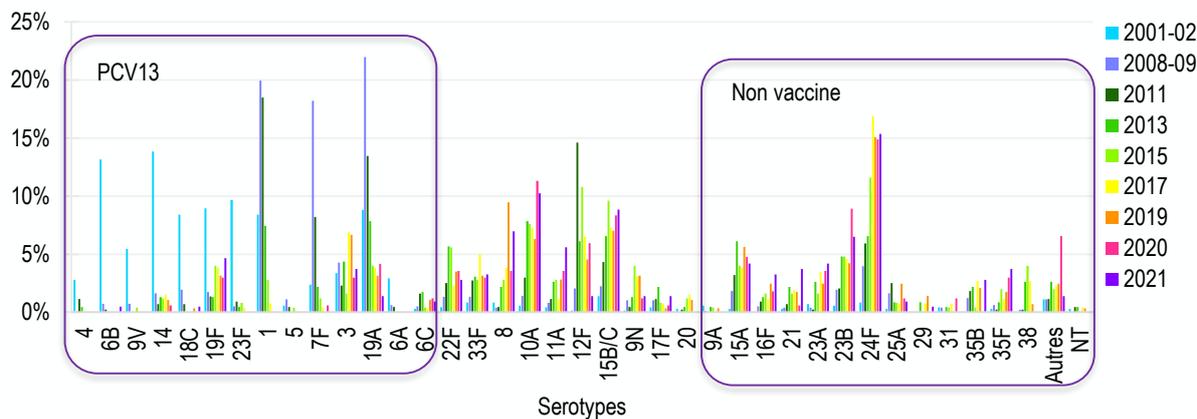


Figure 4 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'enfant ( $\leq 15$  ans) en 2001-02 ( $n=715$ ), 2008-09 ( $n=982$ ), 2011 ( $n=438$ ), 2013 ( $n=229$ ), 2015 ( $n=250$ ), 2017 ( $n=261$ ), 2019 ( $n=285$ ), 2020 ( $n=168$ ) et en 2021 ( $n=215$ ).

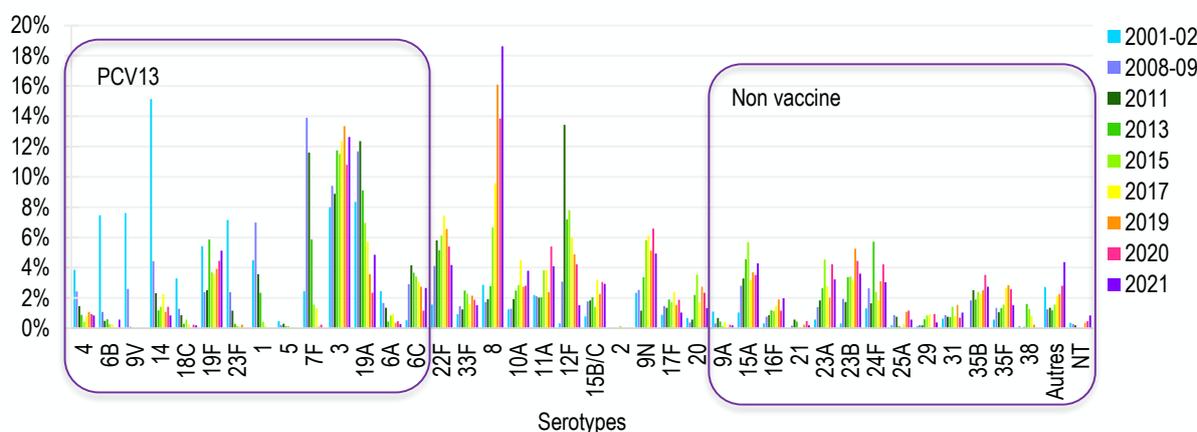


Figure 5 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'adulte en 2001-02 ( $n=1916$ ), 2008-09 ( $n=1850$ ), 2011 ( $n=1035$ ), 2013 ( $n=692$ ), 2015 ( $n=919$ ), 2017 ( $n=807$ ), 2019 ( $n=839$ ), 2020 ( $n=426$ ) et en 2021 ( $n=1053$ ).

- La fréquence respective de ces sérotypes varie avec la nature du prélèvement (Figure 6 à Figure 8) :
  - Dans les hémocultures, deux sérotypes représentent chacun  $\geq 10\%$  des souches étudiées, tous âges confondus : les sérotypes 8 (18%) et 3 (12%).
    - Chez l'enfant, les sérotypes 24F, 10A, 15B/C et 23B sont prédominants représentant 18%, 11%, 8% et 8% respectivement.
    - Chez l'adulte, les 2 sérotypes prédominants sont les sérotypes 8 (20%) et 3 (13%).
  - Dans les LCS, les sérotypes prédominants sont : 8 (10%) et 15B/C (8%), 19F (8%), 23B (6%) et 3 (6%), tous âges confondus.
    - Cette répartition diffère chez l'enfant, le sérotype 8 (11%) et 15B/C (11%) prédominent, devant les sérotypes 10A (9%) et 24F (9%).
    - Chez l'adulte, les sérotypes prédominants sont : 8 (10%), 19F (8%), 23B (8%) et 3 (8%).
    - Dans tous les groupes d'âges, les sérotypes 19F, 15B/C sont plus souvent responsables de méningites que de bactériémies.

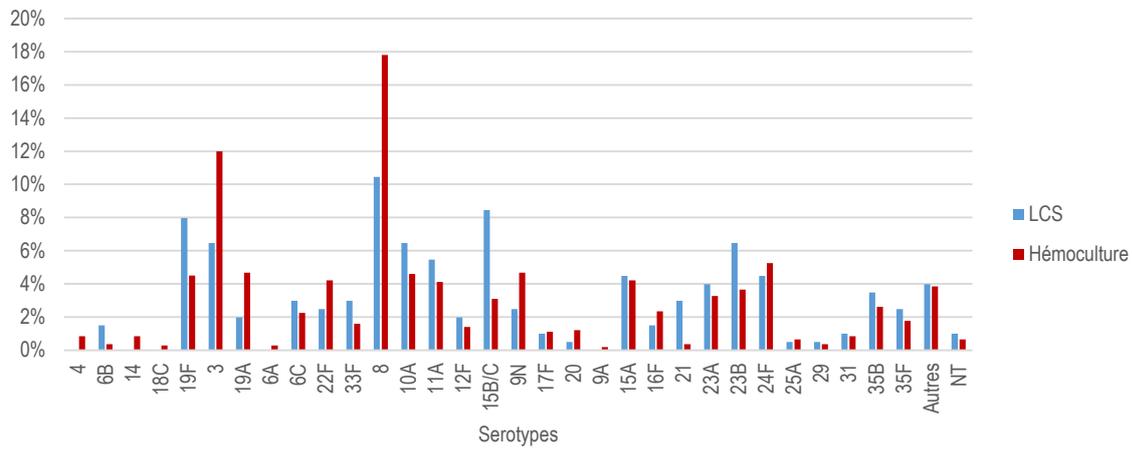


Figure 6- Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémoculture ou de LCS en 2021, quel que soit l'âge.

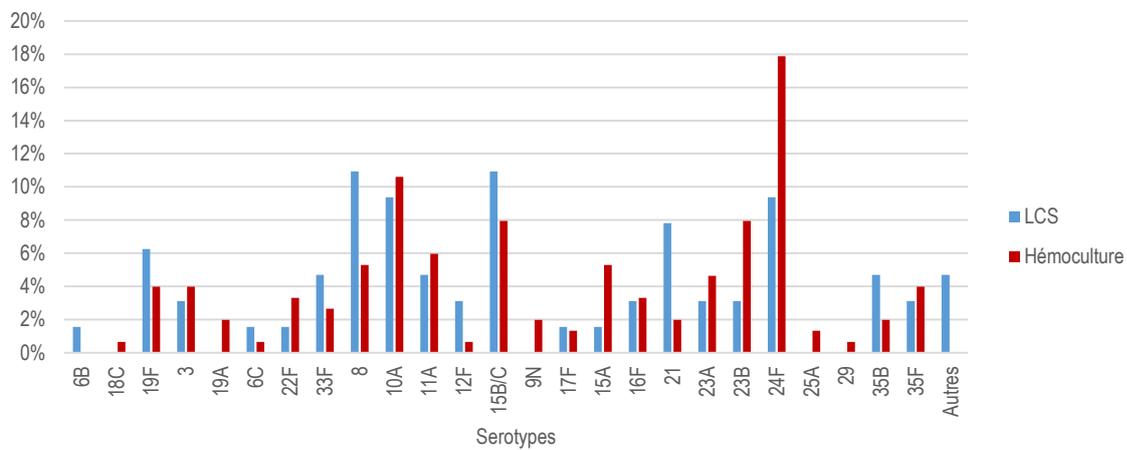


Figure 7 – Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2021 chez l'enfant ( $\leq 15$  ans).

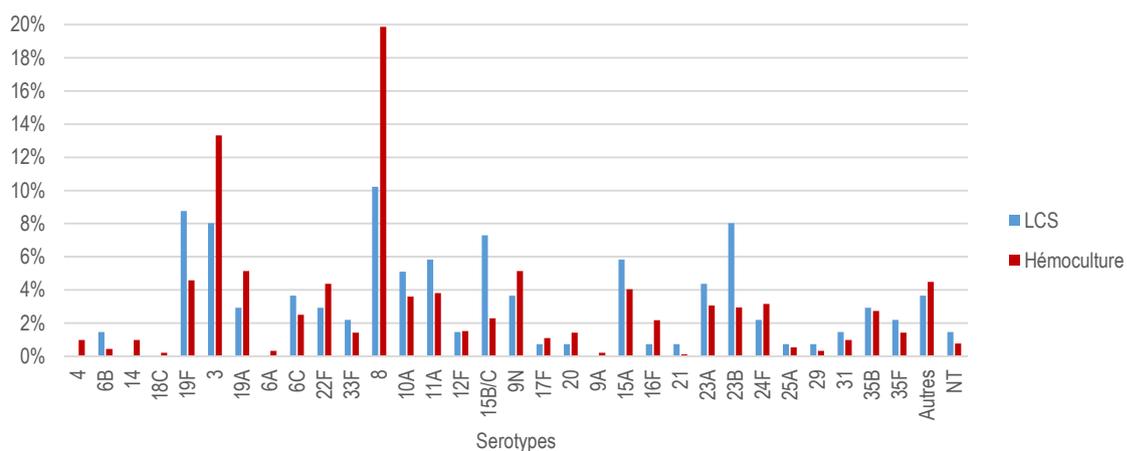


Figure 8 - Distribution des sérotypes des souches isolées d'hémoculture ou de LCS en 2021 chez l'adulte ( $> 15$  ans).

## Évaluation de la couverture sérotypique dans le cadre de la vaccination anti-pneumococcique

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, 13-valent, 15-valent (qui comprend en plus des 13 sérotypes, les sérotypes 22F et 33F) et 20-valent (qui comprend en plus des 15 sérotypes, les sérotypes 8, 10A, 11A, 12F, et 15B), 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 à Figure 11).

En 2021, dans l'ensemble de la population, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent est de 10% chez l'enfant de moins de 2 ans, et varie de 24% à 30% dans la population adulte (Figure 11). Les sérotypes couverts par le PCV13 représentent 10% des bactériémies et 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 32% pour les bactériémies et de 22% pour les méningites. Le futur PCV15 permettrait de couvrir 16% des infections invasives chez l'enfant de moins de 2 ans, et 30 à 40% des cas dans la population adulte. Le PCV20 permettrait de couvrir plus de la moitié (53%) des infections invasives avant l'âge de 2 ans, et près de 65% des cas de la population adulte, égalant pratiquement la couverture sérotypique du vaccin polysidique 23-valent. Enfin, la proportion des infections invasives qui ne sont couvertes par aucun vaccin s'élève à 43% avant l'âge de 2 ans, et est de 28% après l'âge de 15 ans (Figure 11).

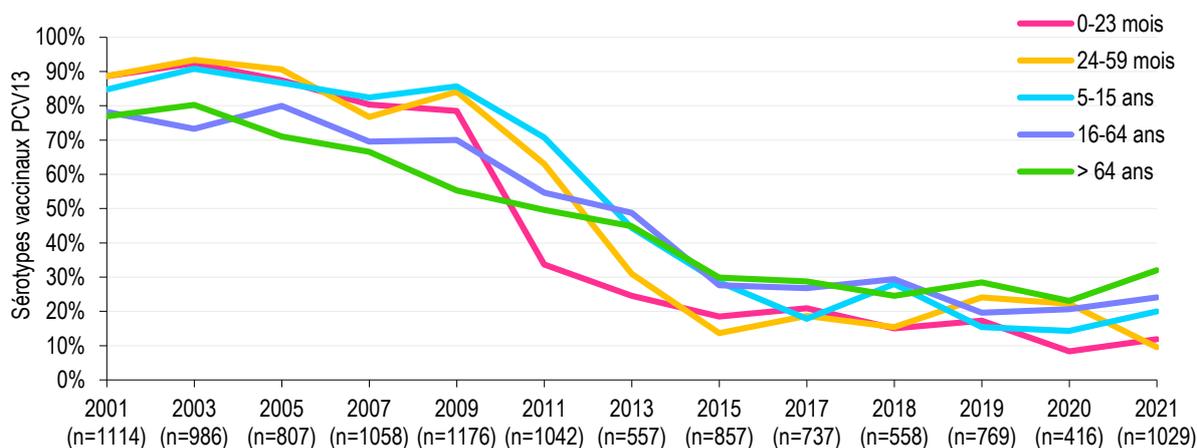


Figure 9 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2021 en fonction du groupe d'âges.

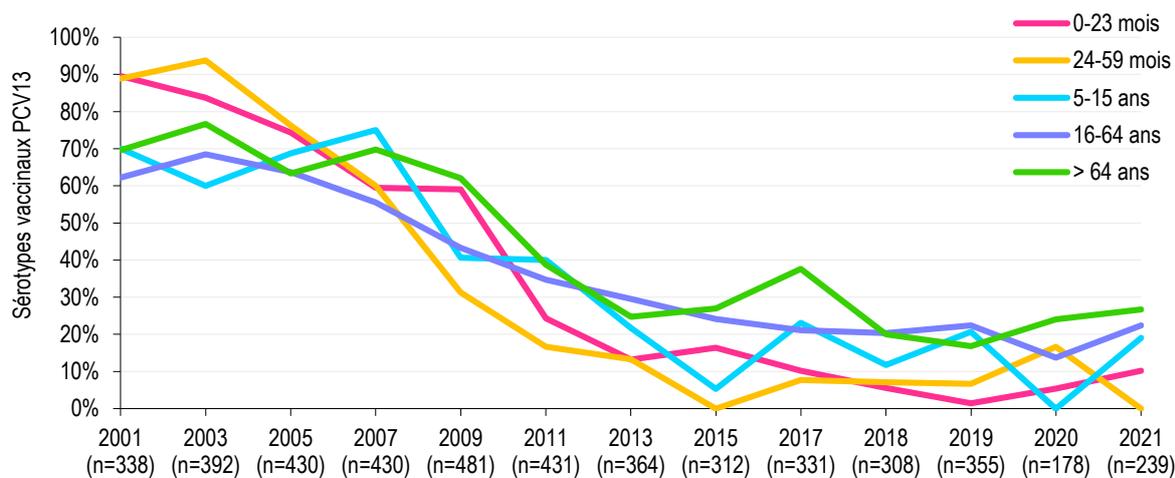


Figure 10 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2021 en fonction du groupe d'âges.

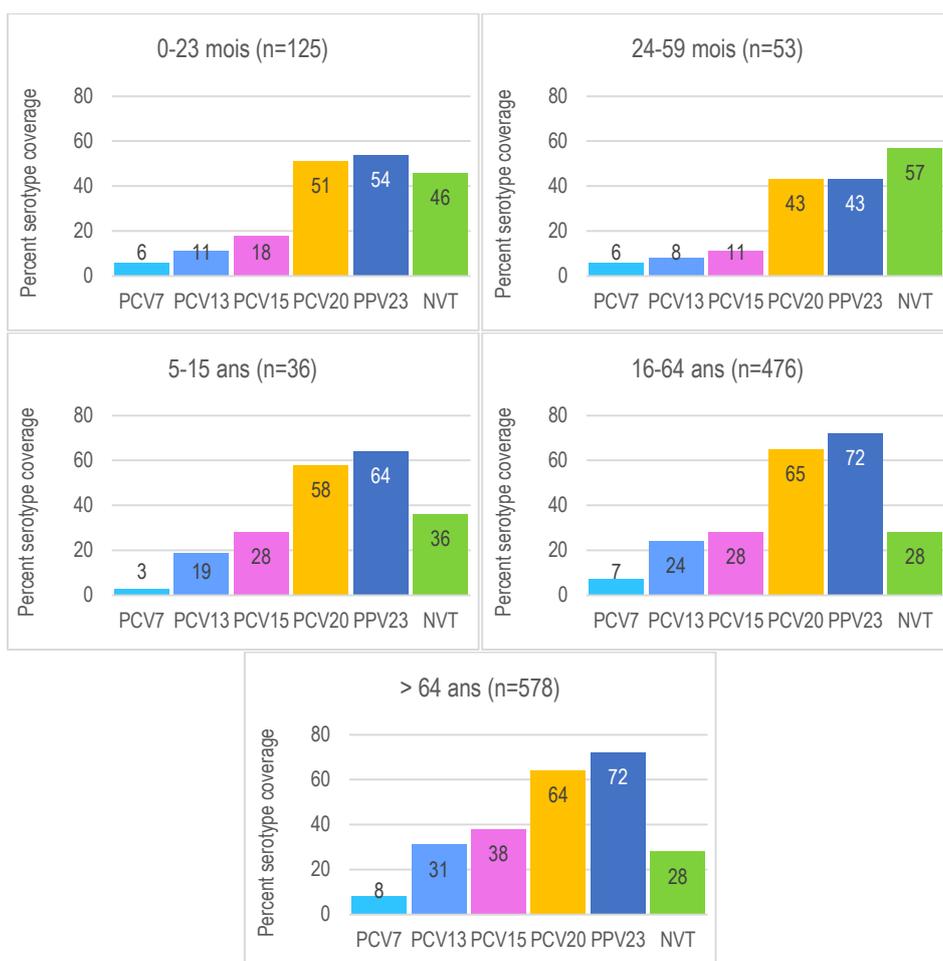


Figure 11 – Couverture sérotypique des vaccins **conjugués heptavalent** (PCV7) et **13-valent** (PCV13), **15-valent** (PCV15), **20-valent** (PCV20) et du vaccin **23-valent** (PPV23) pour les souches « invasives » (méningites + bactériémies) selon le groupe d'âges en 2021.

### Incidence des infections à *S. pneumoniae*

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 14,2 cas/100 000 en 2021 (-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 2021 (-43% à -79% selon le groupe d'âge) ( $p < 10^{-3}$ ). De 2014 à 2019, une augmentation progressive de l'incidence de ces infections a été observée, plus nette chez les enfants de moins de 2 ans (11,4 à 18,7 cas/100 000)<sup>12</sup>. Avec la pandémie de COVID-19, l'incidence des infections invasives à pneumocoques a significativement diminué pour atteindre son niveau le plus bas jamais observé depuis le début de la surveillance en 2001.

Depuis 2001, notre effort se poursuit pour estimer au mieux l'incidence par sérotype des infections pneumococciques invasives. Le nombre des cas enregistrés au CNRP nous permet d'estimer, sur la base des données d'incidence du réseau EPIBAC (Santé Publique France), l'incidence des différents sérotypes impliqués dans ces infections, et ainsi d'évaluer l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué (heptavalent puis 13-valent). L'incidence des infections invasives à pneumocoque par sérotype ou groupe de sérotypes a été estimée en appliquant les proportions obtenues pour chaque sérotype ou groupe de sérotypes aux chiffres d'incidence calculés à partir des données du réseau EPIBAC de Santé Publique France<sup>1</sup>.

<sup>12</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>

Entre 2001-2002 et 2021, 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 il persiste une part résiduelle. Sur la même période, le nombre des infections à sérotypes non couverts par le PCV13 a progressé par rapport à 2013, avec notamment des infections liées à des sérotypes qui ne sont couverts par aucun vaccin, plus importante chez les enfants de moins de 2 ans que dans la population adulte (Figure 12).

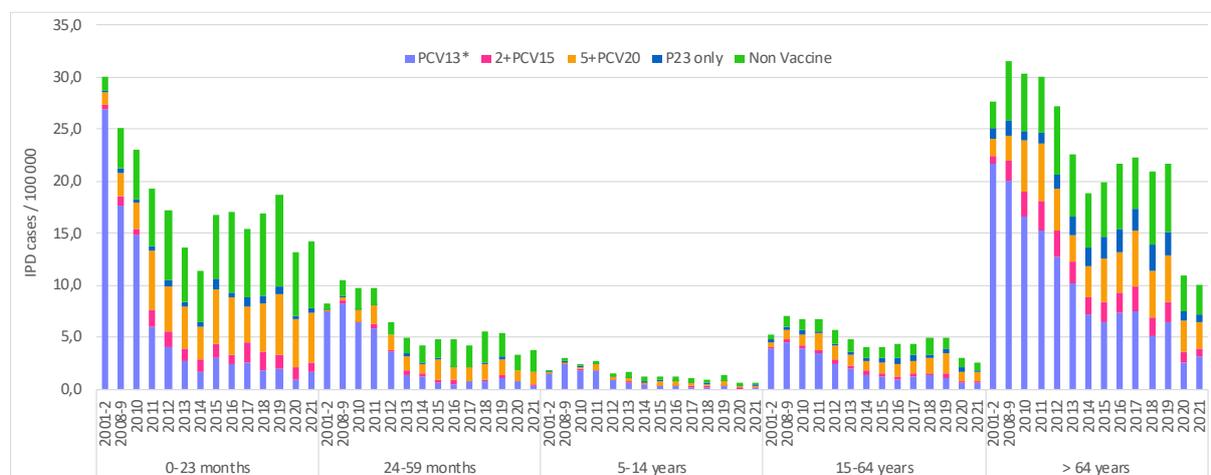


Figure 12 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou non vaccinal selon le groupe d'âges.

- Chez l'enfant de moins de 2 ans (Figure 13) :
  - Disparition des infections invasives liées aux sérotypes du PCV7 à l'exception du 19F.
  - Disparition des infections invasives liées aux sérotypes additionnels du PCV13, à l'exception de quelques cas liés au sérotype 3.
  - Le sérotype 24F reste prédominant, malgré une baisse depuis 2019, suivi des sérotypes 10A, 15B/C et 8. Parmi ceux-ci à noter le sérotype 24F qui n'est couvert par aucun vaccin.

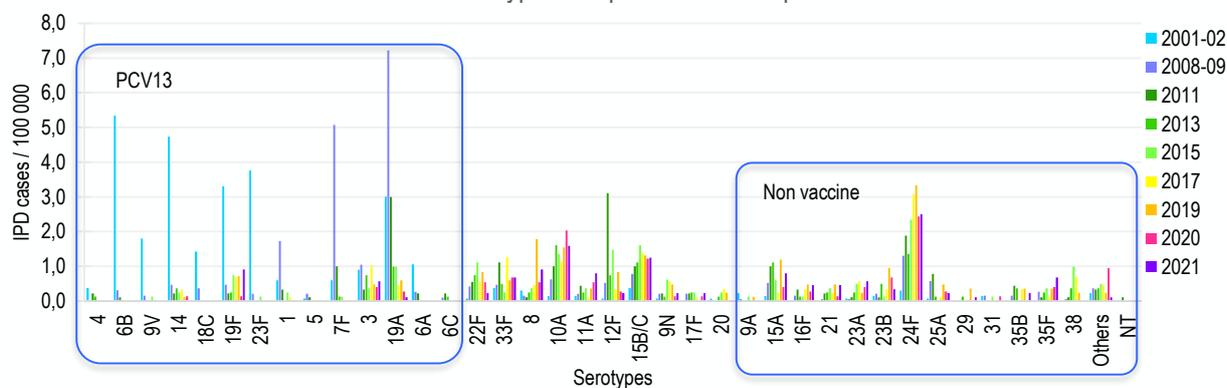


Figure 13 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2001-2002 et 2021.

- Chez les adultes (Figure 14, Figure 15) pour lesquels la vaccination pneumococcique n'est recommandée en France 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 fluctuent selon les années et sont au 2<sup>ème</sup> rang en 2021. Parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 8 a fortement progressé dans la population de plus de 64 ans, 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 2 ans.

Les données sur la distribution des sérotypes (%) qui sont présentées dans les tableaux suivants (Tableau 5, Tableau 12) doivent être mises en regard des données d'incidence (Figure 12 à Figure 15).

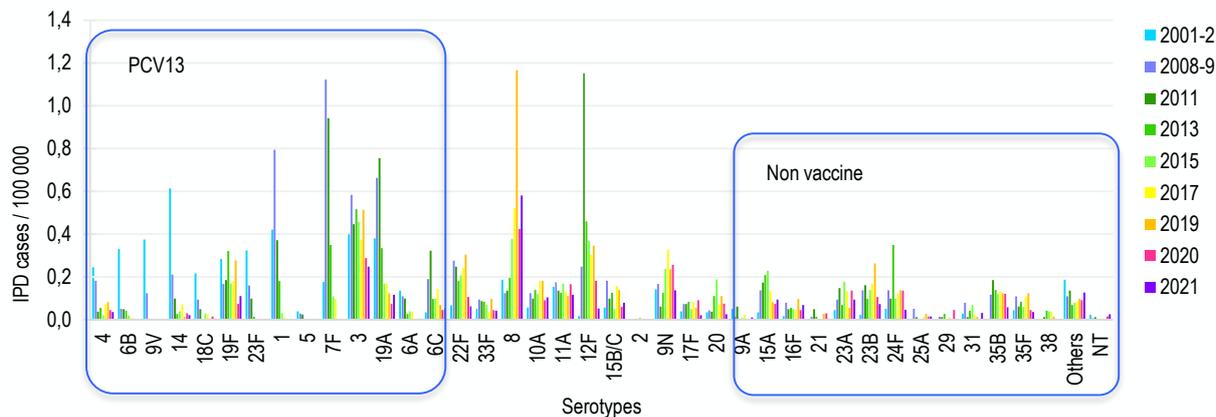


Figure 14 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 16 à 64 ans entre 2001-2002 et 2021.

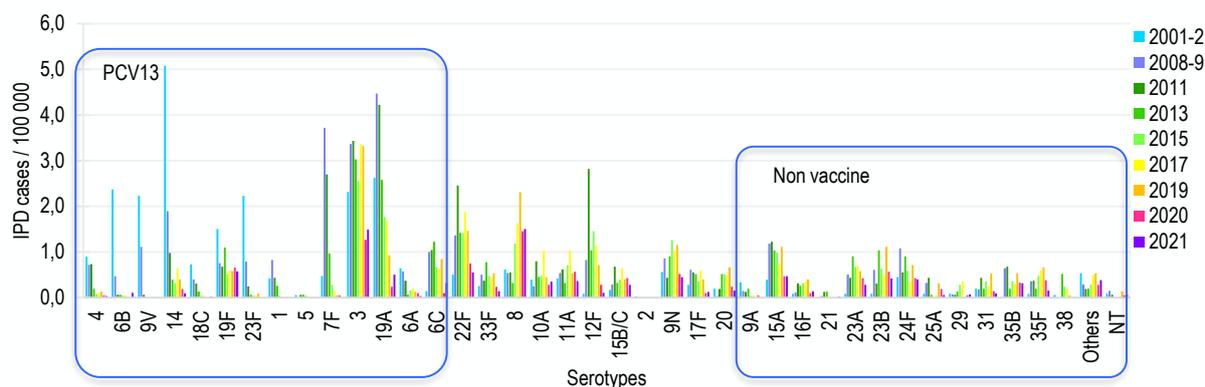


Figure 15 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2021.

Tableau 5 – Principaux sérotypes ( $\geq 2\%$  du total) isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2021.

Sérotype	Bactériémies (n=1029)		Méningites (n=239)		Total (n=1268)
	Enfant ( $\leq 15$ ans) (n=133)	Adulte (n=896)	Enfant ( $\leq 15$ ans) (n=82)	Adulte (n=157)	
8	6,02%	20,31%	8,54%	8,92%	16,64%
3	4,51%	13,39%	2,44%	8,28%	11,12%
24F	16,54%	3,13%	13,41%	2,55%	5,13%
PCV7	4,51%	4,58%	4,88%	8,28%	5,05%
10A	10,53%	3,35%	9,76%	6,37%	4,89%
9N	1,50%	5,02%	1,22%	4,46%	4,34%
11A	6,02%	3,91%	4,88%	5,10%	4,34%
19A	2,26%	5,13%	0,00%	3,18%	4,26%
15A	5,26%	4,02%	2,44%	5,73%	4,26%
23B	8,27%	3,01%	3,66%	7,01%	4,10%
15B/C	9,02%	2,12%	8,54%	7,64%	3,94%
22F	3,76%	4,35%	1,22%	3,18%	3,94%
23A	3,76%	3,01%	4,88%	4,46%	3,39%
35B	1,50%	2,68%	4,88%	3,18%	2,76%
6C	0,00%	2,57%	2,44%	3,18%	2,37%
16F	3,76%	2,23%	2,44%	0,64%	2,21%

\* 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*

En 2021, en France métropolitaine, 239 souches viables responsables de méningite ont été adressées au CNRP dont 82 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant et 157 souches isolées chez l'adulte (Figure 16). Parmi celles-ci, 4 (2%) provenaient correspondants ne participant pas au réseau des ORP (Tableau 4). Dans 201 cas, la souche de pneumocoque a été isolée dans le LCS, dans 38 cas à partir d'une hémoculture.

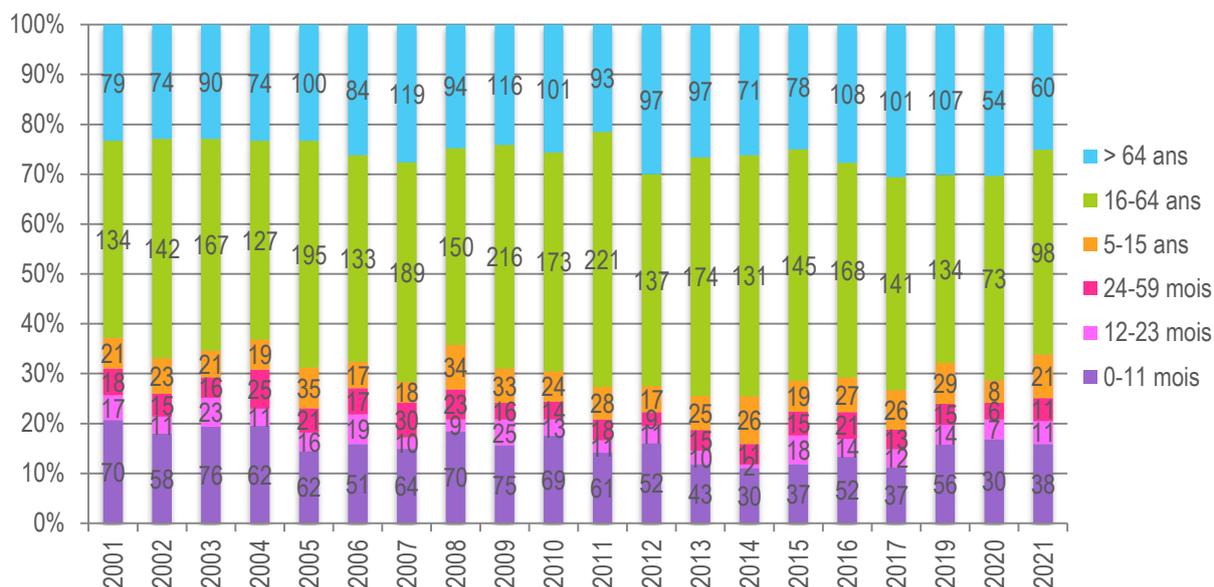


Figure 16 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2021.

D'après les dernières données du réseau EPIBAC de Santé Publique France<sup>13</sup>, l'incidence globale des méningites à *S. pneumoniae* est passée de 0,7 à 0,4 cas / 100 000 entre 2019 et 2021 (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%).

## Répartition géographique

La répartition géographique des 239 cas de méningite à *S. pneumoniae* étudiés en 2021 est indiquée en Figure 17. En moyenne, 12 cas de méningite ont été rapportés par région (médiane = 10), les extrêmes allant de 2 en Bourgogne et Picardie à 44 en Ile-de France.

<sup>13</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>

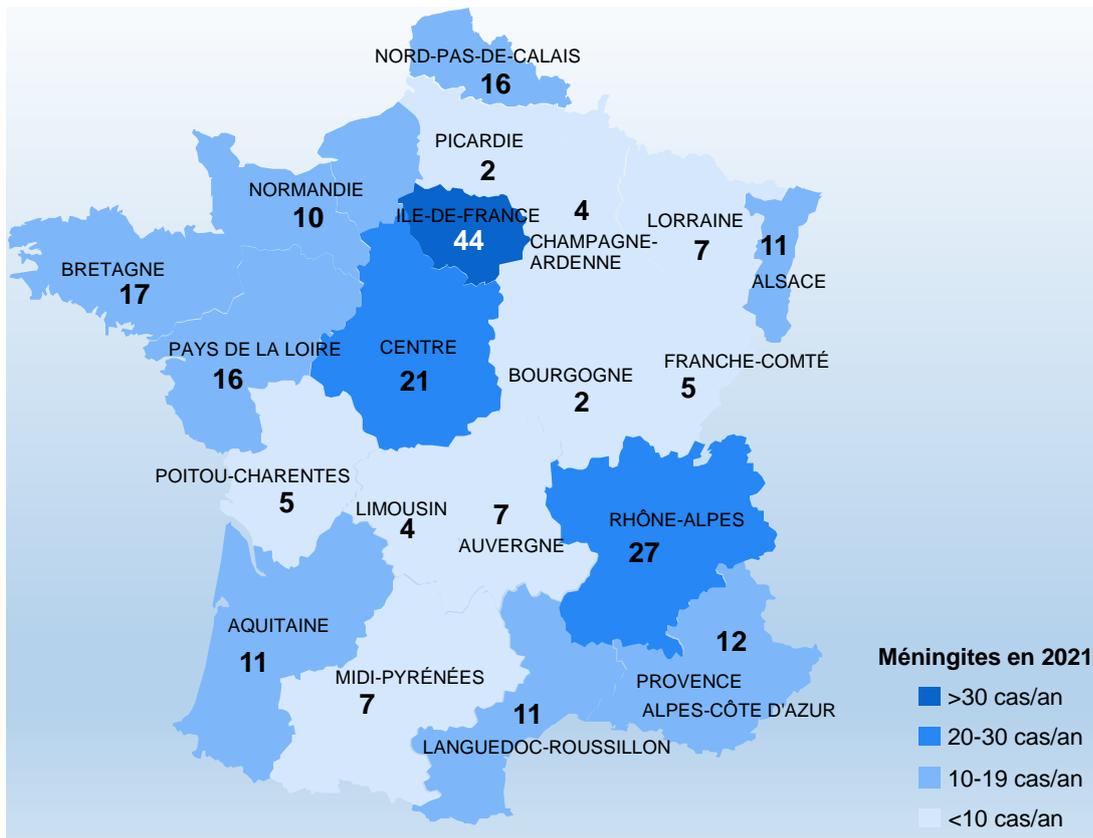


Figure 17 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque étudiées au CNRP en 2021.

### Distribution temporelle

La Figure 18 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas cumulés de méningite à pneumocoque de 2001 à 2021. C'est durant les mois de décembre, janvier, février et mars qu'est enregistré le plus grand nombre de cas.

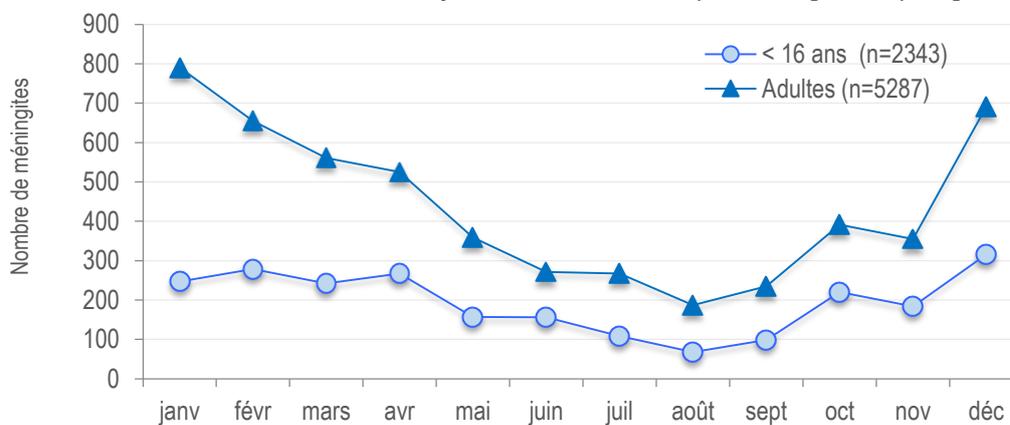


Figure 18 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2021.

### Répartition par classe d'âge

En 2021, les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes nourrissons (en particulier âgés de 2 à 8 mois, soit trop jeunes pour être vaccinés, soit ayant reçu un nombre insuffisant de doses), ainsi que les adultes entre 50 et 80 ans (Figure 19, Figure 20).

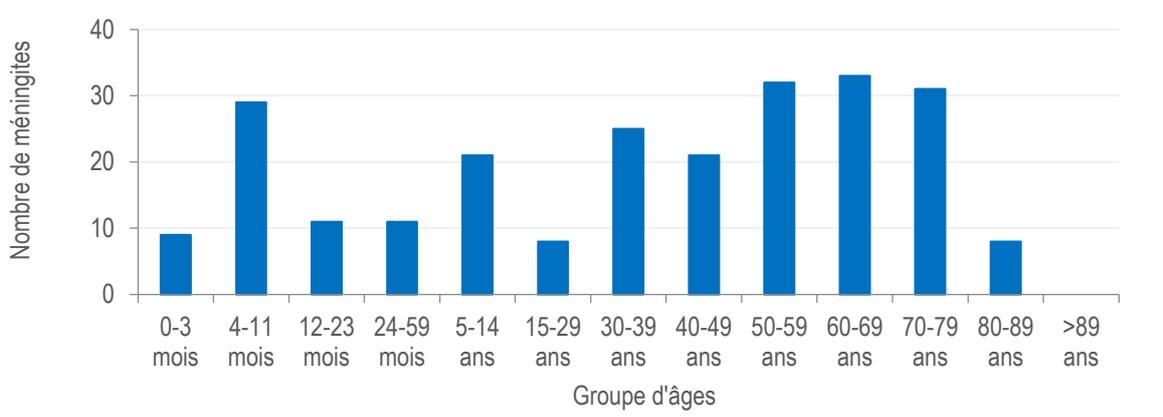


Figure 19 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2021 (n=239) en fonction de l'âge.

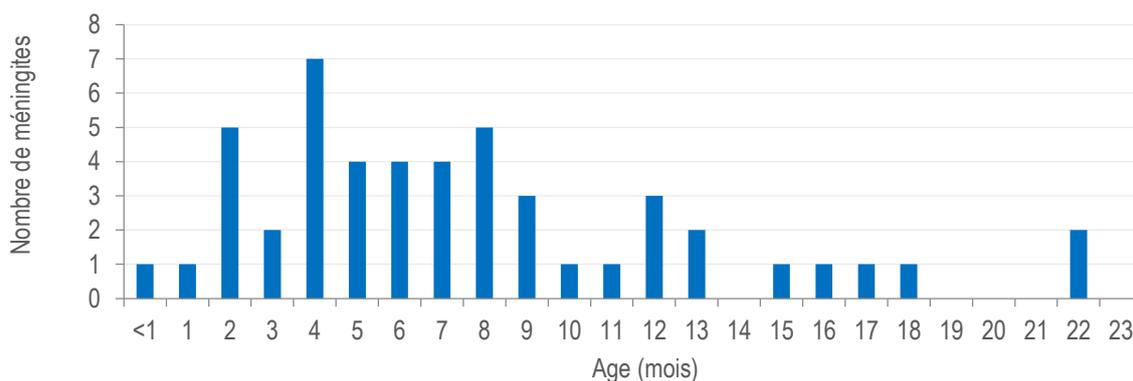


Figure 20 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2021 (n=49).

### Surveillance des sérotypes

Dans toutes les tranches d'âge, l'incidence des méningites à pneumocoque reste nettement inférieure à son niveau de 2019 comme à celui-ci de la période pré-vaccinale. Le remplacement des sérotypes vaccinaux lié à l'augmentation progressive des méningites à pneumocoque de sérotypes non vaccinaux, est plus ou moins important selon le groupe d'âge, et plus marqué avant l'âge de 2 ans (Figure 21).

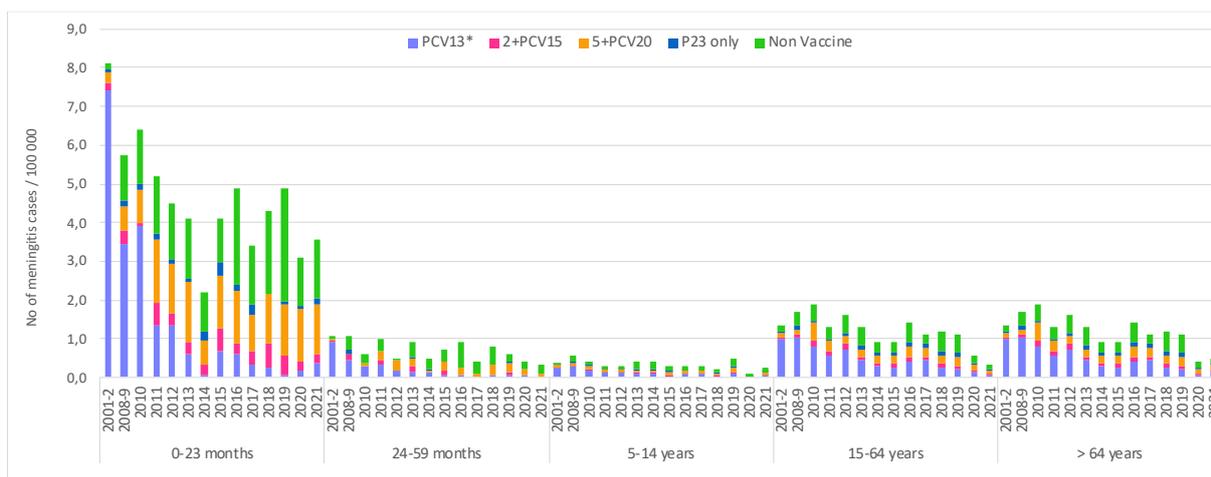


Figure 21 - Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou non vaccinal selon le groupe d'âges.

Chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 22, Figure 23), en ce qui concerne les sérotypes inclus dans le PCV13, 4 cas à sérotype 19F, et 1 cas à sérotype 3 ont été observés. En 2021, le principal sérotype est le sérotype non vaccinal 24F (10 cas, 20%), suivi des sérotypes 10A et 8.

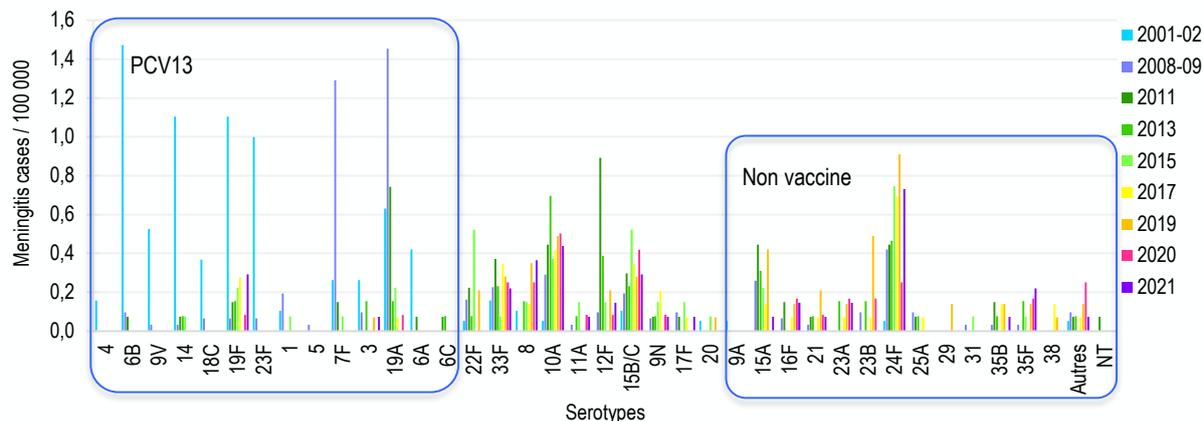


Figure 22 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2021. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

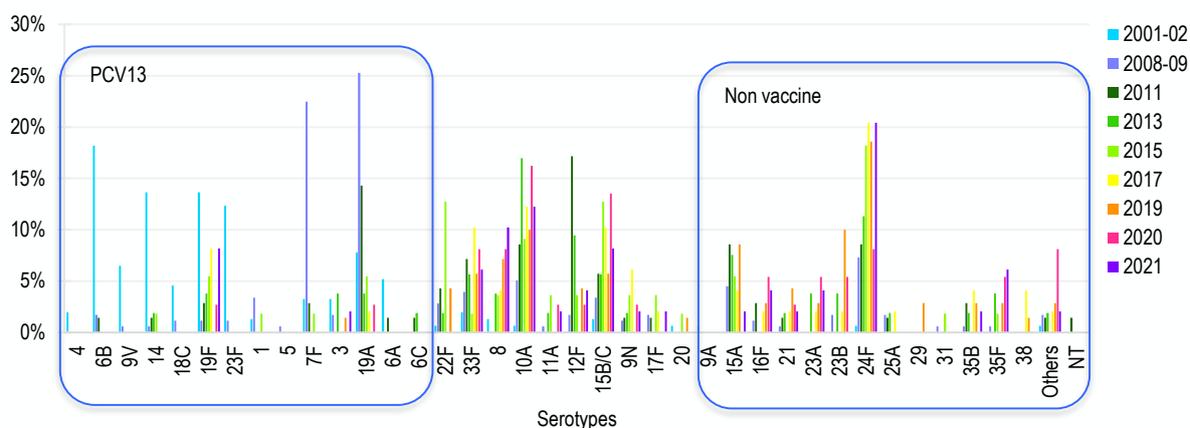


Figure 23 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=154), 2008-2009 (n=178), 2011 (n=70), 2013 (n=53), 2015 (n=55), 2017 (n=49), 2019 (n=70), 2020 (n=37) et en 2021 (n=49).

Pour les enfants de 2 à 15 ans, l'évolution de la fréquence de chaque sérotype est indiquée sur la Figure 24 et la Figure 25.

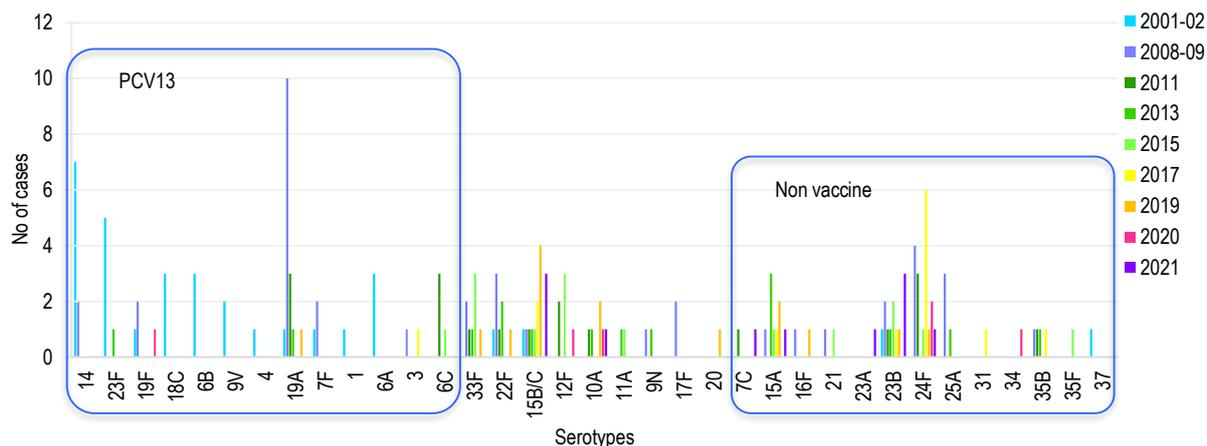


Figure 24 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002 (n=33), 2008-2009 (n=39), 2011 (n=18), 2013 (n=15), 2015 (n=15), 2017 (n=13), 2019 (n=15), 2020 (n=6) et 2021 (n=11).

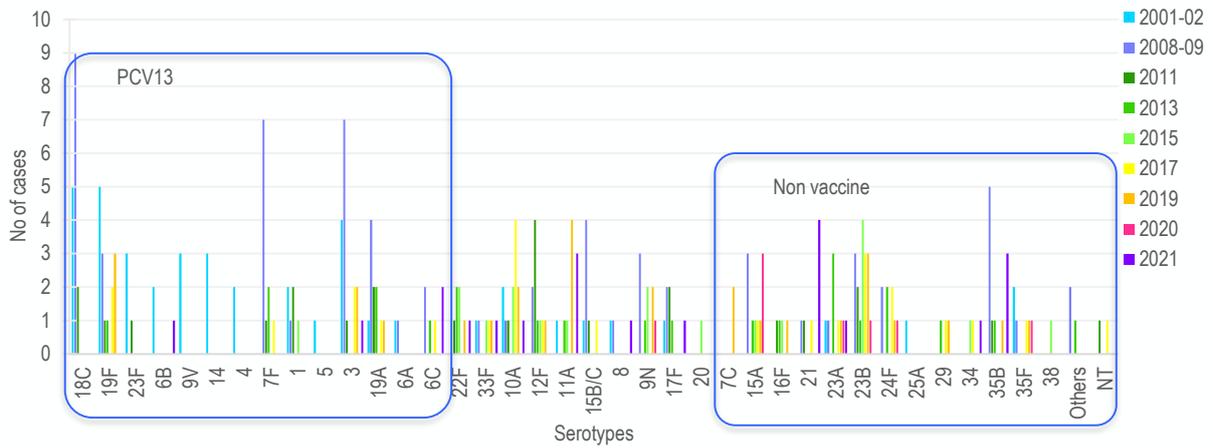


Figure 25 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002 (n=43), 2008-2009 (n=66), 2011 (n=25), 2013 (n=23), 2015 (n=19), 2017 (n=26), 2019 (n=29), 2020 (n=8) et 2021 (n=21).

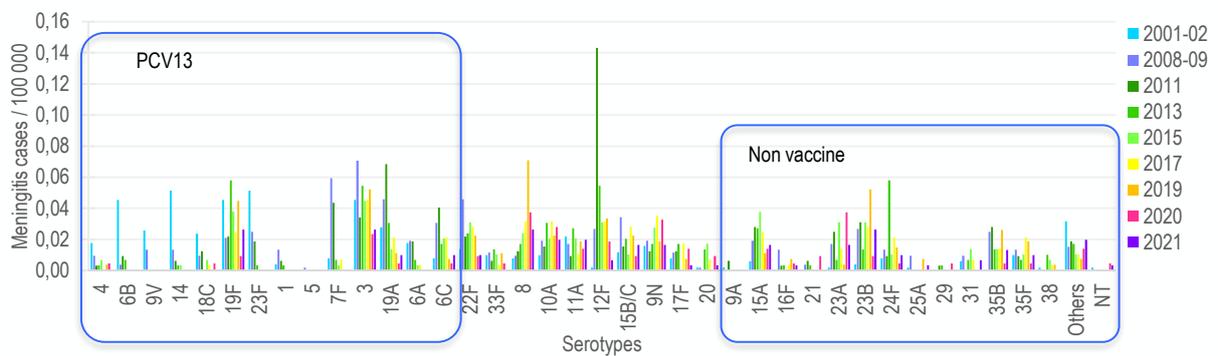


Figure 26 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2021. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

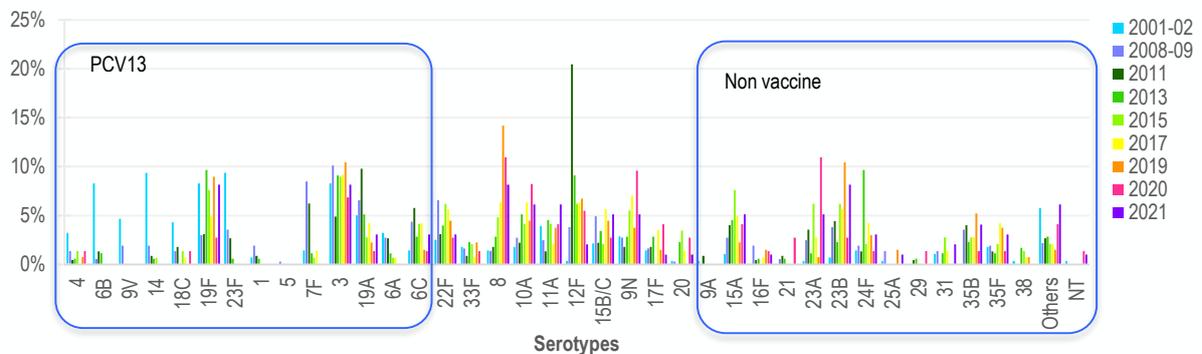


Figure 27 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=278), 2008-2009 (n=366), 2011 (n=225), 2013 (n=176), 2015 (n=145), 2017 (n=142), 2019 (n=134), 2020 (n=73) et en 2021 (n=98).

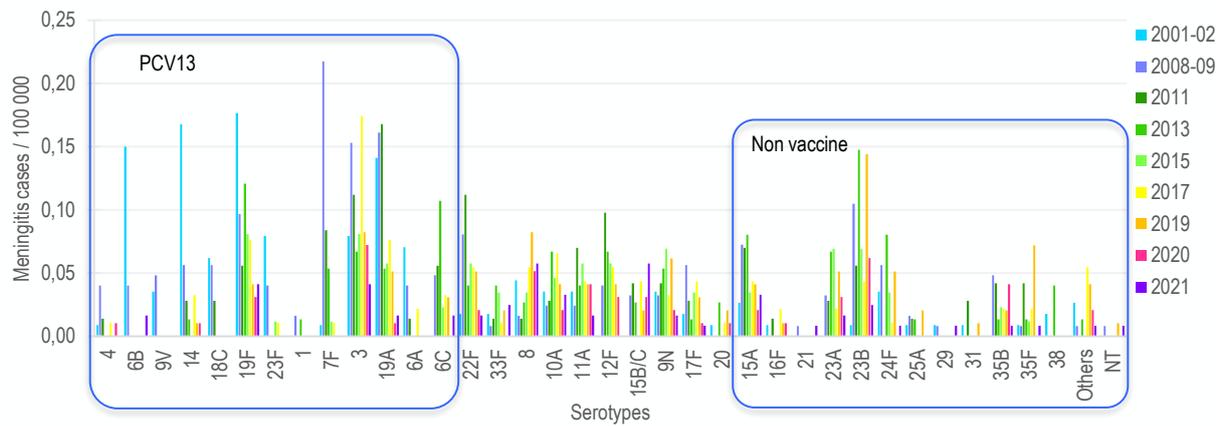


Figure 28 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2021. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

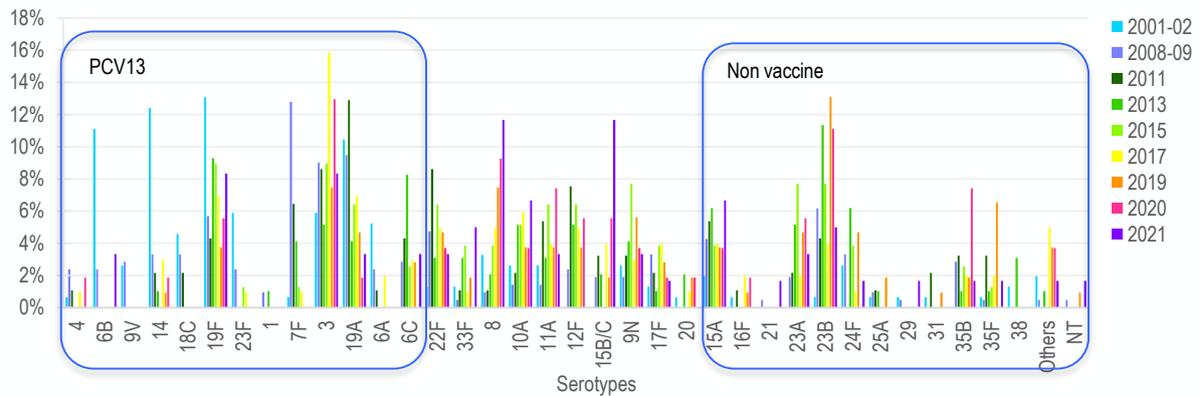


Figure 29 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002 (n=153), 2008-2009 (n=211), 2011 (n=93), 2013 (n=97), 2015 (n=78), 2017 (n=101), 2019 (n=107), 2020 (n=54) et en 2021 (n=60).

Dans la population adulte (> 15 ans) dont moins 10% sont vaccinés, les méningites à sérotypes vaccinaux PCV13 ont quasiment disparu à l'exception notable des cas liés aux sérotypes 19F et 3 (Figure 26 à Figure 29). Les sérotypes 8 et 15B/C sont responsables de près d'un quart des cas après l'âge de 64 ans, et parmi les sérotypes non vaccinaux, le sérotype 15A a augmenté nettement.

### Activité comparée des bêta-lactamines

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

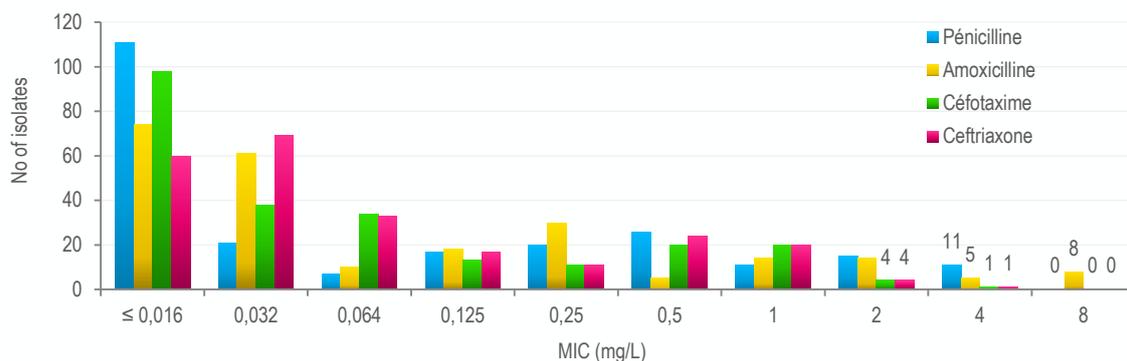


Figure 30 – Distribution des souches isolées de méningites (n=239) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

En 2021, 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 au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/L) est de 10,4%, en augmentation par rapport à 2019 (7,2%), avec une CMI modale de 1 mg/L, et une souche résistante avec une CMI atteignant 4 mg/L (Figure 30). Le pourcentage de souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (CMI > 0,5 mg/L) est de 17%, avec pour 13 souches une CMI > 2 mg/L, et pour 8 d'entre elles une CMI atteignant 8 mg/L.

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

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

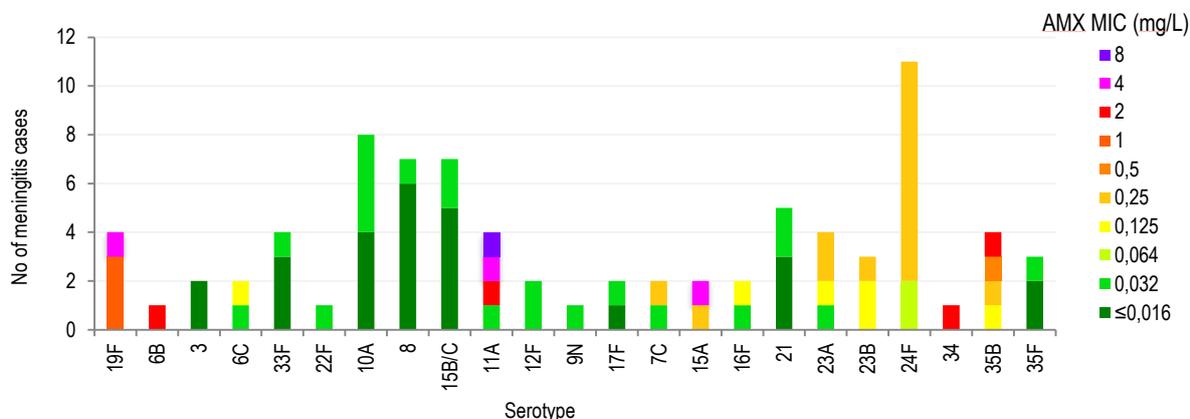


Figure 31 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=82).

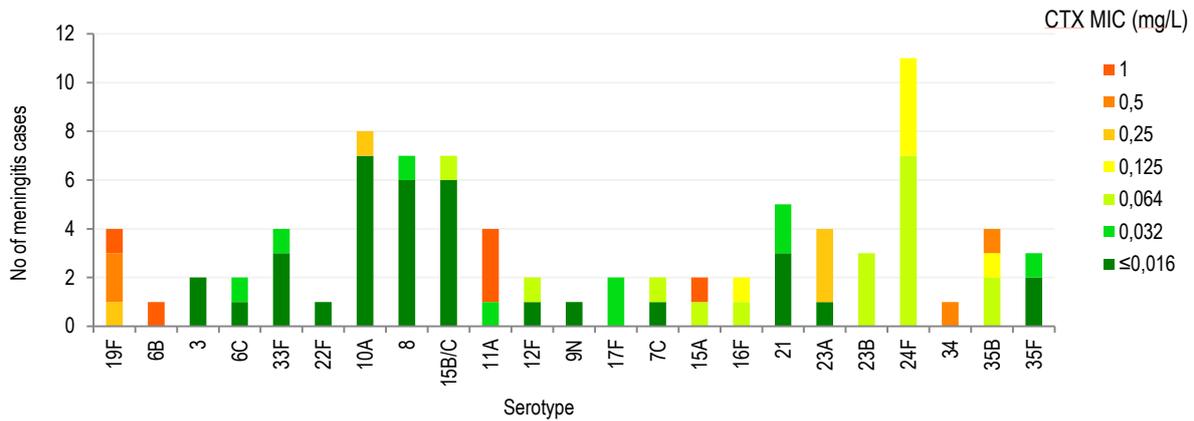


Figure 32 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant ( $\leq 15$  ans) ( $n=82$ ).

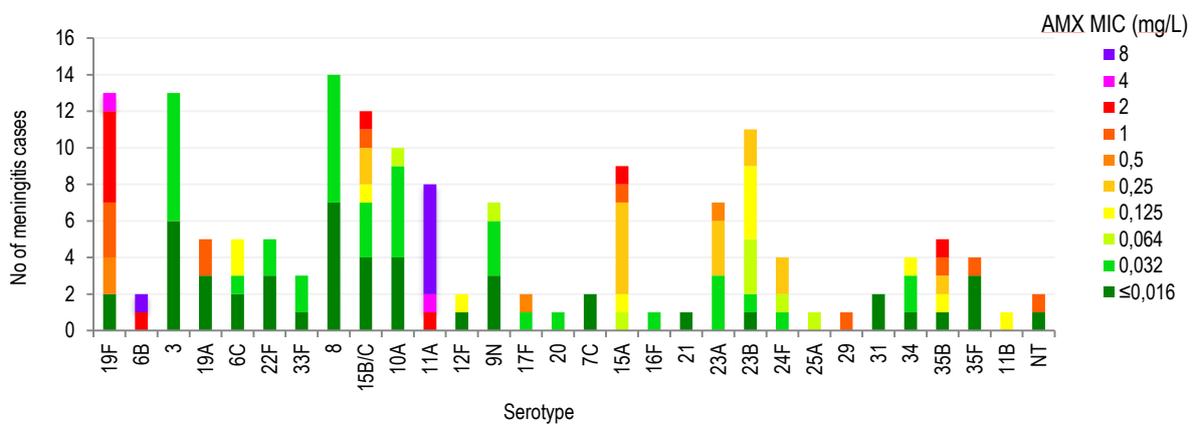


Figure 33 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte ( $> 15$  ans) ( $n=157$ ).

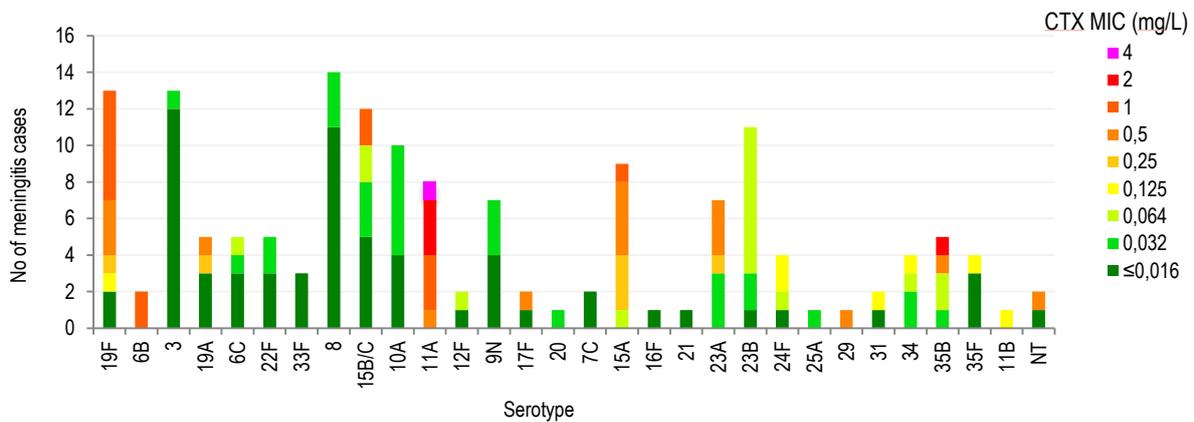


Figure 34 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte ( $> 15$  ans) ( $n=157$ ).

### 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 7630 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 les vaccins conjugués s'est accompagnée 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 2021 de 49% à 42%, de 29% à 17%, et de 14% à 10% 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 2015, avec depuis une tendance à la hausse. La chute de l'incidence des méningites en 2020 et 2021 atténue cette hausse (Figure 35).

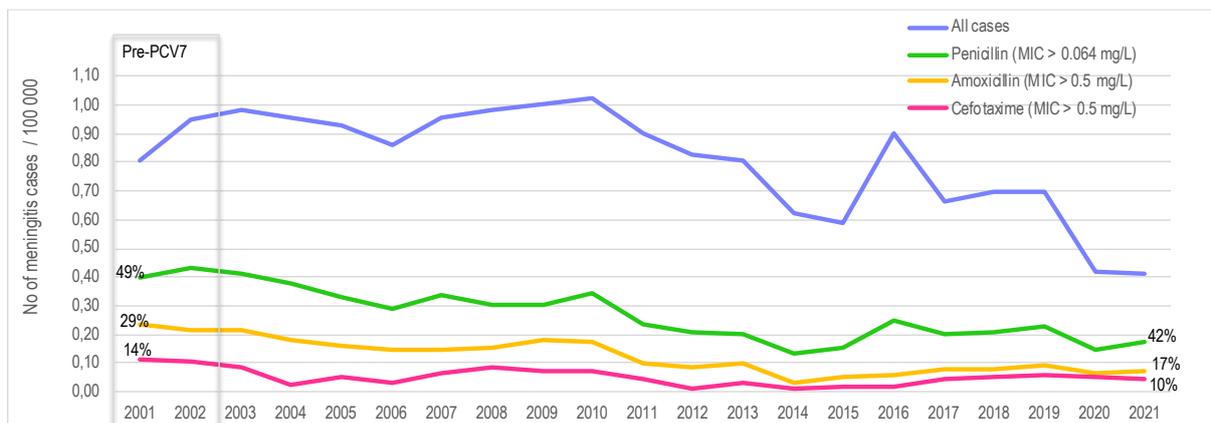


Figure 35 - Evolution de l'incidence des pneumocoques de **sensibilité diminuée aux bêta-lactamines** isolés de méningites, 2001-2021. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

### Bactériémies à *S. pneumoniae*

En 2021, l'étude a porté sur 1029 souches viables isolées d'hémocultures au cours de pneumonies ou de bactériémies sans porte d'entrée précisée (133 chez l'enfant et 896 chez l'adulte). A noter, en 2021 la totalité des souches isolées d'hémoculture chez l'adulte ont été transmises pour analyse au CNRP.

#### Répartition par classe d'âge

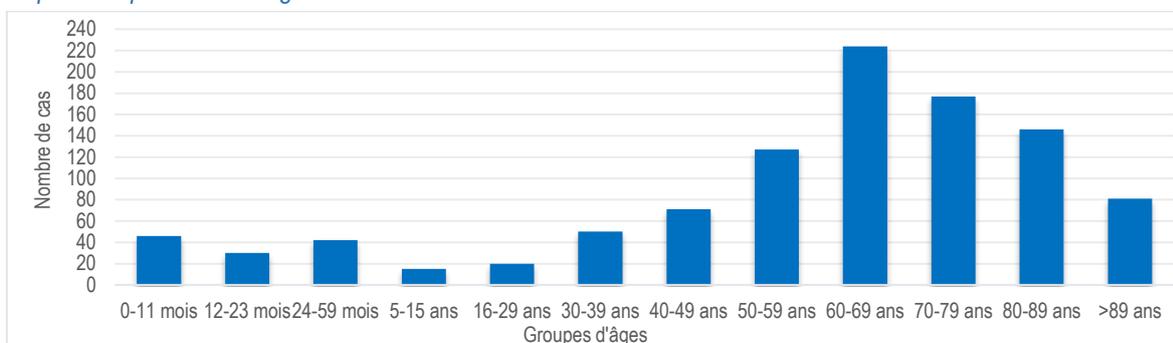


Figure 36 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge.

#### Surveillance des sérotypes

- Chez les enfants de moins de 2 ans, population cible du PCV13, les sérotypes vaccinaux PCV13 représentent 12% des souches de bactériémies en 2021 (5% chacun pour les sérotypes 3 et 19F). Parmi les autres sérotypes, trois sérotypes sont prédominants : le sérotype 24F (15%) qui a diminué par rapport aux deux années précédentes, le sérotype 10A (10%) et le sérotype 15B/C (9%). A noter la forte diminution du sérotype 8 par rapport aux années 2018-2019 (Figure 37, Figure 38).
- Chez les enfants de 24 à 59 mois, les bactériémies à sérotypes vaccinaux PCV13 ont quasiment disparu à l'exception de cas liés aux sérotypes 3 et 19F. Viennent ensuite les sérotypes non vaccinaux 24F et 23B (Figure 39, Figure 40).
- Chez l'enfant de 5 à 15 ans, les cas de bactériémies sont peu nombreux et dus surtout à divers sérotypes non vaccinaux, sans prédominance (Figure 41, Figure 42).

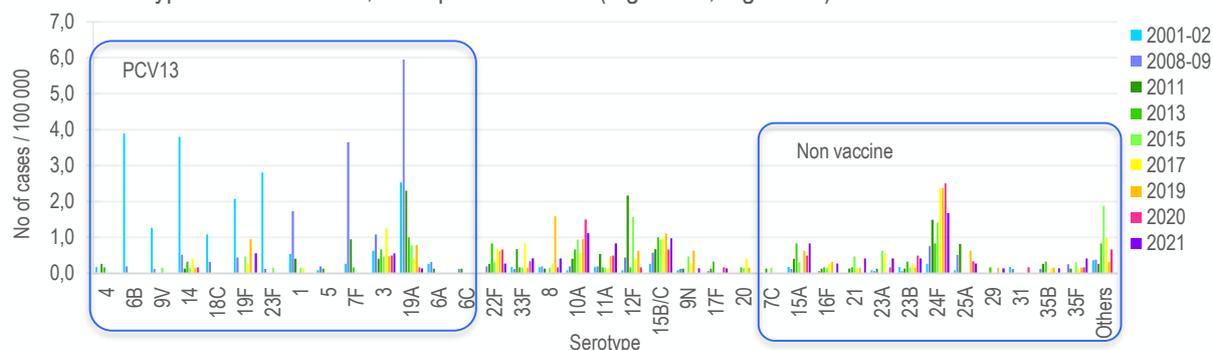


Figure 37 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2021. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

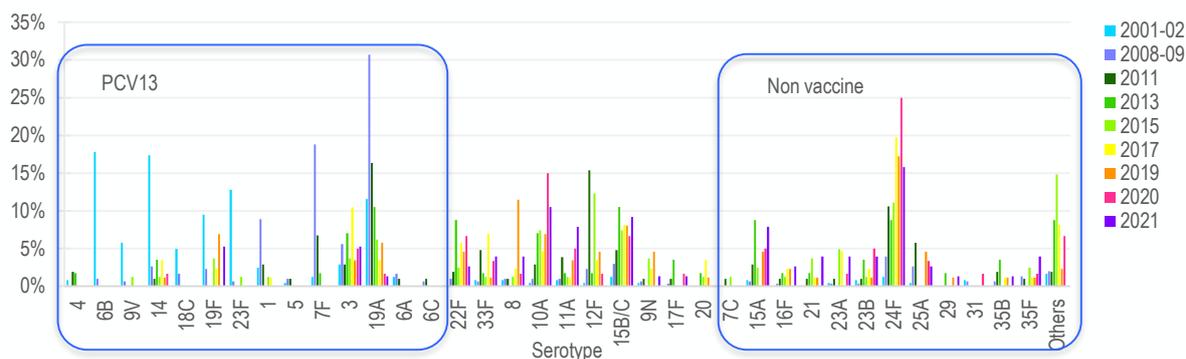


Figure 38 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2001-2002 (n=245), 2008-2009 (n=303), 2011 (n=104), 2013 (n=57), 2015 (n=81), 2017 (n=86), 2019 (n=87), 2020 (n=60) et en 2021 (n=76).

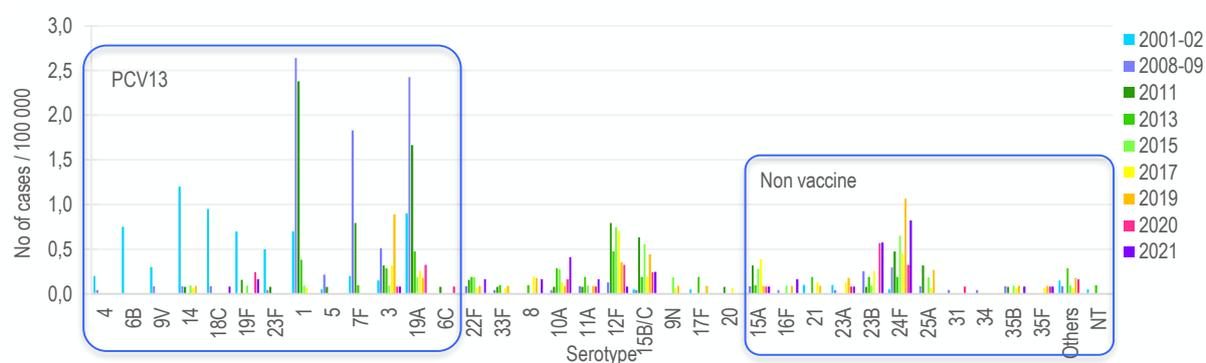


Figure 39 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2021. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

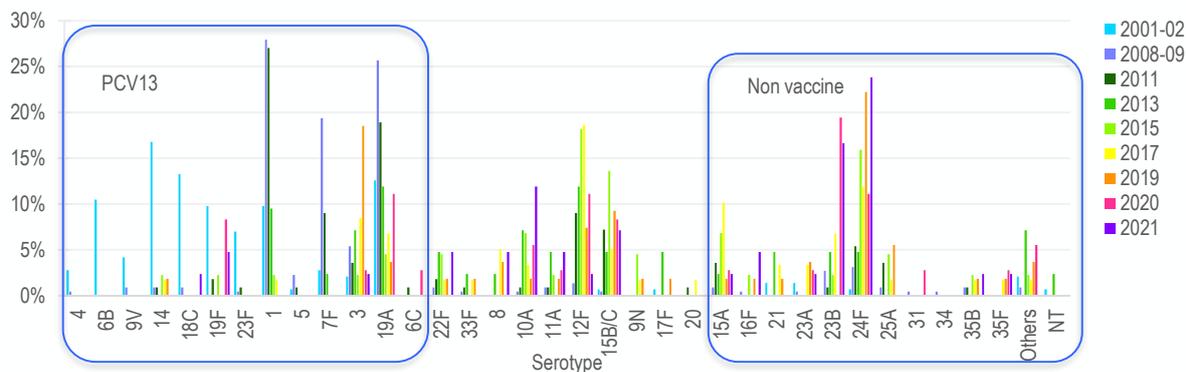


Figure 40 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2001-2002 (n=145), 2008-2009 (n=222), 2011 (n=111), 2013 (n=42), 2015 (n=44), 2017 (n=59), 2019 (n=54), 2020 (n=36) et en 2021 (n=42).

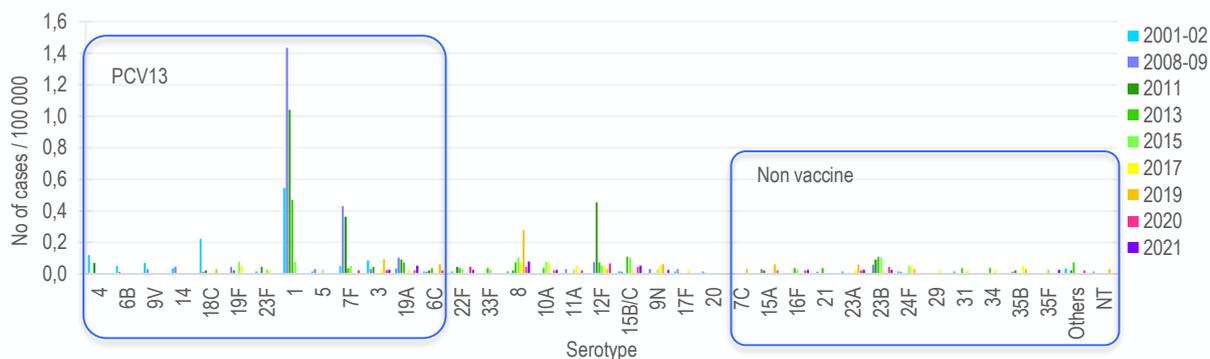


Figure 41 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2021. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

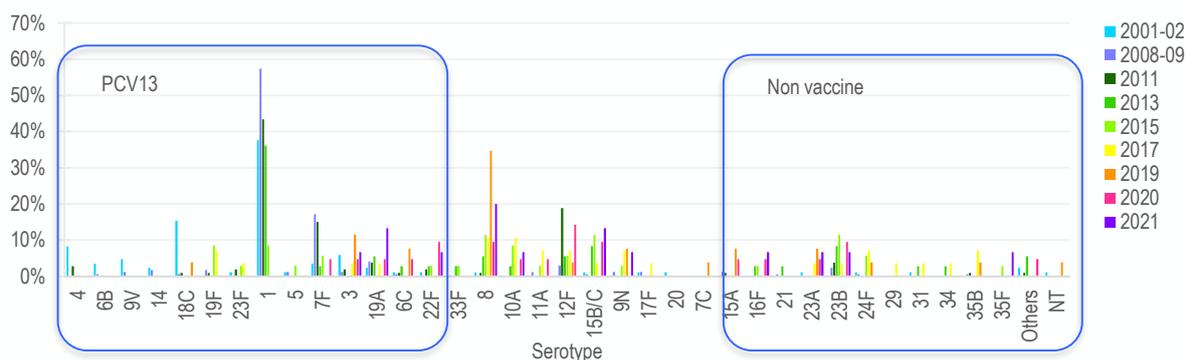


Figure 42 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2001-2002 (n=85), 2008-2009 (n=169), 2011 (n=106), 2013 (n=36), 2015 (n=35), 2017 (n=28), 2018 (n=25), 2019 (n=26) et en 2020 (n=21) et en 2021 (n=15).

- Chez l'adulte de 16 à 64 ans, 22% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13 en 2021, 29% par le PCV15, 68% par le PCV20 et 76% par le vaccin polysidique PPV23. Le sérotype 3, au 2<sup>ème</sup> rang représente 10% des cas. Dans ce groupe d'âges, le sérotype 8 reste nettement prédominant en 2021 (27%), et est revenu au niveau observé en 2019. Il est contenu dans le futur PCV20, mais pas dans le PCV15 (Figure 43, Figure 44).
- Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, 32% des bactériémies sont théoriquement couvertes par le PCV13, 39% par le PCV15, 64% par le PCV20 et 71% par le vaccin polysidique PPV23 (Figure 45, Figure 46). Les sérotypes prédominants sont le sérotype 3 (16%) et le sérotype 8 (15%) en progression constante depuis 2015, devant le 22F (6%), 19F et 19A (5% chacun).

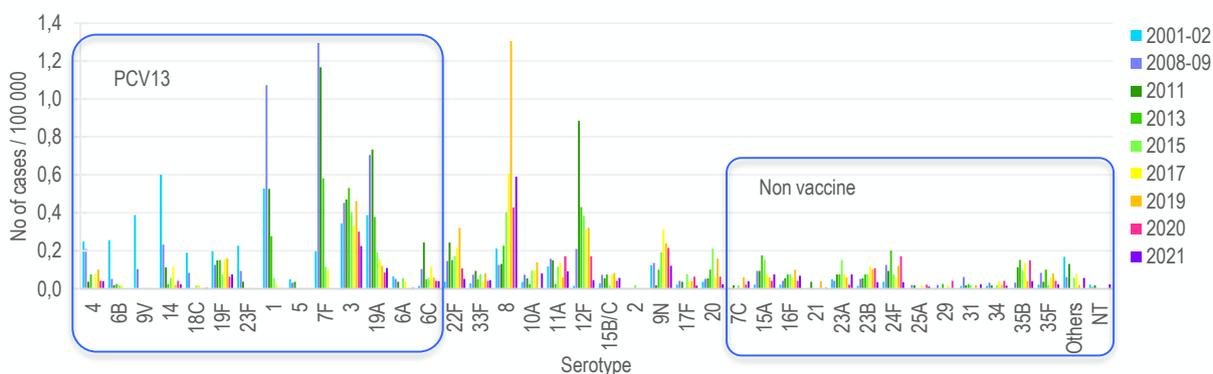


Figure 43 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2021. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

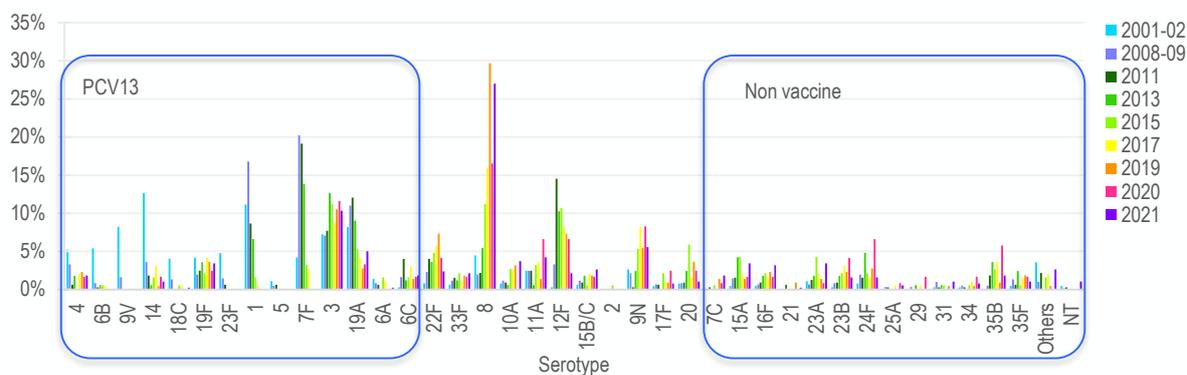


Figure 44 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2001-2002 (n=646), 2008-2009 (n=604), 2011 (n=324), 2013 (n=167), 2015 (n=267), 2017 (n=213), 2019 (n=215), 2020 (n=121) et en 2021 (n=378).

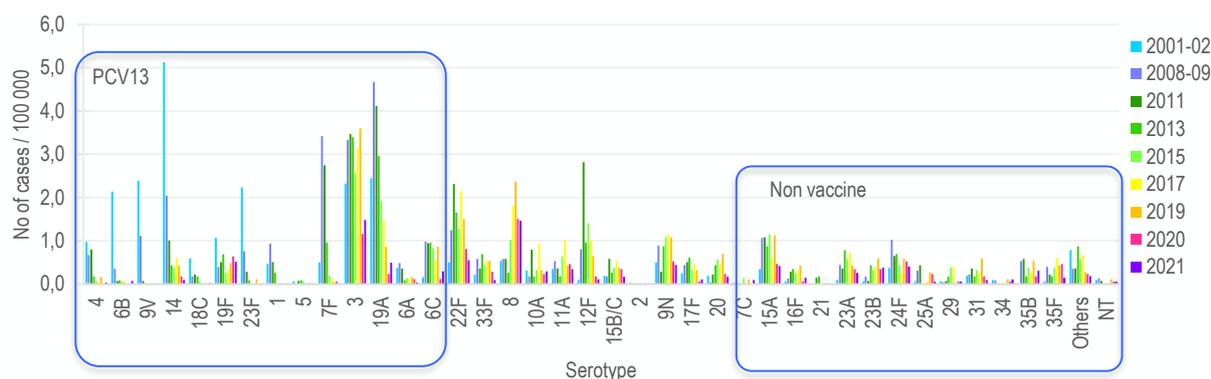


Figure 45 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte > 64 ans en 2001-2002, 2008-2009, et de 2011 à 2021. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

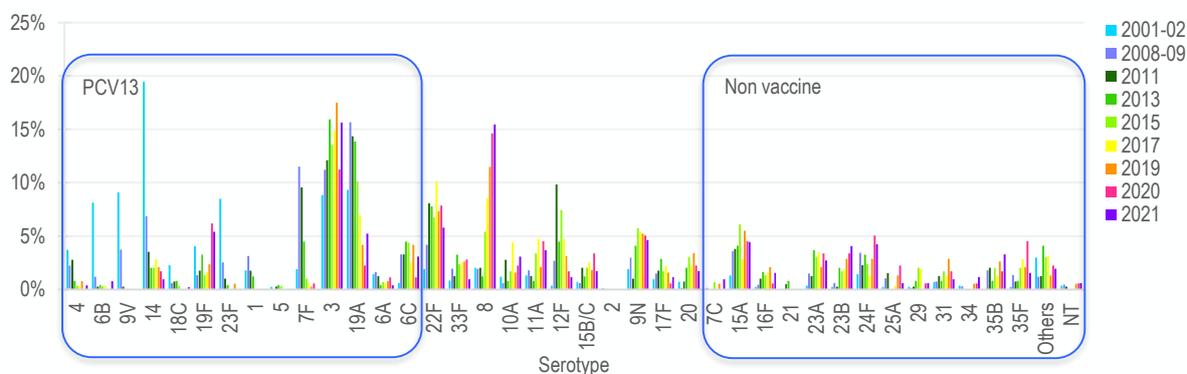


Figure 46 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2001-2002 (n=841), 2008-2009 (n=670), 2011 (n=397), 2013 (n=254), 2015 (n=429), 2017 (n=351), 2019 (n=383), 2020 (n=178) et en 2021 (n=518).

### Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées de bactériémies en 2021 est indiquée sur la Figure 47.

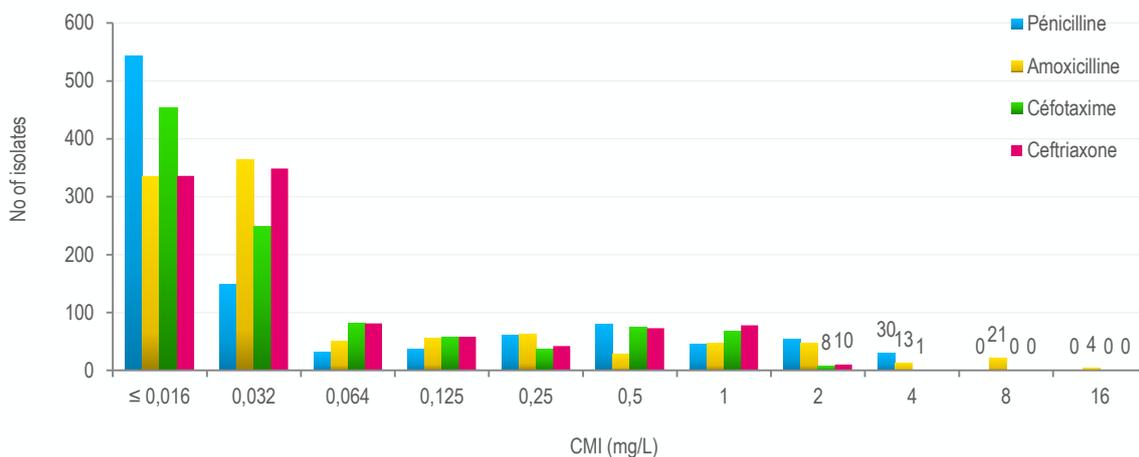


Figure 47 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2021 (n=1029) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

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

La sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des souches responsables de bactériémies est présentée selon chaque sérotype en Figure 48 et Figure 49 pour l'enfant, et en Figure 50 et Figure 51 pour l'adulte.

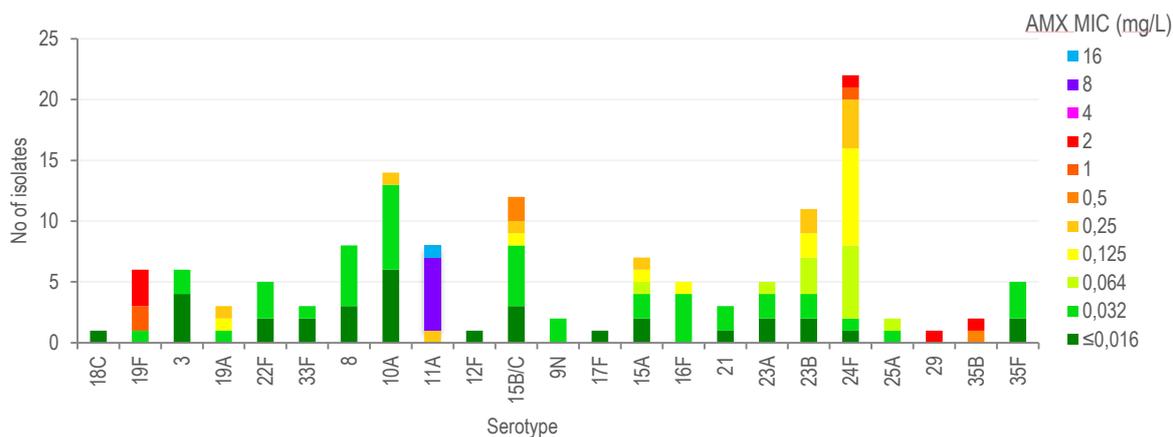


Figure 48 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$  ans) (n=133).

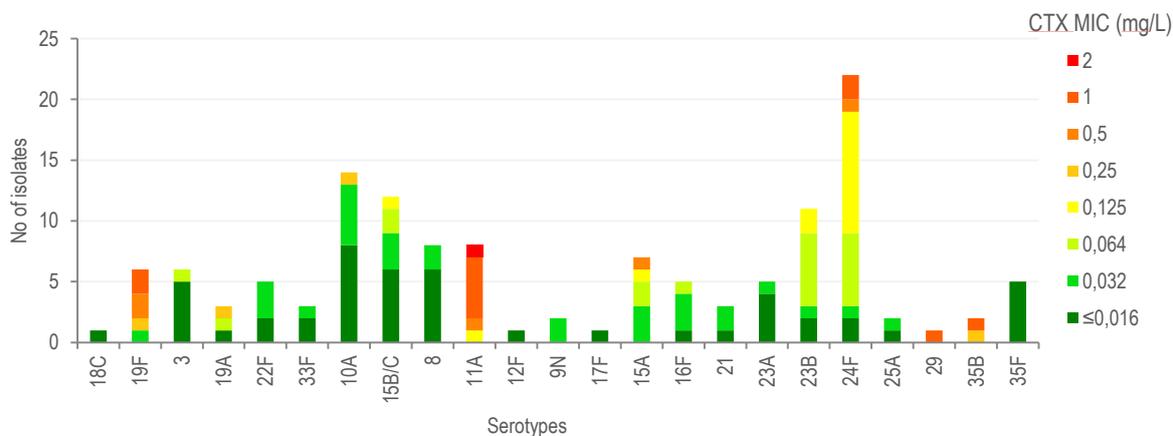


Figure 49 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant ( $\leq 15$  ans) (n=133).

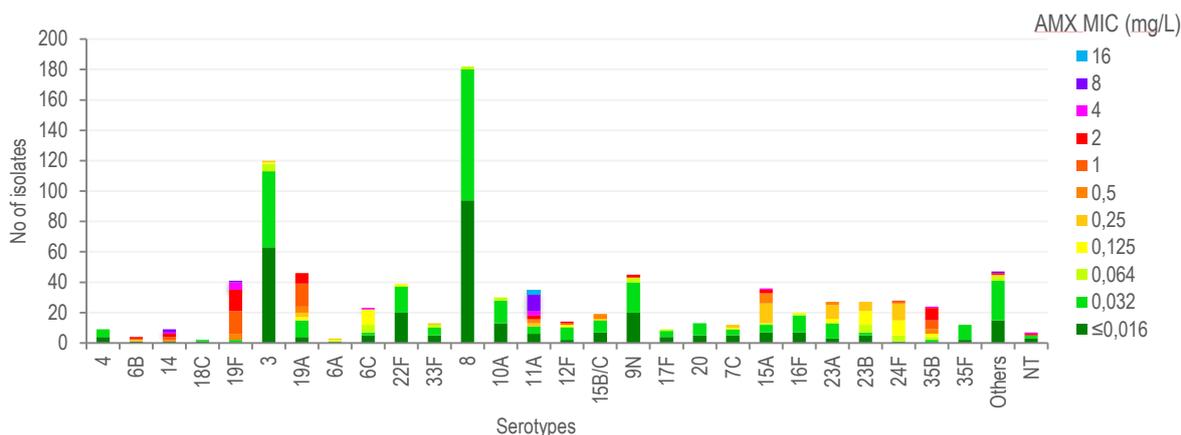


Figure 50 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=896).

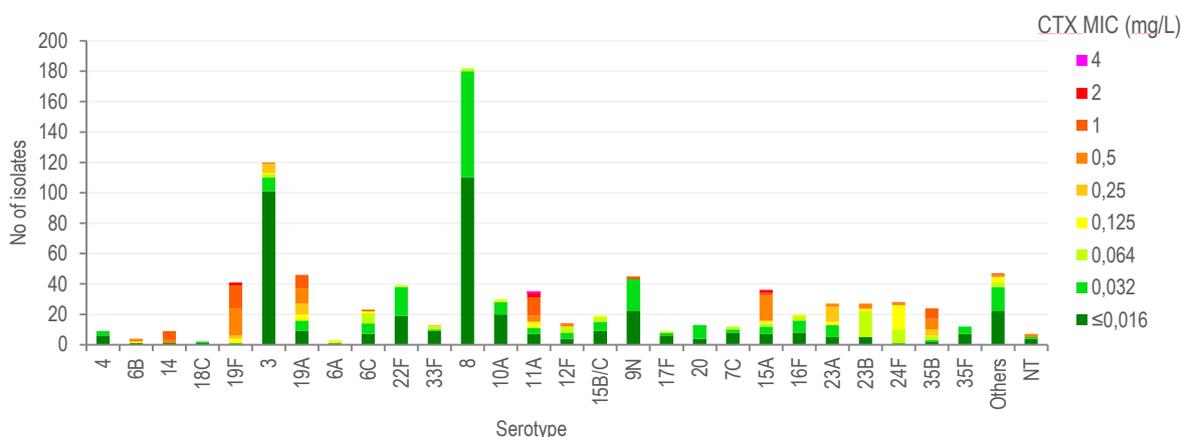


Figure 51 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=896).

### Évolution 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 16 075 souches de pneumocoques responsables de bactériémies.

D'après les données du réseau EPIBAC (Santé Publique France)<sup>14</sup>, tous âges confondus, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre 1998-2002 et 2021 de 8,2 à 3,7 cas / 100 000 (-55%).

Cette diminution s'est accompagnée d'une diminution de la prévalence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de bactériémies, qui est passée entre 2001 et 2021 de 46% à 30%, de 29% à 13%, 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 22% en 2021.

L'incidence des bactériémies à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines qui avait atteint son point le plus bas en 2014, est en hausse depuis, avec un infléchissement en 2020 et 2021. Comme dans le cas des méningites, la diminution d'incidence atténuée la hausse de la prévalence des souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines observée ces dernières années.

<sup>14</sup> <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>

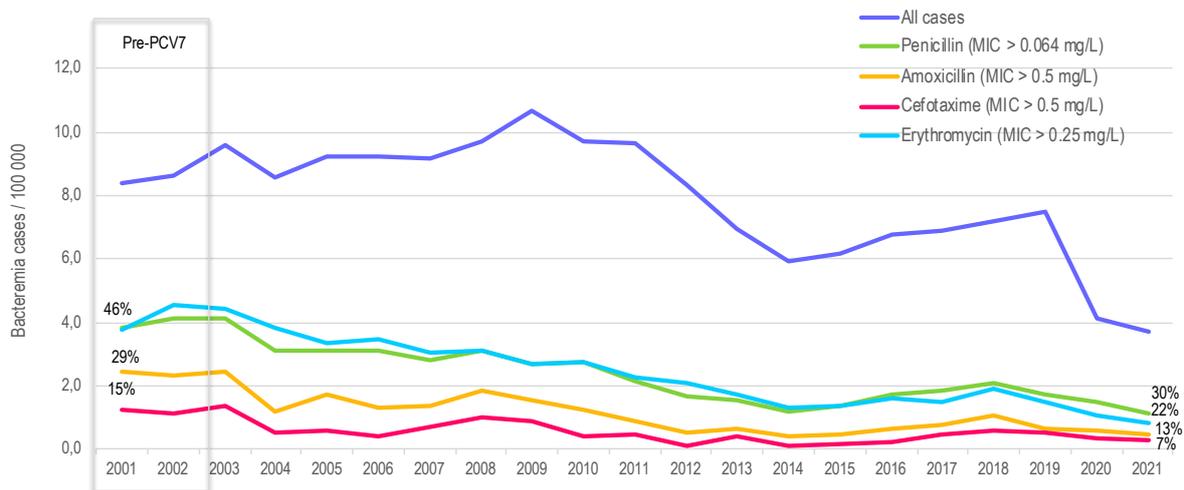


Figure 52 - Evolution de l'incidence des pneumocoques de **sensibilité diminuée aux bêta-lactamines** ou résistants aux macrolides isolés de bactériémies, 2001-2021. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

### 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 2021, cette surveillance a permis d'étudier 18 souches isolées d'épanchement pleural.

#### Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés étaient observés chez l'adulte (Figure 53).

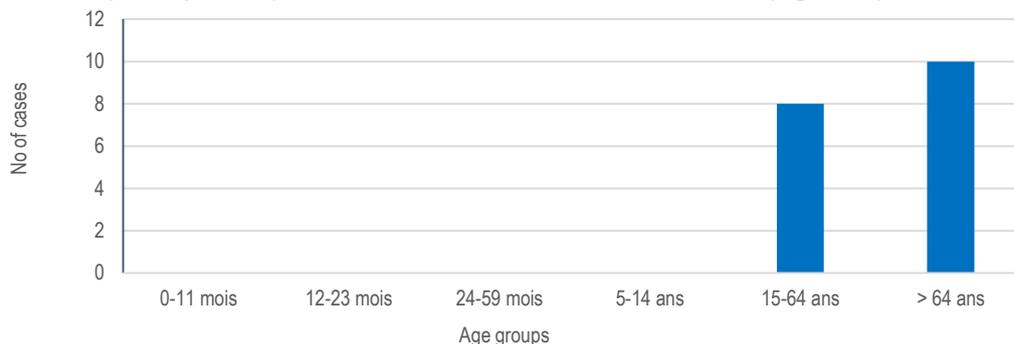


Figure 53 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=29).

## Répartition géographique

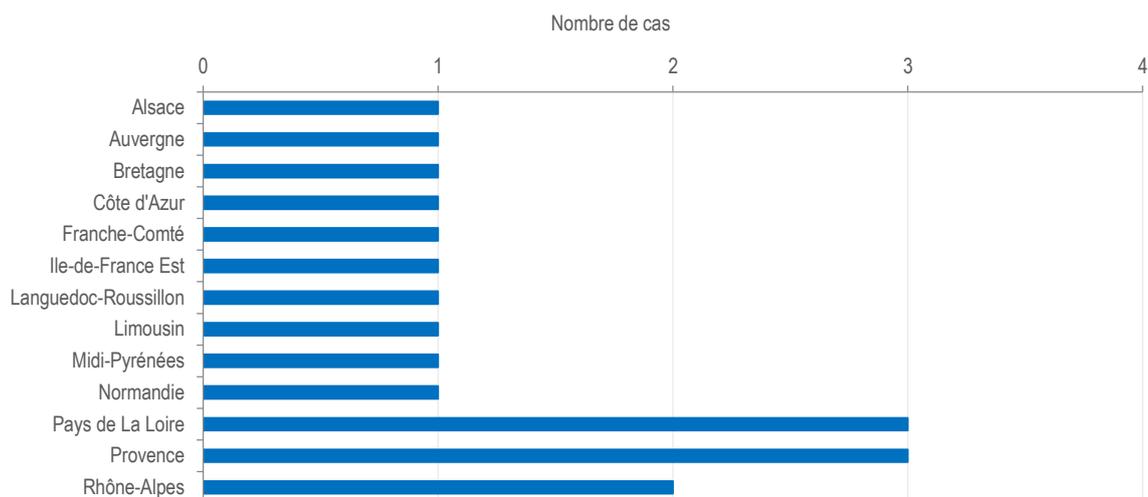


Figure 54 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=18).

## Surveillance des sérotypes

Malgré le petit nombre de souches étudiées, les sérotypes identifiés sont très divers dans les pleuro-pneumopathies en 2021 (13 sérotypes représentés) et reflètent la distribution observée pour les bactériémies de l'adulte (Figure 55). Les sérotypes impliqués dans ces pleuro-pneumopathies sont non vaccinaux dans 1 cas sur 3.

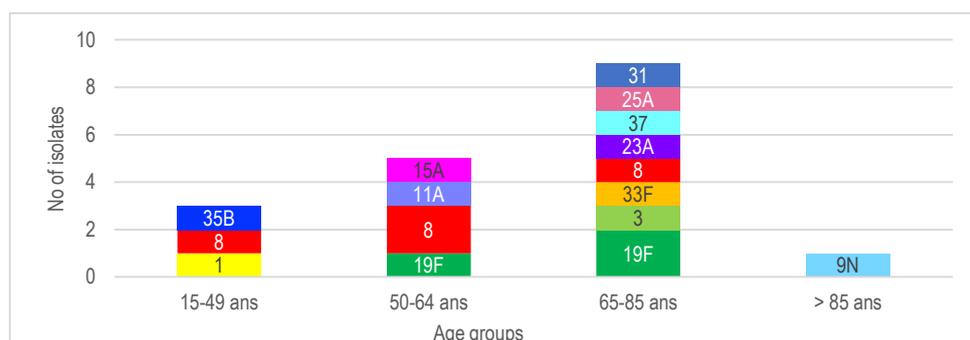


Figure 55 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.

## Activité comparée des bêta-lactamines

Parmi les 18 souches isolées de liquide pleuraux en 2021, 7 présentaient une sensibilité diminuée à la pénicilline, parmi lesquelles 2 souches étaient catégorisées résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) (Figure 56).

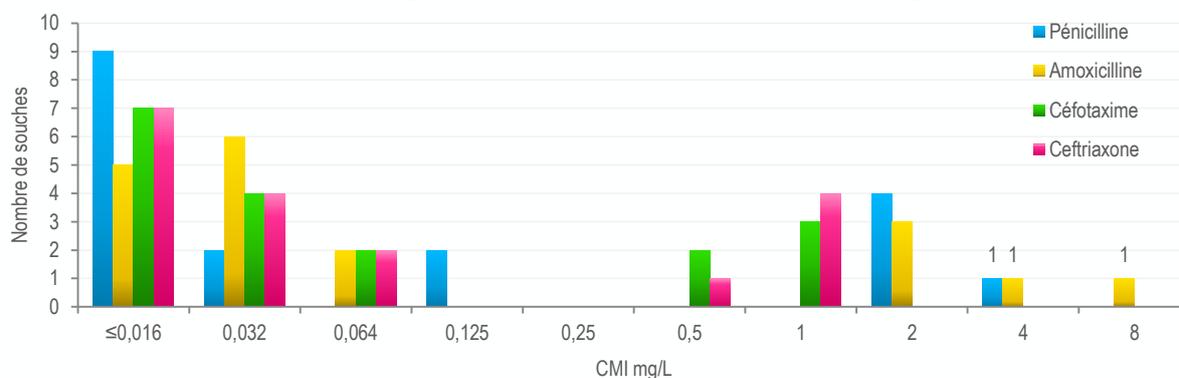


Figure 56 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=18) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

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

Les souches de sérotype 11A, 19F, 19A et 35B étaient de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (Figure 57). La résistance à l'amoxicilline était observé pour deux souches, une de sérotype 11A (CMI = 8 mg/L) et une de sérotype 19A (CMI = 4 mg/L).

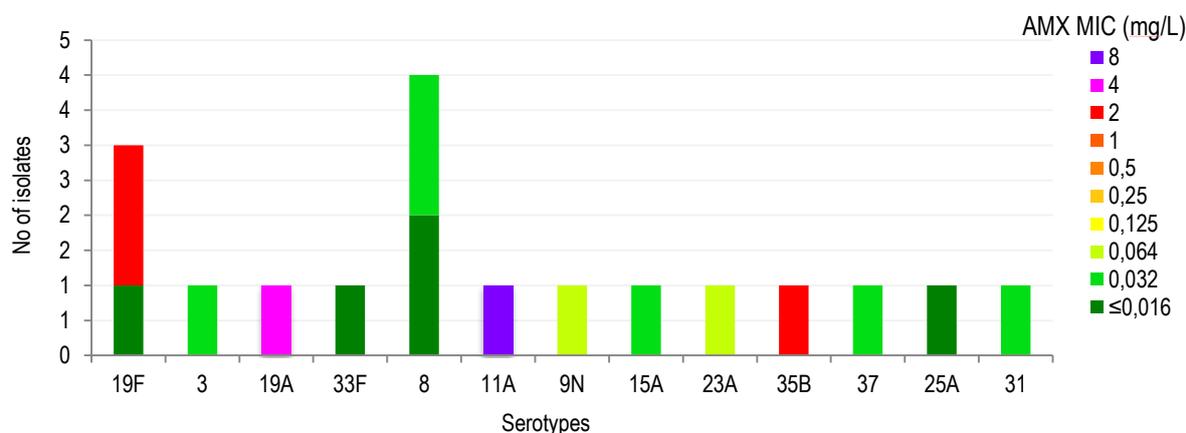


Figure 57 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux (n=18).

### Otitis 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 paracentèse ou à une otorrhée spontanée.

En 2021, cette surveillance a permis d'étudier 119 souches isolées de pus d'oreille.

### Répartition en fonction de l'âge

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

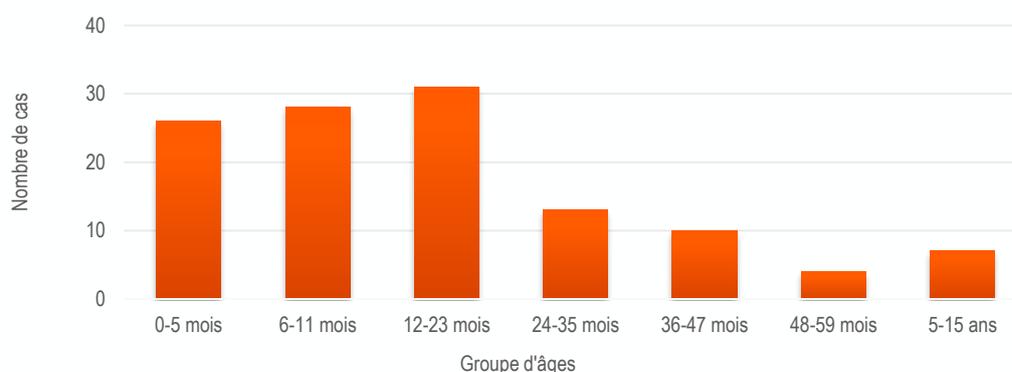


Figure 58 - Distribution des cas d'otites chez l'enfant en fonction des groupes d'âges (n=119).

### Surveillance des sérotypes

Le sérotype 3 qui représente 15% des souches isolées d'otites en 2021, est le principal sérotype après la quasi-disparition du sérotype 19A à la suite de l'introduction du vaccin 13-valent en 2010 (vs 51% en 2008-09). Viennent ensuite les sérotypes 11A (12%), 15B/C (10%), puis 23B et 24F (9%), 35B et le sérotype vaccinal 19F (7%) (Figure 59). Globalement, 24% des cas d'otites sont théoriquement couverts par le vaccin conjugué 13-valent, 25% par le PCV15, 56% par le PCV20. Les sérotypes non vaccinaux représente 42% des cas, et sont majoritairement dus aux sérotypes 23B et 24F (9% chacun).

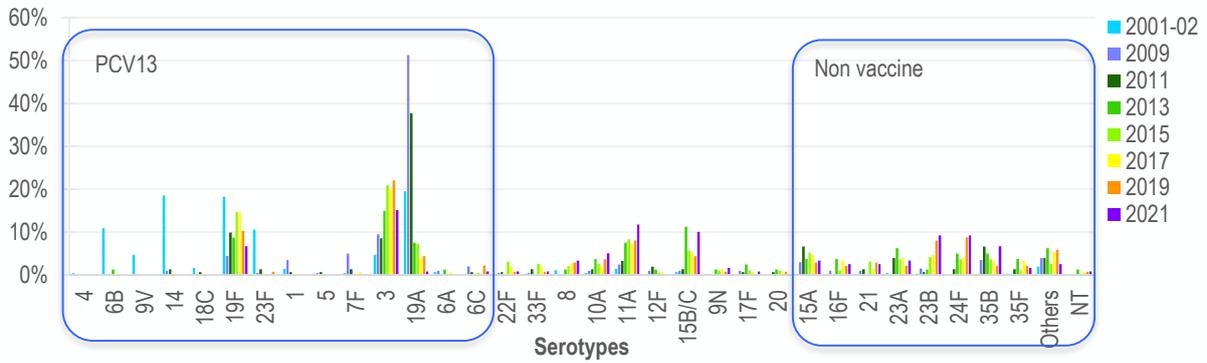


Figure 59 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'otites chez l'enfant en 2001-2002 (n=624), 2009 (n=199), 2011 (n=151), 2013 (n= 80), 2015 (n=191), 2017 (n=149), 2019 (n=134) et en 2021 (n=119).

### Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime pour les souches isolées d'otites en 2021 est indiquée sur la Figure 60. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 53% des souches d'otite. Ce chiffre, plus faible 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, est en augmentation par rapport à 2019 (40%). La CMI maximale observée est de 4 mg/L pour la pénicilline (9 souches), de 16 mg/L pour l'amoxicilline (2 souches) et de 8 mg/L pour le céfotaxime et la ceftriaxone (1 souche).

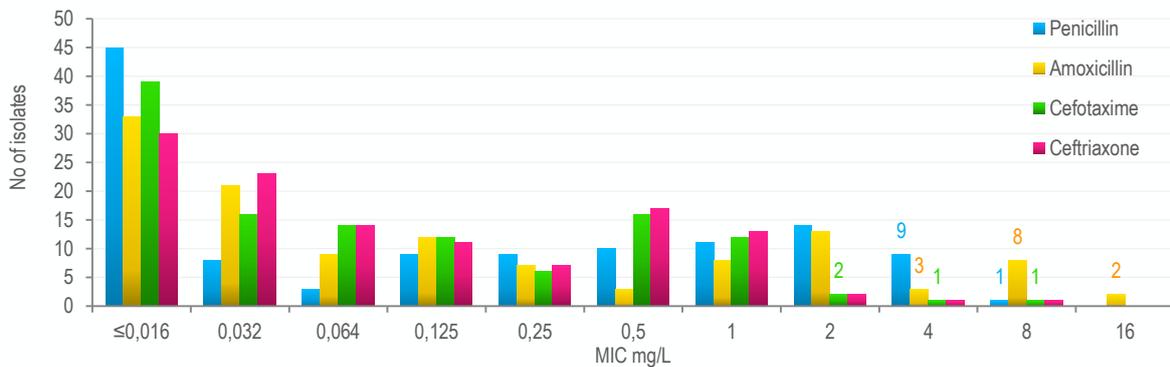


Figure 60 - Distribution des souches isolées d'otites (n=119) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

### 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 couvert par le PCV13, ainsi que par les sérotypes 11A, 15B/C (inclus dans le PCV20) et les sérotypes non vaccinaux 35B et 15A. La résistance à l'amoxicilline est observée pour les souches de sérotypes 11A, 15A et 15B/C ; ces souches sont aussi résistantes au céfotaxime avec des CMI atteignant jusqu'à 16 mg/L pour le sérotype 11A.

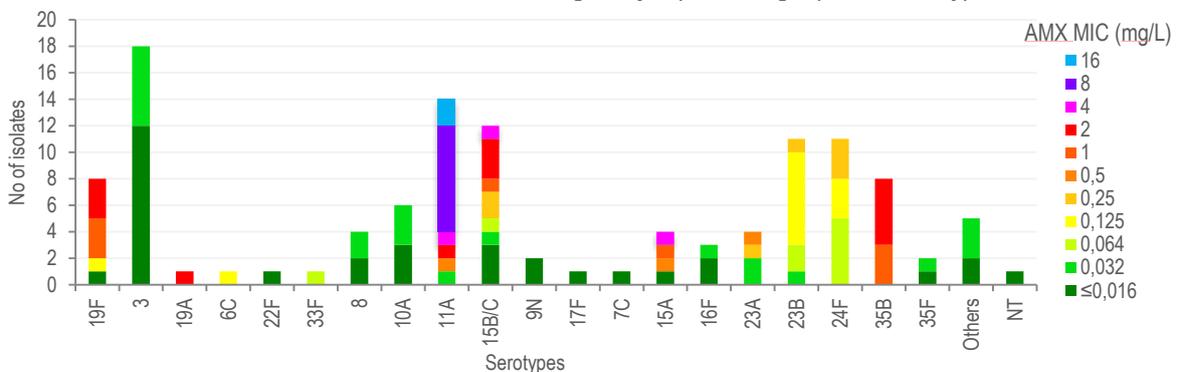


Figure 61 – Sensibilité à l'amoxicilline des pneumocoques isolés d'otites chez l'enfant en fonction du sérotype (n=119).

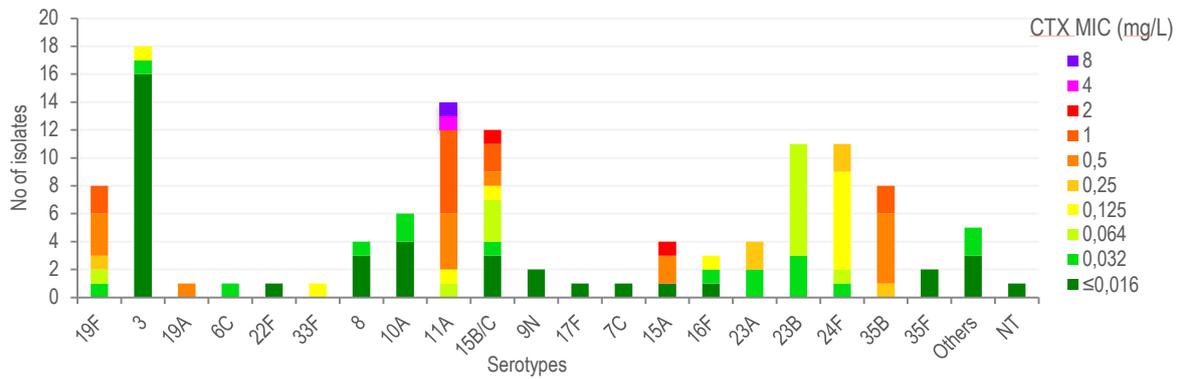


Figure 62 – Sensibilité au céfotaxime des pneumocoques isolés d'otites chez l'enfant en fonction du sérotype (n=119).

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

En 2021, 374 souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (âge moyen 58 ans ; âge médian 61 ans ; extrêmes de 15 à 97 ans) ont été étudiées (Tableau 3).

#### Surveillance des sérotypes

Cette surveillance s'exerce les années impaires depuis 2007. En 2021, les sérotypes vaccinaux contenus dans le PCV13 représentent 28% des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires, tandis que les sérotypes vaccinaux contenus dans le vaccin polysaccharidique 23-valent représentent 55% de l'ensemble. Les sérotypes prédominants sont les sérotypes 11A (13%), 19F (11%) et 35B (10%), suivis des sérotypes non vaccinaux 15A et 23B. En ce qui concerne les principaux sérotypes vaccinaux, il faut noter la diminution régulière du sérotype 19A (2% en 2021 vs. 13% en 2011) et le maintien du sérotype 3 autour de 8% depuis 2011 (Figure 63).

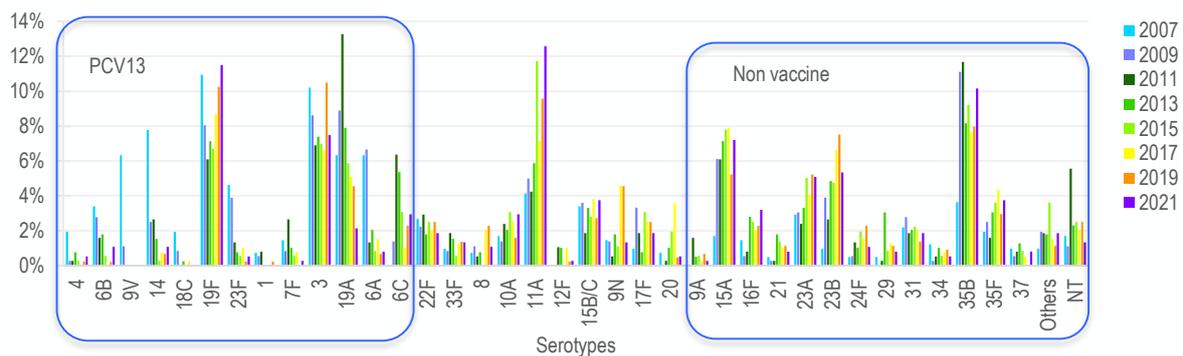


Figure 63 – Evolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2007 (n=411), 2009 (n=360), 2011 (n=377), 2013 (n=400), 2015 (n=358), 2017 (n=392), 2019 (n=425) et en 2021 (n=374).

#### Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone pour les souches isolées de prélèvements respiratoires en 2021 est indiquée sur la Figure 64. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 56% avec une CMI modale d'amoxicilline égale à 2 mg/L ; parmi celles-ci 57 souches sont résistantes (CMI d'amoxicilline > 2 mg/L). Les CMI maximales observées sont de 4 mg/L pour la pénicilline, le céfotaxime et la ceftriaxone et de 16 mg/L pour l'amoxicilline (Figure 64). Les souches de sérotype non vaccinal 11A surtout, mais aussi 35B et 15A rassemblent, avec le sérotype vaccinal 19F, la majorité des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et le sérotype 11A exprime un haut niveau de résistance aux bêta-lactamines (Figure 65 à Figure 66).

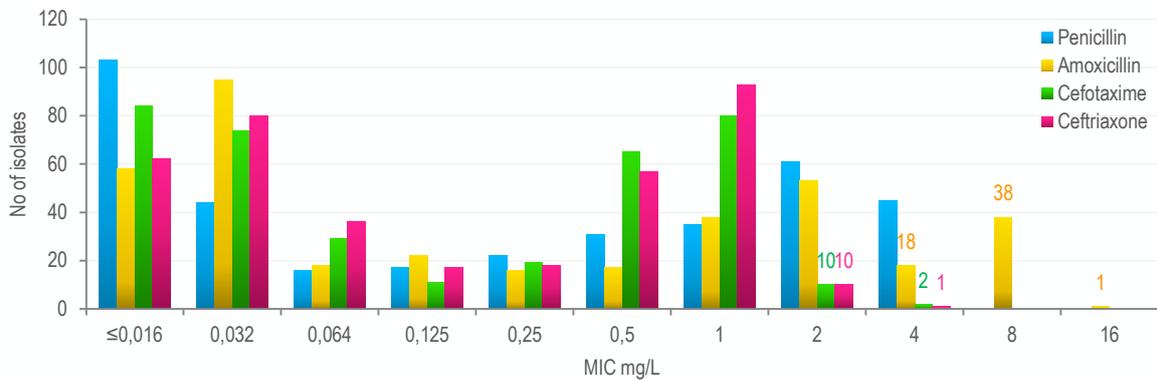


Figure 64 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=425) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

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

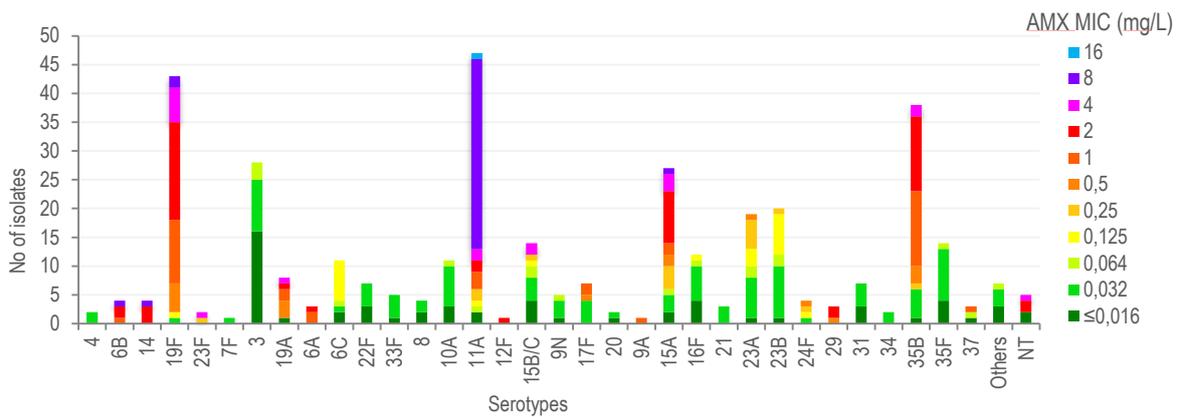


Figure 65 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=374).

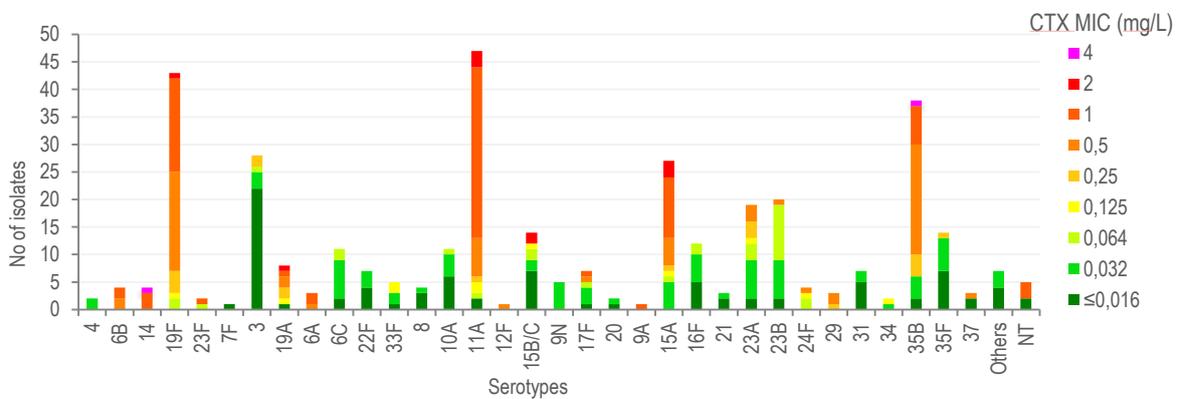


Figure 66 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=374).

La prévalence de la résistance aux fluoroquinolones reste très faible parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte. En 2021, 3 souches de pneumocoque présentent un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones, soit 0,8% des souches étudiées. Elles présentent le sérotype 19A ou le sérotype 11A non PCV13 (Tableau 6).

Tableau 6 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2021.

Phénotype	Prélèvements respiratoires adultes (n=374)		Niveau de résistance	Sérotype
	N	%		
Efflux	0	-	Bas ou inapparent	-
ParC/E	1	0,3	Bas ou inapparent	11A
ParC/E + GyrA	2	0,5	Haut	11A, 19A
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>0,8</b>	-	-

### 3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Le CNRP réalise l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Annexe 2 : Capacités techniques du CNR). Un choix judicieux d'antibiotiques permet de détecter au moyen de l'antibiogramme les mécanismes de résistance connus. Cette étude est complétée par la détermination 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 sur l'antibiogramme (norfloxacine résistantes).

En 2021, plus de dix ans après l'introduction du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans le calendrier vaccinal des enfants de moins de 2 ans, la proportion de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) dans l'échantillon étudié est de 32%. 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, est en hausse (Figure 67).

Cette situation intervient dans le contexte suivant :

- Une couverture vaccinale du vaccin conjugué 13-valent élevée en France, en particulier depuis l'obligation vaccinale, avec 99,8% des enfants de 8 mois ayant reçu une dose de vaccin, et 91,4% des enfants de moins de 21 mois ayant reçu un schéma complet (deux doses et un rappel) <sup>15</sup>.
- Une consommation d'antibiotique élevée en médecine ambulatoire, et malgré une diminution observée au décours de la pandémie de COVID-19, avec une nouvelle hausse entre 2020 et 2021 : 19,0 DDJ/1000h/j et 705,07 prescriptions/1000 hab en 2021 vs 18,1 DDJ/1000h/j et 663,50 prescriptions/1000 hab. en 2020. <sup>16</sup>
- Une diminution importante de l'incidence des infections invasives à pneumocoques au cours de l'épidémie de COVID-19. <sup>17</sup>

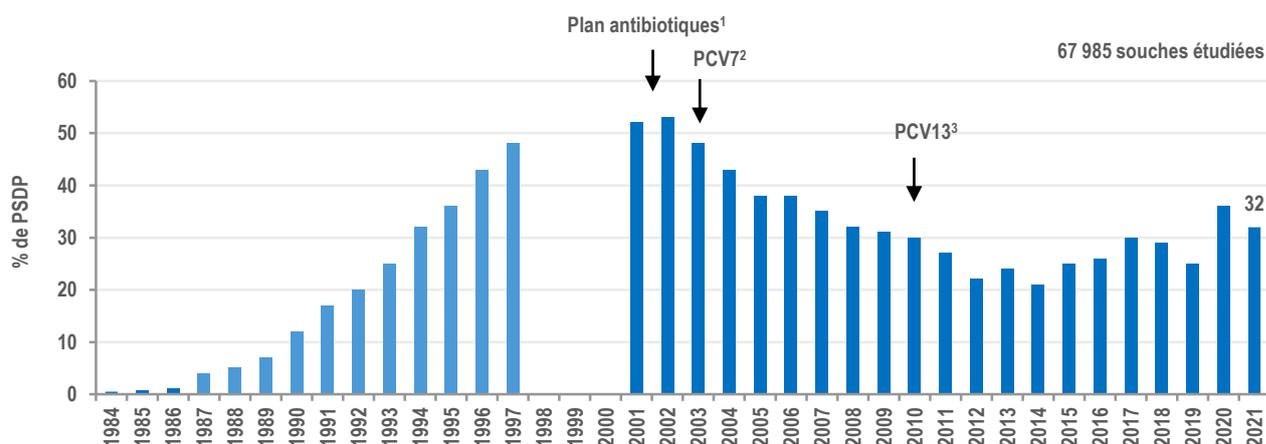


Figure 67 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 :

P. Geslin). <sup>1</sup>Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 [http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34\\_01.htm](http://www.sante.gouv.fr/html/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).

#### Données globales de la résistance aux antibiotiques en 2021

En 2021, 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>15</sup> <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-avril-2023>

<sup>16</sup> [https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio\\_conso.nb\\_pres\\_j01&s=2021&t=a02&view=map2](https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.nb_pres_j01&s=2021&t=a02&view=map2)

<sup>17</sup> Lancet Digit Health. 2021 Jun;3(6):e360-e370. Erratum in: Lancet Digit Health. 2021 May 26;: PMID: 34045002.

Tableau 7 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *S. pneumoniae* isolées en 2021.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	1029	70,2	26,9	2,9
Pénicilline (méningites)	≤ 0,06 mg/L	-	239	58,2	-	41,8
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1029	87,2	9,1	3,7
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	239	82,8	-	17,2
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	1029	92,5	7,4	0,1
Céfotaxime (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	239	89,5	-	10,5
Lévofloxacine	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L	1268	100	-	0
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1268	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	1268	76,7	0,2	23,2
Clindamycine	≥ 19 mm	-	1268	77,0	1,8	21,2
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1268	100	-	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	1268	92,8	1,5	5,7
Rifampicine	≥ 22 mm	-	1268	100	0	0
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	1268	99,4	-	0,6
Tétracycline	≥ 25 mm	-	1268	78,9	-	21,1
Vancomycine	≥ 16 mm	-	1268	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2022.

## Résistance aux bêta-lactamines

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

En 2021, 32% (407/1268) des souches invasives isolées d'hémocultures ou de LCS sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L), parmi lesquelles 3,2% (41 souches) ont une CMI > 2 mg/L. Pour l'amoxicilline et le céfotaxime, les souches de sensibilité diminuée (CMI > 0,5 mg/L) représentent respectivement 13,6% et 8,0% ; ces proportions sont en légère baisse par rapport à 2020.

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

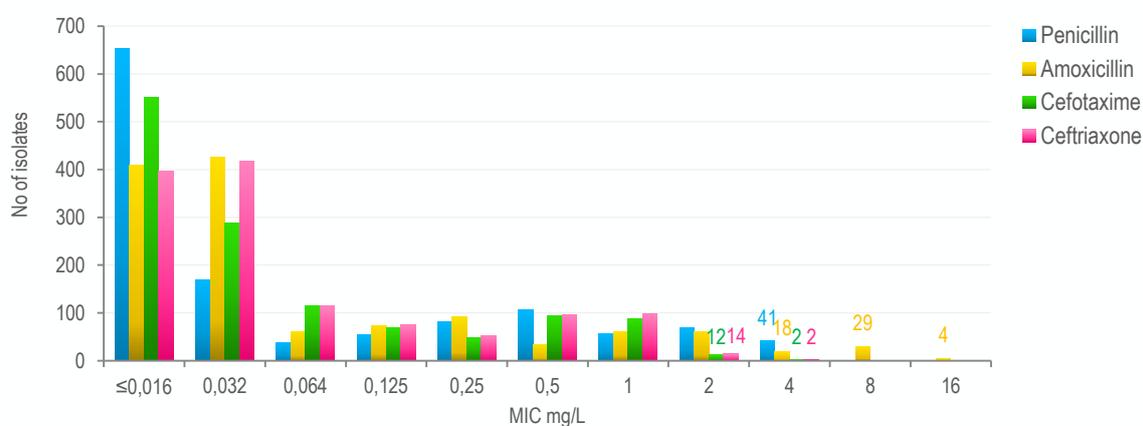


Figure 68 - Distribution des souches de pneumocoques isolées 2021 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone (n=1268).

Dans quatre cas, la CMI d'amoxicilline a atteint 16 mg/L, et deux souches résistantes au céfotaxime et à la ceftriaxone ont été isolées (CMI = 4 mg/L). Les caractéristiques des souches les plus résistantes, c'est-à-dire pour lesquelles la CMI d'amoxicilline est supérieure à 4 mg/L, sont rassemblées dans le Tableau 8. Elles sont représentées en majorité par le sérotype 11A.

Tableau 8 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=33).

Age	Sérotype	Site d'isolement	Région	CMI (mg/L)				Résistance(s) associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	CRO	
0 mois	11A	Hémoculture	Bretagne	4	8	1	1	Co
0 mois	11A	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	4	8	2	2	Co
2 mois	11A	Hémoculture	Centre	4	16	1	1	Co
6 mois	11A	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	4	8	1	1	Co
8 mois	11A	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	4	8	1	1	Co
20 mois	11A	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	4	8	1	1	Co
3 ans	11A	Hémoculture	Pays de La Loire	2	8	0,5	1	Co
4 ans	11A	Hémoculture	Rhône-Alpes	2	8	1	1	Co
39 ans	11A	Hémoculture	Midi-Pyrénées	4	16	4	4	Co
40 ans	11A	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	2	8	0,5	0,5	Co
44 ans	11A	LCS	Ile-de-France Est	4	8	2	2	Co
51 ans	14	LCS	Nord - Pas de Calais	4	8	1	1	E-Co
52 ans	9A	Hémoculture	Franche-Comté	4	8	1	1	Co
57 ans	11A	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	4	8	1	1	Co
58 ans	14	LCS	Rhône-Alpes	4	8	1	1	E-Co
58 ans	11A	Hémoculture	Pays de La Loire	2	8	1	1	Co
58 ans	11A	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	4	8	1	1	-
59 ans	11A	Hémoculture	Pays de La Loire	4	8	1	1	Co
60 ans	11A	LCS	Bretagne	4	8	4	4	Co
61 ans	11A	LCS	Languedoc-Roussillon	4	8	0,5	1	Co
63 ans	11A	Hémoculture	Picardie	4	8	1	1	-
64 ans	11A	Hémoculture	Nord - Pas de Calais	4	16	1	2	Co
68 ans	11A	Hémoculture	Midi-Pyrénées	4	8	1	1	Co
68 ans	6B	LCS	Languedoc-Roussillon	2	8	1	1	E-Co-Ch
69 ans	19F	LCS	Midi-Pyrénées	4	8	2	2	E-T-Co
77 ans	11A	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	2	8	1	1	Co
82 ans	11A	Hémoculture	Languedoc-Roussillon	4	8	1	1	Co
83 ans	11A	Hémoculture	Pays de La Loire	4	8	1	1	Co
87 ans	11A	Hémoculture	Centre	4	8	0,5	1	-
87 ans	11A	Hémoculture	Rhône-Alpes	2	8	2	2	-
88 ans	11A	Hémoculture	Auvergne	4	8	2	1	Co
91 ans	11A	Hémoculture	Champagne-Ardenne	4	16	1	1	Co

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

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

Parmi les souches invasives isolées chez l'enfant (méningites et bactériémies) en 2021, la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R), a augmenté pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime par rapport à 2020. La proportion de souches résistantes à la pénicilline et à l'amoxicilline est aussi en hausse. Aucune souche résistante au céfotaxime n'a été isolée en 2021. La résistance à l'érythromycine baisse d'un point. (Tableau 9, Figure 69). Les autres marqueurs de résistance sont stables Figure 70).

Tableau 9 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2021.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	$\leq 0,06$ mg/L	$> 2$ mg/L	133	57,1	39,1	3,8
Pénicilline (méningites)	$\leq 0,06$ mg/L	-	82	56,1	-	43,9
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	$> 2$ mg/L	133	88,0	6,8	5,3
Amoxicilline (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	-	82	86,6	-	13,4
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	$> 2$ mg/L	133	91,0	9,0	0
Céfotaxime (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	-	82	92,7	-	7,3
Lévofloxacine	$\leq 0,001$ mg/L	$> 2$ mg/L	215	100	-	0
Moxifloxacine	$\leq 0,5$ mg/L	-	215	100	-	0
Érythromycine	$\geq 22$ mm	$< 19$ mm	215	71,6	-	28,4
Clindamycine	$\geq 19$ mm	-	215	72,1	1,9	26,0
Pristinamycine	$\geq 19$ mm	-	215	100	-	0
Cotrimoxazole	$\geq 13$ mm	$< 10$ mm	215	90,2	2,8	7,0
Rifampicine	$\geq 22$ mm	-	215	100	-	0
Chloramphénicol	$\geq 21$ mm	-	215	100	-	0
Tétracycline	$\geq 25$ mm	-	215	73,5	-	26,5
Vancomycine	$\geq 16$ mm	-	215	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2022.

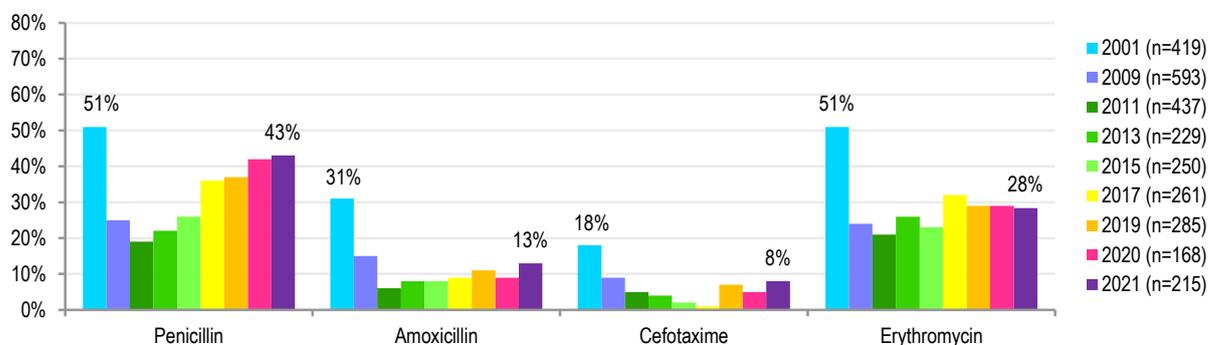


Figure 69 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'enfant de 2001 à 2021.

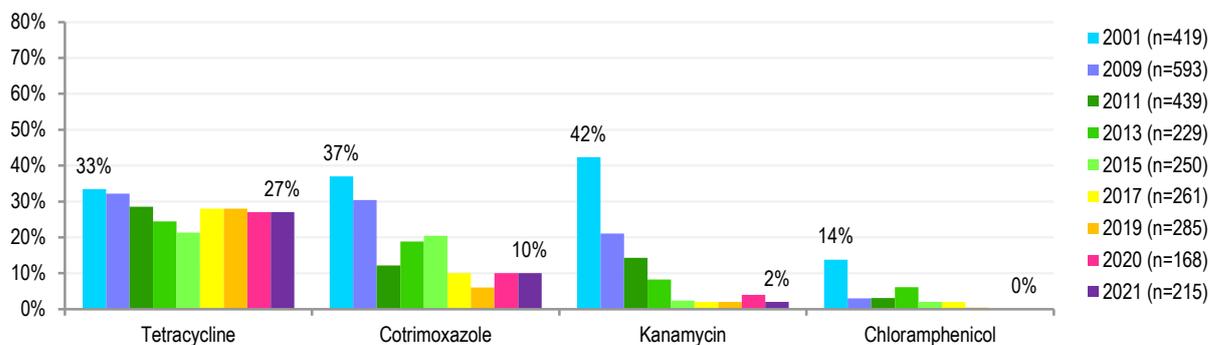


Figure 70 - Évolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant de 2001 à 2021.

### C. Chez l'adulte

Chez l'adulte la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R) aux bêta-lactamines parmi les souches isolées d'infections invasives est en baisse par rapport à 2020 : 29,8% pour la pénicilline, 13,9% pour l'amoxicilline et 8% pour le céfotaxime, alors que la résistance à l'érythromycine augmente d'un point (Tableau 10, Figure 71). Cependant, parmi les souches isolées de méningites, la proportion de souches non sensibles au céfotaxime s'élève à 12%, dont une souche résistante (CMI = 4 mg/L). Parmi les autres marqueurs de résistance, une hausse de trois points est observée pour la tétracycline et la kanamycine, alors que la résistance au cotrimoxazole diminue (Figure 72).

Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2021.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souche s (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	896	72,1	25,1	2,8
Pénicilline (méningites)	≤ 0,06 mg/L	-	157	59,2	-	40,8
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	896	87,1	9,5	3,5
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	157	80,9	-	19,1
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	896	92,7	7,1	0,1
Céfotaxime (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	157	87,9	-	12,1
Lévofloxacine	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L	1053	100	-	0
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1053	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	< 19 mm	1053	77,7	-	22,3
Clindamycine	≥ 19 mm	-	1053	78,0	1,8	20,2
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1053	100	-	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	1053	93,4	1,2	5,4
Rifampicine	≥ 22 mm	-	1053	99,7	-	0,3
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	1053	99,3	-	0,7
Tétracycline	≥ 25 mm	-	1053	80,1	-	19,9
Vancomycine	≥ 16 mm	-	1053	100	-	0

Selon le CA-SFM 2022.

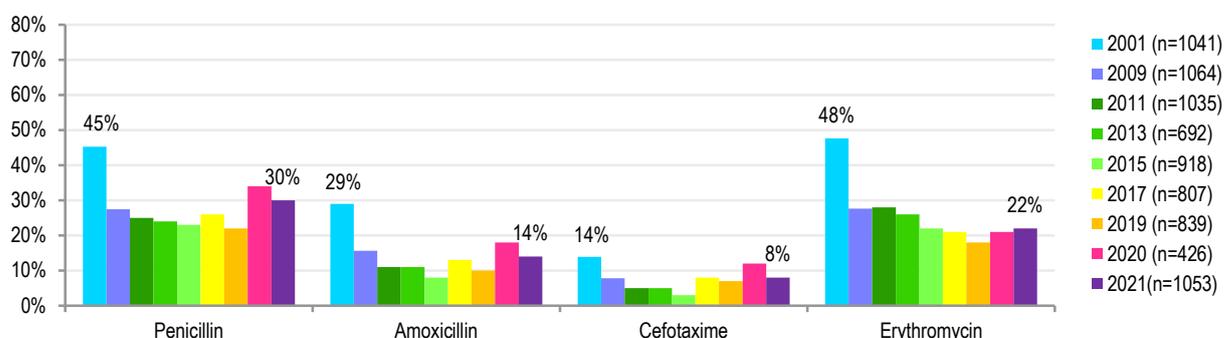


Figure 71 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2021.

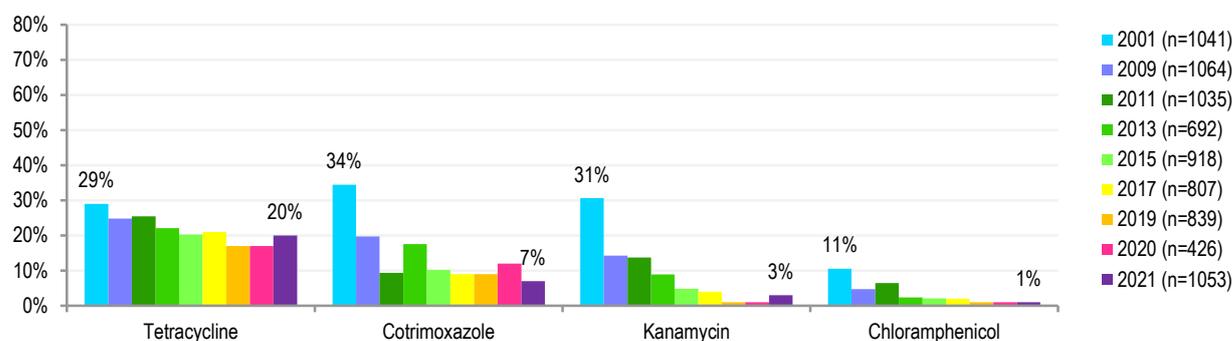


Figure 72 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2021.

## Résistance aux macrolides et apparentés

En 2021, le taux de résistance aux macrolides des souches invasives s'établit à 28% chez l'enfant, (Figure 69) et 22% chez l'adulte (Figure 71).

Il s'agit dans 98,5% des cas, comme les années précédentes, d'une résistance de type MLS<sub>B</sub> (qui touche l'ensemble des Macrolides Lincosamides et Streptogramine B). En 2021, 1,5% des souches invasives (13/1268) présentent une résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15).

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, 63% sont résistantes aux macrolides (58% chez l'enfant, 65% chez l'adulte). Cependant, la 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).

## Autres marqueurs de résistance

Globalement, la diminution de la proportion de souches résistantes à la tétracycline, au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol dans les infections invasives se poursuit depuis 2001, à la fois chez l'enfant (Figure 70) et chez l'adulte (Figure 72).

La résistance à l'érythromycine, à la tétracycline et dans une moindre mesure au cotrimoxazole, sont les marqueurs de résistance 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 en moins retrouvée dans les souches qui portent les autres marqueurs de résistance. Le chloramphénicol est un marqueur indépendant, devenu rare lui aussi.

## Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches invasives cumulant une résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 11. Elle diminue régulièrement depuis 2010. Sur les 1266 souches pour lesquelles les six marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) ont été étudiés, 799 soit 63% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance. Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent 17% de l'ensemble (216/1266) (vs. 16% en 2003) et 46% des souches non sauvages (216/467) (vs. 27% en 2003).

En 2021, la multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 20% (251/1266) de l'ensemble des souches étudiées et 54% des souches non sauvages (251/467) (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (96%, 242/251) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides, et ceci de façon stable.

Tableau 11 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 4 marqueurs (1266 souches invasives étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype <sup>o</sup>	Enfants	Adultes	Total	Principaux sérotypes*
1	P	24	61	85	23B, 35B
	E	4	17	21	33F
	T	3	8	11	-
	Co	3	7	10	-
2	PCo	14	38	52	11A
	PE	3	12	15	19F, 35B
	ET	1	13	14	6C
	PT	0	4	4	-
	CoT	0	2	2	-
	EK	1	0	1	-
	PCh	0	1	1	-
<b>Total 1 ou 2 marqueur(s) de résistance</b>		<b>53</b>	<b>163</b>	<b>216</b>	
3	PET	47	159	206	24F, 19F, 15A, 19A, 23A
	PECo	0	7	7	-
	PCoT	1	5	6	-
	PEK	0	5	5	-
	ECoT	1	0	1	-
	PTK	0	1	1	-
	PECh	0	1	1	-

4	PETK	2	8	10	<b>19A, 24F</b>
	PECoT	2	6	8	11A, 19A
	ECOTCh	0	1	1	15A
	PETCh	0	1	1	35B
	PECoCh	0	1	1	6B
5	PECoChK	0	2	2	6B
	PECoTK	0	1	1	15B/C

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

\*Le sérotype prédominant pour les principaux phénotypes est indiqué en gras.

## Résistance aux fluoroquinolones

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

En 2021, sur les 1268 souches invasives étudiées en 2021, seule une souche (<0,1%) présente une résistance isolée à la norfloxacine, évocatrice d'un phénotype de type efflux, qui touche la norfloxacine et la ciprofloxacine ; **ces souches conservent leur sensibilité aux fluoroquinolones anti-pneumococciques** indiquées dans les infections respiratoires, lévofloxacine et moxifloxacine. Parmi les souches isolées au cours d'infections respiratoires sans bactériémie, 3 souches présentent un mécanisme de résistance acquis aux fluoroquinolones, soit 0,8% des souches étudiées (1 de bas niveau et 2 de haut niveau de résistance, cf. Tableau 6).

## Résistance aux antibiotiques et sérotypes

En 2021, le sérotype 24F représente 15% (61/407) des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline CMI > 0,064 mg/L) quel que soit l'âge considéré, et 33% chez les enfants de moins de 15 ans. Le sérotype 19F quant à lui représente à lui seul 16% (50/314) des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline chez l'adulte. Ces deux sérotypes comprennent chacun près de 92% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline. Le restant des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est représenté essentiellement par les sérotypes non vaccinaux 11A, 23B, 15A et (respectivement 10%, 10% et 9%) et le sérotypes vaccinal 19A (9%), parmi lesquels 11A et 23B comptent près de 80% de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, et 15A et 19A, près de 65% (Figure 73 à Figure 75, et Tableau 12).

Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines sont retrouvées parmi les sérotypes 11A, 19F, 14 et 6B (Tableau 8). Plus particulièrement, les souches de sérotype non vaccinal 11A sont associées dans 90% des cas à une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, avec des CMI élevées de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (respectivement 4 mg/L, 16 mg/L et 4 mg/L) (Figure 73 à Figure 75).

Les sérotypes 8 et 3 qui sont les plus fréquents, ainsi que les sérotypes 10A, 9N et 22F sont régulièrement sensibles à la pénicilline. Toutefois, à noter en 2021, 2 souches de sérotype 9N et une souche de sérotype 3 qui présentent la particularité d'être de sensibilité diminuée à la pénicilline. (Figure 73).

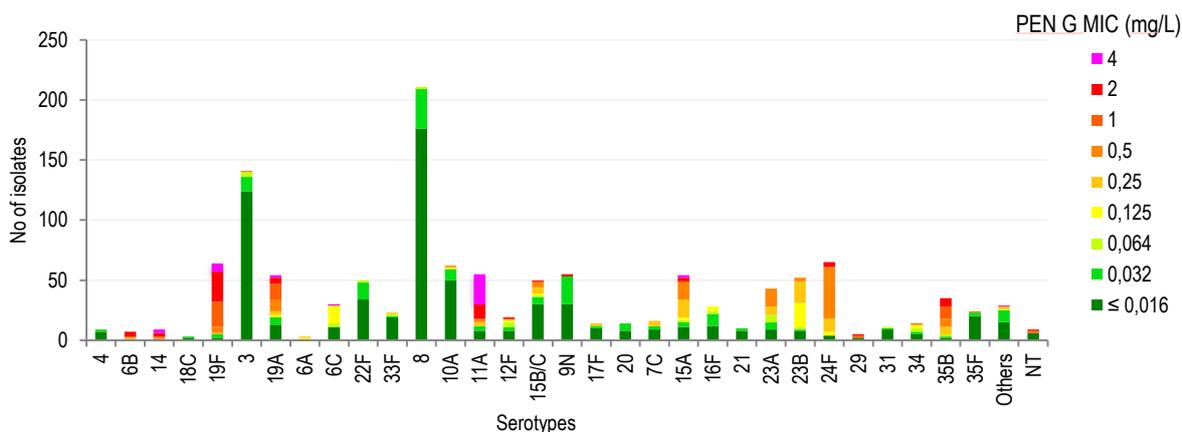


Figure 73 - Sensibilité à la **pénicilline** par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2021 (n=1268).

En 2021, les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline appartiennent essentiellement aux sérotypes non vaccinaux 11A, 15A, 24F et 35B, ainsi qu'aux sérotypes vaccinaux 19F, 19A, 6B et 14 (Figure 74). Les CMI les plus élevées (jusqu'à 16 mg/L) sont observées pour les souches de sérotypes 11A. Globalement, les souches appartenant à ces mêmes sérotypes, présentent aussi une sensibilité diminuée au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/L) (Figure 75). Deux souches invasives résistantes au céfotaxime (CMI de = 4 mg/L) ont été isolées en 2021 (Tableau 8).

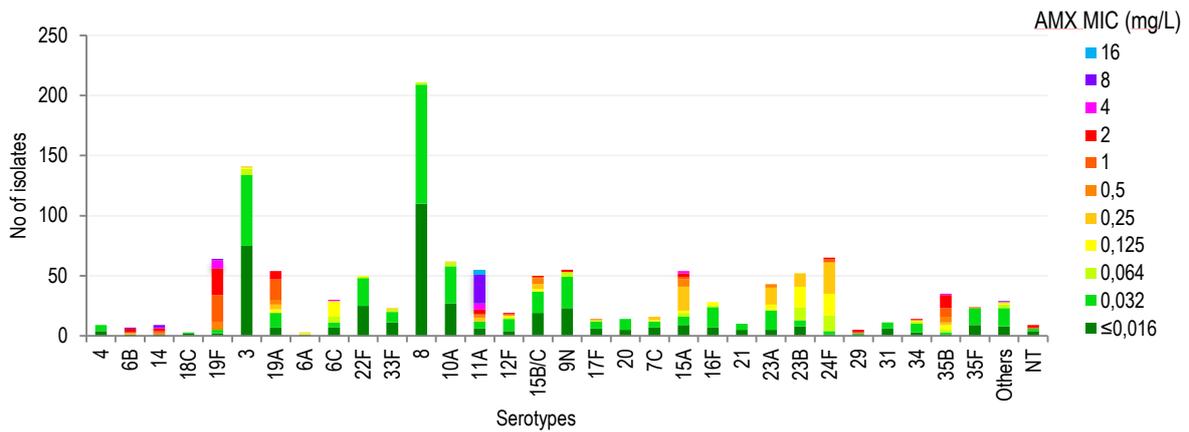


Figure 74 - Sensibilité à l'amoxicilline par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2021 (n=1268).

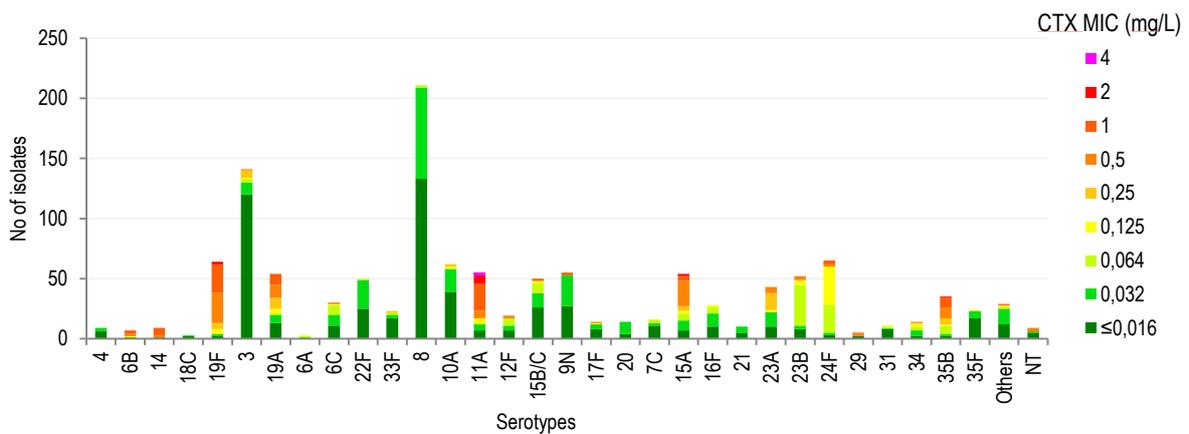


Figure 75 - Sensibilité au céfotaxime par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées d'infections invasives en 2021 (n=1268).

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 (87% des souches), 33F (65%) et 15A (70%), ainsi que pour le sérotype vaccinal 19F (92%) (Figure 76). Pour le sérotype 33F, il est intéressant de noter que cette résistance n'est que rarement associée à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines. En 2021 toutes les souches de sérotype 33F sauf une étaient sensibles aux bêta-lactamines. Enfin, six souches de sérotype 3 isolées de bactériémies chez des adultes présentaient une résistance inhabituelle aux macrolides, tout en étant sensibles à la pénicilline.

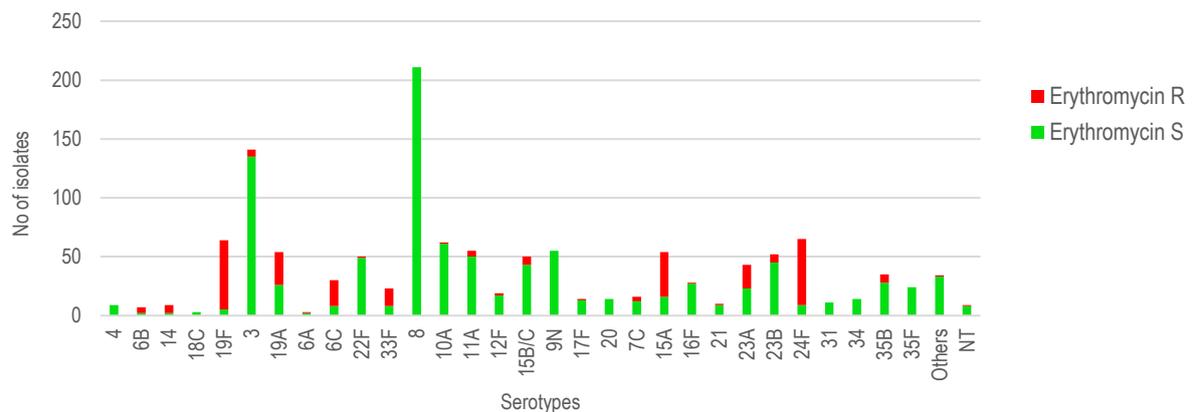


Figure 76 - Sensibilité à l'érythromycine par sérotype des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2021 (n=1268) d'infections invasives.

Tableau 12 – Fréquence des sérotypes des **souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L)** en 2021 selon le site de prélèvement et le groupe d'âge (% par colonne).

Sérotype	Bactériémies (n=1029)		Méningites (n=239)		Total (n=1268)
	Enfant (≤15 ans) (n=133)	Adulte (n=896)	Enfant (≤15 ans) (n=82)	Adulte (n=157)	
24F	35,1%	10,8%	30,6%	4,7%	15,0%
19F	8,8%	15,6%	11,1%	17,2%	14,5%
11A	14,0%	9,6%	8,3%	12,5%	10,6%
23B	15,8%	8,4%	8,3%	12,5%	10,1%
15A	5,3%	9,6%	5,6%	12,5%	9,1%
19A	3,5%	12,4%	0,0%	3,1%	8,6%
35B	3,5%	8,0%	11,1%	6,3%	7,4%
23A	1,8%	5,6%	8,3%	6,3%	5,4%
6C	0,0%	5,2%	2,8%	3,1%	3,9%
15B/C	7,1%	1,6%	0,0%	7,8%	3,2%
14	0,0%	3,2%	0,0%	0,0%	2,0%
6B	0,0%	1,2%	2,8%	3,1%	1,5%
16F	1,8%	0,4%	5,6%	0,0%	1,0%
7C	0,0%	1,2%	2,8%	0,0%	1,0%
34	0,0%	0,8%	2,8%	1,6%	1,0%
12F	0,0%	1,2%	0,0%	1,6%	1,0%
29	1,8%	0,4%	0,0%	1,6%	0,7%
9N	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,5%
10A	1,8%	0,4%	0,0%	0,0%	0,5%
6A	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,5%
17F	0,0%	0,4%	0,0%	1,6%	0,5%
9L	0,0%	0,4%	0,0%	0,0%	0,2%
33F	0,0%	0,4%	0,0%	0,0%	0,2%
11B	0,0%	0,0%	0,0%	1,6%	0,2%
3	0,0%	0,4%	0,0%	0,0%	0,2%
35F	0,0%	0,0%	0,0%	1,6%	0,2%
9A	0,0%	0,4%	0,0%	0,0%	0,2%
NT	0,0%	0,8%	0,0%	1,6%	0,7%

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

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

°° Sérotype contenu uniquement dans le vaccin conjugué 13-valent.

### 3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

#### Réseaux nationaux

En 2021, le CNRP a participé à travers le Conseil Scientifique de l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), 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 a été 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. Compte-tenu de la hausse des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline depuis 2015, avec 32% en 2021 la France apparaît en rouge sur la carte de l'Europe.<sup>18</sup>

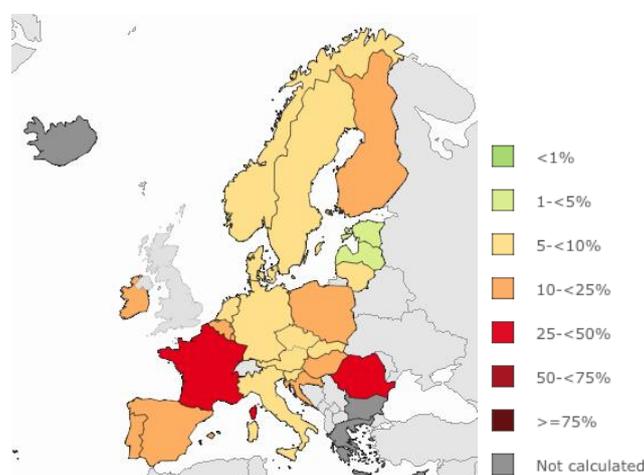


Figure 77 – Proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe en 2021. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

- 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-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).
- Mesure de l'impact des vaccins conjugués anti-pneumococciques 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 multicentrique d'impact des vaccins conjugués anti-pneumococciques, Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (**PSERENADE**). Trois publications avec pour sujet d'étude le remplacement<sup>19</sup>, les méningites<sup>20</sup>, et l'évolution du sérotype 1<sup>21</sup> sont parues en 2021.

<sup>18</sup> <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

<sup>19</sup> Deloria Knoll *et al.* Microorganisms, 2021.

<sup>20</sup> Garcia Quesada *et al.* Microorganisms, 2021

<sup>21</sup> Bennett *et al.* Microorganisms, 2021

### 3.5 Enquêtes ou études ponctuelles 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 avec ACTIV 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 2021-2022 **dans cette population où plus de 99% des enfants sont vaccinés**, la proportion d'enfants porteurs de pneumocoques est de 56% (vs. 71% à l'ère pré-vaccinale en 2002-2003). Parmi les sérotypes vaccinaux du vaccin 13-valent (4%), le sérotype 19F représente 5% des pneumocoques isolés du rhino-pharynx en 2021-2022. Trois sérotypes non vaccinaux de remplacement prédominant : les sérotypes 15B/C (16%), 11A (14%) et 23B (11%) (Figure 78). Viennent ensuite les sérotypes 15A (7%), 23A (7%), 35B (6%), 10A (5%) et 35F (5%).

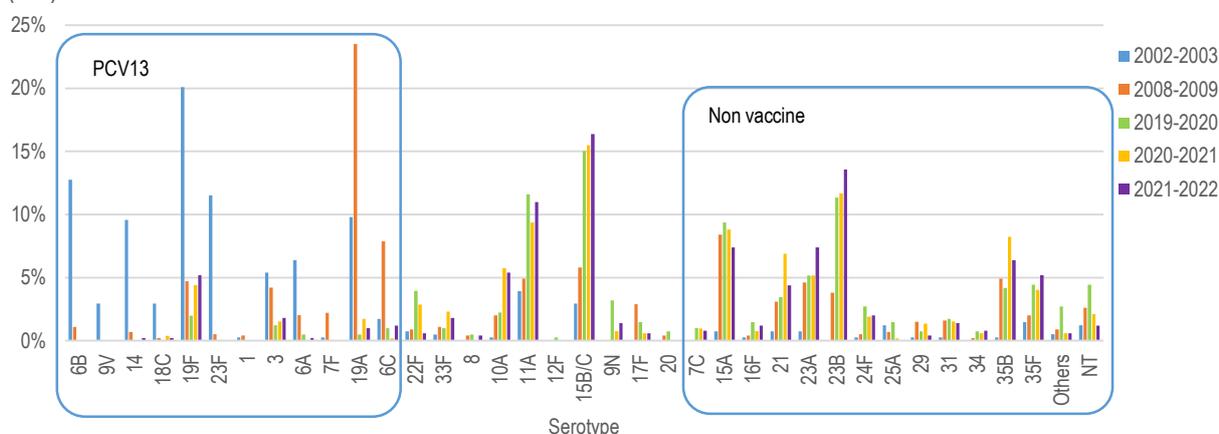


Figure 78 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), 2020-2021 (n=523), et en 2021-2022 (n=501).

Les données concernant l'évolution de la résistance aux antibiotiques des souches de portage viennent d'être publiées :

#### Abstract

Epidemiological surveillance of nasopharyngeal pneumococcal carriage is important for monitoring serotype distribution and antibiotic resistance, particularly before and after the implementation of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs). With a prospective surveillance study in France, we aimed to analyze the dynamics of pneumococcal carriage, antibiotic susceptibility and serotype distribution in children aged 6 to 24 months who had acute otitis media between 2001 and 2022 with a focus on the late PCV13 period from May 2014 to July 2022. Trends were analyzed with segmented linear regression with autoregressive error. For the 17,136 children enrolled, overall pneumococcal carriage was stable during the study. During the late PCV13 period, the five most frequent serotypes were all non-PCV13 serotypes: 15B/C (14.3%), 23B (11.0%), 11A (9.6%), 15A (7.4%) and 35B (6.5%). During the same period, we observed a rebound of penicillin non-susceptibility (+0.15% per month, 95% confidence interval, +0.08 to 0.22,  $p < 0.001$ ). Five serotypes accounted for 64.4% of the penicillin non-susceptible strains: 11A (17.5%), 35B (14.9%), 15A (13.9%), 15B/C (9.9%) and 19F (8.2%); non-PCV13/PCV15 accounted for <1%, and non-PCV15/PCV20 accounted for 28%. The next generation PCVs, particularly PCV20, may disrupt nasopharyngeal carriage and contribute to decreasing the rate of antibiotic resistance among pneumococci.

Rybak A *et al.*, *Antibiotics*. 2023 Jun 6;12(6):1020).

Il est à noter que les profils de sensibilité aux antibiotiques des sérotypes de portage sont comparables à ceux des souches responsables d'infections invasives (cf. Résistance aux antibiotiques et sérotypes), soulignant l'intérêt de la surveillance épidémiologique à la fois des souches de colonisation et des souches invasives menée en France.

Une étude de cohorte a repris des données issues des systèmes nationaux de surveillance ambulatoire et hospitalière sur le portage de pneumocoques, les infections liées au VRS, aux virus de la grippe et les infections invasives à pneumocoques (IIP) entre le 1er janvier 2007 et le 31 mars 2021 (11 944 enfants). L'analyse de séries temporelles interrompues montre que l'incidence des IIP pédiatriques a diminué après la mise en œuvre des

mesures non pharmaceutiques pendant la pandémie de COVID-19. Cette baisse a été associée à une diminution des cas de grippe et de VRS, mais le taux de portage de pneumocoques est resté stable. Rybak A *et al.*, JAMA Netw Open. 2022;5(6):e2218959.

### 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 2022 : Rybak A *et al.*, Front Pediatr. 2022 Mar 22;10:782894 ; Rybak A *et al.*, JAMA Netw Open. 2022 Jun 1;5(6):e2218959.

### Surveillance des infections invasives 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, ORP Rhône-Alpes, ainsi que l'ORP Limousin 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 et des futurs vaccins PCV15 et PCV20 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.

L'analyse des données recueillies jusqu'en 2022 s'achève et donnera lieu à une 2<sup>ème</sup> publication en 2023.

En 2022, il a été décidé de poursuivre la surveillance des méningites initiée dans l'étude COMBAT, en l'adaptant au protocole de l'étude SIIPA. Ainsi l'étude SIIPA permettra à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2023 une surveillance exhaustive de l'ensemble des infections invasives à pneumocoques, **y compris les méningites**.

### Réseaux de surveillance international IRIS

En 2020, une collaboration entre CNR internationaux a été initiée pour évaluer l'impact de la pandémie de COVID-19 sur l'évolution des infections invasives à pneumocoques dans 40 pays<sup>22</sup>. Les 1<sup>ers</sup> résultats de cette étude **IRIS** (Invasive Respiratory Infection Surveillance initiative) ont été publiés en 2021<sup>23</sup>. L'analyse des données de surveillance prospective, qui s'est poursuivie en 2022 dans les 30 pays participant au consortium IRIS dont la France, montre que la réduction des maladies bactériennes invasives potentiellement mortelles s'est maintenue au cours des deux premières années de la pandémie de COVID-19 (Article accepté pour publication dans The Lancet Digital Health 2023).

<sup>22</sup> <https://pubmlst.org/projects/iris/>

<sup>23</sup> Lancet Digit Health. 2021 Jun;3(6):e360-e370. Erratum in: Lancet Digit Health. 2021 May 26;: PMID: 34045002.

## 4. Alertes

---

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

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

En 2022, le CNRP n'a pas été sollicité pour investiguer des cas groupés d'infections invasives à pneumocoques.

## 5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

### 5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé

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

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

- Développement professionnel continu
  - Organisation et animation de sessions interactives en partenariat avec la SFM et la SPILF
  - Journées « Pneumocoques » (ORP)
- Stages de formation (Travaux pratiques : étude des souches atypiques, antibiogramme, détermination des CMI par dilution en milieu gélosé, sérotypage, diagnostic et typage moléculaire) pour biologistes, techniciens, étudiants
  - Étudiants IUT : Mémoire de stage de 2ème année IUT – Génie Biologique, Option Analyses Biologiques et Biochimiques : « Évolution de la distribution des sérotypes et de la sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de pneumocoque entre 2018 et 2020 ». (2020-2021)
- Publication de recommandations techniques
  - Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie : Recommandations du CA-SFM/EUCAST (membre depuis 2006)<sup>24</sup>
  - ONERBA : Guide de l'ONERBA et rapports d'activité annuels (Membre du conseil scientifique de l'ONERBA depuis 2000)<sup>25</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>26</sup>
    - Actualisation des recommandations pour la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (SPILF 2020)
    - Mise au point sur le bon usage des macrolides (SPILF, 2022)
    - En 2022-2023, le CNRP participe à l'actualisation des recommandations pour la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires (SPILF 2023)
    - Actualisation des recommandations pour la vaccination anti-pneumococcique (SPLF 2020) – Nouvelle mise à jour prévue en 2023.
- 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>, créé en 2013 et actualisé régulièrement, permet de trouver les principales informations sur le CNRP et de télécharger différents documents ou formulaires, ainsi que les rapports annuels et synthèses de la surveillance épidémiologique au format PDF. Dans sa nouvelle version, **il 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.**
  - 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.

<sup>24</sup> <http://www.sfm-microbiologie.org>

<sup>25</sup> <http://www.onerba.org>

<sup>26</sup> <http://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>

## 5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- Direction Générale de la Santé et Haut Conseil de la Santé Publique
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
  - Avis d'expert en cas de ruptures d'approvisionnements en antibiotique, en vaccin (SPILF 2022)
- Haute Autorité de Santé
  - Participation à l'enquête sur les pratiques actuelles des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) relatives à la prise en charge des patients dans le cadre des soins courants, suite à la saisie par le Ministre de la Santé de l'HAS afin de procéder à l'évaluation de la détection simultanée de plusieurs agents infectieux à l'aide de TAAN multiplexes (juillet 2022). Actuellement, ces examens sont pris en charge financièrement *via* leurs inscriptions sur le Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) limitant celle-ci aux laboratoires de biologie médicale des établissements de santé. A l'issue de cette enquête, la HAS procédera à la priorisation et à la planification de ses futures évaluations, dont le but est de déterminer pour quels panels d'agents infectieux et dans quelles indications, ces TAAN ont fait la preuve de leur intérêt médical. Les conclusions de la HAS seront transmises à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie qui pourra alors, si elle le souhaite, inscrire ces examens sur la NABM permettant leur prise en charge financière par l'Assurance maladie, sans restriction quant à la nature réglementaire du laboratoire de biologie médicale qui les réalisera.
  - Présentation des données du CNRP sur l'épidémiologie des infections à pneumocoque en France, dans le cadre de la procédure d'accès au marché sollicité par le laboratoire Merck pour le vaccin pneumococcique VAXNEUVANCE™ d'une part, et le laboratoire Pfizer pour le vaccin pneumococcique APEXXNAR™ d'autre part, dans la stratégie de prévention des infections à pneumocoques chez l'adulte (2023).

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

### 6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Dans le cadre du PHRC national, le CNRP est partenaire du projet de recherche clinique **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 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.*), ont été publiés en 2021 : J Glob Antimicrob Resist. 2021 Jun; 25:193-198. doi: 10.1016/j.jgar.2021.03.007. L'analyse intermédiaire réalisée en 2023 a conclu à la non-futilité de l'étude dont les inclusions se poursuivent pour se terminer fin 2024.

#### Etude **DREPANO-BACT** (ClinicalTrials.gov identifier: NCT05197205)

A multicentric prospective study on the nasopharyngeal pneumococcal carriage and antibiotic resistance in children with sickle cell disease.

Luu-Ly Pham, Emmanuelle Varon, Stéphane Bonacorsi, Naïm Ouldali, Patricia Benhaïm, Lahoueri Amor-Chelih, Bérengère Koehl, Hélène See, Florence Missud, Valentine Brousse, Laurent Holvoet, Malika Benkerrou, Coralie Briand, Alexandra Malka, Charlene Da Silveira, Odile Laurent, Isabelle Hau, Marine Houlier, Corinne Pondarré, Romain Basmaci, Robert Cohen, Corinne Lévy, Loïc de Pontual, Etienne Carbonnelle, Jean Gaschignard.

**INTRODUCTION** Sickle cell disease is a genetic disorder that predisposes affected children to bacterial infections.

Pneumococcal vaccination and antibiotic prophylaxis have reduced the incidence of invasive pneumococcal diseases but an increased risk of invasive infections still remains. Data regarding nasopharyngeal carriage in sickle cell children are scarce, in a population at high risk of selected resistant bacteria due to antibiotic pressure.

**METHODS** We presented the preliminary results of a French multicentric prospective study (DREPANO-BACT) lasting on a 15-month-period (September 2022 to December 2023). This clinical trial was approved by the French national ethics committee.

The aims are to determine proportion of pneumococcal strains in nasopharyngeal carriage of sickle cell children and proportion of pneumococci with decreased susceptibility to penicillin. The secondary aims are to assess pneumococcal serotype distribution and to determine proportion of resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. We aim to include 300 sickle cell children aged 6 months-old to 15 years-old in 7 tertiary-care hospitals from the Parisian area, for an estimated pneumococcal nasopharyngeal carriage of 25%. Antibiotic susceptibility test and determination of minimum inhibitory concentration) are performed with methods of strips with concentration gradient according to the CASFM-EUCAST guidelines.

**RESULTS** Up to the 12<sup>th</sup> of January 2023, 58 sickle cell children were included. Median age was 7 years [11 months-14 years]. Twenty-six (45%) were boys. *S. pneumoniae* was isolated in 8 cases (14%, 95% CI [5%- 23%]) but no resistant strains; as well as 16 *S. aureus* (28%, 95%CI [16%- 39%]) including 2 strains resistant to methicillin; 15 *M. catarrhalis* (26%, 95%CI [15%-37%]), including 14 strains producing a beta-lactamase, and 8 *H. influenzae* (14%, 95%CI, [5%- 23%]) including one strain producing a penicillinase.

**CONCLUSION** DREPANO-BACT is a collaborative project between bacteriological laboratories and pediatricians, that will improve bacterial surveillance and provide updated data on nasopharyngeal carriage in children with sickle cell disease.

## 6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

### Publications internationales

1. Lo SW, Mellor K, Cohen R, Alonso AR, Belman S, Kumar N, Hawkins PA, Gladstone RA, von Gottberg A, Veeraraghavan B, Ravikumar KL, Kandasamy R, Pollard SAJ, Saha SK, Bigogo G, Antonio M, Kwambana-Adams B, Mirza S, Shakoor S, Nisar I, Cornick JE, Lehmann D, Ford RL, Sigauque B, Turner P, Moisi J, Obaro SK, Dagan R, Diawara I, Skoczynska A, Wang H, Carter PE, Klugman KP, Rodgers G, Breiman RF, McGee L, Bentley SD, Muñoz-Almagro C, **Varon E**; Global Pneumococcal Sequencing Consortium. Emergence of a multidrug-resistant and virulent *Streptococcus pneumoniae* lineage mediates serotype replacement after PCV13: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Microbe*. 2022 Oct;3(10):e735-e743. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00158-6. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35985351; PMCID: PMC9519462.
2. Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, Mereckiene J, Knol MJ, Winje BA, Ciruela P, de Miguel S, Portillo ME, MacDonald L, Morfeldt E, Kozakova J, Valentiner-Branth P, Fry NK, Rinta-Kokko H, **Varon E**, Corcoran M, van der Ende A, Vestrheim DF, Munoz-Almagro C, Sanz JC, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Colzani E, Pastore-Celentano L, Savulescu C; SplDnet group1. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2022 Jan;28(1):137-138. doi: 10.3201/eid2801.210734. PMID: 34932457; PMCID: PMC8714201.
3. Sadowski E, Bercot B, Chauffour A, Gomez C, **Varon E**, Mainardis M, Sougakoff W, Mayer C, Sachon E, Anquetin G, Aubry A. Lipophilic quinolone derivatives: Synthesis and in vitro antibacterial evaluation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2022 Jan 1;55:128450. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128450. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34774742.
4. Stahl JP, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, Faye A, Hitoto H, Issa N, Lesprit P, Maulin L, Poitrenaud D, Raymond J, Strady C, **Varon E**, Verdon R, Vuotto F, Welker Y, Gauzit R. Utilization of macrolides. State of the art 2022 Spilf and GPIP. *Infect Dis Now*. 2022 Aug;52(5):252-266. doi: 10.1016/j.idnow.2022.03.001. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35276407.
5. Debray MP, Carette MF, Loubet P, Pasquet B, Houhou Fidouh N, Benjoar M, **Varon E**, Brun AL, Claessens YE, Duval X, Khalil A; ESCAPED study group. CT features of community-acquired pneumonia at the emergency department. *Respir Med Res*. 2022 May;81:100892. doi: 10.1016/j.resmer.2022.100892. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35489109.
6. Akroum S, Tubiana S, de Broucker T, Dournon N, **Varon E**, Ploy MC, Mourvillier B, Oziol E, Lacassin F, Laurichesse H, Hoen B, Duval X, Burdet C; and the **COMBAT study group**. Long-term neuro-functional disability in adult patients with community-acquired bacterial meningitis. *Infection*. 2022 Oct;50(5):1363-1372. doi: 10.1007/s15010-022-01855-2. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35657529.
7. Béraud G, Tubiana S, Erpelding ML, Le Moing V, Chirouze C, Gorenne I, Manchon P, Tattevin P, Vernet V, **Varon E**, Hoen B, Duval X; AEPEI study group; **COMBAT study group**. Combined Bacterial Meningitis and Infective Endocarditis: When Should We Search for the Other When Either One is Diagnosed? *Infect Dis Ther*. 2022 Aug;11(4):1521-1540. doi: 10.1007/s40121-022-00651-7. Epub 2022 May 26. PMID: 35618954; PMCID: PMC9334461.
8. Rybak A, **Varon E**, Masson E, Etchevers A, Levy-Brühl D, Ouldali N, Levy C, Cohen R. Investigation of Concurrent Pneumococcal Meningitis in Two Children Attending the Same Day-Care Center. *Front Pediatr*. 2022 Jul 14;10:945767. doi: 10.3389/fped.2022.945767. PMID: 35928689; PMCID: PMC9344131.
9. Benadji A, Duval X, Danis K, Hoen B, Page B, Béraud G, Vernet-Garnier V, Strady C, Brieu N, Maulin L, Roy C, Ploy MC, Gaillat J, **Varon E**, Tubiana S; **COMBAT Study Group**; **SIIP Study Group**. Relationship between serotypes, disease characteristics and 30-day mortality in adults with invasive pneumococcal disease. *Infection*. 2022 Feb;50(1):223-233. doi: 10.1007/s15010-021-01688-5. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468953.
10. Assad Z, Michel M, Valtuille Z, Lazzati A, Boizeau P, Madhi F, Gaschignard J, Pham LL, Caseris M, Cohen R, Kagueldou F, **Varon E**, Alberti C, Faye A, Angoulvant F, Koehl B, Ouldali N. Incidence of Acute Chest Syndrome in Children With Sickle Cell Disease Following Implementation of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in France. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2225141. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25141. PMID: 35917121; PMCID: PMC9346553.
11. Duval X, Taha MK, Lamaury I, Escaut L, Gueit I, Manchon P, Tubiana S, Hoen B; **COMBAT study group**. One-Year Sequelae and Quality of Life in Adults with Meningococcal Meningitis: Lessons from the COMBAT Multicentre Prospective Study. *Adv Ther*. 2022 Jun;39(6):3031-3041. doi: 10.1007/s12325-022-02149-7. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35484469; PMCID: PMC9123035.
12. Rybak A, Ouldali N, Angoulvant F, Minodier P, Biscardi S, Madhi F, Hau I, Santos A, Bouvy E, Dubos F, Martinot A, Dommergues MA, Gras-Le Guen C, Launay E, Levieux K, Zenkhri F, Craiu I, Lorrot M, Gillet Y, Mezgueldi E, Faye A, Béchet S, **Varon E**, Cohen R, Levy C. Shift in Clinical Profile of Hospitalized Pneumonia in Children in the Non-pharmaceutical Interventions Period During the COVID-19 Pandemic: A Prospective Multicenter Study. *Front Pediatr*. 2022 Mar 22;10:782894. doi: 10.3389/fped.2022.782894. PMID: 35391746; PMCID: PMC8980475.
13. Rybak A, Levy C, Angoulvant F, Auvrignon A, Gembara P, Danis K, Vaux S, Levy-Bruhl D, van der Werf S, Béchet S, Bonacorsi S, Assad Z, Lazzati A, Michel M, Kagueldou F, Faye A, Cohen R, **Varon E**, Ouldali N. Association of

Nonpharmaceutical Interventions During the COVID-19 Pandemic With Invasive Pneumococcal Disease, Pneumococcal Carriage, and Respiratory Viral Infections Among Children in France. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 1;5(6):e2218959. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.18959. PMID: 35763298; PMCID: PMC9240903.

14. Plainvert C, **Varon E**, Viriot D, Kempf M; French Regional Pneumococcal Observatories (ORP) network. Invasive pneumococcal infections in France: Changes from 2009 to 2021 in antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* based on data from the French Regional Pneumococcal Observatories network. *Infect Dis Now*. 2023 Feb;53(1):104632. doi: 10.1016/j.idnow.2022.11.001. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36375765.
15. Rybak A, Levy C, Ouldali N, Bonacorsi S, Béchet S, Delobbe JF, Batard C, Donikian I, Goldrey M, Assouline J, Cohen R, **Varon E**. Dynamics of Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: A Pediatric Prospective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022. *Antibiotics*. 2023 Jun 6;12(6):1020. doi: 10.3390/antibiotics12061020. PMID: 37370339; PMCID: PMC10295685.

## Communications nationales

1. Plainvert C, Auger G, Burucoa C, Brieu N, Cattoir V, Chabaud A, Cremniter J, Gravet A, Grelaud C, Hamdad F, Isnard C, Janssen C, Labrunie A, Lanotte P, Lemaitre N, Luce S, Muggeo A, Patry I, Pelloux I, Petit H, Peuchant O, Ploy M, Revillet H, Robin F, Ruimy R, Tetu J, Vernet-Garnier V, Viriot D, Wallet F, Zins C, **Varon E**, Kempf M. Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque – CNRP : Infections pédiatriques 2009-2021. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2022. Abst. #P127.
2. Pailhoriès H, Donnars A, Taisne A, Chenouard R, Andorin P, Arnault F, Aubin G, Beaudron A, Bendahan M, Corvec S, Geoffroy D, Guillemot J, Jouble F, Lemenand O, Leterrier M, Morvan P, Paquin A, Touroult-Jupin P, Vrain A, **Varon E**, Nicol T, Kempf M. Observatoire Régional Pneumocoque Pays De La Loire : Données 2009-2021. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2022. Abst. #P130.
3. Zins C, Auger G, Burucoa C, Brieu N, Cattoir V, Chabaud A, Cremniter J, Gravet A, Grelaud C, Hamdad F, Isnard C, Janssen C, Kempf M, Labrunie A, Lanotte P, Lemaitre N, Luce S, Muggeo A, Patry I, Pelloux I, Petit H, Peuchant O, Ploy M, Revillet H, Robin F, Ruimy R, Tetu J, Vernet-Garnier V, Viriot D, Wallet F, **Varon E**, Plainvert C. Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque - CNRP : Données 2009-2021. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2022. Abst. #P131.
4. Plainvert C, Auger G, Burucoa C, Nathalie Brieu N, Cattoir V, Chabaud A, Cremniter J, Gravet A, Grelaud C, Hamdad F, Isnard C, Janssen C, Labrunie A, Lanotte P, Nadine N, Luce S, Muggeo A, Patry I, Pelloux I, Petit H, Peuchant O, Ploy M, Revillet H, Robin F, Ruimy R, Tetu J, Vernet-Garnier V, Viriot D, Wallet F, Zins C, **Varon E**, Kempf M. Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque – CNRP : Méningites 2009-2021. Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse, Paris, 2022. Abst. #P135.

## Communications internationales

1. Rybak A, Levy C, Angoulvant F, Auvrignon A, Gembara P, Danis K, Vaux S, Levy-Bruhl D, Van Der Werf S, Béchet S, Bonacorsi S, Assad Z, Lazzati A, Michel M, Kagueidou F, Faye A, Cohen R, **Varon E**, Ouldali N. Unravelling the fundamental link between pneumococcal carriage, respiratory viral infection, and pediatric invasive pneumococcal disease: a time series analysis based on multiple national surveillance systems. 40th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Athènes, Grèce, 2022. Abst. #927
2. Levy C, **Varon E**, Béchet S, Rybak A, Ouldali N, Cohen R. Change in French pediatric bacterial meningitis resulting from vaccination and COVID-19 pandemic. 40th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Athènes, Grèce, 2022. Abst. #907
3. Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani S, Nuorti JP, Viriot D, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, De Miguel S, Guevara M, Macdonald L, Kozáková J, Valentiner-Branth P, Fry N, Rinta-Kokko H, **Varon E**, Corcoran M, Van Der Ende A, Vestrheim D, Muñoz-Almagro C, Sanz JC, Castilla J, Smith A, Colzani E, Pastore-Celentano L, Savulescu C, a Spidnet Group. Proportion of invasive pneumococcal disease due to serotypes included in new pneumococcal conjugate vaccines in children and older adults from 9 European countries, SPIDNET project. 12th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Toronto, Canada. Abst. #643.
4. Pinot J, Gilbert S, Alfaiate T, Ecollan M, Cussac F, Pecqueur R, Revel M P, Vartanian C, **Varon E**, Theilacker C, Duval X, Partouche H, Laouénan C, Le Bel J. Risk-factors and vaccination status of outpatients with pneumococcal community acquired pneumonia (CAP) among radiologically confirmed CAP - results from a multicenter observational study. 12th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Toronto, Canada. Abst. #331
5. Savulescu C, Krizova P, Dalby T, Ladhani S, Nuorti JP, Viriot D, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, De Miguel S, Guevara M, Macdonald L, Morfeldt E, Kozáková J, Valentiner-Branth P, Fry N, Rinta-Kokko H, Varon E, Corcoran M, Van Der Ende A, Vestrheim D, Muñoz-Almagro C, Sanz JC, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Colzani E, Pastore-Celentano L, Hanquet G, a Spidnet Group. 12th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, Toronto, Canada. Abst. #539.

## Conférences sur invitation

1. Actualité de la vaccination anti-pneumococcique. 14ème Journée « Jean Gérard Guillet » organisée par le CIC Vaccinologie de Cochin, Val-de-Grâce, Paris.
2. Pneumonies à pneumocoque : sensibilité et spécificité des différents outils diagnostics et résistance aux antibiotiques XXVème Journée de Microbiologie Clinique du Collège de Bactériologie Virologie Hygiène (ColBVH), Paris.
3. L'antibiogramme des pneumocoques : WEBINARS LE REMIC'S, organisé par la Société Française de Microbiologie.

## 7. Programme d'activité pour les années suivantes

Pour 2023-2024, l'ensemble des activités réalisées au CNRP pour répondre à ses missions sera poursuivi dans le cadre du partenariat ORP-CNRP-Santé Publique France.

### 7.1 Activités d'expertise

#### 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 « Élaboration d'une stratégie d'identification différentielle de *Streptococcus pneumoniae* et des streptocoques oraux par MALDI-TOF Microflex-LT ». Enfin, la spectrométrie en infra-rouge FT-IR est une technique prometteuse pour le typage des pneumocoques, que nous souhaitons pouvoir continuer d'explorer.

#### Développer les activités de séquençage

Un accord de collaboration a été conclu entre le CNRP, le Pr Jean-Michel Pawlotsky, Chef du Département «Prévention, Diagnostic et Traitement des Infections» et le Dr Christophe Rodriguez Responsable de la Plateforme GENOBIOIMICS à l'Hôpital Henri Mondor.

Actuellement, la plateforme dispose d'un panel varié d'outils bio-informatiques permettant l'assemblage de génome contre référence ou *de novo*, la possibilité d'identifier des gènes par comparaison à des bases de résistance (CARD) ou de virulence (VFDB). La plateforme dispose également d'outils permettant de réaliser les analyses de Core Genome MLST, Whole Genome SNP pour le typage à haute résolution et les arbres phylogéniques pour mettre en évidence les liens éventuels entre souches dans le cadre d'épidémies ou de cas groupés par exemple (Ridom™ SeqSphere+ Software). Le cas échéant, les trois ingénieurs bio-informaticiens dédiés aux analyses de séquençage à haut débit dans le domaine de la microbiologie pourront être sollicités pour le développement d'outils spécifiques non disponibles.

#### Développer l'activité de NGS à des fins épidémiologiques

Ceci permettra de caractériser les lignées de pneumocoques (gènes de résistance, locus capsulaire et principaux gènes de virulence, sequence-type, ...)

- Des principaux sérotypes non vaccinaux : environ 300 souches / an
- Investiguer les cas groupés d'infections ou les épidémies
- Détecter de nouveaux sérotypes.

#### Utiliser le séquençage Whole Genome pour explorer

- La structure de population (lignées) de certains sérotypes vaccinaux persistants à l'ère vaccinale bien que théoriquement couverts par les vaccins conjugués (100- 200 souches / an)
- La virulence de certains sérotypes non vaccinaux émergents responsables d'infections graves : recherche de facteurs de pathogénicité, en particulier chez les patients dont le génotype sera connu.

### 7.2 Activités de surveillance

#### Surveillance des infections invasives à pneumocoque de l'adulte (SIIPA) : élargie aux méningites

Cette surveillance active exhaustive a été intégrée 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. Son 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.<sup>27</sup> L'analyse des données recueillies jusqu'en 2022 donnera lieu très prochainement à une 2<sup>nde</sup> publication.

A partir du 1<sup>er</sup> juillet 2023, cette surveillance intégrera également les méningites après adaptation du protocole de l'étude SIIPA. Ainsi l'étude SIIPA permettra une surveillance exhaustive de l'ensemble des infections invasives à pneumocoques, y compris les méningites.

### Étude 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.

Le CNRP contribue à l'évaluation de l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique heptavalent (depuis 2002), et 13-valent (depuis 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 / génome entier) pour les souches non vaccinales émergentes. Cette surveillance qui est en place, est un outil indispensable qui sera mis à profit pour évaluer l'impact des nouveaux vaccins.

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

Le CNRP poursuivra l'étude prospective des méningites pédiatriques (Observatoire des Méningites Bactériennes de l'Enfant) ainsi que celle des pneumonies communautaires de l'enfant (Observatoire des infections invasives à pneumocoque de l'enfant) et de leur mesure d'impact des différents vaccins conjugués utilisés chez l'enfant, en collaboration avec ACTIV et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique.

## 7.3 Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil

Le CNRP continuera d'assurer un conseil technique d'expert, auprès des professionnels de santé, de la Haute Autorité de Santé, et des autorités sanitaires. En particulier, le CNRP apportera son expertise microbiologique pour l'évaluation de la politique vaccinale, l'adéquation des vaccins avec la mise en place des

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

- Au comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie
- Au groupe de travail « Recommandations » de la SPILF
- Aux congrès et colloques organisés par les sociétés savantes (JNI, RICAI, SFM, GREPI, ...)
- Le CNRP est organisé afin de pouvoir continuer d'accueillir stagiaires, techniciens ou biologistes en formation.

En 2022-2023, le CNRP participe à l'actualisation des recommandations pour la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires (SPILF 2023), et pour la vaccination anti-pneumococcique (SPLF 2023).

<sup>27</sup> Danis et al. Open Forum Infect Dis. 2019 Nov 30;6(12): ofz510.

# 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, Vincent CATTOIR, Aurélie CHABAUD, Julie CREMNITER, Alain GRAVET, Hélène GUET-REVILLET, Farida HAMDAD, Christophe ISNARD, Marie KEMPF, Philippe LANOTTE, Chrislène LAURENS, Nadine LEMAITRE, Isabelle PATRY, Isabelle PELLOUX, Héroïse PETIT, Olivia PEUCHANT, Céline PLAINVERT, Marie-Cécile PLOY, Frédéric ROBIN, Raymond RUIMY, Jennifer TETU, Véronique VERNET-GARNIER et Frédéric WALLET.

[Ainsi que pour la coordination des ORP et le data management au CHU de Limoges :](#)

Carole GRELAUD, Anaïs LABRUNIE, Sandrine LUCE, Caroline FENEROL.

[Dans le cadre de l'étude SIIPA :](#)

Cécile JANSSEN, Jacques GAILLAT et tous les infectiologues/cliniciens qui participent à l'étude.

[Santé Publique France et particulièrement :](#)

Céline FRANÇOIS, Sylvie MAUGAT, Isabelle PARENT du CHATELET et Delphine VIRIOT.

[Les correspondants hors ORP qui nous ont adressé des souches responsables de méningite :](#)

Chantal CHAPLAIN, Héroïse DOLFI-FIETTE, Carmen FRASINESCU et Isabelle WORCEL.

[ACTIV et particulièrement :](#)

Stéphane BECHET, Robert COHEN, Corinne LEVY, Naïm OULDALI, Alexis RYBAK, Isabelle RAMAY, Mathilde SERVERA et le réseau de pédiatres du GPIP-ACTIV.

[L'équipe du CNRP :](#)

Jameel BATAH, Cécile CULEUX, Assiya EL-MNIAI, Mélanie LORIN et Mélissa AZOUAOU.

# 1. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

---

## 1.1 Missions du CNR

Les missions du CNR Pneumocoques sont définies par le décret n° 2016-806 du 16 juin 2016 relatif aux centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles et par l'arrêté de mars 2022 fixant le cahier des charges des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles.

### Expertise

- En développant et en améliorant les techniques de typage phénotypique et moléculaire ;
- En diffusant les nouvelles techniques diagnostiques et de typage aux laboratoires et en assurant un contrôle de qualité des techniques moléculaires utilisées par les laboratoires hospitaliers ;
- En maintenant et en développant la collection de souches de *Streptococcus pneumoniae* ;
- En identifiant et en typant les souches inhabituelles ;
- En détectant de nouveaux phénotypes et génotypes de résistance aux antibiotiques ;
- En collaborant, notamment par l'échange de souches, avec le CNR Résistance aux antibiotiques à l'étude des nouveaux mécanismes de résistance ;
- En suivant les sérotypes responsables des infections invasives à pneumocoques.

### Conseil

- En apportant une expertise microbiologique pour l'évaluation des politiques vaccinales (en particulier adéquation des nouveaux vaccins avec les souches circulant en France) et de leur impact ;
- En assurant une activité de conseil auprès des professionnels de santé, cliniciens et biologistes.

### Contribution à la surveillance épidémiologique, en lien avec l'agence nationale de santé publique

- En veillant à la couverture et à la représentativité du réseau des laboratoires correspondants, notamment à celle du réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque ;
- En recherchant l'exhaustivité du recueil de souches isolées de certaines formes invasives d'infections à pneumocoques (souches provenant de LCS ou isolées chez l'enfant) ;
- En augmentant la part des souches d'hémocultures de l'adulte sérotypées, si nécessaire en diffusant les techniques de sérotypage à des laboratoires hospitaliers ;
- En recueillant un échantillon de souches isolées d'infections non invasives (otites moyennes aiguës, infections pulmonaires non bactériémiques) ;
- En fournissant à l'agence nationale de santé publique les données permettant le suivi de la résistance aux antibiotiques des souches de pneumocoque ;
- En transmettant à l'agence nationale de santé publique les résultats de sérotypage des souches isolées d'infections invasives afin de contribuer à l'évaluation de l'impact de la vaccination anti-pneumococcique et de répondre aux besoins de la surveillance prévue au niveau national et européen ;
- En contribuant avec l'agence nationale de santé publique aux réseaux de surveillance internationaux notamment européens (réseau européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques, réseau microbiologique de l'ECDC sur les infections invasives à pneumocoque) ;
- En contribuant, le cas échéant, aux projets français ou européen de surveillance active des infections invasives à pneumocoque dans certaines zones géographiques.

### Contribution à l'alerte

- En signalant à l'agence nationale de santé publique tout phénomène inhabituel, par exemple : l'apparition d'un nouveau phénotype de résistance, la survenue de cas groupés d'infections à pneumocoques, une augmentation du nombre de souches inhabituelles et de souches de sérotype non couvert par les vaccins ;
- En contribuant à l'investigation de situations inhabituelles en analysant les souches concernées dans des délais compatibles avec la gestion de ces situations ;
- En détectant les souches émergentes du fait de la pression vaccinale ou antibiotique et en apportant son expertise à l'analyse de ces émergences le cas échéant

## 1.2 Organisation du CNR

Sur le plan administratif, le CNRP est une Unité Fonctionnelle rattachée au pôle de la Direction générale du CHIC. Son financement (UG) y est rattaché.

Le personnel non médical du CNRP est géré sur le plan administratif par le cadre du Laboratoire de Biologie Médicale (LBM).

### Equipe

L'ensemble du personnel du CNRP est rémunéré par la subvention de la DGOS selon le plan de financement décrit dans la convention signée entre Santé publique France et le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil.

Le CNRP a fonctionné en 2022 avec le personnel suivant :

- Responsable PH temps plein : 0,60 ETP
- Praticien attaché : 1 ETP jusqu'en mai.
- Techniciennes-Ingénieures : 2 ETP
- Attaché de Recherche Clinique : 1 ETP

### Alertes

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 Delphine VIRIOT ou Isabelle PARENT du CHATELET, avec copie du courriel à Bruno Coignard, au département de Maladies Infectieuses de l'agence Santé Publique France.

## 1.3 Locaux et équipements

- Le **CNRP** bénéficie de son propre laboratoire d'une superficie totale de 52m<sup>2</sup>, situé dans le bâtiment B, au même niveau que le LBM (4<sup>ème</sup> étage)
  - Equipements pour la microbiologie et la biologie moléculaire
  - Equipements délocalisés
    - Trois congélateurs à -80°C sont placés dans un espace climatisé sécurisé au 1<sup>er</sup> étage du bâtiment I qui héberge le Centre de Recherche Clinique et le Centre de Ressources Biologiques (CRC-CRB). Ils sont surveillés en continu (sondes Spy®, logiciel Sirius) et équipés d'alarmes de température reliées au PC sécurité de l'hôpital, comme les autres congélateurs du CRB.
- Le **LBM** du CHIC (et son antenne sur le site des HSM) (Cheffe de service Dr Emmanuelle VARON) est rattaché au pôle médico-technique qui comprend également la pharmacie, l'anatomo-cyto-pathologie et l'équipe opérationnelle d'hygiène. Il réalise les spécialités suivantes :
  - Microbiologie (bactériologie, sérologie, parasitologie, mycologie, hygiène),
  - Biochimie générale et spécialisée, pharmacologie et toxicologie,
  - Hématologie (hématocytologie, hémostase, immunohématologie),
  - Immunologie,
  - Produits sanguins labiles,
  - Accueil prélèvements / magasin des laboratoires (Agents administratifs : 9 ETP / 7 ETP).
  - Techniciens de laboratoire : 60,2 ETP
  - Secrétaires : 3,5 ETP
  - Biologistes : 13,5 ETP dont 6 ETP (5 PH) pour la Microbiologie.
- **ACTIV** (Directeur scientifique : Pr Robert COHEN, directeur médical : Dr Corinne LEVY ; biostatisticien data manager, Stéphane BECHET) est une association régie par la loi du 1/7/1901 dont le but est de promouvoir les études cliniques et épidémiologiques, la recherche diagnostique et thérapeutique en pathologie pédiatrique. ACTIV est agréé au titre du Crédit Impôt Recherche en application de l'article 244 quater B II du CGI. ACTIV s'est constituée autour de deux pôles, la recherche et l'enseignement Post Universitaire (EPU). ACTIV dispose de l'expérience, des moyens structurels, humains et méthodologiques pour réaliser des études cliniques, de la conception du protocole à la publication nationale et internationale.
  - 300 m<sup>2</sup>, 31, rue Le Corbusier à Créteil (94)

■ Equipement : secrétariat, bureautique, informatique.  
ACTIV est intégrée dans un Groupe d'Etude des Maladies Infectieuses Néonatales et Infantile (GEMINI) labélisé « Groupe de Recherche » Clinique (GRC) à l'Université Paris-Est Créteil (**UPEC**).

Parmi les deux techniciennes de laboratoire qui font partie du personnel d'ACTIV, et dont l'activité est dédiée aux études/protocoles d'ACTIV, l'une est positionnée au CNRP.

## 1.4 Collections de matériel biologique

### Organisation – Conditions de stockage

La collection de souches du CNRP est conservée dans trois enceintes réfrigérées à -80°C placées dans un espace climatisé sécurisé au 1er étage du bâtiment I qui héberge le Centre de Recherche Clinique et le Centre de Ressources Biologiques (CRC-CRB). La température de ces enceintes et l'état d'alimentation électrique sont surveillés en continu (sondes Spy®, logiciel Sirius) et équipés d'alarmes de température reliées au PC sécurité de l'hôpital, comme les autres congélateurs du CRB.

### Nature et volume de la collection du CNRP

- La collection de souches de pneumocoques du CNRP comprenait au 1<sup>er</sup> janvier 2023
  - 29 559 souches invasives (isolées de sites normalement stériles)
  - 12 458 souches non invasives (isolées de prélèvements respiratoires et d'otites)
  - 6 815 souches de portage (isolées du rhino-pharynx)
  - 144 souches de référence
- Le CNRP dispose en outre d'une collection de 171 antisérums de référence fabriqués par le Statens Serum Institut de Copenhague, indispensables pour déterminer les 91 sérotypes ou sérogroupes connus par la méthode de référence :
  - 14 sérums poolés
  - 25 "type" sérums
  - 67 "groupe" sérums
  - 65 "facteur" sérums

### Conditions de mise à disposition

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

## 1.5 Démarche qualité du laboratoire

### Accréditation

Le laboratoire de Biologie Médicale (LBM) du CHIC est accrédité par le COFRAC et satisfait aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 depuis le 15/11/2014, et de la norme NF EN ISO 22870 relative à la biologie délocalisée depuis décembre 2019 (attestation d'accréditation N° 8-3269 rév. 9, valide jusqu'au 30 septembre 2023, et liste des sites et portées disponibles sur le site du Cofrac<sup>28</sup>). La recevabilité administrative de la demande d'extension visant à accréditer 100% des lignes de portées du LBM du CHIC, conformément à l'arrêté SSAP 2107482A du 8 mars 2021, a été prononcée par le COFRAC en mars 2022.

A ce jour, le LBM a été accrédité pour 64% des lignes de portée qu'il réalise (attestation d'accréditation N° 8-3269 rév. 9, valide jusqu'au 30 septembre 2023), dans l'attente de la nouvelle attestation d'accréditation incluant les extensions auditées en mai 2023. A réception de cette attestation, le laboratoire sera accrédité pour 82% des lignes de portée qu'il réalise.

Le prochain audit de surveillance et de transition (nouvelle version de la norme) est planifié pour février 2025.

<sup>28</sup> [https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite\\_id=82076198](https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82076198)

## Participation aux contrôles de qualité externes

Le CNRP participe chaque année depuis 2000 au contrôle de qualité externe européen organisé pour Ears-Net. En 2022, le CNRP a répondu avec succès à tous les items relatifs à la souche de pneumocoque.

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

## Organisation d'un contrôle de qualité externe pour le réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP)

En 2022, un contrôle de qualité externe a été adressé aux 22 coordonnateurs des ORP pour sérotypage, étude de la sensibilité aux antibiotiques par la méthode de la diffusion en gélose et détermination de la CMI de 4 bêta-lactamines par la méthode de microdilution. Deux souches différentes issues de la collection du CNRP ont été choisies pour constituer cet exercice. Chacun des 22 ORP a reçu l'une ou l'autre de ces deux souches. L'interprétation des résultats devait se faire selon le CaSFM-Eucast 2022.

## Confidentialité des données

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

L'accès à la base de données et à l'ensemble des fichiers du CNRP est protégé et restreint au seul personnel du CNRP. Les accès sont gérés au regard des missions selon des profils utilisateurs qui permettent de limiter l'accès aux données par un des administrateurs du réseau, au service informatique du CHIC.

## Charte du CNRP

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., Décret n° 2022-1770 du 30 décembre 2022).

*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.*

## 2. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

### 2.1 Liste des techniques de référence

#### Techniques disponibles (accréditées\*)

- Diagnostic et identification :
  - Techniques conventionnelles de bactériologie (Microscopie, colorations, cultures, enceinte thermostatée à CO<sub>2</sub>) : Examen direct\*, culture\*, coloration de Gram automatisée\*.
  - 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)
  - E-tests
- Sérotypage
  - Par « Quellung » ou gonflement capsulaire, méthode de référence à l'aide du panel complet d'antisérums spécifiques de groupe et de type (Statens Serum Institut, Copenhague, Danemark)
  - 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 (Thermocycleurs 96 puits, matériel de migration, caméra)
  - Séquençage (séquenceur 96 capillaires à disposition / plateforme de génétique)
  - NGS : Séquençage Whole Genome (Miseq, Illumina / plateforme de génétique)

#### 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.

##### Techniques de biologie moléculaire

##### PCR multiplexes

Une technique de sérotypage par PCR a été adaptée du **protocole proposé par le CDC** et est disponible au CNRP depuis 2010. Elle a l'avantage de permettre la détermination de sérotypes à partir de prélèvements dont les cultures sont négatives (antibiothérapie, ...). L'approche consiste à amplifier de courtes régions du locus capsulaire spécifiques de types ou de groupes (Brito et al. J Clin Microbiol. 2003 ;41 :2378-84 ; Pai et al. J Clin Microbiol. 2006 ;44 :124-31). Elle a cependant des inconvénients. Elle est fastidieuse car met en œuvre jusqu'à 8 PCR multiplexes séquentielles. De plus, à ce jour, l'éventail des amorces ne permet de déterminer que les sérogroupes ou sérotypes suivants, sans

pouvoir discriminer certains d'entre eux : 1, 2, 3, 4, 5, 6A/B, 6C, 7A/F, 7B/7C/40, 8, 9A/V, 9L/N, 10A, 10C/10F/33C, 11A/D, 12A/12F/44/46, 13, 14, 15A/F, 15B/C, 16F, 17F, 18A/B/C/F, 19A, 19F, 20, 21, 22A/F, 23A, 23B, 23F, 24A/B/F, 25F/38, 31, 33A/33F/37, 35A/35C/42, 35B, 35F/47F et 39 (*Streptococcus* Laboratory Protocols – NCIRD/DBD/RDB – Centers for Disease Control and Prevention). Elle a été mise à profit, par exemple, sur une centaine d'extraits d'ADN obtenus à partir de liquides pleuraux pour déterminer le sérotype de pneumocoques responsables de pleurésies purulentes.

#### Capsular sequence typing (CST)

Cette méthode de typage repose sur l'amplification par PCR multiplexe puis le séquençage d'une portion du gène capsulaire *wzh*. La séquence obtenue est comparée à une collection de séquences<sup>29</sup> obtenues à partir de souches de sérotype connu (plusieurs souches par sérotype). A chaque séquence correspond un type capsulaire, qui indique l'allèle séquençé 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 (CASFM-EUCAST)

#### Antibiogramme

Par diffusion en gélose, à l'aide des disques d'antibiotiques suivants : optochine (identification), oxacilline (dépistage), chloramphénicol, tétracycline, érythromycine, lincomycine/clindamycine, pristinamycine, cotrimoxazole, vancomycine, rifampicine, kanamycine, gentamicine, norfloxacine (dépistage), péfloxacine (dépistage), lévofloxacine, moxifloxacine.

#### Détermination des concentrations moyennes inhibitrices (CMI)

Par la méthode en microdilution, 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. Complément à l'aide de bandelettes à gradient de diffusion pour la norfloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine en cas de détection d'un mécanisme de résistance acquis aux fluoroquinolones.

#### Souches de référence

R6, souche sauvage, et différentes souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (ATCC49619, CNRP966, CNRP7054) 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 péfloxacine pour la détection des mutants de la topoisomérase IV (ParC ou ParE), de la ciprofloxacine et de la norfloxacine pour la détection de l'efflux (Efflux), et de la sparfloxacine pour la détection des mutants de la gyrase (GyrA).

#### Antibiogramme par diffusion en gélose

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

#### 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).

<sup>29</sup> <http://www.rivm.nl/mpf/spn/cst/>

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>
R6-WT	-	-	8 (16)	1 (25)	0,25 (26)	4 (18)
Ref ParC	Ser79Tyr	-	64 (6)	4 (19)	0,5 (24)	64 (6)
Ref GyrA	-	Ser81Phe	8 (16)	2 (21)	1 (18)	4 (17)
Ref ParC+GyrA	Ser79Tyr	Glu85Lys	128 (6)	32 (6)	32 (6)	64 (6)
Ref Efflux	-	-	8 (16)	8 (16)	0.25 (26)	16 (9)

<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 <10 mm	R* <16 mm	R <8 mm	- <sup>°</sup>
ParC (ou ParE)	R	R	S	R	SPX>CIP
Efflux	R	R	S	S	SPX>CIP
GyrA	S	S	S	S	SPX<CIP
ParC (ou ParE) + GyrA	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 2022

\*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>30</sup>. Cette méthode de typage robuste permet :

- L'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies
- 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 aussi à profit pour permettre la distinction entre streptocoque et pneumocoque non typable.
- 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 (simplexe 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). 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>30</sup> <https://pubmlst.org/spneumoniae/>