



RAPPORT ANNUEL

D'ACTIVITE 2025

Année d'exercice 2024

CNR Pneumocoques

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

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 troussees	8
2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires	8
2.4 Activités d'expertises	8
2.5 Activités de séquençage.....	9
2.6 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.....	45
3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux	57
3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance	58
4. Alertes	61
Participation à l'investigation des phénomènes épidémiques.....	61
5. Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil.....	62
5.1 Conseil et expertise aux professionnels de santé	62
5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires	63
5.3 Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...).....	63
6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR	64
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	64
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	66
7. Coopération avec les laboratoires de santé animale, de sécurité sanitaire des aliments, environnementaux	69
8. Programme d'activité pour les années suivantes	70

8.1	Activités de surveillance.....	70
8.2	Activités d'expertise	72
8.3	Activités de mise à disposition de l'information, de formation et de conseil	72
9.	Annexe 1 : Missions & organisation du CNR.....	73
9.1	Missions du CNR	73
9.2	Organisation du CNR.....	74
9.3	Locaux et équipements.....	74
9.4	Démarche qualité du laboratoire.....	75
10.	Annexe 2 : Capacités techniques du CNR.....	77
10.1	Liste des techniques de référence	77
10.2	Liste des techniques recommandées par le CNRP	79

Résumé 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 demeure la 1^{ère} cause de mortalité liée aux infections respiratoires avant l'âge de 5 ans.¹ Une diminution d'incidence des infections à pneumocoques est observée dans l'ensemble de la population depuis l'ère vaccinale, et ce malgré le rebond récent post pandémie de COVID-19.^{2,3}

Le Centre National de Référence des Pneumocoques, avec le réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (70% des admissions en médecine), assure une surveillance active des infections invasives à pneumocoques (IIP) et fournit des données sur la résistance aux antibiotiques et la distribution des sérotypes. Il participe aux réseaux européens⁴ et aux études internationales sur l'impact des vaccins⁵, contribuant ainsi à l'adaptation des stratégies de santé publique.

Actuellement, tandis que 14% des IIP de l'enfant < 2 ans sont théoriquement couvertes par le vaccin conjugué 15-valent (5% pour le 13-valent), plus de 20% sont dues au sérotype 24F, couvert par aucun vaccin recommandé. Chez l'adulte, les sérotypes 3 et 8 prédominent, suivis du 22F, et 63% des IIP sont théoriquement couvertes par le vaccin conjugué 20-valent. Avec une consommation élevée d'antibiotiques en médecine ambulatoire,⁶ près d'un tiers des souches invasives ne sont pas sensibles aux bêta-lactamines, 24% sont résistantes aux macrolides, 3% des souches de bactériémies sont résistantes à l'amoxicilline, et 9% des souches de méningites expriment une résistance aux céphalosporines injectables de 3^{ème} génération.

¹ GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators, Lancet 2022

² <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques.-bilan-2023>

³ Lancet Digit Health. 2023 Sep;5(9):e582-e593. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00108-5

⁴ <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>

⁵ Bennett *et al.* Lancet Infect Dis, 2025

⁶ https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.ddd_j01&s=2023&t=a01&view=map2

Executive summary

Highlights

Streptococcus pneumoniae, a highly recombinant commensal bacterium of the human nasopharynx, is the major pathogen responsible for acute community-acquired pneumonia, meningitis and acute otitis media in children under the age of two. It is particularly severe at the extremes of life, and in immunocompromised subjects or those suffering from chronic pathologies. It remains the leading cause of mortality linked to respiratory infections before the age of 5.⁷ A decrease in the incidence of pneumococcal infections has been observed in the whole population since the vaccination era, despite the recent post-pandemic rebound of COVID-19.^{8,9}

The National Reference Centre for Pneumococci, with its network of Regional Pneumococcal Observatories (70% of medical hospital admissions), provides active surveillance of invasive pneumococcal disease (IPD) and reports on antibiotic resistance and serotype distribution. It participates in European networks¹⁰ and international studies on the impact of vaccines,¹¹ enabling the adaptation of public health strategies.

Currently, while 14% of IPD in children under 2 years of age is theoretically covered by the 15-valent conjugate vaccine (5% for the 13-valent), over 20% is due to serotype 24F, which is not covered by any recommended vaccine. In adults, serotypes 3 and 8 predominate, followed by 22F, and 63% of IPD is theoretically covered by the 20-valent conjugate vaccine. Considering high antibiotic consumption in outpatient medicine,¹² almost a third of invasive strains are not sensitive to beta-lactams, 24% are resistant to macrolides, 3% of bacteremia isolates are resistant to amoxicillin, and 9% of meningitis isolates express resistance to 3rd-generation injectable cephalosporins.

⁷ GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators, Lancet 2022

⁸ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques.-bilan-2023>

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

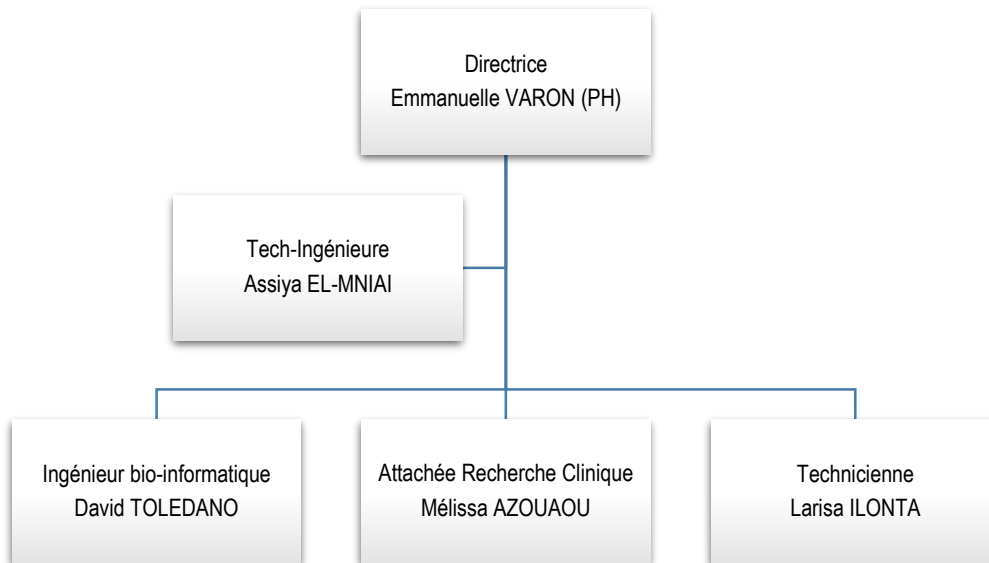
¹⁰ <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>

¹¹ Bennett et al. Lancet Infect Dis, 2025

¹² https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.ddd_j01&s=2023&t=a01&view=map2

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme



Depuis l'appel à candidature, un ingénieur bio-informatique a été recruté sur le poste de praticien contractuel laissé vacant.

L'organisation, la structure et l'équipement sont détaillées en Annexe 1 (page 73).

Mission et Organisation

Le CNRP a fonctionné en 2024 avec le personnel suivant :

- Responsable PH temps plein : 0,60 ETP
- Technicienne-Ingénieure : 1 ETP
- Attaché de Recherche Clinique : 1 ETP
- Technicienne : 1 ETP de janvier à juillet 2024
- Bio-informaticien : 1 ETP depuis août 2024

Démarche Qualité

Le laboratoire de Biologie Médicale du CHIC est accrédité par le COFRAC et satisfait aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870 (attestation d'accréditation N° 8-3269 rév. 14 valide jusqu'au 30 septembre 2028, et liste site et portées disponibles sur <https://www.cofrac.fr>). A ce jour, le LBM est accrédité pour 80% des lignes de portée qu'il réalise. Le dernier audit (surveillance, extension et transition) a eu lieu en février 2025 ; le prochain audit de surveillance est planifié pour octobre 2026.

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. 2.5).

2.2 Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousses

En 2024, nous n'avons pas évalué de nouvelle technique.

2.3 Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Aucune technique n'a été transférée.

2.4 Activités d'expertises

Eléments-clés de l'année

- Le CNRP a répondu à 594 demandes d'expertise en France, pour des laboratoires hospitaliers CHU et CHG (n=575), ou pour des laboratoires privés (n=19, soit 3%) dont :
 - 95% pour sérotypage / vérification d'identification de souche par méthodes conventionnelles de référence
 - 3% pour sérotypage / identification par biologie moléculaire (liquides biologiques, extraits d'ADN)
 - 32% 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 1187 souches invasives de pneumocoque (858 isolées d'hémocultures et 329 isolées de LCS), ainsi que 65 souches isolées de liquides pleuraux, 177 souches isolées d'otites moyennes et 407 souches isolées de prélèvements respiratoires pour le suivi épidémiologique de l'année 2023.
- Le CNRP a répondu à près de 40 questions d'ordre technique ou scientifique par courriel ou par téléphone.

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

Les techniques disponibles au CNR des pneumocoques sont indiquées en Annexe 2 (Page 77).

2.5 Activités de séquençage

Le CNRP a réalisé le séquençage génomique de 542 souches invasives de *S. pneumoniae* sur la saison des infections respiratoires 2022-2023 (octobre 2022 à avril 2023), ce qui représente 70% (542/775) de l'ensemble des souches invasives collectées sur cette période. Ce travail de séquençage a été réalisé à des fins épidémiologiques.

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 : plateforme de séquençage du CHU Henri Mondor et interne au CNRP
	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 type="checkbox"/> NON	
<input checked="" type="checkbox"/> OUI	1- Dans un objectif de surveillance sur les souches invasives avant l'introduction des nouveaux vaccins conjugués (Baseline) et 2- pour investiguer des cas groupés (aucun en 2024)

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 : à titre systématique

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

En place. Aucune épidémie déclarée en 2024

Séquençage utilisé à des fins de surveillance :

Il a été effectué pour 542 souches invasives à ce jour.

Échantillon : Souches invasives (775 au total) isolées pendant la saison des infections respiratoires (dernier trimestre 2022 et 1^{er} trimestre 2023) dans l'ensemble de la population.

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

Dans une base de données fermée : sur un NAS (network attached storage = serveur réseau sécurisé de partage et de stockage) pour un dépôt au format "NumberReference_****_R1_001.fastq.gz" et "NumberReference_****_R2_001.fastq.gz" ou autre format de compression.

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

2.6 Partage de séquences produites par les CNR

Les souches invasives proviennent essentiellement du réseau des ORP. 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

Eléments-clés de l'année

- 1187 souches invasives de pneumocoque (858 isolées d'hémocultures et 329 isolées de LCS), ainsi que 65 souches isolées de liquides pleuraux, 177 souches isolées d'otites moyennes et 407 souches isolées de prélèvements respiratoires ont été étudiées au CNRP dans le cadre du suivi épidémiologique de l'année 2023.
- Les sérotypes les plus fréquents, tous âges confondus étaient par ordre décroissant : **8, 3, 24F, 22F, 10A, 23A, 15B/C, 9N, 11A, puis 15A et 19A**. Trois sérotypes prédominaient : **8** (12,8%), **3** (12,0%) et **24F** (9%).
 - Chez les enfants de moins de 2 ans, 5% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, 14% étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV15, 46% étaient dues à un sérotype couvert par le PCV20 tandis que 53% (dont 20% pour le sérotype 24F) étaient dues à un sérotype couvert par aucun vaccin conjugué.
 - Chez les adultes de plus de 64 ans, 28% des infections invasives étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV13, 62% étaient dues à une souche de sérotype couvert par le PCV20, et 86% étaient dues à un sérotype couvert par le PCV21.
- 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. Les souches invasives de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines n'ont pas augmenté par rapport à 2022.
- La résistance aux macrolides, stable autour de 20% chez l'adulte, a progressé de 30 à 36% chez l'enfant par rapport à 2022.

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 CNRP¹³), 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 2023.

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 A. MUGGEO
ORP Côte Azur	Pr R. RUIMY
ORP Franche-Comté	Dr I. PATRY

¹³ <http://cnr-pneumo.com>

ORP	Coordinateur
ORP Ile de France-Est	Dr F. REIBEL
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

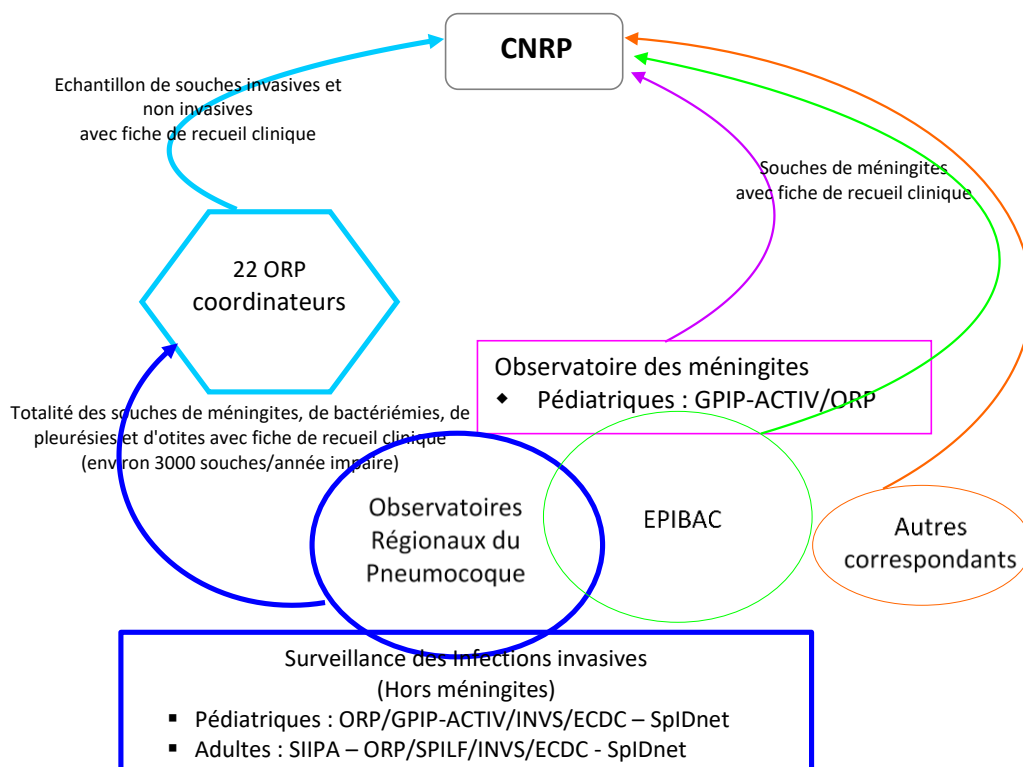


Figure 1 – Réseau de surveillance des pneumocoques : partenaires et modalités de recueil centralisé des données sur les infections pneumococciques en France (souches et fiches de renseignements cliniques et bactériologiques).

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), auxquels participent 323 laboratoires, dont :

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

Ceux-ci desservent :

- 418 établissements de santé.

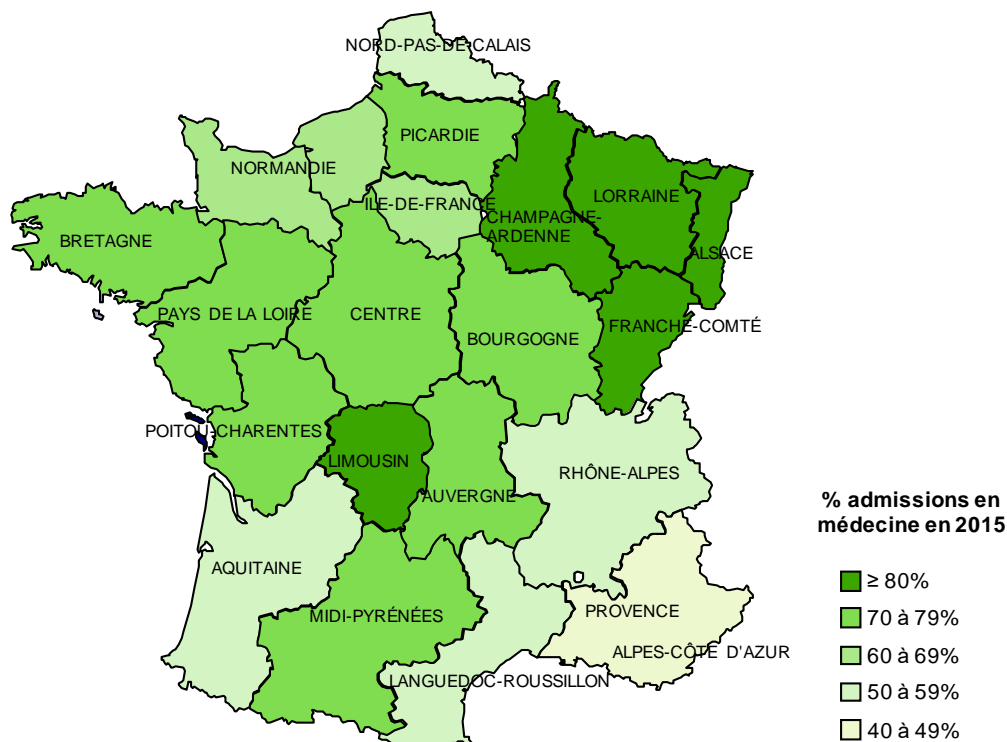


Figure 2 – Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France hexagonale.

- 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).

La surveillance épidémiologique a porté sur un échantillon de souches isolées en 2023 composé de :

- Souches invasives
 - Toutes les souches isolées de méningites, chez l'adulte et chez l'enfant
 - Toutes les souches isolées d'hémocultures chez l'enfant (≤ 17 ans)
 - Un échantillon de souches isolées d'hémocultures chez l'adulte (≥ 18 ans) (1/4)
 - Toutes les souches isolées de liquide pleural
- Souches non invasives, étudiées en complément chaque année impaire
 - Toutes les souches isolées de pus d'oreille au cours d'otite chez l'enfant
 - Un échantillon de souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (≥ 18 ans) : les deux premières souches isolées chaque mois dans chacun des laboratoires coordinateurs, à l'exclusion des souches isolées parallèlement d'hémocultures.

Pour l'ensemble de ces souches, le CNRP 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 - Dédoublonnage

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

3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

La surveillance épidémiologique a porté sur 1836 souches comprenant **1187 souches invasives et 588 souches non invasives isolées en 2023** en France hexagonale parmi les 1848 isolats de *S. pneumoniae* adressés au CNRP (12 isolats (0,6%) sub-culture négative) (Tableau 2).

Tableau 2 - Origine des souches de *S. pneumoniae* isolées en 2023 étudiées au CNRP en 2024 (nombre d'isolats sub-culture négative indiqué entre parenthèses).

ORP	Hémocultures		LCS		Liq. pleuraux		OMA	Respiratoires	Total
	≤17 ans	≥18 ans	≤17 ans	≥18 ans	≤17 ans	≥18 ans	≤17 ans	≥18 ans	
Alsace	15	21	1	9	0	1	2	7	56
Aquitaine	11	24	6	23	1	1	3	23	92
Auvergne	2	17	0	10	0	0	11	23	63
Bourgogne	3	18	2	2	0	2	9	11	47
Bretagne	13	45 (2)	8	16	1	10	20	16 (2)	129 (4)
Centre	10	33	6	11 (2)	0	3	3	20 (1)	86 (3)
Champagne-Ardenne	7	15	0	7	1	3	1	22	56
Côte d'Azur	4	9	2	3	1	0	0	19	38
Franche-Comté	2	11	0	4	0	4	1	15	37
Ile-de-France Est	28	16	8	18	2	0	2	18	92
Ile de France Ouest	50	31	12	22	0	5	28	41	189
Languedoc-Roussillon	11	22	0	10	1	3	10	16	73
Limousin	4	15	1	5	0	0	2	16	43
Lorraine	8	15	2	4	0	4	0	12	45
Midi-Pyrénées	16	28	3	12 (1)	0	1	20	23	103 (1)
Nord - Pas de Calais	12	47	3	9	0	2	19	23	115
Normandie	10	26	2	13 (1)	0	2	1	13	67 (1)
Pays de La Loire	16 (1)	51 (1)	5	27	1	4	15	22 (1)	141 (3)
Picardie	1	13	1	4	0	1	5	8	33
Poitou-Charentes	6	10	1	7	0	2	3	33	62
Provence	9	45	2	6	0	2	8	8	80
Rhône-Alpes	33	71	6	28	0	7	14	18	177
non ORP	4	0	2	6	0	0	0	0	12
Total	275 (1)	583 (3)	73	256 (4)	8	57	177	407 (4)	1836 (12)

* Souches isolées d'hémocultures responsables de méningites

Le Tableau 3 donne la liste des correspondants ne participant pas aux ORP ayant adressé des souches de pneumocoque responsables de méningites en 2023.

Tableau 3 – 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 2023.

Laboratoire	Correspondant	Souches adressées (n)
L.B.M. NOVELAB Grand Laboratoire d'Ambérieu	Dr Valentin POUSSEUR	1
C.H. d'Arles	Dr Karim KRECHIEM	1
C.H.G. de Bastia	Dr Hélène DOLFI-FIETTE	2
C.H.I.C. de Meulan-Les Mureaux	Dr Zahia OULD HOCINE	1
C.H.I. de Fréjus	Dr Laurent ROUDIERE	1
L.B.M. BIO PARIS OUEST, Levallois-Perret	Dr Ophélie SAID-DELATTRE	1
C.H. Delafontaine, St Denis	Dr Inès JABNOUNE	4
L.B.M. BIOFUTUR, L'Isle Adam	Dr Maximilien JACQUELINE	1
Total		12

Distribution des sérotypes des souches invasives

En 2023, 1187 souches invasives isolées d'hémocultures et de LCS en 2023 ont été sérotypées dans le cadre de l'étude épidémiologique (France hexagonale).

La fréquence relative des différents sérotypes et l'analyse de leur distribution est indiquée pour les 5 dernières années de surveillance de 2019 à 2023, c'est-à-dire pour la dernière période de 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 ≤ 17 ans (Figure 4)
 - Adultes ≥ 18 ans (Figure 5)
- Pour l'année 2023, après stratification par type de prélèvement (hémoculture ou LCS)
 - Globalement (Figure 6)
 - En fonction de l'âge :
 - Enfants ≤ 17 ans (Figure 7)
 - Adultes ≥ 18 ans (Figure 8)

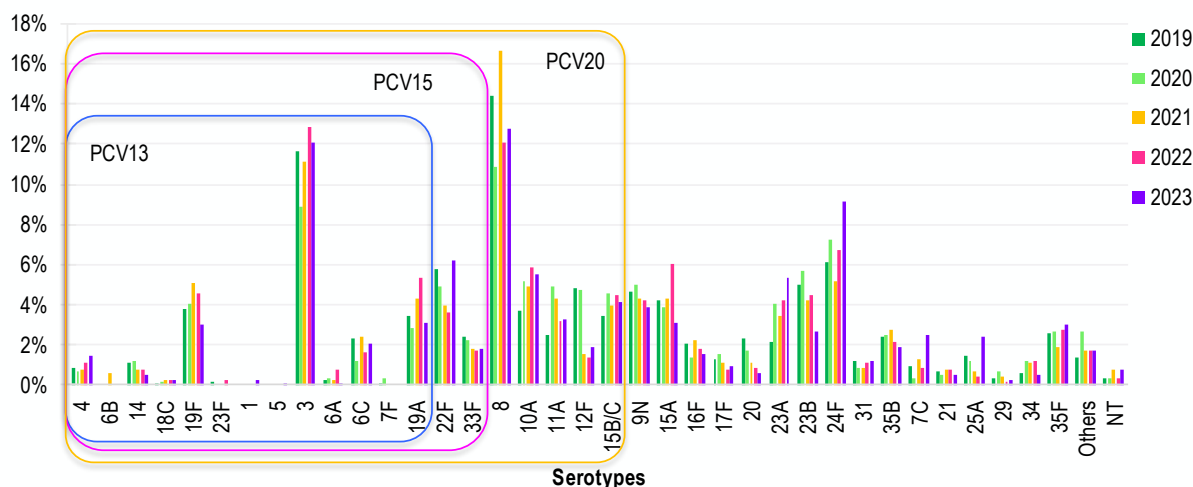


Figure 3 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* quel que soit l'âge en 2019 (n=1124), 2020 (n=597), 2021 (n=1268), 2022 (n=935) et en 2023 (n=1187).

- Globalement (Figure 3), les sérotypes prédominants dans les infections invasives sont les sérotypes 8 (13%) et 3 (12%). Viennent ensuite les sérotypes 24F (9%), 22F (6%), 10A et 23A (5%). Les souches non typables (NT) ne représentent que 0,8% comme les années précédentes.
- La fréquence respective de ces sérotypes varie selon l'âge (Figure 4 et Figure 5)
 - Chez l'enfant (≤ 17 ans), le sérotype prédominant est le sérotype non vaccinal 24F (22%), en progression nette par rapport aux 4 années précédentes. Les sérotypes 15B/C, 8 et 10A viennent ensuite et atteignent respectivement près de 9%, 8% et 7%. Le sérotype 23A atteint 5% alors que les sérotypes 15A et 23B sont en baisse. Les sérotypes 3 (4%), 19A et 19F (2%), théoriquement couverts par le PCV13, n'ont pas progressé.
 - Chez l'adulte (≥ 18 ans), les sérotypes 3 et 8 prédominent (près de 15% chacun) et sont stables par rapport à 2022. Vient ensuite le sérotype 22F (près de 8%), en progression et le sérotype 23A (5%). Les autres sérotypes n'atteignent pas 5%, et les sérotypes vaccinaux 19F et 19A sont en baisse par rapport aux années précédentes.

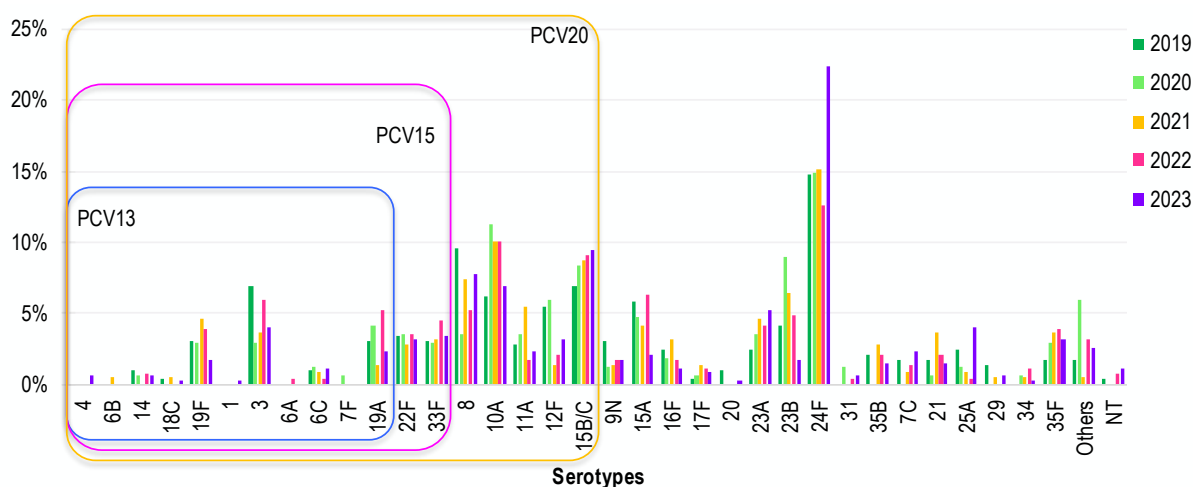


Figure 4 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'enfant (≤ 17 ans) en 2019 ($n=291$), 2020 ($n=168$), 2021 ($n=218$), 2022 ($n=287$) et en 2023 ($n=348$).

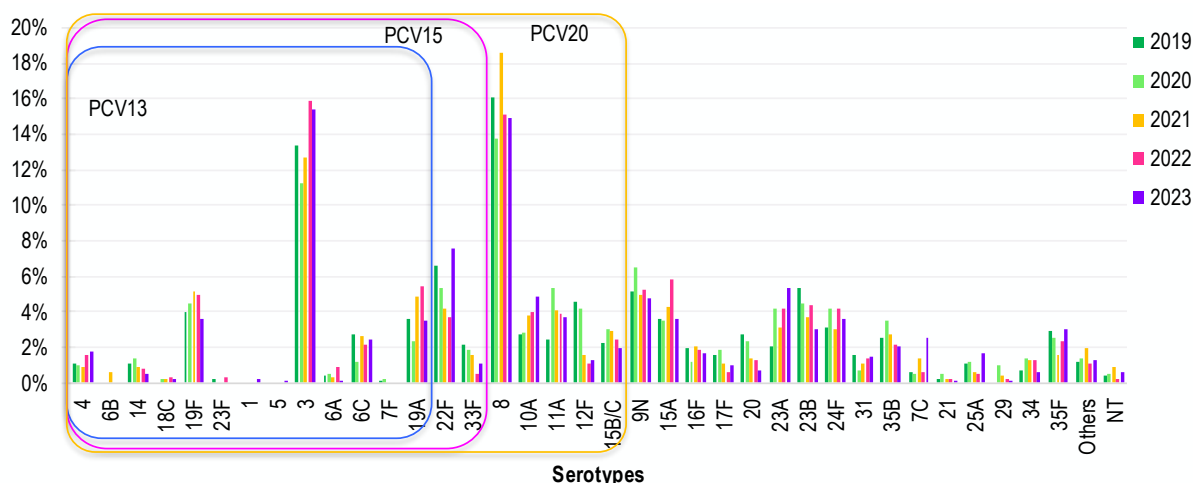


Figure 5 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* de l'adulte (≥ 18 ans) en 2019 ($n=833$), 2020 ($n=429$), 2021 ($n=1051$), 2022 ($n=649$) et en 2023 ($n=839$).

Analyse des liens phylogénétiques d'un échantillon de souches invasives

L'analyse des séquences génomiques de souches invasives isolées chez l'adulte et l'enfant sur la période 2022-2023 a été réalisée en partenariat avec la nouvelle équipe de recherche labellisée INSERM et dédiée à la lutte contre les infections invasives à pneumocoques, (Equipe ATIP Avenir EPIC, INSERM UMR 1137, dirigée par le Pr Naïm OULDALI). Celle-ci permet, en 1^{ère} approche, de représenter la diversité génomique des souches invasives de *S. pneumoniae* isolées pendant la saison d'infections respiratoires hivernales du 1^{er} octobre 2022 au 30 mars 2023, chez l'enfant d'une part (Figure 6), chez l'adulte d'autre part (Figure 7).

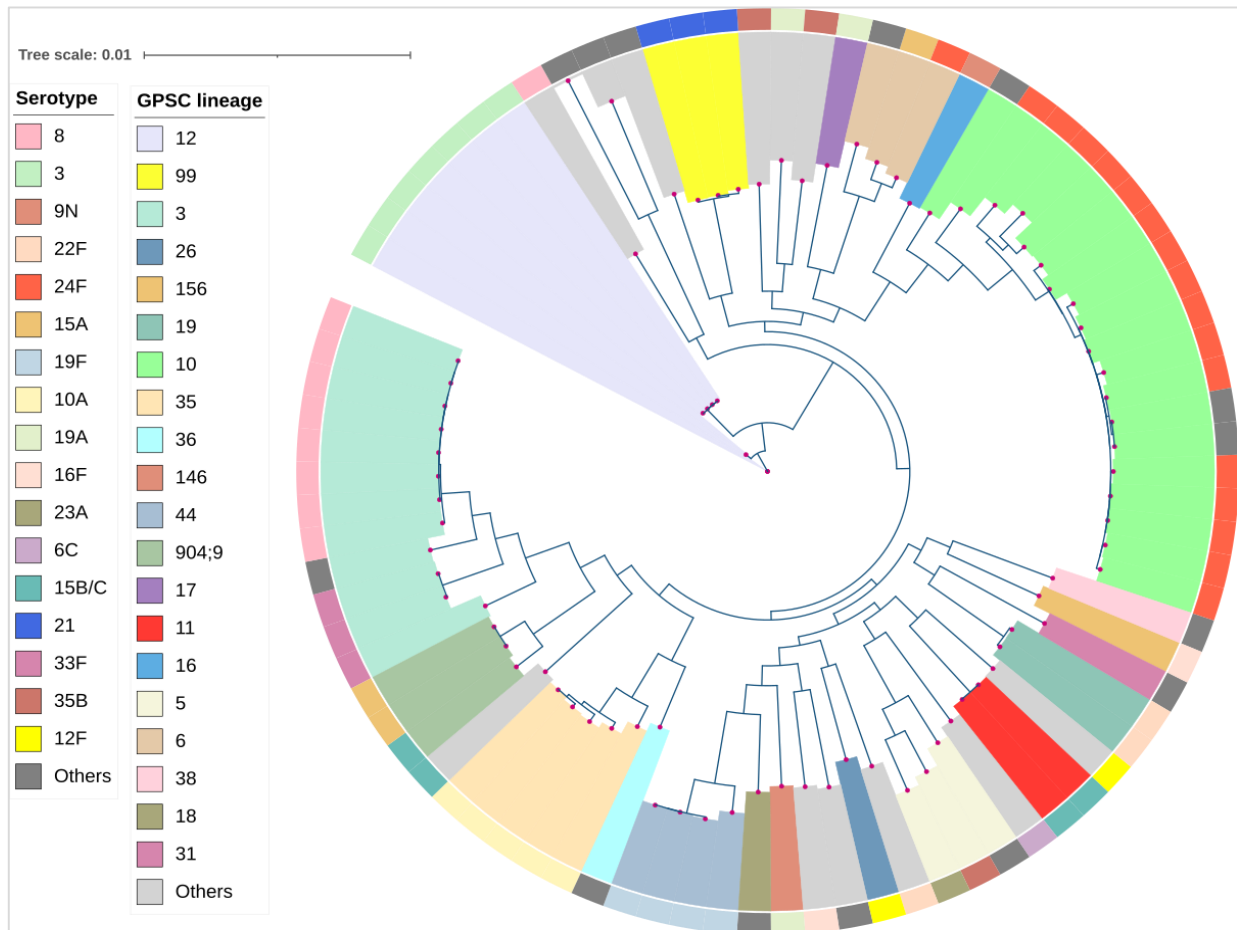


Figure 6 - Liens phylogénétiques des souches de *S. pneumoniae* responsables d'infections invasives à pneumocoque de l'enfant (≤ 17 ans) en France, 2022-2023.

Les arbres phylogénétiques ont été construits à l'aide des outils IQ-TREE multicore version 1.6.9¹⁴ et Interactive Tree of Life (iTOL) version 6.¹⁵ Sur chacune des deux figures, chaque branche correspond à une séquence génomique, et les relations phylogénétiques sont inférées à partir du génome entier. L'échelle correspond à la distance génétique moyenne par site, c'est-à-dire la divergence génétique entre des séquences d'ADN. Par exemple, une distance de 0,01 signifie qu'il y a en moyenne 1 mutation tous les 100 nucléotides entre les souches comparées.

Pour chaque séquence, les segments colorés en bordure externe désignent le sérotype capsulaire, tandis que les couleurs internes indiquent l'appartenance à une lignée GPSC (Global Pneumococcal Sequence Cluster).¹⁶ Les 20 GPSC et les 17 sérotypes les plus fréquents ont été individualisés.

¹⁴ Minh *et al.* Mol. Biol. Evol., 37:1530-1534.

¹⁵ Letunic *et al.* Nucleic Acids Res. 2024 Jul 5;52(W1):W78-82.

¹⁶ Lo *et al.* Lancet Infect Dis. 2019 Jul;19(7):759-69.

Ces données illustrent une structure de population constituée de multiples lignées génétiquement distinctes, certaines associées à un sérotype unique (GPSC12 et GPSC83 ne sont associées qu'au sérotype 3 ; GPSC19 n'est associé qu'au sérotype 22F ; GPSC16 associé quasi-exclusivement au sérotype 9N ; GPSC44 associé quasi-exclusivement au sérotype 19F), d'autres montrant une plus grande diversité de locus capsulaire : le GPSC3 est associé aux sérotypes 8, et 33F chez l'enfant, ainsi qu'aux sérotypes 11A, 22F chez l'adulte ; le GPSC10 est associé aux sérotypes 24F et 24B chez l'enfant, ainsi qu'aux sérotypes 19A, 15B et 7C chez l'adulte. On observe aussi une forte concordance entre le groupement en lignées GPSC et les liens phylogénétiques des souches, ce qui reflète la cohérence cette classification avec l'évolution génomique.

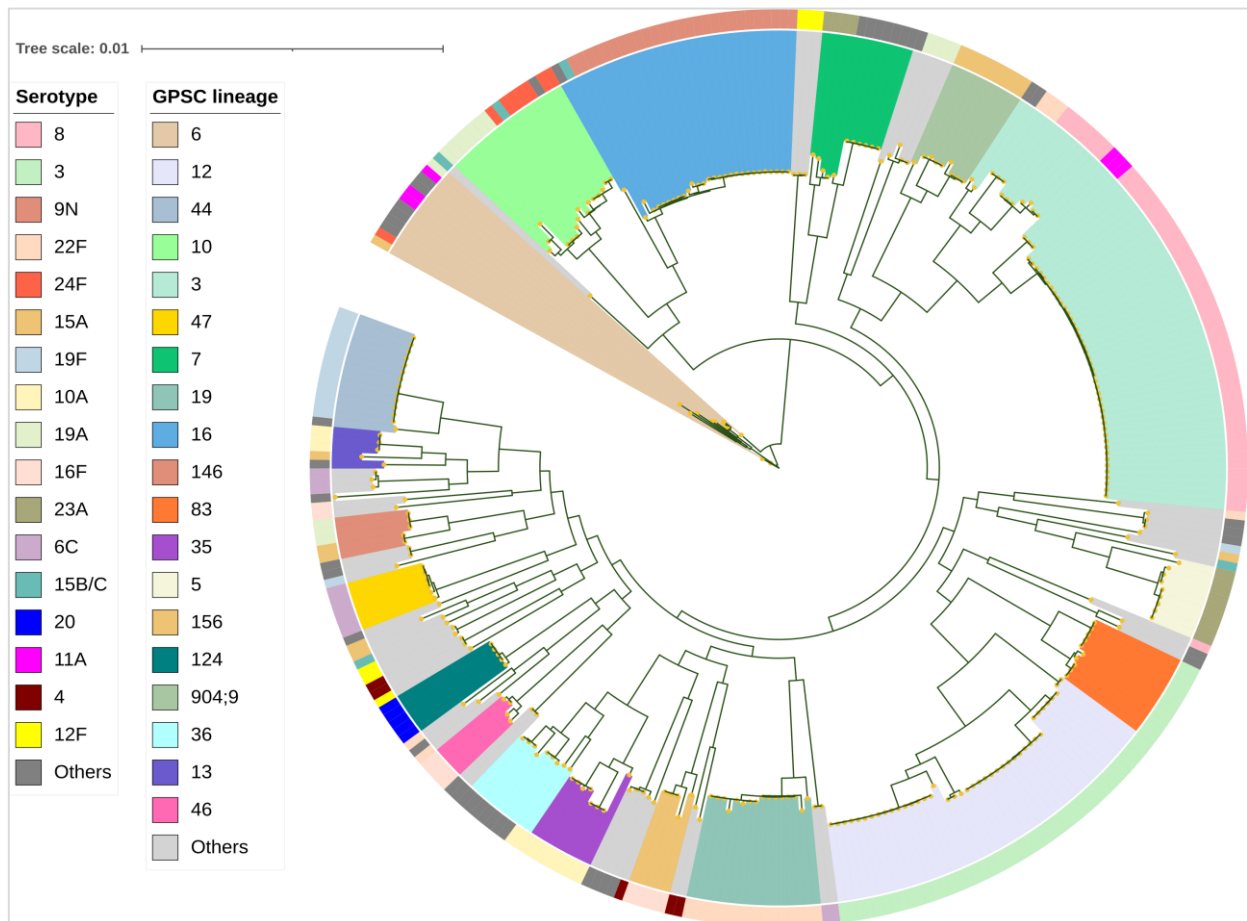


Figure 7 - Liens phylogénétiques des souches de *S. pneumoniae* responsables d'infections invasives à pneumocoque dans la population adulte (≥ 18 ans) en France, 2022-2023.

Des travaux complémentaires de séquençage et d'analyse approfondie sont en cours sur une période d'étude couvrant plusieurs années et un nombre plus large de patients, et intégreront l'analyse des principaux gènes de résistance aux antibiotiques et de virulence. Ils permettront aussi d'identifier d'éventuels gènes associés aux différentes formes cliniques d'infections invasives à pneumocoques.

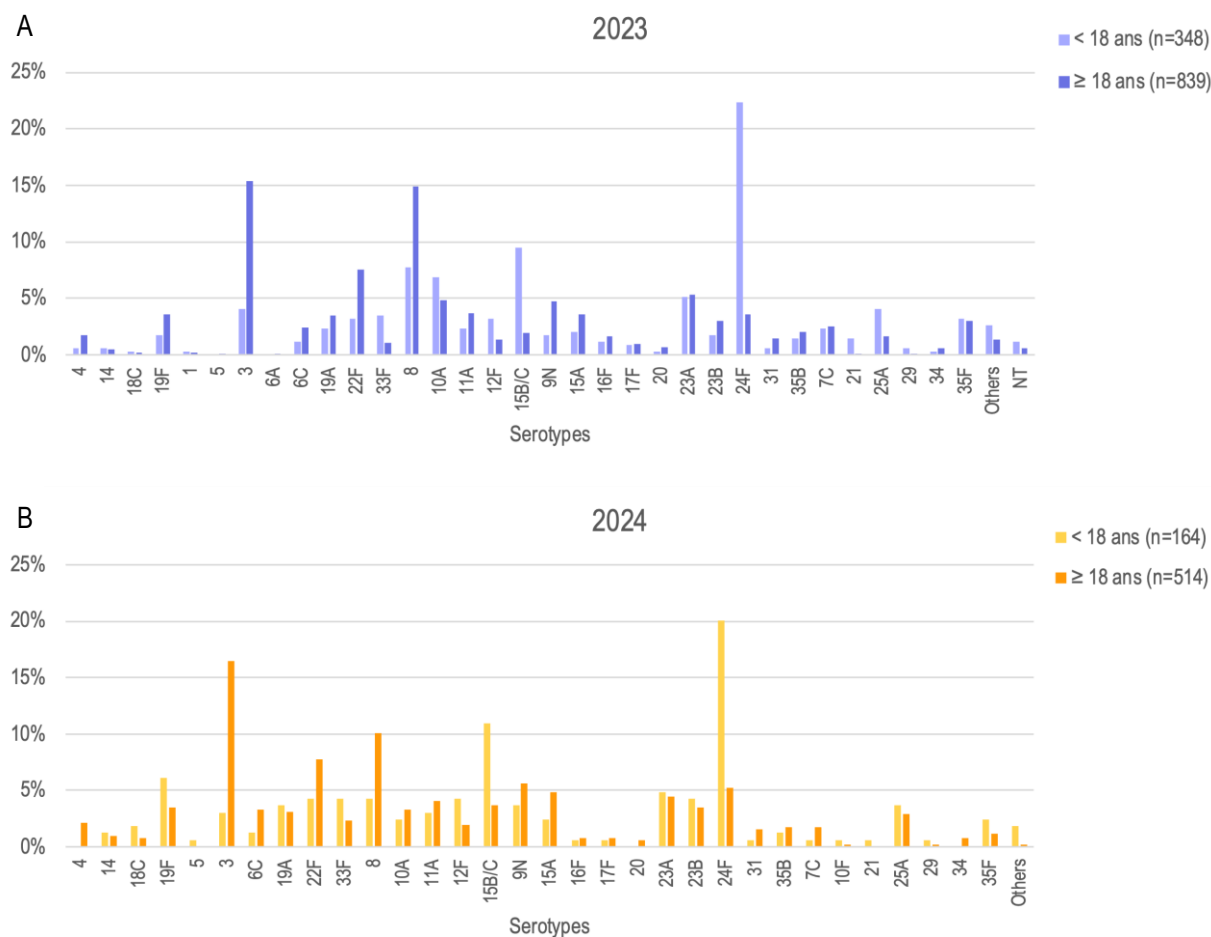


Figure 9 – Distribution comparée des sérotypes des souches invasives (Hémoculture, LCS) de *S. pneumoniae* au cours du 1^{er} semestre 2024 (B, n=678) comparée à celle de l'année 2023 (A, n=1187)

Incidence des infections à *S. pneumoniae*

Après la diminution observée durant deux années dans le contexte de pandémie de Covid-19, une ré-augmentation de l'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* est observée depuis 2022, atteignant en 2023 des niveaux proches de ceux enregistrés en 2019 dans les différents groupes d'âges.

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 France¹⁷.

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 faible 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 (non PCV). En 2023, bien que l'incidence des infections invasives ait progressé rejoignant les niveaux pré-pandémiques, elle reste en deçà des niveaux observés avant l'ère vaccinale (Figure 10).

¹⁷ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques.-bilan-2023>

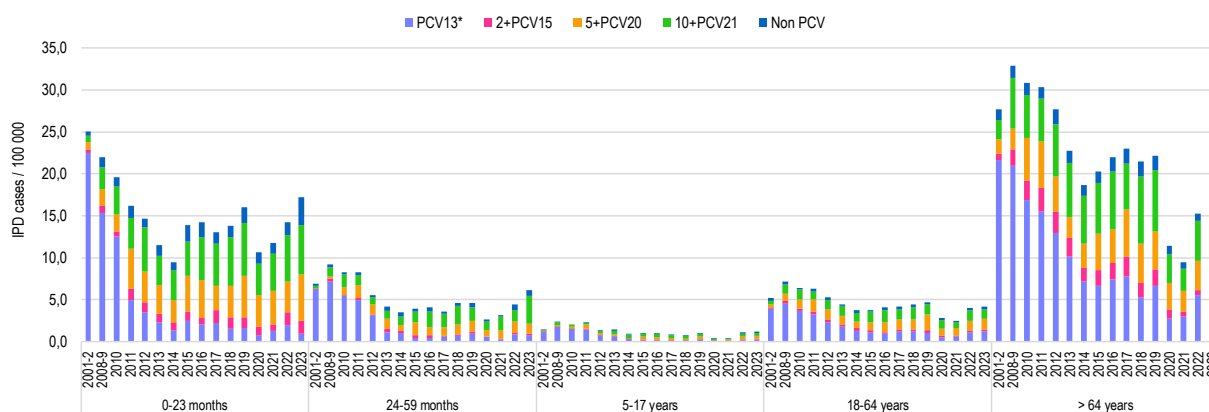


Figure 10 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), 10+PCV21 (9N, 15A, 16F, 17F, 20, 23A, 23B, 24F, 31 et 35B) et non PCV selon le groupe d'âges. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

- Chez l'enfant de moins de 2 ans (Figure 11) :
 - Quasi-disparition des infections invasives liées aux sérotypes du PCV13, à l'exception de quelques cas liés aux sérotypes 3, 6C et 19A et 19F.
 - Le sérotype 24F reste prédominant, dépassant son niveau de 2019, suivi des sérotypes 15B/C, 10A et du sérotype 8 en forte progression. A noter que les sérotypes 10A et 15B/C et 8 sont couverts par le PCV20, ce qui n'est pas le cas du sérotype 24F.

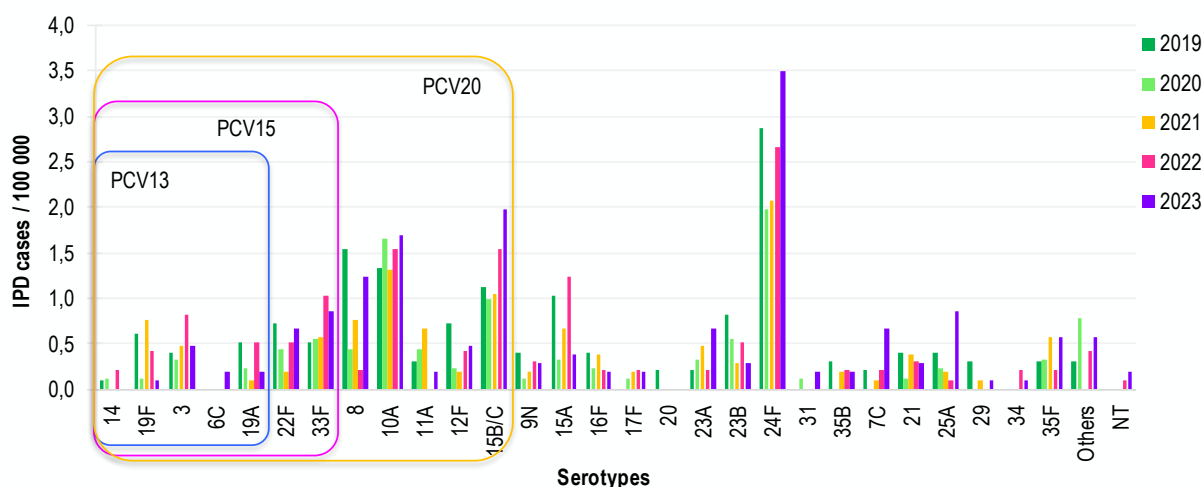


Figure 11 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez l'enfant âgé de 0 à 23 mois entre 2019 et 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

- Chez les adultes (Figure 12, Figure 13) pour lesquels à ce jour la vaccination pneumococcique par le PCV20 est recommandée à partir de 65 ans ou en cas de facteur de risque associé¹⁸ :
 - L'effet indirect du vaccin conjugué est net : les infections invasives à sérotypes couverts par le PCV13 ont significativement diminué, à l'exception notable des infections liées au sérotype 3, qui fluctuent selon les années mais restent prédominantes. Le sérotype 8 occupe le 1^{er} rang chez les adultes de 18 à 64 ans, et le 2^{ème} rang chez les adultes de plus de 65 ans. Parmi les autres sérotypes, le sérotype 9N a progressé chez les adultes de plus de 65 ans. A noter que le sérotype 24F, prédominant chez les enfants, ne progresse pas dans la population adulte.

¹⁸ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586414/fr/elargissement-des-criteres-d-eligibilite-a-la-vaccination-antipneumococcique-chez-les-adultes-recommandation-vaccinale

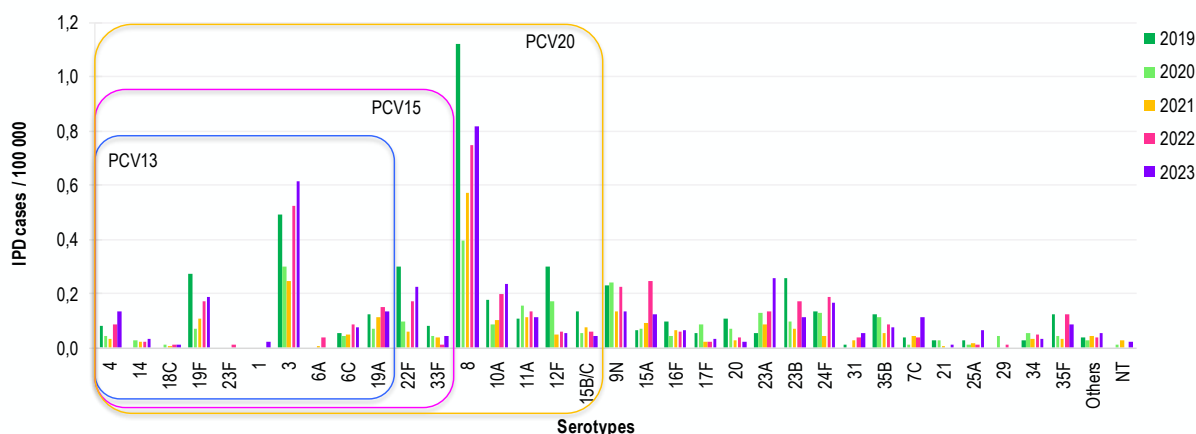


Figure 12 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de 18 à 64 ans entre 2019 et 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

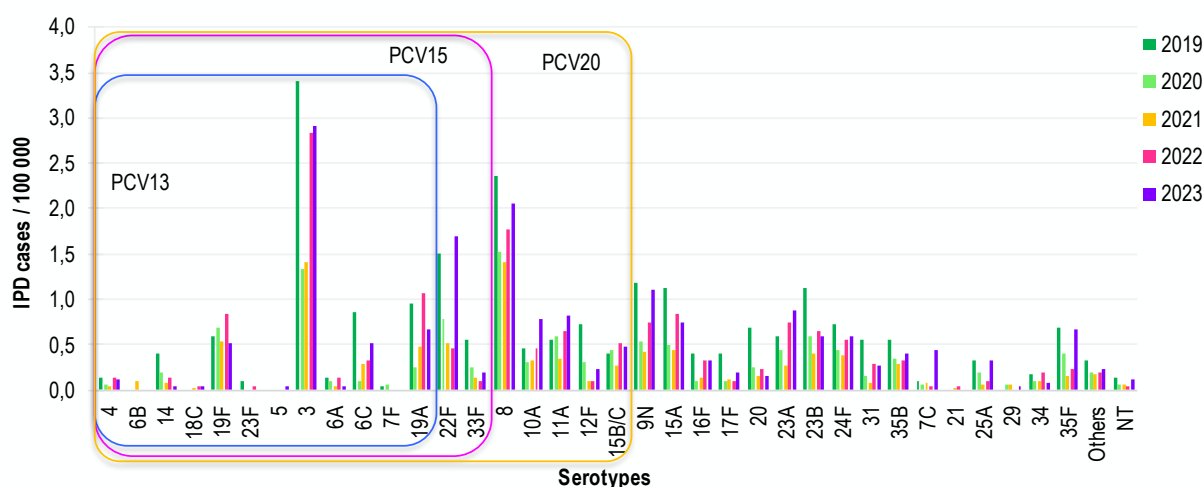


Figure 13 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2019 et 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

Les données sur la distribution des sérotypes (%) qui sont présentées dans le Tableau 5 doivent être mises en regard des données d'incidence (Figure 10 à Figure 13).

Tableau 5 –Sérotypes isolés dans les infections invasives de l'enfant et de l'adulte en 2023.

Sérotype	Bactériémies (n=810)		Méningites (n=377)		Total (n=1187)
	Enfant (≤17 ans) (n=256)	Adulte (n=554)	Enfant (≤17 ans) (n=92)	Adulte (n=285)	
8	7,42%	16,43%	8,70%	11,93%	12,81%
3	3,52%	16,79%	5,43%	12,63%	12,05%
24F	24,61%	3,43%	16,30%	3,86%	9,10%
22F	3,13%	9,21%	3,26%	4,21%	6,23%
10A	7,03%	4,15%	6,52%	6,32%	5,48%
23A	4,30%	5,23%	7,61%	5,61%	5,31%
15B/C	7,03%	1,44%	16,30%	2,81%	4,13%
9N	1,95%	5,60%	1,09%	3,16%	3,88%
11A	2,34%	3,79%	2,17%	3,51%	3,29%
15A	1,95%	3,61%	2,17%	3,51%	3,12%

Sérotype	Bactériémies (n=810)		Méningites (n=377)		Total (n=1187)
	Enfant (≤17 ans) (n=256)	Adulte (n=554)	Enfant (≤17 ans) (n=92)	Adulte (n=285)	
19A	3,13%	3,79%	0,00%	2,81%	3,12%
35F	2,34%	2,89%	5,43%	3,16%	3,03%
19F	1,95%	1,08%	1,09%	8,42%	3,03%
23B	1,95%	1,62%	1,09%	5,61%	2,61%
7C	2,73%	2,35%	1,09%	2,81%	2,44%
25A	4,69%	1,81%	2,17%	1,40%	2,36%
6C	0,78%	2,17%	2,17%	2,81%	2,02%
35B	1,56%	1,99%	1,09%	2,11%	1,85%
12F	3,91%	0,90%	1,09%	2,11%	1,85%
33F	3,13%	1,26%	4,35%	0,70%	1,77%
16F	0,39%	1,62%	3,26%	1,75%	1,52%
4	0,78%	1,44%	0,00%	2,46%	1,43%
31	0,78%	1,81%	0,00%	0,70%	1,18%
17F	1,17%	0,90%	0,00%	1,05%	0,93%
NT	1,17%	0,72%	1,09%	0,35%	0,76%
20	0,39%	1,08%	0,00%	0,00%	0,59%
14	0,78%	0,72%	0,00%	0,00%	0,51%
21	0,39%	0,00%	4,35%	0,35%	0,51%
34	0,39%	0,36%	0,00%	1,05%	0,51%
24B	1,56%	0,18%	1,09%	0,00%	0,51%
9L	0,00%	0,36%	0,00%	1,05%	0,42%
9A	0,39%	0,36%	0,00%	0,35%	0,34%
29	0,78%	0,00%	0,00%	0,35%	0,25%
18C	0,39%	0,18%	0,00%	0,35%	0,25%
1	0,39%	0,36%	0,00%	0,00%	0,25%
11B	0,39%	0,00%	0,00%	0,00%	0,08%
10B	0,00%	0,00%	0,00%	0,35%	0,08%
27	0,00%	0,00%	1,09%	0,00%	0,08%
5	0,00%	0,18%	0,00%	0,00%	0,08%
7B	0,39%	0,00%	0,00%	0,00%	0,08%
25F	0,00%	0,00%	0,00%	0,35%	0,08%
6A	0,00%	0,18%	0,00%	0,00%	0,08%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Méningites à *S. pneumoniae*

En 2023, en France hexagonale, 377 souches viables responsables de méningite ont été adressées au CNRP dont 92 souches de pneumocoque isolées chez l'enfant et 285 souches isolées chez l'adulte (Figure 14). Parmi celles-ci, 12 (3%) provenaient correspondants ne participant pas au réseau des ORP (Tableau 3). Dans 329 cas, la souche de pneumocoque a été isolée dans le LCS, dans 48 cas à partir d'une hémoculture.

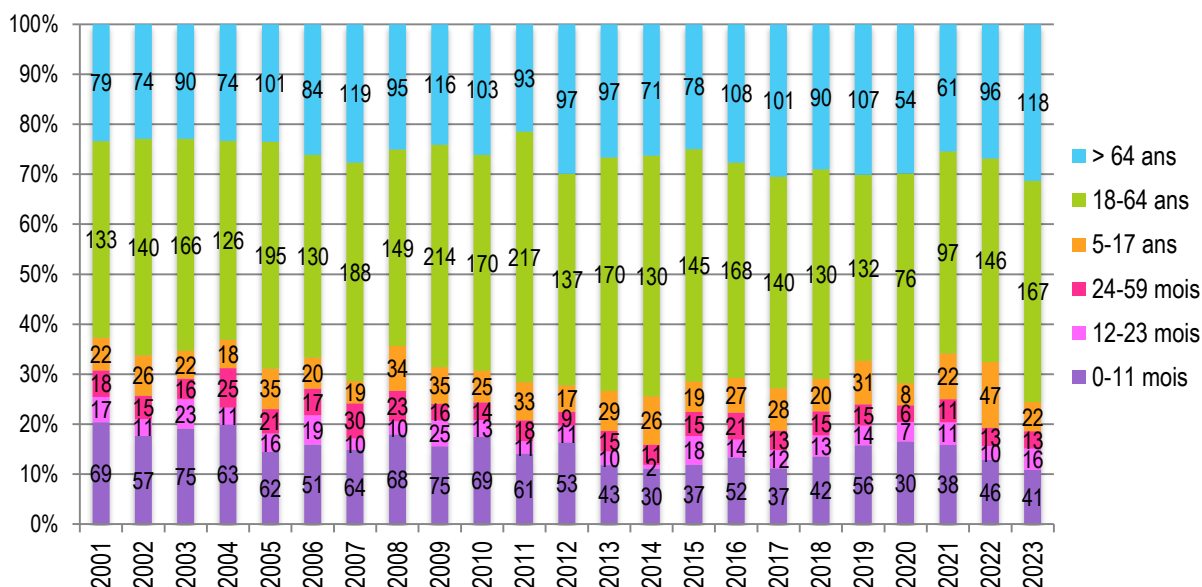


Figure 14 – Évolution du nombre de souches de méningites étudiées par groupe d'âges entre 2001 et 2023.

D'après les données du réseau EPIBAC (Santé Publique France)¹⁹, tous âges confondus, l'incidence des méningites à pneumocoques est stable en 2023 par rapport à 2022 (0,7 cas / 100 000). Cependant, après le rebond d'incidence observé depuis la fin de l'année 2022, elle dépasse le niveau d'incidence observé en 2019 (0,6 cas / 100 000).

Distribution temporelle

La Figure 15 permet d'analyser la répartition mensuelle des cas cumulés de méningite à pneumocoque de 2001 à 2023. C'est de décembre à avril qu'est enregistré le plus grand nombre de cas.

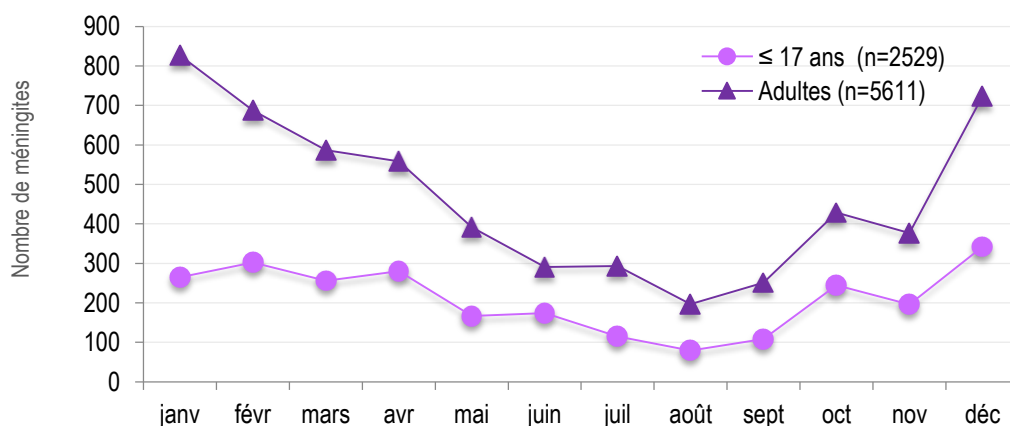


Figure 15 - Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2023.

¹⁹ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques.-bilan-2023>

Répartition géographique

La répartition géographique des 377 cas de méningite à *S. pneumoniae* étudiés en 2023 est indiquée en Figure 16. En moyenne, 29 cas de méningite ont été rapportés par région (médiane = 27), les extrêmes allant de 10 dans la région Bourgogne-Franche-Comté à 76 en Ile-de-France.

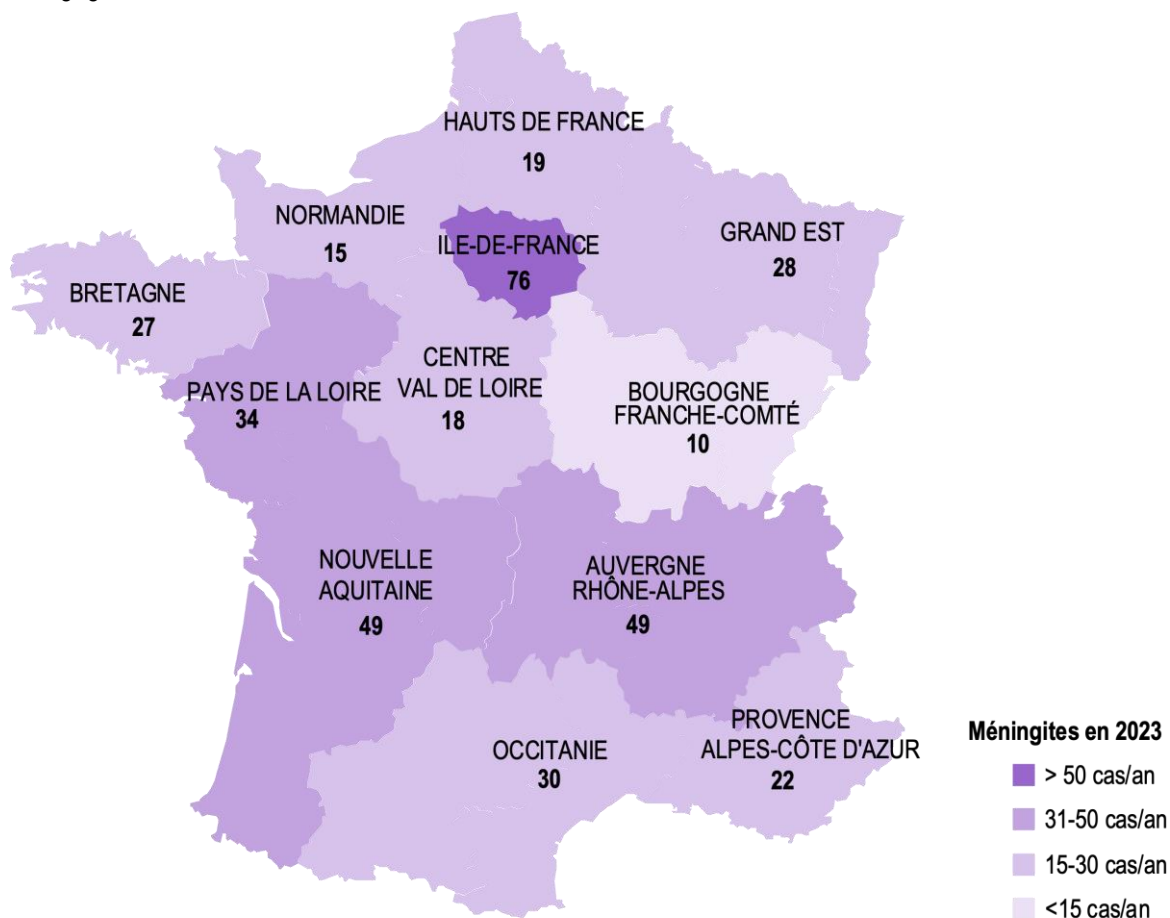


Figure 16 – Répartition régionale des méningites à pneumocoque étudiées au CNRP en 2023.

Répartition par classe d'âge

En 2023, les méningites à pneumocoque sont observées à tous les âges, mais concernent surtout les jeunes nourrissons, en particulier âgés de 4 à 7 mois, soit trop jeunes pour être vaccinés, soit correctement vaccinés pour l'âge mais ayant reçu un nombre insuffisant de doses pour être protégés, ainsi que les adultes entre 50 et 80 ans (Figure 17, Figure 18).



Figure 17 – Fréquence des méningites à pneumocoque en 2023 (n=377) en fonction de l'âge.

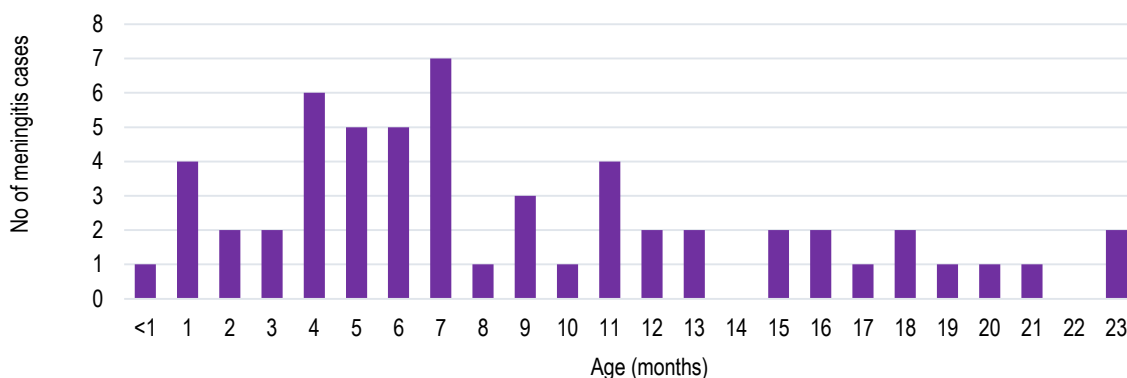


Figure 18 – Fréquence des méningites à pneumocoque en fonction de l'âge chez les enfants de moins de 2 ans en 2023 (n=57).

Surveillance des sérotypes

L'incidence des méningites en 2023 est la résultante de la baisse majeure des méningites à sérotype vaccinaux (PCV7 puis PCV13) et de l'émergence des sérotypes non PCV13 dans l'ensemble de la population, plus ou moins importante selon le groupe d'âge, et particulièrement marquée avant l'âge de 2 ans (Figure 19).

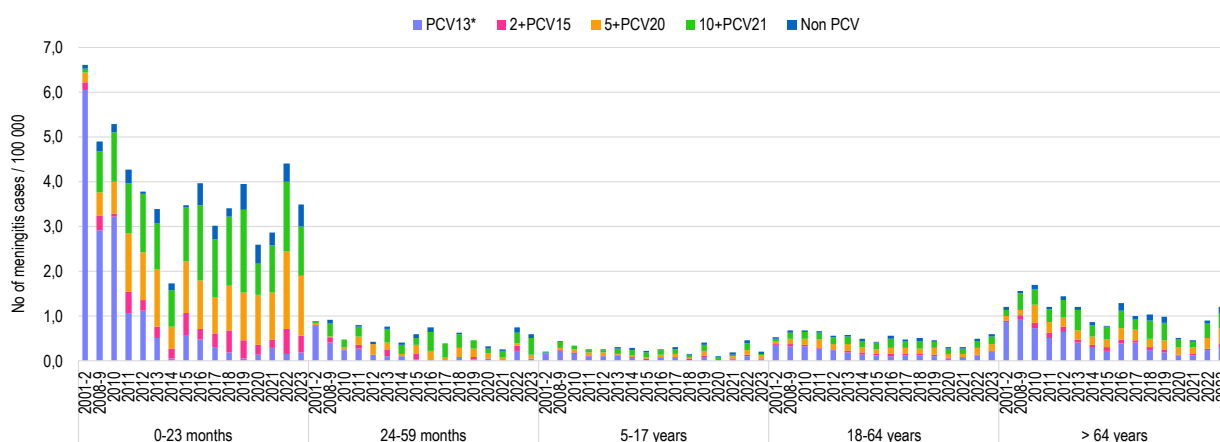


Figure 19 - Évolution de l'incidence des méningites à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), 10+PCV21 (9N, 15A, 16F, 17F, 20, 23A, 23B, 24F, 31 et 35B) et non PCV selon le groupe d'âges. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

Chez les enfants de moins de 2 ans (Figure 20, Figure 21), seuls trois cas de méningite à sérotype vaccinal PCV13 ont été observés : 1 cas dû au sérotype 3 chez un nourrisson de 1 mois, 2 cas dûs au sérotype 6C (11 mois et 19 mois). En 2023, les principaux sérotypes responsables de méningites sont les sérotypes 15B/C, 24F, 10A et 8, suivis des sérotypes 23A et 33F.

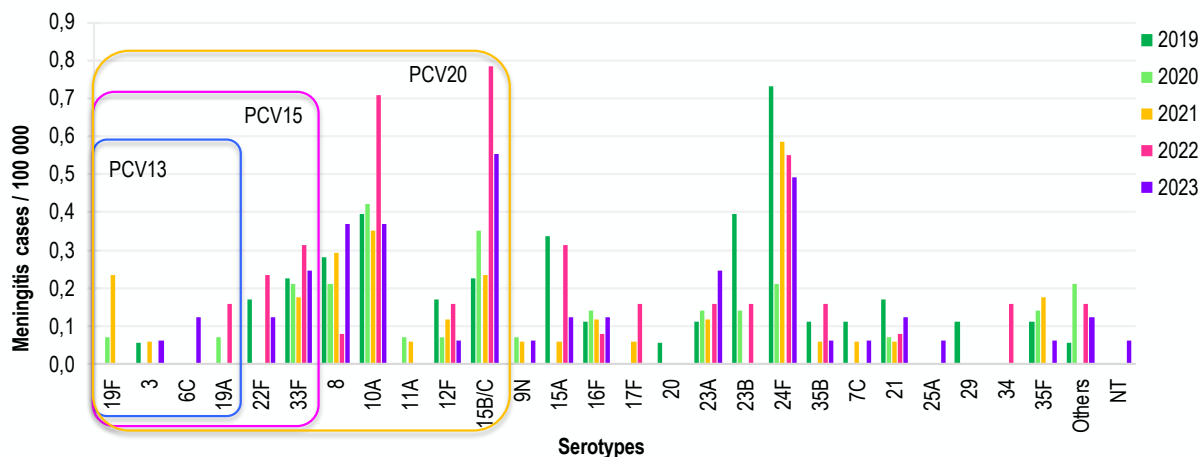


Figure 20 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans de 2019 à 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

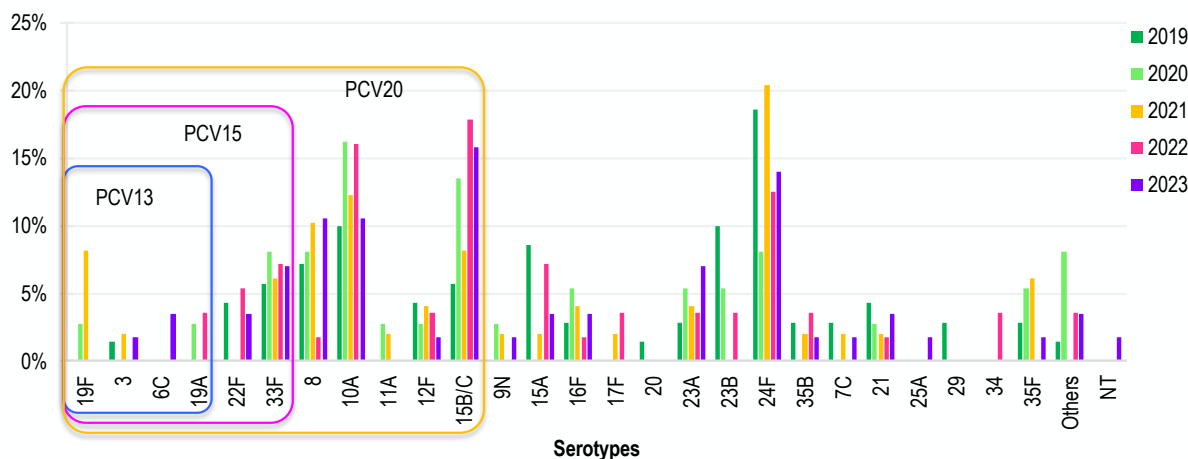


Figure 21 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'enfant de moins de 2 ans en 2019 (n=76), 2020 (n=39), 2021 (n=50), 2022 (n=59) et en 2023 (n=57).

L'incidence des méningites n'a pas progressé par rapport à 2022 chez les enfants âgés de 2 à 17 ans. A noter la prépondérance du sérotype 24F chez les enfants âgés de 24 à 59 mois (5/13 cas), non observée dans ce groupe d'âge jusqu'en 2023, ni dans la population âgée de 5 à 17 ans (Figure 22, Figure 23).

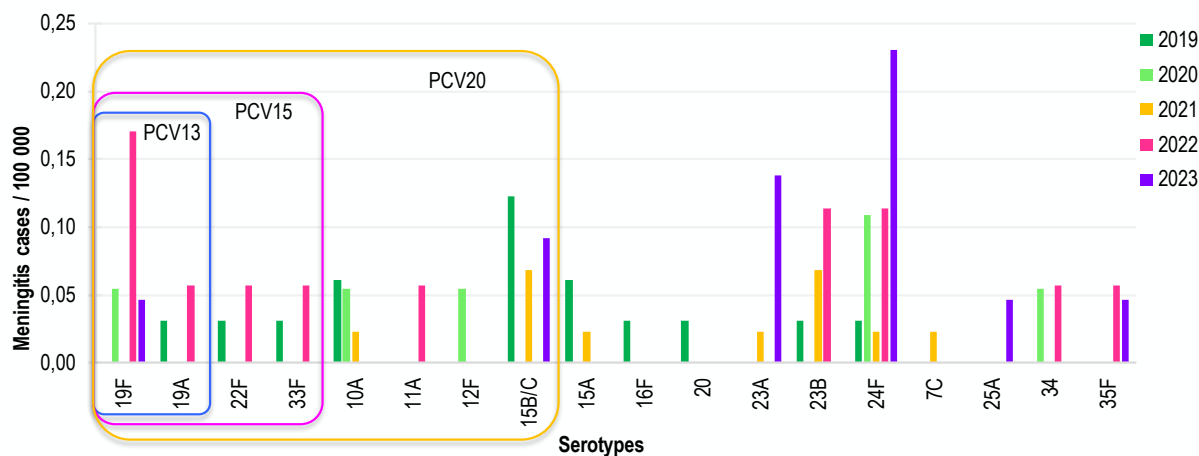


Figure 22 - Incidence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 24 à 59 mois de 2019 à 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Nombre de cas en 2019 (n=16), 2020 (n=6), 2021 (n=11), 2022 (n=13) et en 2023 (n=13).

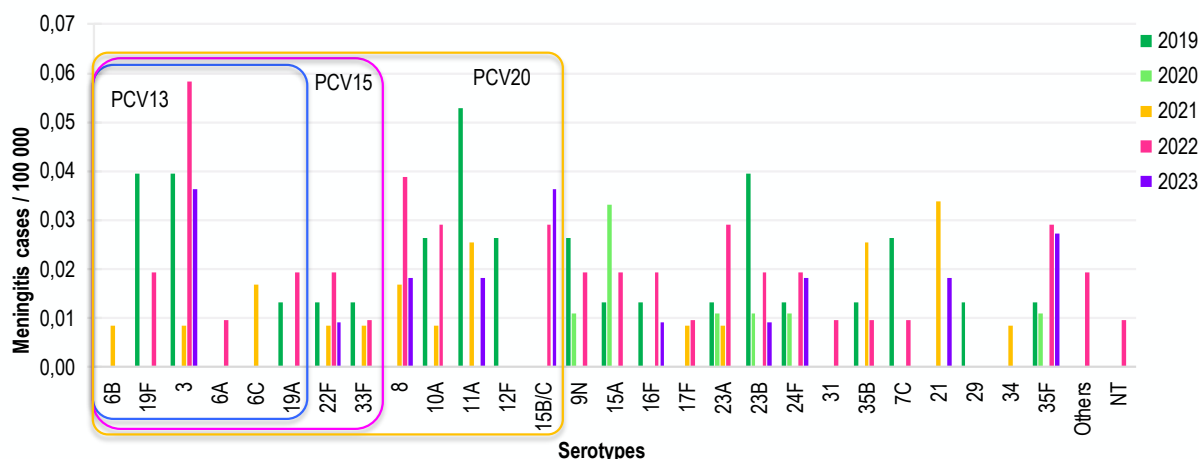


Figure 23 - Incidence des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées de méningites chez l'enfant de 5 à 17 ans de 2019 à 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Nombre de cas en 2019 (n=32), 2020 (n=10), 2021 (n=22), 2022 (n=49) et en 2023 (n=22).

Dans la population adulte (≥ 18 ans) dont moins de 10% sont vaccinés contre le pneumocoque, les méningites à sérotypes vaccinaux PCV13 ont quasiment disparu grâce à l'effet indirect de la vaccination des enfants de moins de 2 ans à l'exception des cas liés aux sérotypes 3 et 19F (Figure 24 à Figure 27). A noter 7 cas dûs au sérotype 4 sont survenus chez des adultes âgés de 35 à 62 ans en 2023 (Figure 24, Figure 25).

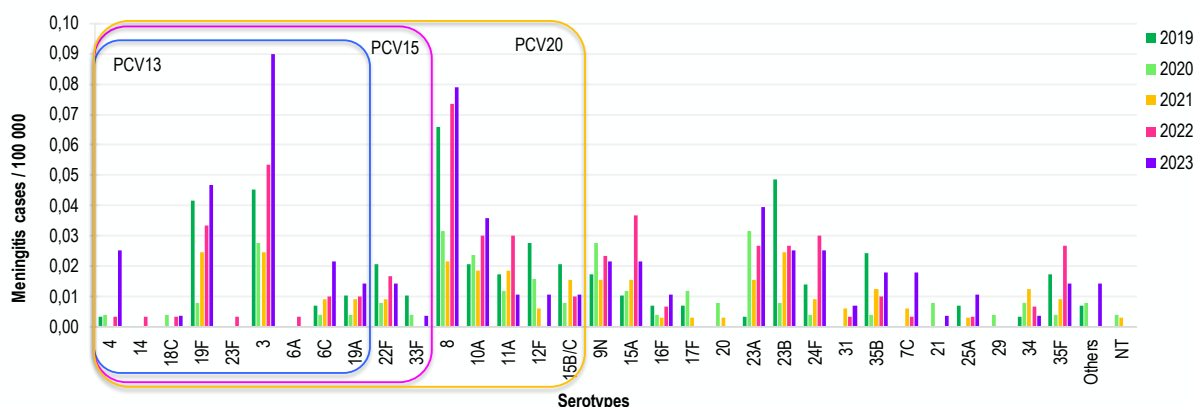


Figure 24 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte de 18 à 64 ans de 2019 à 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

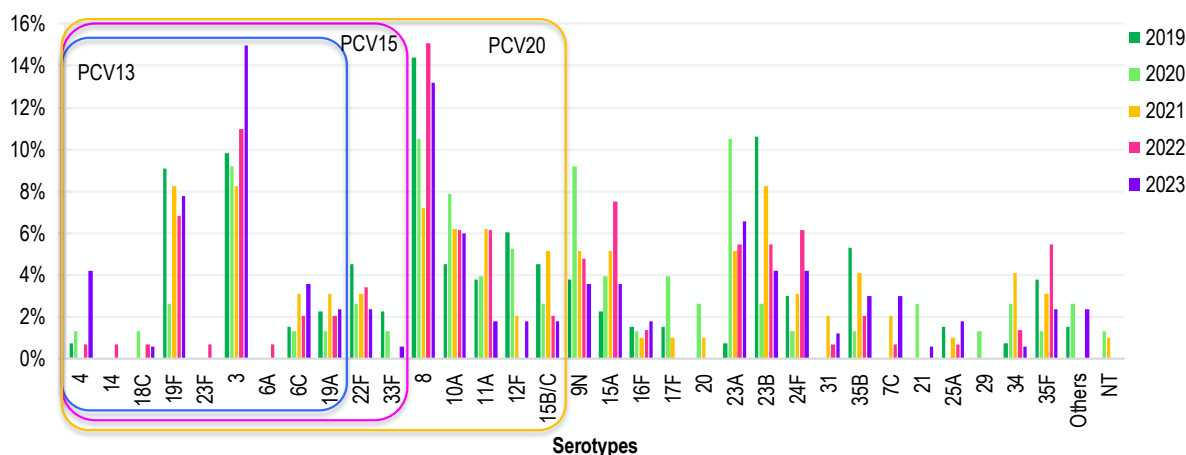


Figure 25 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte de 18 à 64 ans en 2019 (n=135), 2020 (n=76), 2021 (n=98), 2022 (n=150) et en 2023 (n=167).

Après l'âge de 64 ans, trois sérotypes prédominent et représentent chacun près de 10 % des cas : les sérotypes 8, 3, et 19F, suivis des sérotypes 22F, 10A, 11A et 23B qui dépassent chacun 5% (Figure 26, Figure 27). A l'exception du sérotype 23B, ces sérotypes sont couverts par le PCV20.

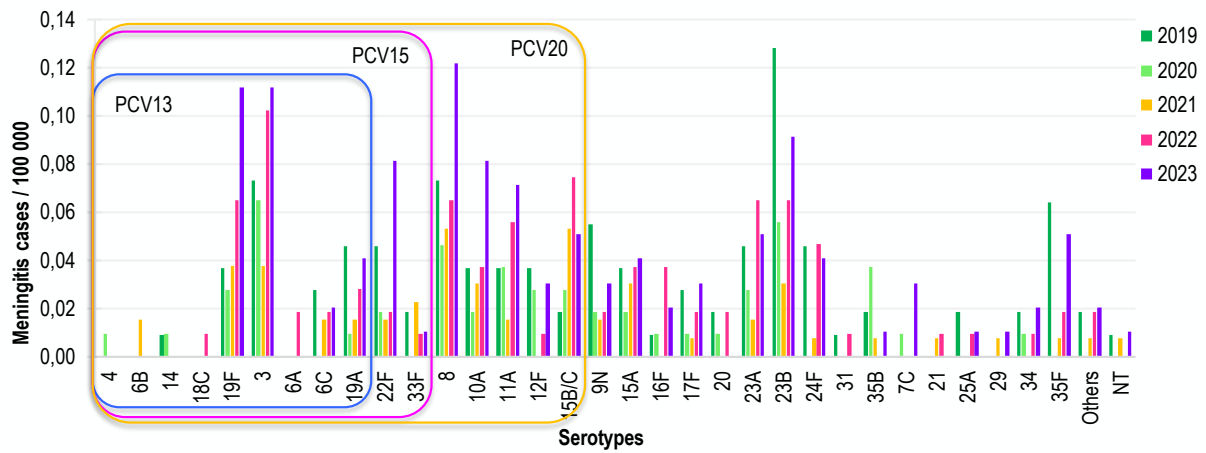


Figure 26 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans de 2019 à 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

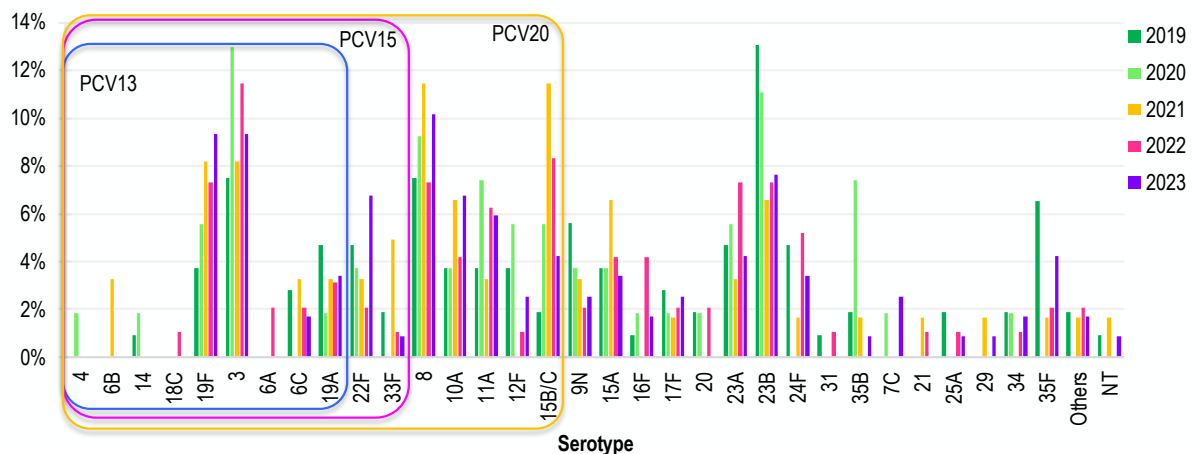


Figure 27 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de méningites chez l'adulte > 64 ans en 2019 (n=108), 2020 (n=54), 2021 (n=61), 2022 (n=96) et en 2023 (n=118).

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 pour l'enfant (Figure 28 et Figure 29), et pour l'adulte (Figure 30 et Figure 31). En 2023, les souches présentant un haut niveau de résistance au céfotaxime sont de sérotype 15B/C chez l'enfant, et de sérotype 11A et 19A chez l'adulte.

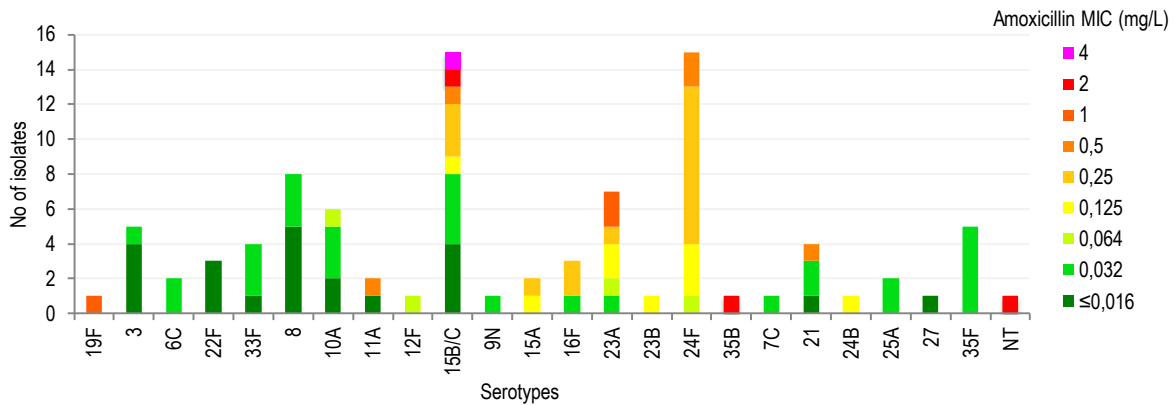


Figure 28 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 17 ans) (n=92).

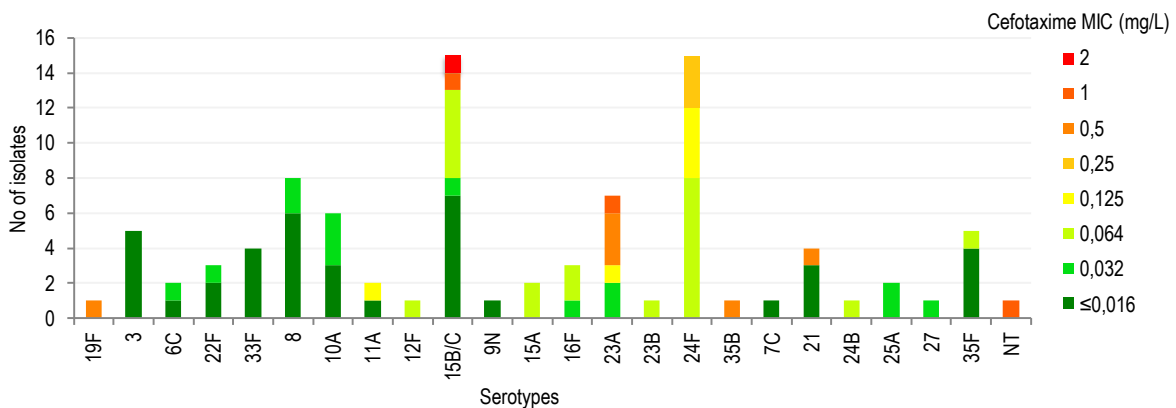


Figure 29 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningite chez l'enfant (≤ 17 ans) (n=92).

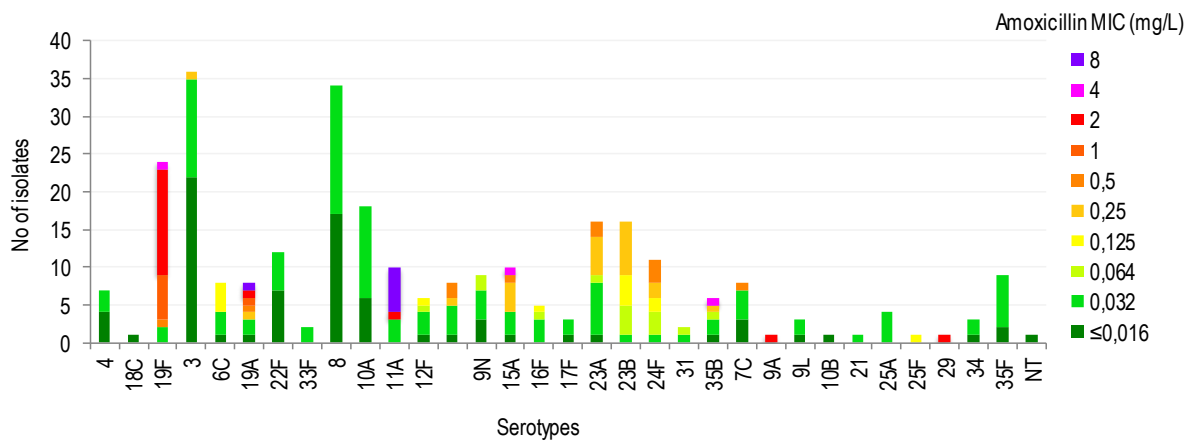


Figure 30 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (≥ 18 ans) (n=285).

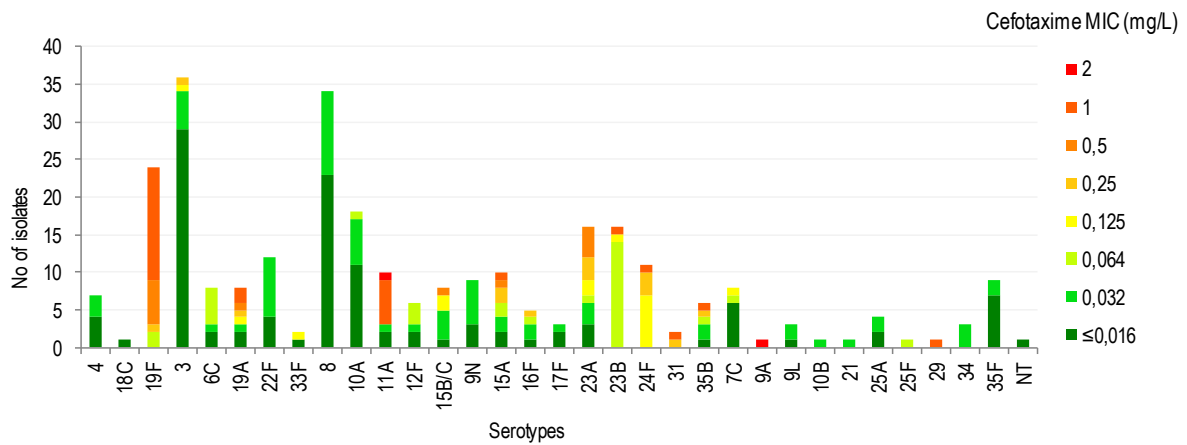


Figure 31 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de méningites chez l'adulte (≥ 18 ans) (n=285).

Bactériémies à *S. pneumoniae*

En 2023, l'étude a porté sur 810 souches viables isolées d'hémocultures au cours de pneumonies ou de bactériémies sans porte d'entrée précisée (256 chez l'enfant ≤ 17 ans et 554 chez l'adulte ≥ 18 ans).

Répartition par classe d'âge

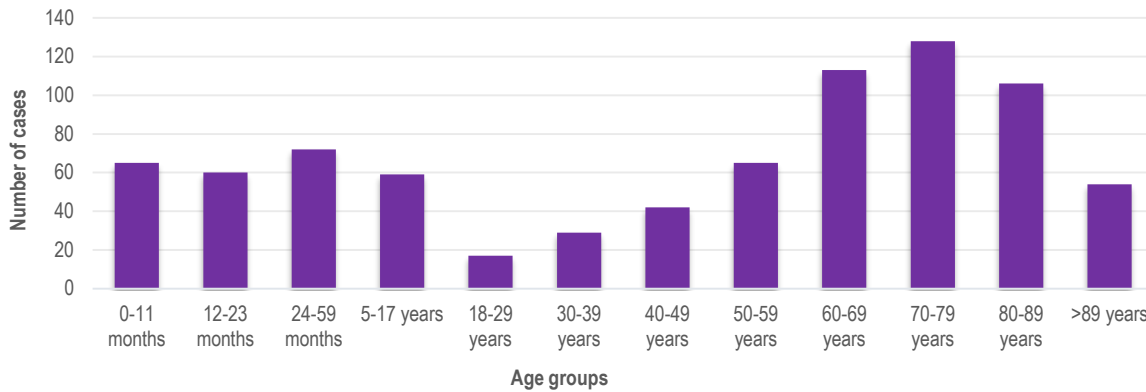


Figure 32 – Fréquence des bactériémies à pneumocoque en fonction de l'âge.

Surveillance des sérotypes

L'incidence des bactériémies en 2023 est la résultante de la baisse majeure des méningites à sérotype vaccinaux (PCV7 puis PCV13) et de l'émergence des sérotypes non PCV13 dans l'ensemble de la population, plus ou moins importante selon le groupe d'âge. Le remplacement par des sérotypes non PCV13 est important et entraîne un niveau d'incidence qui dépasse celui de 2019 chez l'enfant (≤ 17 ans), alors que ce n'est pas le cas chez l'adulte (Figure 33).

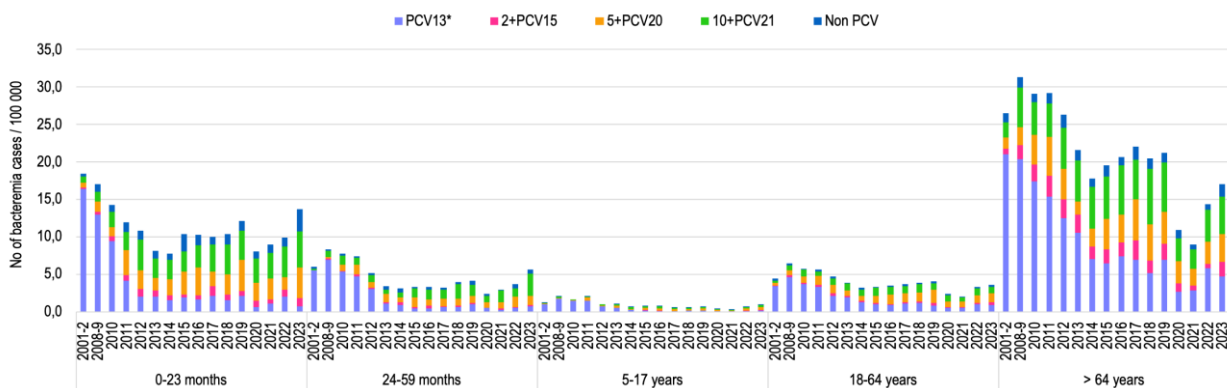


Figure 33 - Évolution de l'incidence des bactériémies à pneumocoque de sérotype vaccinal PCV13 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), 2+PCV15 (22F, 33F), 5+PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C), 10+PCV21 (9N, 15A, 16F, 17F, 20, 23A, 23B, 24F, 31 et 35B) et non PCV selon le groupe d'âges. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques)

- Chez les enfants de moins de 2 ans, population cible du PCV13, les sérotypes vaccinaux PCV13 représentent 6% des souches de bactériémies en 2023 (3% pour le sérotype 3). Parmi les autres sérotypes, le sérotype 24F est nettement prédominant (23%), devant le sérotype 10A (10%), et 15B/C (10%). 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 14% et de 43% dans ce groupe d'âge.
- Chez les enfants de 24 à 59 mois, les bactériémies résiduelles à sérotypes vaccinaux PCV13 (14%) sont surtout liées aux sérotype 19A. Les sérotypes non vaccinaux les plus représentés sont le sérotype 24F, puis 15B/C, 12F et 10A (Figure 36, Figure 37). La couverture théorique du PCV15 et du PCV20 est respectivement de 17% et de 38% dans ce groupe d'âge.

- Chez l'enfant de 5 à 17 ans, les cas de bactériémies sont peu nombreux et dus surtout à divers sérotypes non couverts par le PCV13, avec une représentation plus marquée du sérotype 8 dans ce groupe d'âge (Figure 38, Figure 39). La couverture théorique du PCV15 et du PCV20 est respectivement de 29% et de 61% dans ce groupe d'âge.

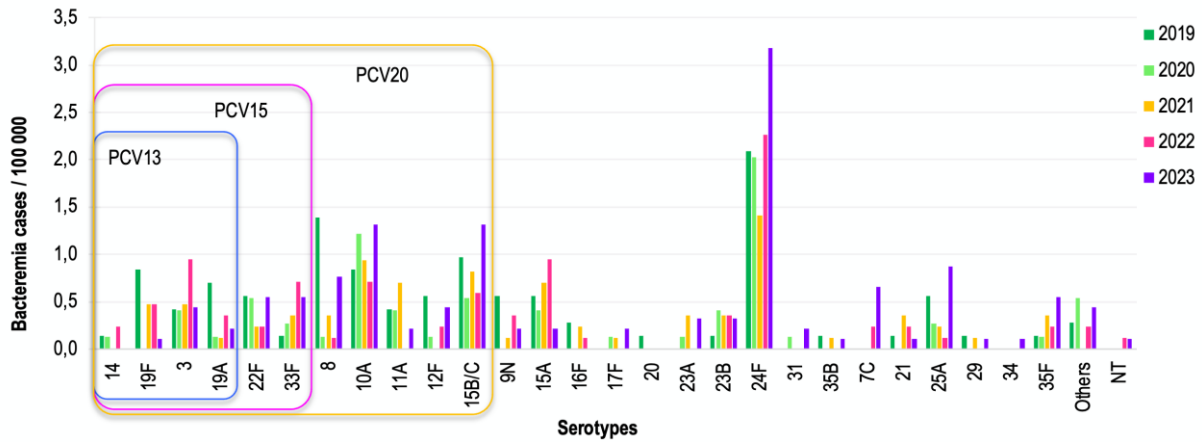


Figure 34 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans de 2019 à 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

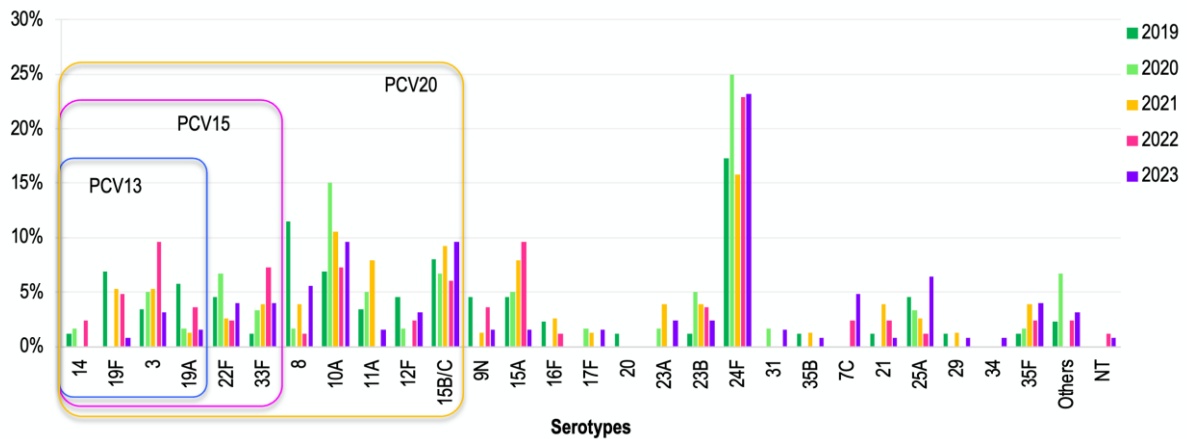


Figure 35 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de moins de 2 ans en 2019 (n=87), 2020 (n=60), 2021 (n=76), 2022 (n=83) et en 2023 (n=125).

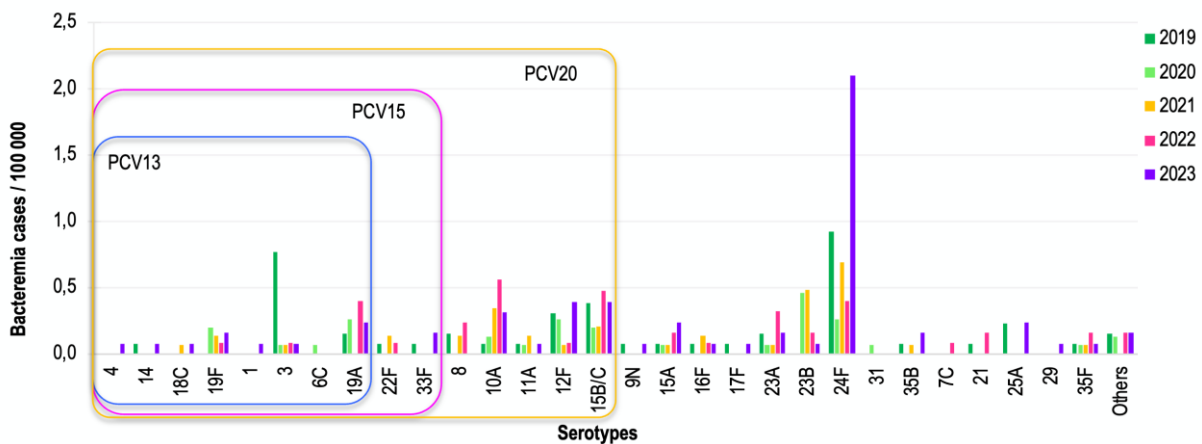


Figure 36 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois de 2019 à 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

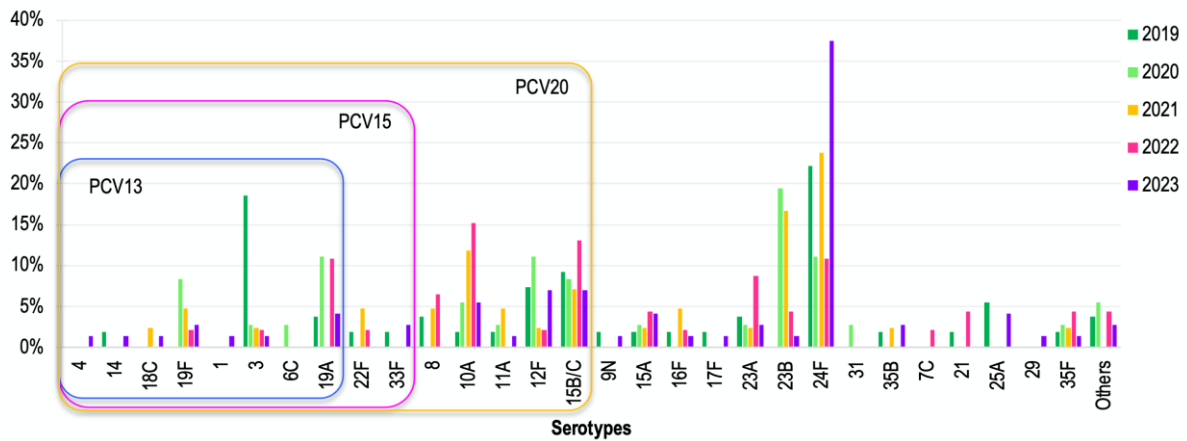


Figure 37 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 24 à 59 mois en 2019 (n=54), 2020 (n=36), 2021 (n=42), 2022 (n=46) et en 2023 (n=72).

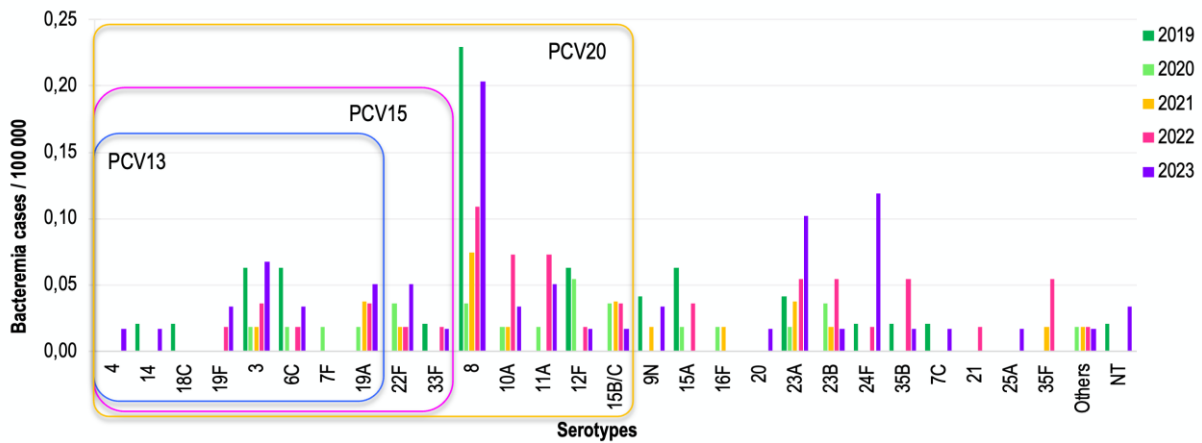


Figure 38 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 17 ans de 2019 à 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

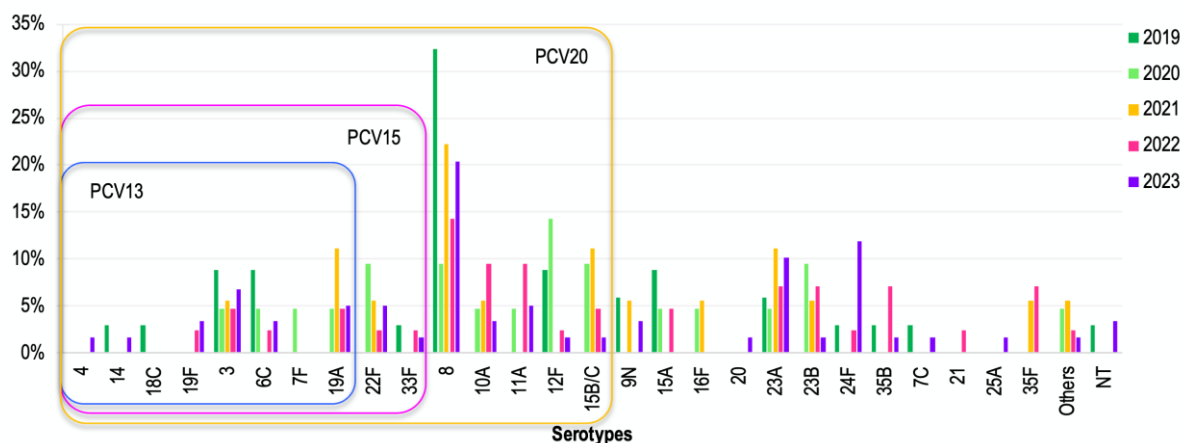


Figure 39 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'enfant de 5 à 17 ans en 2019 (n=34), 2020 (n=21), 2021 (n=18), 2022 (n=42) et en 2023 (n=59).

- Chez l'adulte de 16 à 64 ans, 25% des bactériémies sont dues à un sérotype théoriquement couvert par le PCV13 en 2023, en particulier au sérotype 3 (14%), au 2^{ème} rang. Dans ce groupe d'âges, le sérotype 8 reste prédominant en 2023 (25%), comme en 2022. Il est contenu dans le PCV20 (Figure 40, Figure 41). La couverture théorique du PCV20 est de 69% dans ce groupe d'âge.
- Chez les adultes âgés de plus de 64 ans, 28% des bactériémies sont dues à un sérotype théoriquement couvert par le PCV13 en 2023, parmi lesquels le sérotype 3 représente 18% des cas (Figure 42, Figure 43). Le sérotype 8 (12%), au 2^{ème} rang tend à se stabiliser (Figure 42, Figure 43). La couverture théorique du PCV20 est de 61% dans ce groupe d'âge.

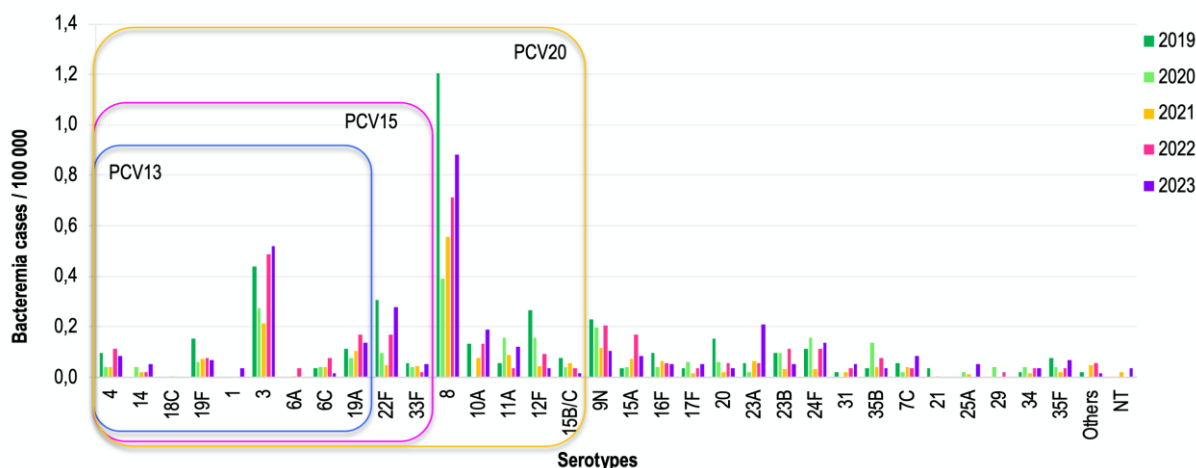


Figure 40 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 18 à 64 ans de 2019 à 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

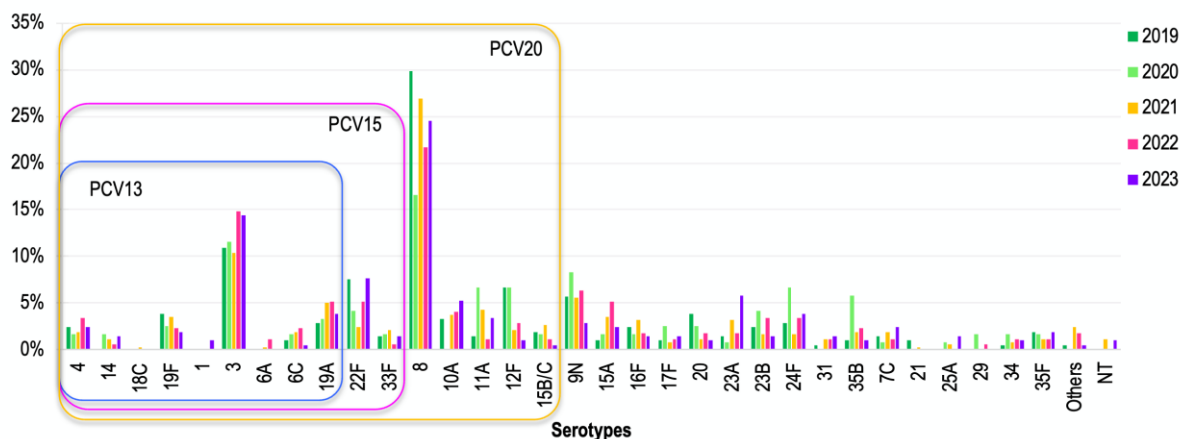


Figure 41 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de 18 à 64 ans en 2019 (n=211), 2020 (n=121), 2021 (n=375), 2022 (n=175) et en 2023 (n=208).

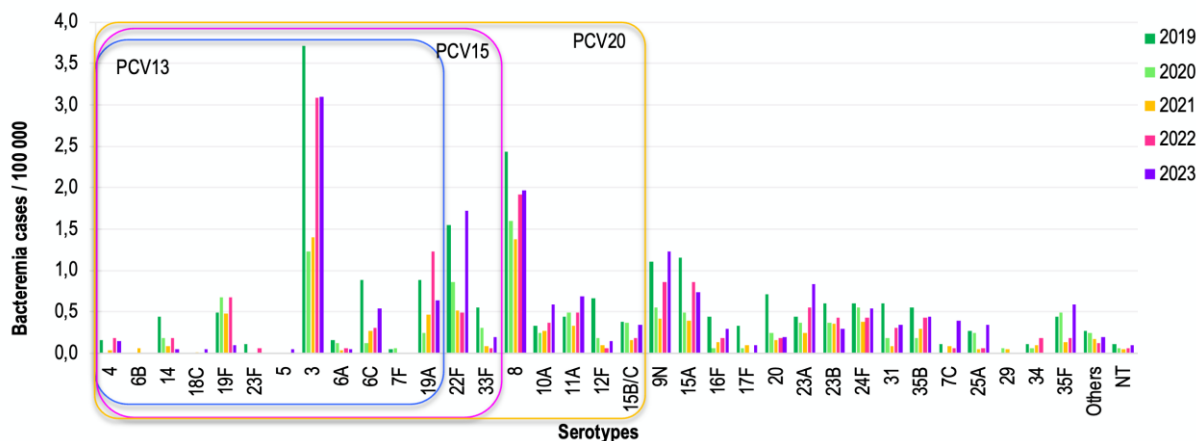


Figure 42 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans de 2019 à 2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

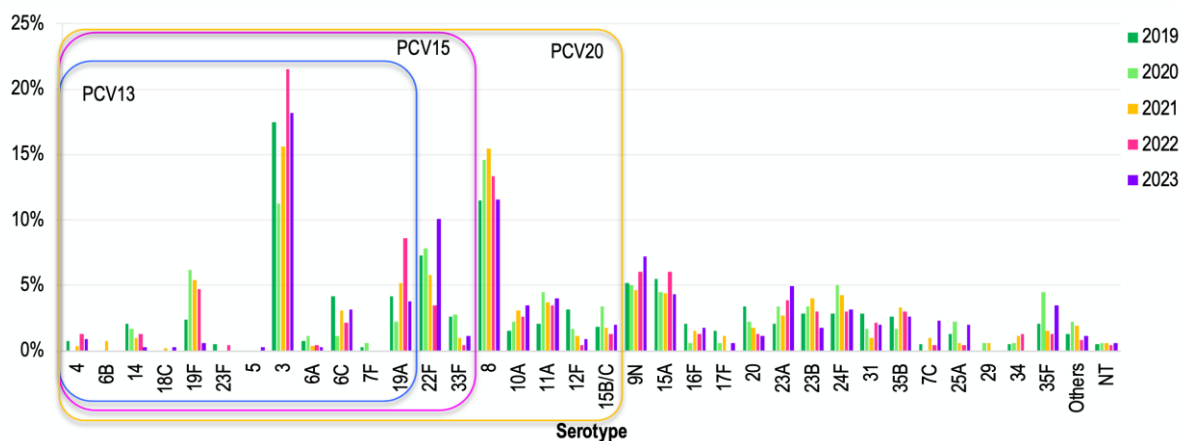


Figure 43 - Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés de bactériémies chez l'adulte âgé de plus de 64 ans en 2019 (n=383), 2020 (n=178), 2021 (n=518), 2022 (n=232) et en 2023 (n=346).

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 44 et Figure 45 pour l'enfant, et en Figure 46 et Figure 47 pour l'adulte. En 2023, les souches présentant un haut niveau de résistance à l'amoxicilline (CMI > 4 mg/L) expriment les sérotypes 11A, 19A et 19F chez l'enfant et 11A chez l'adulte. Les souches de haut niveau de résistance au céfotaxime (CMI > 4 mg/L) sont de sérotype 11A chez l'enfant et chez l'adulte.

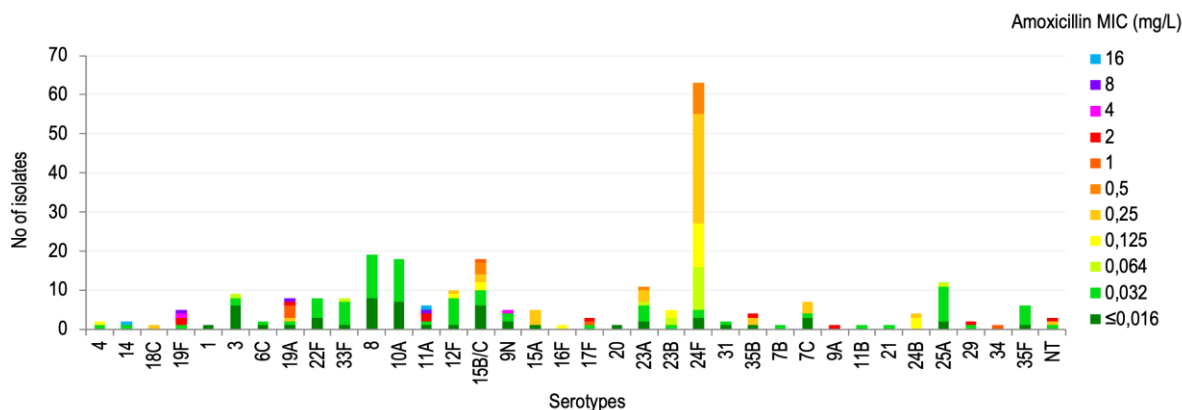


Figure 44 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 17 ans) (n=256).

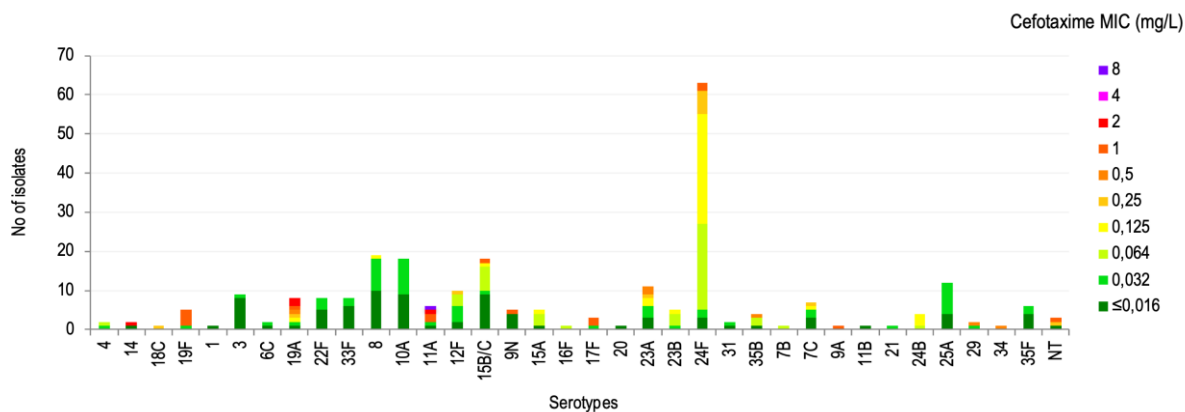


Figure 45 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'enfant (≤ 17 ans) ($n=256$).

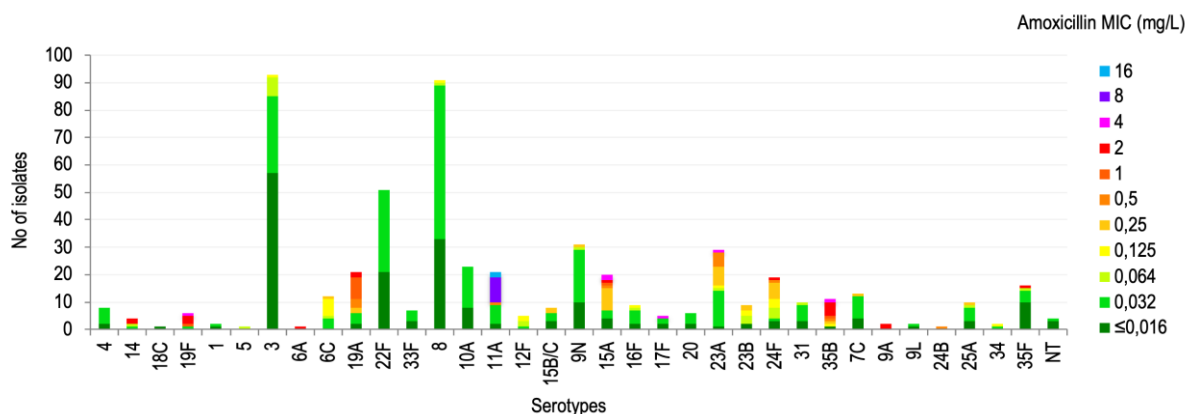


Figure 46 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 18 ans) ($n=554$).

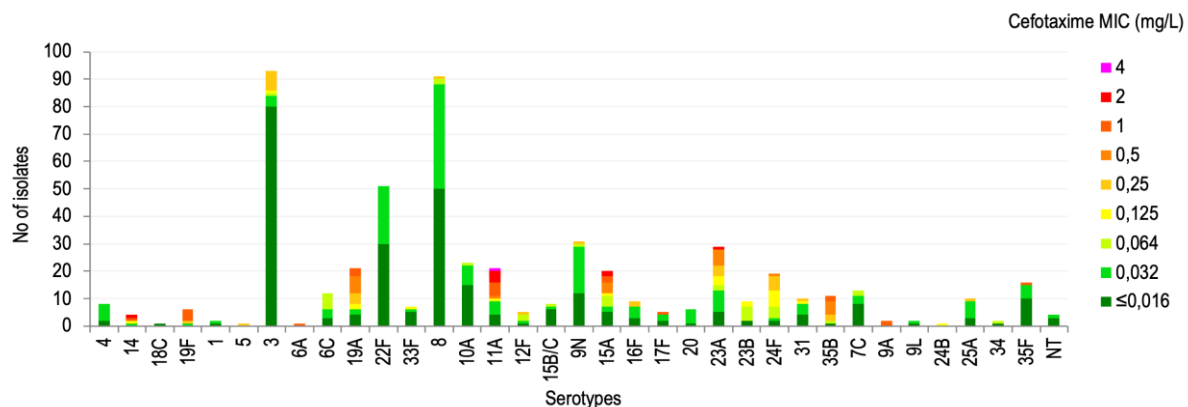


Figure 47 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de bactériémies chez l'adulte (≥ 18 ans) ($n=554$).

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 2023, cette surveillance a permis d'étudier 65 souches isolées d'épanchement pleural (vs. 38 souches en 2022).

Répartition en fonction de l'âge

Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés étaient essentiellement observés chez l'adulte (Figure 48).

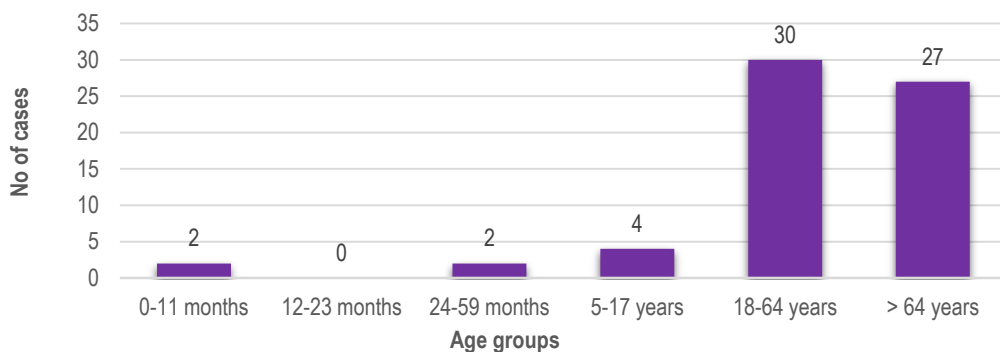


Figure 48 - Distribution des cas de pleuro-pneumopathies en fonction des groupes d'âges (n=65).

Répartition géographique

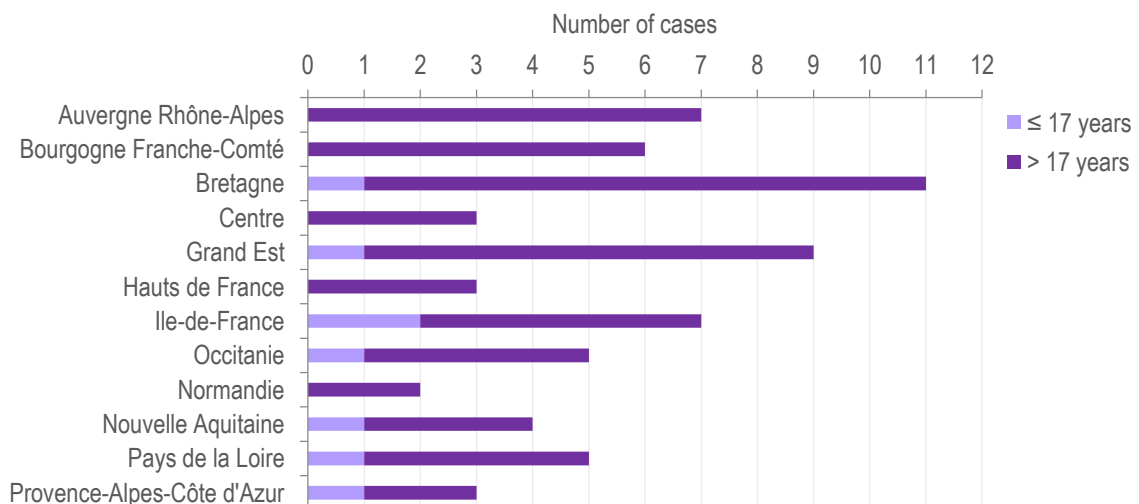


Figure 49 – Distribution régionale des cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=65).

Surveillance des sérotypes

Les sérotypes identifiés sont très divers dans les pleuro-pneumopathies en 2023 comme en 2022 (22 sérotypes représentés) et reflètent la distribution observée pour les bactériémies de l'adulte (Figure 50). Deux sérotypes prédominent et représentent plus de 20% des cas : le sérotype 8 (n=14) et le sérotype 3 (n=13). Les sérotypes impliqués dans ces pleuro-pneumopathies sont couverts par le PCV13 dans 34% des cas, par le PCV15 dans 37% des cas et par le PCV20 dans 65% des cas. La couverture théorique du PCV21 s'établit à 79% (45/57) des cas de pleuro-pneumopathies de l'adulte.

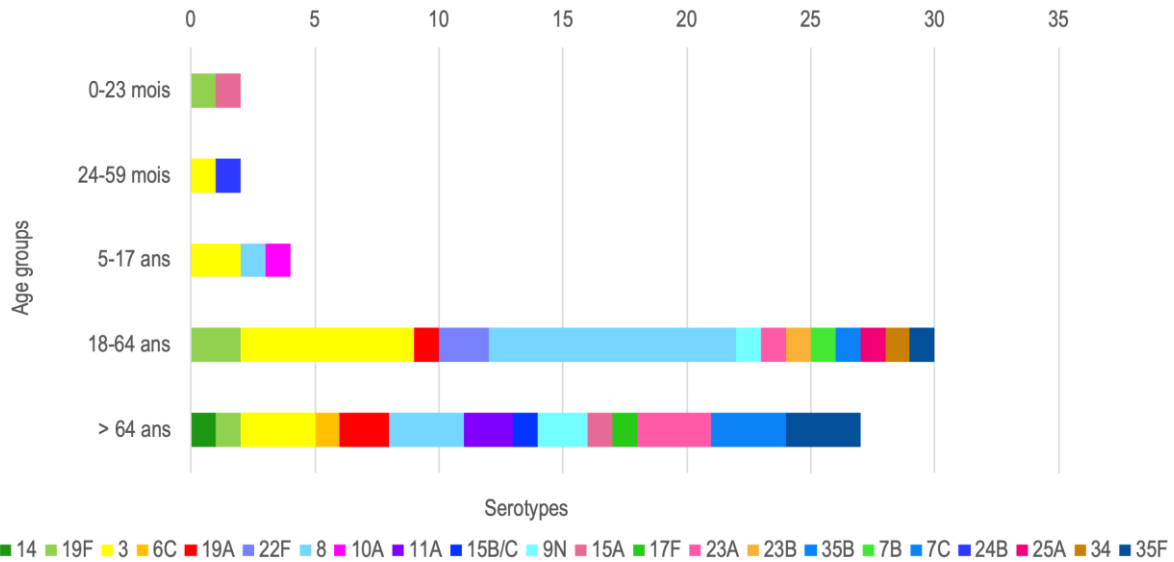


Figure 50 – Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux par groupe d'âges.

Activité comparée des bêta-lactamines

Parmi les 65 souches isolées de liquide pleuraux en 2023, 19/65 (29%) présentaient une sensibilité diminuée à la pénicilline, parmi lesquelles 7/65 (11%) souches étaient catégorisées résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) (Figure 51).

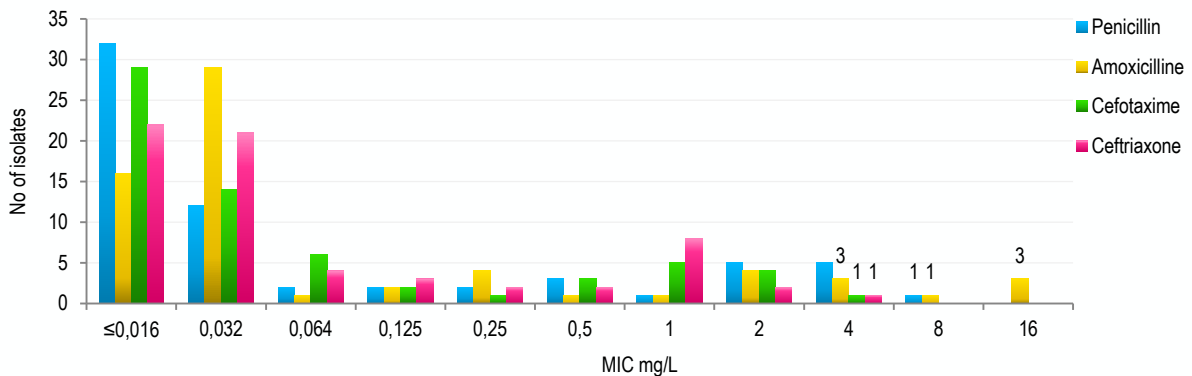


Figure 51 - Distribution des souches isolées de liquides pleuraux (n=65) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

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

Les souches de sérotype 11A, 14, 19A, 19F et 35B sont de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, avec un haut niveau de résistance à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) dans les cas suivants (Figure 52) : deux souches de sérotype 11A et une de sérotype 14 (CMI = 16 mg/L), deux souches de sérotype 19A (CMI = 4 et 8 mg/L), et une de sérotype 19F et une de sérotype 35B (CMI = 4 mg/L).

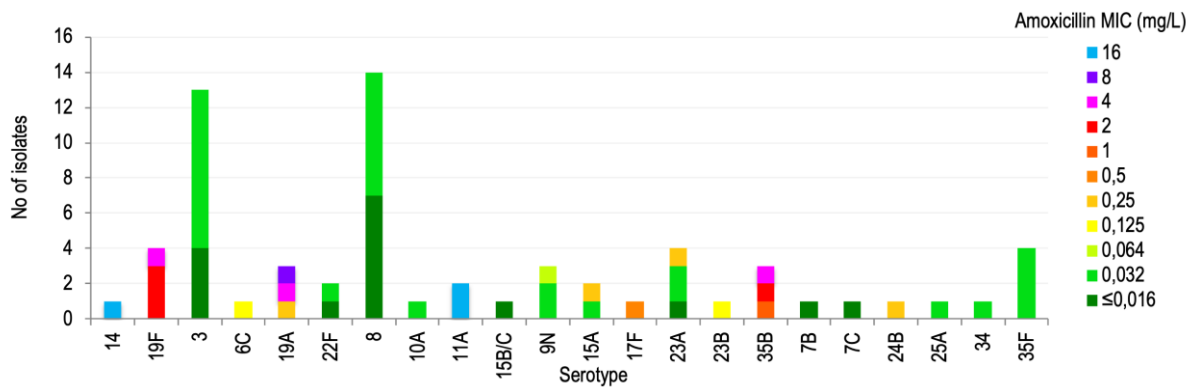


Figure 52 – Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de liquides pleuraux (n=65).

Otites de l'enfant

En 2023, comme chaque année impaire depuis 2015, les ORP adressent au CNRP l'ensemble des souches isolées de pus d'oreille chez les enfants. Le nombre de ces souches a diminué régulièrement depuis cette date, reflétant la diminution du nombre d'otites moyennes aiguës à pneumocoque et avec elles, celui des otites compliquées conduisant à une paracentèse ou à une otorrhée spontanée. En 2023, le nombre de souches isolées de pus d'oreille est en hausse pour la 1^{ère} fois (n=177) depuis 2015, et dépasse le seuil de 2019, pré-pandémie de COVID-19.

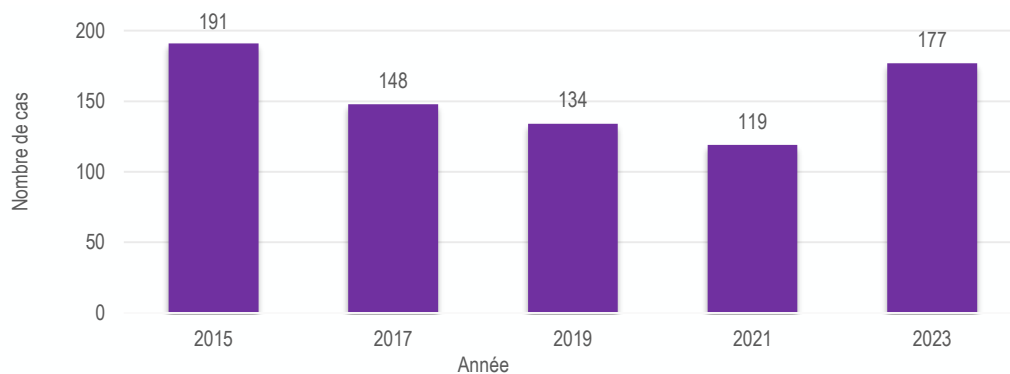


Figure 53 – Nombre de cas d'otites étudiés chaque année impaire depuis 2015 chez l'enfant (≤ 17 ans).

Répartition en fonction de l'âge

Les souches d'otites ont été isolées dans 75% des cas (132/177) chez des enfants de moins de 24 mois (Figure 54).

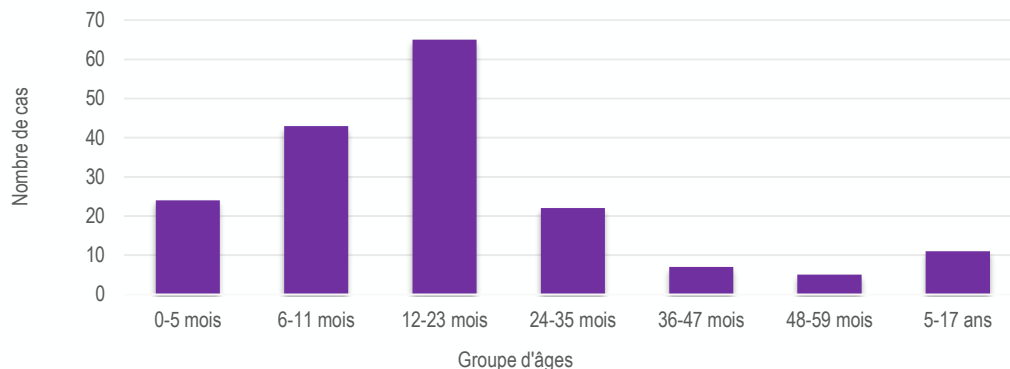


Figure 54 - Distribution des cas d'otites chez l'enfant en fonction des groupes d'âges (n=177).

Surveillance des sérotypes

Deux sérotypes prédominent et représentent ensemble 29% des souches isolées d'otites : le sérotype 3 qui représente 15% des cas en 2023 comme en 2021, et le sérotype 11A (14%). Viennent ensuite les sérotypes 19F (9%), 15B/C (7%) et 23B (5%) (Figure 55). A noter la place plus importante en 2023 du sérotype vaccinal 19F par rapport au sérotype 19A (4%), alors que ce dernier avait représenté jusqu'à 51% des cas en 2008-09 avant de diminuer significativement à la suite de l'introduction du vaccin 13-valent en 2010.

Globalement, 28% des cas d'otites sont théoriquement couverts par le vaccin conjugué 13-valent (vs 40% en 2019), 31% par le PCV15, 57% par le PCV20. Les sérotypes non PCV20 représentent 43% des cas, parmi lesquels les sérotypes 23B, 15A, 35F, 16F et 25A représentent chacun entre 5 et 4% des cas.

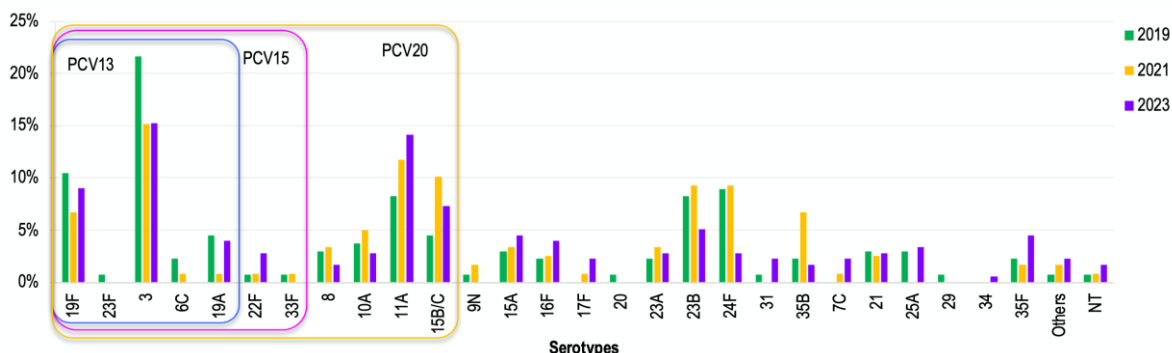


Figure 55 – Distribution comparée des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'otites chez l'enfant en 2019 (n=134), 2021 (n=119) et en 2023 (n=177).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) représentent 51% (90/177) des souches d'otites. Ce chiffre est en augmentation depuis 2015 (40%). Les souches résistantes à l'amoxicilline, au céfotaxime et à la ceftriaxone représentent respectivement 15%, 1% et 1%. La CMI maximale observée est de 8 mg/L pour la pénicilline (2 souches), de 16 mg/L pour l'amoxicilline (6 souches) et de 8 mg/L pour le céfotaxime (1 souche) et de 4 mg/L pour la ceftriaxone (2 souches) (Figure 56).

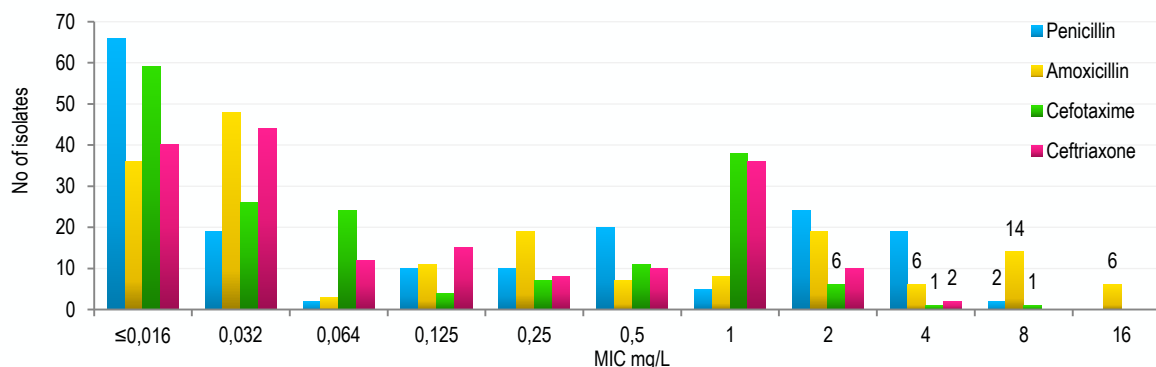


Figure 56 - Distribution des souches isolées d'otites (n=177) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

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

La sensibilité à l'amoxicilline et au céfotaxime des pneumocoques isolés d'otites est présentée sur la Figure 57 et sur la Figure 58. Les souches de sérotype 3 sont toutes sensibles aux bêta-lactamines et à l'ensemble des antibiotiques. Les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline sont représentées par les sérotypes 11A, 15B/C (inclus dans le PCV20), par le sérotype 19F couvert par le PCV13, ainsi que par les sérotypes non vaccinaux 23B, 15A et 35B. La résistance à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L) est observée surtout avec les souches de sérotypes 11A, 19F et 19A ; ces souches dont pour certaines de sérotype 11A, la CMI d'amoxicilline atteint 16 mg/L sont aussi résistantes au céfotaxime (CMI = 4 ou 8 mg/L)

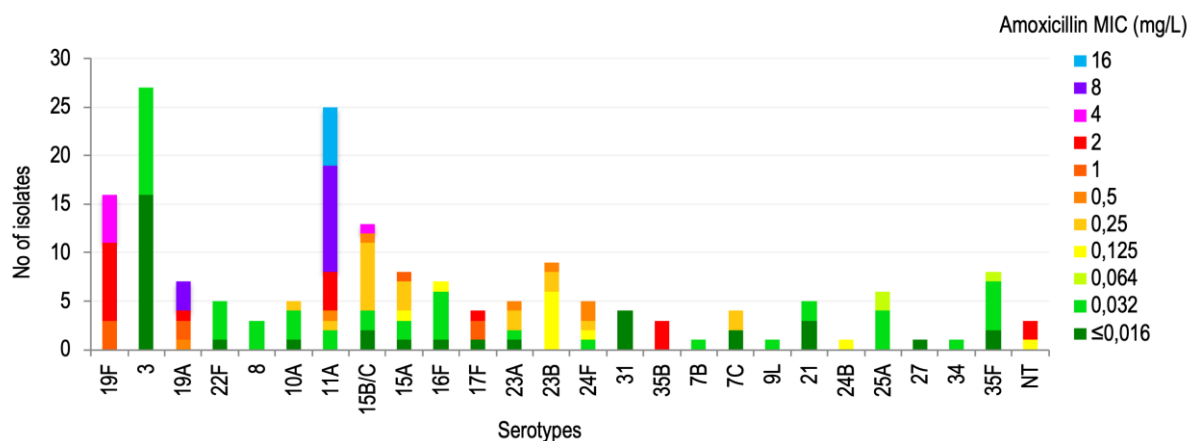


Figure 57 – Sensibilité à l’amoxicilline des pneumocoques isolés d’otites chez l’enfant en fonction du sérotype (n=177).

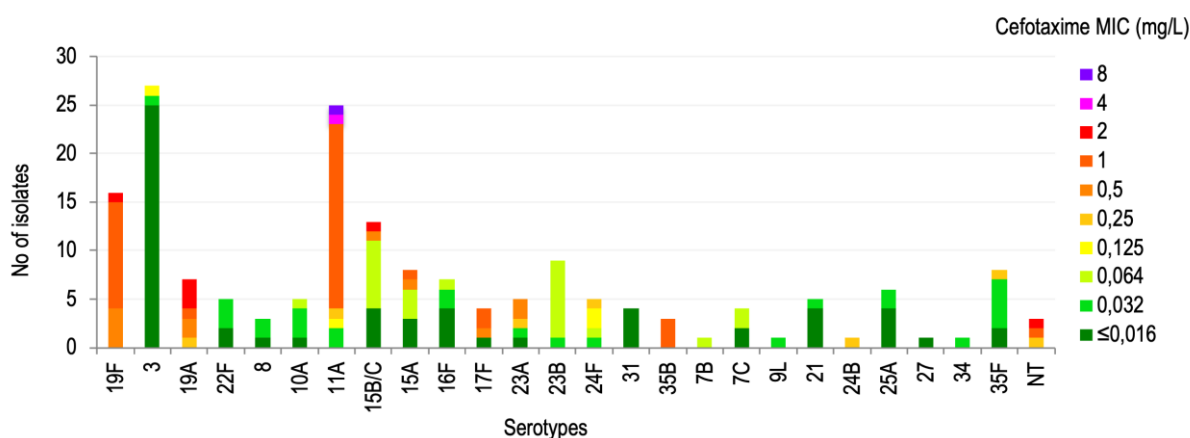


Figure 58 – Sensibilité au céfotaxime des pneumocoques isolés d’otites chez l’enfant en fonction du sérotype (n=177).

Infections respiratoires de l'adulte (hors bactériémies)

En 2023, 407 souches isolées de prélèvements respiratoires chez l’adulte (âge moyen 58 ans ; âge médian 60 ans ; extrêmes de 18 à 93 ans) ont été étudiées.

Surveillance des sérotypes

En 2023, les sérotypes vaccinaux contenus dans le vaccin PCV20 représentent 51%, le sérotype 11A étant classé au 1^{er} rang et représentant à lui seul 11%. Les sérotypes vaccinaux contenus dans le PCV13 représentent encore 26% des sérotypes isolés d’infections respiratoires (vs 28% en 2021), avec essentiellement deux sérotypes classés au 2^{ème} et 3^{ème} rang comme en 2019 : le sérotype 3 (10%) et le sérotype 19F (9%). Par contraste, il est intéressant de noter la diminution du sérotype 19A (2% en 2023 vs. 13% en 2011). Parmi les sérotypes non couverts par le PCV20 (49%), les principaux sérotypes sont 35B (7%), 23B (6%) et 23A (5%) (Figure 59).

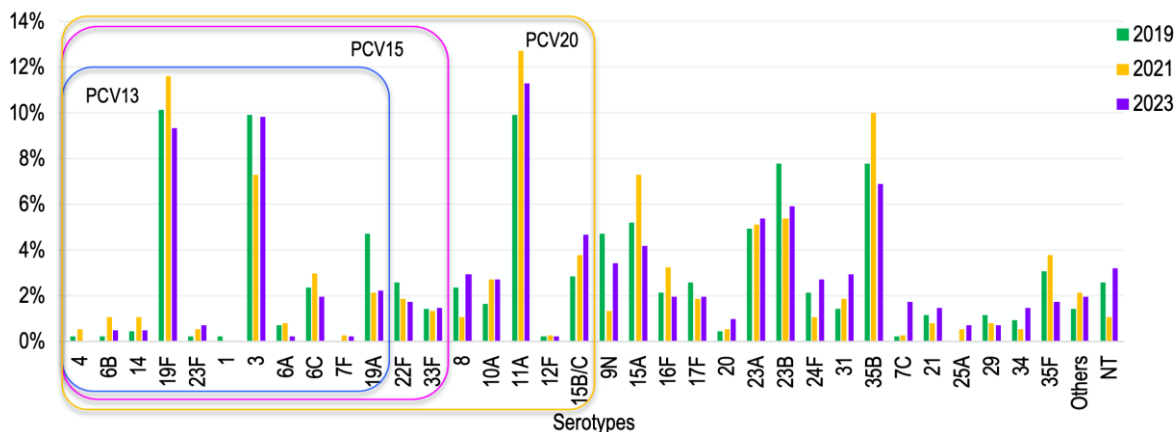


Figure 59 – Évolution de la distribution des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires en 2019 (n=424), 2021 (n=370) et en 2023 (n=407).

Activité comparée des bêta-lactamines

Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline représentent 51% avec une population bimodale répartie autour d'une CMI d'amoxicilline égale à 0,125 mg/L puis égale à 2 mg/L. La résistance à l'amoxicilline (CMI d'amoxicilline > 2 mg/L) concerne 14% de ces souches. Les CMI maximales observées sont de 4 mg/L pour la ceftriaxone (4 souches), 8 mg/L pour la pénicilline et le céfotaxime (2 souches) et de 16 mg/L pour l'amoxicilline (5 souches) (Figure 60).

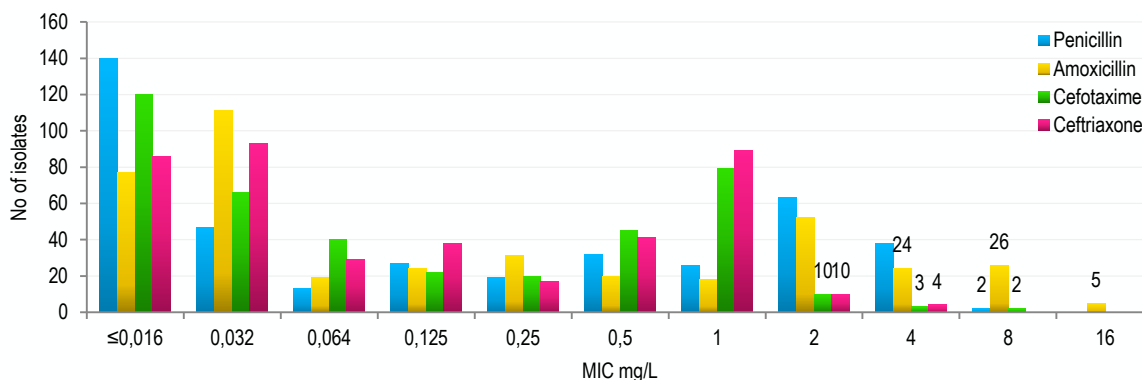


Figure 60 - Distribution des souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte (n=425) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline et céfotaxime.

Résistance aux bêta-lactamines des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires de l'adulte

La majorité des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines sont de sérotype 19F, 11A et 35B, ainsi que 15B/C et 15A. Les souches de sérotype 11A expriment un haut niveau de résistance à l'amoxicilline (CMI > 4 mg/L) et pour certaines un haut niveau de résistance au céfotaxime (CMI = 4 ou 8 mg/L) (Figure 61 à Figure 62).

Le PCV20 permet de couvrir les souches de sérotype 11A et 19F, et donc contribue à protéger contre une majorité de souches de sensibilité diminuée ou résistantes aux bêta-lactamines. Quant à la couverture des autres sérotypes impliqués dans la résistance aux bêta-lactamines comme les sérotypes 35B ou 15A, elle sera assurée par le PCV21.

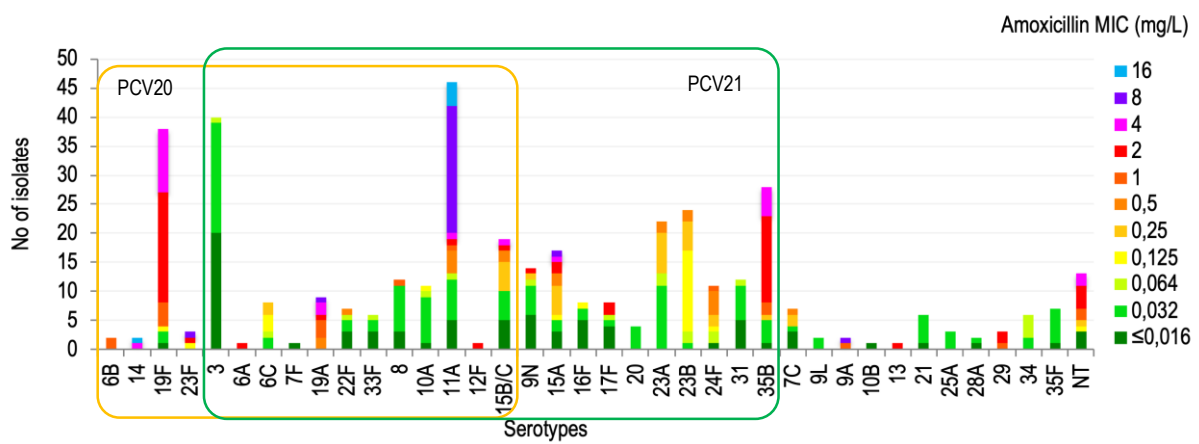


Figure 61 - Sensibilité à l'amoxicilline des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=374).

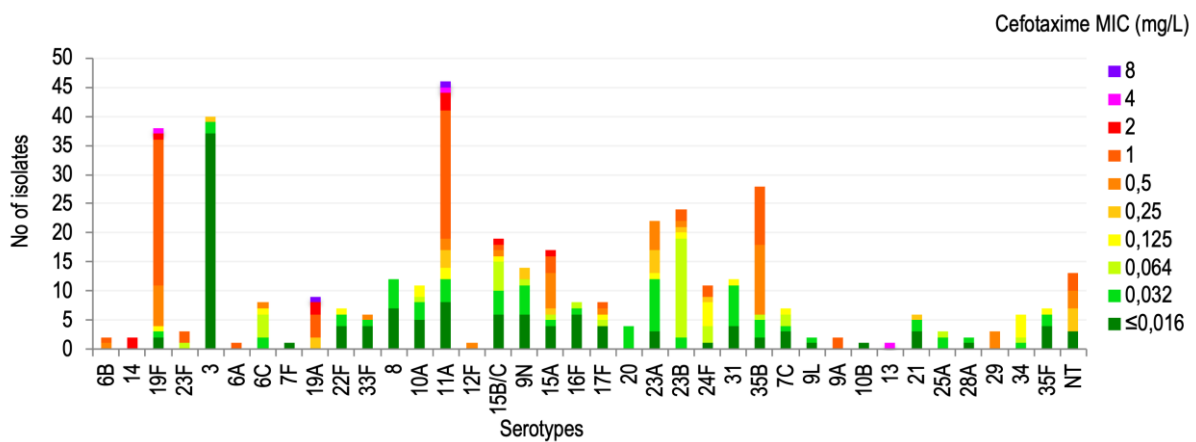


Figure 62 - Sensibilité au céfotaxime des sérotypes isolés de prélèvements respiratoires chez l'adulte (> 15 ans) (n=374).

La prévalence de la résistance aux fluoroquinolones reste très faible parmi les souches isolées de prélèvements respiratoires chez l'adulte. En 2023, 2% (8/407) des souches de pneumocoque isolées de prélèvements respiratoires présentent un mécanisme de résistance aux fluoroquinolones, parmi lesquelles 2 souches (sérotypes 23F ou non typable) expriment un haut niveau de résistance (résistance à la lévofloxacine et à la moxifloxacine) (Tableau 6).

Tableau 6 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches isolées de prélèvements respiratoires de l'adulte en 2023.

Phénotype	Prélèvements respiratoires adultes (n=407)		Niveau de résistance	Sérotypes
	N	%		
ParC/E	6	1,4	Bas ou inapparent	16F, 19A, 19F, 35B, NT
ParC/E + GyrA	2	0,5	Haut	23F, NT
Total	8	2,0	-	-

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

Le CNRP réalise l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (Cf annexe 2, page 77). 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). Les résultats sont interprétés selon les recommandations du CASFM/EUCAST.

En 2023, près de treize 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) au sein de l'échantillon étudié chaque année depuis 2001 (souches invasives les années paires, souches invasives et souches isolées d'otite moyenne aiguë les années impaires) est de 33%. Après une diminution régulière jusqu'en 2014, la tendance est à la hausse (+12% sur la période) (Figure 63).

Cette situation intervient dans le contexte suivant :

- Une couverture vaccinale du vaccin conjugué 13-valent très élevée en France depuis l'obligation vaccinale en 2018, avec 99,8% des enfants de 8 mois nés en 2023 ayant reçu une dose de vaccin, et 91,7% des enfants de moins de 21 mois nés en 2022 ayant reçu un schéma complet (deux doses et un rappel)²⁰.
- Une consommation d'antibiotique qui reste élevée en médecine ambulatoire en 2023 : 20,9 DDJ/1000h/j (vs 21,6 DDJ/1000h/j en 2022, -3,0%) avec 820,6 prescriptions/1000 hab (vs 822,0 prescriptions/1000 hab. en 2022, -0,2%).²¹
- Un rebond de l'incidence des infections invasives à pneumocoques²² avec en 2023 une hausse de 16% par rapport à 2022, moins marquée que celle enregistrée entre 2021 et 2022 (+60%), après une baisse significative au cours de la pandémie de COVID-19.²³

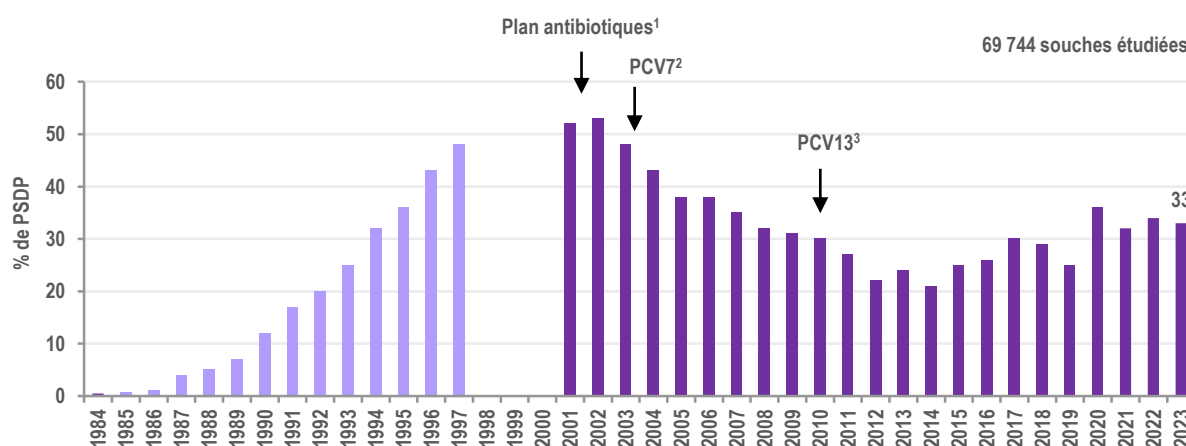


Figure 63 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_National.pdf ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

²⁰ <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/vaccination-en-france.-bilan-de-la-couverture-vaccinale-en-2023>

²¹ https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&f=0&i=antibio_conso.ddd_j01&s=2023&t=a01&view=map2

²² <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques.-bilan-2023>

²³ 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 2023, 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, d'otites ou d'infections respiratoires non bactériémiques ne font pas partie stricto sensu de l'échantillon étudié chaque année, et sont présentées dans un chapitre spécifique.

Tableau 7 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *S. pneumoniae* isolées en 2023.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%SFP*	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	810	71,0	26,5	2,5
Pénicilline (méningites)	≤ 0,06 mg/L	-	377	66,0	-	34,0
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	810	91,5	5,6	3,0
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	377	88,9	-	11,1
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	810	93,7	6,1	0,2
Céfotaxime (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	377	90,7	-	9,3
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	810	93,2	6,5	0,3
Ceftriaxone (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	377	90,5	-	9,5
Ceftaroline	≤ 0,25 mg/L	-	1187	99,9	-	0,1
Méropénème (méningites)	≤ 0,25 mg/L	-	377	93,6	-	6,4
Lévofloxacine	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L	1187	-	99,9	0,1
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	1187	99,9	-	0,1
Érythromycine	≥ 22 mm	-	1187	76,1	-	23,9
Clindamycine	≥ 19 mm	-	1187	77,2	-	22,8
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	1187	100	-	0
Linézolide	≥ 22 mm	-	1187	100	-	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	1187	91,6	1,4	7,0
Rifampicine	≥ 22 mm	-	1187	99,8	-	0,2
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	1187	99,2	-	0,8
Tétracycline	≥ 25 mm	-	1187	76,1	-	23,9
Vancomycine	≥ 16 mm	-	1187	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2024 (*SFP, sensible à forte posologie).

Résistance aux bêta-lactamines

A. Résultats pour l'ensemble de la population étudiée

En 2023, 31% (363/1187) des souches invasives isolées d'hémocultures ou de LCS sont de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L), parmi lesquelles 2,4% (29 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 9,4% et 7,2% ; ces proportions sont en légère baisse par rapport à 2022. La ceftaroline conserve une très bonne activité avec < 1% de souches résistantes (CMI > 0,25 mg/L).

Parmi les souches catégorisées résistantes à l'amoxicilline, dans 19 cas, la CMI d'amoxicilline atteint 8 mg/L et dans 4 cas elle atteint 16 mg/L. Deux souches résistantes au céfotaxime et à la ceftriaxone ont été isolées (CMI = 4 et 8 mg/L) (Figure 64).

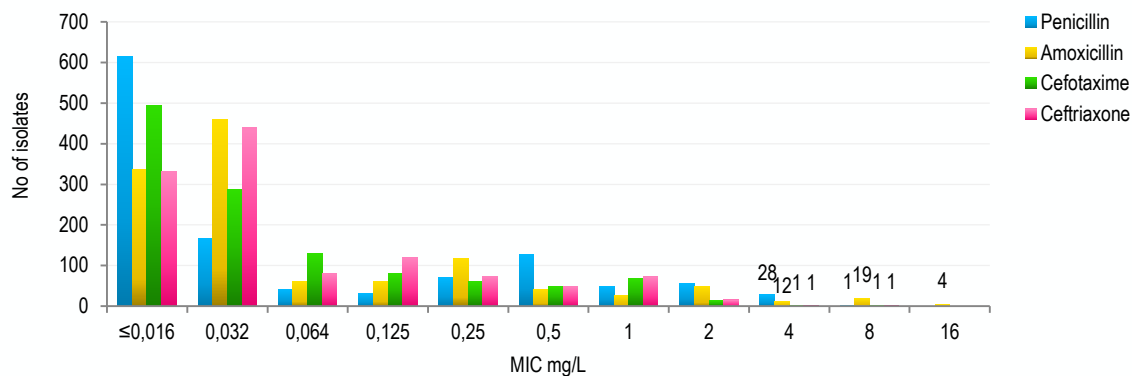


Figure 64 - Distribution des souches de pneumocoques isolées en 2023 d'infections invasives en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone (n=1187).

Les caractéristiques des souches les plus résistantes, c'est-à-dire pour lesquelles la CMI d'amoxicilline est supérieure à 4 mg/L, sont rassemblées dans le Tableau 8. Elles expriment en majorité le sérotype 11A (n=19).

Tableau 8 – Description des souches les plus résistantes à l'amoxicilline (CMI > 4 mg/L) (n=23).

Age (ans)	Sérotype	Site d'isolement	ORP	CMI (mg/L)					Résistance(s) associée(s)*
				Péni*	AMX	CTX	CRO	CFN	
1	11A	Hémoculture	Ile-de-France	4	16	8	8	0,5	Co
4	19A	Hémoculture	Ile-de-France	4	8	2	2	0,25	E, T, Co
4	14	Hémoculture	Auvergne Rhône-Alpes	4	16	2	2	0,25	Co
16	19F	Hémoculture	Hauts de France	4	8	1	1	0,125	E, T, Co
16	11A	Hémoculture	Hauts de France	4	8	2	1	0,25	Co
26	19A	LCS	Ile-de-France	4	8	1	2	0,25	E, T, Co
41	11A	LCS	Ile-de-France	4	8	1	1	0,125	Co
46	11A	LCS	Occitanie	4	8	1	1	0,125	Co
60	11A	Hémoculture	Hauts de France	4	8	1	1	0,125	Co
61	11A	Hémoculture	Grand Est	4	8	2	2	0,25	-
67	11A	Hémoculture	Auvergne Rhône-Alpes	4	8	1	1	0,125	Co
69	11A	Hémoculture	Nouvelle Aquitaine	4	8	2	2	0,25	Co
73	11A	Hémoculture	Occitanie	4	16	1	1	0,125	Co
73	11A	LCS	Bretagne	4	8	1	1	0,125	-
74	11A	Hémoculture	Nouvelle Aquitaine	4	8	1	1	0,125	-
76	11A	Hémoculture	Grand Est	4	16	2	1	0,125	Co
78	11A	Hémoculture	Bretagne	8	8	4	4	0,25	-
78	11A	LCS	Nouvelle Aquitaine	4	8	1	1	0,125	-
80	11A	Hémoculture	Grand Est	2	8	0,5	0,5	0,125	Co
80	11A	Hémoculture	Hauts de France	4	8	2	2	0,25	Co
82	11A	LCS	Pays de la Loire	4	8	1	1	0,125	Co
88	11A	Hémoculture	Nouvelle Aquitaine	4	8	1	1	0,125	T, Co
94	11A	Hémoculture	Occitanie	2	8	2	2	0,064	Co

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

Activité comparée des bêta-lactamines

Souches de pneumocoques isolées de méningites

En 2023, 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) s'est établie à 90,7% en 2023 (vs. 91,9% en 2022). La CMI modale des souches de sensibilité diminuée reste égale à 1 mg/L et pour 3 souches la CMI atteint 2 mg/L (Figure 65). Le pourcentage de souches sensibles à l'amoxicilline (CMI $\leq 0,5$ mg/L) est de 88,9% (vs. 87,7% en 2022), avec pour 11 souches une CMI > 2 mg/L, et pour 7 d'entre elles une CMI atteignant 8 mg/L (Figure 65).

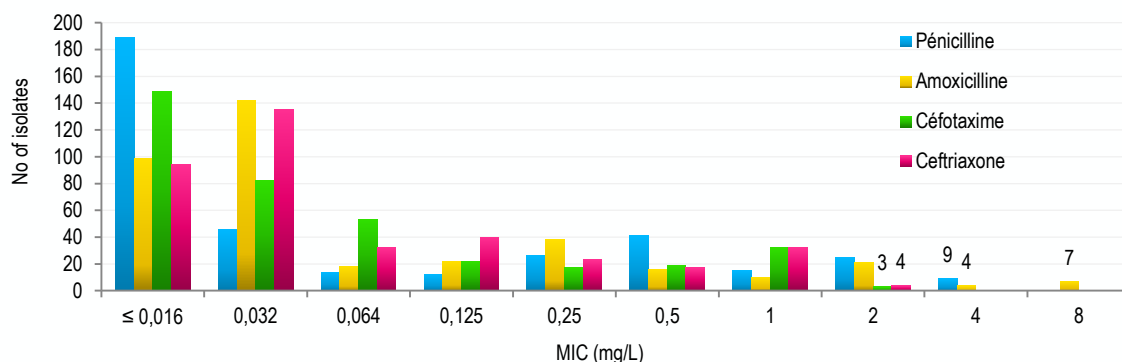


Figure 65 – Distribution des souches isolées de méningites (n=377) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

Évolution 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 8140 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 2023 de 49% à 34%, de 29% à 11%, et de 14% à 9% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime. L'incidence des méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a atteint son point le plus bas en 2014. Depuis une tendance à la hausse est observée, sans progression entre 2022 et 2023 malgré la ré-augmentation de l'incidence post pandémie de COVID-19 (Figure 66).

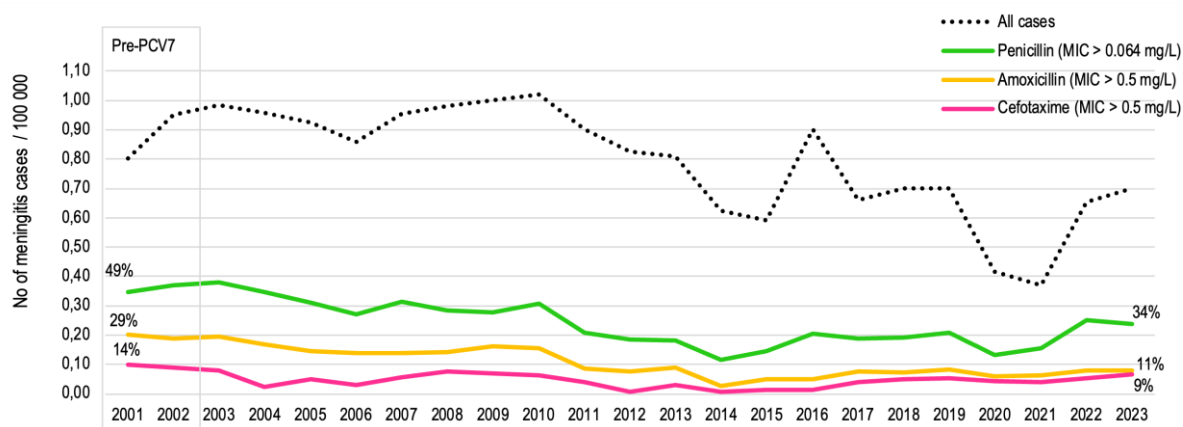


Figure 66 - Évolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines isolés de méningites, 2001-2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

Souches de pneumocoques isolées de bactériémies

En ce qui concerne l'amoxicilline, molécule recommandée en première intention dans le traitement des pneumonies aiguës communautaires, la proportion de souches sensibles (CMI ≤ 2 mg/L) s'élève en 2023 à 97,0% (vs. 97,4% en 2022). Parmi les souches résistantes à l'amoxicilline (CMI > 2 mg/L), 12/24 présentent une CMI égale à 8 mg/L, et 4 souches ont un niveau de résistance très élevé (CMI = 16 mg/L) (Figure 67).

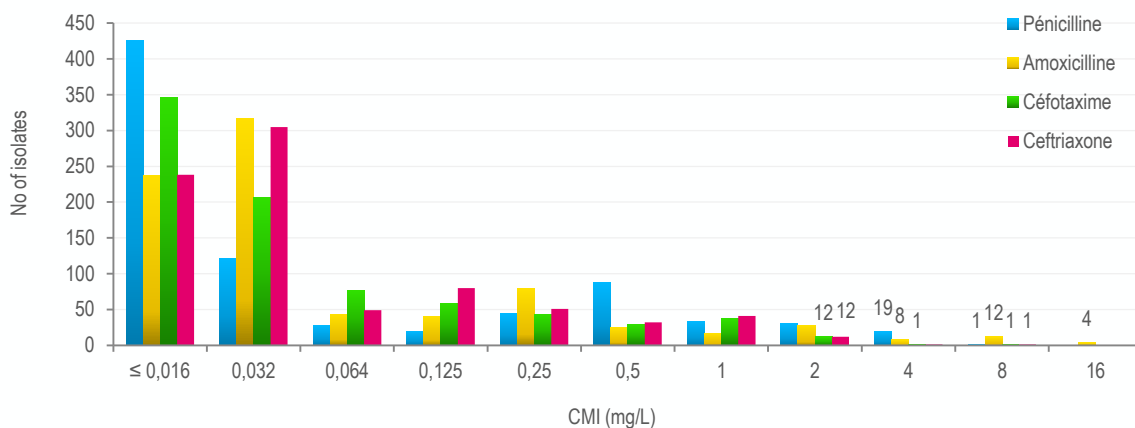


Figure 67 - Distribution des souches isolées de bactériémies en 2023 (n=810) en fonction de leur CMI de pénicilline, amoxicilline, céfotaxime et ceftriaxone.

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 16 912 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 2023 de 8,1 à 6,3 cas / 100 000 (-24%).

Cette diminution s'est accompagnée d'une diminution globale de la proportion des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines responsables de bactériémies, qui est passée entre 2001 et 2023 de 46% à 29%, de 1% à 3%, et de 0,0% à 0,3% respectivement pour la pénicilline, l'amoxicilline et le céfotaxime. Elle s'est accompagnée aussi d'une diminution de la proportion des souches résistantes aux macrolides de 45% en 2001 à 24% en 2023 (Figure 66).

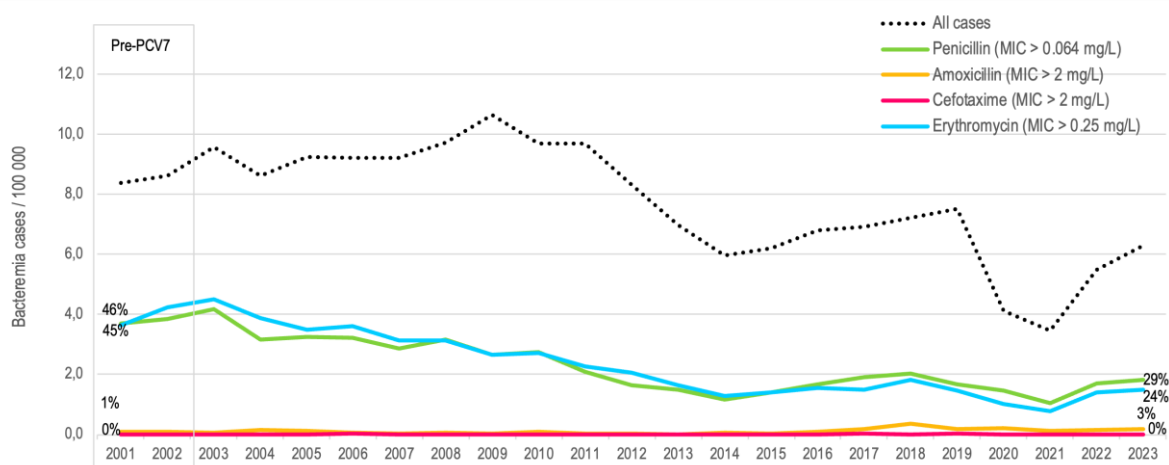


Figure 68 - Évolution de l'incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines ou résistants aux macrolides isolés de bactériémies, 2001-2023. (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent.

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 et 2023. En effet, on assiste à un rebond de l'incidence des bactériémies à pneumocoques depuis octobre 2022.²⁴ Toutefois en 2023 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, sauf pour ce qui concerne l'amoxicilline (Figure 68).

B. Chez l'enfant (≤ 17 ans)

Parmi les souches invasives (méningites et bactériémies) isolées chez l'enfant en 2023, la proportion de souches sensibles à la pénicilline (CMI $< 0,06$ mg/L) est de 54,3%, plus faible qu'en 2022 (61,3%). Hors méningites, les souches isolées de bactériémies sont sensibles (S+SFP) à l'amoxicilline ou au céfotaxime (CMI ≤ 2 mg/L) dans respectivement 97% et 99,6% des cas. Parmi les souches responsables de méningite, 4% ont une CMI de céfotaxime supérieure à 0,5 mg/L, mais pour aucune la CMI de céfotaxime ne dépasse 2 mg/L (Figure 29). La résistance à l'érythromycine est de 36%, en augmentation de +6 points par rapport à 2022 (Tableau 9), et s'accompagne d'une augmentation de la résistance à la tétracycline et au cotrimoxazole (Figure 69).

Tableau 9 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'enfant en 2023.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%SFP	%R
	S	R				
Pénicilline	$\leq 0,06$ mg/L	> 2 mg/L	256	54,3	43,8	1,9
Pénicilline (méningites)	$\leq 0,06$ mg/L	-	92	58,7	-	41,3
Amoxicilline	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	256	91,0	6,3	2,7
Amoxicilline (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	-	92	92,4	-	7,6
Céfotaxime	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	256	92,2	7,4	0,4
Céfotaxime (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	-	92	95,7	-	4,3
Ceftriaxone	$\leq 0,5$ mg/L	> 2 mg/L	256	92,6	7,0	0,4
Ceftriaxone (méningites)	$\leq 0,5$ mg/L	-	92	95,7	-	4,3
Ceftaroline	$\leq 0,25$ mg/L	-	348	99,7	-	0,3
Méropénème (méningites)	$\leq 0,25$ mg/L	-	92	95,7	-	4,3
Lévofloxacine	$\leq 0,001$ mg/L	> 2 mg/L	348	-	100	0
Moxifloxacine	$\leq 0,5$ mg/L	-	348	100	-	0
Érythromycine	≥ 22 mm	-	348	64,4	-	35,6
Clindamycine	≥ 19 mm	-	348	66,4	-	33,6
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	348	100	-	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	348	88,5	2,6	8,9
Rifampicine	≥ 22 mm	-	348	100	-	0
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	348	99,4	-	0,6
Tétracycline	≥ 25 mm	-	348	65,8	-	34,2
Vancomycine	≥ 16 mm	-	348	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2024 (*SFP, sensible à forte posologie).

²⁴ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque/documents/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques.-bilan-2023>

C. Chez l'adulte

En 2023, chez l'adulte la proportion de souches sensibles à la pénicilline (CMI < 0,06 mg/L) est de 75% pour l'ensemble des souches invasives (méningites et bactériémies) en augmentation de 6 points par rapport à 2022. Hors méningites, les souches isolées de bactériémies sont sensibles (S+SFP) à l'amoxicilline ou au céfotaxime (CMI ≤ 2 mg/L) dans respectivement 97% et 99,8% des cas. Parmi les souches responsables de méningite, 10% ont une CMI de céfotaxime supérieure à 0,5 mg/L, mais qui ne dépasse pas 2 mg/L (Figure 31). Parmi les autres marqueurs de résistance, une baisse de 3 points est observée pour l'érythromycine et de 2 points pour la tétracycline (Tableau 10, Figure 70).

Tableau 10 - Sensibilité aux antibiotiques des souches de *S. pneumoniae* isolées chez l'adulte en 2023.

Antibiotique	Valeurs critiques		Souches (n)	%S	%I	%R
	S	R				
Pénicilline	≤ 0,06 mg/L	> 2 mg/L	554	78,7	18,6	2,7
Pénicilline (méningites)	≤ 0,06 mg/L	-	285	68,4	-	31,6
Amoxicilline	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	554	91,7	5,2	3,1
Amoxicilline (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	285	87,7	-	12,3
Céfotaxime	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	554	94,4	5,4	0,2
Céfotaxime (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	285	89,1	-	10,9
Ceftriaxone	≤ 0,5 mg/L	> 2 mg/L	554	93,5	6,3	0,2
Ceftriaxone (méningites)	≤ 0,5 mg/L	-	285	88,8	-	11,2
Ceftaroline	≤ 0,25 mg/L	-	839	100	-	0
Méropénème (méningites)	≤ 0,25 mg/L	-	285	90,5	-	9,5
Lévofloxacine	≤ 0,001 mg/L	> 2 mg/L	839	-	99,9	0,1
Moxifloxacine	≤ 0,5 mg/L	-	839	99,9	-	0,1
Érythromycine	≥ 22 mm	-	839	80,9	-	19,1
Clindamycine	≥ 19 mm	-	839	81,6	-	18,4
Pristinamycine	≥ 19 mm	-	839	100	-	0
Linézolide	≥ 22 mm	-	839	100	-	0
Cotrimoxazole	≥ 13 mm	< 10 mm	839	92,9	0,9	6,2
Rifampicine	≥ 22 mm	-	839	99,8	-	0,2
Chloramphénicol	≥ 21 mm	-	839	99,2	-	0,8
Tétracycline	≥ 25 mm	-	839	80,4	-	19,6
Vancomycine	≥ 16 mm	-	839	100	-	0

Selon le CASFM-Eucast 2024 (*SFP, sensible à forte posologie).

Résistance aux macrolides et apparentés

En 2023, le taux de résistance aux macrolides des souches invasives s'établit à 36% chez l'enfant (Figure 69), et à 20% chez l'adulte (Figure 70).

Il s'agit dans la très grande majorité des cas (95%), comme les années précédentes, d'une résistance de type MLS_B (qui touche l'ensemble des Macrolides Lincosamides et Streptogramine B). En 2023, 1% des souches invasives (13/1187) présentaient une résistance par efflux (phénotype M, qui n'affecte que les macrolides en C14 et C15), soit 5% des souches exprimant une résistance à l'érythromycine.

La résistance aux macrolides reste la résistance le plus souvent associée à la résistance aux bêta-lactamines : parmi les souches de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, 66% sont résistantes aux macrolides (72% chez l'enfant, 62% chez l'adulte). Cette proportion reste en deçà des niveaux les plus hauts observés en 2013 chez l'enfant (80%) et chez l'adulte (85%).

En ce qui concerne les souches sensibles aux bêta-lactamines, la résistance aux macrolides est de 6% et stable comparé à 2022.

Autres marqueurs de résistance

Globalement, la diminution de la proportion de souches résistantes au cotrimoxazole, et au chloramphénicol dans les infections invasives se poursuit depuis 2001, à la fois chez l'enfant (Figure 69) et chez l'adulte (Figure 70), à l'exception de la résistance à la tétracycline.

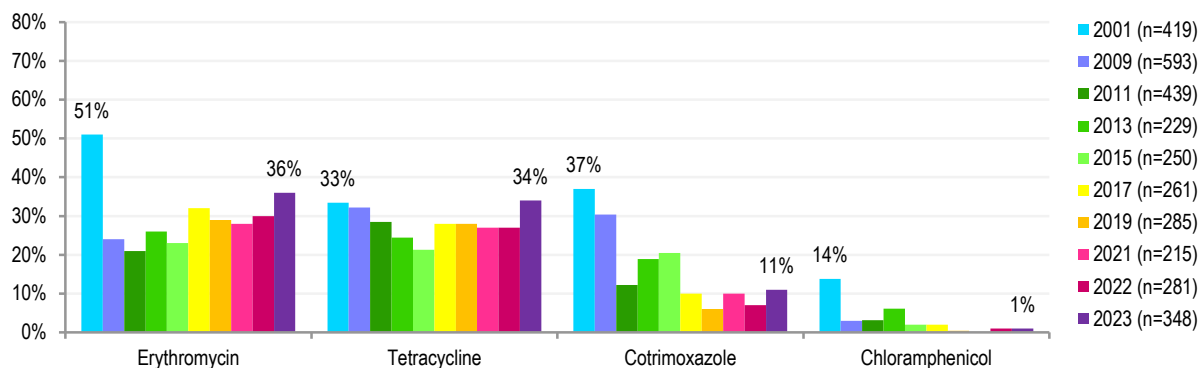


Figure 69 - Évolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives chez l'enfant de 2001 à 2023.

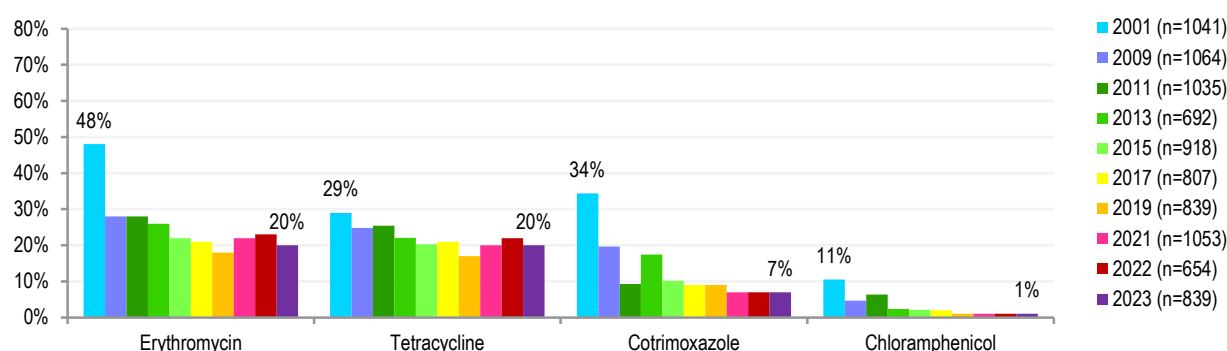


Figure 70 - Évolution des principaux marqueurs de résistance (% I+R) dans les infections invasives de l'adulte de 2001 à 2023.

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 multirésistance ci-dessous). La résistance à la kanamycine est devenue rare. Le chloramphénicol est un marqueur indépendant, devenu rare lui aussi.

Résistances associées et multi-résistance

La fréquence des souches invasives cumulant une résistance à plusieurs familles d'antibiotiques est indiquée dans le Tableau 11. Elle diminue régulièrement depuis 2010. Sur les 1187 souches pour lesquelles cinq marqueurs (pénicilline, érythromycine, tétracycline, cotrimoxazole et chloramphénicol) ont été étudiés, 734 soit 62% (vs. 41% en 2003) n'ont aucun marqueur de résistance. Les souches ayant un ou deux marqueurs de résistance représentent 19% de l'ensemble (221/1187) (vs. 16% en 2003) et 49% des souches non sauvages (221/453) (vs. 27% en 2003).

La multirésistance, définie chez le pneumocoque par la résistance à au moins 3 familles d'antibiotiques, concerne en 2023 20% (232/1187) de l'ensemble des souches étudiées et 51% des souches non sauvages (232/453) (vs. 73% en 2003). La quasi-totalité des souches multi-résistantes (98%, 227/232) sont à la fois de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines et résistantes aux macrolides, et ceci de façon stable.

Tableau 11 - Multi-résistance et phénotypes de résistance à 5 marqueurs (1187 souches invasives étudiées).

Marqueur(s) (n)	Phénotype°	Enfants	Adultes	Total	Principaux sérotypes*
1	P	23	50	73	23B, 35B
	T	3	19	22	3
	E	8	13	21	33F
	Co	7	9	16	24F
	Ch	0	2	2	-
2	PCo	10	21	31	11A, 23B
	PE	10	12	22	19F, 24F
	ET	2	13	15	3, 33F
	PT	7	3	10	-
	CoT	0	4	4	-
	TCh	1	1	2	-
	Divers	1	2	3	-
Total 1 ou 2 marqueur(s)		72	149	221	
3	PET	83	100	183	24F, 19F, 23A 15A, 19A
	PCoT	2	4	6	-
	ECoT	1	4	5	-
	PECo	0	2	2	-
	PTCh	1	0	1	-
4	PECoT	19	14	33	24F, 15A
	PCoTCh	0	1	1	-
	PETCh	0	1	1	-
Total ≥ 3 marqueurs		106	126	232	

°Phénotype de résistance à P, pénicilline ; E, érythromycine ; Co, cotrimoxazole ; T, tétracycline ; Ch, chloramphénicol.

*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 1187 souches invasives étudiées, quatre souches (0,3%) isolées chez des adultes et responsables de bactériémies présentent une résistance à la norfloxacine évocatrice d'un mécanisme de résistance acquis aux fluoroquinolones. En dehors de l'efflux qui n'affecte pas l'activité de la lévofloxacine et de la moxifloxacine, il est noté un phénotype de type ParC/E, qui touche surtout la ciprofloxacine (CMI 4 à 8 mg/L). Dans le second cas, la souche est résistante à la lévofloxacine (CMI égale à 32 mg/L) et à la moxifloxacine (CMI égale à 4 mg/L) (Tableau 12).

Tableau 12 - Fréquence des phénotypes de résistance aux fluoroquinolones des souches invasives en 2023.

Phénotype	Infections invasives (n=1187)	Niveau de résistance	LVX CMI (mg/L)	MXF CMI (mg/L)	Sérotype
Efflux	2	Bas ou inapparent	1-2	0,125	17F, 15B
ParC/E	1	Bas ou inapparent	2	0,125	23A
ParC/E + GyrA	1	Haut	32	4	10A
Total	4	-			-

Résistance aux antibiotiques et sérotypes

En 2023, parmi les 30 sérotypes décrits pour l'ensemble souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, huit représentent près de 80% des cas, avec notamment le sérotype 24F qui rassemble à lui seul près d'un tiers des cas (Tableau 13).

Tableau 13 – Fréquence des sérotypes des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) en 2023 selon le type d'infection et le groupe d'âge (% par colonne).

Sérotype	Bactériémies (n=235)		Méningites (n=128)		Total (n=363)
	Enfant (≤17 ans) (n=117)	Adulte (n=118)	Enfant (≤17 ans) (n=38)	Adulte (n=90)	
24F	49,57%	12,71%	39,47%	11,11%	27,00%
23A	4,27%	12,71%	13,16%	8,89%	9,09%
19F	3,42%	4,24%	2,63%	24,44%	8,82%
23B	4,27%	5,93%	2,63%	17,78%	7,99%
19A	5,13%	12,71%	0,00%	5,56%	7,16%
15A	3,42%	11,02%	5,26%	6,67%	6,89%
11A	3,42%	10,17%	2,63%	7,78%	6,61%
15B/C	6,84%	1,69%	18,42%	3,33%	5,51%
35B	2,56%	8,47%	2,63%	2,22%	4,41%
6C	0,00%	5,93%	0,00%	4,44%	3,03%
16F	0,85%	1,69%	5,26%	2,22%	1,93%
24B	3,42%	0,85%	2,63%	0,00%	1,65%
7C	2,56%	0,85%	0,00%	1,11%	1,38%
14	0,85%	2,54%	0,00%	0,00%	1,10%
9A	0,85%	1,69%	0,00%	1,11%	1,10%
NT	1,71%	0,00%	2,63%	0,00%	0,83%
17F	1,71%	0,85%	0,00%	0,00%	0,83%
12F	0,85%	1,69%	0,00%	0,00%	0,83%
34	0,85%	0,85%	0,00%	0,00%	0,55%
29	0,85%	0,00%	0,00%	1,11%	0,55%
3	0,00%	0,00%	0,00%	1,11%	0,28%
18C	0,85%	0,00%	0,00%	0,00%	0,28%
21	0,00%	0,00%	2,63%	0,00%	0,28%
35F	0,00%	0,85%	0,00%	0,00%	0,28%
8	0,00%	0,85%	0,00%	0,00%	0,28%
4	0,85%	0,00%	0,00%	0,00%	0,28%
9N	0,85%	0,00%	0,00%	0,00%	0,28%
6A	0,00%	0,85%	0,00%	0,00%	0,28%
25A	0,00%	0,85%	0,00%	0,00%	0,28%
25F	0,00%	0,00%	0,00%	1,11%	0,28%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

* 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.

Les sérotypes 3 et 8 qui sont les deux plus fréquents, ainsi que les sérotypes 22F, 10A et 9N sont régulièrement sensibles aux bêta-lactamines. Par contraste, le sérotype 24F qui occupe le 3^{ème} rang comprend 91% de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (98/108) qui représentent à elles seules en 2023 27% des souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI > 0,064 mg/L) quel que soit l'âge considéré, et chez les enfants de moins de 18 ans, 50% des bactériémies et 40% des méningites. Les sérotypes 19F et 23A ne comprennent quasiment pas de souches sensibles eux aussi, mais sont moins fréquents avec chacun 9% 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 23B, 19A, 15A, 11A, et 35B (Figure 71 à Figure 73, et Tableau 13).

Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines sont retrouvées parmi les sérotypes 11A et 19F (Tableau 8). 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 8 mg/L, 16 mg/L et 8 mg/L) (Figure 71 à Figure 73).

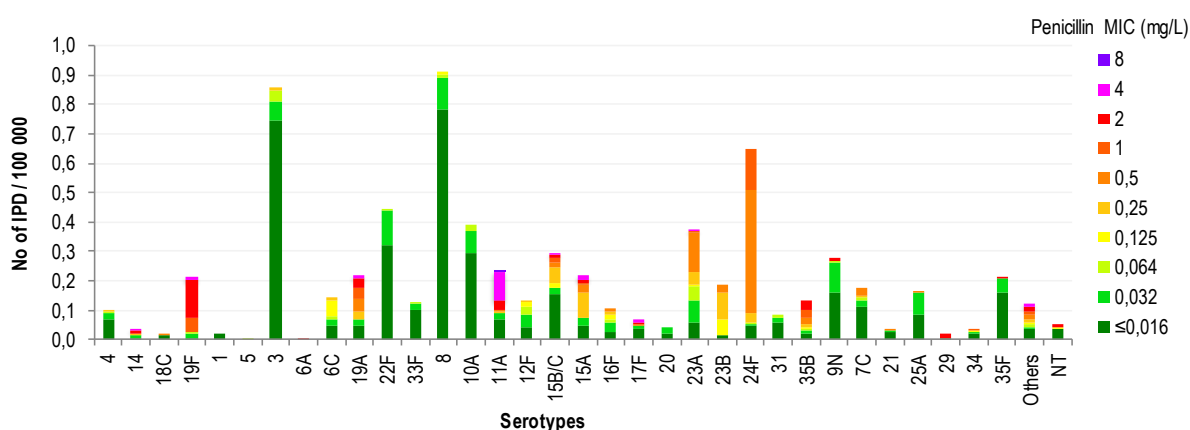


Figure 71 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'infections invasives en 2023 (n=1187) en fonction de leur sensibilité à la pénicilline (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

En 2023, les souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (CMI > 0,5 mg/L) appartiennent le plus souvent aux sérotypes 11A, 19A, 19F et 35B (couverts par le PCV20) (Figure 72). Les CMI les plus élevées (8 et 16 mg/L) sont surtout observées pour les souches de sérotypes 11A. Les souches appartenant à ces mêmes sérotypes, présentent aussi une sensibilité diminuée au céfotaxime (CMI > 0,5 mg/L) (Figure 73). Deux souches invasives (sérotypes 11A) résistantes au céfotaxime (CMI de = 4 et 8 mg/L) ont été isolées en 2023 (Tableau 8).

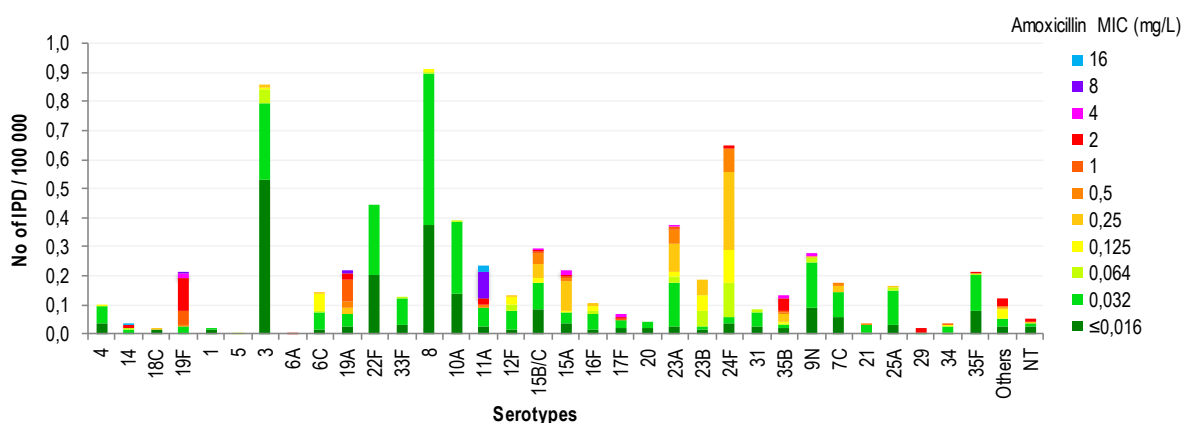


Figure 72 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'infections invasives en 2023 (n=1187) en fonction de leur sensibilité à l'amoxicilline (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

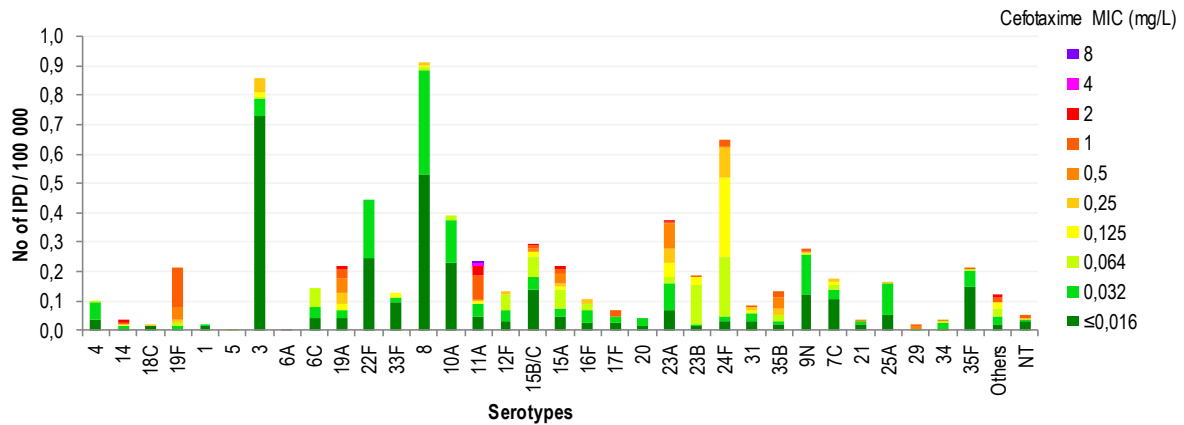


Figure 73 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'infections invasives en 2023 (n=1187) en fonction de leur sensibilité au céfotaxime (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

En ce qui concerne la sensibilité aux macrolides, les sérotypes qui comptent chacun plus de 50% de souches résistantes aux macrolides sont les sérotypes 14, 19A, 19F (inclus dans le PCV13), le sérotype 33F inclus dans le PCV15 (71%), les sérotypes 15A et 24F couverts par le PCV21 (respectivement 70% et 88%) (Figure 74). Le cas du sérotype 33F est inhabituel car ici la résistance aux macrolides n'est que rarement associée à une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines : en 2023, les 21 souches de sérotype 33F étaient sensibles aux bêta-lactamines.

Enfin, 10 souches de sérotype 3 isolées chez des adultes présentaient une résistance inhabituelle aux macrolides, parmi lesquelles une était de sensibilité à la pénicilline.

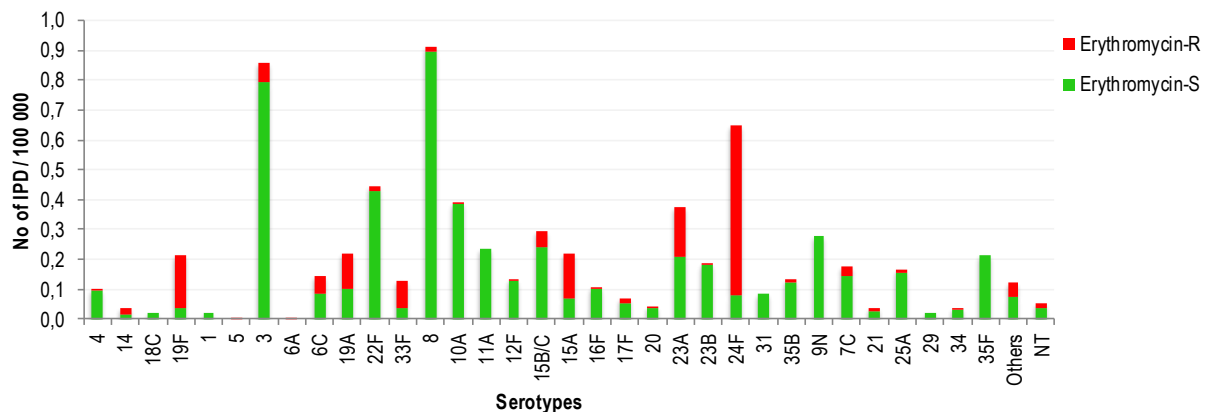


Figure 74 - Incidence des sérotypes de *S. pneumoniae* isolés d'infections invasives en 2023 (n=1187) en fonction de leur sensibilité à l'érythromycine (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques).

3.4 Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Réseaux internationaux

Le CNRP et les ORP contribuent activement, aux côtés de la mission nationale de surveillance et de prévention de l'antibiorésistance en établissements de santé (Spires) et 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 invasives de *S. pneumoniae* isolées d'hémocultures et de méningites. Compte-tenu de la proportion de souches invasives de sensibilité diminuée à la pénicilline isolées en 2023 (31%), la France apparaît en rouge sur la carte de l'Europe (Figure 75).²⁵

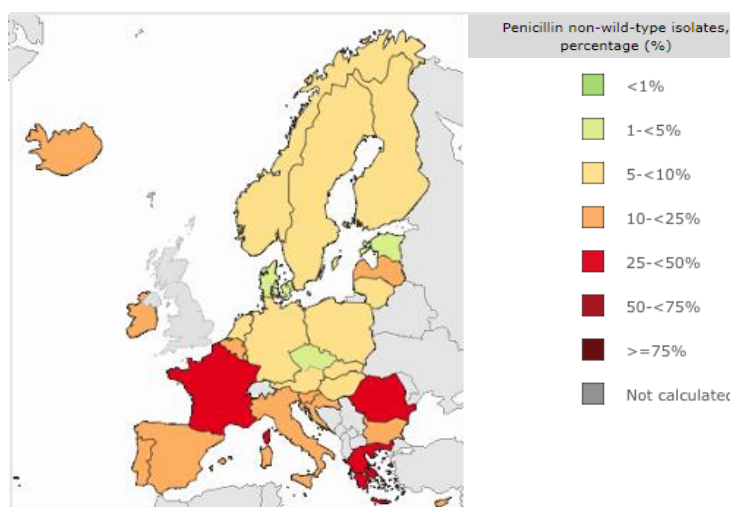


Figure 75 – Proportion de souches invasives qui ne sont pas de phénotype sauvage à la pénicilline en Europe en 2023. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

- 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 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'analyse l'impact sur les méningites dans tous les groupes d'âges²⁶, l'impact sur la distribution des sérotypes des infections invasives²⁷, et l'impact global sur l'incidence des infections invasives²⁸ sont parues en 2025.

²⁵ <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>

²⁶ Yang *et al.* J Infect, 2025

²⁷ Garcia Quesada *et al.* Lancet Infect Dis, 2025

²⁸ Bennett *et al.* Lancet Infect Dis, 2025

3.5 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

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

Depuis le 1^{er} juillet 2023, SIIPA comprend une surveillance exhaustive de l'ensemble des infections invasives à pneumocoques de l'adulte, **y compris les méningites**.

Cette surveillance active exhaustive, dont la 1^{ère} analyse a été publiée en 2019²⁹, s'appuie en 2024 sur un réseau de 26 hôpitaux issus du réseau des ORP qui comprend les centres investigateurs suivants, avec dans chacun un binôme Microbiologiste/infectiologue : ORP Alsace, ORP Bourgogne, ORP Centre, ORP Champagne-Ardenne, ORP Limousin, ORP Provence et ORP Rhône-Alpes. Son objectif est de :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques des infections invasives à pneumocoque, chez l'adulte âgé de 18 ans ou plus
- Évaluer l'évolution de la couverture sérotypique du vaccin conjugué 20-valent recommandé chez l'adulte, ainsi que la couverture des autres vaccins conjugués (15-valent et 21-valent par exemple) en fonction des facteurs de risque et des formes cliniques
- Évaluer la proportion de cas vaccinés

L'analyse des données recueillies jusqu'en 2022 a donné lieu à deux communications (cf. résumés ci-dessous) présentées en 2024 au congrès de l'ISPPD (13th meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases), ainsi qu'aux Journées Nationales d'Infectiologie (cf. communications, paragraphe 6.2), et sera publiée prochainement.

Risk factors and pneumococcal serotypes associated with severe invasive non-meningeal pneumonitis in adults in France, the SIIPA study. Janssen C *et al.* (ISPPD - E-Poster # 171 - cf. Communications internationales, réf 1).

Background: Pneumococcal invasive diseases (IPD) remain a major cause of morbi-mortality worldwide. The aim was to determine clinical characteristics and factors associated with severe IPD during this period. **Methods:** We conducted a longitudinal prospective cohort study, from 2014 to 2022, in 25 centers, including adult with IPD (NCT03983616). Data were prospectively collected. Severe cases were defined as patients with severe sepsis or intensive care unit admission. Factors associated were identified using a logistic regression in a multivariable fractional polynomial model. **Results:** During this period, 1,931 nonmeningitis IPD were included with a part of severe cases of 47.6%, 391 (20%) died. Most of patients (65.1%) was 65 years old and over (median 70). Vaccinated cases was low (7.3%). In the 12 months preceding IPD, 81% consulted a practitioner and 46% had been hospitalized. At risk patients represents 86.5% among severe patients ($p<0.005$). Among patients aged 65 years and over the risk of developing a severe IPD is at least 3 times higher compared to younger ones (aOR 2.66, 95%CI[1.49-4.75], $p=0.001$). Patients with risk factors have a higher risk of serious illness, particularly heart failure (1.56, 95%CI[1.19-2.04], $p=0.001$) and chronic renal failure (1.60, 95%CI[1.16-2.21], $p=0.004$). Serotypes 3 (1.91, 95%CI[1.46-2.50], $p<0.005$), 19A (1.73, 95%CI[1.13-2.67], $p=0.012$) and 19F (2.38, 95% CI[1.25-4.54], $p=0.008$) were associated with severe IPD. **Conclusions:** The proportion of serious cases remains high in France. Both host factors and vaccine serotypes were associated with severe forms of IPD. In 2024, efforts should be made to improve vaccination coverage in at-risk populations.

Changes in invasive pneumococcal diseases in France after extension of vaccination recommendations to high risk populations. Blot M *et al.* (ISPPD - E-Poster # 390 - cf. Communications internationales, réf 2)

Background: Pneumococcal vaccination (PCV13/PPSV23) recommendations were extended to populations at risk of invasive pneumococcal disease (IPD) in 2017 in France, including diabetes, chronic respiratory/cardiac/renal/liver diseases, whereas the previous indications were limited to high-risk patients (e.g. immunocompromised). The aim was to investigate the effect on IPD characteristics. **Methods:** We included non meningitis IPD cases, from 25 acute-care hospitals between 2014 and 2022 (NCT03983616). Characteristics, clinical severity and serotypes distribution were compared between the pre (2014-2017) and post (2018- 2022) recommendation revision periods. **Results:** From 2014 to 2022, 1931 IPD cases were included, 903 in the pre and 1028 in the post-recommendation periods. Most cases were aged ≥ 65 years (65%) during both periods. Most cases were at risk (702/1681, 43%) or high risk (682/1681, 41%), and only 7% had been vaccinated against pneumococcus, with no significant difference between the two periods (respectively $p=0.4$ and $p=0.6$). The proportion of severe cases did not significantly changed between the two periods (47% vs 48%; $p=0.823$). In-hospital deaths decreased slightly in the post-recommendation period (22% vs 19%; $p=0.061$). Among the 1854 cases with a known serotype, 499 (27%) had a PCV13 serotype, 823 (44%) had a PPSV23nonPCV13 serotype, with no significant difference between periods. A large part of cases had a PCV15 (35%) or PCV20 (61%) serotype. **Conclusions:** Despite the extension of pneumococcal vaccination recommendations to populations at risk of IPD in France, part of severe IPD remained high with insufficient immunization. This underlines the need for new strategies to improve vaccination coverage in at-risk populations.

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

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. En particulier, le potentiel invasif d'un sérotype s'apprécie par le ratio de fréquence dans les infections invasives / dans le portage.³⁰

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 2023-2024 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.

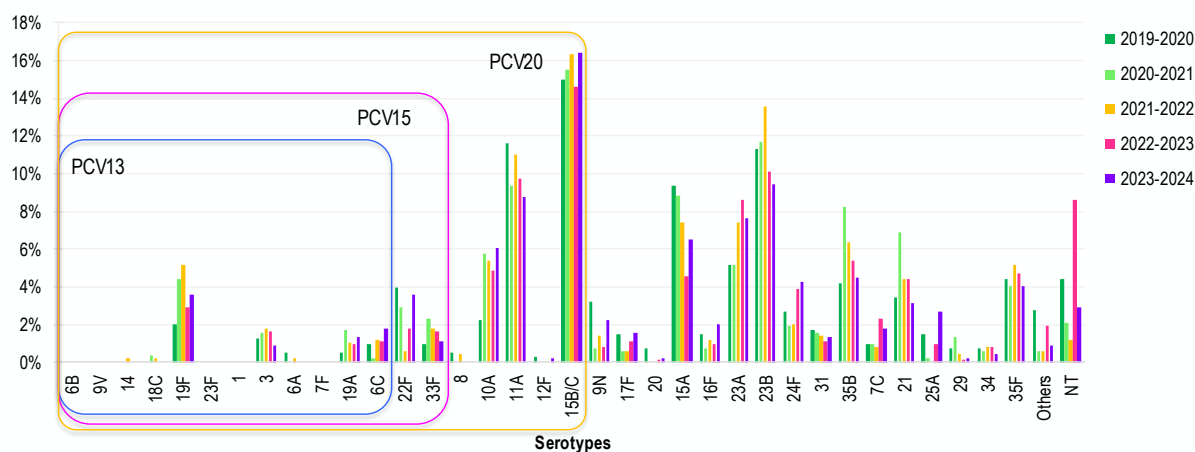


Figure 76 - Distribution des sérotypes des souches de *S. pneumoniae* isolées du rhino-pharynx au cours d'OMA chez des enfants âgés de 6 à 24 mois en 2019-2020 (n=406), 2020-2021 (n=523), 2021-2022 (n=501), 2022-2023 (n=615) et en 2023-2024 (n=444).

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 dans la même tranche d'âges, 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.³¹ Des travaux récents complémentaires ont précisé le rôle des infections virales et de la dynamique du portage dans les infections invasives à pneumocoques.³²

³⁰ Brueggemann et al. J Infect Dis 2004 doi : 10.1086/423820.

³¹ Rybak A et al., JAMA Netw Open. 2022 doi : 10.1001/jamanetworkopen/2022.18959.

³² Rybak et al. Clin Infect Dis. 2024 doi: 10.1093/cid/ciad746.

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 sur deux décades.³³ De plus, un travail a été conduit afin d'étudier la mortalité des méningites à pneumocoques chez des enfants atteints de drépanocytose.³⁴
- L'observatoire des infections invasives à pneumocoque de l'enfant a été mis en place en janvier 2011 par le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique – ACTIV, en étroite collaboration avec le CNRP et les ORP. Cette surveillance qui contribue à évaluer l'impact des vaccins conjugués sur les pneumonies communautaires de l'enfant a permis d'étudier le rôle des pneumocoques et des autres pathogènes respiratoires dans le syndrome thoracique aigu au cours de la drépanocytose chez l'enfant.³⁵

³³ Rybak *et al.* *Pediatr Infect Dis J.* 2024 doi: 10.1097/INF.0000000000004134.

³⁴ Fafi *et al.* *Pediatr Infect Dis J.* 2025 doi: 10.1097/INF.0000000000004755.

³⁵ Assad *et al.*, *Chest.* 2024 doi: 10.1016/j.chest.2023.07.4219

4. Alertes

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 par séquençage NGS.

En 2024, le CNRP n'a pas été sollicité pour investiguer des cas groupés d'infections invasives à pneumocoques et n'a reçu aucune sollicitation de la DGS / ARS dans ce cadre.

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 de France et de l'étranger :

- Développement professionnel continu
 - Organisation et animation de sessions interactives en partenariat avec la SPILF
 - Journées « Pneumocoques » (ORP)
 - Participation aux webinaires LE REMIC'S (SFM), webinaire du GREPI (SPLF)
- 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 2^{ème} année IUT – Génie Biologique, Option Analyses Biologiques et Biochimiques (2020-21)
- Publication de recommandations techniques
 - Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie : Recommandations du CA-SFM/EUCAST (membre depuis 2006)³⁶
 - ONERBA : Guide et rapports d'activité (Membre du conseil scientifique de l'ONERBA de 2000 à 2021)³⁷.
- Publications didactiques dans des revues médicales ou de biologie de langue française
 - Conférences de consensus, recommandations de bonnes pratiques, recommandations de prise en charge sous l'égide de société(s) savante(s) : membre du Groupe de travail « Consensus et Recommandations » de la SPILF, depuis 2012)³⁸
 - Actualisation des recommandations pour la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires (SPILF 2024)
 - Actualisation des recommandations pour la vaccination anti-pneumococcique (SPLF 2024)
 - Mise au point sur le bon usage des macrolides (SPILF 2022) et des fluoroquinolones (publication prévue en 2025)
 - Actualisation des recommandations pour la prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (SPILF 2020) : une nouvelle actualisation est en cours en 2025.
- Modalités et cibles de la diffusion des données de surveillance et des productions du CNRP
 - 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. **Il permet la saisie en ligne du formulaire bactério-clinique** qui doit accompagner toute souche/échantillon adressé au CNRP, **ainsi que la consultation des résultats d'expertise de façon sécurisée.**
 - Pour toute demande d'expertise, le CNRP s'efforce d'adresser une réponse dans les meilleurs délais, par courriel ou par courrier.
 - 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.

³⁶ <http://www.sfm-microbiologie.org>

³⁷ <http://www.onerba.org>

³⁸ <http://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>

5.2 Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- Direction Générale de la Santé
 - Communication d'une synthèse sur la répartition des infections invasives à pneumocoques en fonction de l'âge, du niveau de risque et des sérotypes couverts ou non par les différents vaccins chez les adultes en France métropolitaine, sur la période 2014-2023 préparée à l'aide des données Epibac et SIIPA CNRP-ORP par Delphine VIRIOT (Santé publique France).
- 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
 - Réalisation d'un rapport en réponse à la consultation du CNRP en tant que partie prenante sur l'identification par TAAN d'agent infectieux, de manière simultanée ou isolée, dans la prise en charge médicale des infections neuroméningées.³⁹
 - Réalisation d'un rapport en réponse à la consultation du CNRP en tant que partie prenante sur l'identification par TAAN d'agents infectieux dans la prise en charge médicale des infections respiratoires basses.⁴⁰

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

³⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3578879/fr/avis-n2025-0003/ac/seap-du-16-janvier-2025-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-l-acte-d-amplification-des-acides-nucleiques-taan-multiplex-dans-la-prise-en-charge-medicale-des-infections-neuromeningees

⁴⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3572839/fr/avis-n2024-0073/ac/seap-du-12-decembre-2024-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-l-acte-d-amplification-des-acides-nucleiques-taan-multiplex-dans-la-prise-en-charge-medicale-des-infections-respiratoires-basses

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 (NCT03480191)**.

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).⁴¹ En particulier, l'effet de la daptomycine sur la prolifération de l'infection bactérienne, et donc sur l'inflammation sera étudié. Les premiers résultats qui ont déjà fait l'objet de communications, entre autres aux Journées Nationales d'Infectiologie à Lyon en 2019 (Étude 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.*), et ont été publiés.⁴²

Les inclusions se poursuivent pour se terminer fin 2024.

Efficacité de la dexaméthasone dans la prévention du décès chez l'enfant atteint d'une méningite à pneumocoque

Du fait de la rareté et de la sévérité des méningites à pneumocoque chez l'enfant, conduire un essai randomisé pour évaluer l'efficacité de la corticothérapie sur le décès dans les méningites à pneumocoque de l'enfant est infaisable. Dans ce contexte, l'utilisation de la dexaméthasone dans cette pathologie reste débattue depuis des décennies, avec des études non humaines ayant notamment suggéré une diminution de la pénétration dans le LCR de certains antibiotiques, notamment la vancomycine en cas d'administration de dexaméthasone. Ainsi, l'utilisation de cette molécule reste très hétérogène dans le monde.

Basé sur les données de l'observatoire des méningites bactériennes de l'enfant, recrutant plus de 230 centres sur le territoire français, le CNRP a étroitement collaboré à une étude visant à comparer l'effet d'un traitement adjuvant précoce à la dexaméthasone, par rapport à l'absence de ce traitement, sur la mortalité chez les enfants atteints de méningite à pneumocoque. Cette étude nationale quasi-expérimentale était basée sur un score de propension.

Les enfants de 0 à 17 ans hospitalisés entre janvier 2005 et novembre 2022 pour une méningite à pneumocoque ont été inclus. Les chercheurs ont comparé l'évolution des enfants ayant reçu de la dexaméthasone (0,15 mg/kg toutes les 6h pendant 4 jours, dans les 12h suivant les antibiotiques) à ceux n'en ayant pas reçu.

Le critère principal était le taux de mortalité toutes causes confondues 30 jours après l'hospitalisation. Les analyses ont été ajustées pour tenir compte de la sévérité initiale et des caractéristiques initiales des patients via un score de propension avec pondération inverse (IPTW).

1231 enfants ont été inclus dans l'analyse (âge médian : 1,1 an). Parmi eux, 650 (53%) ont reçu de la dexaméthasone et 581 (47%) non. Au total, 108 enfants (9%) sont décédés. La mortalité à 30 jours était de :

6% dans le groupe avec dexaméthasone (36/650)

12% dans le groupe sans dexaméthasone (69/581)

⁴¹ BMJ Open. 2023 Jul 25;13(7):e073032. doi: 10.1136/bmjopen-2023-073032

⁴² J Glob Antimicrob Resist. 2021 Jun; 25:193-198. doi: 10.1016/j.jgar.2021.03.007

Après ajustement sur le score de propension, la dexaméthasone était associée à une réduction significative du risque de décès (odds ratio marginal : 0,39 ; IC 95% : 0,23–0,65). Plusieurs analyses de sensibilité ont confirmé ces résultats. Une analyse focalisée sur les enfants ayant reçu également de la vancomycine retrouvait également des résultats du même ordre.

Ainsi, l'administration de dexaméthasone dans les 12 heures suivant les antibiotiques, était associée à une diminution du risque de décès à 30 jours chez les enfants atteints de méningite à pneumocoque. Ces résultats soutiennent l'administration systématique de dexaméthasone dans cette pathologie sévère, et sont rassurant quant aux conséquences de la co-administration de certains antibiotiques dans ce contexte. Cette étude a été publiée en 2025 dans le *Lancet Child and Adolescent Health*.⁴³

Mise en lumière de l'interaction entre le VRS et les pneumocoques

Le rôle de facteur déclenchant du VRS dans les infections à pneumocoque est suspecté depuis années, notamment du fait d'une saisonnalité très proche entre ces deux pathogènes, mais aussi de certaines études in vitro. Cependant, en raison d'une superposition des épidémies hivernales de nombreux virus respiratoires, le rôle spécifique du VRS dans le déclenchement d'une infection invasive à pneumocoque restait incertain.

Dans ce contexte, le CNRP a été fortement impliqué dans deux études conduites en 2024 ayant permis de mieux comprendre la complexité de l'interaction entre ces deux pathogènes.

La première étude a exploité les données du PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information), ainsi que les données du CNRP et les données de portage pneumococciques du réseau ACTIV-AFPA. L'objectif était, durant les périodes per et pos-pandémie de SARS-CoV-2, d'évaluer la corrélation entre les modifications de circulation de certains virus respiratoires par groupes d'âges et les changements d'incidence d'infections invasives à pneumocoques concomitants dans les mêmes groupes d'âge. Le résultat principal était que l'importance des changements d'incidence des infections invasives à pneumocoque en fonction des différentes tranches d'âge étaient directement corrélés à l'importance des changements de circulation du VRS et de la grippe sur les mêmes périodes. Ainsi, plus les variations de circulation de ces deux virus influencent directement l'incidence des infections invasives à pneumocoque. Cette étude a été publiée en 2024 dans *Clinical Infectious Disease*.⁴⁴

La seconde étude s'est intéressée au rôle du sérotype pneumococcique dans cette association. En effet, l'ensemble des études épidémiologiques publiées à ce jour considéraient l'interaction VRS-pneumocoque de façon générale sans explorer le rôle spécifique du sérotype pneumococcique. Afin de l'analyser, les données du CNRP sur les 15 dernières années ont été exploitées, ainsi que les données du PMSI. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'influence du niveau de circulation du VRS dans l'implication de chaque sérotype dans les infections invasives à pneumocoque. Cette étude a permis de mettre en évidence l'influence forte du niveau de circulation de VRS dans la distribution sérotypique des infections invasives à pneumocoque. En effet, les sérotypes prédominants dans les infections invasives à pneumocoques durant les périodes à forte circulation de VRS étaient plutôt ceux ayant un potentiel invasif faible, alors que les sérotypes à fort potentiel invasif étaient plus fortement impliqués durant les périodes de faible circulation du VRS.

Ainsi ces deux études mettent en évidence le rôle fondamental du VRS dans le déclenchement des infections invasives à pneumocoques, et mettent en lumière la complexité de cette interaction, qui varie de façon substantielle selon le sérotype pneumococcique. Dans le contexte de l'arrivée récente d'une immunisation anti-VRS chez l'enfant de moins d'un an, et de la vaccination VRS de la femme enceinte, ces résultats auront potentiellement des conséquences importantes dans les stratégies de prévention des infections invasives à pneumocoque au-delà de la vaccination pneumococcique conjuguée.

Méningites à pneumocoques chez les enfants atteints de drépanocytose

La drépanocytose est une des maladies génétiques du globule rouge les plus fréquentes au monde. Malgré une antibioprophylaxie et un programme vaccinal renforcé, les enfants atteints de cette maladie restent particulièrement fragiles vis-à-vis du pneumocoque, avec un risque d'infection invasive à pneumocoque de l'ordre de 50 fois plus élevé que la population générale.

⁴³ Giolito A. *et al*, *Lancet Child and Adolescent Health*. 2025 doi: 10.1016/S2352-4642(25)00029-X

⁴⁴ Rybak A. *et al*, *Clinical Infectious Disease* 2025 doi: 10.1093/cid/ciad746

En mettant à profit les données de l'observatoire des méningites bactériennes de l'enfant, le CNRP a contribué à une étude visant à analyser les cas de méningites à pneumocoque chez l'enfant drépanocytaire durant les 20 dernières années, afin d'évaluer le profil clinique de ces enfants ainsi que les sérotypes pneumococciques impliqués.

Cette étude a permis d'inclure 25 cas de méningites à pneumocoque chez des enfants atteints de drépanocytose [âge moyen = 4,6 ans (± 4)], avec un taux de létalité élevé (28 %, n = 7, IC 95 % : 10,4-45,6). Les sérotypes non couverts par le vaccin conjugué à 13 valences ni par le vaccin polysaccharidique à 23 valences étaient prédominants (n = 15, 65 %, IC 95 % : 45,8-84,7) par rapport aux sérotypes vaccinaux (n = 8, 35 %, IC 95 % : 15,3-54,3). Un cas d'échec vaccinal (4%, n = 1/23) et 2 cas de « breakthrough » (n = 2/23, 9%) ont été observés. Des souches pneumococciques résistantes à la pénicilline ont été identifiées dans 39 % des cas (n = 7).

Cette étude met ainsi en évidence la létalité élevée associée à cette infection chez l'enfant drépanocytaire, ainsi que la prédominance de sérotypes non vaccinaux, soulignant l'importance d'un renforcement des programmes vaccinaux dans cette population particulièrement à risque. Cette étude a été publiée en 2025 dans le *Pediatric Infectious Disease Journal*.⁴⁵

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. Rybak A, Ouldali N, Varon E, Taha MK, Bonacorsi S, Béchet S, Angoulvant F, Cohen R, Levy C; French Pediatric Meningitis Network. Vaccine-preventable Pediatric Acute Bacterial Meningitis in France: A Time Series Analysis of a 19-Year Prospective National Surveillance Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Jan 1;43(1):74-83. doi: 10.1097/INF.0000000000004134. Epub 2023 Nov 13. PMID: 38108805.
2. Assad Z, Valtuille Z, Rybak A, Kaguelidou F, Lazzati A, Varon E, Pham LL, Lenglard L, Faye A, Caseris M, Cohen R, Levy C, Vabret A, Gravey F, Angoulvant F, Koehl B, Ouldali N. Unique Changes in the Incidence of Acute Chest Syndrome in Children With Sickle Cell Disease Unravel the Role of Respiratory Pathogens: A Time Series Analysis. *Chest*. 2024 Jan;165(1):150-160. doi: 10.1016/j.chest.2023.07.4219. Epub 2023 Aug 5. PMID: 37544426.
3. Kovacevic A, Smith DRM, Rahbé E, Novelli S, Henriot P, Varon E, Cohen R, Levy C, Temime L, Opatowski L. Exploring factors shaping antibiotic resistance patterns in *Streptococcus pneumoniae* during the 2020 COVID-19 pandemic. *Elife*. 2024 Mar 7;13:e85701. doi: 10.7554/eLife.85701. PMID: 38451256.
4. 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*. 2024 Apr 10;78(4):855-859. doi: 10.1093/cid/ciad746. PMID: 38059538.
5. Belman S, Lefrancq N, Nzenze S, Downs S, du Plessis M, Lo SW; Global Pneumococcal Sequencing Consortium; McGee L, Madhi SA, von Gottberg A, Bentley SD, Salje H. Geographical migration and fitness dynamics of *Streptococcus pneumoniae*. *Nature*. 2024 Jul;631(8020):386-392. doi: 10.1038/s41586-024-07626-3. Epub 2024 Jul 3. PMID: 38961295.
6. Cohen R, Levy C, Varon E. The latest news in France before distribution of third-generation pneumococcal conjugate vaccines. *Infect Dis Now*. 2024 Aug;54(5):104937. doi: 10.1016/j.idnow.2024.104937. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38876363.
7. Jaber L, Levy C, Ouldali N, Varon E, Taha MK, Bonacorsi S, Béchet S, Angoulvant F, Cohen R, Rybak A; French Pediatric Meningitis Network. Acute bacterial meningitis without cerebrospinal fluid pleocytosis in children: results from a nationwide prospective surveillance system between 2001 and 2022. *Int J Infect Dis*. 2024 Dec;149:107256. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107256. Epub 2024 Oct 5. PMID: 39369884.

⁴⁵ Fafi I. et al, *Pediatric Infectious Disease Journal* 2025 doi: 10.1097/INF.0000000000004755

Communications nationales

8. Zins C, Varon E, Laurens C, Ploy MC, Viriot D, Kempf M, Plainvert C et le réseau des ORPs. Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque – CNRP : infections pédiatriques 2009-2021. 25èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Deauville. Abst #415
9. Janssen C, Varon E, Labrunie A, Blot M, Viriot D, Ploy MC. Facteurs de risque des formes sévères d'infections invasives à pneumocoques : étude prospective multicentrique chez l'adulte en France. Etude du groupe SIIPA. 25èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Deauville. Abst #561
10. Blot M, Viriot D, Varon E, Labrunie A, Ploy MC, Janssen C et le Groupe SIIPA. Évolution des maladies invasives à pneumocoque en France après l'extension des recommandations de vaccination aux populations à haut risque. 25èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Deauville. Abst #537
11. Zins C, Varon E, Kempf M, Ploy MC, Viriot D, Plainvert C, Laurens C, et le réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque. Infections invasives à pneumocoque chez l'adulte : quelle place pour les vaccins ? Données 2009-2021 des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP). 25èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Deauville. Abst #378

Communications internationales

1. Janssen C, Varon E, Labrunie A, Blot M, Viriot D, Ploy MC. Risk factors and pneumococcal serotypes associated with severe non-invasive meningitis in adults in France, the SIIPA study. 13th Meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases, Cape Town, Afrique du Sud, Abst #171.
2. Blot M, Viriot D, Varon E, Labrunie A, Ploy MC, Janssen C. Changes in invasive pneumococcal diseases in France after extension of vaccination recommendations to high-risk populations. 13th Meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases, Cape Town, Afrique du Sud, Abst #390.
3. Laurens C, Plainvert C, Varon E, Ploy MC, Viriot D, Kempf M. French Regional Pneumococcal Observatories Orp Network. French epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* from invasive infections in pediatrics population from 2009 to 2022. 13th Meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases, Cape Town, Afrique du Sud, Abst #396.
4. Plainvert C, Christlène L, Varon E, Ploy MC, Viriot D, Kempf M, On behalf of the French Regional Pneumococcal Observatories (Orp) network. French epidemiology of pneumococcal meningitis between 2009 and 2022. 13th Meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases, Cape Town, Afrique du Sud, Abst # 427.
5. Assad Z, Valtuille Z, Levy C, Cohen R, Rybak A, Varon E, Ouldali N. Unique changes in the incidence of acute chest syndrome in children with sickle-cell disease unravel the role of respiratory pathogens: a time-series analysis. 13th Meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases, Cape Town, Afrique du Sud, Abst #1129.
6. Assad Z, Valtuille Z, Varon E, Levy C, Rybak A, Cohen R, Ouldali N. Change in the clinical spectrum of invasive pneumococcal diseases during the post COVID-19 pandemic era: a time-series analysis. 13th Meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases, Cape Town, Afrique du Sud, #1130.
7. Rybak A, Assad Z, Levy C, Valtuille Z, Angoulvant F, Cohen R, Varon E, Ouldali N. Age-specific resurgence in invasive pneumococcal disease incidence in COVID-19 pandemic era and its association with respiratory virus and pneumococcal carriage dynamics: a time series analysis. 13th Meeting of the International Society of Pneumonia & Pneumococcal Diseases, Cape Town, Afrique du Sud, Abst #1132.
8. Luong LB, Duval X, Botelho-Nevers E, Laine F, Hernu R, Varon E, Theilacker C, Lahuerta M, Blanc E, Martin C, Perlade E, Haouas S, Launay O, Burdet C. Distribution of pneumococcal vaccines serotypes contained in vaccine in community-acquired pneumonia requiring hospitalisation in adults in France. 34th ESCMID Global, Barcelone, Espagne. Abst # E1276
9. Giolito A, Levy C, Varon E, Cohen R, Hanna S, Assad Z, Lenglard L, Béchet S, Bonacorsi S, Dubos F, Launay E, Pelleter M, Rybak A, Angoulvant F, Levy M, Ouldali N. Pneumococcal meningitis in children – adjunctive dexamethasone and death. 42nd annual meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases, Copenhagen, Danemark. Abst #1310.

Conférences sur invitation

1. Congrès de la Société Française de Pédiatrie. Nantes, 16 mai 2024. « Prévention des infections à pneumocoques : comment en comprendre les évolutions ? ».
2. 27^{ème} Journée de Pathologie Infectieuse Pédiatrique Ambulatoire, Paris, octobre 2024. « Vaccination contre le pneumocoque : toujours plus de sérotypes ? »
3. Webinaire organisé par le GREPI - Recherche et enseignement en Pneumo-Infectiologie, pour la Société de Pneumologie de Langue Française : « Vaccination pneumocoque en 2024 : ça donne quoi ? » 27 novembre 2024.

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

8. Programme d'activité pour les années suivantes

Pour 2025-2026, 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 recommandés en France par la Haute Autorité de Santé depuis juillet 2023 et disponibles depuis 2024 : 15-valent (Vaxneuvance®) recommandé chez l'enfant, et le 20-valent (Prevenar20®) recommandé chez l'adulte dès l'âge de 65 ans et chez l'adulte à risque ≥ 18 ans. Le vaccin 21-valent (Capvaxive®) qui est destiné à l'adulte, vient quant à lui d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 24 mars 2025.

De plus, l'impact de l'implémentation récente de nouveaux traitements préventifs ciblant le VRS (Anticorps monoclonal nirsevimab et vaccination des femmes enceintes notamment) sur les infections invasives à pneumocoques sera analysé.

8.1 Activités de surveillance

Poursuite de l'activité de séquençage à des fins épidémiologiques

Dans le cadre d'un accord de collaboration conclu entre le CNRP et la Plateforme GENOBIOMICS (Responsable Dr Christophe Rodriguez) au sein du Département « Prévention, Diagnostic et Traitement des Infections » à l'Hôpital Henri Mondor (Pr Jean-Michel Pawlotsky), le séquençage des souches invasives est réalisé toutes les semaines.

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).

Au CNRP, un ingénieur bio-informaticien dédié aux analyses de séquençage à haut débit dans le domaine de la microbiologie a pour mission le développement d'outils spécifiques non disponibles.

Ceci permettra de caractériser les lignées invasives de pneumocoques isolées chez l'enfant et chez l'adulte (gènes de résistance, locus capsulaire et principaux gènes de virulence, sequence-type, ...)

- Des principaux sérotypes non vaccinaux : environ 500 souches / an
- Investiguer les cas groupés d'infections ou les épidémies
- Détecter de nouveaux sérotypes.

Renforcement de l'activité de surveillance par le recrutement d'un nouveau personnel médical

Par son expertise en épidémiologie, le Pr Naïm OULDALI va rejoindre l'équipe du CNRP à temps partiel. Il contribuera à développer les activités de surveillance épidémiologique des infections pneumococciques et de modélisation de l'impact des différentes stratégies de prévention anti-pneumococciques.

Mise en place d'un partenariat CNRP-INSERM

La création en 2024 d'une nouvelle équipe de recherche labellisée INSERM (Equipe ATIP Avenir EPIC, INSERM UMR 1137, dirigée par le Pr Naïm OULDALI) et axée sur la lutte contre les infections invasives à pneumocoques représente pour le CNRP une opportunité précieuse de participer à des travaux de recherche selon les axes suivants :

- Modélisation de l'évolution adaptative des pneumocoques consécutive aux interventions humaines : analyse bioinformatique des données de séquençage des souches de portage comparées à celles des souches responsables d'infections invasives isolées au cours des 20 dernières années, avec pour objectif de comprendre les mécanismes de remplacement sérotypique sous la pression vaccinale.
- Interactions pneumocoques et virus respiratoires : à travers différentes bases de données dont le SNDS et la

base de données du CNRP, différents travaux évaluant le lien épidémiologique entre ces pathogènes respiratoires seront menés, en particulier l'analyse de l'impact du nirsevimab sur les infections invasives à pneumocoques.

- 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 rattachée à IAME (UMR 1137, CHU Bichat Paris) et dirigée par le Pr Naim OULDALI, auquel le CNRP est associé. Ce projet a pour objectif la détermination et la comparaison des lignées de colonisation et d'infections invasives afin de modéliser le remplacement sérotypique sous la pression vaccinale.

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

Cette surveillance active exhaustive s'appuie en 2024 sur un réseau de 26 hôpitaux issus du réseau des ORP qui comprend les centres investigateurs suivants, avec dans chacun un binôme Microbiologiste/infectiologue : ORP Alsace, ORP Bourgogne, ORP Centre, ORP Champagne-Ardenne, ORP Limousin, ORP Provence et ORP Rhône-Alpes. 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 2019.⁴⁶ L'analyse des données recueillies jusqu'en 2022 donnera lieu très prochainement à une 2nde 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^{47, 48}.

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.

⁴⁶ Danis et al. Open Forum Infect Dis. 2019 Nov 30;6(12): ofz510.

⁴⁷ 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.

⁴⁸ 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.

8.2 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 »).

L'activité de séquençage NGS sera mise à profit pour atteindre cet objectif.

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 (HAS), et des autorités sanitaires.

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 disponibles en France (15-valent, 20-valent) ou des vaccins de nouvelle génération à venir (21-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 (Tableau 4), le futur vaccin 21-valent pourrait être d'un apport complémentaire très intéressant dans la stratégie vaccinale des personnes à risque. En 2024, sa couverture sérotypique est de près de 85% des infections invasives dans l'ensemble de la population, y compris celle de plus de 65 ans (Figure 8).

Notamment, la HAS a inscrit à son programme de travail pour 2025, une réévaluation de la stratégie nationale de vaccination contre les maladies pneumococciques. L'équipe responsable du projet a sollicité le CNRP pour faire partie d'un groupe d'appui restreint réunissant des experts en infectiologie pédiatrique, épidémiologie, santé publique et l'Institut Pasteur chargé de la modélisation épidémiologique et médico-économique. Pour élaborer le modèle, afin d'évaluer avec les experts de la Commission technique des vaccins la stratégie vaccinale la plus efficace, le CNRP fournira les données utiles, entre autres, à l'estimation du fardeau des infections invasives à pneumocoques de chaque sérotype en circulation en France. L'objectif final de cette évaluation est d'émettre des recommandations pour l'ensemble de la population en vue du Calendrier des vaccinations 2026.

Le CNRP continuera d'assurer aussi un conseil technique d'expert pour :

- Le comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie et de EUCAST
- Le groupe de travail « Recommandations » de la SPILF : en particulier le CNRP participe à l'actualisation des recommandations pour la prise en charge des méningites bactériennes communautaires (SPILF 2025 - 2026).
- Les 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.

Afin d'en assurer une plus large diffusion, une **traduction en anglais** du rapport d'activité 2024 sera prochainement disponible sur le site du CNRP.

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 2024 avec le personnel suivant :

- Responsable PH temps plein : 0,60 ETP
- Technicienne-Ingénieure : 1 ETP
- Technicienne de laboratoire : 1 ETP de janvier à juillet 2024
- Attaché de Recherche Clinique : 1 ETP
- Ingénieur bio-informatique : 1 ETP à partir d'Août 2024

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-cytopathologie 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 Démarche qualité du laboratoire

Accréditation

Le laboratoire de Biologie Médicale du CHIC est accrédité par le COFRAC et satisfait aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870 (attestation d'accréditation N° 8-3269 rév. 14 valide jusqu'au 30 septembre 2028, et liste site et portées disponibles sur <https://www.cofrac.fr>). A ce jour, le LBM est accrédité pour 79% des lignes de portée qu'il réalise.

Le prochain audit de surveillance est planifié pour octobre 2026.

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 2024, comme en 2023, 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 Santé publique France (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 contribue pour ce qui est des pneumocoques, dans le cadre de la surveillance européenne de la résistance aux antibiotiques, à la transmission des données, 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 (publication de recommandations techniques, publications didactiques, stages pratiques).

Un rapport annuel est adressé aux autorités sanitaires.

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

Le rôle du conseil scientifique est de :

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

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 Orion (I2A)
 - CMI en milieu liquide / microdilution* (Plaques à façon, Sensititre)- 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 pneumococciens 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 séquences⁴⁹ 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 permet 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.

Le séquençage NGS

Il permet l'étude du résistome et la prédiction de résistance *in silico* pour les principaux antibiotiques d'intérêt médical ou marqueurs de résistance dans l'espèce : bêta-lactamines, macrolides, fluoroquinolones, cotrimoxazole, tétracycline, chloramphénicol, ...

Phylogénie – Détermination des lignées (GPSC, Global Pneumococcal Sequence Cluster)

De 2002 à 2023, le CNRP a réalisé la technique de typage moléculaire par séquençage d'un panel de 7 gènes représentatifs et conservés de *Streptococcus pneumoniae* ou MLST⁵⁰. Cette méthode de typage robuste a permis :

- L'investigation des cas groupés, dans le cas d'épidémies
- L'extrapolation du sérotype voire du sérotype directement à partir du prélèvement lorsque le sérotypage par PCR ne permettait 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.

⁴⁹ <http://www.rivm.nl/mpf/spn/cst/>

⁵⁰ <https://pubmlst.org/spneumoniae/>

Depuis 2024, le séquençage NGS mis en place permet d'étudier finement les liens phylogénétiques et d'identifier les lignées en circulation selon la nomenclature internationale (GPSC)⁵¹ à des fins de surveillance épidémiologique ou d'investigation de cas groupés.

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 était précisée par MLST (Multi Locus Sequence Typing). En seconde intention, un typage par séquençage du locus capsulaire (Capsular Sequence Typing ou CST) était proposé.

A présent, le séquençage NGS pour le cas échéant, permettra de déterminer le sérotype, et/ou le cgMLST, et/ou l'appartenance à une lignée (GCSC) et d'analyser le gène SPPN_RS10375 pour le diagnostic d'espèce.⁵²

10.2 Liste des techniques recommandées par le CNRP

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

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

Antibiogramme par diffusion en gélose

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

Antibiotiques à tester

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

Souches de référence (fournies par le CNRP)

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

⁵¹ Lo et al. Lancet Infect Dis. 2019 Jul;19(7):759–69.

⁵² Garriss et al. mBio. 2019 Jun 25;10(3):e01286-19.

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 2024

*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.

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 :

Gabriel AUGER, Nathalie BRIEU, Vincent CATTOIR, Aurélie CHABAUD, Julie CREMNITER, Alain GRAVET, Hélène GUET-REVILLET, Farida HAMDAD, Christophe ISNARD, Marie KEMPF, Anaëlle MUGGEO, Philippe LANOTTE, Chrislène LAURENS, Nadine LEMAITRE, Isabelle PATRY, Isabelle PELLOUX, Olivia PEUCHANT, Céline PLAINVERT, Marie-Cécile PLOY, Florence REIBEL, Frédéric ROBIN, Raymond RUIMY, Jennifer TETU 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, Xavier DUVAL et tous les infectiologues/cliniciens qui participent à l'étude.

Santé Publique France et particulièrement :

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

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

Hélène DOLFI-FIETTE, Inès JABNOUNE, Maximilien JACQUELINE, Karim KRECHIEM, Zahia OULD HOCINE, Valentin POUSSEUR, Laurent ROUDIERE et Ophélie SAID-DELATTRE.

ACTIV et particulièrement :

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

La plateforme GENOBIOMICS et particulièrement :

Christophe RODRIGUEZ et Melissa N DEBI.

L'équipe ATIP Avenir EPIC et particulièrement :

Zein ASSAD et Naïm OULDALI.

L'équipe du CNRP :

Assiya EL-MNIAI, Larisa ILONTA, David TOLEDANO et Mélissa AZOUAOU.

<https://cnr-pneumo.com>