



RAPPORT ANNUEL

D'ACTIVITE 2024

Année d'exercice 2023

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.....	5
Faits marquants.....	5
Executive summary.....	6
Highlights.....	6
1. Missions et organisation du CNR	7
Organigramme.....	7
Mission et Organisation	7
Démarche Qualité.....	7
2. Activités d'expertise.....	8
2.1 Evolution des techniques.....	8
2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses.....	8
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	8
2.4 Collections de matériel biologique	8
2.5 Activités d'expertises	9
2.6 Activités de séquençage.....	9
2.7 Partage de séquences produites par les CNR	10
3. Activités de surveillance.....	11
3.1 Description du réseau de partenaires.....	11
3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections	14
3.3 Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux.....	39
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	49
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	50
4. Alertes	52
4.1 Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques.....	52
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil.....	53
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	53
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	54
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...).....	54
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR.....	55
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.....	55
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.....	56

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux	58
8. Programme d'activité pour les années suivantes	59
8.1 Activités d'expertise	59
8.2 Activités de surveillance	60
8.3 Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	60
9. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR	62
9.1 Missions du CNR	62
9.2 Organisation du CNR	63
9.3 Locaux et équipements	63
9.4 Collections de matériel biologique	64
9.5 Démarche qualité du laboratoire	64
10. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR	67
10.1 Liste des techniques de référence	67

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^{ère} cause de mortalité liée aux infections respiratoires chez les enfants de moins de 5 ans.¹

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 la mise à disposition prochaine 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 (PSERENADE en collaboration avec l'OMS, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health et le CDC²).

En 2023, les données du CNRP concernant les souches invasives montrent une quasi-disparition des sérotypes vaccinaux couverts par le 13-valent excepté les sérotypes 3, 19A et 19F dans l'ensemble de la population. Elles montrent aussi la place prépondérante des sérotypes non vaccinaux 24F, 10A et 15B/C chez l'enfant, alors que sont les sérotypes 3 et 8 qui prédominent chez l'adulte. Ces modifications contribuent à la diminution d'incidence des infections à pneumocoques dans l'ensemble de la population depuis l'ère vaccinale³, accentuée transitoirement en 2020 et 2021 par la pandémie de COVID-19⁴. Elles expliquent aussi la baisse significative de la résistance aux antibiotiques observée jusqu'en 2015, et la tendance récente à la hausse, avec une consommation encore élevée d'antibiotiques en médecine ambulatoire⁵. Au cours de l'année 2022, un rebond de l'incidence des infections invasives est observé, sans modification majeure de la distribution des sérotypes.

La génomique va permettre une meilleure compréhension des mécanismes d'émergence des sérotypes non vaccinaux et de leurs facteurs de virulence.

¹ GBD 2017 Causes of Death Collaborators, Lancet Infect Dis 2018

² Garcia Quesada *et al.* Microorganisms 2021

³ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-bacteriennes-en-2022.-bilan-des-donnees-de-surveillance-du-reseau-epibac>

⁴ Lancet Digit Health. 2023 Sep;5(9):e582-e593. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00108-5.

⁵ https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.nb_pres_j01&s=2022&t=a01&view=map1.

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.⁶

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 forthcoming 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 CDC⁷).

By 2023, CNRP data on invasive strains show a virtual disappearance of vaccine serotypes covered by the 13-valent vaccine, except for serotypes 3, 19A and 19F in the general population. They also show the predominance of non-vaccine serotypes 24F, 10A and 15B/C in children, while serotypes 3 and 8 predominate in adults. These changes have contributed to the decline in the incidence of pneumococcal infections in the general population since the vaccination era⁸, accentuated transitorily in 2020 and 2021 by the COVID-19 pandemic⁹. They also explain the significant decrease in antibiotic resistance observed until 2015, and the recent upward trend, with still high consumption of antibiotics in outpatient medicine.¹⁰ During 2022, a rebound in the incidence of invasive infections is observed, with no major change in the distribution of serotypes.

Genomics will provide a better understanding of the mechanisms of emergence of non-vaccine serotypes and their virulence factors.

⁶ GBD 2017 Causes of Death Collaborators, *Lancet Infect Dis* 2018

⁷ Garcia Quesada *et al.* *Microorganisms* 2021

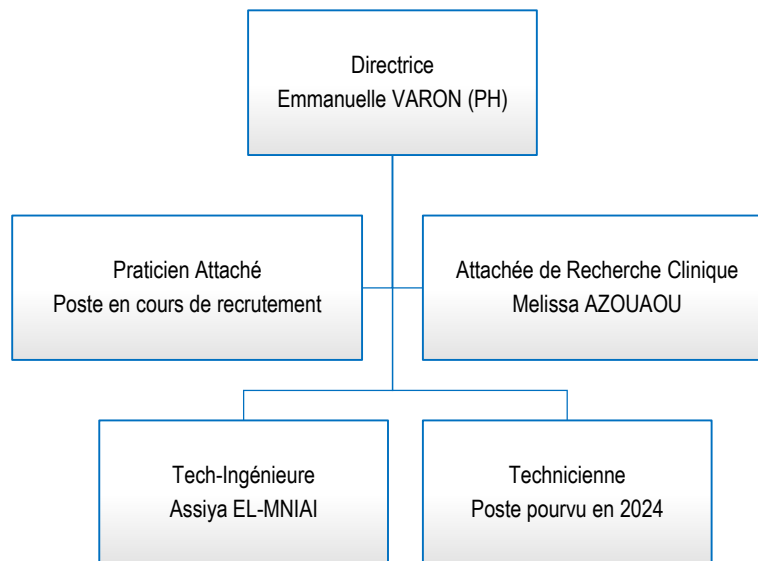
⁸ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-bacteriennes-en-2022.-bilan-des-donnees-de-surveillance-du-reseau-epibac>

⁹ *Lancet Digit Health*. 2023 Sep;5(9):e582-e593. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00108-5.

¹⁰ https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.nb_pres_j01&s=2022&t=a01&view=map1

1. Missions et organisation du CNR

ORGANIGRAMME



MISSION ET ORGANISATION

Le CNRP a fonctionné en 2023 avec le personnel suivant :

- Responsable PH temps plein : 0,60 ETP
- Technicienne-Ingénieure : 1 ETP
- Attaché de Recherche Clinique : 1 ETP

DEMARCHE QUALITE

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. 12 valide jusqu'au 30 septembre 2028, et liste des sites et portées disponibles sur <https://www.cofrac.fr>).

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

Mise en place du séquençage NGS à des fins de surveillance épidémiologique et pour l'investigation des cas groupés (Cf. Développer les activités de séquençage).

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

Les performances de typage par **spectrométrie en infra-rouge FT-IR** (Fourier Transformation-Infrared Spectroscopy) ont été évaluées entre avril et juin 2023 avec la nouvelle version de l'IR-Biotyper™ (Bruker) qui intègre une base expérimentale de spectres permettant de classer les souches de pneumocoques en fonction de sérogroupes ou sérotypes connus. Nous avons exploré la possibilité de classer les souches en fonction de sérotypes ou de sérogroupes 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.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

2.4 Collections de matériel biologique

La collection de souches de pneumocoques du CNRP comprenait au 1^{er} janvier 2024

- 30 707 souches invasives (isolées de sites normalement stériles)
- 12 481 souches non invasives (isolées de prélèvements respiratoires et d'otites)
- 7 288 souches de portage (isolées du rhino-pharynx)
- 148 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
- 67 "groupe" sérums
- 25 "type" sérums
- 65 "facteur" sérums

2.5 Activités d'expertises

Éléments-clés de l'année 2023

- Le CNRP a répondu à 639 demandes d'expertise en France, pour des laboratoires hospitaliers CHU et CHG (n=603), ou pour des laboratoires privés (n=36, soit 6%) dont :
 - 90% pour sérotypage / vérification d'identification de souche par méthodes conventionnelles de référence
 - 3% pour sérotypage / identification par biologie moléculaire (liquides biologiques, extraits d'ADN)
 - 49% pour vérification de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme, détermination de CMI de bêta-lactamines ou de fluoroquinolones) par les méthodes de référence
- Les coordonnateurs des ORP ont adressé 935 souches invasives de pneumocoque (626 isolées d'hémocultures et 309 isolées de LCS), ainsi que 38 souches isolées de liquides pleuraux pour le suivi épidémiologique de l'année 2022
- Le CNRP a répondu à près de 45 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 ?	
<input type="checkbox"/> NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	Externe : Plateforme de génétique de l'HEGP puis plateforme de séquençage CHU Henri Mondor
	Sanger - 96 capillaires puis NGS - WGS

Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?	
<input type="checkbox"/> NON	Si NON ou accès limité, précisez les raisons
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	Externe : prochainement plateforme de séquençage du CHU Henri Mondor
	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 ?	
<input checked="" type="checkbox"/> NON	Prévu 1) dans un objectif de surveillance sur un échantillon de souches invasives avant l'introduction des nouveaux vaccins conjugués (Baseline) et 2) pour investiguer des cas groupés
<input type="checkbox"/> 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)

Serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, cgMLST

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

Aucune épidémie déclarée en 2023

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

L'objectif est de séquencer environ 500 souches invasives par an

Echantillon : 300 parmi les sérotypes émergents, environ 200 parmi les sérotypes vaccinaux persistants.

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

Dans une base de données fermée : En attente d'accord de la DSI du CHIC pour un dépôt des données brutes de séquençages démultiplexées au format "NumberReference_**_R1_001.fastq.gz" et "NumberReference_****_R2_001.fastq.gz" ou autre format de compression sur un NAS (network attached storage = serveur réseau sécurisé de partage et de stockage).**

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

2.7 Partage de séquences produites par les CNR

Les souches proviennent essentiellement du réseau des ORP et du réseau ACTIV-GPIP (France hexagonale). Les résultats de séquençage pourront être mis à disposition de la communauté internationale par l'intermédiaire d'une plateforme comme celle de PubMLST Pneumococcal Genome Library, développée par Melissa Jansen van Rensburg and Angela Brueggemann avec qui le CNRP collabore - <https://pubmlst.org/organisms/streptococcus-pneumoniae/pgl>.

3. Activités de surveillance

Éléments-clés de l'année 2023

- En 2023, 935 souches invasives de pneumocoque ont été étudiées au CNRP dont 357 souches responsables de méningites et 578 isolées au cours de bactériémies.
- Les 10 sérotypes les plus fréquents, tous âges confondus étaient par ordre décroissant : 3, 8, 24F, 15A, 10A, 19A, 19F, 23B, 9N et 23A. Les sérotypes 3 (13%) et 8 (12%) sont prédominants.
 - Chez les enfants de moins de 2 ans, 14% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, 24% étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV15, 50% étaient dues à un sérotype couvert par le PCV20 et 45% étaient dues à un sérotype couvert par aucun vaccin (ni PCV13, ni PCV15, ni PCV20, ni PPV23).
 - Chez les adultes de plus de 64 ans, 37% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, 63% étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV20, et 69% étaient dues à un sérotype couvert par le PPV23.
- La sensibilité à l'amoxicilline (CMI \leq 2 mg/L) était observée pour 97% des souches isolées de bactériémies, et la sensibilité au céfotaxime (CMI \leq 0,5 mg/L) pour 91% des souches responsables de méningite ; une souche était résistante au céfotaxime et à la ceftriaxone (CMI = 4 mg/L).
 - Les souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines n'ont pas augmenté par rapport à 2021 chez l'enfant \leq 15 ans, alors qu'elles ont progressé chez l'adulte $>$ 15 ans.
 - La résistance aux macrolides a progressé dans toute la population.

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 CNRP¹¹), 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 2022.

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, Dr A. MUGGEO
ORP Côte Azur	Pr R. RUIMY
ORP Franche-Comté	Dr I. PATRY
ORP Ile de France-Est	Dr H. PETIT - Dr F. REIBEL

¹¹ <http://cnr-pneumo.com>

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
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

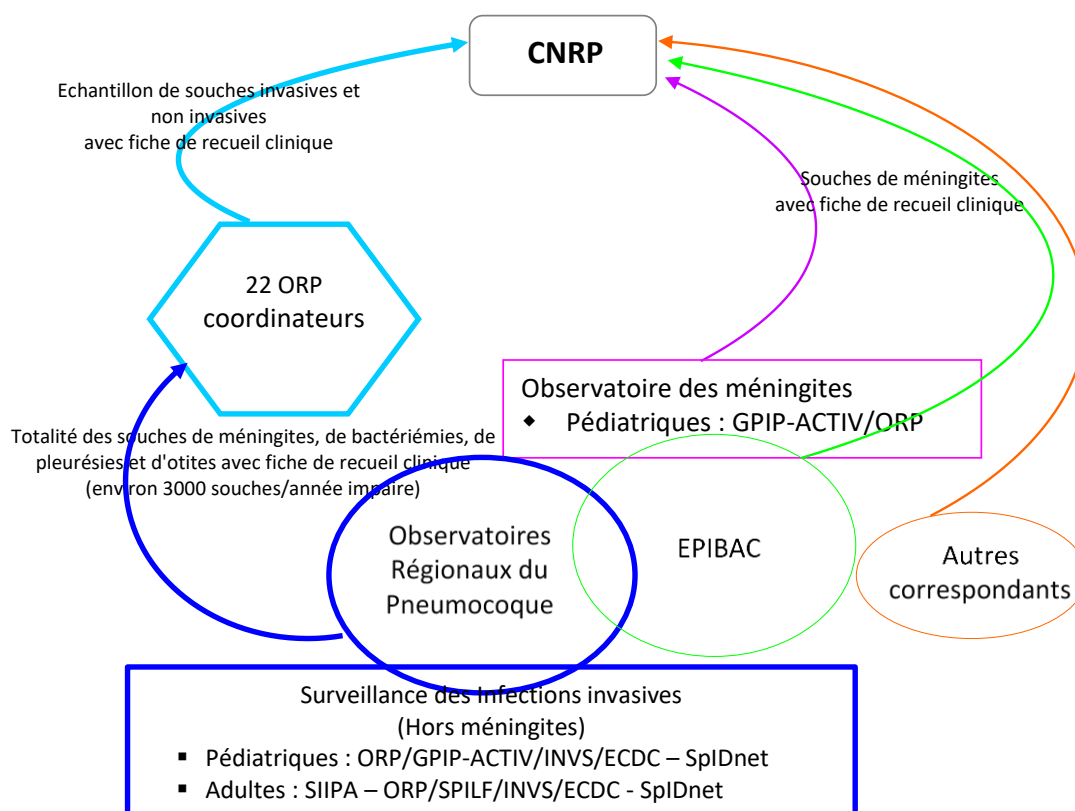


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : partenaires et modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

Couverture du réseau de surveillance de *Streptococcus pneumoniae*

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

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

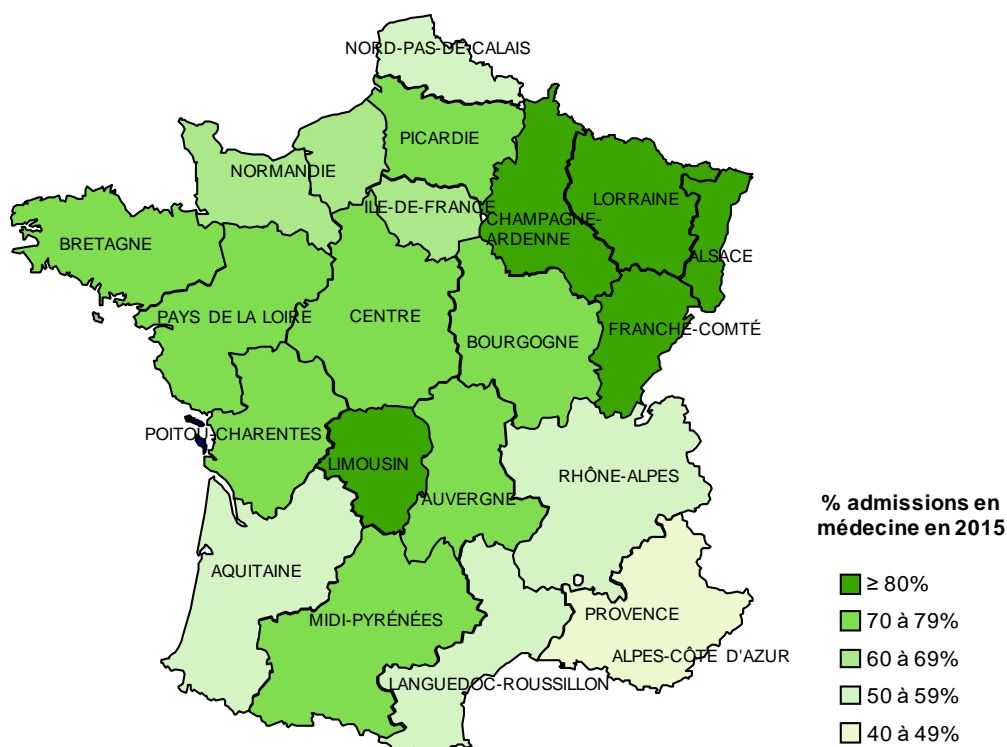


Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France hexagonale.

- 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), à l'étude SIIPA depuis juillet 2023 (ORP-SPILF-Santé publique France), 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 de ces cas chez l'adulte est réalisé depuis 2016 dans le cadre de l'étude SIIPA.

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 2023, l'étude épidémiologique a porté sur l'échantillon de souches invasives isolées en 2022 composé de :

- Toutes les souches isolées de méningites, chez l'adulte et chez l'enfant
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant ≤ 15 ans
- Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'adulte dans les centres coordinateurs des ORP
- Toutes les souches isolées de liquide pleural

Pour l'ensemble de ces souches, le CNRP réalise l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (antibiogrammes), la détermination des CMI de bêta-lactamines ainsi que la détermination complète des sérotypes. Les CMI des fluoroquinolones sont déterminées pour les souches résistantes à la norfloxacine en diffusion (CASFM-EUCAST).

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 **982 souches isolées au cours de l'année 2022** en France hexagonale parmi les 991 isolats de *S. pneumoniae* adressés au CNRP (9 isolats (0,9%) sub-culture négative) (Tableau 3).

Tableau 3 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2022 étudiées au CNRP en 2023 (nombre d'isolats sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCS		Liquides pleuraux		Total
	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	≤15 ans	>15 ans	
Alsace	1	23	2	8	0	1	35
Aquitaine	9	14	11	14	2	2	52
Auvergne	7	23 (1)	0	5	0	1	36
Bourgogne	5	13	1	5	0	1	25
Bretagne	9	30 (4)	4	20	0	3	66
Centre	10	10 (1)	5	10 (1)	0	1	36
Champagne-Ardenne	9	9	2	9	0	1	30
Côte d'Azur	9	25	4	6	1	0	45
Franche-Comté	2	17	1	2	0	0	22
Ile-de-France Est	18	25 (1)	6	10	0	2	61
Languedoc-Roussillon	6	15	1	10	0	1	33
Limousin	4	3	0	2	0	1	10
Lorraine	3	15	2	4	0	0	24
Midi-Pyrénées	7	39	6	5	0	4	61
Nord - Pas de Calais	15	29	12	12	0	3	71
Normandie	7	30	4	12	0	1	54
Ile de France-Ouest	14	18	10	28	1	4	75
Pays de La Loire	14	15	6	20 (1)	0	0	55
Picardie	2	17	1	6	0	0	26
Poitou-Charentes	1	20	0	4	1	2	28
Provence	10	9	7	5	0	2	33
Rhône-Alpes	25	36	4	16	0	3	84
Hors ORP (Méningites)	2*	2*	3	4	0	0	11
France hexagonale	189	444 (7)	92	219 (2)	5	33	982 (9)

* Souches isolées d'hémocultures responsables de méningites

Le Tableau 4 détaille les souches de pneumocoque responsables de méningites adressées en 2023 par des correspondants ne participant pas aux ORP.

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 de 2022.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
CH, Lens	Dr Sylvie VACHER	1
L.B.M. BIO67-BIOSPHERE, Strasbourg	Dr Thomas GUEUDET	1
L.B.M. NOVELAB LVA, Belleville	Dr Emilie MATHIEU	1
L.B.M. PEPIN-LELUAN-SANNIER-GUILLO, Fécamp	Dr CAUMONT	1
C.H., Rambouillet	Dr Delphine DESBOIS	2
C.H.I., Fréjus	Dr Fatima-El-Zohra ILES	1
L.B.M. ASTRALAB, Limoges	Dr Florence MICAS	1
L.B.M. BIOPARIV, Site Hôpital Américain, Neuilly-sur-Seine	Dr Philippe AMOYEL	1
L.B.M. BIOPARIV, site C.H. Rives de Seine, Neuilly-sur-Seine	Dr Pauline VIDAL	1
C.H.U. Raymond-Poincaré, Garches	Dr Latifa NOUSSAIR	1
Total		11

Distribution des sérotypes des souches invasives

L'activité de sérotypage en 2023 a concerné 935 souches invasives isolées d'hémocultures et de LCS dans le cadre de l'étude épidémiologique des souches isolées en 2022 (France hexagonale).

La fréquence relative des différents sérotypes et l'analyse de leur distribution est indiquée de 2011 à 2022, c'est-à-dire pour la période couvrant l'ère vaccinale du PCV13 :

- Globalement pour l'ensemble des groupes d'âge, par année d'étude (Figure 3).
- Après stratification par groupe d'âges :
 - Enfants ≤ 15 ans (Figure 4)
 - Adultes > 15 ans (Figure 5)
- Pour l'année 2022, 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)

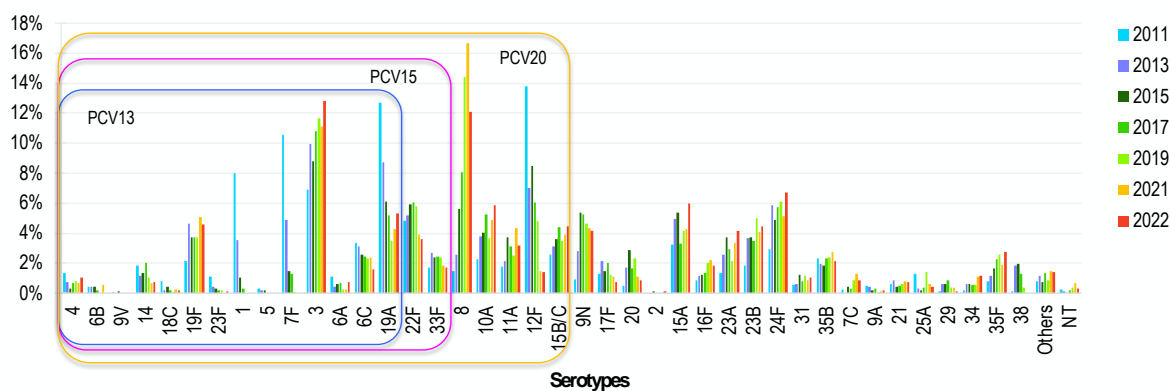


Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* quel que soit l'âge en 2011 (n=1473), 2013 (n=921), 2015 (n=1169), 2017 (n=1068), 2019 (n=1124), 2021 (n=1268) et en 2022 (n=935).

- Globalement (Figure 3), les sérotypes prédominants dans les infections invasives sont les sérotypes 3 (13%) et 8 (12%). Viennent ensuite les sérotypes 24F (7%), 15A et 10A (6%), puis 19F et 19A (5%). A noter la quasi-absence de souches non typables (NT, 0,7%) en 2022 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 (12%), sans augmentation par rapport à 2019 et 2021. Les sérotypes 10A et 15B/C viennent ensuite et atteignent 10% et 9% respectivement. Les sérotypes 15A et 23B sont stables. Le sérotype 8 est en baisse par rapport à 2019 et 2020 avec 5% des souches invasives (vs 10% en 2019). Parmi les sérotypes vaccinaux, il est à noter la persistance des sérotypes 3 (5%) et 19F (4%).
 - Chez l'adulte (> 15 ans), le sérotype vaccinal 3 progresse (16%), alors que le sérotype 8 (15%) est en diminution par rapport à 2021 (19%). Deux sérotypes contribuent chacun pour plus de 5% : le sérotype 15A et le sérotypes 9N, tous deux non couverts par les vaccins conjugués.

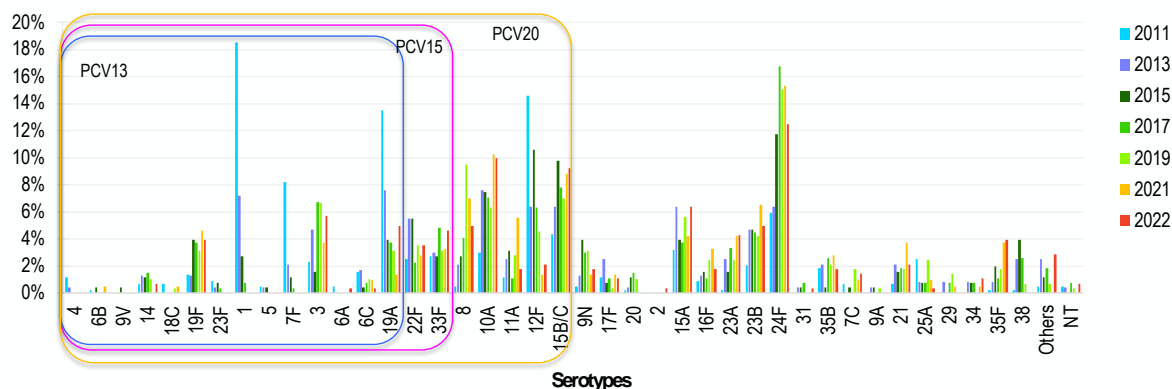


Figure 4 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'enfant (≤ 15 ans) en 2011 (n=438), 2013 (n=229), 2015 (n=250), 2017 (n=261), 2019 (n=285), 2021 (n=215) et en 2022 (n=281).

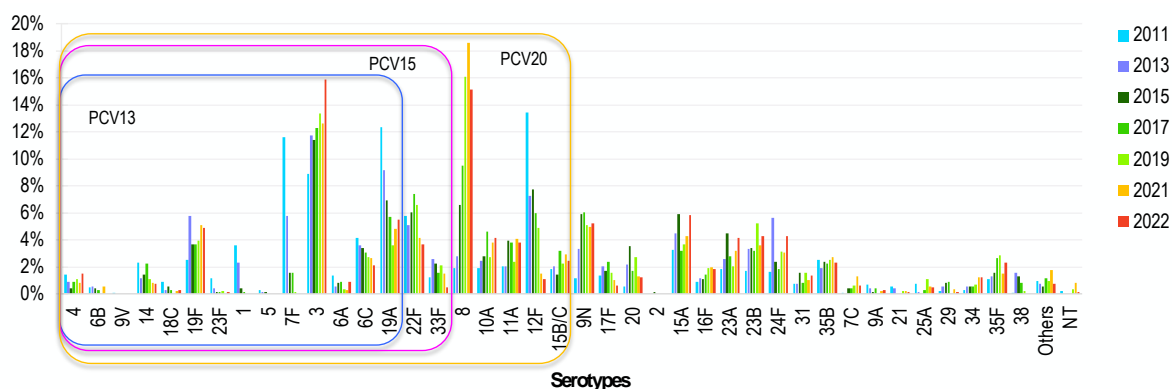


Figure 5 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'adulte en 2011 (n=1035), 2013 (n=692), 2015 (n=919), 2017 (n=807), 2019 (n=839), 2021 (n=1053) et en 2022 (n=654).

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 13 sérotypes, les sérotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15C, 22F et 33F), 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 6 à Figure 8).

En 2022, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent pour les infections invasives était de 14% chez l'enfant de moins de 2 ans, et variait de 28% à 37% dans la population adulte (Figure 8). Les sérotypes couverts par le PCV13 représentaient 20% des bactériémies et moins de 4% des méningites de l'enfant de moins de 2 ans (Figure 6, Figure 7). Pour la population de plus de 64 ans, la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent était de 41% pour les bactériémies et de 27% pour les méningites. Le PCV15, indiqué avant 18 ans, permettrait de couvrir 24% des infections invasives dans cette population. Le PCV20, indiqué chez les sujets de plus de 18 ans à risque avec un schéma simplifié ne comprenant plus l'injection du vaccin polysaccharidique 23-valent, permettrait de couvrir 63% des cas de la population adulte, avec une couverture sérotypique égalant celle du vaccin polysaccharidique 23-valent. (Figure 8).

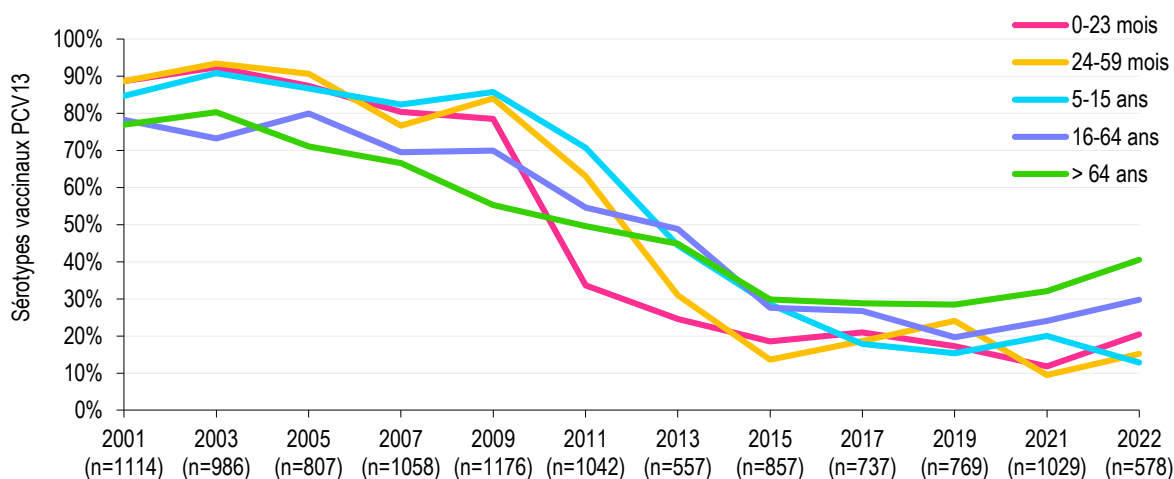


Figure 6 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les bactériémies entre 2001 et 2022 en fonction du groupe d'âges.

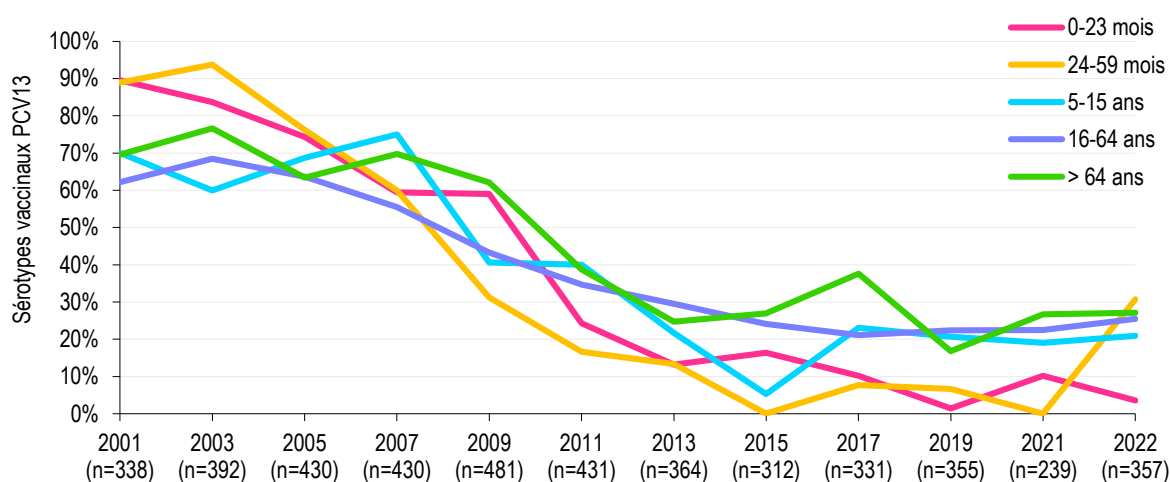


Figure 7 – Évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) dans les méningites entre 2001 et 2022 en fonction du groupe d'âges.

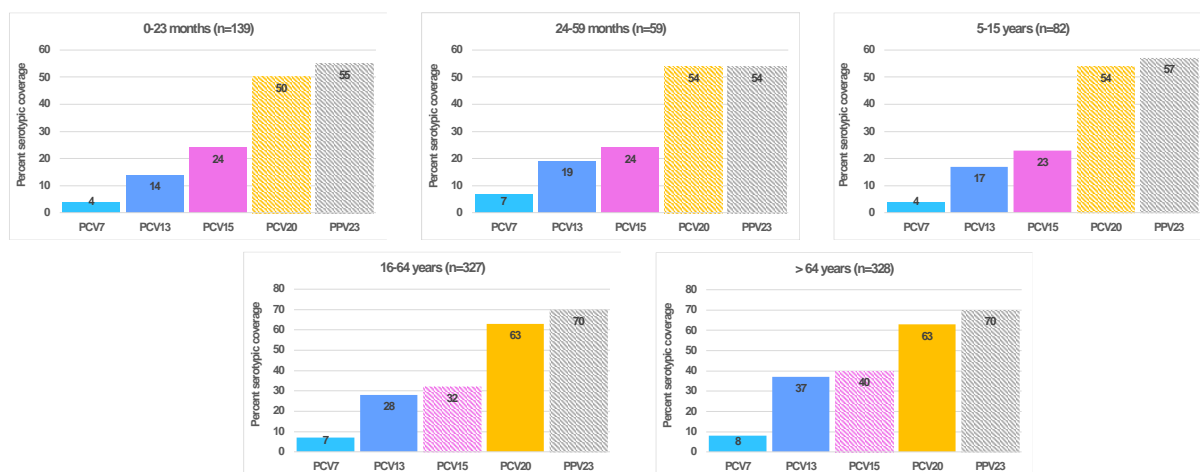


Figure 8 – Couverture sérotypique des vaccins **conjugués heptavalent (PCV7) et 13-valent (PCV13), 15-valent (PCV15), 20-valent (PCV20) et du vaccin 23-valent (PPV23)** pour les souches « invasives » (méningites + bactériémies) selon le groupe d'âges en 2022.

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 14,3 cas/100 000 en 2022 (-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)¹². Avec la pandémie de COVID-19, l'incidence des infections invasives à pneumocoques a significativement diminué pour atteindre en 2021 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 d'infections invasives sérotypées au CNRP nous permet d'estimer la distribution des sérotypes et, sur la base des données d'incidence du réseau EPIBAC (Santé Publique France), l'incidence des différents sérotypes impliqués dans ces infections et 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 France¹.

Depuis 2001-02, dans les différents groupes d'âge, la diminution d'incidence des infections invasives s'explique par une diminution significative des infections à sérotype vaccinal couverts par le PCV7 puis le PCV13, dont il persiste une part résiduelle. Sur la même période, le nombre des infections à sérotypes non couverts par le PCV13 continue de progresser, avec notamment des infections liées à des sérotypes qui ne sont couverts par aucun vaccin disponible (Others). En 2022, l'incidence des infections invasives en augmentation nette a pratiquement rejoint son niveau pré-pandémie de COVID-19, excepté dans la population adulte âgée de plus de 64 ans où il reste en deçà (Figure 9).

¹² <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-bacteriennes-en-2022.-bilan-des-donnees-de-surveillance-du-reseau-epibac>.

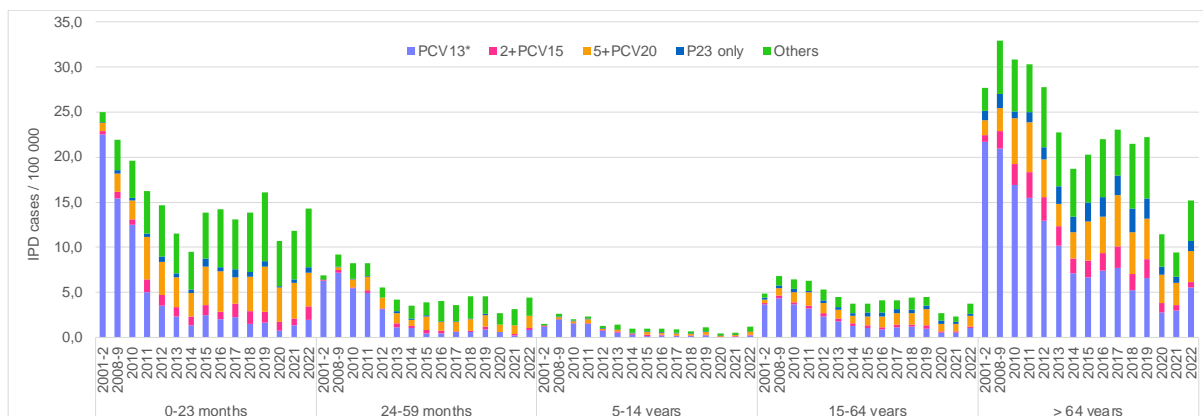


Figure 9 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (2, 9N, 17F, 20) ou autres selon le groupe d'âges. (Sources : Données Epibac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

- Chez l'enfant de moins de 2 ans (Figure 10) :
 - Quasi-disparition des infections invasives liées aux sérotypes du PCV13, à l'exception de quelques cas liés aux sérotypes 3, 14, 19A et 19F.
 - Le sérotype 24F reste prédominant, retrouvant son niveau de 2019, suivi des sérotypes 10A et 15B/C. A noter que le sérotype 24F n'est couvert par aucun vaccin, les sérotypes 10A et 15B/C étant couverts par le PCV20.

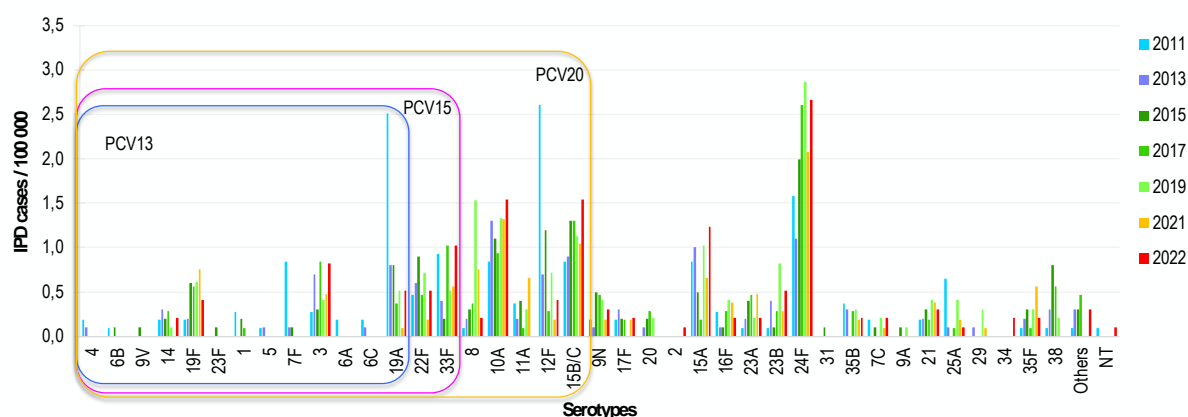


Figure 10 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2011 et 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

- Chez les adultes (Figure 11, Figure 12) pour lesquels à ce jour 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 couverts par le PCV13 ont significativement diminué, à l'exception des infections liées au sérotype 3, qui fluctuent selon les années mais restent prédominantes. Le sérotype 8 est prédominant chez les adultes de 16 à 64 ans, et au 2^{ème} rang chez les adultes de plus de 65 ans. Parmi les autres sérotypes, aucun n'apparaît clairement émergent. En particulier, le sérotype 24F, prédominant chez les enfants de moins de 2 ans, n'a pratiquement pas progressé dans la population adulte.

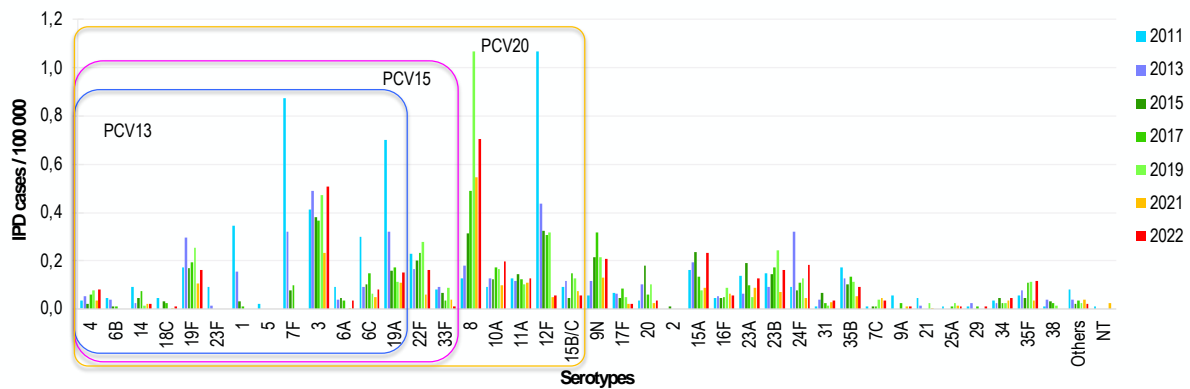


Figure 11 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 16 à 64 ans entre 2011 et 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

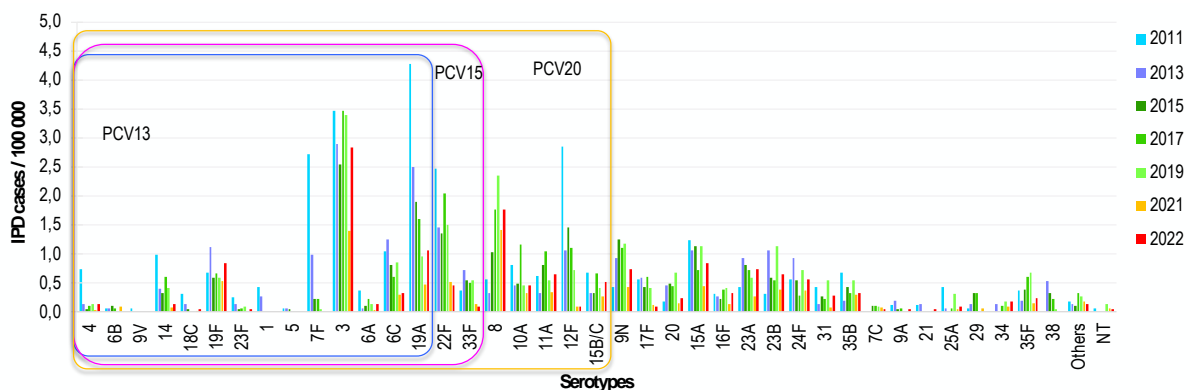


Figure 12 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2011 et 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

Les données sur la distribution des sérotypes (%) qui sont présentées dans le

Tableau 5 doivent être mises en regard des données d'incidence (Figure 9 à Figure 12).

Tableau 5 –**Sérotypes** isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2022.

Sérotype	Bactériémies (n=578)		Méningites (n=357)		Total (n=935)
	Enfant (≤15 ans) (n=168)	Adulte (n=410)	Enfant (≤15 ans) (n=113)	Adulte (n=244)	
3	6,55%	18,54%	4,42%	11,48%	12,83%
8	5,95%	16,83%	3,54%	12,30%	12,09%
24F	14,88%	3,17%	8,85%	6,15%	6,74%
15A	7,14%	5,61%	5,31%	6,15%	5,99%
10A	9,52%	3,41%	10,62%	5,33%	5,88%
19A	5,36%	7,32%	4,42%	2,46%	5,35%
19F	3,57%	3,66%	4,42%	6,97%	4,60%
15B/C	7,74%	1,22%	11,50%	4,51%	4,49%
23B	4,76%	3,17%	5,31%	6,15%	4,49%
9N	1,79%	6,10%	1,77%	3,69%	4,17%
23A	4,17%	2,93%	4,42%	6,15%	4,17%
22F	2,38%	4,15%	5,31%	2,87%	3,64%
11A	2,38%	2,44%	0,88%	6,15%	3,21%
35F	4,17%	1,22%	3,54%	4,10%	2,78%

35B	1,19%	2,93%	2,65%	1,23%	2,14%
16F	1,19%	1,46%	2,65%	2,46%	1,82%
33F	4,17%	0,49%	5,31%	0,41%	1,71%
6C	0,60%	2,20%	0,00%	2,05%	1,60%
12F	2,38%	1,46%	1,77%	0,41%	1,39%
34	0,00%	1,22%	2,65%	1,23%	1,18%
31	0,00%	1,71%	0,88%	0,82%	1,07%
4	0,00%	2,20%	0,00%	0,41%	1,07%
7C	1,79%	0,73%	0,88%	0,41%	0,86%
20	0,00%	1,46%	0,00%	0,82%	0,86%
6A	0,00%	0,73%	0,88%	1,23%	0,75%
21	2,98%	0,00%	0,88%	0,41%	0,75%
14	1,19%	0,98%	0,00%	0,41%	0,75%
17F	0,00%	0,49%	2,65%	0,82%	0,75%
25A	0,60%	0,24%	0,00%	0,82%	0,43%
NT	0,60%	0,24%	0,88%	0,00%	0,32%
24B	1,79%	0,00%	0,00%	0,00%	0,32%
9L	0,00%	0,73%	0,00%	0,00%	0,32%
9A	0,00%	0,24%	0,00%	0,41%	0,21%
27	0,00%	0,00%	1,77%	0,00%	0,21%
18C	0,00%	0,00%	0,00%	0,82%	0,21%
19B	0,60%	0,00%	0,00%	0,00%	0,11%
7B	0,00%	0,00%	0,88%	0,00%	0,11%
23F	0,00%	0,24%	0,00%	0,00%	0,11%
28A	0,00%	0,24%	0,00%	0,00%	0,11%
18A	0,60%	0,00%	0,00%	0,00%	0,11%
29	0,00%	0,24%	0,00%	0,00%	0,11%
2	0,00%	0,00%	0,88%	0,00%	0,11%
18B	0,00%	0,00%	0,00%	0,41%	0,11%

Méningites à *S. pneumoniae*

En 2022, en France hexagonale, 357 souches viables responsables de méningite ont été adressées au CNRP dont 113 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant et 244 souches isolées chez l'adulte (Figure 13). Parmi celles-ci, 11 (3%) provenaient correspondants ne participant pas au réseau des ORP (Tableau 4). Dans 309 cas, la souche de pneumocoque a été isolée dans le LCS, dans 48 cas à partir d'une hémoculture.

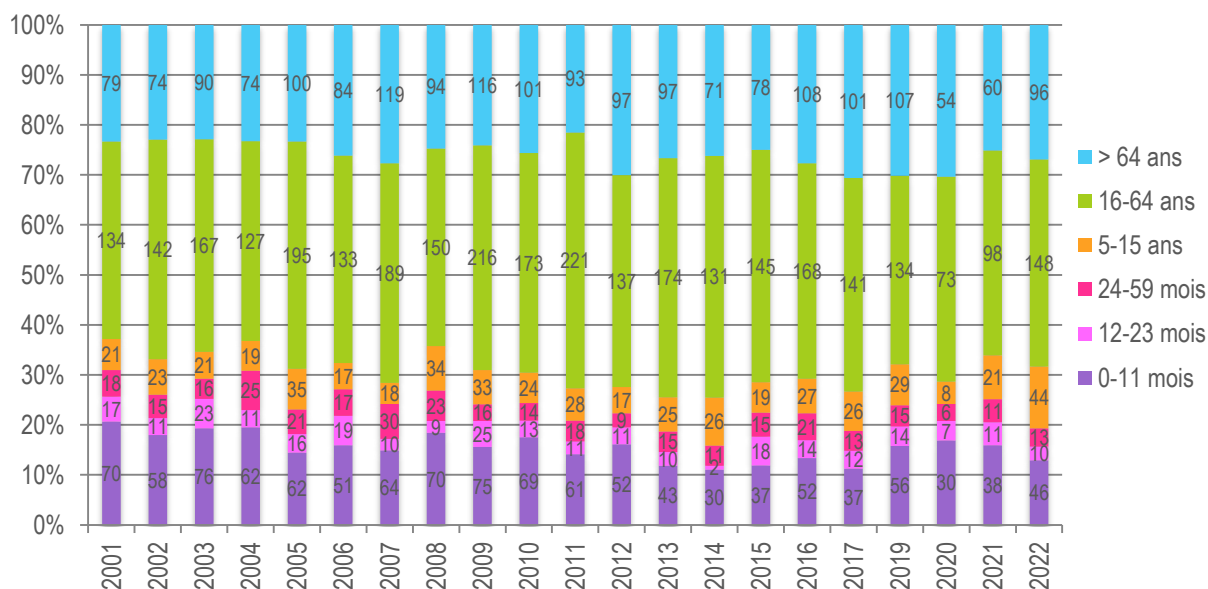


Figure 13 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2022.

D'après les données du réseau EPIBAC (Santé Publique France)¹³, tous âges confondus, l'incidence des méningites à pneumocoques est inférieure en 2022 (0,6 cas / 100 000) à celle atteinte en 2001-02 (0,8 cas / 100 000) (-14%). Cependant, un rebond d'incidence est observé depuis octobre 2022 par rapport à 2021, l'incidence globale des méningites à *S. pneumoniae* étant passée de 0,37 à 0,65 cas / 100 000 en 2022 (+77%), dépassant ainsi le niveau de 2019 (0,63 cas / 100 000).

Répartition géographique

La répartition géographique des 357 cas de méningite à *S. pneumoniae* étudiés en 2022 est indiquée en Figure 14. En moyenne, 30 cas de méningite ont été rapportés par région (médiane = 30), les extrêmes allant de 15 en Centre - Val de Loire à 73 en Ile-de-France.

¹³ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-bacteriennes-en-2022.-bilan-des-donnees-de-surveillance-du-reseau-epibac>.

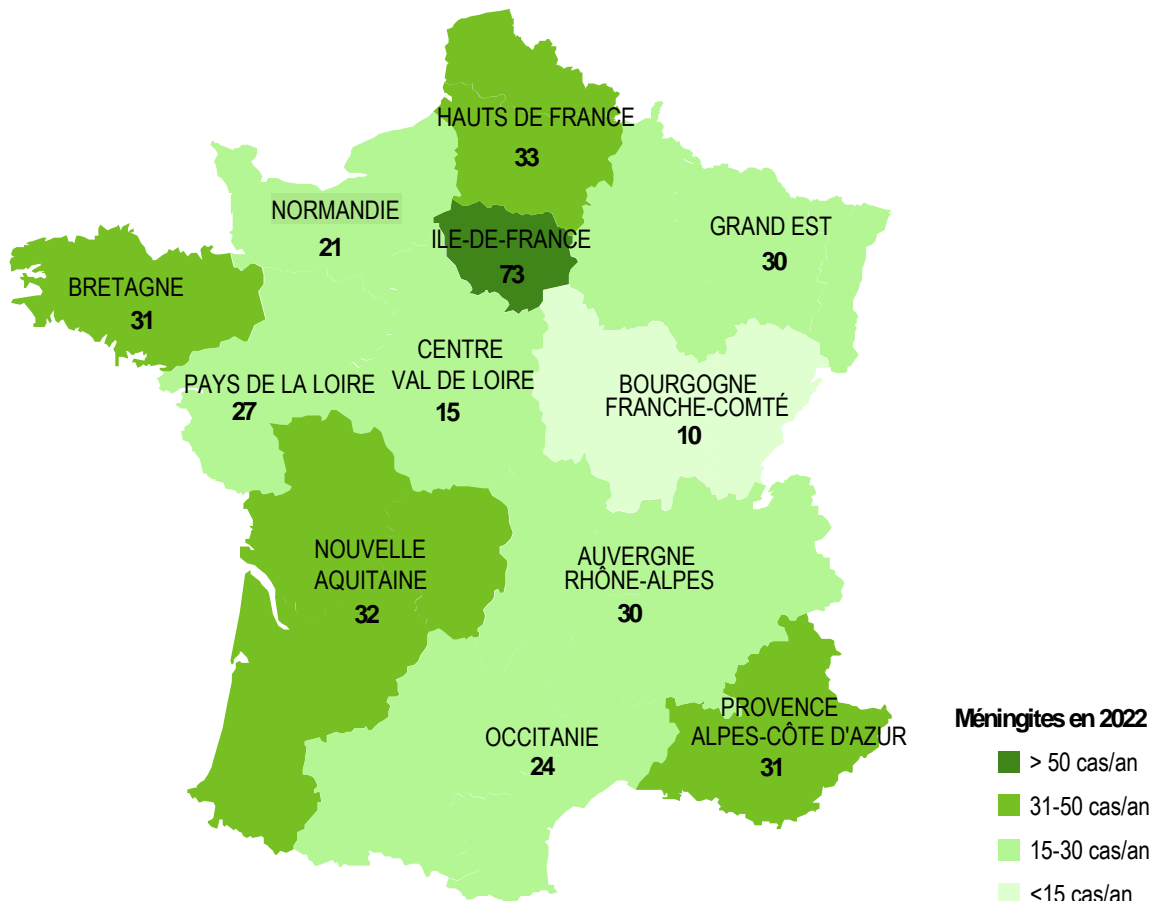


Figure 14 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque étudiées au CNRP en 2022.

Distribution temporelle

La Figure 15 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas cumulés de méningite à pneumocoque de 2001 à 2022. C'est de décembre à avril qu'est enregistré le plus grand nombre de cas.

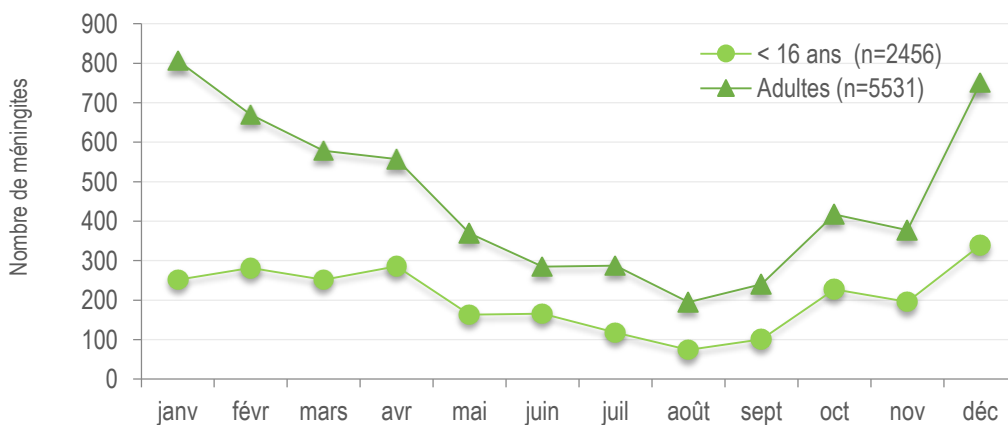


Figure 15 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2022.

Répartition par classe d'âge

En 2022, les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes nourrissons, en particulier âgés de 3 à 7 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 16, Figure 17).

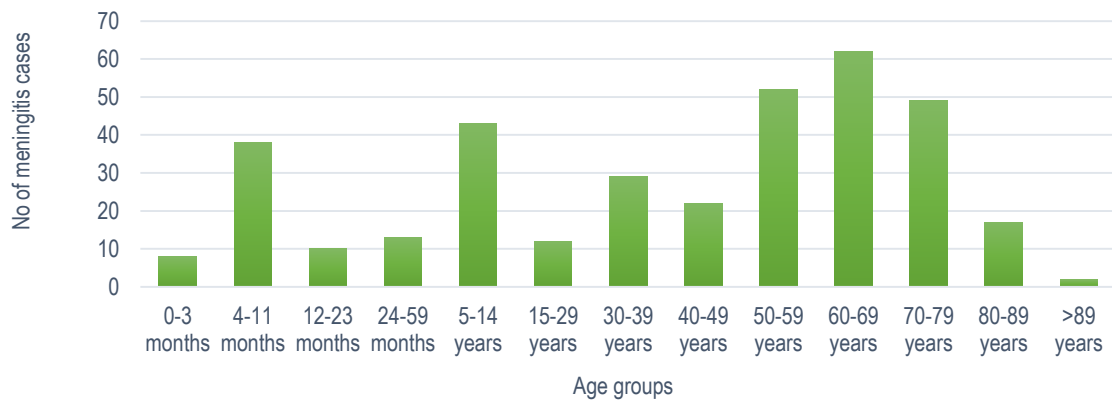


Figure 16 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2022 (n=357) en fonction de l'âge.

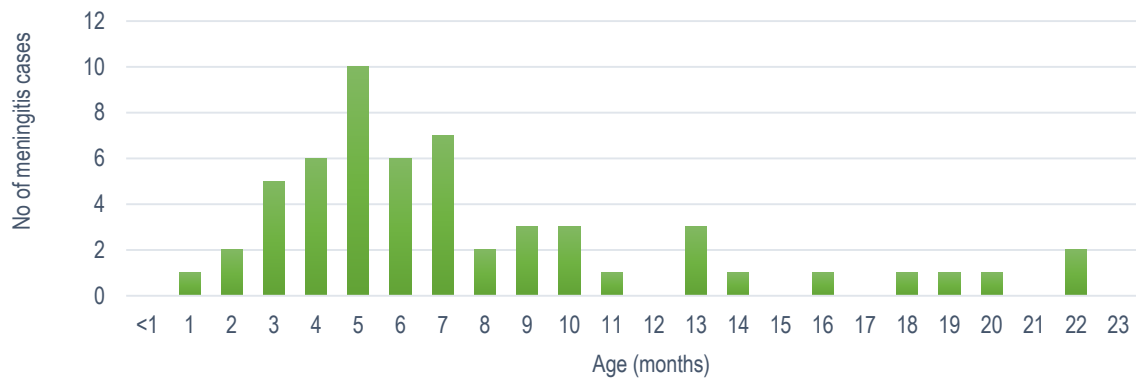


Figure 17 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2022 (n=56).

Surveillance des sérotypes

En 2022, l'incidence des méningites à pneumocoque est revenue à son niveau prépandémique, voire l'a dépassé dans la population des enfants de moins de 2 ans, où elle reste inférieure à celui de la période pré-vaccinale. Cette augmentation est en rapport avec l'augmentation des méningites à pneumocoque de sérotypes non PCV13, plus ou moins importante selon le groupe d'âge, et particulièrement marquée avant l'âge de 2 ans (Figure 18).

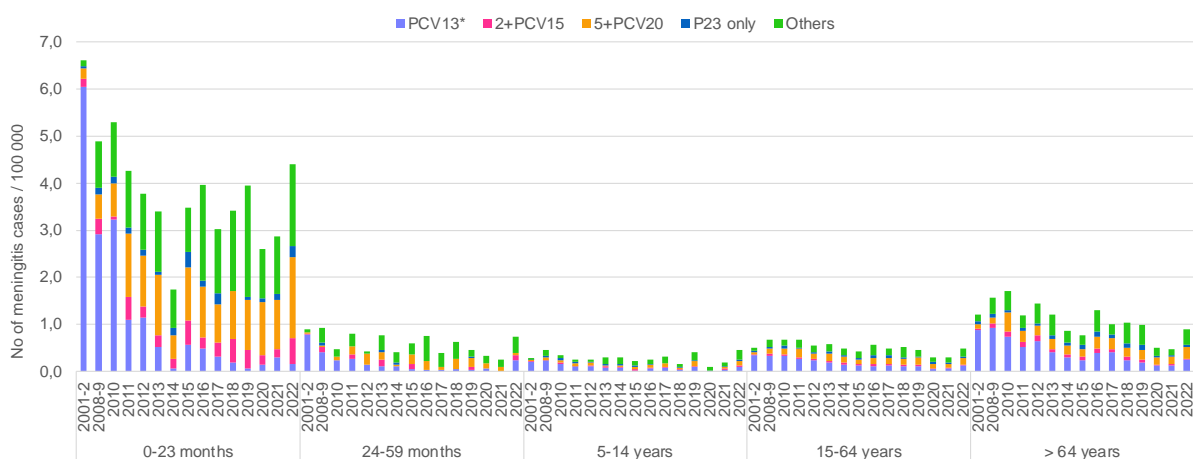


Figure 18 - Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), P23 only (9N, 17F, 20) ou autres selon le groupe d'âges. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

Chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 19, Figure 20), seuls deux cas de méningite à sérotype vaccinal ont été observés : il s'agissait de souches de sérotype 19A, ces cas étant survenus à l'âge de 3 mois et 5 mois, avant

qu'une immunité vaccinale efficace n'ait eu le temps d'être mise en place. En 2022, les trois principaux sérotypes responsables de méningites sont les sérotypes 15B/C, 10A et 24F, suivis des sérotypes 15A et 33F.

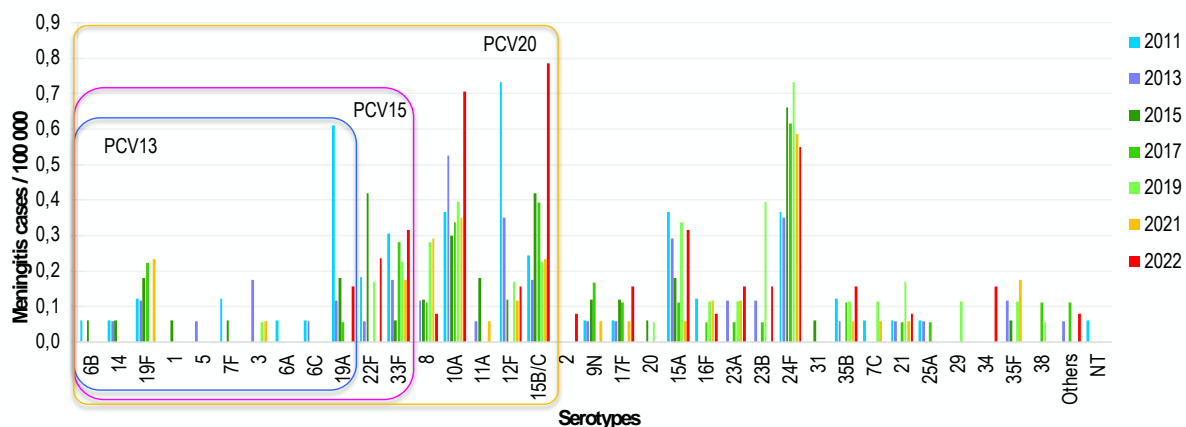


Figure 19 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans de 2011 à 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

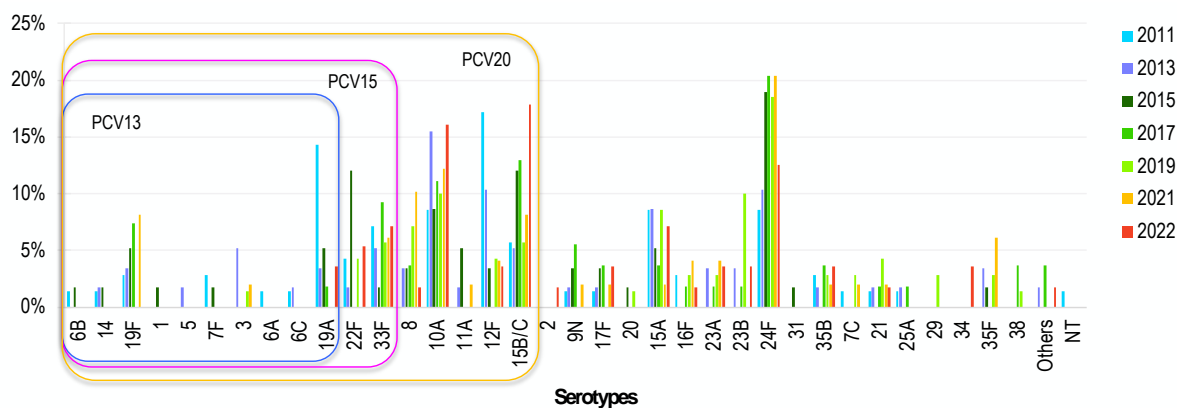


Figure 20 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2011 (n=70), 2013 (n=53), 2015 (n=55), 2017 (n=49), 2019 (n=70), 2021 (n=49) et en 2022 (n=56).

Pour les enfants de 2 à 15 ans, l'évolution de la fréquence de chaque sérotype est indiquée sur la Figure 21 et la Figure 22.

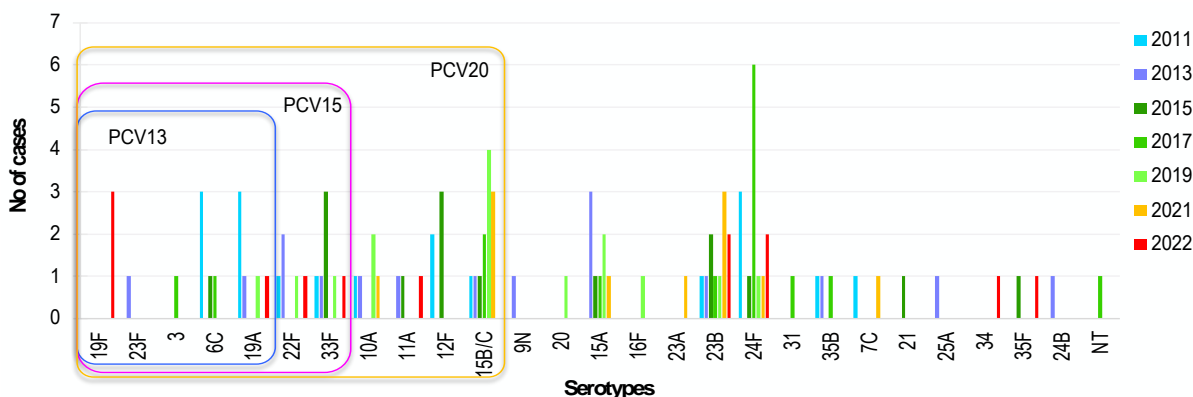


Figure 21 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2011 (n=18), 2013 (n=15), 2015 (n=15), 2017 (n=13), 2019 (n=15), 2021 (n=11) et en 2022 (n=13).

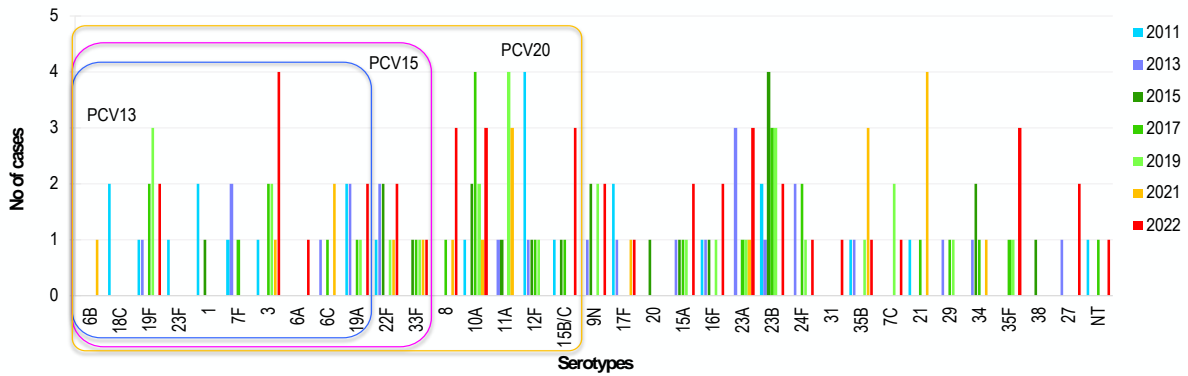


Figure 22 - Fréquence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2011 (n=25), 2013 (n=23), 2015 (n=19), 2017 (n=26), 2019 (n=29), 2021 (n=21) et en 2022 (n=43).

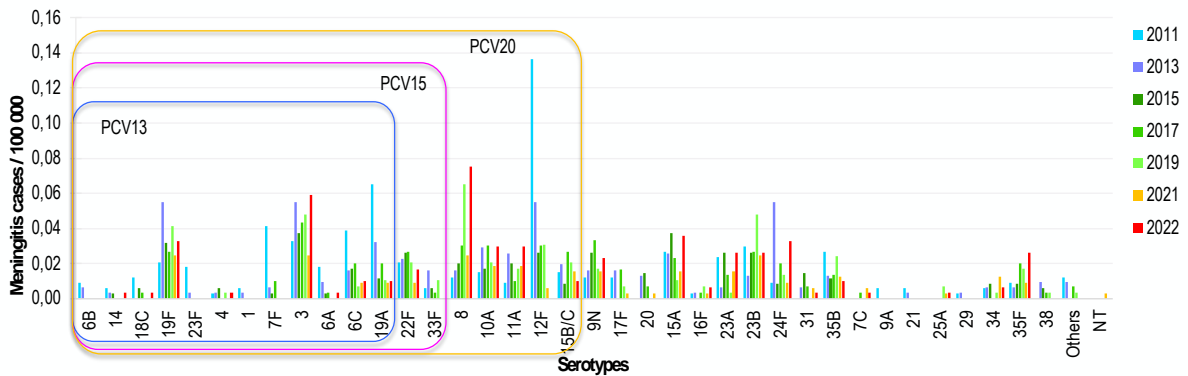


Figure 23 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans de 2011 à 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

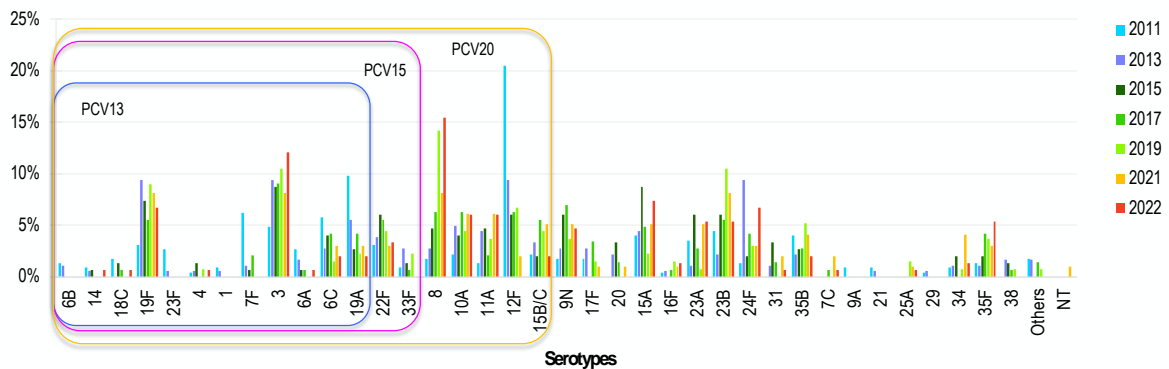


Figure 24 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte de 16 à 64 ans en 2011 (n=225), 2013 (n=176), 2015 (n=145), 2017 (n=142), 2019 (n=134), 2021 (n=98) et en 2022 (n=149).

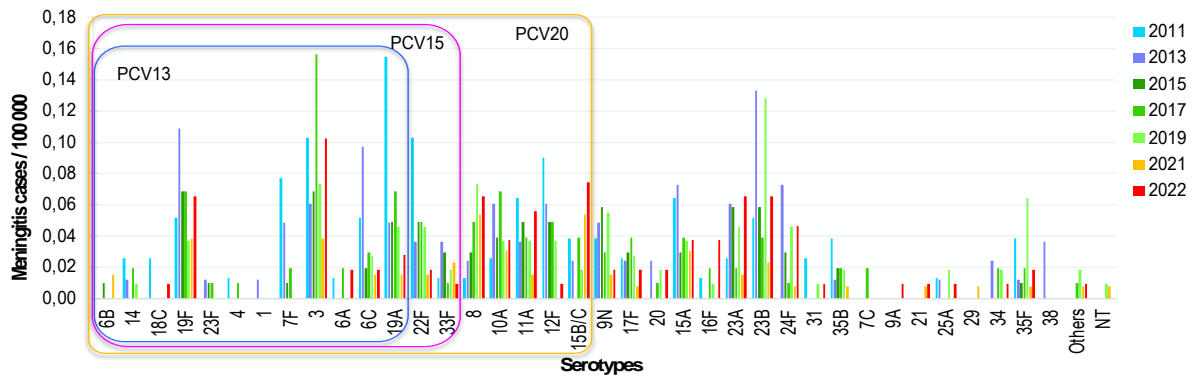


Figure 25 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans de 2011 à 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

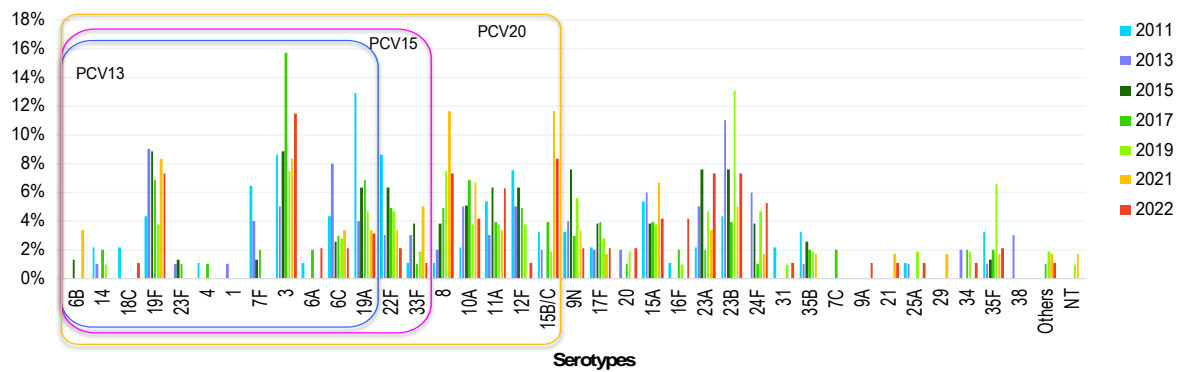


Figure 26 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2011 (n=93), 2013 (n=97), 2015 (n=78), 2017 (n=101), 2019 (n=107), 2021 (n=60) et en 2022 (n=96).

Dans la population adulte (> 15 ans) dont moins de 10% sont vaccinés contre le pneumocoque, les méningites à sérotypes vaccinaux PCV13 ont quasiment disparu à l'exception notable des cas liés aux sérotypes 3 et 19F (Figure 23 à Figure 26). Après l'âge de 64 ans, huit sérotypes (3, 19F, 8, 11A, 15B/C, 23A et 23B) qui dépassent tous 5%, représentent ensemble 58% des cas, les sérotypes 23A et 23B n'étant pas couverts par le PCV20.

Activité comparée des bêta-lactamines vis-à-vis des souches de pneumocoques isolées de méningites

La distribution des souches de méningites en fonction de leurs CMI de bêta-lactamines est présentée sur la Figure 27.

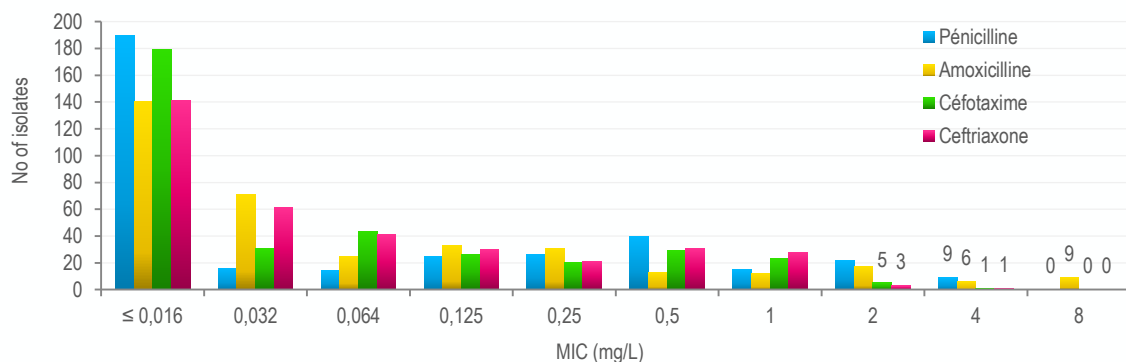


Figure 27 – Distribution des souches isolées de méningites (n=357) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

En 2022, en ce qui concerne les céphalosporines injectables de 3^{ème} génération recommandées en première intention dans le traitement des méningites bactériennes, la proportion de souches sensibles au céfotaxime (CMI $\leq 0,5$ mg/L) est stable à 91,9%. La CMI modale des souches de sensibilité diminuée est de 1 mg/L, pour 5 souches la CMI atteint 2 mg/L et pour une souche la CMI atteint 4 mg/L (Figure 27). Le pourcentage de souches sensibles à l'amoxicilline (CMI $\leq 0,5$ mg/L) est de 87,7% (vs. 82,8% en 2021), avec pour 15 souches une CMI > 2 mg/L, et pour 9 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 28 à la Figure 29 pour l'enfant, et de la Figure 30 à la Figure 31 pour l'adulte.

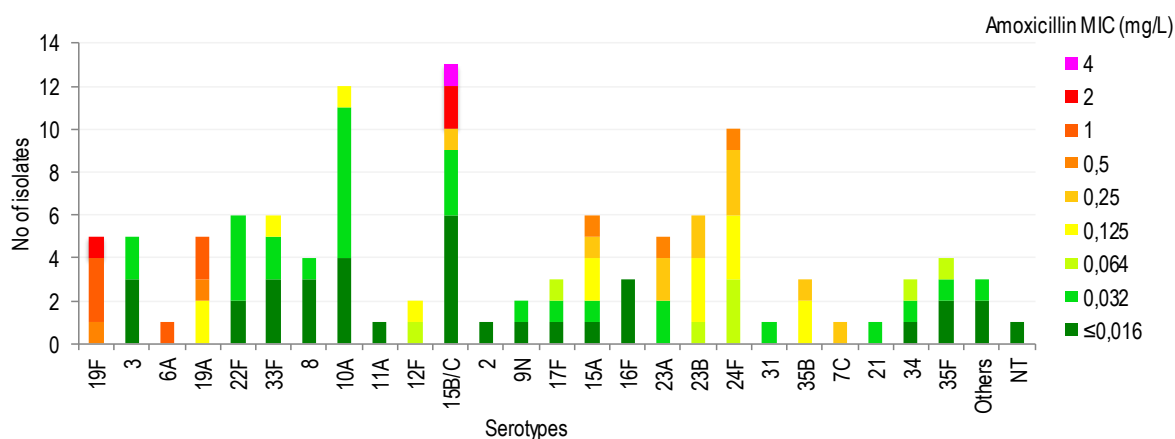


Figure 28 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=113).

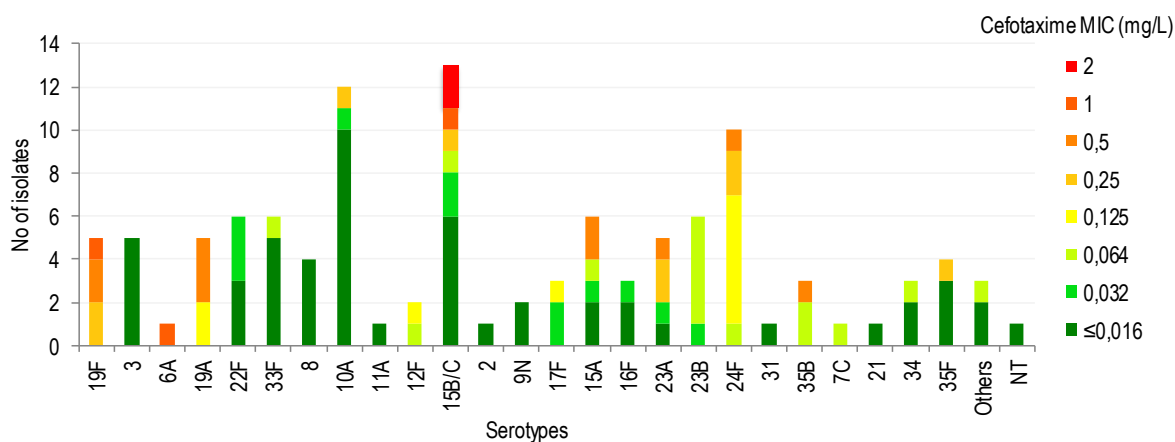


Figure 29 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=113).

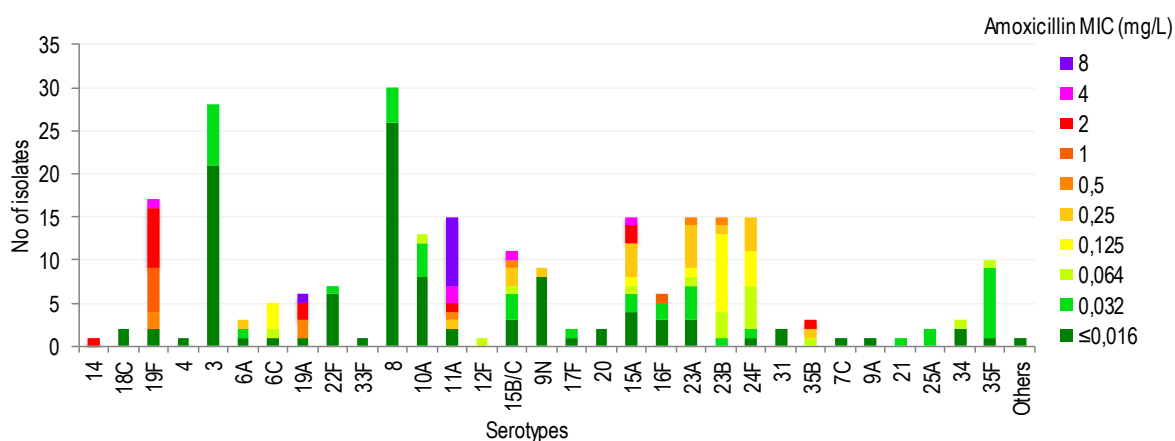


Figure 30 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=244).

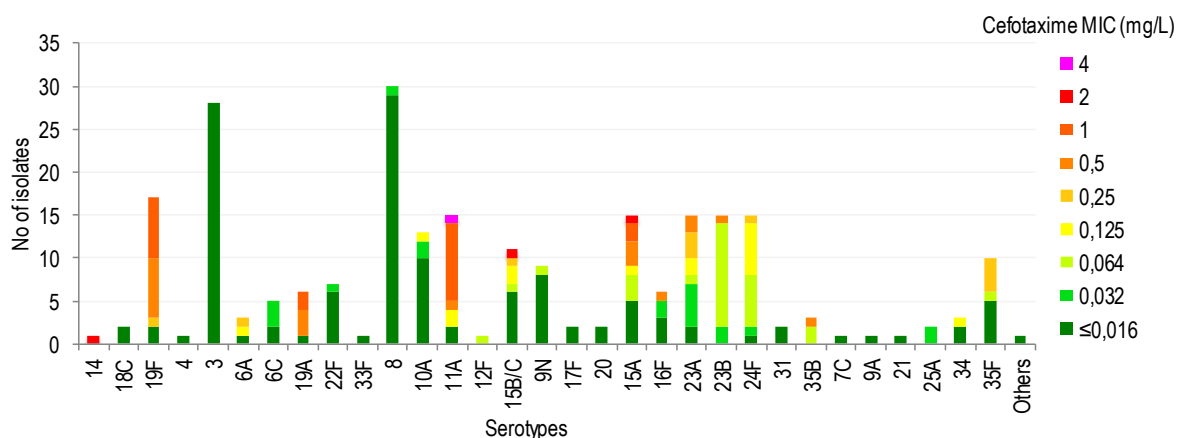


Figure 31 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (> 15 ans) (n=244).

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 au CNR des Pneumocoques sur 7715 souches de pneumocoques responsables de méningites isolées en France hexagonale.

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 2022 de 49% à 38%, de 29% à 12%, et de 14% à 8% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime. Depuis le début de la surveillance en 2001, l'incidence des méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a atteint son point le plus bas en 2015. Depuis une tendance à la hausse est observée, accentuée en 2022 par la ré-augmentation de l'incidence (Figure 32).

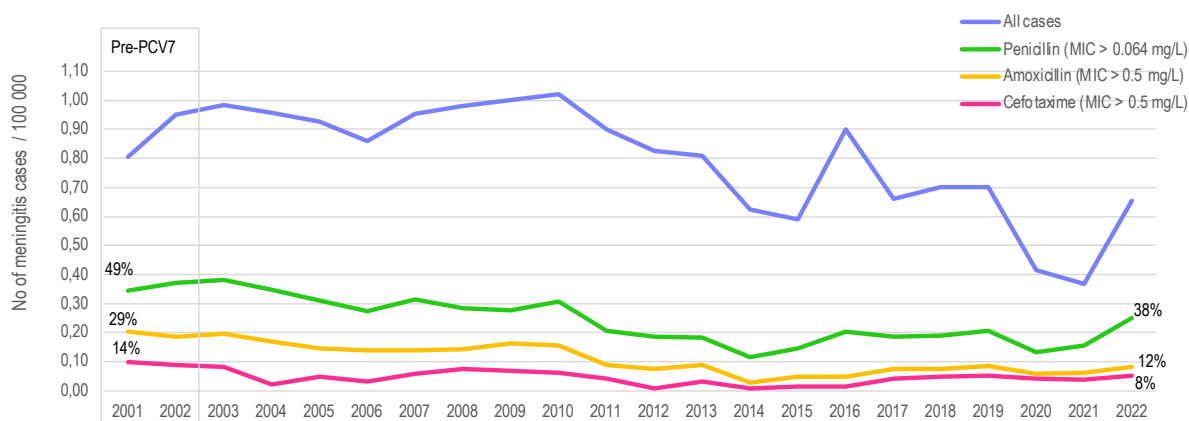


Figure 32 - Evolution de l'incidence des pneumocoques de **sensibilité diminuée aux bêta-lactamines** isolés de méningites, 2001-2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

Bactériémies à *S. pneumoniae*

En 2022, l'étude a porté sur 578 souches viables isolées d'hémocultures au cours de pneumonies ou de bactériémies sans porte d'entrée précisée (168 chez l'enfant et 410 chez l'adulte).

Répartition par classe d'âge

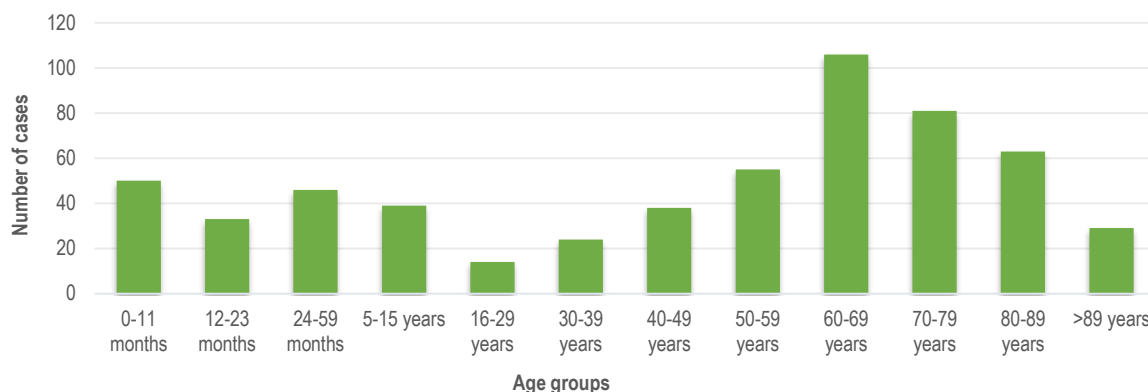


Figure 33 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge.

Surveillance des sérotypes

- Chez les enfants de moins de 2 ans, population cible du PCV13, les sérotypes vaccinaux PCV13 représentent 20% des souches de bactériémies en 2022 (10% pour le sérotype 3, 5% pour le sérotype 19F). Parmi les autres sérotypes, le sérotype 24F est nettement prédominant (23%), devant le sérotype 15A (10%), 10A et 33F (7%), et 15B/C (6%). A noter la place peu importante du sérotype 8 par rapport au pic observé durant les années 2018-2019 (Figure 34, Figure 35). La couverture théorique du PCV15 et du PCV20 est respectivement de 30% et de 47% dans ce groupe d'âge.
- Chez les enfants de 24 à 59 mois, les bactériémies à sérotypes vaccinaux PCV13 résiduelles sont liées aux sérotypes 3, 19A et 19F. Les sérotypes non vaccinaux les plus représentés sont le sérotype 10A, 15B/C, 24F et 23A (Figure 36, Figure 37). La couverture théorique du PCV15 et du PCV20 est respectivement de 17% et de 54% dans ce groupe d'âge.
- Chez l'enfant de 5 à 15 ans, les cas de bactériémies sont peu nombreux et dus surtout à divers sérotypes non couverts par le PCV13, sans prédominance (Figure 38, Figure 39). La couverture théorique du PCV15 et du PCV20 est respectivement de 18% et de 59% dans ce groupe d'âge.

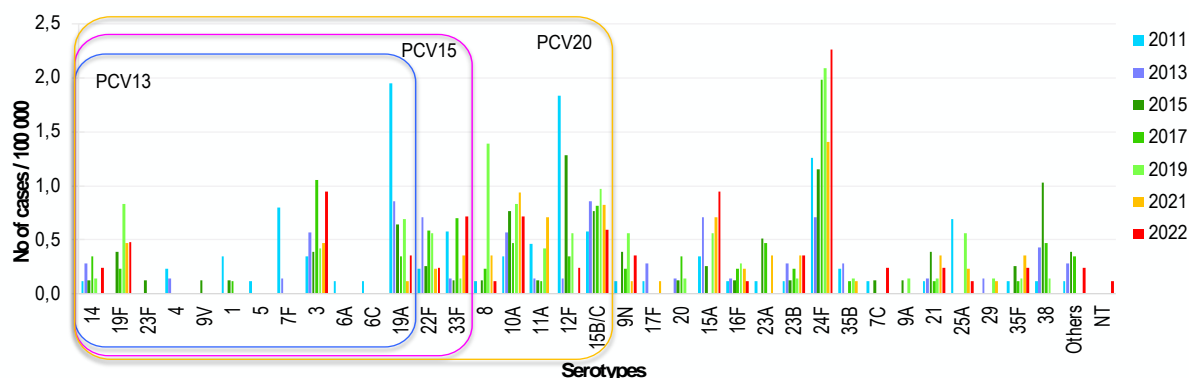


Figure 34 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans de 2011 à 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

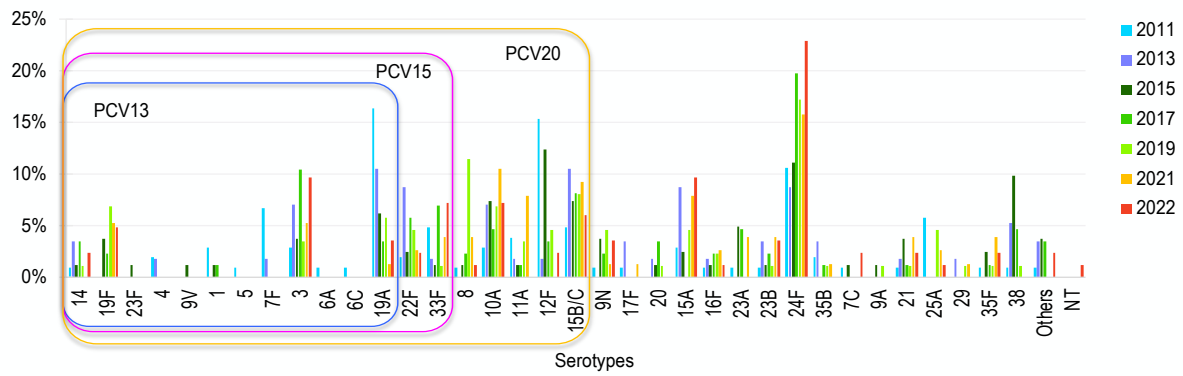


Figure 35 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2011 (n=104), 2013 (n=57), 2015 (n=81), 2017 (n=86), 2019 (n=87), 2021 (n=76) et en 2022 (n=83).

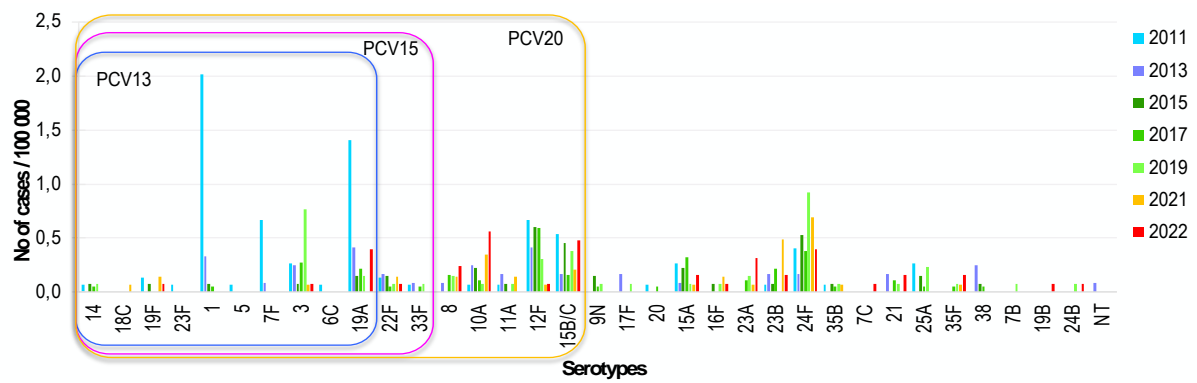


Figure 36 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois de 2011 à 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

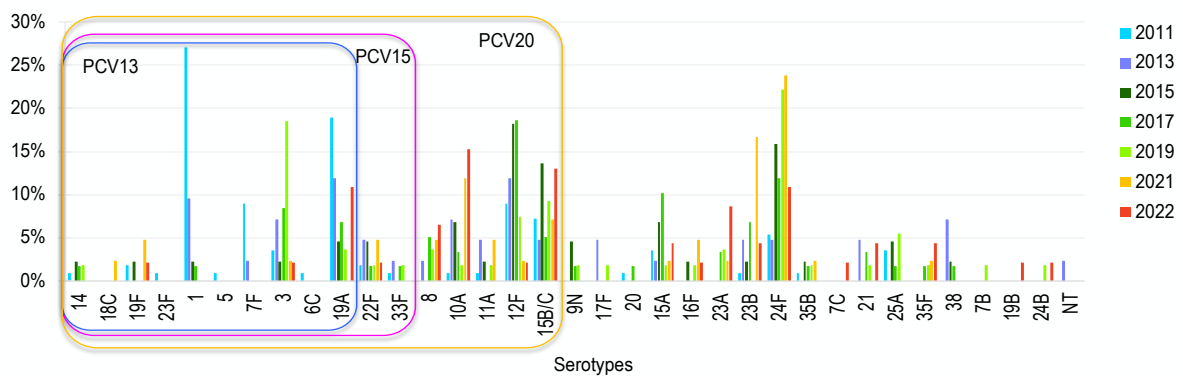


Figure 37 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2011 (n=111), 2013 (n=42), 2015 (n=44), 2017 (n=59), 2019 (n=54), 2021 (n=42) et en 2022 (n=46).

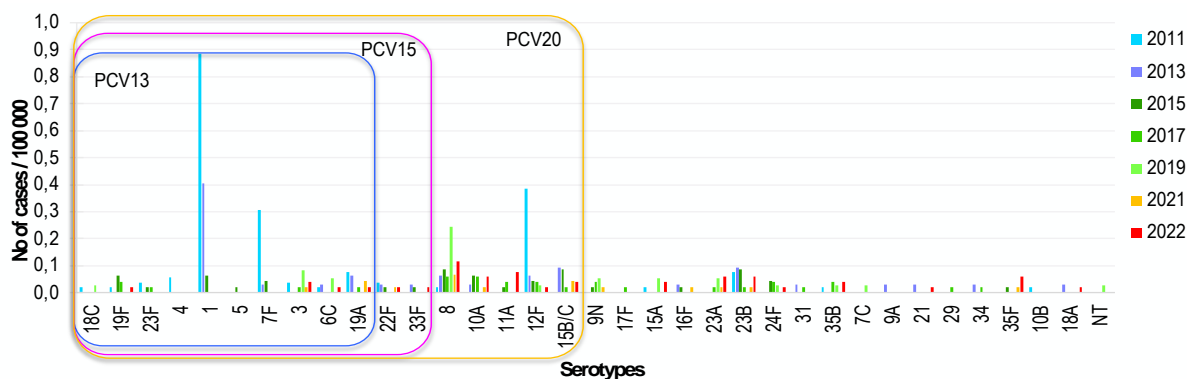


Figure 38 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans de 2011 à 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

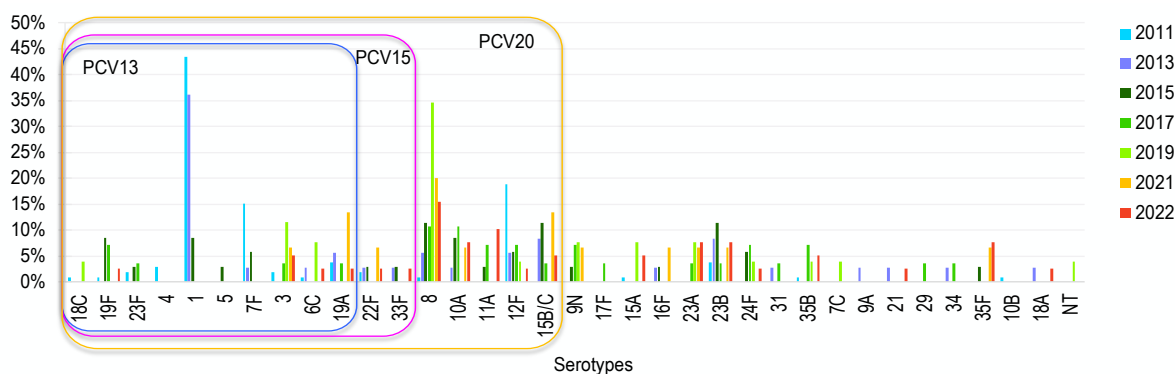


Figure 39 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 15 ans en 2011 (n=106), 2013 (n=36), 2015 (n=35), 2017 (n=28), 2019 (n=26), 2021 (n=15) et en 2022 (n=39).

- Chez l'adulte de 16 à 64 ans, 30% des bactériémies sont dues à un sérotype théoriquement couvert par le PCV13 en 2022, en particulier au sérotype 3 (15%), au 2^{ème} rang. Dans ce groupe d'âges, le sérotype 8 reste prédominant en 2022 (21%). Il est contenu dans le PCV20 (Figure 40, Figure 41). La couverture théorique du PCV20 est de 66% dans ce groupe d'âge.
- Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, 40% des bactériémies sont dues à un sérotype théoriquement couvert par le PCV13 en 2022, parmi lesquels à lui seul le sérotype 3 représente 23% des cas (Figure 42, Figure 43). Le sérotype 8 (13%), au 2^{ème} rang continue de progresser par rapport à 2021 (Figure 42). La couverture théorique du PCV20 est de 66% dans ce groupe d'âge.

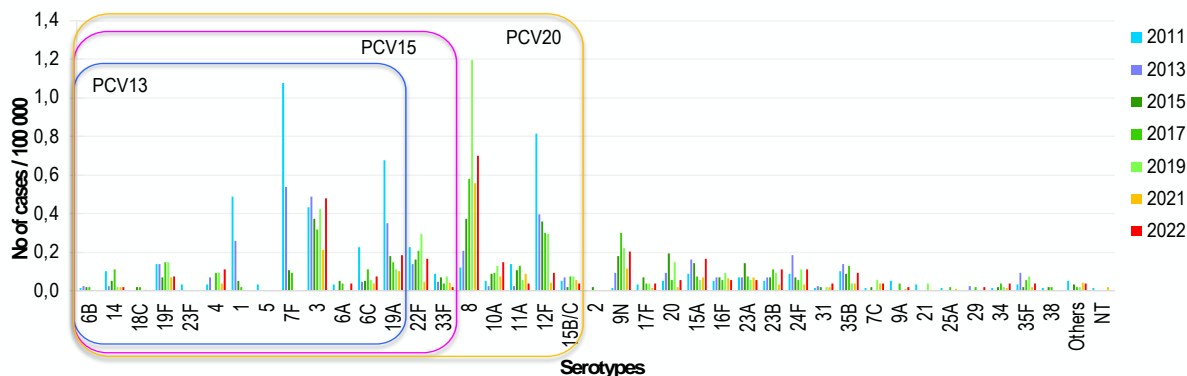


Figure 40 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans de 2011 à 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

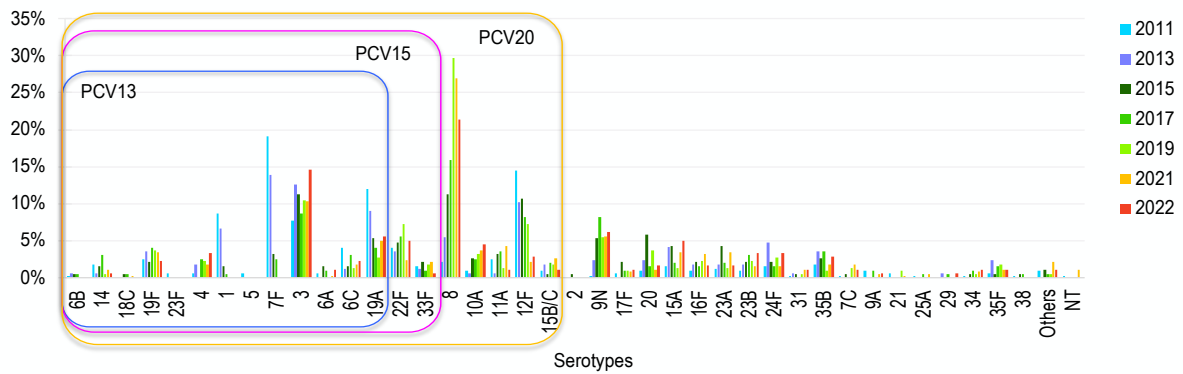


Figure 41 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 16 à 64 ans en 2011 (n=324), 2013 (n=167), 2015 (n=267), 2017 (n=213), 2019 (n=215), 2021 (n=378) et en 2022 (n=178).

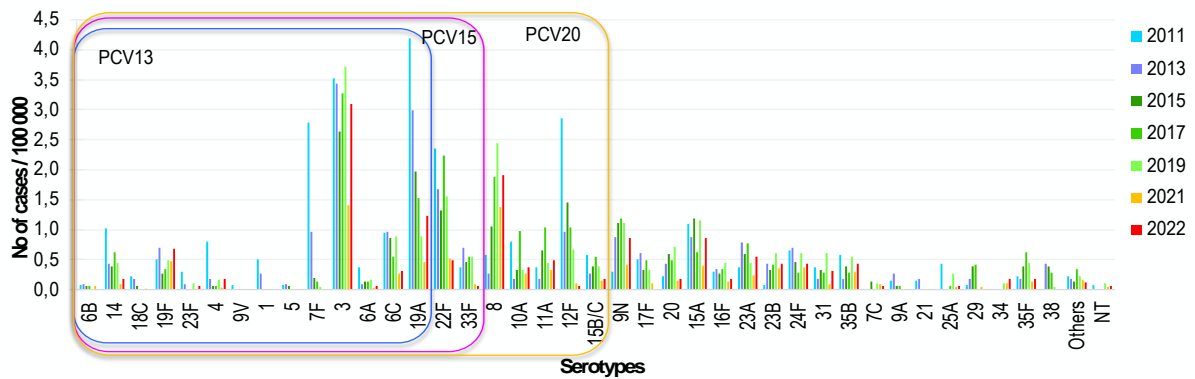


Figure 42 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte > 64 ans de 2011 à 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

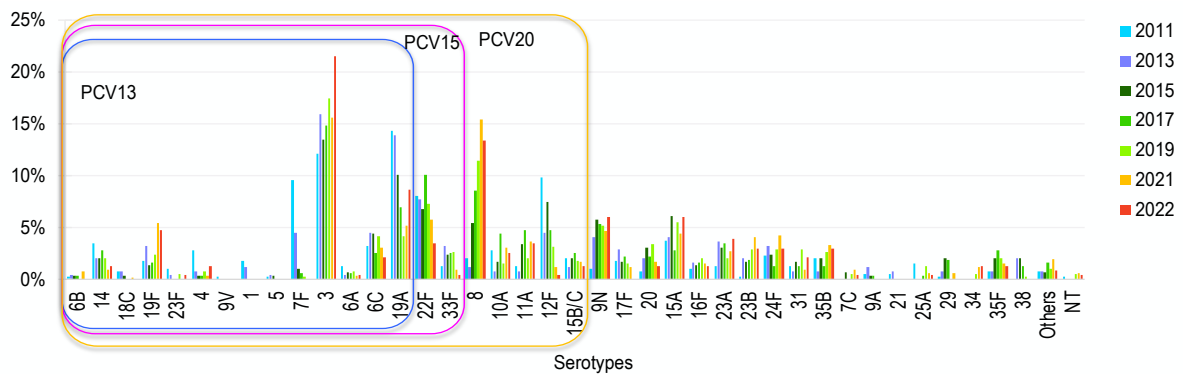


Figure 43 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2011 (n=397), 2013 (n=254), 2015 (n=429), 2017 (n=351), 2019 (n=383), 2021 (n=518) et en 2022 (n=232).

Activité comparée des bêta-lactamines

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone pour les souches isolées de bactériémies en 2022 est indiquée sur la Figure 44. En 2022, 2,6% des souches sont résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L). Une souche est résistante à la ceftriaxone (CMI > 4 mg/L).

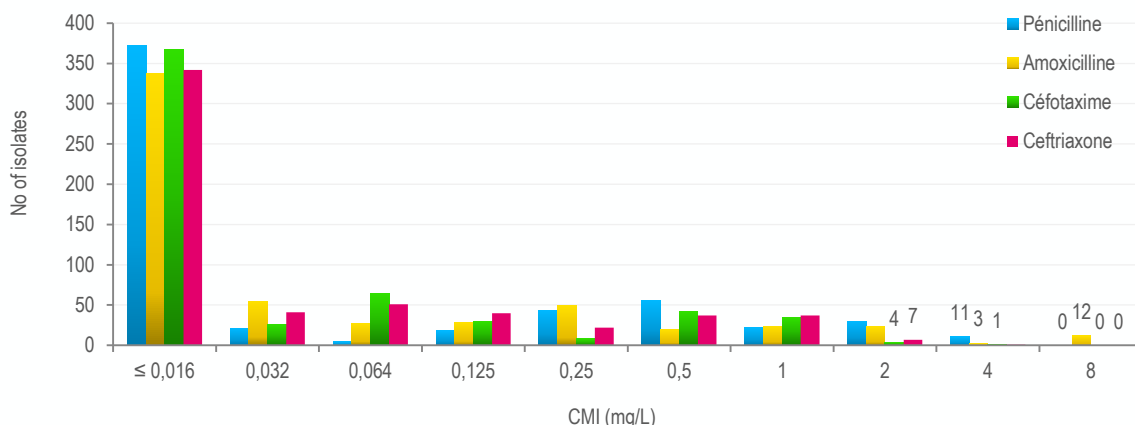


Figure 44 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2022 (n=578) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

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 45 et Figure 46 pour l'enfant, et en Figure 47 et Figure 48 pour l'adulte.

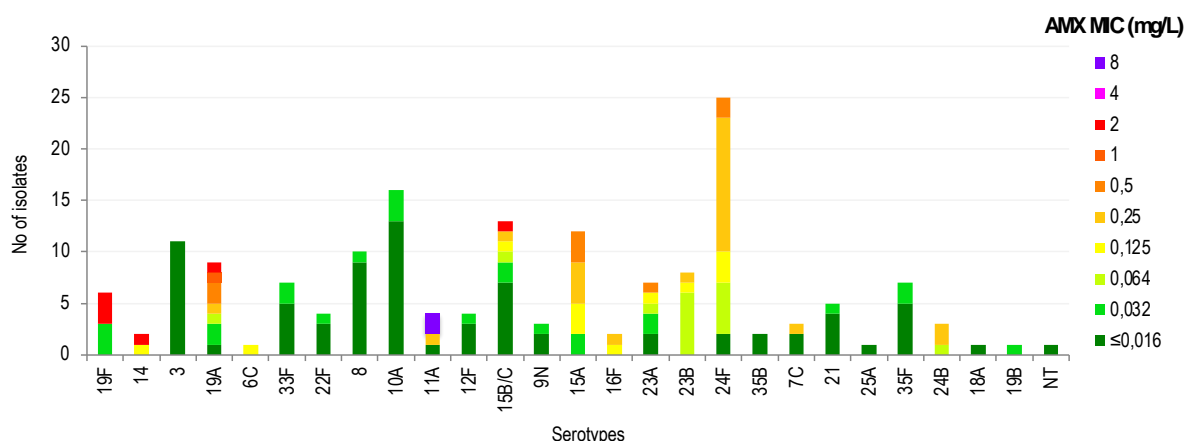


Figure 45 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=168).

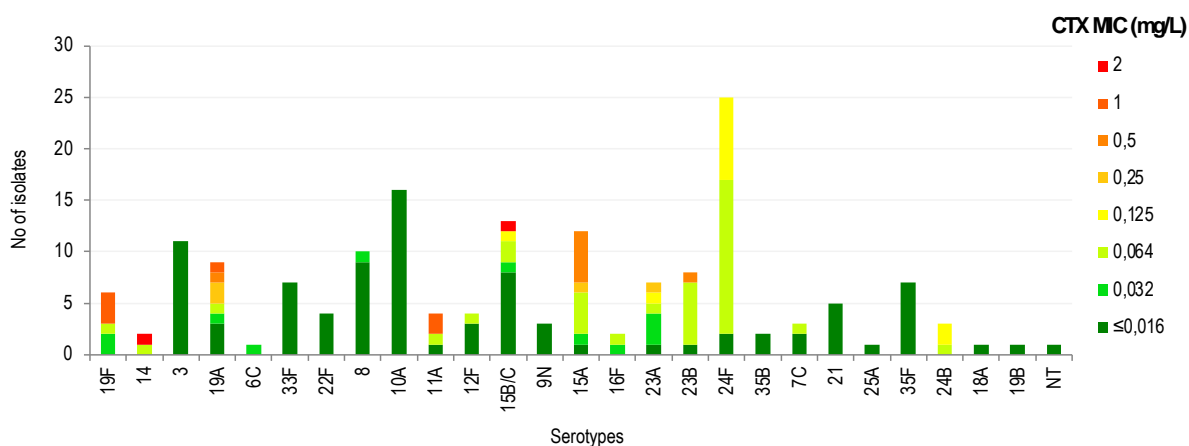


Figure 46 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 15 ans) (n=168).

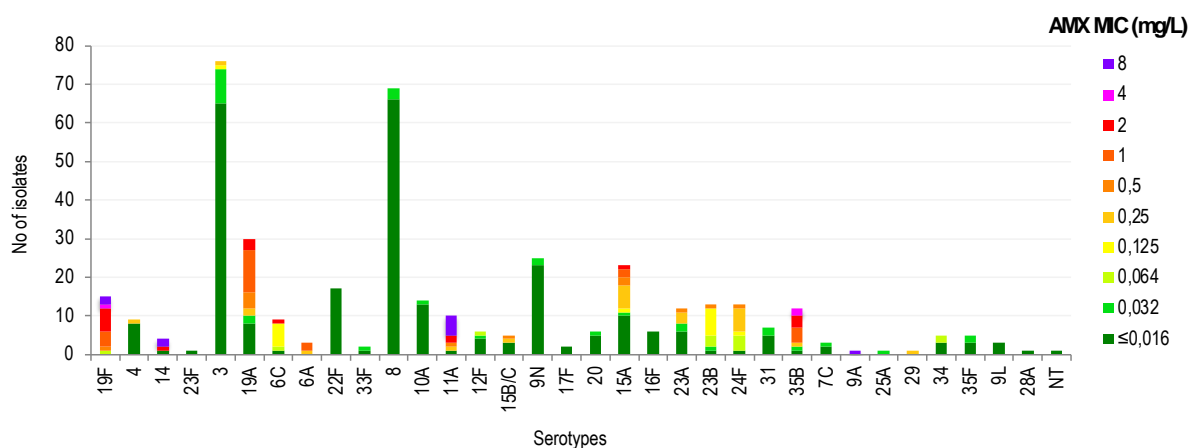


Figure 47 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=410).

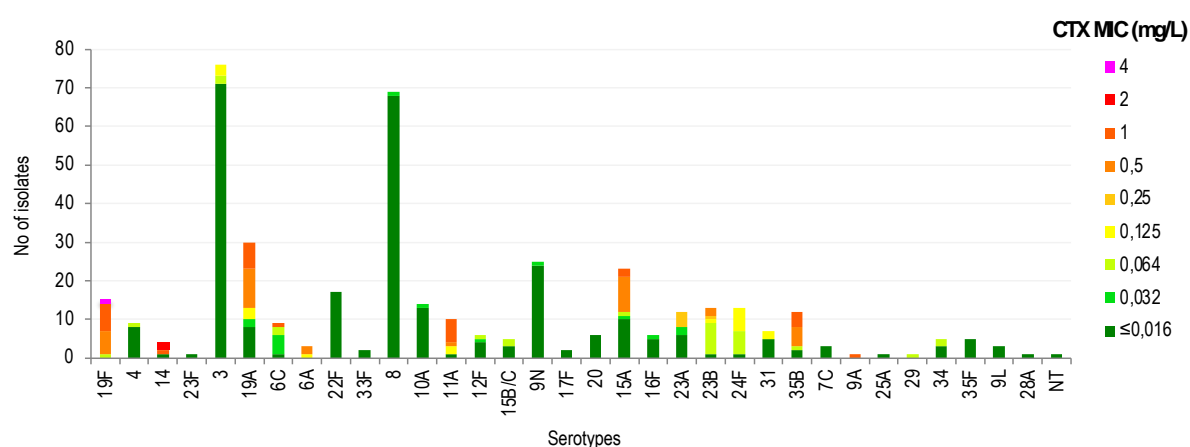


Figure 48 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (> 15 ans) (n=410).

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 16 102 souches de pneumocoques responsables de bactériémies (hors étude SIIPA).

D'après les données du réseau EPIBAC (Santé Publique France), tous âges confondus, l'incidence des bactériémies à pneumocoques a diminué entre 2001-02 et 2022 de 8,1 à 5,5 cas / 100 000 (-32%).

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 2022 de 46% à 31%, de 29% à 11%, et de 15% à 7% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime. Elle s'est accompagnée aussi d'une diminution de la prévalence des souches résistantes aux macrolides, de 46% en 2001 à 26% en 2022.

L'incidence des bactériémies à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a atteint son point le plus bas en 2014. Depuis, la hausse régulière, infléchiée brutalement par l'effet de la pandémie de COVID-19 en 2020 et 2021, est à nouveau observable en 2022. En effet, on assiste à un rebond de l'incidence des infections invasives à pneumocoques depuis octobre 2022¹⁴. Toutefois en 2022 la proportion de souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ou résistantes aux macrolides reste en deçà de celles observées à l'ère pré-PCV7 (Figure 49).

¹⁴ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-bacteriennes-en-2022.-bilan-des-donnees-de-surveillance-du-reseau-epibac>

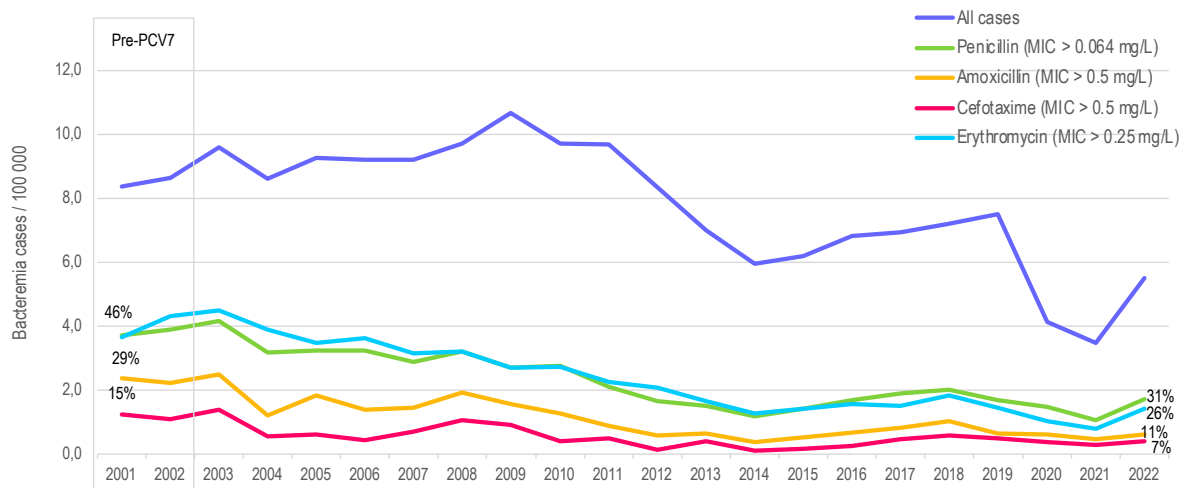


Figure 49 - Evolution de l'incidence des pneumocoques de **sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ou résistants aux macrolides** isolés de bactériémies, 2001-2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

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^{er} rang (Madhi *et al.* J Pediatric Infect Dis Soc 2018).

En 2022, cette surveillance a permis d'étudier 38 souches isolées d'épanchement pleural (vs. 18 souches en 2021).

Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés étaient essentiellement observés chez l'adulte (Figure 50).

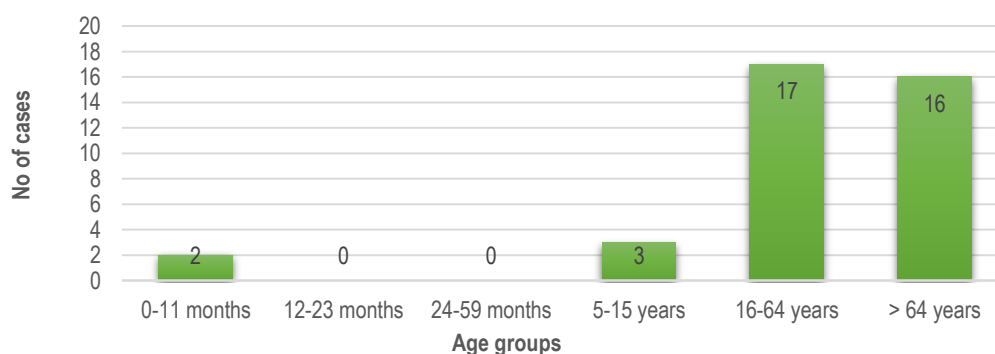


Figure 50 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=38).

Répartition géographique



Figure 51 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=38).

Surveillance des sérotypes

Malgré le petit nombre de souches étudiées, les sérotypes identifiés sont très divers dans les pleuro-pneumopathies en 2022 (19 sérotypes représentés) et reflètent la distribution observée pour les bactériémies de l'adulte (Figure 52). Deux sérotypes prédominants : le sérotype 3 (n=7) et le sérotype 8 (n=9). Les sérotypes impliqués dans ces pleuro-pneumopathies sont couverts par le PCV13 dans 37% des cas, par le PCV15 dans 42% des cas et par le PCV20 dans 79% des cas.

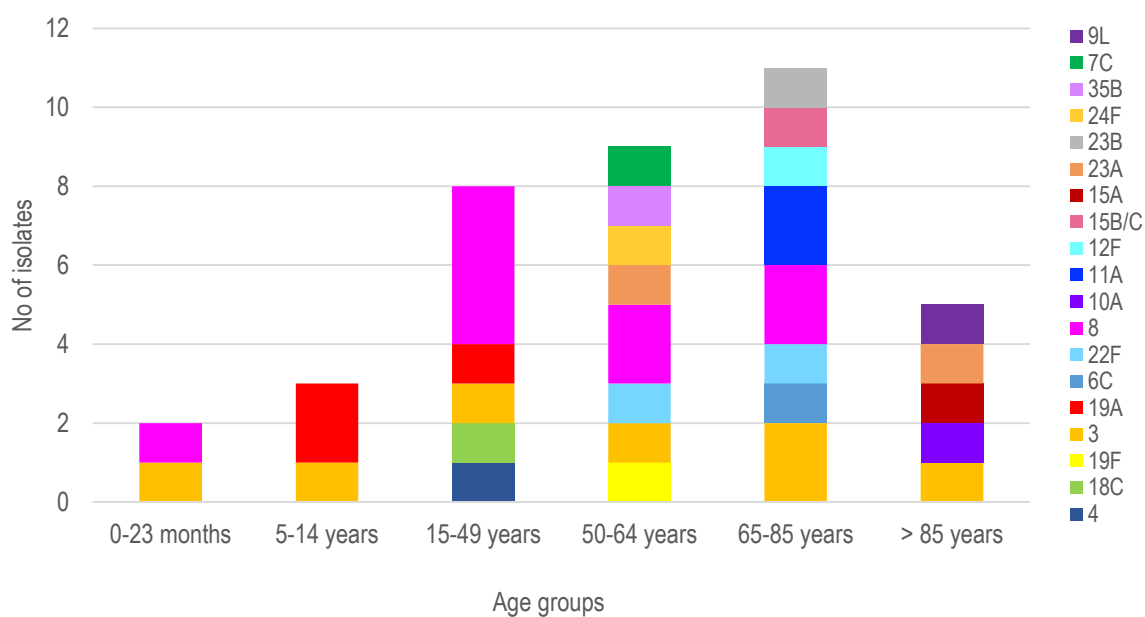


Figure 52 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.

Activité comparée des bêta-lactamines

Parmi les 38 souches isolées de liquide pleuraux en 2022, 11 présentaient une sensibilité diminuée à la pénicilline, parmi lesquelles 4 souches étaient catégorisées résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) (Figure 53).

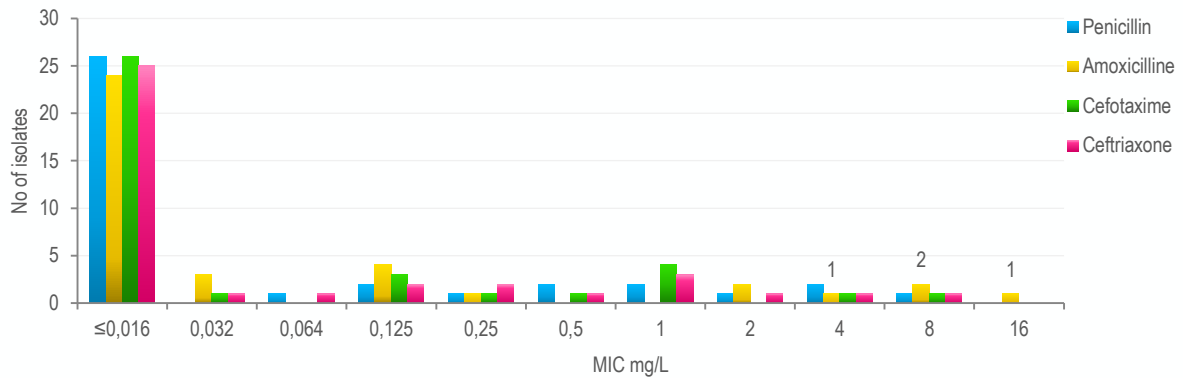


Figure 53 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=38) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de liquides pleuraux.

Les souches de sérotype 11A, 19A, 19F et 35B étaient de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (Figure 54). La résistance à l'amoxicilline était observée pour deux souches de sérotype 11A (CMI = 8 et 16 mg/L), une souche de sérotype 19A (CMI = 8 mg/L), et une de sérotype 19F (CMI = 4 mg/L).

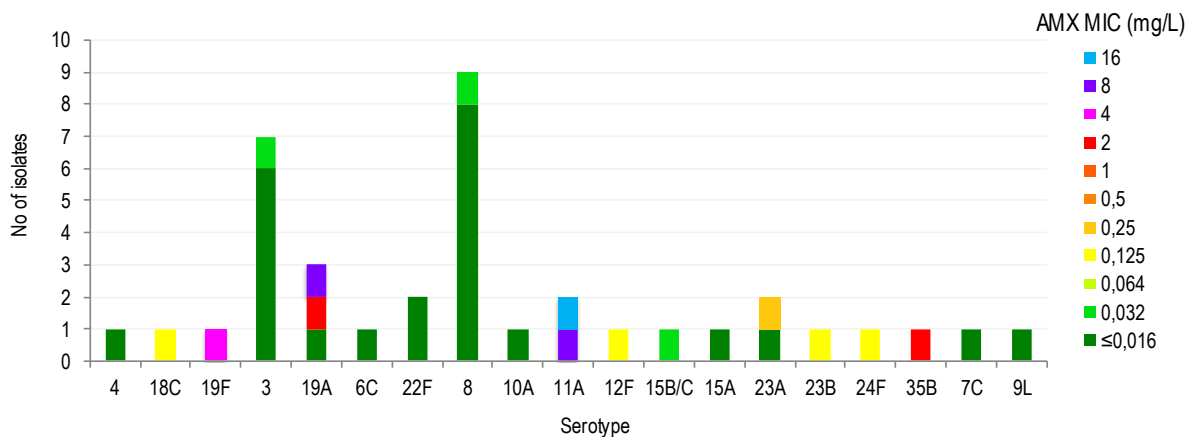


Figure 54 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux (n=38).

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 2022, près de douze 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 34%. 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 depuis en hausse progressive (Figure 55).

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) ¹⁵.
- 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 2021 et 2022 : 21,6 DDJ/1000h/j vs 19,0 DDJ/1000h/j en 2021 (+14,0%) et 821,5 prescriptions/1000 hab vs 705,07 prescriptions/1000 hab. en 2021 (+16,6%). ¹⁶
- Un rebond de l'incidence des infections invasives à pneumocoques en fin d'année 2022 ¹⁷ après une diminution significative observée au cours de la pandémie de COVID-19. ¹⁸

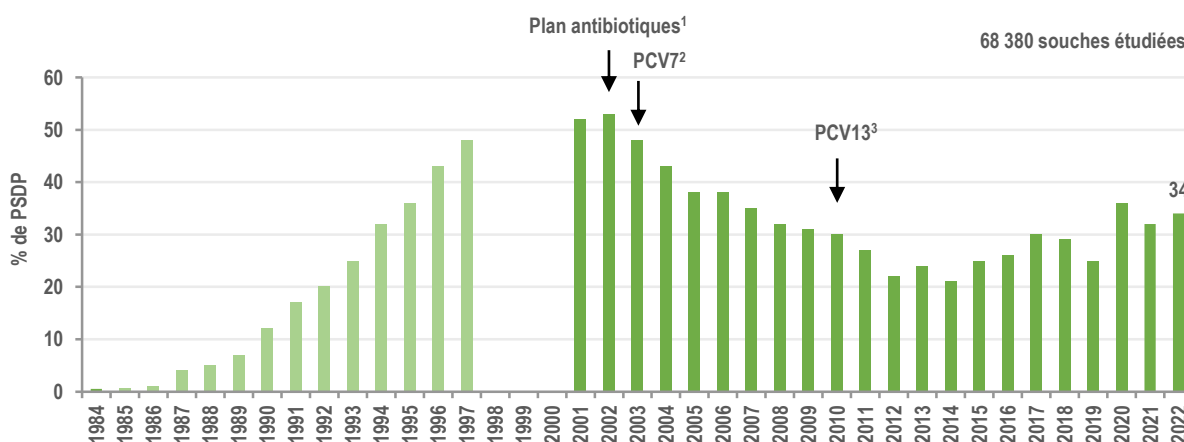


Figure 55 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/hm/actu/34_01.htm ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

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

¹⁶ https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.nb_pres_j01&s=2022&t=a01&view=map1

¹⁷ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-bacteriennes-en-2022.-bilan-des-donnees-de-surveillance-du-reseau-epibac>

¹⁸ Lancet Digit Health. 2023 Sep;5(9):e582-e593. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00108-5.

Données globales de la résistance aux antibiotiques en 2022

En 2022, 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.

Tableau 6 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *S. pneumoniae* isolées en 2022.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%SFP*	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	578	68,9	29,2	1,9
Pénicilline (méningites)	≤ 0,06 mg/L	-	357	61,6	-	38,4
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	578	89,3	8,1	2,6
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	357	87,7	-	12,3
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	578	93,1	6,7	0,2
Céfotaxime (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	357	91,9	-	7,4
Lévofloxacine	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L	935	-	99,9	0,1
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	935	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	-	935	75,0	-	25,0
Clindamycine	≥ 19 mm	-	935	75,1	-	24,9
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	935	100	-	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	935	92,3	1,9	5,8
Rifampicine	≥ 22 mm	-	935	99,9	-	0,1
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	935	98,6	-	1,4
Tétracycline	≥ 25 mm	-	935	76,6	-	23,4
Vancomycine	≥ 16 mm	-	935	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2023 (*SFP, sensible à forte posologie).

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats pour l'ensemble de la population étudiée

En 2022, 34% (317/935) des souches invasives isolées d'hémocultures ou de LCS sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L), parmi lesquelles 2,1% (20 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 11,3% et 7,4% ; ces proportions sont en légère baisse par rapport à 2021.

La distribution des CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone est indiquée en Figure 56.

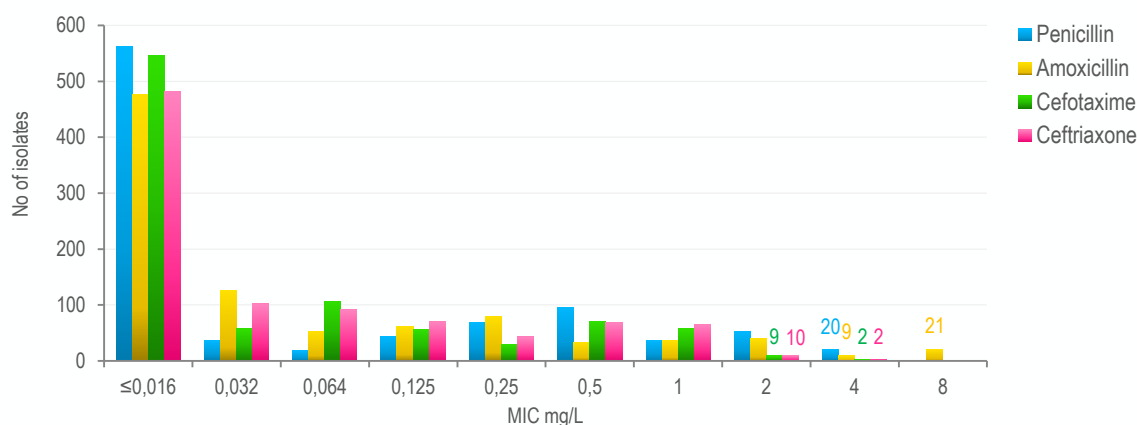


Figure 56 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2022 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone (n=935).

Dans 21 cas, la CMI d'amoxicilline a atteint 8 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 7. Elles sont représentées en majorité par le sérotype 11A (n=15).

Tableau 7 – Description des souches les plus résistantes aux bêta-lactamines (n=21).

Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	ORP	CMI (mg/L)				Résistance(s) associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	CRO	
12	11A	Hémoculture	Rhône-Alpes	2	8	1	1	Co
13	11A	Hémoculture	Rhône-Alpes	4	8	1	1	Co
35	11A	LCS	Centre	4	8	1	1	Co
36	19A	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	2	8	1	1	E, Co
37	9A	Hémoculture	Midi-Pyrénées	4	8	1	1	E, Co
42	11A	LCS	Rhône-Alpes	2	8	1	1	Co
55	11A	LCS	Aquitaine	2	8	1	0,5	Co
58	11A	Hémoculture	Normandie	4	8	1	1	Co
61	11A	LCS	Bretagne	4	8	4	4	Co
62	11A	LCS	Languedoc-Roussillon	4	8	1	1	Co
66	11A	LCS	Normandie	4	8	1	1	Co
67	11A	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	2	8	0,5	0,5	E, Co
67	11A	Hémoculture	Normandie	4	8	1	2	Co
68	11A	Hémoculture	Normandie	4	8	1	1	Co
68	14	Hémoculture	Poitou-Charentes	4	8	2	2	E, Co
74	11A	Hémoculture	Paris-Ile de France-Ouest	2	8	0,5	1	Co
75	19F	Hémoculture	Languedoc-Roussillon	4	8	4	4	E, Co
78	11A	LCS	Paris-Ile de France-Ouest	4	8	1	1	Co
81	14	Hémoculture	Côte d'Azur	4	8	2	1	E, Co
92	11A	Hémoculture	Bourgogne	4	8	1	1	Co
93	19F	Hémoculture	Champagne-Ardenne	4	8	1	1	E

*Péni, pénicilline ; AMX, amoxicilline ; CTX, céfotaxime ; CRO, ceftriaxone ; E, érythromycine ; Co, cotrimoxazole.

B. Chez l'enfant (≤ 15 ans)

Parmi les souches invasives isolées chez l'enfant (méningites et bactériémies) en 2022, la proportion de souches de sensibilité diminuée (I+R), a diminué pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime par rapport à 2021. Parmi les souches responsables de méningite, 5% avaient une CMI de céfotaxime supérieure à 0,5 mg/L, mais pour aucune la CMI de céfotaxime ne dépassait 2 mg/L. La résistance à l'érythromycine a progressé d'un point par rapport à 2021. (

Tableau 8, Figure 57). Les autres marqueurs de résistance sont stables (Figure 58).

Tableau 8 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2021.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%SFP	%R
	S	R				
Pénicilline	$\leq 0,06$ mg/L	> 2 mg/L	168	61,3	37,5	1,2
Pénicilline (méningites)	$\leq 0,06$ mg/L	-	113	59,3	-	40,7
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	168	94,6	4,2	1,2
Amoxicilline (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	-	113	91,2	-	8,8
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	168	95,2	4,8	0
Céfotaxime (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	-	113	95,6	-	4,4
Lévofloxacine	$\leq 0,001$ mg/L	> 2 mg/L	281	-	100	0
Moxifloxacine	$\leq 0,5$ mg/L	-	281	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	-	281	70,1	-	29,9
Clindamycine	≥ 19 mm	-	281	70,1	-	29,9
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	281	100	-	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	281	92,5	1,8	5,7
Rifampicine	≥ 22 mm	-	281	99,6	-	0,4
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	281	98,6	-	1,4
Tétracycline	≥ 25 mm	-	281	72,6	-	27,4
Vancomycine	≥ 16 mm	-	281	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2023 (*SFP, sensible à forte posologie).

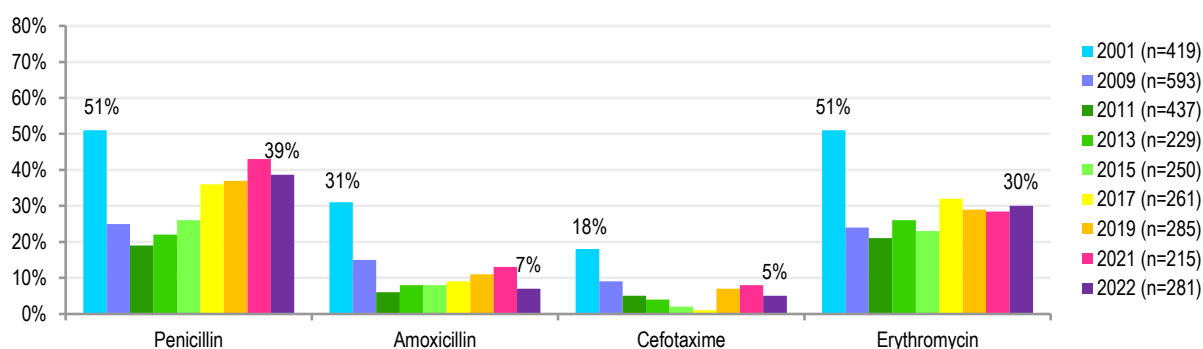


Figure 57 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'enfant de 2001 à 2022.

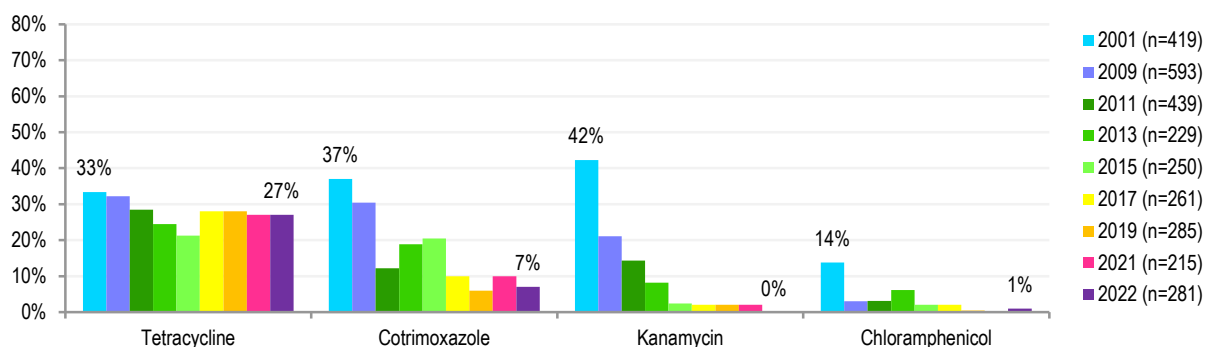


Figure 58 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant de 2001 à 2022.

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 a peu progressé par rapport à 2021 : 31,5% pour la pénicilline, 13,3% pour l'amoxicilline et 8,6% pour le céfotaxime, et la résistance à l'érythromycine augmente d'un point (Tableau 9, Figure 59). Parmi les souches isolées de méningites, la proportion de souches non sensibles au céfotaxime s'élève à 9,8%, dont une souche résistante (CMI = 4 mg/L). Parmi les autres marqueurs de résistance, une hausse de près de deux points est observée pour la tétracycline alors que la résistance aux autres marqueurs est stable (Figure 60).

Tableau 9 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2022.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	410	72,0	25,9	2,2
Pénicilline (méningites)	≤ 0,06 mg/L	-	244	62,7	-	37,3
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	410	87,1	9,8	3,2
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	244	86,1	-	13,9
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	410	92,2	7,6	0,2
Céfotaxime (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	244	90,2	-	9,8
Lévofloxacine	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L	654	-	99,8	0,2
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	654	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	-	654	77,1	-	22,9
Clindamycine	≥ 19 mm	-	654	77,2	-	22,8
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	654	100	-	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	654	92,2	2,0	5,8
Rifampicine	≥ 22 mm	-	654	100	-	0
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	654	98,6	-	1,4
Tétracycline	≥ 25 mm	-	654	78,3	-	21,7
Vancomycine	≥ 16 mm	-	654	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2023 (*SFP, sensible à forte posologie).

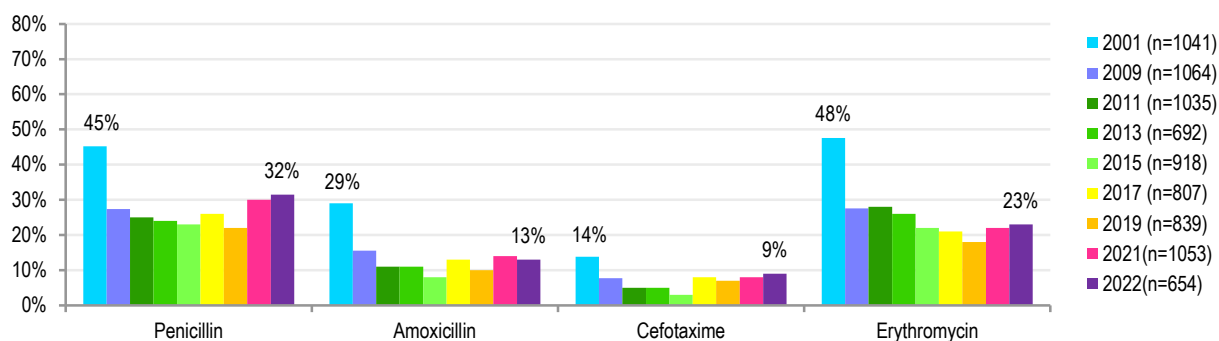


Figure 59 - Évolution de la résistance (I+R) aux bêta-lactamines et à l'érythromycine dans les infections invasives (méningites et bactériémies) de l'adulte de 2001 à 2022.

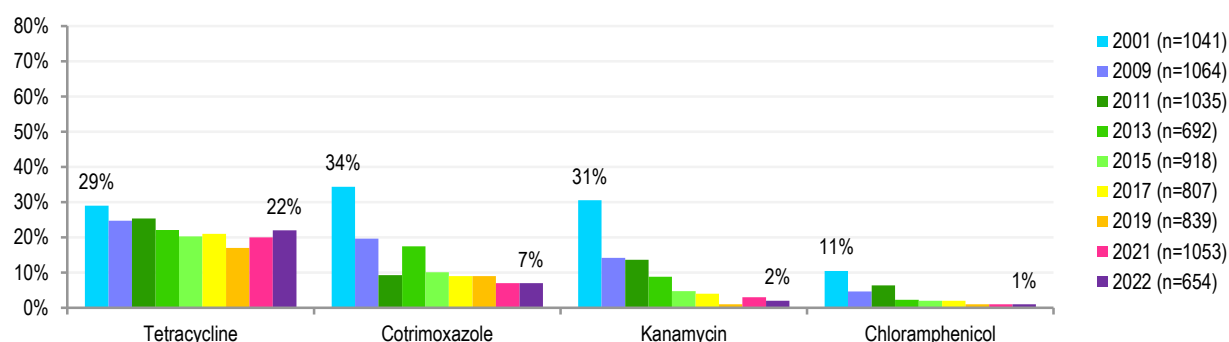


Figure 60 - Evolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2022.

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2022, le taux de résistance aux macrolides des souches invasives s'établit à 30% chez l'enfant, (Figure 57) et 23% chez l'adulte (Figure 59).

Il s'agit dans la très grande majorité des cas, comme les années précédentes, d'une résistance de type MLS_B (qui touche l'ensemble des Macrolides Lincosamides et Streptogramine B). En 2022, 2% des souches invasives (19/935) présentaient 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, 64% sont résistantes aux macrolides (68% chez l'enfant, 62% 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). La résistance aux macrolides est de 6% parmi les souches sensibles aux bêta-lactamines.

Autres marqueurs de résistance

Globalement, la diminution de la proportion de souches résistantes au cotrimoxazole, à la kanamycine et au chloramphénicol dans les infections invasives se poursuit depuis 2001, à la fois chez l'enfant (Figure 58) et chez l'adulte (Figure 60), à l'exception de la résistance à la tétracycline.

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 10. Elle diminue régulièrement depuis 2010. Sur les 935 souches pour lesquelles les six marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) ont été étudiés, 548 soit 59% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance. Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent 21% de l'ensemble (192/935) (vs. 16% en 2003) et 50% des souches non sauvages (192/387) (vs. 27% en 2003).

La multi-résistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne 21% (195/935) de l'ensemble des souches étudiées et 50% des souches non sauvages (195/387) en 2022 (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (95%, 186/195) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides, et ceci de façon stable.

Tableau 10 - Multi-résistance et principaux phénotypes de résistance à 5 marqueurs (935 souches invasives étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype ^o	Enfants	Adultes	Total	Principaux sérotypes*
1	P	21	52	73	23B, 35B
	E	6	8	14	33F
	T	0	14	14	3
	Co	4	9	13	24F
	Ch	1	2	3	-
2	PCo	12	23	35	11A, 23B
	PE	4	12	16	19F, 24F
	ET	4	9	13	-
	PT	1	2	3	-
	CoT	1	1	2	-
	ECo	0	2	2	-
	Divers	1	2	3	-
Total 1 ou 2 marqueur(s)		55	137	192	
3	PET	68	96	164	24F, 15A, 19A, 19F, 23A
	PEK	1	3	4	-
	PECh	1	2	3	-
	ECoT	0	2	2	-
	Divers	1	4	5	-
4	PETK	0	8	8	19A
	PECoT	1	5	6	-
	PCoTCh	1	1	2	-
	ECoTCh	0	1	1	-
Total ≥ 3 marqueurs		73	122	195	

^oPhénotype de résistance à 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).

Sur les 935 souches invasives étudiées, quatre souches (0,4%) isolées chez des adultes (2 méningites, 2 bactériémies) présentaient une résistance à la norfloxacine évocatrice d'un mécanisme de résistance acquis aux fluoroquinolones. Il s'agissait dans les 4 cas d'un phénotype de type ParC/E, qui touche surtout la ciprofloxacine

(CMI 4 à 8 mg/L). Dans deux des cas, la souche était résistante à la lévofloxacine avec une CMI égale à 4 mg/L. Les quatre souches étaient sensibles à la moxifloxacine avec une CMI entre 0,25 et 0,5 mg/L (Tableau 11).

Tableau 11 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches invasives en 2022.

Phénotype	Infections invasives (N=935)		Niveau de résistance	Sérotype
	N	%		
Efflux	0	-	Bas ou inapparent	-
ParC/E	4	0,4	Bas ou inapparent	10A, 11A, 24F, 35B
ParC/E + GyrA	0	-	Haut	-
Total	4	0,4	-	-

Résistance aux antibiotiques et sérotypes

Les sérotypes 3 et 8 qui sont les plus fréquents, ainsi que les sérotypes 10A, 9N et 22F sont régulièrement sensibles à la pénicilline. Toutefois, deux souches de sérotype 3, une souche de sérotype 9N et une souche de sérotype 10A présentent la particularité d'être de sensibilité diminuée à la pénicilline. En 2022, le sérotype 24F représente à lui seul 18% (58/317) des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) quel que soit l'âge considéré, et jusqu'à 35% des bactériémies et 22% des méningites chez les enfants de moins de 15 ans. Les sérotypes 23B et 19F représentent chacun 12% des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline et ne comprennent quasiment pas de souches sensibles. Les sérotypes 19A et 15A représentent chacun 11% des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline. Le restant des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline est représenté essentiellement par les sérotypes 11A, 23A et 35B, (respectivement 8%, 5% et 4%) (Figure 61 à Figure 63, et Tableau 12).

Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines sont retrouvées parmi les sérotypes 11A, 19F, 14 et 15B/C (Tableau 7). Notamment, les souches de sérotype 11A expriment dans 83% des cas une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, avec des CMI élevées de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime (respectivement 4 mg/L, 8 mg/L et 4 mg/L) (Figure 61 à Figure 63).

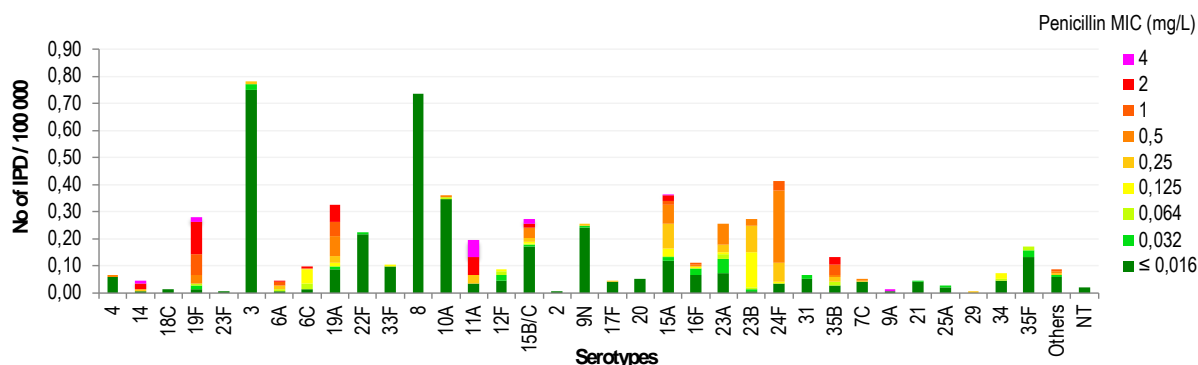


Figure 61 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'infections invasives en 2022 (n=935) en fonction de leur sensibilité à la **pénicilline** (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

En 2022, les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline appartiennent essentiellement aux sérotypes non PCV13 11A, 15A, 24F et 35B (non PCV13), ainsi qu'aux sérotypes du PCV13 14, 19F et 19A (Figure 62). Les CMI les plus élevées (jusqu'à 8 mg/L) sont surtout 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 63). Deux souches invasives (sérotypes 19F et 11A) résistantes au céfotaxime (CMI de = 4 mg/L) ont été isolées en 2022 (Tableau 7).

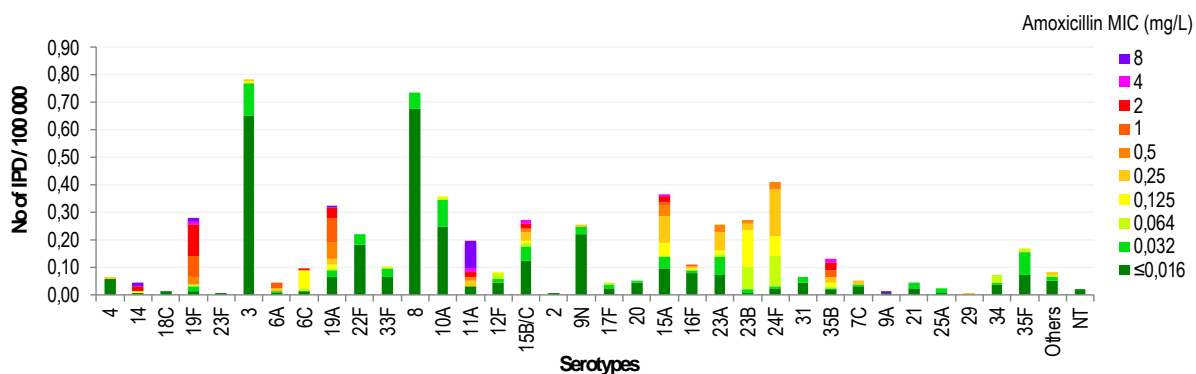


Figure 62 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'infections invasives en 2022 (n=935) en fonction de leur sensibilité à l'**amoxicilline** (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

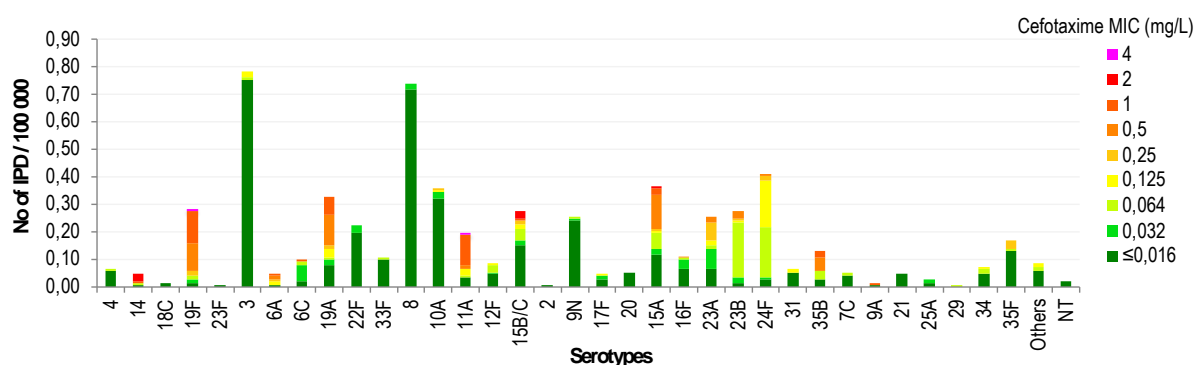


Figure 63 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'infections invasives en 2022 (n=935) en fonction de leur sensibilité au **céfotaxime** (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

En ce qui concerne la sensibilité aux macrolides, à part les souches de sérotypes 14, 19A, et 19F (PCV13), il existe une prévalence élevée de la résistance aux macrolides pour les sérotypes non PCV13 suivants : 24F (86% des souches), 15A (68%) et 33F (56%) (Figure 64). Pour le sérotypes 33F, il est intéressant de noter que cette résistance n'est que rarement associée à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines : parmi 16 souches de sérotypes 33F isolées en 2022, seule une était de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines.

Enfin, huit souches de sérotypes 3 isolées chez des adultes présentaient une résistance inhabituelle aux macrolides, tout en étant sensibles à la pénicilline.

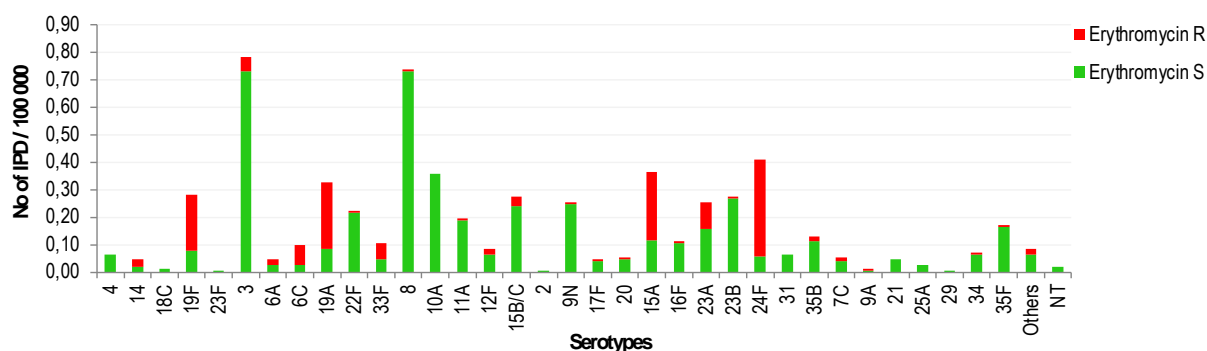


Figure 64 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'infections invasives en 2022 (n=935) en fonction de leur sensibilité à l'**érythromycine** (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

Tableau 12 – Fréquence des sérotypes des **souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L)** en 2022 selon le type d'infection et le groupe d'âge (% par colonne).

Sérotype	Bactériémies (n=180)		Méningites (n=137)		Total (n=317)
	Enfant (≤15 ans) (n=65)	Adulte (n=115)	Enfant (≤15 ans) (n=46)	Adulte (n=91)	
24F	35,4%	10,4%	21,7%	14,3%	18,3%
23B	10,8%	10,4%	13,0%	15,4%	12,3%
19F	4,6%	13,0%	10,9%	16,5%	12,0%
19A	7,7%	17,4%	10,9%	5,5%	11,0%
15A	15,4%	10,4%	8,7%	9,9%	11,0%
11A	4,6%	7,8%	0,0%	14,3%	7,9%
23A	3,1%	3,5%	6,5%	8,8%	5,4%
15B/C	4,6%	1,8%	8,7%	5,5%	4,4%
35B	0,0%	8,7%	4,3%	2,2%	4,4%
6C	1,5%	6,1%	0,0%	2,2%	3,2%
14	3,1%	2,6%	0,0%	1,1%	1,9%
6A	0,0%	2,6%	2,2%	1,1%	1,6%
34	0,0%	0,9%	2,2%	1,1%	0,9%
16F	3,1%	0,0%	0,0%	1,1%	0,9%
24B	4,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%
7C	1,5%	0,0%	2,2%	0,0%	0,6%
3	0,0%	1,7%	0,0%	0,0%	0,6%
29	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,3%
12F	0,0%	0,0%	2,2%	0,0%	0,3%
17F	0,0%	0,0%	2,2%	0,0%	0,3%
4	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,3%
33F	0,0%	0,0%	2,2%	0,0%	0,3%
10A	0,0%	0,0%	2,2%	0,0%	0,3%
9A	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%	0,3%
9N	0,0%	0,0%	0,0%	1,1%	0,3%

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

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

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

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Réseaux nationaux

Le CNRP participe à travers le Conseil Scientifique de l'Observatoire National de l'Épidémiologie 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 lévofloxacine des souches de *S. pneumoniae* isolées d'hémocultures et de méningites. Compte-tenu de la hausse de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline depuis 2015, avec 34% en 2022 la France apparaît en rouge sur la carte de l'Europe.¹⁹

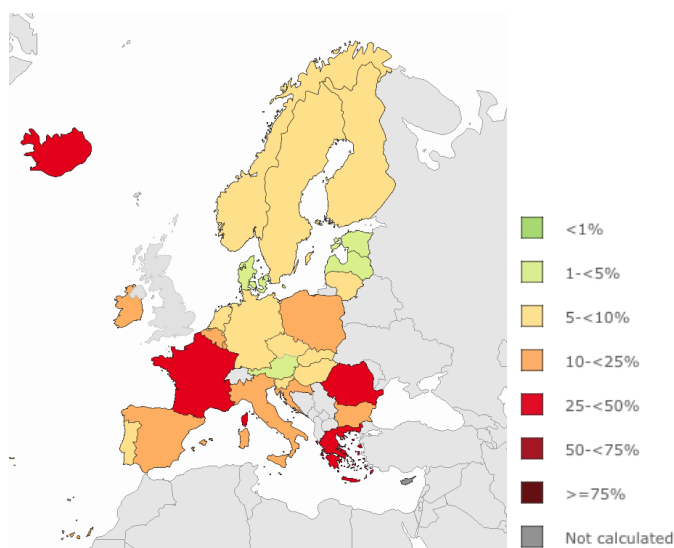


Figure 65 – Proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline en Europe en 2022. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

- 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 remplacement²⁰, les méningites²¹, et l'évolution du sérotype 1²² sont parues en 2021.

¹⁹ <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

²⁰ Deloria Knoll et al. Microorganisms, 2021.

²¹ Garcia Quesada et al. Microorganisms, 2021

²² 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 et séquençage NGS) pour les souches non vaccinales émergentes.

Pour la période 2022-2023 dans cette population où plus de 99% des enfants sont vaccinés, la proportion d'enfants porteurs de pneumocoques est de 62% (vs. 71% à l'ère pré-vaccinale en 2002-2003). Parmi les sérotypes vaccinaux du vaccin 13-valent (7%), le sérotype 19F représente 3%. Trois sérotypes non PCV13 de remplacement prédominant : les sérotypes 15B/C (15%), 11A et 23B (10% chacun). Viennent ensuite les sérotypes 10A, 15A, 35B et 35F (5% chacun). A noter aussi un nombre croissant de souches non capsulées non typables.

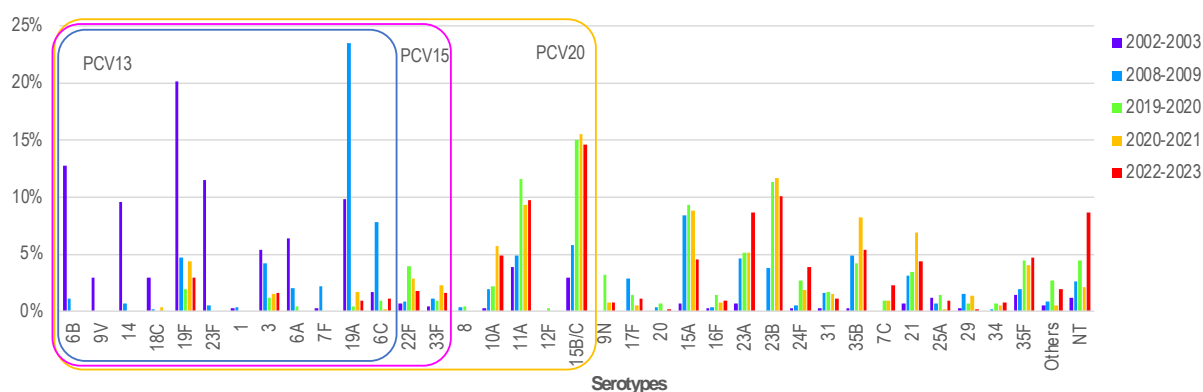


Figure 66 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2002-2003 (n=410), 2008-2009 (n=549), 2020-2021 (n=523), et en 2022-2023 (n=615).

Les données récentes concernant l'évolution de la résistance aux antibiotiques des souches de portage ont été publiées en juin 2023 :

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, alors que le taux de portage rhino-pharyngé 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 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 1^{ers} 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 plusieurs publications en 2024.

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 permet depuis le 1^{er} 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 pays²³. Après la publication des 1^{ers} résultats de cette étude **IRIS** (Invasive Respiratory Infection Surveillance initiative) en 2021²⁴, la surveillance prospective s'est poursuivie dans les 30 pays participant au consortium IRIS dont la France. Une nouvelle analyse des données publiée en 2023 montre que la réduction des maladies bactériennes invasives potentiellement mortelles, dont celles dues aux pneumocoques, s'est maintenue au cours des deux premières années de la pandémie de COVID-19, et que dès la levée / le relâchement des mesures non pharmaceutiques, on assiste à une ré-ascension des taux d'incidence²⁵.

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

²⁴ Lancet Digit Health. 2021 Jun;3(6):e360-e370. Erratum in: Lancet Digit Health. 2021 May 26; PMID: 34045002.

²⁵ Lancet Digit Health. 2023 Sep;5(9):e582-e593. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00108-5.

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 sera réalisée par séquençage NGS.

En 2023, 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)
 - Participation aux webinars LE REMIC'S (SFM)
- 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)
- Encadrement de mémoires de DES (médecine, pédiatrie, biologie médicale)
- Publication de recommandations techniques
 - Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie : Recommandations du CA-SFM/EUCAST (membre depuis 2006)²⁶
 - ONERBA : Guide de l'ONERBA et rapports d'activité annuels (Membre du conseil scientifique de l'ONERBA depuis 2000)²⁷.
- 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)²⁸
 - 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 2022-2024, le CNRP participe à l'actualisation des recommandations pour la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires (SPILF 2024)
 - Actualisation des recommandations pour la vaccination anti-pneumococcique (SPLF 2020) – Nouvelle mise à jour prévue en 2024.
- 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 bactériologique** qui doit accompagner toute souche/échantillon adressé au CNRP, **ainsi que la consultation des résultats d'expertise de façon sécurisée.**

²⁶ <http://www.sfm-microbiologie.org>

²⁷ <http://www.onerba.org>

²⁸ <http://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>

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.

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 de l'HAS par le Ministre de la Santé 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 et diffusion de 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 PREVENAR20™ d'autre part (2023).

5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

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.

Recherche clinique APHP - 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 Benhaim, Lahoueri Amor-Chelihi, 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 Carboneille, 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 12th 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. 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.
2. 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.
3. Levy C, **Varon E**, Bidet P, Béchet S, Batard C, Wollner A, Thollot F, Bonacorsi S, Cohen R. Otorrhea bacterial profile, epidemiology before widespread use of the third-generation pneumococcal conjugate vaccine in French children, a prospective study from 2015 to 2023. *Infect Dis Now*. 2023 Sep;53(6):104738. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104738. Epub 2023 Jun 17. PMID: 37331698.
4. Le Turnier P, Tattevin P, **Varon E**, Duval X. Empirical Treatment in Acute Bacterial Meningitis: a Plea for High Doses of Cefotaxime or Ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 Apr 18;67(4):e0001223. doi: 10.1128/aac.00012-23. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36880753; PMCID: PMC10112264.
5. Cohen R, **Varon E**, Bidet P, Cohen JF, Béchet S, Couloigner V, Michot AS, Guiheneuf C, Bonacorsi S, Levy C. Diagnostic Accuracy of Group A Streptococcus Rapid Antigen Detection Test on Middle Ear Fluid in Children With Acute Otitis Media With Spontaneous Perforation: A Prospective Multicenter Evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2023 Sep 1;42(9):816-818. doi: 10.1097/INF.0000000000004009. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37368992; PMCID: PMC10417216.
6. Shaw D, Abad R, Amin-Chowdhury Z, Bautista A, Bennett D, Broughton K, Cao B, Casanova C, Choi EH, Chu YW, Claus H, Coelho J, Corcoran M, Cottrell S, Cunney R, Cuypers L, Dalby T, Davies H, de Gouveia L, Deghmane AE, Demczuk W, Desmet S, Domenech M, Drew R, du Plessis M, Duarte C, Erlendsdóttir H, Fry NK, Fursted K, Hale T, Henares D, Henriques-Normark B, Hilty M, Hoffmann S, Humphreys H, Ip M, Jacobsson S, Johnson C, Johnston J, Jolley KA, Kawabata A, Kozakova J, Kristinsson KG, Krizova P, Kuch A, Ladhani S, Lâm TT, León ME, Lindholm L, Litt D, Maiden MCJ, Martin I, Martiny D, Mattheus W, McCarthy ND, Meehan M, Meiring S, Mölling P, Morfeldt E, Morgan J, Mulhall R, Muñoz-Almagro C, Murdoch D, Murphy J, Musilek M, Mzabi A, Novakova L, Oftadeh S, Perez-Argüello A, Pérez-Vázquez M, Perrin M, Perry M, Prevost B, Roberts M, Rokney A, Ron M, Sanabria OM, Scott KJ, Sheppard C, Siira L, Sintchenko V, Skoczyńska A, Sloan M, Slotved HC, Smith AJ, Steens A, Taha MK, Toropainen M, Tzanakaki G, Vainio A, van der Linden MPG, van Sorge NM, **Varon E**, Vohnova S, von Gottberg A, Yuste J, Zanella R, Zhou F, Brueggemann AB. Trends in invasive bacterial diseases during the first 2 years of the COVID-19 pandemic: analyses of prospective surveillance data from 30 countries and territories in the IRIS Consortium. *Lancet Digit Health*. 2023 Sep;5(9):e582-e593. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00108-5. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37516557; PMCID: PMC10914672.
7. Assad Z, Cohen R, **Varon E**, Levy C, Bechet S, Corrad F, Werner A, Ouldali N, Bonacorsi S, Rybak A. Antibiotic Resistance of Haemophilus influenzae in Nasopharyngeal Carriage of Children with Acute Otitis Media and in Middle Ear Fluid from Otorrhea. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Nov 8;12(11):1605. doi: 10.3390/antibiotics12111605. PMID: 37998807; PMCID: PMC10668799.
8. Van RN, Tubiana S, De Broucker T, Cédric J, Roy C, Meyohas MC, Prazuck T, Chirouze C, Hoen B, Duval X, Revest M; **COMBAT study group**. Persistent headaches one year after bacterial meningitis: prevalence, determinants and impact on quality of life. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023 Dec;42(12):1459-1467. doi: 10.1007/s10096-023-04673-y. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37867184.
9. Rybak A, Assad Z, Levy C, Bonacorsi S, Béchet S, Werner A, Wollner A, Valtuille Z, Kaguelidou F, Angoulvant F, Cohen R, **Varon E**, Ouldali N. Age-specific resurgence in invasive pneumococcal disease incidence in the COVID-19 pandemic era and its association with respiratory virus and pneumococcal carriage dynamics: a time series analysis. *Clin Infect Dis*. 2023 Dec 6:ciad746. doi: 10.1093/cid/ciad746. Epub ahead of print. PMID: 38059538.

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, Guilemot 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. Cohen R, Bidet P, Varon E, Béchet S, Delobbe JF, Cohen JF, Bonacorsi S, Levy C. Unprecedented high rates of group A *Streptococcus* nasopharyngeal carriage in infants and toddlers in France, 2022-2023. 41th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Lisbon, 2023. Abst. #2606.
2. Rybak A, Levy C, Zein A, Varon E, Angoulvant F, Cohen R, Ouldali N. Age-dependant increase in IPD incidence in 2022 correlates with respiratory viruses dynamics. 41th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Lisbon, 2023. Abst. #960.
3. Assad Z, Valtuille Z, Rybak A, Kaguelidou F, Lazzati A, Varon E, Pham LL, Faye A, Caseris M, Cohen R, Levy C, Angoulvant F, Koehl B, Ouldali N. Unraveling the role of respiratory pathogens in acute chest syndrome in children with sickle-cell disease. 41th annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Lisbon, 2023. Abst. #666.

Conférences sur invitation

1. 27^{èmes} Rencontres de Pédiatrie Pratique, Paris, janvier 2023. « Impact de la pandémie de COVID-19 sur les pneumocoques ».
2. Journée Prévention-Vaccination de la SPILF, Paris, 12 mai 2023. « Vaccins antipneumococciques avec valences supplémentaires : quel impact ? Quels schémas ? ».
3. Congrès de la Société Française de Pédiatrie. Marseille, 1^{er} juin 2023. « Epidémiologie des méningites à pneumocoques ».
4. 26^{ème} Journée de Pathologie Infectieuse Pédiatrique Ambulatoire, Paris, octobre 2023. « Les nouveaux vaccins anti-pneumococciques : ça va bouger ».
5. 10^{ème} Journée régionale Antibiotiques en danger (CPias-CRatb Bretagne), Rennes, 16 novembre 2023. « Vaccin conjugué 20-valent : qu'est-ce que cela pourrait changer ? ».
6. Webinar LE REMIC'S, organisé par la Société Française de Microbiologie : « Pneumocoques : évolution de la résistance et des sérotypes », 23 novembre 2023.

7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux

8. 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. En particulier, le CNRP contribuera activement à l'évaluation de l'impact des nouveaux vaccins conjugués antipneumococciques : 15-valent et 20-valent, recommandés en France par la Haute Autorité de Santé depuis juillet 2023, et qui seront disponibles en 2024.

8.1 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. Dans ce cadre, une convention a été signée par les deux établissements.

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.

En parallèle, le séquençage de souches isolées de portage rhino-pharyngé sera réalisé dans le cadre d'un projet de recherche sur le thème de la lutte contre le remplacement sérotypique au sein de l'équipe ATIP-Avenir dirigée par le Pr Naim OULDALI, rattachée à IAME (UMR 1137, CHU Bichat Paris) auquel le CNRP est associé. Ce projet aura pour objectif la détermination et la comparaison des lignages de colonisation et d'infections invasives afin de modéliser le remplacement sérotypique.

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.

8.2 Activités de surveillance

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

Cette surveillance active exhaustive s'appuie un réseau de 26 hôpitaux. 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. 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 2019.²⁹ L'analyse des données recueillies jusqu'en 2022 donnera lieu très prochainement à une 2^{nde} publication.

A partir du 1^{er} 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 conjugués antipneumococciques : 15-valent et 20-valent, recommandés en France par la Haute Autorité de Santé depuis juillet 2023^{30, 31}.

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.

8.3 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 et de l'adéquation avec l'évolution de l'épidémiologie des nouveaux vaccins bientôt disponibles en France (15-valent, 20-valent) ou des vaccins de nouvelle génération à venir (21-valent, 24-valent). Il apparaît notamment, que par sa formule innovante qui couvre l'essentiel des sérotypes de remplacement observés en France, et en particulier le sérotype 24F ainsi que les sérotypes du PCV13 qui persistent (3, 6A(C), 7F, 19A, 22F, 33F, 8, 10A,

²⁹ Danis et al. Open Forum Infect Dis. 2019 Nov 30;6(12): ofz510.

³⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457417/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-vaxneuvance-chez-l-enfant-de-6-semaines-a-18-ans.

³¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polyosidique-conjugué-20-valent-adsorbe-chez-l-adulte.

11A, 12F, 15C, 9N, 17F, 20, 15A, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 et 35B), le futur vaccin 21-valent pourrait être d'un apport complémentaire très intéressant dans la stratégie vaccinale des sujets à risque. Sa couverture sérotypique est estimée à près de 85% dans l'ensemble de la population, y compris chez les sujets âgés de > 65 ans (Figure 67).

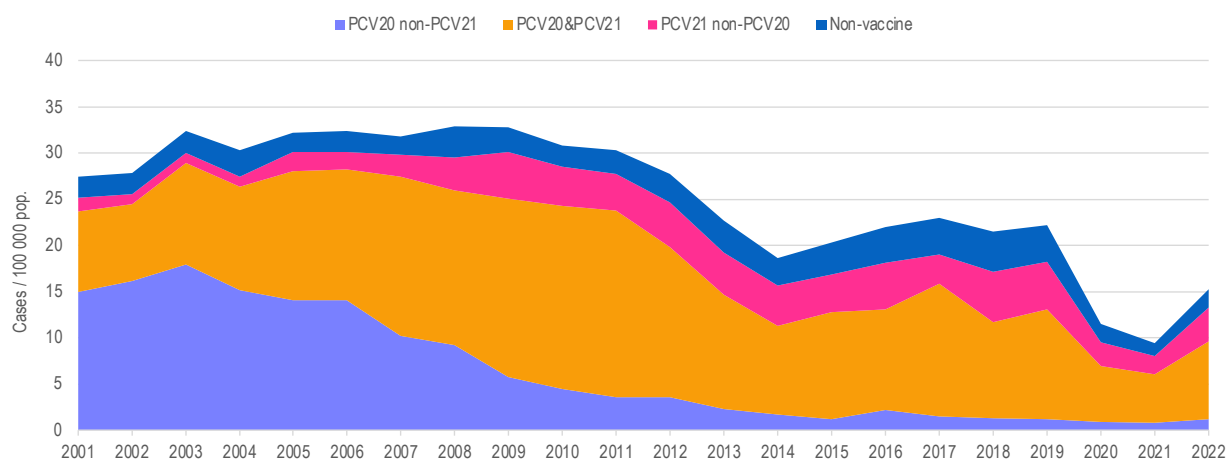


Figure 67 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV20-non PCV21 (1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 15B), PCV20&PCV21 (3, 6A/C, 7F, 19A, 22F, 33F, 8, 10A, 11A, 12F), PCV21 non-PCV20 (9N, 17F, 20, 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B) ou non vaccinaux chez les adultes ≥ 65 ans, entre 2001 et 2022. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

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.

Le CNRP participe à l'actualisation des recommandations pour la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires (SPILF 2024), et pour la vaccination anti-pneumococcique (SPLF 2024).

9. Annexe 1 : Missions & organisation du CNR

9.1 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

9.2 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 2023 avec le personnel suivant :

- Responsable PH temps plein : 0,60 ETP
- Technicienne-Ingénieure : 1 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.

9.3 Locaux et équipements

- Le **CNRP** bénéficie de son propre laboratoire d'une superficie totale de 52m², situé dans le bâtiment B, au même niveau que le LBM du CHIC (4^{ème} étage). Il constitue depuis 2023, avec le Centre de Ressources Biologiques et l'antenne de recherche en Anatomopathologie, le pôle de recherche en Biologie du Département hospitalier de territoire Recherche Innovation Information Médicale - DRIIM (Pr Camille Jung), en appui à la recherche clinique des Hôpitaux Confluence.
 - Equipements pour la microbiologie et la biologie moléculaire
 - Equipements délocalisés
 - Trois congélateurs à -80°C sont placés dans un espace climatisé sécurisé au 1^{er} 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 (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, directrice médicale : 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 m², 31, rue Le Corbusier à Créteil (94)
- Equipement : secrétariat, bureautique, informatique.

ACTIV est intégrée dans un Groupe d'Etude des Maladie Infectieuses Néonatales et Infantile (GEMINI) labélisé « Groupe de Recherche » Clinique (GRC) à l'Université Paris-Est Créteil (UPEC).

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.

9.4 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^{er} janvier 2024
 - 30 707 souches invasives (isolées de sites normalement stériles)
 - 12 481 souches non invasives (isolées de prélèvements respiratoires et d'otites)
 - 7 288 souches de portage (isolées du rhino-pharynx)
 - 148 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
 - 67 "groupe" sérums
 - 25 "type" 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 hexagonale, et aux frais du demandeur pour les autres destinations.

9.5 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. 12 valide jusqu'au 30 septembre 2028, et liste des sites et portées disponibles sur le site du Cofrac³²). 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

³² https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82076198

été prononcée par le COFRAC en mars 2022. A ce jour, le LBM est accrédité pour 80% 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.

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. En 2023, pour la 1^{ère} fois, le contrôle de qualité ne comportait pas de 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.*

10. Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

10.1 Liste des techniques de référence

Techniques disponibles (accréditées*)

- Diagnostic et identification :
 - Techniques conventionnelles de bactériologie (Microscopie, colorations, cultures, enceinte thermostatée à CO₂) : 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 sérogroupe 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 sérogroupe et sérotypes connus.
- Factor sérums (n = 65) : permettant de déterminer le sérotype dans un sérogroupe donné.
- Groupe sérums (n = 21) ou type sérums (n = 25) permettant de déterminer sérogroupe ou le sérotype dans un sérogroupe donné.
- " Omni-sérum " : antisérum contenant un mélange d'anticorps de lapins dirigés contre tous les antigènes capsulaires pneumococciques connus.

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

Gonflement capsulaire ou « Quellung »

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

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 est mise à profit, par exemple, pour déterminer le sérotype de pneumocoques responsables d'infections invasives chez des personnes vaccinées.

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 séquences³³ obtenues à partir de souches de sérotype connu (plusieurs souches par sérotype). A chaque séquence correspond un type capsulaire, qui indique l'allèle séquencé ainsi que le(s) sérotype(s) à partir du(des)quel(s) il a été obtenu. Cette méthode a l'avantage de permettre la détermination de tous les sérotypes, contrairement à la méthode par PCR multiplexes, et surtout de pouvoir détecter de nouveaux variants du gène *wzh*.

Le séquençage NGS du locus capsulaire

Il permettra de prédire le sérotype.

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 fluorquinolones.

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 CO₂

Antibiotiques à tester

- Norfloxacine (NOR) : détection des mutants de ParC ou ParE ou des mutants d'efflux
- Péfloxacine (PEF) : détection des mutants de ParC ou ParE

³³ <http://www.rivm.nl/mpf/spn/cst/>

- Ciprofloxacine (CIP) et sparfloxacine (SPX 5µg) : détection des mutants de GyrA
- Lévofloxacine (LVX) : détection des doubles mutants ParC+GyrA
Souches de référence (fournies par le CNRP)

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

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

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

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

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

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

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

Interprétation du phénotype observé (Cf. tableau II).

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

Mécanisme de résistance	Valeurs interprétatives ^{1,2,*}		
	NOR 10µg ²	LVX 5µg	PEF 5µg
	R <10 mm	R* <16 mm	R <8 mm
ParC (ou ParE)	R	S	R
Efflux	R	S	S
ParC (ou ParE) + GyrA	R	I or R	R

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

² CASFM-EUCAST 2022

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

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

°° Sans intérêt pour ce phénotype.

Typage moléculaire par Multi Locus Sequence Typing (MLST) et cgMLST

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 MLST³⁴. 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.

Le séquençage NGS permettra de déterminer le cgMLST.

³⁴ <https://pubmlst.org/spneumoniae/>

Identification des souches atypiques par méthodes moléculaires - séquençage NGS

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) ou NGS peut être réalisé, permettant d'identifier l'allèle du gène *wzh* et de déterminer le plus souvent le sérotype – cf. § Capsular sequence typing (CST).

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, Anaëlle MUGGEO, Philippe LANOTTE, Christlène LAURENS, Nadine LEMAITRE, Isabelle PATRY, Isabelle PELLOUX, Héroïse PETIT, Olivia PEUCHANT, Céline PLAINVERT, Marie-Cécile PLOY, Florence REIBEL, 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 :

Philippe AMOYEL, Dr CAUMONT, Delphine DESBOIS, Fatima-El-Zohra ILES, Thomas GUEUDET, Emilie MATHIEU, Florence MICAS, Latifa NOUSSAIR, Sylvie VACHER et Pauline VIDAL.

ACTIV et particulièrement :

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

L'équipe du CNRP :

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

<https://cnr-pneumo.com>