



HAL
open science

Infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* dans la Région Picardie de 2012 à 2015. Étude des facteurs de risque et impact de la campagne du bon usage des antibiotiques et des vaccins conjugués

Aurore Clauw

► To cite this version:

Aurore Clauw. Infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* dans la Région Picardie de 2012 à 2015. Étude des facteurs de risque et impact de la campagne du bon usage des antibiotiques et des vaccins conjugués. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01982651

HAL Id: dumas-01982651

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01982651>

Submitted on 15 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 18 mai 2017

Par Aurore CLAUW

Née le 07/07/1993 à L'Isle Adam (95)

Infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* dans la Région Picardie de 2012 à 2015. Etude des facteurs de risque et impact de la campagne du bon usage des antibiotiques et des vaccins conjugués

JURY :

Président du jury de thèse : Monsieur le Professeur Gilles DUVERLIE

Membres : Madame le Docteur Farida HAMDAD (Directeur de Thèse)

Madame le Docteur Patricia ZAWADZKI (Rapporteur)

Madame le Docteur Hafida KHORSI-CAUET (Rapporteur)

Thèse n°3132

Remerciements

Aux membres du jury qui me font l'honneur de juger cette thèse :

A Monsieur le Professeur Gilles Duverlie, Doyen de la faculté de pharmacie d'Amiens, merci pour votre disponibilité. Merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

A Madame le Docteur Farida Hamdad, Pharmacien biologiste, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, merci pour votre aide, votre patience et pour tout ce que vous m'avez appris.

A Madame le Docteur Patricia Zawadzki, Pharmacien biologiste, merci d'avoir accepté de juger mon travail.

A Madame le Docteur Khorsi-Cauet, merci d'avoir accepté de faire partie du jury

Je souhaite remercier tous les biologistes de l'ORP Picardie, C. Plassart, M. Louchet, MT.

Albertini, M. Elhamri, A. Hrichi, JP. Thellier, A. Brocard, R. Stephan, J.P. Emond, V. Desmet et merci à A. Deneufgermain, A. Segretin, P. Daimez et Dr. Anthony qui m'ont accueilli dans leur centre hospitalier respectif et qui m'ont accordé de leur temps pour mes recueils de données.

Merci à ma famille d'avoir été présente tout au long de mes études.

Merci à Madame Péronne et toute son équipe de la pharmacie Saint Honoré à Amiens, chez qui j'ai effectué tous mes stages, merci pour votre formation, votre professionnalisme et merci pour votre soutien.

Sommaire

Sommaire	3
Liste des abréviations	5
Liste des figures	6
Liste des tableaux	7
Introduction	8
I- Généralités	
1. Taxonomie	9
2. Habitat	9
3. Caractères bactériologiques	10
3.1 Caractères morphologiques	10
3.2 Caractères cultureux	10
4. Sérotype	11
5. Sensibilités aux antibiotiques	12
6. Physiopathologie	13
7. Pouvoir pathogène	16
7.1 Pneumonie franche lobaire aiguë	16
7.2 Bactériémie	17
7.3 Les méningites	17
7.4 Otite moyenne aiguë	18
7.5 Autres localisations	18
8. Les facteurs de risque	18
9. Vaccins et vaccinations	20
9.1 Vaccin non conjugué	20
9.2 Vaccin conjugué	21
10. Observatoire régionaux de pneumocoque	22
II- Matériels et méthodes	25
III-Résultats	
1. Résultats «globaux»	26
1.1 Répartition globale du nombre de souches de pneumocoque isolées dans les infections par nature et par prélèvement	26
1.1.1 Répartition des souches par nature de prélèvement	26

1.1.2 Nombre de souches isolées par an et par site infectieux	26
1.2 Nombre de souches par tranche d'âge	27
1.3 Répartition du nombre de cas d'IIP par sexe et par tranche d'âge	28
2. Sensibilité aux β-lactamines des souches invasives de pneumocoque	29
2.1 Taux de pneumocoque de sensibilité diminuée à la Pénicilline G par an	29
2.2 Sensibilité des souches invasives de pneumocoque aux β-lactamines	30
2.3 Niveau de sensibilité des PSDP aux β-lactamines de 2012 à 2015	30
3. <i>S.pneumoniae</i> et sérotypes	31
3.1 Sérotype des souches isolées dans les infections invasives	31
3.2 Pneumocoque de sensibilité diminuée à la Pénicilline G et sérotypes	32
4. Infections invasives à pneumocoque et données cliniques	33
4.1 Manifestations cliniques	33
4.2 Facteurs de risque	33
4.2.1 Facteurs de risque par sexe	35
4.2.2 Facteurs de risque par tranche d'âge	36
4.2.2.1 Facteurs de risque d'IIP dans toute la Région Picardie	36
4.2.2.2 Facteurs de risque par tranche d'âge au CHU d'Amiens	37
4.2.2.3 Facteurs de risque par tranche d'âge dans les Centres Hospitaliers	38
4.2.3 Focus sur les tumeurs solides	39
4.2.4 Focus sur les hémopathies malignes	39
4.2.5 Focus sur le tabac	40
4.2.6 Focus sur l'alcool	40
5. Type d'infection invasive à pneumocoque et facteurs de risque	41
6. Infections invasives à pneumocoque et taux de mortalité	41
6.1 Taux de mortalité par tranche d'âge	42
6.2 Taux de mortalité annuelle par tranche d'âge	43
6.3 Taux de mortalité par centre	43
6.4 Taux de mortalité par IIP et par facteur de risque	44
7. Infections invasives à pneumocoque et vaccination	45
8. Infections invasives à pneumocoque et conditions météorologiques	46
IV- Discussion	48
Conclusion	52
V- Bibliographie	53

Liste des abréviations

ACTIV : Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne

AMOX : Amoxicilline

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNRP : Centre National de Référence des Pneumocoques

CRM : Cross-Reactive Matériaux

CTX : Ceftriaxone

ECDC : European Center of Disease Control and prevention

FDA: Food Drug Administration

HC : Hémoculture

IgG : Immunoglobuline G

IIP : Infection Invasive à Pneumocoque

IL-1 : Interleukine 1

INVS : Institut de Veille Sanitaire

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

OMA : Otite Moyenne Aiguë

ORL : Oto-Rhino Laryngologie

ORP : Observatoire Régional des Pneumocoques

PCR : Polymerase Chain Reaction

PCV : Pneumococcal Conjugate Vaccine

PFLA : Pneumonie Franche Lobaire Aiguë

PLP : Protéine Liant la Pénicilline

PLY : Pneumolysine

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline

PAFR: Platelet-Activating Factor Receptor

TLRs: Toll Like Receptor

TNF: Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1: Aspect du pneumocoque au Gram.....	10
Figure 2 Aspect du pneumocoque dans un prélèvement :présence de la capsule	10
Figure 3 Aspect des colonies sur gélose au sang	11
Figure 4 Test de sensibilité au disque d'optochine	11
Figure 5 Test de lyse par la bile et les sels biliaires	11
Figure 6 : S. pneumoniae de sensibilité diminuée à la pénicilline en France de 1984 à 2014.....	13
Figure 7 : Facteurs de virulence	14
Figure 8 : Mécanismes physiopathologiques au cours des méningites à pneumocoque	16
Figure 9 : Scanner thoracique normal (A), Pneumopathie franche lobaire aiguë (B)	17
Figure 10 : Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2013	17
Figure 11 : Réseau de surveillance des pneumocoques: modalités de recueil centralisé des données sur les infections à pneumocoque en France	24
Figure 12 : Nature des prélèvements positifs à pneumocoque.....	26
Figure 13 : Souches invasives de pneumocoque par tranche d'âge	28
Figure 14 : Nombre de souches invasives par tranche d'âge et par centre	28
Figure 15 : Taux d'IIP par sexe et par tranche d'âge	29
Figure 16 : Nombre de souches invasives et taux de PSDP par an.....	29
Figure 17 : Taux de pneumocoque de sensibilité diminué aux β -lactamines par an.....	30
Figure 18 : Niveau de sensibilité des PSDP aux β -lactamines.....	31
Figure 19 : Sérotype des souches isolées dans les infections invasives.....	32
Figure 20 : PSDP et sérotypes.....	32
Figure 21 : Répartition des facteurs de risque par tranche d'âge.....	34
Figure 22 : Facteurs de risque par sexe.....	35
Figure 23 : Facteurs de risque par tranche d'âge dans la région Picardie.....	36
Figure 24 : Facteurs de risque par tranche d'âge au CHU d'Amiens	37
Figure 25 : Facteurs de risque par tranche d'âge dans les centres hospitaliers périphériques	38
Figure 26 : Tumeurs solides et IIP	39
Figure 27 : IIP et hémopathies malignes.....	39
Figure 28 : IIP et tabac par tranche d'âge et par sexe	40
Figure 29 : IIP et alcool par tranche d'âge et par sexe.....	40
Figure 30 : Type d'IIP chez les patients avec au moins un facteur de risque	41
Figure 31 : Taux de mortalité par sexe et par tranche d'âge	42
Figure 32 : IIP et taux de mortalité par tranche d'âge.....	42
Figure 33 : Taux de mortalité annuel par tranche d'âge.....	43
Figure 34 : IIP et taux de mortalité par tranche d'âge et par centre	43
Figure 35 : Taux de mortalité par type d'IIP	44
Figure 36 : Taux de mortalité en fonction des principaux facteurs de risque	45
Figure 37 : IIP par tranche d'âge et par saison.....	46
Figure 38 : Nombre de cas mensuel par an.....	46
Figure 39 : Courbe des températures et pics d'IIP en fonction de l'année	47
Figure 40 : IIP et épidémie de grippe.....	47

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs de risque d'IIP	199
Tableau 2 : Nombre de prélèvements par site infectieux et par année.....	277
Tableau 3 : Nombre de facteurs de risque.....	333
Tableau 4 : Facteurs de risque par tranche d'âge	355
Tableau 5 : Pourcentage de patients vaccinés en fonction des recommandations vaccinales.....	455

Introduction

Bactérie de la famille des Streptococcaceae, *Streptococcus pneumoniae* est un hôte fréquent des voies respiratoires supérieures (environ 30 % de porteurs sains). Bactérie capsulée, la différence de la structure polysaccharidique de la capsule permet de classer le pneumocoque en plus de 93 types différents, tous, potentiellement pathogènes pour l'homme. *S. pneumoniae* est responsable de maladies relativement bénignes (pharyngites, otites, sinusites) susceptibles d'évoluer vers des formes graves et sévères. Les infections invasives à pneumocoque (IIP) représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité et demeurent un problème de santé publique dans le monde entier par la gravité, la résistance aux antibiotiques et l'émergence de sérotypes non vaccinaux.

Les IIP sont retrouvées à tous âges de la vie, avec cependant une prédominance aux âges extrêmes. Le pneumocoque est particulièrement redoutable chez les sujets immunodéprimés (splénectomies, hémopathies malignes et patients infectés par le VIH) et chez les patients avec des pathologies chroniques comme les insuffisances cardiaques, insuffisances respiratoires, le diabète et l'alcool-tabagisme.

La surveillance de la sensibilité de *S. pneumoniae* aux antibiotiques et de la distribution sérotypique est importante en raison de la disparité régionale. La résistance aux β -lactamines est un des problèmes majeurs. Des Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) ont été créés en 1995 de façon à obtenir un recrutement de souches le plus exhaustif possible sur la base d'une collecte réalisée dans toutes les régions de France et à étudier les caractéristiques régionales de la résistance aux antibiotiques et de la distribution sérotypiques. Cette surveillance est, également, importante pour suivre l'évaluation de l'impact de la diminution de la prescription des antibiotiques ainsi que de la vaccination anti-pneumocoque.

L'objectif de ce travail de thèse est d'une part, l'étude des caractéristiques bactériologiques (sensibilité aux β -lactamines et distribution des sérotypes) des souches invasives de pneumocoque isolées chez le sujet de plus de 18 ans dans l'ORP Picardie pendant la période allant de 2012 à 2015 et d'autre part, l'étude des données sociodémographiques (âge, facteurs de risque, taux de mortalité, couverture vaccinale), en fonction des centres hospitaliers où les patients ont été pris en charge. L'impact des conditions météorologiques et des épidémies de grippe a, également, été analysé.

I- Généralités

Streptococcus pneumoniae a été découvert en 1881 par Pasteur, Roux et Chamberland qui décrivent le "microbe septique de la salive" trouvé dans le sang de lapin auquel ils avaient injecté de la salive d'un enfant mort de la rage. La découverte de ses caractères bactériologiques et taxonomiques au fil du temps lui vaut le nom de "*Micrococcus pasteurii*" par Sternberg en 1885 qui deviendra "*Streptococcus pneumoniae*" par Chester, en 1901. Cette découverte a permis à Sherman d'instaurer la première classification complète des streptocoques en 1937 [1, 2].

Le rapport entre cette bactérie et la pneumonie a été établi en 1883 par Talamon [2]; puis Lemierre et Bariety ont décrit, en 1935 [2], les modalités de l'évolution de la maladie ainsi que la diversité des infections à *S. pneumoniae*.

Après la Seconde Guerre Mondiale, l'utilisation de la Pénicilline G a permis un meilleur pronostic des infections à *S. pneumoniae*. Une résistance à cet antibiotique est apparue et en 1977, les premières souches multi résistantes ont été décrites en Afrique du sud [3]. Depuis, cette résistance aux antibiotiques est devenu un problème majeur.

1. Taxonomie

S. pneumoniae appartient à la famille des Streptococcaceae, au genre *Streptococcus* qui regroupe à ce jour plus de 80 espèces et sous-espèces regroupées en trois ensembles : pyogènes, oraux et groupe D. *S. pneumoniae* est rattaché au groupe "oraux" qui est divisé en 5 sous-ensembles du fait de leurs critères d'identification et leur pathogénicité : or1, or3 – composé uniquement du *S. pneumoniae*, or4, or5 et or6 [1, 2].

De récentes analyses des séquences d'ARNr ainsi que des gènes ont montré des similitudes étroites entre *S. pneumoniae*, *S. mitis* et *S. oralis* capables d'échanger entre eux des fragments d'ADN formant une mosaïque [1, 2].

2. Habitat

S. pneumoniae est une bactérie commensale des voies respiratoires supérieures. Elle colonise le rhinopharynx de l'homme au cours des premiers mois de la vie. La transmission est

inter- humaine. Tous les enfants sont en contact avec la bactérie avant l'âge de 2 ans et 50% d'entre- eux en sont colonisés.

3. Caractères bactériologiques

3.1 Caractères morphologiques

S. pneumoniae est un cocci à Gram positif (d'environ 2 μ m), immobile, asporulé, disposé en diplocoque ou en courte chaînette. Il est entouré d'une capsule [Fig. 2].

Dans les produits pathologiques, l'aspect typique est celui d'un diplocoque lancéolé, en flamme de bougie ou en 8 [Fig. 1 et 2].



Figure 1: Aspect du pneumocoque au Gram

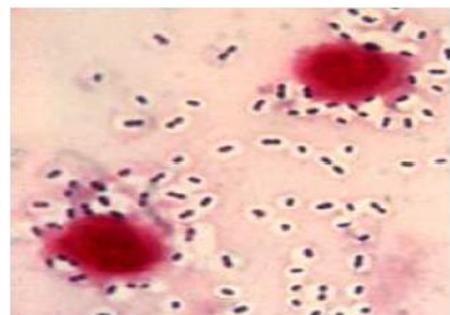


Figure 2 Aspect du pneumocoque dans un prélèvement : présence de la capsule

3.2 Caractères culturaux

Les streptocoques sont des bactéries à métabolisme anaérobie facultatif, homofermentaire, oxydase et catalase négatives. *S. pneumoniae* est particulièrement fragile et nécessite un certain nombre d'exigences pour sa culture. Il est sensible à l'acidification du milieu de culture et à l'eau oxygénée, d'où la nécessité d'utiliser des géloses enrichies de sang de cheval ou de mouton et/ou des milieux glucosés tamponnés.

Après 18-24h d'incubation sous 5-10% de CO₂, les colonies apparaissent avec un diamètre de 1mm, à bord régulier, un aspect S (Smooth : souches capsulées) ou R (Rough : souche acapsulées) et une hémolyse incomplète de type α sur gélose au sang [Fig. 3].



Figure 3 Aspect des colonies sur gélose au sang

La confirmation de l'identification est effectuée avec le test de sensibilité à l'optochine (chlorhydrate d'éthylhydrocupréine); dérivé proche de la quinine. La zone d'inhibition est supérieure à 14mm. [Fig. 4].

Figure 4 Test de sensibilité au disque d'optochine



Un test de lyse par la bile et les sels biliaries peut être réalisé comme tests de confirmation. Ce test consiste à ajouter de la bile ou des sels biliaries à une suspension dense de pneumocoque, ce qui entraîne un éclaircissement de la suspension après une incubation pendant 30 minutes à 37°C [Fig. 5]. [3].



Figure 5 Test de lyse par la bile et les sels biliaries

4. Sérotype

La caractérisation antigénique réalisée essentiellement à partir de la capsule est à la base de la classification sérotypique de *S. pneumoniae*. A ce jour, plus de 93 sérotypes de *S. pneumoniae* sont connus [4]. Le sérogroupage/typage des souches de *S. pneumoniae* permet de suivre l'évolution des différents sérotypes en fonction du type de prélèvement et de la sensibilité aux différents antibiotiques. Ceci permet de mettre au point ou même de modifier la composition vaccinale.

5. Sensibilité aux antibiotiques

S. pneumoniae est une espèce naturellement sensible à la plupart des antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram positif: β -lactamines, macrolides, tétracyclines, chloramphénicol, rifampicine, cotrimoxazole, glycopeptides et fluoroquinolones. Il présente une résistance naturelle aux aminosides, polymyxines et à l'acide nalidixique.

L'antibiothérapie de référence est représentée par les β -lactamines (Amoxicilline, Cefotaxime et Ceftriaxone). Cependant, l'acquisition de résistance vis-à-vis de cette famille d'antibiotiques représente, de nos jours, un problème majeur [5].

Les cibles des β -lactamines sont les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Six PLP sont identifiées : PLP 1a, 1b, 2x, 2a, 2b et PLP 3 [3].

La résistance à cette famille d'antibiotique résulte de la survenue de recombinaisons géniques des PLP (transformation bactérienne). Ces recombinaisons font suite à des échanges des gènes de PLP issus d'espèces voisines composant la flore rhino-pharyngée et aboutissent à la formation de PLP mosaïque. L'activité de chaque β -lactamine est plus ou moins affectée selon le type et le nombre de PLP modifiés. Six PLP sont dénombrées : trois sont de classe A: PLP 1a, PLP1b, PLP2a (transpeptidase et glycosyltransférase), deux sont de classe B: PLP2x et PLP2b (transpeptidase) et une PLP3 (carboxypeptidase) [6]. La résistance aux β -lactamines résulte de modifications qualitatives et quantitatives des PLP. La résistance à la pénicilline G et aux pénèmes est due à l'altération de PLP-1a et PLP-1b. L'altération de PLP-2x induit une résistance intermédiaire aux céphalosporines. L'altération de PLP-2x et PLP-1a induit un haut niveau de résistance aux céphalosporines. Le haut niveau de résistance à la pénicilline G provient d'une altération de PLP-1a et PLP-2b et PLP-2x [6].

En France, les premières souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) sont apparues en 1984, puis le taux de PSDP n'a cessé d'augmenter et a atteint un pic en 2002. La campagne du plan d'action du bon usage des antibiotiques et l'introduction des vaccins conjugués ont conduit à une baisse du taux des PSDP [Fig.6].

Des souches de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime ont, également, été décrites [7].

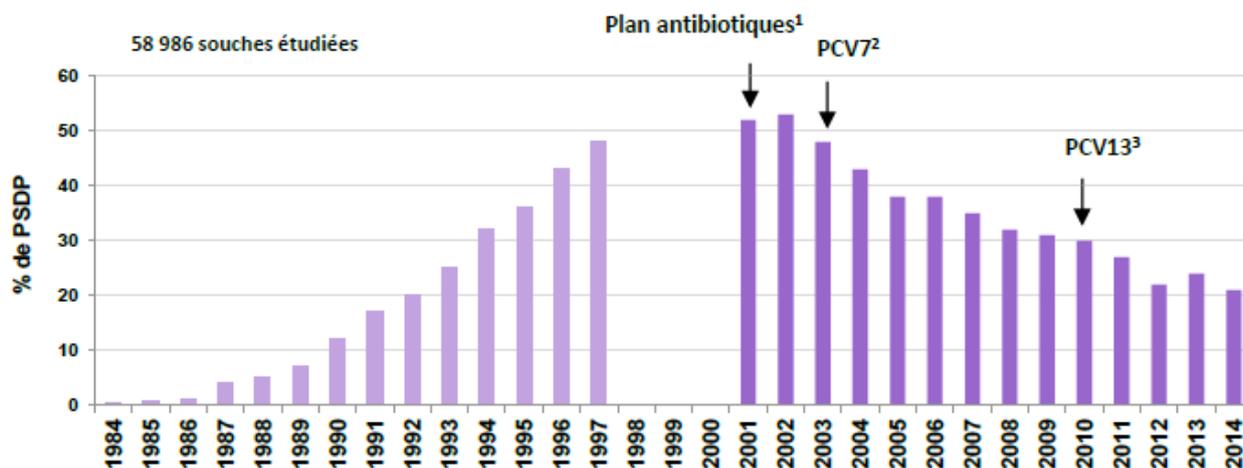


Figure 6 : *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline en France de 1984 à 2014 [8].

Dans plus de 50% des cas, la résistance aux β -lactamines est associée à la résistance à d'autres familles d'antibiotiques (macrolides, cyclines, cotrimoxazole et chloramphénicol). La résistance aux fluoroquinolones reste rare en France.

6. Physiopathologie

S. pneumoniae est un micro-organisme invasif et toxigène.

Les principaux facteurs de virulence sont :

- Capsule polysaccharidique : correspond à la couche externe de la bactérie. La capsule polysaccharidique forme un "film" autour de la bactérie, ce qui permet à cette dernière de résister à la phagocytose diminuant ainsi l'opsonisation [1].
- Pneumolysine (PLY) : Toxine intracytoplasmique qui n'est activée qu'une fois libérée dans le milieu extérieur. Elle est responsable d'un effet pro-inflammatoire grâce à sa capacité de liaison au fragment Fc des immunoglobulines.

Dans les pneumonies, la PLY altère les muqueuses respiratoires, en raison de son activité cytotoxique pour les cellules respiratoires.

Dans les méningites, la PLY entraîne une destruction des jonctions serrées causant la rupture de la barrière hémato-méningée. Il y a alors une inflammation pouvant aller jusqu'à la surdité [1].

- Acides teichoïques et peptidoglycane : puissants inducteurs de l'inflammation. Les acides teichoïques sont libérés au cours de la lyse entraînant l'activation des monocytes, un afflux rapide de leucocytes, une activation de la voie alterne du complément et une activation du facteur d'activation plaquettaire [1].

- D'autres facteurs interviennent comme l'adhésion aux cellules ciliées de l'arbre bronchique liée à la présence de diverses protéines de surface enchâssées dans le peptidoglycane et les polysides capsulaires. Certaines protéines hydrolytiques cytoplasmiques (neuraminidase, hyaluronidase, IgA1 protéase) contribuent, également, aux phénomènes de colonisation et d'invasion [Fig.7]. La neuraminidase interviendrait en particulier dans la diffusion méningée du *S. pneumoniae* en clivant les acides sialiques [1].

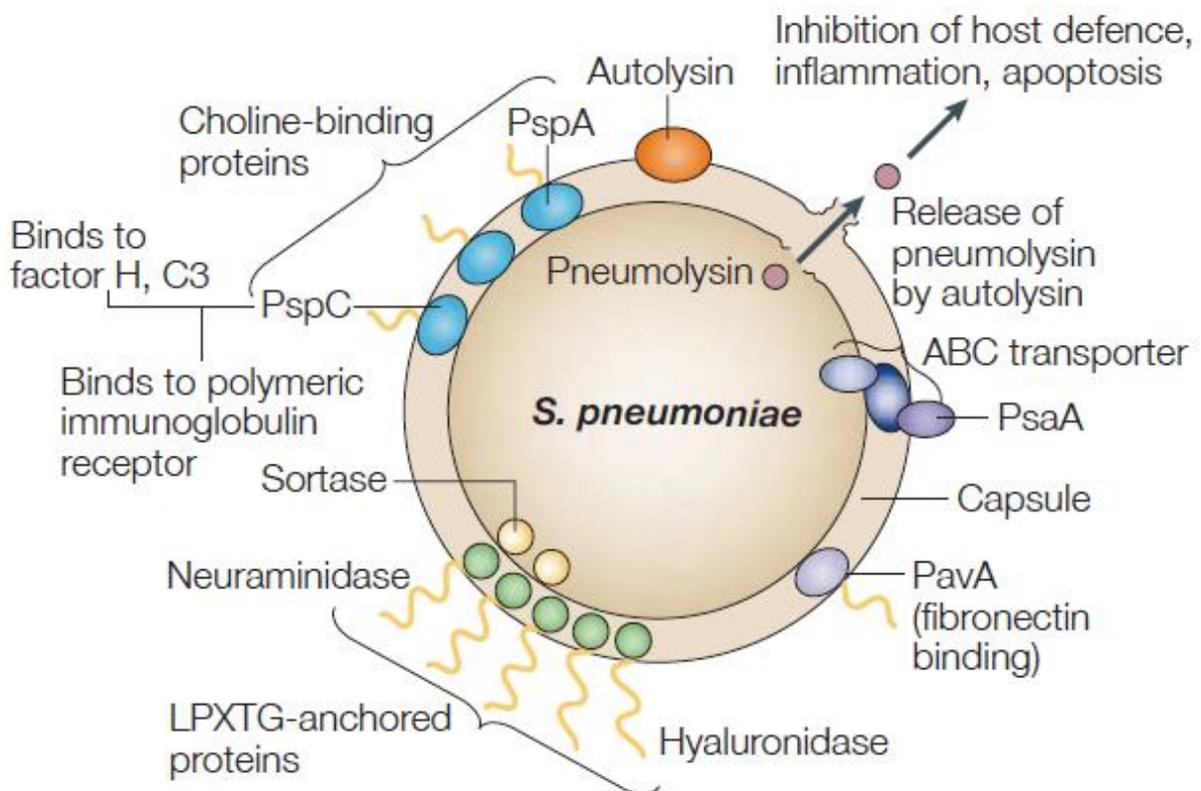


Figure 7 : Facteurs de virulence [9]

Les déficits du complément en C3, C2 et C4 prédisposent au développement des IIP. Le complément joue un rôle important dans l'immunité anti-pneumococcique par sa participation à l'opsonisation des bactéries. L'asplénie congénitale prédispose au développement de septicémies et/ou méningites à pneumocoque, soulignant le rôle important de la rate dans l'immunité anti-pneumococcique.

Le déficit en lymphocytes B comprenant un défaut de production d'anticorps allant de l'agammaglobulinémie au défaut isolé de production d'un type d'anticorps comme les anti-polysaccharidiques, sont des éléments importants de l'immunité anti-pneumococcique. L'immunité lymphocytaire B est primordiale dans le contrôle des infections à pneumocoque et

particulièrement dans la production d'anticorps anti-polysaccharidiques IgG2 qui joue un rôle important dans l'opsonisation du pneumocoque.

L'immunité anti-pneumococcique nécessite pour l'opsonisation, des anticorps anti-polysaccharidiques et des composés de la voie classique du complément pour permettre aux macrophages spléniques de détruire des bactéries circulantes. La production d'IgG2 et une coopération lymphocytaire T-B semblent importante pour établir une réponse anticorps correcte.

Les voies de signalisation des TLRs et de l'IL-1 sont essentielles dans les contrôles des infections à pneumocoque, par l'initiation et la propagation de la réponse inflammatoire et par la production d'anticorps anti-polysaccharidiques [10].

Les otites moyennes aiguës (OMA) constituent une porte d'entrée importante des méningites. *S. pneumoniae* migre vers les espaces méningés par voie transcellulaire. Cette étape requiert initialement l'adhésion aux cellules endothéliales médiée par l'interaction de la choline binding protéine CbpA aux récepteurs cellulaires de PAF (*Plaquette Activating Factor*) suivie de l'internalisation vacuolaire pour être sécrétée au pôle basolatéral [Fig. 8] [11].

Les différentes structures de la paroi bactérienne : peptidoglycane, antigène de Forssman (antigène F), polysaccharide C vont, également, moduler la réponse immunitaire non spécifique. La partie phosphorylcholine du polysaccharide C se lie au récepteur exprimé sur les cellules endothéliales activées diminuant l'activité phagocytaire de ces cellules [1].

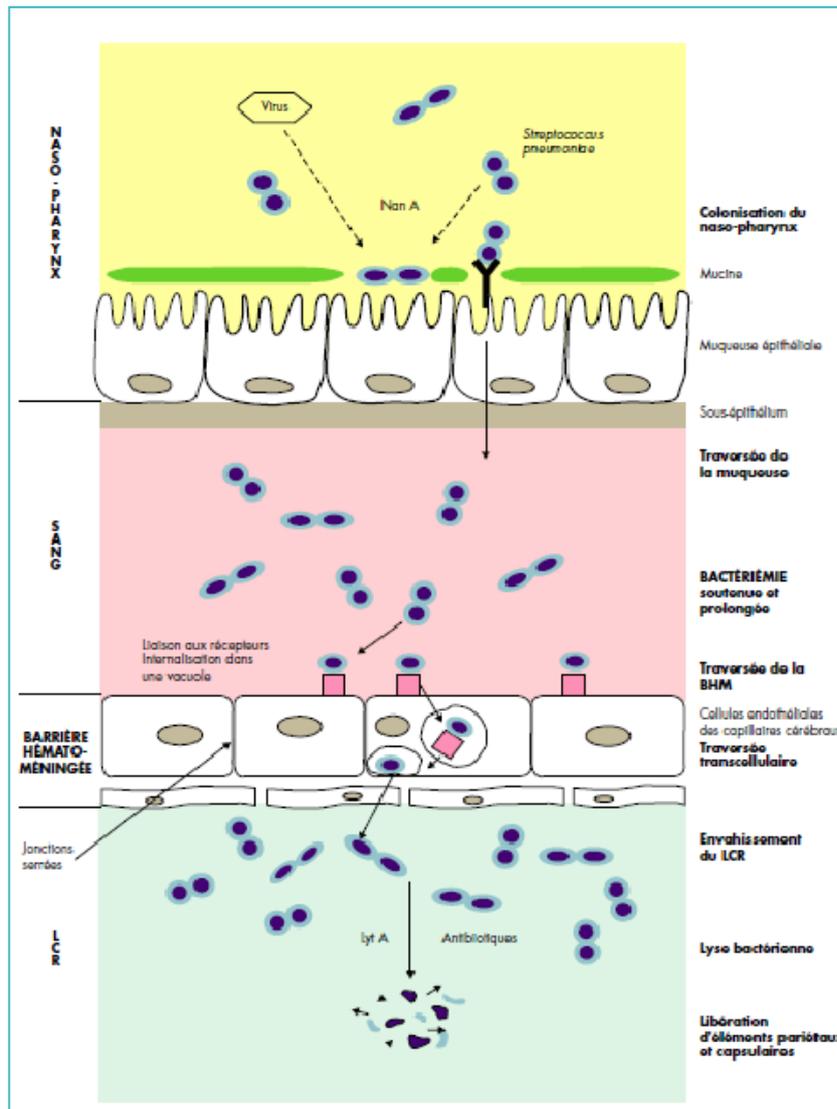


Figure 8 : Mécanismes physiopathologiques au cours des méningites à pneumocoque [11]

7. Pouvoir pathogène

S. pneumoniae est responsable de diverses infections dont les principales sont, par ordre de fréquence, les OMA, les pneumonies, les bactériémies et les méningites.

7.1 Pneumonie franche lobaire aiguë (PFLA)

S. pneumoniae est l'agent responsable de la pneumonie franche lobaire aiguë [Fig. 9]. La PFLA peut affecter toutes les personnes mais touche principalement les enfants, les personnes âgées et les personnes dont le système immunitaire est défaillant. La létalité est évaluée entre 5 et 15 %. Dans les pneumopathies bactériémiques, la mortalité peut alors atteindre 25 %. [12].

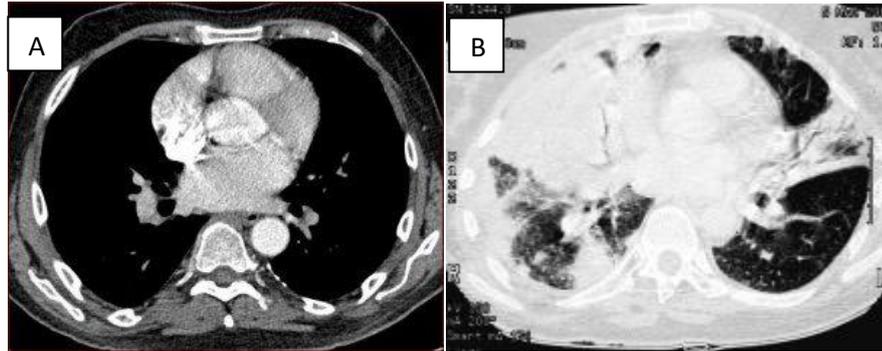


Figure 9 : Scanner thoracique normal (A), Pneumopathie franche lobaire aiguë (B)

7.2 Bactériémie

La bactériémie, le plus souvent secondaire à un foyer pulmonaire, se complique par des localisations métastatiques multiples, surtout au niveau des séreuses. Un purpura fulminans est possible surtout chez les sujets splénectomisés et les sujets immunodéprimés [1, 2].

7.3 Les méningites

Les méningites à *S. pneumoniae* sont les plus fréquentes, tous âges confondus. La porte d'entrée est soit une otite soit une sinusite aiguë [13]. En France, *S. pneumoniae* représente la première cause de méningite de l'enfant de moins de 2 ans et ce malgré l'introduction d'un vaccin conjugué, en 2003. L'analyse temporelle des cas de méningites permet de définir le pic de méningites à pneumocoque pendant les mois de décembre, janvier, février et mars [Fig. 10].

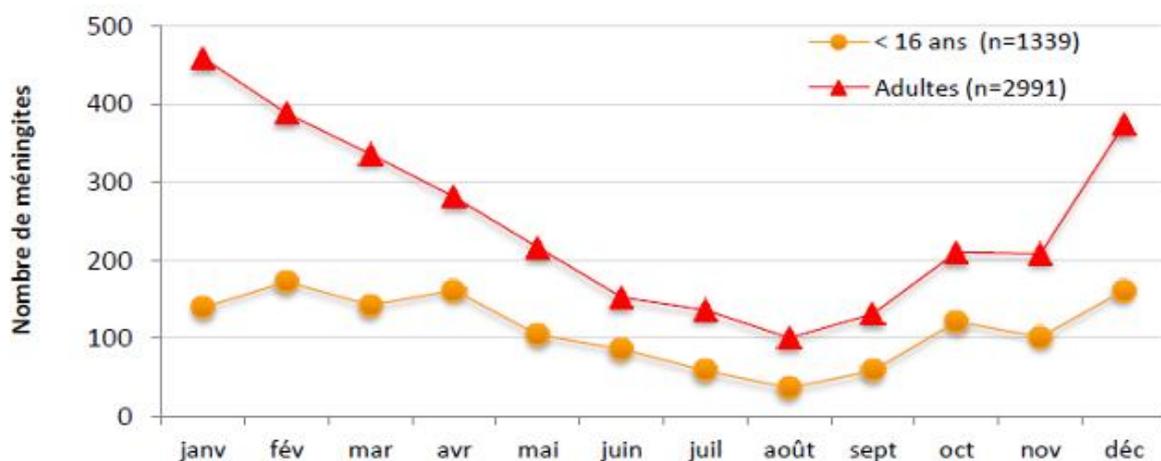


Figure 10 : Fréquence mensuelle des méningites à pneumocoque en France de 2001 à 2013 [7].

Bien que la bactérie soit très répandue, la fréquence des méningites à *S. pneumoniae* est relativement peu élevée, mais est plus grave que les autres méningites purulentes. D'évolution très rapide, elles peuvent être fatales dans environ 10% des cas ou entraîner des séquelles

neurologiques telles qu'un retard mental, une surdité, une épilepsie ou des paralysies dans 30% des cas [13].

7.4 Otite Moyenne Aiguë (OMA)

Les OMA purulentes d'origine bactérienne sont fréquemment causées par le pneumocoque (40% des cas). Elles surviennent principalement entre l'âge de 6 et 12 mois ; elles sont rares avant et moins fréquentes après l'âge de 2 ans [1, 2]. Une diminution du nombre de souches de pneumocoque isolé dans les OMA a été observée de 2001 à 2011. Une diminution du taux de PSDP a, également, été observé (76.9% en 2001 à 57.3% en 2011), de même pour les souches multi résistantes [14]. L'introduction du PCV 7® puis du PCV 13® a permis de réduire, significativement, les sérotypes inclus dans les vaccins, mais des sérotypes non vaccinaux (15A, 23A) ont émergé [14].

7.5 Les autres localisations

S. pneumoniae peut causer d'autres manifestations cliniques, diverses mais rares. Parmi elles, nous pouvons trouver les infections des séreuses: péritonites, péricardites, arthrites ou encore des pleurésies qui sont, généralement, des localisations secondaires à une bactériémie prolongée isolée ou associée à une pneumopathie [1].

8. Les facteurs de risque

Certaines maladies sont des facteurs de risque des Infections Invasives à Pneumocoque (IIP) telles que l'asplénie organique ou fonctionnelle, les maladies cardiovasculaires, pulmonaires ou hépatiques chroniques, le diabète, l'éthylisme, l'immunodépression, l'insuffisance rénale, les cancers (hémopathie ou tumeur solide), le tabagisme, le VIH et l'âge avancé (> 65 ans) [15].

Le risque d'IIP est multiplié par 3 à 56 en fonction des études et du type d'immunodépression [Tableau 1]. Les patients atteints d'une hémopathie maligne, du VIH ou de l'asplénie sont à haut risque d'IIP. Cependant, les résultats des différentes études sont variables pour le même facteur de risque [16, 17].

Facteurs de risque	Etude	Facteur étudié	OR ou risque relatif, ajusté (IC 95%)*
Immunodéprimés	Klemets Thorax 2010	Immunodépression congénitale ou acquise ou rhumatisme inflammatoire traité par IS	3,1 (2,3-4,4)
Asplénie (orga ou fonct.)	Klemets Thorax 2010	Pathologie splénique	35,6 (3-428,5)
Hémopathie maligne	Klemets Thorax 2010 Kyaw JID 2005	Hémopathie maligne Hémopathie maligne	56 (20-157) 38,3 (15,9-92,2)
Tumeurs solides	Klemets Thorax 2010 Kyaw JID 2005	Cancer solide Cancer solide	5,1 (2,4-10,9) 22,9 (11,9-44,3)
Transplantation	Klemets Thorax 2010	Transplantation (moelle ou organe solide)	2,9 (1,0-8,8)
VIH	Klemets Thorax 2010 Kyaw JID 2005	VIH ou SIDA VIH ou SIDA	14,3 (5,3-38,5) 48,4 (24,8-94,6)

Tableau 1 : Facteurs de risque d'IIP [16, 17]

Une corrélation entre le risque de développer une méningite à pneumocoque et un taux de colonisation élevé du nasopharynx chez les tabagiques actifs et passifs par rapport aux non-fumeurs a été démontrée [18]. Une étude expérimentale a montré que l'exposition des souris à la fumée de cigarette augmente le risque de méningites et bactériémies à pneumocoque. Un déficit d'interleukine 1 α ou de récepteurs d'activation des plaquettes en sont responsables [11, 19]. Le tabac détériore les cellules mucociliaires et l'intégrité de la barrière épithéliale du nasopharynx. L'exposition au tabac compromet la réponse de l'hôte face à une colonisation en raison d'une diminution de cytokines (TNF- α , CXCL-1 et CXCL-2), qui induit une baisse de neutrophiles. La fumée de cigarette expose les souris aux IIP et à une mortalité plus élevée [19]. Lors de méningites ou de sepsis chez les souris mises en contact avec la fumée de cigarettes, le nombre de leucocytes sanguins est moins élevé que chez les souris contrôles [19]. La dissémination de la bactérie dans le sang et au niveau des méninges est plus rapide chez les souris exposées. Tous ces mécanismes imputable au tabac augmentent le taux de mortalité chez les souris d'une part, par l'altération de l'épithélium au niveau pharyngé et d'autre part, la diminution de molécules intervenant dans la réponse immunitaire entraîne un passage plus facile et plus rapide du pneumocoque dans le sang et dans les tissus méningés [19].

L'alcoolisme chronique augmente, également, le risque de développer des infections bactériennes et virales en modulant les fonctions du système immunitaire. L'alcool altère la réponse immunitaire innée en diminuant la production de TNF α et en dérégulant la cascade inflammatoire. L'alcool modifie la réponse immunitaire adaptative, la maturation et le développement des cellules précurseurs de l'immunité. Chez la souris exposée à l'alcool et infectée par *S. pneumoniae*, une diminution de l'activité des chimiokines et une diminution du

nombre de cellules immunitaires au niveau pulmonaire a été observée [20]. Les effets d'une exposition chronique à l'alcool modifient la réponse immunitaire au niveau pulmonaire. La fonction des macrophages au niveau alvéolaires est détériorée, le recrutement et la fonction des neutrophiles est plus important chez les sujets alcooliques conduisant à une dégradation tissulaires des alvéoles pulmonaires ce qui induit une plus grande sensibilité aux infections pulmonaires [20].

9. Vaccins et vaccination

L'une des difficultés rencontrée pour la mise au point d'un vaccin anti-pneumocoque tient à sa diversité antigénique (93 sérotypes). Théoriquement, une couverture optimale est obtenue en combinant dans un seul vaccin les polysides capsulaire de tous les sérotypes. En pratique, cette combinaison s'avère impossible. Deux types de vaccins existent et couvrent les sérotypes les plus fréquents, les plus résistants et les plus virulents.

9.1 Vaccin non conjugué

La virulence de *S. pneumoniae* est liée en grande partie à sa capsule polysidique. Les polysides capsulaires induisent une réponse thymo-indépendante ; le vaccin 23-valent est efficace chez les sujets de plus de 2 ans [13]. Chez l'enfant de moins de 2 ans, l'immaturité immunologique explique la faible antigénicité du vaccin [12].

Le vaccin polysidique Pneumo 23® couvre 23 sérotypes : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F.

Le Pneumo 23® est indiquée chez :

- 1- Les patients aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures), patients atteints de déficits immunitaires héréditaires, patients infectés par le VIH, patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, patients transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide, patients greffés de cellules souches hématopoïétiques, patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, patients atteints de syndrome néphrotique.
- 2- Les patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infection invasive à pneumocoque : cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), emphysème, asthmes sévères sous traitement continu,

insuffisance rénale, hépatopathies chroniques d'origine alcoolique ou non, diabète non équilibré par le simple régime, patients présentant une brèche ostéo-méningé ou candidats à des implants cochléaires [21].

Des études ont montré une efficacité clinique du Pneumo 23® de l'ordre de 60% dans les infections invasives. Il n'est cependant pas efficace dans la prévention des infections non systémiques et ne diminue pas le portage rhinopharyngé [2].

Le Pneumo 23® est recommandé chez les sujets adultes à risque avec un rappel tous les 5 ans. Les répondeurs faibles sont les immunodéprimés primaires, les patients atteints d'une hémopathie maligne, les transplantés d'organes solides ou encore ceux atteints du VIH. Les rappels vaccinaux successifs du Pneumo 23® peuvent entraîner une hyporéponse en diminuant les taux d'anticorps protecteurs par épuisement progressif des lymphocytes B spécifiques [22].

Chez le sujet âgé, le Pneumo 23 ® fournirait une faible protection contre les infections à pneumocoque du fait d'une réponse immunitaire T moindre [22].

Le Pneumo 23® déclenche une réponse anticorps modeste, de courte durée et variable quantitativement. L'immunogénicité serait plus faible pour certains sérotypes et cette vaccination a été rapportée comme totalement inefficace sur la réduction du portage respiratoire. Le phénomène d'hyporéactivité immunologique ne permet d'apporter aucune preuve d'efficacité dans la prévention des pneumopathies [23].

9.2 Vaccin conjugué

Les vaccins conjugués utilisent des antigènes polysaccharidiques couplés à une protéine de *Corynebacterium diphtheriae*: CRM197. Plusieurs phages codent pour la toxine diphtérique, ils sont appelés CRM (cross-reactive materials). Le plus important des CRM identifié est le CRM197 qui code pour une forme de toxine diphtérique qui est enzymatiquement inactive et non toxique. La différence observée au niveau de la chaîne d'acides aminés est la substitution d'une glycine par un glutamate en position 52. Le couplage permet de transformer un antigène thymo-indépendant en antigène thymo-dépendant capable de stimuler l'immunité chez l'enfant de moins de 2 ans et d'obtenir une réponse immunitaire mémoire lors des injections de rappel. Ce vaccin entraîne, également, une protection contre les infections non invasives et contre le portage [13, 24].

En France, le Prévenar 7® (PCV7) a été mis sur le marché, en 2003. Ce vaccin couvre les 7 sérotypes les plus fréquents, les plus virulents et les plus résistants (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) [13]. Il a été indiqué chez les enfants à risque de moins de deux ans, à raison de trois

injections à un mois d'intervalle. En 2006, les indications s'étaient élargies à tous les enfants de moins de deux ans, à raison de deux injections à un mois d'intervalle. La couverture vaccinale est alors passée de 44% en 2006 à 85% en 2010. Une importante réduction du portage nasopharyngé a été mise en évidence permettant, via la vaccination des enfants, une protection indirecte des sujets âgés [23]. Le vaccin conjugué est indiqué dans la prévention des IIP et apporte une certaine protection contre les pneumonies et les OMA [3, 22].

La stratégie vaccinale mise en place a permis de faire diminuer, chez les enfants de moins de 2 ans, les IIP à sérotypes couverts par le PCV7 passant de 65% (entre 2002- 2005) à 17% (en 2010-2011) [7]. Le PCV7 couvrait 77 à 84% des sérotypes pathogènes et 91 à 100% des sérotypes pathogènes et résistants à la pénicilline (données 2012 CNRP). Une étude réalisée entre 2010- 2011, a montré l'émergence de sérotypes ; 3, 7F et 19A, non couverts par le PCV7 [25].

En Juin 2010, le Prévenar 13® (PCV13) a remplacé le PCV7. Il couvre en plus des sérotypes du PCV7, six autres sérotypes qui ont émergé après l'introduction du PVC7: 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A.

Les indications du PVC13 ont, également, été élargies aux :

- 1- Enfants à risque élevé d'IIP âgés de 2 ans à moins de 5 ans non vaccinés antérieurement, à raison de deux doses à deux mois d'intervalle, puis deux mois après d'une dose de Pneumo 23®
- 2- Enfants âgés de 5 ans et plus, les adolescents et les adultes immunodéprimés, atteints de syndrome néphrotique, porteurs d'une brèche ostéoméningée, d'un implant cochléaire ou candidats à cette implantation non vaccinés antérieurement, à raison, d'une dose de PVC13 puis 8 semaines plus tard une dose de Pneumo 23®.
- 3- Sujets vaccinés depuis plus de 3 ans avec le vaccin Pneumo 23®: une dose PVC13 puis 8 semaines plus tard, une dose de Pneumo 23®.
- 4- Personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques avec un schéma vaccinal de primovaccination en trois doses PVC13 puis une dose de Pneumo 23® [26].

En 2012, soit 2 ans après la mise en place du PCV13, la couverture vaccinale, en France, a atteint 92,7% chez les 24-35 mois [7].

En Belgique, le conseil supérieur de santé a redéfini les groupes cibles pour la vaccination anti pneumococcique [27]. En dehors des recommandations françaises, les adultes souffrant d'une affection cardiaque, pulmonaire hépatique ou rénale, les alcooliques, les fumeurs et les adultes en bonne santé de plus de 65 ans sont considérés comme des sujets à risque [27]. Le conseil supérieur de santé belge préconise l'administration d'une dose de PVC13 puis, huit semaines minimum après une dose du Pneumo 23®. Ces recommandations sont appliquées dans plusieurs pays Européens.

Le vaccin conjugué peut être injecté de façon simultanée avec le vaccin antigrippal [27].

10. Observatoires Régionaux de Pneumocoque (ORP)

La répartition géographique des souches résistantes aux antibiotiques étant très inégale, des ORP ont été créés en 1995 de façon à obtenir un recrutement de souches de pneumocoque le plus exhaustif possible et d'étudier les caractéristiques régionales de la résistance aux antibiotiques sur la base d'une collecte réalisée dans toutes les régions de France. Les ORP ont pour but la surveillance épidémiologique des infections à *S. pneumoniae* [Fig.11].

Depuis 1995, les ORP répartis sur l'ensemble de la France surveillent, tous les 2 ans, les sérogroupes et l'évolution de la résistance aux antibiotiques des souches isolées en situation pathologique.

En 2001, un partenariat entre les ORP et le Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP) a été établi. Les ORP participent à la mission de surveillance des sérotypes des souches de pneumocoque isolées dans les méningites et le CNRP apportait aux ORP une aide méthodologique et une aide à la mise au point de nouvelles techniques ou nouvelles études.

En 2003, l'Institut de Veille Sanitaire, le CNRP et les ORP ont signé une charte de partenariat fixant les objectifs et missions de chacun des partenaires et qui a pour objet de définir l'organisation et les conditions générales de fonctionnement d'un réseau de surveillance de *S. pneumoniae* (RSSP).

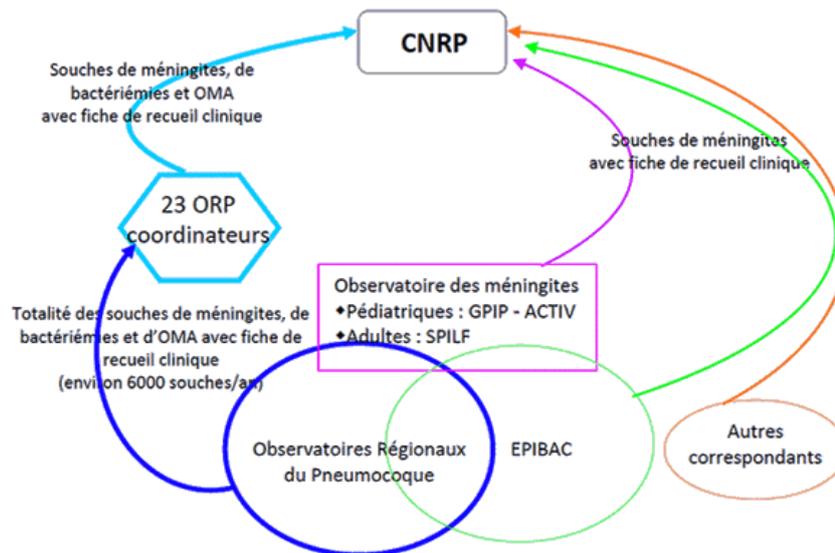


Figure 11 : Réseau de surveillance des pneumocoques: modalités de recueil centralisé des données sur les infections à pneumocoque en France

Un observatoire est défini géographiquement sur la base d'une région administrative avec sollicitation des services de microbiologie des centres hospitaliers et des laboratoires d'analyses médicales privés.

A l'échelle nationale, il existe 23 ORP dont l'ORP Picardie qui regroupe 12 centres hospitaliers.

L'ORP Picardie est reconnu à l'échelle européenne, puisqu'il fait partie, depuis 2012, de l'Observatoire Européen des infections invasives de l'enfant en partenariat avec l'InVS, le CNRP, l'ECDC (European Center for Disease Control and Prevention) et l'ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique du Val de Marne) [7].

II- Matériels et méthodes

La thèse a consisté en une étude rétrospective visant à répertorier le nombre d'IIP chez l'adulte de plus de 18 ans dans l'ORP Picardie pendant la période allant de Janvier 2012 au 31 Décembre 2015. Les centres hospitaliers participant à l'ORP sont : Saint Quentin, Laon, Château-Thierry, Chauny, Soissons, Abbeville, Doullens, Amiens, Beauvais, Compiègne, Senlis et Creil.

L'ensemble des souches isolées des hémocultures, des liquides céphalorachidiens et des liquides d'épanchement ont été étudiées par les laboratoires correspondants de l'ORP. Les fiches de renseignements et les souches recueillies ont été transmises au Centre coordinateur (Laboratoire de Bactériologie, CHU Amiens-Picardie).

Chaque fiche comporte des renseignements obligatoires : Nom, Prénom, sexe, date de naissance, date de prélèvement, centre hospitalier et nature du prélèvement.

Des tests de sensibilité aux antibiotiques (détermination des concentrations minimales inhibitrices) ont été effectués, par les méthodes de dilution en milieu gélosé, au Centre Coordinateur. Les souches ont été sérotypées soit au Centre Coordinateur par PCR en point final ou soit, au CNRP par la méthode d'agglutination à l'aide d'antisérums (Statens Serum Institut, Copenhague, Danemark).

Trois cent onze épisodes d'IIP ont été répertoriés et déclarés pendant la période de l'étude. Les dossiers cliniques de 298 patients étaient complets et analysés. La détermination et l'évaluation des facteurs de risque, le taux de mortalité et la couverture vaccinale des patients ont été relevés. Treize dossiers étaient incomplets. Cependant, les fiches de renseignement « ORP » ont été correctement renseignées (âge, date de prélèvement, origine géographique, nature du prélèvement) et les données microbiologiques ont été exploitées.

Les données de la sensibilité aux β -lactamines et la distribution des sérotypes des souches correspondantes ont été analysées.

Un tableur Excel a été utilisé et servi de support pour effectuer les calculs statistiques.

La significativité de la fréquence des IIP a été évaluée par un test du χ_2 de tendance, un $p < 0,001$ a été retenu comme significatif.

III- Résultats

1. Résultats « globaux »

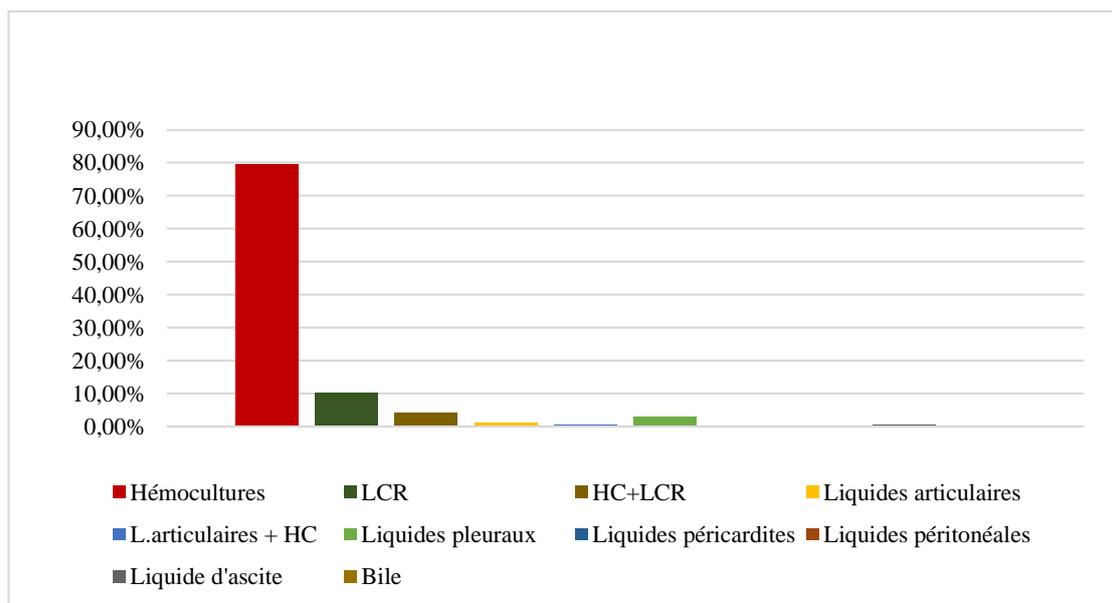
1.1. Répartition globale du nombre de souches de pneumocoque isolées dans les infections invasives par nature de prélèvement

1.1.1. Répartition des souches par nature de prélèvement

Trois cent onze souches de pneumocoque, non redondantes, ont été isolées dans les infections invasives dans la région Picardie pendant une période de 4 ans (2012- 2015).

Les hémocultures étaient les principaux prélèvements (79,42%) suivis des liquides céphalo-rachidiens (14,47%) et des liquides pleuraux (2,89%). Les autres liquides de ponction (liquides articulaires, liquides d'ascite, liquides péricardiques, liquides péritonéaux et bile) étaient rares (8 cas soit 2,5%) [Fig.12].

Dans 29,9 % des cas de méningites (13/45) et dans 40 % des cas d'arthrites (2/5), le pneumocoque a été isolé, simultanément, au niveau du site de l'infection et dans les hémocultures.



1.1.2. Nombre de souches isolées par an et par site infectieux

Figure 12 : Nature des prélèvements positifs à pneumocoque

L'analyse rétrospective montre que le nombre de souches invasives répertoriées les années paires (2012 et 2014) pendant la période de l'étude est nettement moins important que les années impaires (années de recueil) [Tableau 2]. Cette observation indique que le nombre de cas d'IIP

répertorié est sous-estimé dans la Région Picardie.

<i>nature des prélèvements positifs</i>	<i>2012 (% positifs)</i>	<i>2013 (% positifs)</i>	<i>2014 (% positifs)</i>	<i>2015 (% positifs)</i>	<i>Total (%)</i>
<i>Hémocultures (HC)</i>	14,14	26,37	13,5	25,4	79,41
<i>LCR</i>	3,22	3,22	2,57	1,29	10,3
<i>LCR+HC</i>	0,32	1,61	0,64	1,61	4,18
<i>Liquides pleuraux</i>	0	1,61	1,29	0	2,9
<i>Liquides articulaires</i>	0,32	0,32	0,32	0	0,96
<i>L.articulaires+ HC</i>	0,32	0	0,32	0	0,64
<i>Liquides pericardites</i>	0	0	0,32	0	0,32
<i>Liquide péritonéale</i>	0	0	0,32	0	0,32
<i>Liquide d'ascite</i>	0	0,32	0	0,32	0,64
<i>Bile</i>	0	0,32	0	0	0,32
<i>Total</i>	18,32	33,77	19,28	28,62	99,99

Tableau 2 : Nombre de prélèvements par site infectieux et par année

1.2. Nombre de souches par tranche d'âge

La moyenne d'âge et l'âge médian des patients étaient de 67.4 ans et 67 ans (20-103 ans), respectivement.

La moyenne d'âge et l'âge médian des patients du CHU et ceux des patients des centres hospitaliers périphériques étaient sensiblement identiques (68.3 ans vs 66.9 ans et 67 ans vs 68 ans, respectivement).

Chez le sujet de moins de 65 ans, le taux d'IIP était de 46.3%. Chez le sujet > 65 ans, le taux d'IIP était de 53.7%. Dans cette dernière tranche d'âge, le taux d'IIP est plus important chez le sujet > 80 ans [Fig. 13].

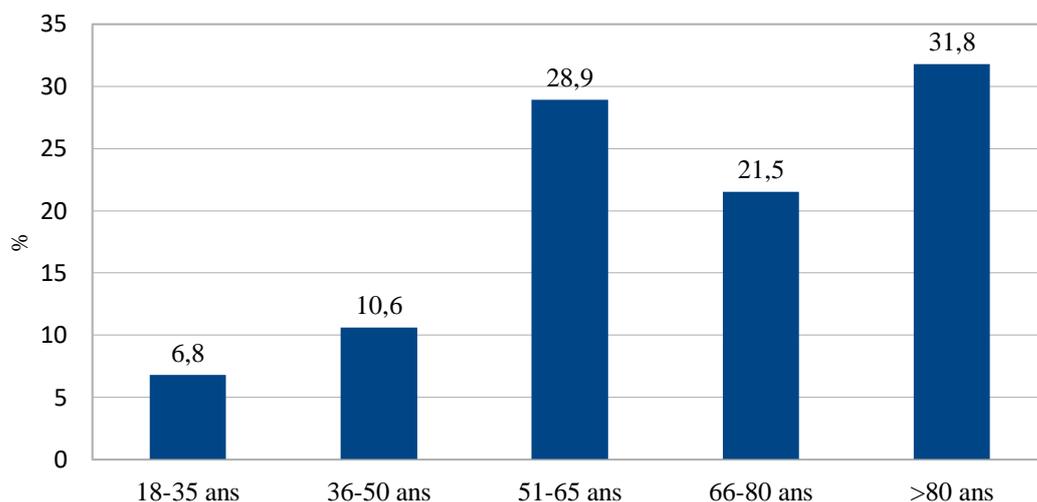


Figure 13 : Souches invasives de pneumocoque par tranche d'âge

Le nombre de souches invasives isolées dans les centres hospitaliers périphériques

(N=209) est plus élevé qu'au CHU (N=102) et ce, quelle que soit la tranche d'âge [Fig. 14].

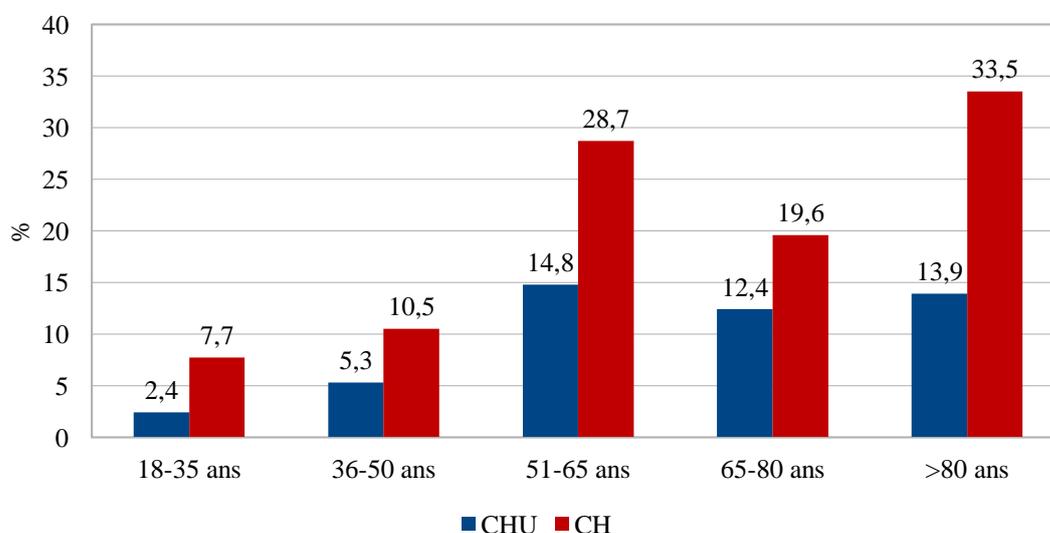


Figure 14 : Nombre de souches invasives par tranche d'âge et par centre

1.3. Répartition du nombre de cas d'IIP par sexe et par tranche d'âge

Le sexe Ratio (H/F) était de 1.21.

Le nombre de cas d'IIP est plus important chez l'homme (54.7%) que chez la femme (45.3%), mais la différence n'est pas, statistiquement, significative.

Les femmes ont une moyenne d'âge plus élevée (70.9 ans) que les hommes (64,4 ans). Chez le sujet < 65 ans, les IIP sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme ($p < 0,001$). Dans la tranche d'âge 66-80 ans, le nombre de cas d'IIP est sensiblement équivalent. A partir de

80 ans, le nombre de cas est, à l'inverse, plus élevé chez la femme que chez l'homme, mais la différence n'est pas, statistiquement, significative [Fig. 15].

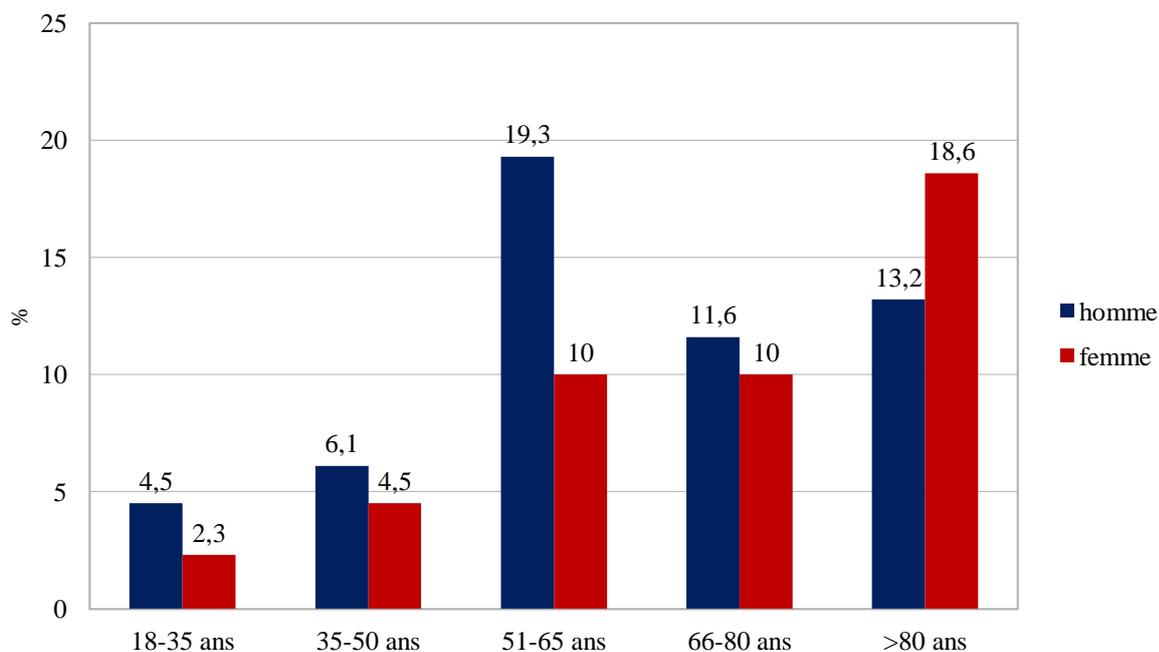


Figure 15 : Taux d'IIP par sexe et par tranche d'âge

2. Sensibilité aux β -lactamines des souches invasives de pneumocoque

2.1. Taux de pneumocoque de sensibilité diminuée à la Pénicilline G (PSDP) par an

Le taux de PSDP pendant la période de l'étude est stable dans la région Picardie. Cependant, un pic a été observé en 2014 (31,7%) [Fig. 16].

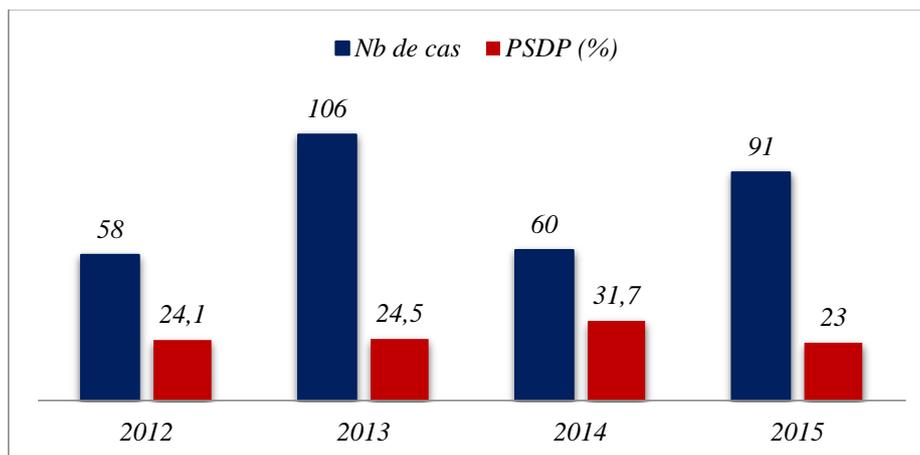


Figure 16 : Nombre de souches invasives et taux de PSDP par an

2.2. Sensibilité des souches invasives de pneumocoque aux β -lactamines

Parmi les PSDP, le taux de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime est relativement faible. Ce taux varie en fonction des années de 5.2% à 11.3 % et 1.6% à 5.2%, respectivement [Fig. 17].

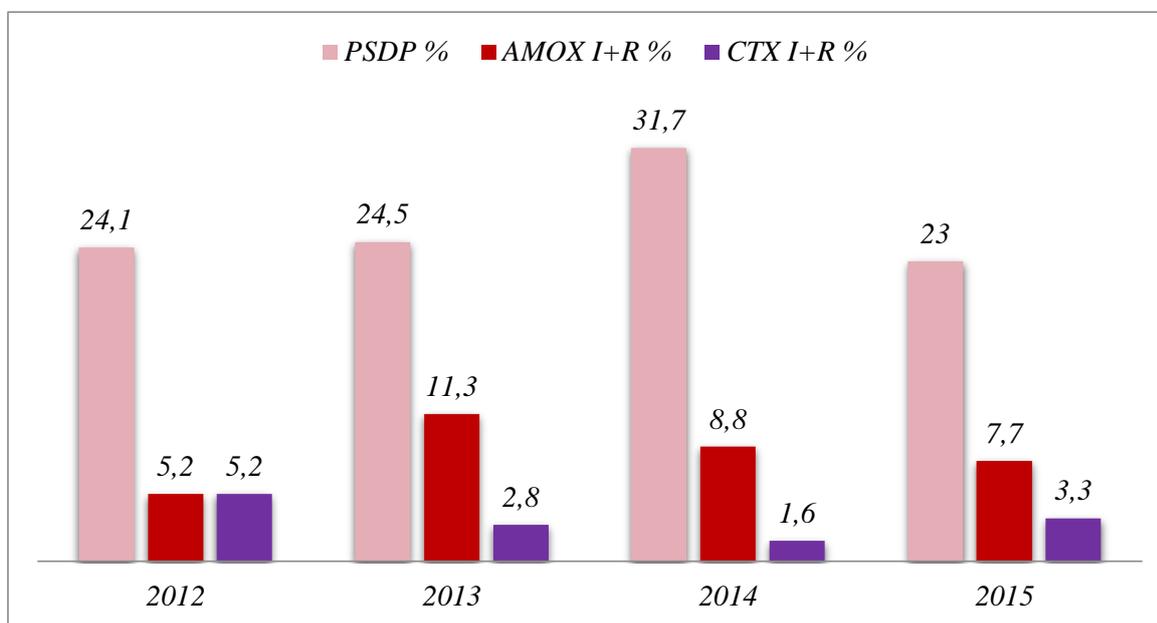


Figure 17 : Taux de pneumocoque de sensibilité diminuée aux β -lactamines par an

2.3. Niveau de sensibilité des PSDP aux β -lactamines de 2012 à 2015

La sensibilité des PSDP à l'amoxicilline ($CMI \leq 0,5$ mg/L) et aux céphalosporines de troisième génération ($CMI \leq 0,5$ mg/L) était, durant la période de l'étude, de 65.3 % et 87.5 %, respectivement.

La CMI de la Pénicilline G des souches invasives étudiées varie de 0,008 à 2 mg/L. Aucune souche résistante ($CMI > 2$ mg/L) n'a été isolée.

La CMI de l'amoxicilline varie de 0,008 à 4 mg/L. Le taux de souches de sensibilité intermédiaire était de 28% et le taux de souches résistantes était de 6,90% ($CMI = 4$ mg/L).

La CMI du Céfotaxime varie entre 0,008 et 2 mg/L. Le taux de souches de sensibilité intermédiaire était de 2,8%. Aucune souche résistante n'a été isolée [Fig. 18].

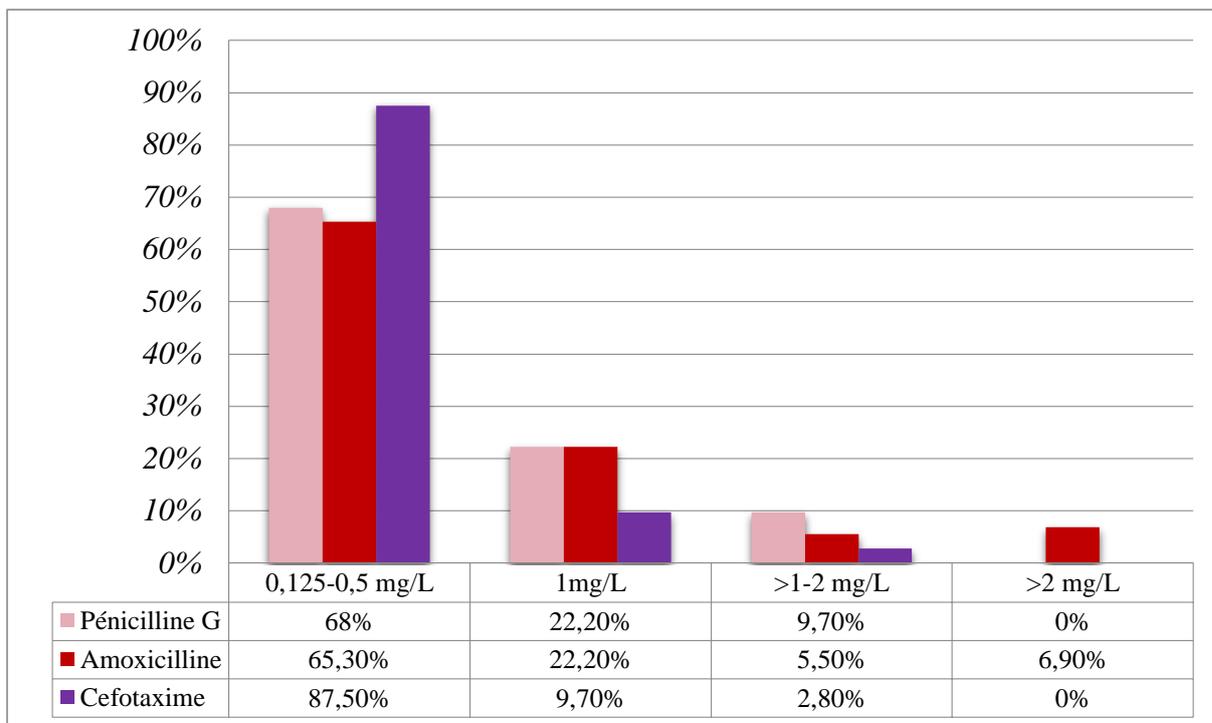


Figure 18 : Niveau de sensibilité des PSDP aux β -lactamines

3. *S. pneumoniae* et sérotypes

3.1 Sérotype des souches isolées dans les infections invasives

Le sérotypage de 60.8 % des souches invasives isolées, pendant la période de l'étude, a été réalisé soit au CNRP soit, au CHU d'Amiens par PCR « maison ». Parmi les sérotypes identifiés, 71.9% étaient des sérotypes couverts par les vaccins, 22.75 % étaient des sérotypes non couverts par les vaccins et 5% des souches étaient non typables. Les sérotypes couverts par le vaccin conjugué ont été retrouvés dans 35.4% des cas [Fig. 19].

Les sérotypes isolés sont, par ordre de fréquence : 3, 12F, 22F, 8, 19A, 23B, 7F et 14.

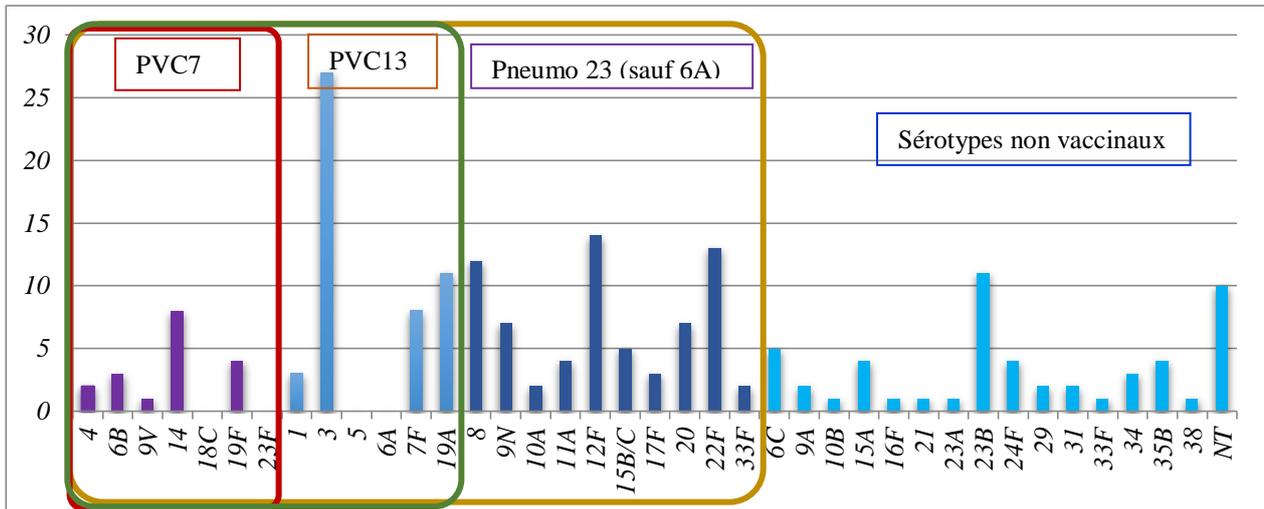


Figure 19 : Sérotype des souches isolées dans les infections invasives

3.2. Pneumocoque de sensibilité diminuée à la Pénicilline G et sérotypes

Parmi les PSDP, les sérotypes couverts par le Prévenar 13 (sérotypes 6B, 14, 19A, 19F, 1, 3 et le 7F) et le Pneumo 23 (11A, 12F, 22F, 33F) ont représenté 55,4% et 65,4% respectivement des souches isolées [Fig. 20]. D'autres sérotypes non couverts par les vaccins; 6C, 15A, 23B, 29 et le 35B étaient des PSDP.

Parmi les souches isolées, les sérotypes 14, 15A, 19F, 24B, 35B étaient tous des PSDP. Parmi les sérotypes 19A, 23B et 33F, 40% des souches étaient des PSDP.

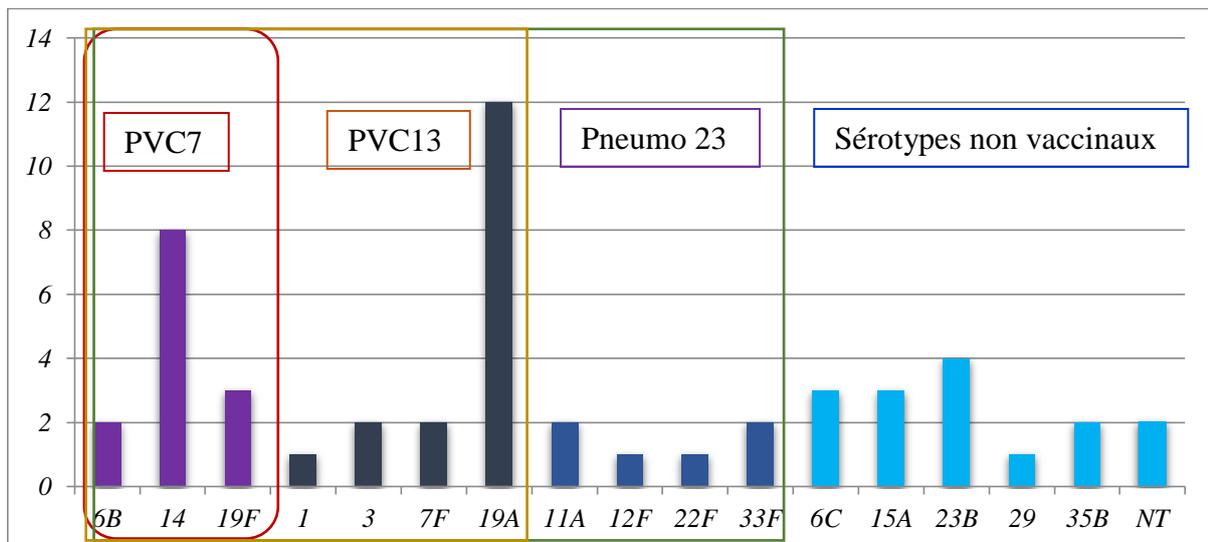


Figure 20 : PSDP et sérotypes

4. Infections invasives à pneumocoque et données cliniques

Sur un total de 311 cas d'IIP répertoriés, 298 dossiers cliniques étaient complets et exploités.

Certains critères (manifestations cliniques, facteurs de risque, mortalité et couverture vaccinale) ont été retenus dans cette étude.

4.1 Manifestations cliniques

Les principales manifestations cliniques étaient les pneumopathies/ bactériémies, les méningites et les pleurésies.

4.2 Facteurs de risque

Les patients sans facteur de risque ont représenté 9,1% de la population étudiée. Dans 90,9% des cas d'IIP, un facteur de risque, au moins, a été retrouvé. Dans 63,8% des cas, plusieurs facteurs de risque ont été retrouvés [Tableau 3].

Facteurs de risque (nombre)	% de patients
0	9,1
1	27,2
2	35,9
≥ 3	27,9

Tableau 3 : Nombre de facteurs de risque

L'IIP était plus fréquente chez les sujets avec, au moins, un facteur de risque ($p < 0,001$).

Les facteurs à haut risque d'IIP (splénectomies, les hémopathies malignes, la corticothérapie au long cours et/ou traitement immunosuppresseurs et le VIH) sont plus fréquents chez les sujets de moins de 50 ans et les sujets de plus de 65 ans. Les pathologies chroniques sont des facteurs de risque moins fréquents dans la tranche d'âge 18-35 ans. Les IIP chez les sujets sans facteurs de risque étaient fréquentes dans cette dernière tranche d'âge [Fig.21].

Quelle que soit la tranche d'âge, les patients à risque étaient les plus fréquents [Fig. 21].

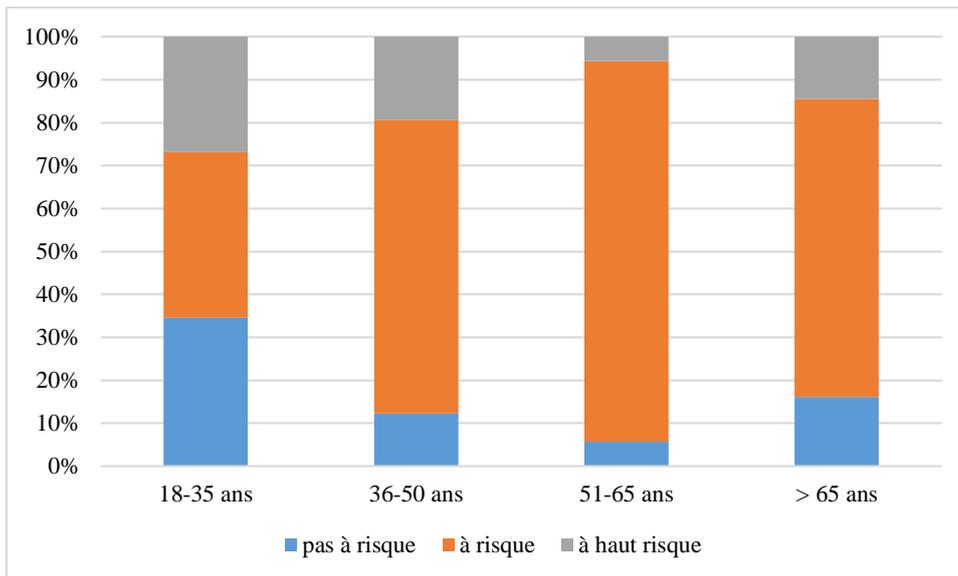


Figure 21 : Répartition des facteurs de risque par tranche d'âge

Dans cette étude, les facteurs de risque, le plus fréquemment, retrouvé étaient le tabac (24.6%), le diabète (23.9%), l'alcool (17.8%), les tumeurs solides (14.2%), l'insuffisance cardiaque (12.4%) et l'insuffisance rénale chronique (10%).

Les pathologies respiratoires dans leur globalité (BPCO, asthme, insuffisance respiratoire) étaient, également, des facteurs de risque fréquemment retrouvés (22%) [Tableau 4].

L'alcool et le tabac étaient des facteurs de risque retrouvés plus fréquemment chez le sujet de moins de 65 ans que chez les sujets de plus de 65 ans ($P < 0.001$).

A l'inverse, les insuffisances rénale et cardiaques étaient les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés chez les sujets de plus de 65 ans que les sujets de moins de 65 ans ($P < 0.001$).

Pour les autres facteurs de risque, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les sujets de moins de 65 ans et les sujets de plus de 65 ans.

	18-65 ans	>65 ans	Tous âges	P value
diabète	21,4	25,9	23,9	0.8
splénectomie	5	1,3	3	0.1
immunodépression	10	7,6	8,7	0.8
BPCO	11,4	7,6	9,4	0.2
asthme	6,4	3,2	4,7	0.1
alcool	30,7	6,3	17,8	<0.001*
tabac	45	6,3	24,5	<0.001*
tumeurs solides	12,9	15,2	14,1	0.2
hémopathie	6,4	13,3	10,1	0.05*
insuffisance rénale chronique	3,6	15,8	10,1	<0.001*
insuffisance cardiaque	5,7	18,4	12,4	<0.001*
insuffisance respiratoire	8,6	7,6	8,1	0.8
VIH	0,7	0	0,3	0.2

Tableau 4: Facteurs de risque par tranche d'âge

4.2.1. Facteurs de risque par sexe

Les facteurs de risque sont, globalement, plus fréquents chez l'homme que chez la femme. L'alcool, le tabac, la BPCO, les tumeurs solides et l'insuffisance respiratoire étaient plus fréquemment retrouvés chez l'homme que chez la femme. En revanche, l'immunodépression était plus fréquemment retrouvée chez la femme que chez l'homme [Fig. 22].

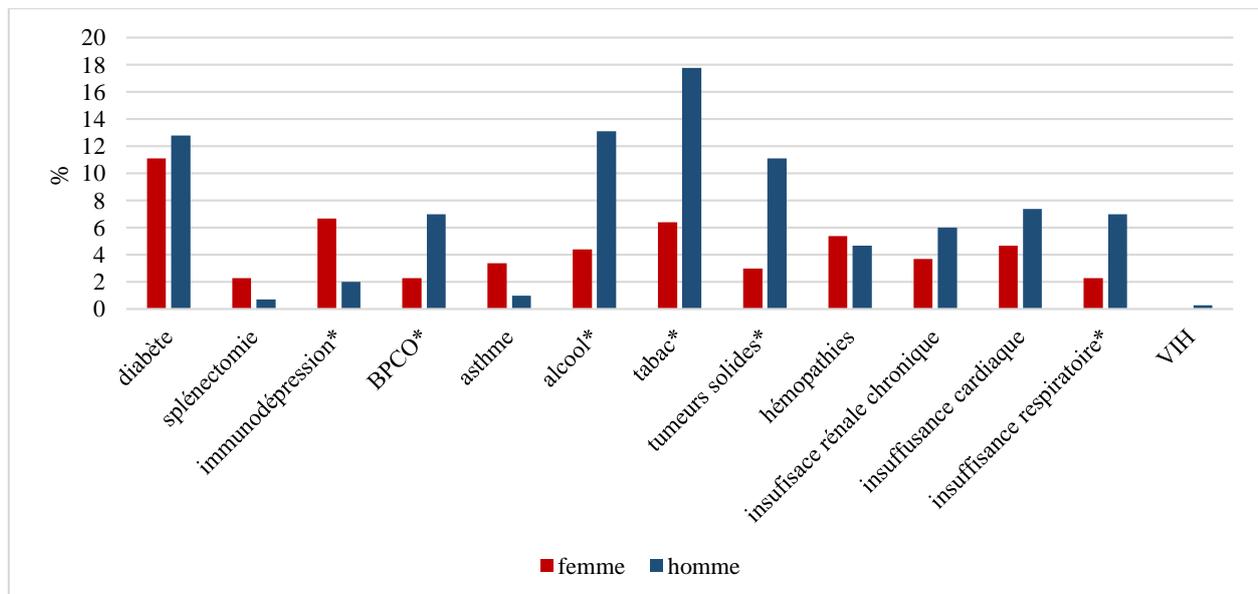


Figure 22 : Facteurs de risque par sexe

4.2.2. Facteurs de risque par tranche d'âge

L'étude des facteurs de risque a été effectuée par centres hospitaliers où les patients ont été pris en charge.

4.2.2.1. Facteurs de risque d'IIP dans toute la Région Picardie

Dans la Région et pour la tranche d'âge 18-35 ans, les principaux facteurs de risque retrouvés étaient le tabac, l'immunodépression, les splénectomies et l'asthme.

Dans la tranche d'âge 36-65 ans, les trois principaux facteurs de risque étaient le tabac, l'alcool et le diabète. Les tumeurs solides et les BPCO étaient retrouvés, essentiellement, dans la tranche d'âge 51-65 ans.

Chez le sujet >65 ans, les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés étaient : le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, les tumeurs solides et les hémopathies malignes [Fig. 23].

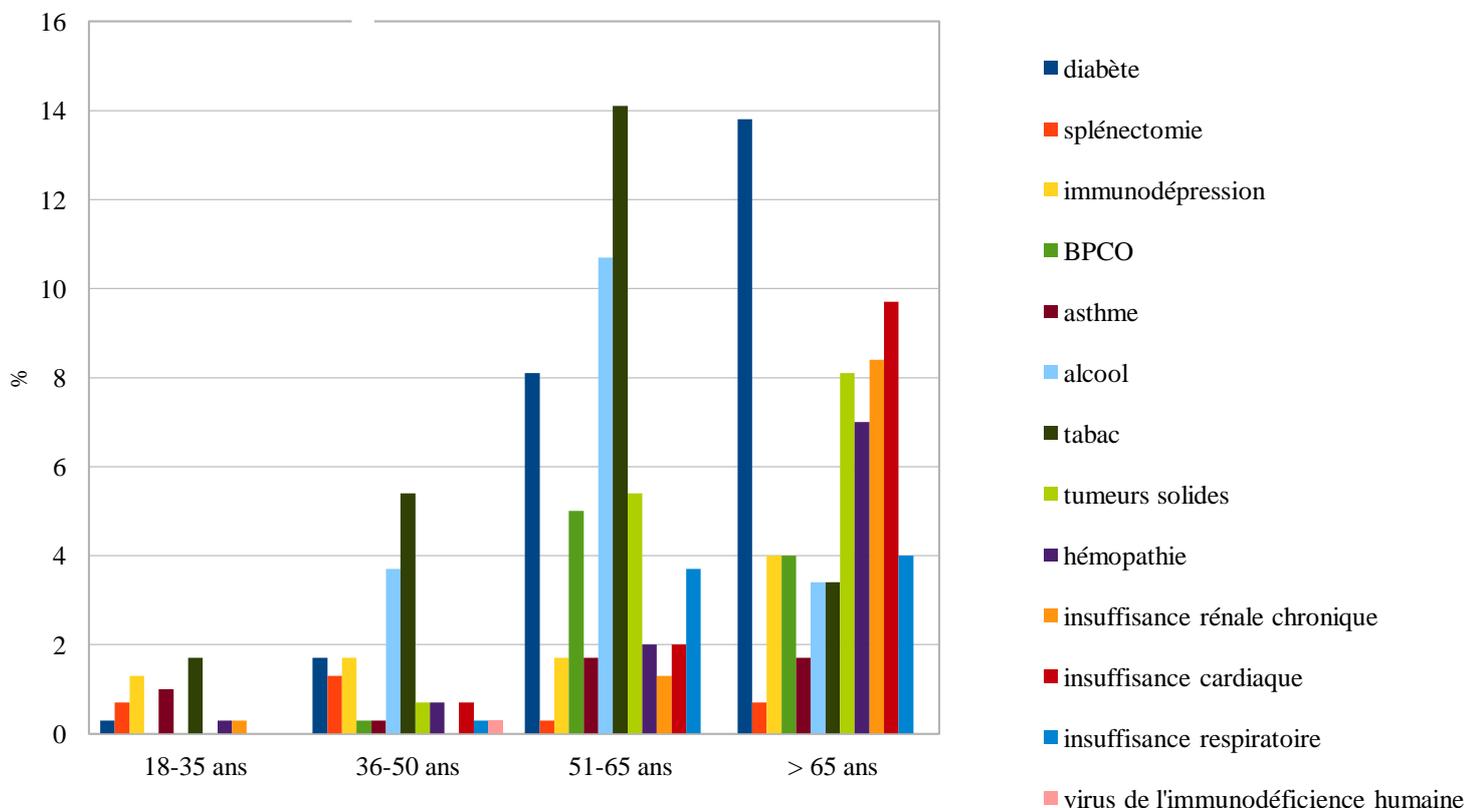


Figure 23 : Facteurs de risque par tranche d'âge dans la région Picardie

4.2.2.2. Facteurs de risque par tranche d'âge au CHU d'Amiens

Dans la tranche d'âge 18-35 ans, le principal facteur de risque retrouvé était l'immunodépression.

Dans la tranche d'âge 36-50 ans, les principaux facteurs de risque étaient le tabac et l'alcool. Le diabète, l'immunodépression et la splénectomie ont, également, été retrouvés. Un cas de VIH a été retrouvé dans cette tranche d'âge.

Dans la tranche d'âge 51- 65 ans, les principaux facteurs de risque étaient, par ordre de fréquence, le tabac, l'alcool et le diabète. Les tumeurs solides, les BPCO et l'insuffisance respiratoire étaient retrouvés, également, comme de principaux facteurs de risque. Les hémopathies malignes et l'insuffisance cardiaque étaient, également, retrouvés.

Dans la tranche d'âge > 65 ans, les principaux facteurs de risque retrouvés étaient le diabète, les hémopathies malignes, les tumeurs solides, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique [Fig. 24].

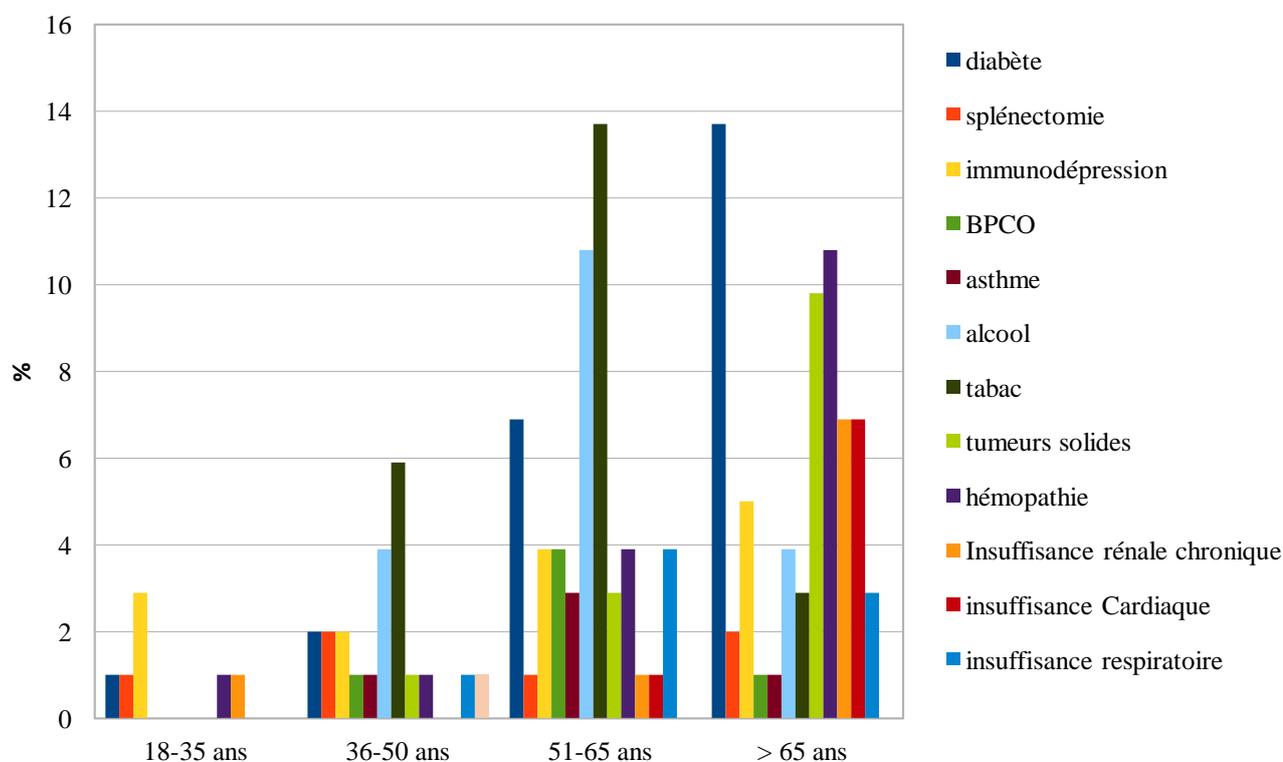


Figure 24 : Facteurs de risque par tranche d'âge au CHU d'Amiens

4.2.2.3. Facteurs de risque par tranche d'âge dans les Centres Hospitaliers périphériques

Dans la tranche d'âge 18-35 ans, les principaux facteurs de risque retrouvés étaient le tabac et l'asthme.

Dans la tranche d'âge 36-50 ans, les principaux facteurs de risque étaient ceux retrouvés au CHU (tabac et alcool).

Dans la tranche d'âge 51- 65 ans, les principaux facteurs de risque retrouvés (tabac, alcool et diabète) étaient similaires à ceux observé au CHU. Les tumeurs solides, les BPCO et l'insuffisance respiratoire ont été retrouvés, également, comme de principaux facteurs de risque. Cependant, un taux élevé d'insuffisance cardiaque et un taux faible d'hémopathie maligne a été noté.

Dans la tranche d'âge > 65 ans, les principaux facteurs de risque retrouvés étaient le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, les tumeurs solides, l'insuffisance respiratoire et les BPCO. A l'inverse du CHU, les hémopathies malignes étaient moins fréquemment retrouvés [Fig. 25].

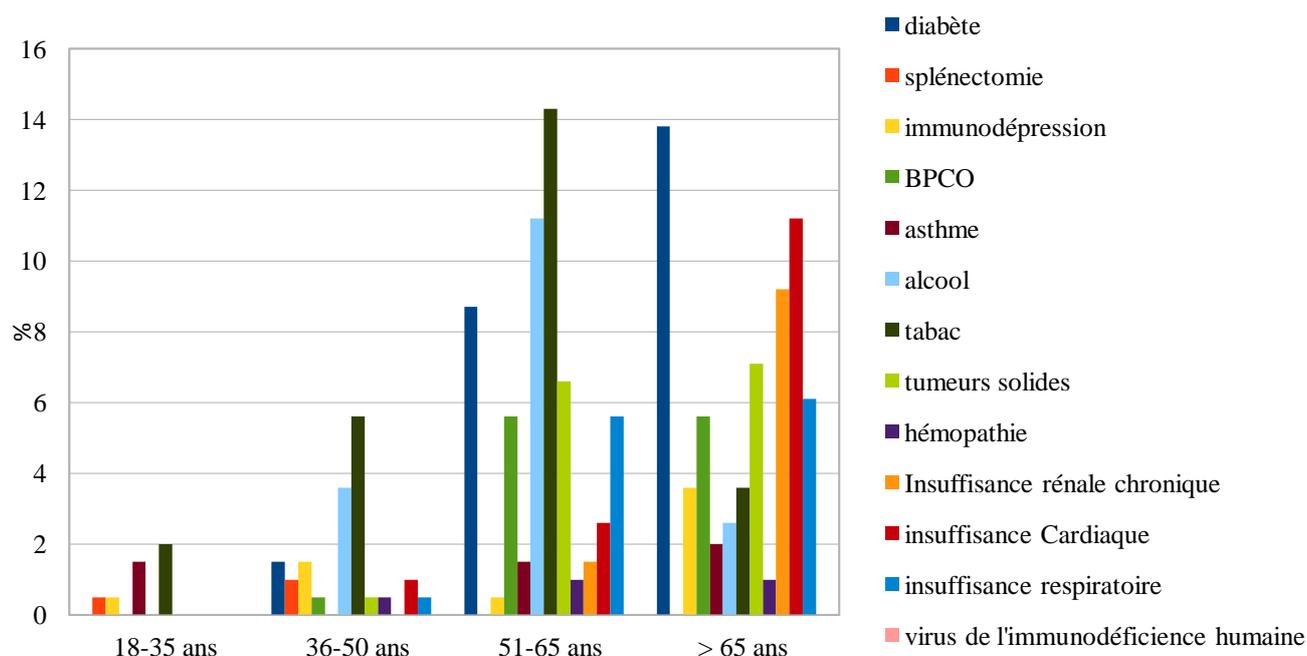


Figure 25 : Facteurs de risque par tranche d'âge dans les centres hospitaliers périphériques

4.2.3. Focus sur les tumeurs solides et IIP

Les tumeurs solides ont été retrouvées dans 14.1% des cas. Les cancers pulmonaires et les cancers digestifs étaient les plus fréquents, mais des tumeurs solides d'autres organes ont été retrouvées [Fig. 26].

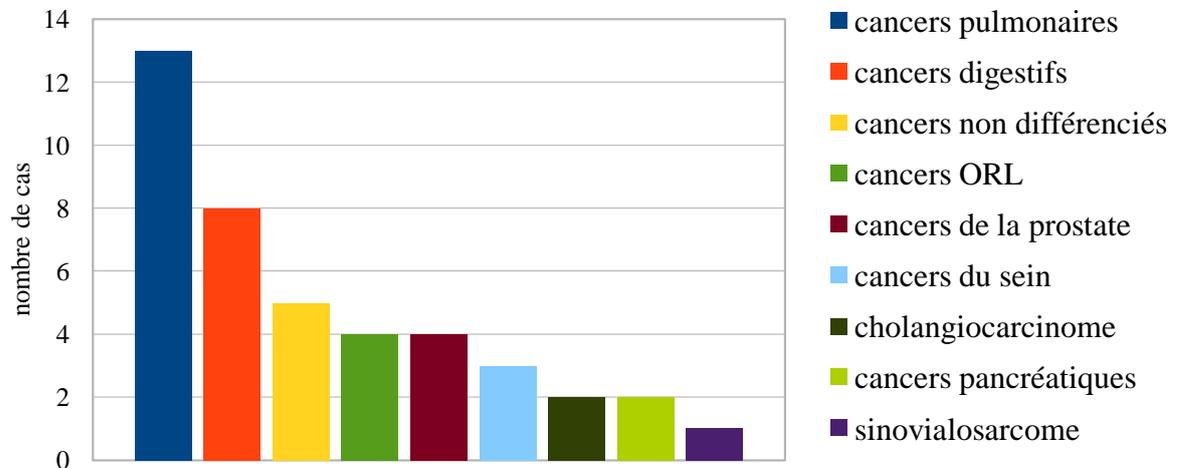


Figure 26 : Tumeurs solides et IIP

4.2.4. Focus sur les hémopathies malignes et IIP

Les hémopathies malignes ont été retrouvées dans 10% des cas. Les myélomes, les lymphomes et les leucémies étaient les plus fréquents. Parmi les leucémies, cinq leucémies lymphoïdes chroniques et un cas de leucémie aigue myéloblastique ont été retrouvées [Fig. 27].

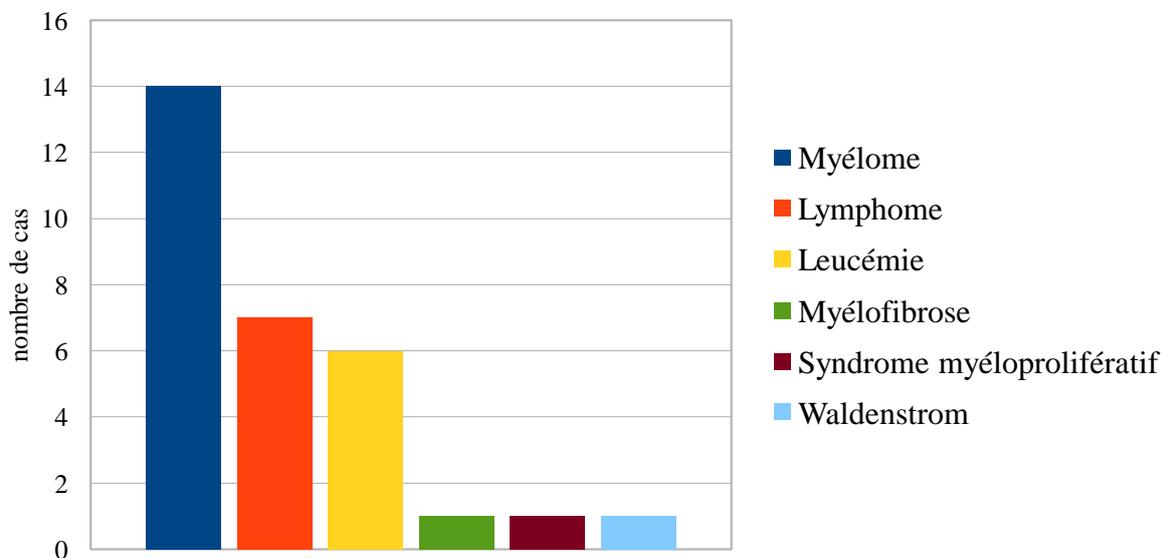


Figure 27 : IIP et hémopathies malignes

4.2.5. Focus sur le tabac et IIP

Le tabac est un facteur de risque plus fréquent chez l'homme (18.1%) que chez la femme (6.4%). La différence est statistiquement significative ($P < 0.001$)

Le tabac était le principal facteur de risque retrouvé dans cette étude (24.4%). Ce facteur de risque était plus fréquent dans les tranches d'âge 18-35 ans et 51-80 ans [Fig. 28].

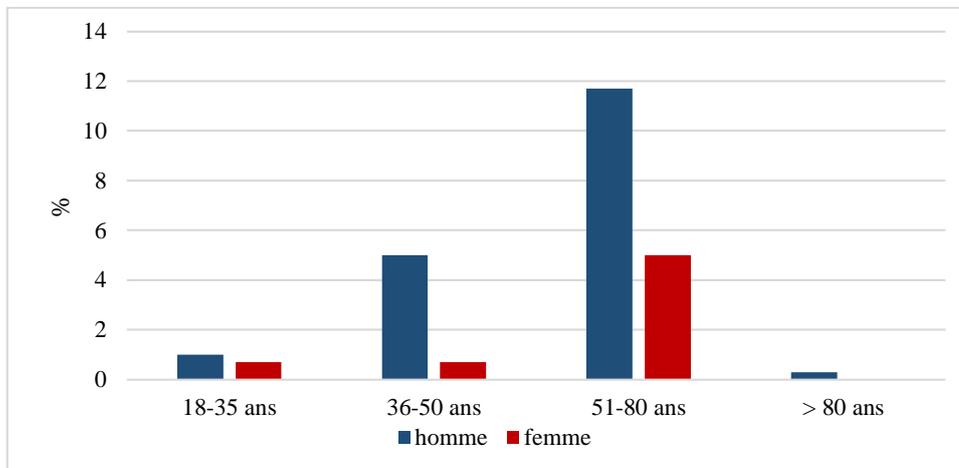


Figure 28 : IIP et tabac par tranche d'âge et par sexe

4.2.6. Focus sur l'alcool et IIP

Ce facteur de risque est, essentiellement, retrouvé chez l'homme (13.4% versus 4.4%) [Fig. 29]. La différence est statistiquement significative ($P < 0.001$).

A partir de la tranche d'âge 36-50 ans, l'alcool est l'un des principaux facteurs de risque (17.8%) retrouvé dans la Région Picardie [Fig. 29]. Ce facteur de risque était, plus fréquemment, retrouvé dans les centres hospitaliers périphériques qu'au CHU (11.4% versus 6.3%).

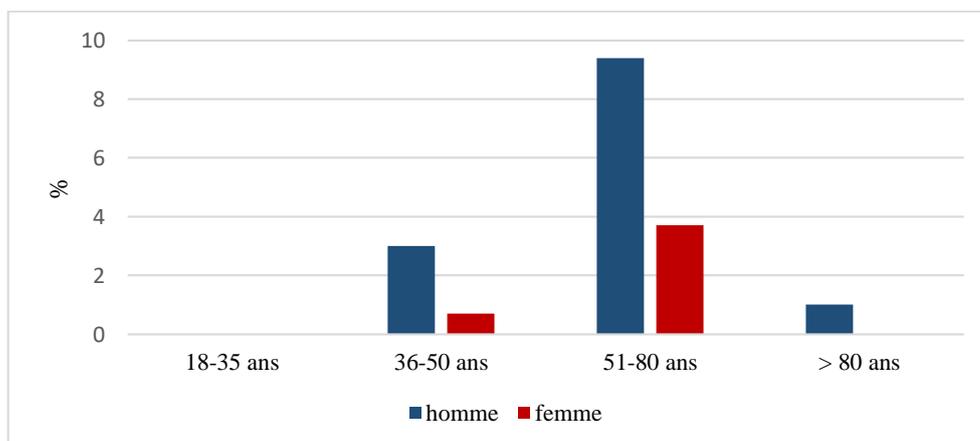


Figure 29 : IIP et alcool par tranche d'âge et par sexe

5. Type d'infection invasive à pneumocoque et facteurs de risque

Chez les sujets sans facteur de risque (9.1%), les manifestations cliniques étaient les pneumopathies (48.1%), des méningites (48.1%) et une péricardite (3.7%).

Les pneumopathies/ bactériémies, les méningites étaient les principales manifestations cliniques chez les patients avec, au moins, un facteur de risque. D'autres manifestations cliniques (pleurésies, arthrites) ont été retrouvées [Fig. 30].

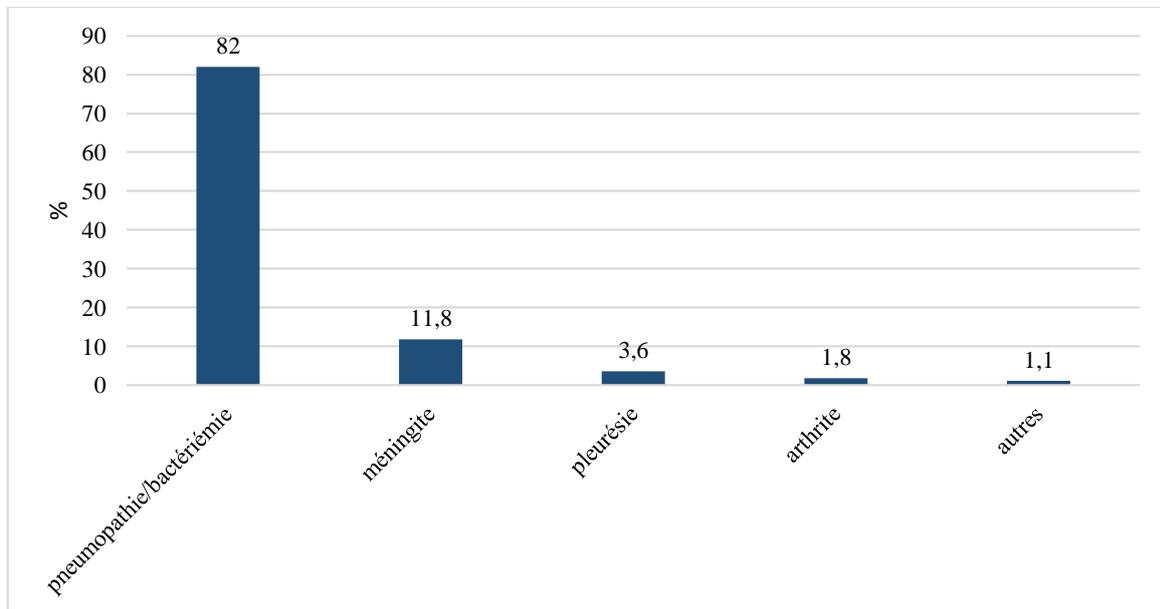


Figure 30 : Type d'IIP chez les patients avec au moins un facteur de risque

6. Infections invasives à pneumocoque et taux de mortalité

Le taux de mortalité « global » dans la population étudiée était de 16.8 %.

Le taux de mortalité chez les patients sans facteur de risque était de 0.94 % alors que le taux de mortalité chez les patients avec, au moins, un facteur de risque était de 15.11 %. La différence de taux de mortalité n'est pas, statistiquement, significative.

Le taux de mortalité chez la femme était de 19.1 % et chez l'homme de 14.8 %, mais le taux n'est pas statistiquement significatif. La moyenne d'âge chez la femme était de 78.3 ans et chez l'homme de 66.7 ans. Le taux de mortalité était plus élevé chez la femme de plus de 80 ans que chez l'homme. En revanche, le taux était plus élevé chez l'homme de moins de 80 ans que chez la femme [Fig. 31].

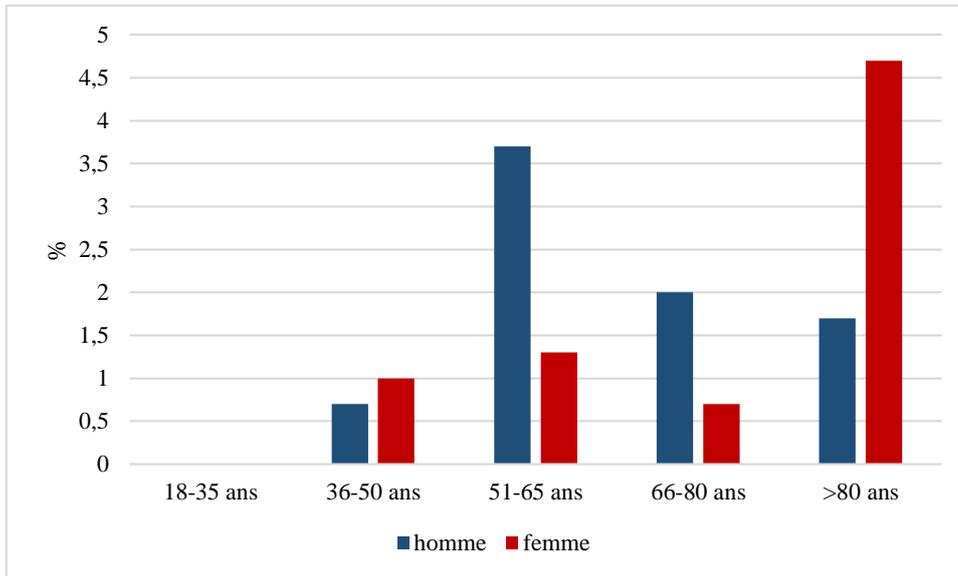


Figure 31 : Taux de mortalité par sexe et par tranche d'âge

6.1. Taux de mortalité par tranche d'âge

Aucun décès n'a été répertorié dans la tranche d'âge 18-35 ans pendant toute la période de l'étude. Le taux de mortalité dans la tranche d'âge 36-50 ans et 66-80 ans était de 1.7% et 2.7%, respectivement.

Le taux de mortalité est plus élevé dans les tranches d'âge 51-65 ans (5%) et chez les sujets >80 ans (6.4%) [Fig. 32].

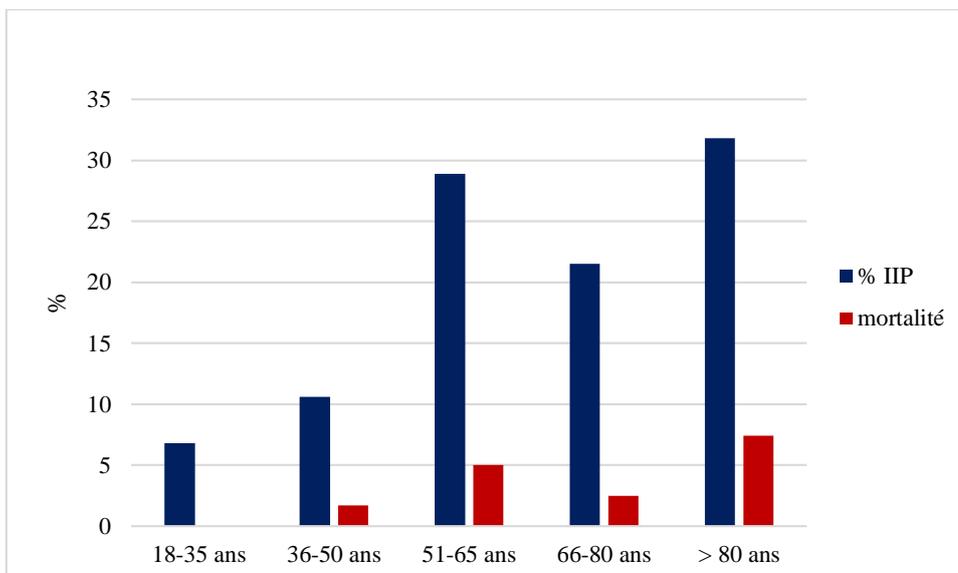


Figure 32 : IIP et taux de mortalité par tranche d'âge

6.2. Taux de mortalité annuelle par tranche d'âge

Quelle que soit l'année, un pic du taux de mortalité est observé dans la tranche d'âge 51-65 ans et chez les sujets > 80 ans [Fig. 33].

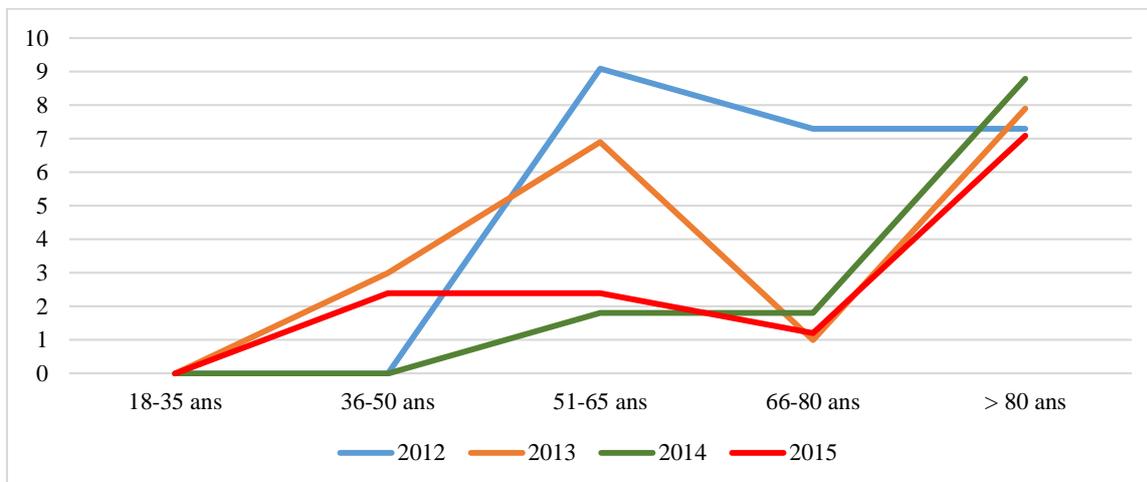


Figure 33 : Taux de mortalité annuel par tranche d'âge

6.3. Taux de mortalité par centre

Le taux de mortalité était de 6.7% au CHU et de 10.1% dans les CH périphériques, mais cette différence n'est pas, statistiquement, significative.

Dans les tranches d'âge 36-50 ans et 66-80 ans, le taux de mortalité a été plus élevé au CHU que dans les CH périphériques.

Le taux de mortalité était élevé dans les tranches d'âge 51-65 ans et > 80 ans, dans les CH périphériques que au CHU [Fig. 34].

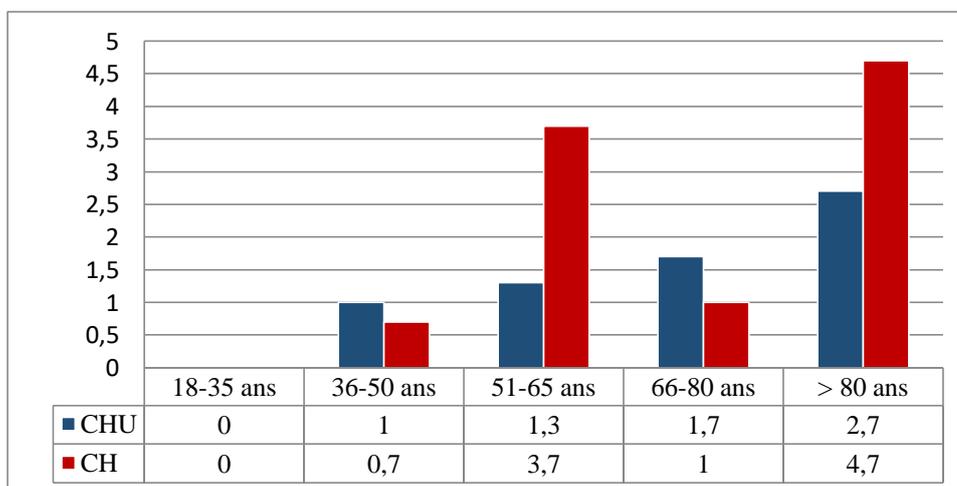


Figure 34 : IIP et taux de mortalité par tranche d'âge et par centre

6.4. Taux de mortalité par IIP et par facteur de risque

Le nombre de cas de pleurésie est faible (2.89%) alors que le taux de mortalité était de 50%. Le taux de mortalité dans les méningites et dans les arthrites était respectivement de 27.3 et 25%. Le taux de mortalité dans les pneumopathies/ bactériémies était le plus faible (13.8%) [Fig. 35].

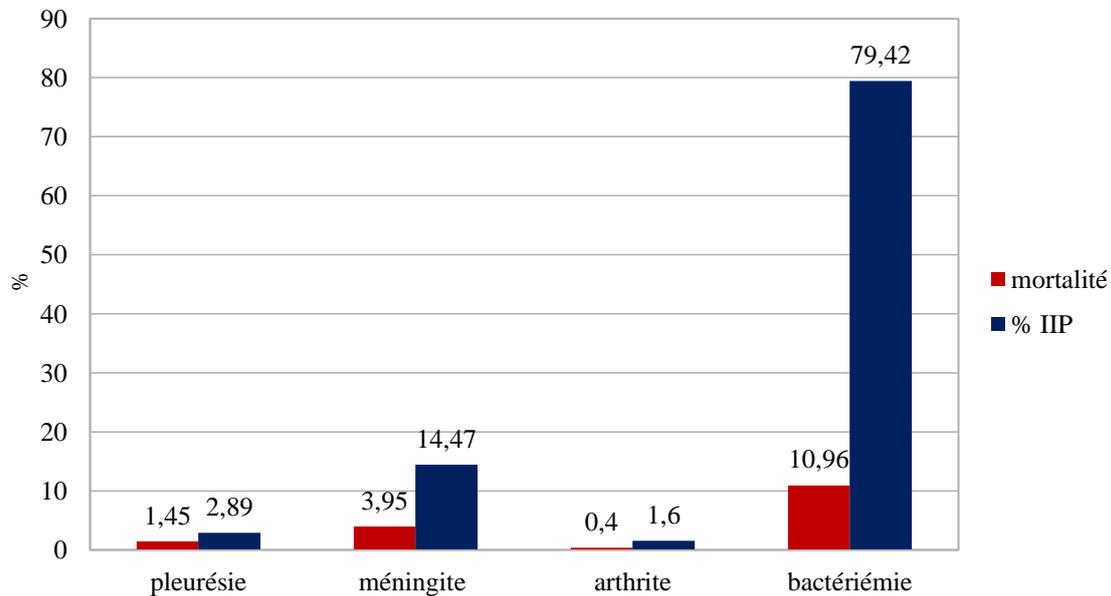


Figure 35 : Taux de mortalité par type d'IIP

Le taux de mortalité varie, également, en fonction des facteurs de risque.

Le taux de mortalité était élevé chez les diabétiques (32%), les alcoolo-tabagiques (30%), les patients atteints de tumeurs solides (16%) et de l'insuffisance cardiaque (16%) [Fig. 36].

Le taux de mortalité chez les patients atteints d'une hémopathie maligne était de 6% et 100% des patients étaient atteints d'un myélome.

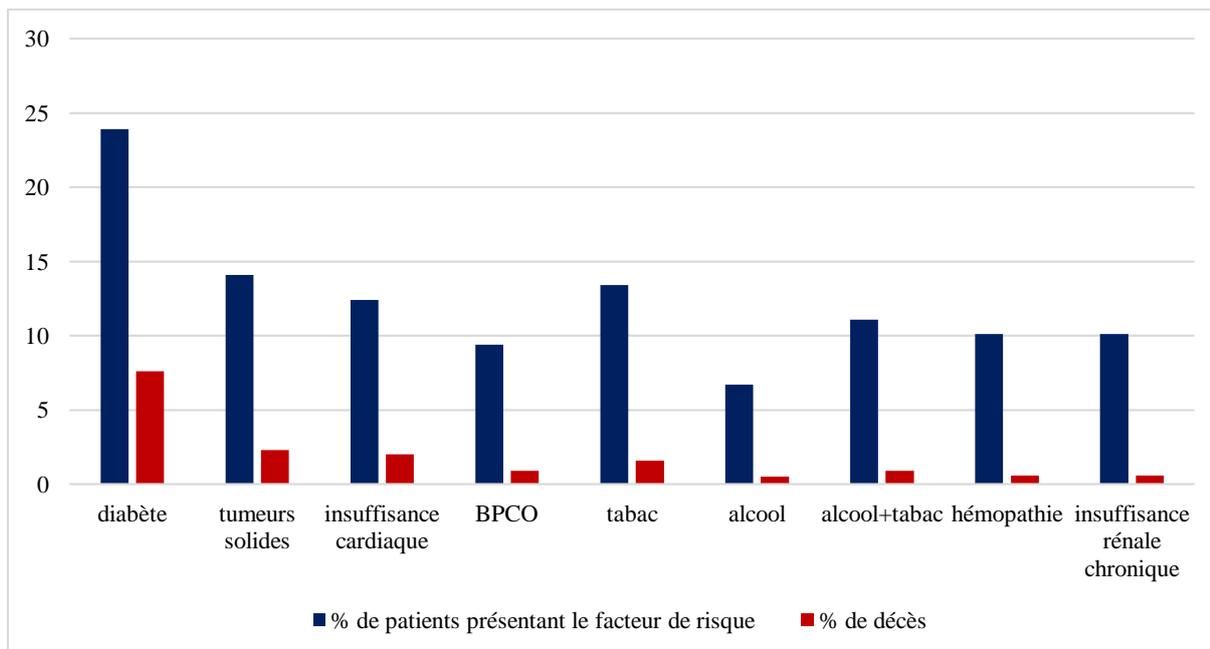


Figure 36 : Taux de mortalité en fonction des principaux facteurs de risque

7. Infections invasives à pneumocoque et vaccination

L'analyse des dossiers a montré que seuls 1.7% (5 patients) des patients étaient vaccinés. Quatre patients ont été vaccinés avec le Pneumo 23® et un patient avec le Prevenar 13® [Tableau 5]. Aucun décès n'a été répertorié parmi les patients vaccinés.

Facteurs de risque	% de patients	Taux des sujets vaccinés	Recommandations vaccinales en France
diabète	23,9	0	PPV23
insuffisance cardiaque	12,4	0	
insuffisance rénale chronique	10	0	
BPCO	9,4	0	
insuffisance respiratoire	8	0	
asthme	4,7	0	
tumeurs solides	14,1	0	PCV13-PPV23
hémopathie	10,1	0,34	
immunodépression	8,7	1	
splénectomie	3	1	
VIH	0,3	0	Aucune
>65 ans	68,2	0	
tabac	24,6	0	
alcool	17,8	0	

Tableau 5 : Pourcentage de patients vaccinés en fonction des recommandations vaccinales

8. Infections invasives à pneumocoque et conditions météorologiques

Quelle que soit la tranche d'âge, les IIP sont fréquentes en hiver et au printemps [Fig. 37].

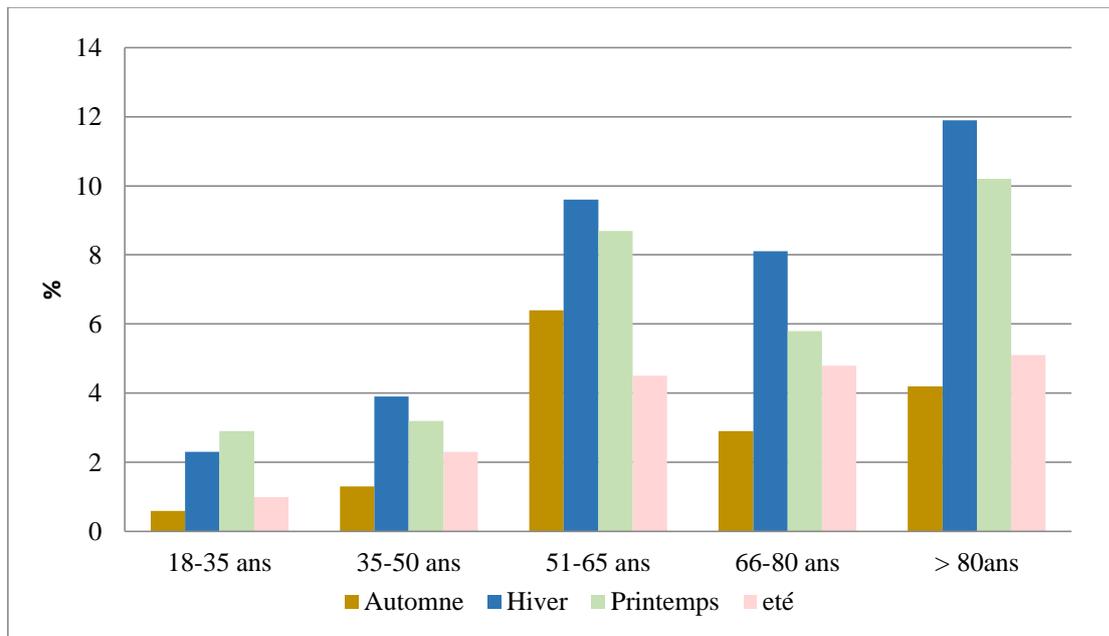


Figure 37 : IIP par tranche d'âge et par saison

Quelle que soit l'année de l'étude et la tranche d'âge, le nombre de cas d'IIP diminue de

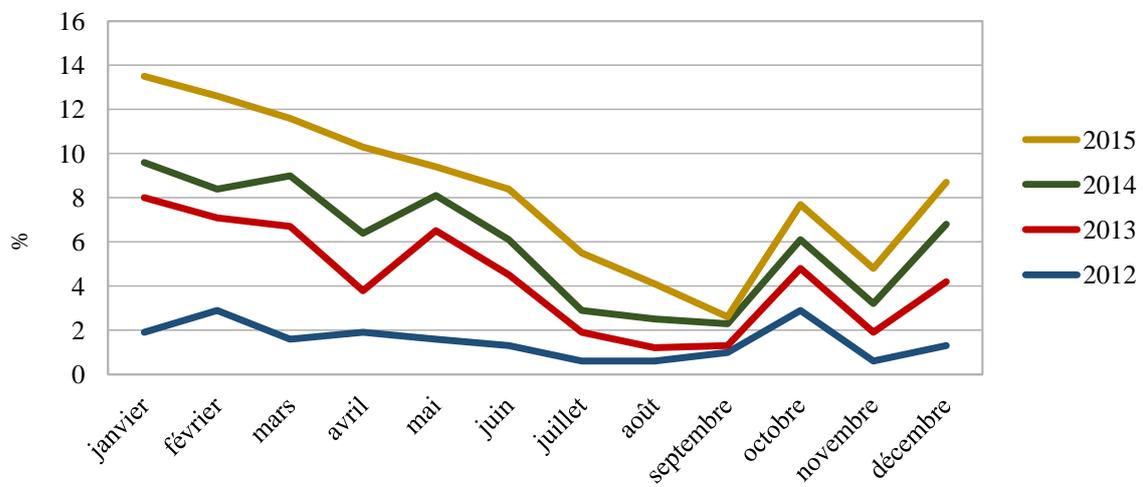


Figure 38 : Nombre de cas mensuel par an

Juillet à Septembre. Le nombre de cas augmente à partir du mois d'octobre [Fig. 38].

Des pics d'IIP ont été observés pendant les périodes froides et le nombre de cas chute lorsque la température est clémente. Le nombre de cas est directement lié à la baisse des températures et le

nombre est d'autant plus élevé que la température est basse ($< 10^{\circ}\text{C}$) [Fig.39].

Le nombre de cas d'IIP est inversement proportionnel à la température.

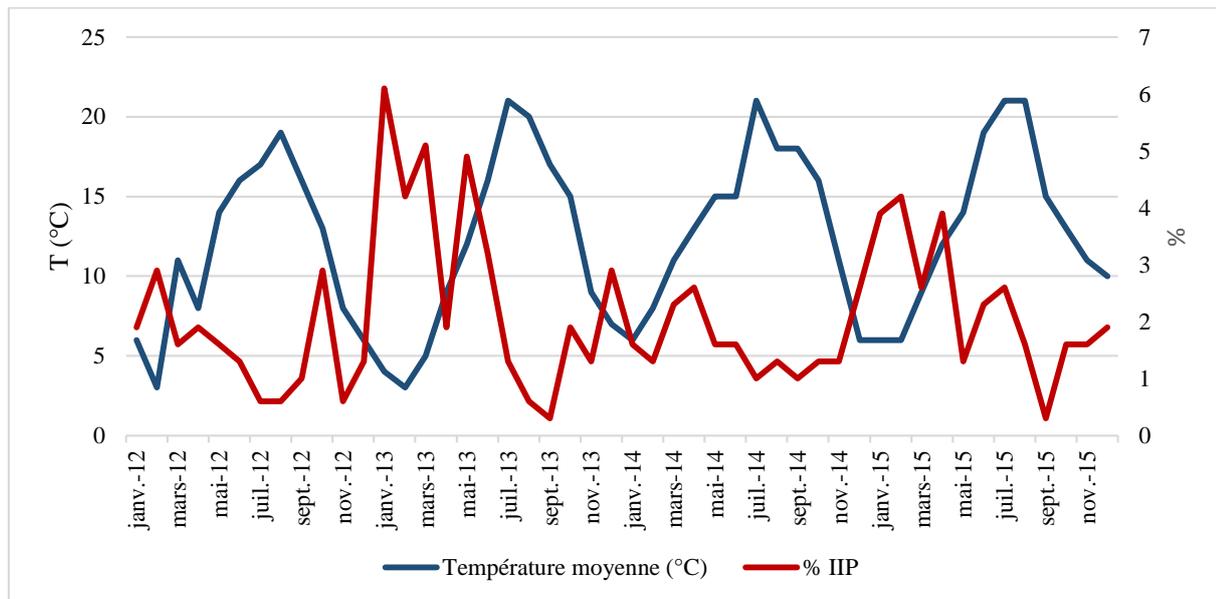


Figure 39 : Courbe des températures et pics d'IIP en fonction de l'année

Des épidémies de grippe et des pics d'IIP ont été notées, en relation avec les conditions météorologique et de façon concomitante. En effet, les pics d'épidémies de grippe ont coïncidé avec plusieurs pics d'IIP [Fig. 40].

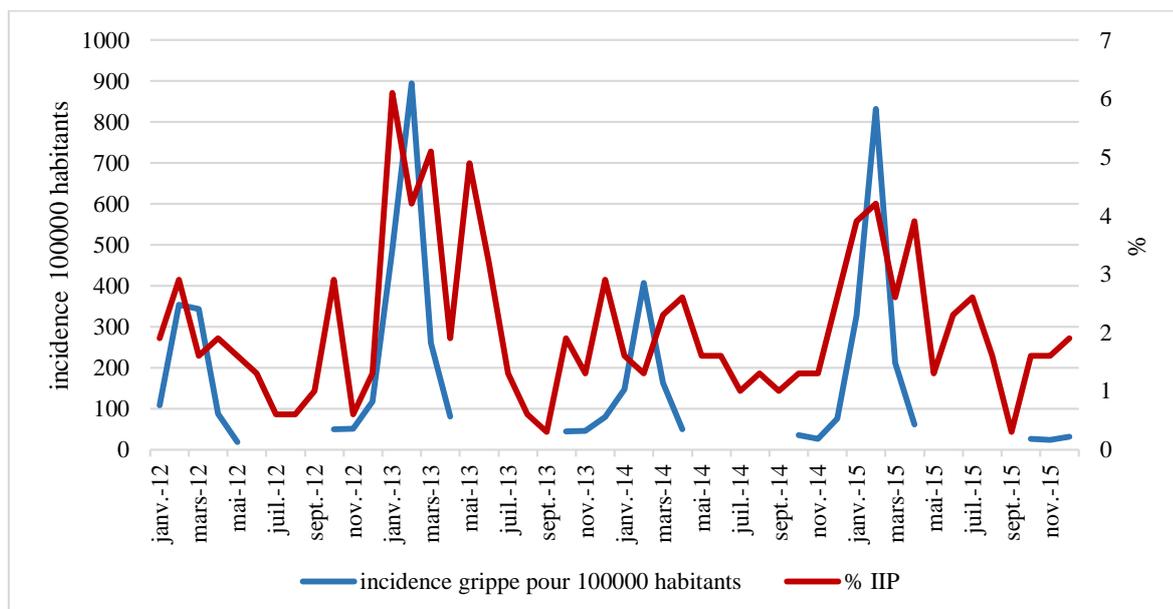


Figure 40 : IIP et épidémie de grippe

IV- Discussion

Cette étude a regroupé 311 souches invasives de pneumocoque, non redondantes, isolées dans la Région Picardie chez des patients adultes de plus de 18 ans, pendant une période de 4 ans. Ces souches ont été isolées principalement à partir des hémocultures, des liquides céphalo-rachidiens et des liquides d'épanchement.

Le nombre d'IIP était plus élevé chez les sujets >50 ans comme déjà décrit dans la littérature [28], mais dans cette étude, le nombre de cas chez le sujet de moins de 65 ans a représenté près de la moitié des cas (46.3%). La moyenne d'âge des patients était de 67.4 ans avec une médiane à 67 ans. Les IIP étaient plus fréquentes chez l'homme de 18 à 80 ans que chez la femme. Cela peut s'expliquer par un nombre supérieurs de comorbidité retrouvé chez l'homme jusque l'âge de 65 ans.

Chez les sujets > 80 ans, le taux d'IIP était, à l'inverse, plus élevé chez la femme que chez l'homme. Une étude similaire menée en Suède a montré une incidence d'IIP plus élevée chez l'homme que chez la femme, quelle que soit la tranche d'âge [28].

Les IIP étaient plus fréquentes dans les centres hospitaliers périphériques qu'au CHU. Le maillage hospitalier en Picardie montre que tous les hôpitaux périphériques réunis desservent plus de populations comparé au CHU seul.

Le taux de PSDP varie, en fonction des années, de 23 à 31.7 %. Un pic a été observé en 2014 (31.7%) alors que le taux de PSDP était, à l'échelle nationale et pour la même période, de 22% [8]. Les taux de sensibilité diminuée aux autres β -lactamines (amoxicilline et cefotaxime) étaient de 8.8 et 1.6%, respectivement. A l'échelle nationale, les taux étaient sensiblement identiques (7% et 2%, respectivement) [8].

Les sérotypes isolés étaient couverts par les vaccins dans 71.9% des cas et par conséquent les IIP causées par ces sérotypes auraient pu être évitées. Le sérotype 3 était le plus fréquent et d'autres sérotypes couverts par les vaccins (12F, 22F, 8, 19A) étaient, également retrouvés. Des souches de sérotypes non vaccinaux ont, également, été isolées (23B, 6C, 15A et le 24F).

Parmi les PSDP, 55.4% était couverts par le Prevenar 13® et 65.4% par le Pneumo 23®. Certains sérotypes (6C, 15A, 23B, 29 et 35B) étaient des PSDP, mais n'étaient pas couverts par les vaccins. Parmi les PSDP de sérotypes vaccinaux, le sérotypes 19A a été retrouvé de façon majoritaire suivi du 14 et 19F.

En France, chez le sujet adulte à risque, l'effet indirect du vaccin conjugué est net [8] : les infections invasives à sérotypes vaccinaux diminuent, excepté les infections liées au sérotype 3 qui est un sérotype prédominant avec le 19A. Certains sérotypes comme le 12F, 15A, 22F ou le 24F ont augmenté. Aucun sérotype non vaccinal n'était en position prédominante. Les PSDP étaient de sérotypes vaccinaux (19A, 19F et 14) et de sérotypes non vaccinaux (15A, 35B et 29) [8]. La Région Picardie suit globalement la tendance nationale. Dans certains pays Européen, une tendance similaire est observée. En effet en Suisse, dans une étude menée en 2010- 2011, le sérotype 3 a été le plus fréquemment retrouvé suivi des sérotypes 7F et 19A [25]. Une étude japonaise, a montré que les sérotype les plus fréquemment isolés étaient, également, les sérotypes 3, 19A et 22F [31].

Dans notre étude, les sujets avec des facteurs de risque ont représenté 90.9% de la population étudiée. Les principaux facteurs de risque retrouvés étaient le tabac, le diabète, l'alcool, les tumeurs solides, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique et les hémopathies malignes. L'alcool et le tabac étaient les facteurs de risque retrouvés plus fréquemment chez l'homme que chez la femme.

Une étude réalisée à Atlanta, Baltimore et Toronto a montré que les fumeurs habituels représentaient 58% des patients ayant développée une IIP [18]. Le tabac représente un facteur de risque important dans les IIP chez les sujets jeunes (18-64 ans) et immunocompétents. La cigarette et l'exposition à la fumée augmentent le risque de développer des infections respiratoires et le risque de développer une IIP [18, 19]. Le risque d'IIP est, également, lié au nombre de cigarettes fumées par jour. Le tabac associé à une maladie chronique, au sexe masculin et à un faible niveau socio-économique sont des facteurs de risque majeurs des IIP [18].

Une autre étude a montré que les méningites bactériennes et les méningites à pneumocoque plus particulièrement sont plus fréquentes chez le sujet masculin alcoolique [29].

L'immunodépression induite par les immunosuppresseurs ou organique (splénectomie, tumeurs solides, hémopathies et VIH) sont des facteurs à haut risque d'IIP. Chez les sujets immunodéprimés de plus de 50 ans, les facteurs de risque prédominants sont les hémopathies malignes [15]. Les patients atteints de pathologies chroniques (diabète, BPCO, asthme, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque et respiratoire) sont à risque d'IIP [15].

Dans notre étude et pour l'ensemble de la Région Picardie, dans la tranche d'âge 18-35 ans, le tabac, l'immunodépression et l'asthme étaient les principaux facteurs de risque retrouvés. Pour la tranche d'âge 36-50 ans, les facteurs de risque prédominants étaient le tabac et l'alcool. Ces deux facteurs de risque ont été retrouvés, également, dans la tranche d'âge 51-65 ans avec le diabète et la BPCO. En revanche, chez les sujets de plus de 65 ans, le diabète était le principal facteur de risque suivi de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance rénale chronique, des tumeurs solides et des hémopathies.

En fonction du centre hospitalier et de la tranche d'âge, les facteurs de risque retrouvés varient. Dans la tranche d'âge 18-35 ans, l'immunodépression était le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé au CHU alors que, dans les centres hospitaliers périphériques le tabac et l'asthme étaient majoritaires. Dans la tranche d'âge 51-65 ans, l'alcool, le tabac et le diabète étaient les facteurs de risque prédominants quel que soit le centre hospitalier de la prise en charge du patient. Cependant, l'alcool était un facteur de risque moins fréquent chez les patients pris en charge au CHU (6.3%) que chez ceux pris en charge dans les centres hospitaliers périphériques (11.4%). Le taux d'IIP chez les sujets atteints de BPCO était inférieur chez les patients pris en charge au CHU, ce qui pourrait indiquer que cette population bénéficie d'une meilleure couverture vaccinale. Dans la tranche d'âge > 65 ans, le diabète était le principal facteur de risque dans toute la Région. Les autres facteurs de risque retrouvés étaient, d'une part les hémopathies et les tumeurs solides au CHU et d'autre part, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique dans les centres hospitaliers périphériques. Parmi les tumeurs solides, les tumeurs pulmonaires étaient les plus fréquemment retrouvées.

Dans une étude suédoise, les facteurs de risque à l'origine de l'augmentation de l'incidence des IIP étaient le myélome, la leucémie, les cancers pulmonaires, le VIH et l'asplénie. Le myélome était l'hémopathie maligne la plus retrouvée dans les IIP [28].

Dans notre étude, les pneumopathies/ bactériémies (79.42%) étaient les principales IIP avec un taux de mortalité le plus faible contrairement à d'autres études [28].

Le taux de mortalité « globale » était de 16.8%. Le taux de mortalité était plus élevé chez la femme que chez l'homme. Le taux de mortalité était élevé dans la tranche d'âge > 65 ans et plus particulièrement chez les sujets > 80 ans. Le taux de mortalité était plus élevé chez les patients des centres hospitaliers périphériques qu'au CHU (10.1% vs 6.7%).

Dans l'étude suédoise, le taux de mortalité était, plus élevé chez l'homme (12%) que chez la femme (9%). Le taux de mortalité était aussi plus élevé dans les centres hospitaliers périphériques (11%) qu'à Gothenburg (9%). Le taux de mortalité observé chez les 18-50 ans

était de 4%, ce même taux a été retrouvé chez les 51-64 ans et le taux chez les patients > 65 ans était de 14% [28]. Les résultats obtenus dans cette étude corroborent avec les résultats de notre étude.

Dans cette étude, le taux de mortalité est fonction des facteurs de risque. En effet, le diabète était le facteur de risque où le taux de mortalité était le plus élevé suivi de l'alcool-tabagisme, les tumeurs solides et de l'insuffisance cardiaque. Dans l'étude Suisse, le taux de mortalité était le plus élevé dans les IIP chez les patients avec une insuffisance rénale chronique, des pathologies pulmonaires et des immunodépressions [25].

Les tumeurs solides, les hémopathies malignes, le diabète, les BPCO, les insuffisants cardiaques, les insuffisants respiratoires, les insuffisants rénaux et tout état susceptible de déclencher une immunodépression constituent pourtant des facteurs de risque importants relevant des recommandations vaccinales pour les IIP [26]. Cependant, malgré la présence de ces facteurs de risque, la couverture vaccinale était très faible. Seuls 1,7% des patients étaient vaccinés.

Dans les recommandations vaccinales françaises, la tranche d'âge > 65 ans, le tabac et l'alcool ne sont pas considérés comme des facteurs de risque d'IIP. Or, les taux de mortalité étaient élevés au cours des IIP associées à ces facteurs de risque.

Une étude randomisée, en double aveugle a été menée au Pays-Bas où le vaccin PCV13 *versus* placebo a été étudié. Le PCV13 a montré son efficacité dans la prévention des pneumonies communautaires et dans les IIP chez les sujets de plus de 65 ans [23]. La FDA (Food Drug Administration) avait approuvé son utilisation dès décembre 2011 chez les sujets âgés de plus de 50 ans, afin de prévenir les pneumopathies aiguës communautaires et les IIP. En juin 2014, des modifications des recommandations vaccinales chez le sujet âgé ont été effectuées en préconisant l'administration du Prévenar 13® en routine chez la personne de > 65 ans [23]. Son utilisation dans cette tranche d'âge est approuvée dans plusieurs pays d'Europe, mais ne bénéficie, pour le moment, d'aucune recommandation en France.

La couverture vaccinale est faible dans notre Région, mais des études suisse et suédoise ont montré que seuls 4% et 9.3 %, respectivement des sujets de > 64 ans étaient vaccinés, avec le pneumo 23® [25, 28]. Quel que soit le pays, la couverture vaccinale anti-pneumocoque reste faible.

Dans notre étude, les IIP étaient plus fréquentes en hiver et au printemps et ce, quelle que soit la tranche d'âge. La fréquence des IIP est fonction des conditions météorologiques. En effet, une relation entre l'augmentation de l'incidence des IIP, le taux de mortalité et la baisse des températures et ce, quelle que soit la tranche d'âge, a été décrite [30].

Dans notre étude, les pics des IIP ont coïncidé avec les épidémies de grippe.

Conclusion

Cette étude rétrospective est basée sur le recueil des données bactériologiques et cliniques de 311 épisodes d'IIP. Elle nous a permis de montrer l'évolution de la résistance aux β -lactamines et la répartition des sérotypes des souches de pneumocoque isolées dans les IIP de l'adulte, dans l'ORP Picardie pendant une période de 4 ans (de 2012 à 2015). Le taux de PSDP est relativement stable pendant la période de l'étude et les souches isolées étaient dans plus de 71.9% des cas des sérotypes couverts par les vaccins. Des sérotypes non vaccinaux ont émergé.

L'analyse socio-démographique des dossiers des patients a montré que 90.9% des patients avaient, au moins, un facteur de risque. La nature de ces facteurs de risque variait en fonction du sexe et des tranches d'âge. Chez le sujet jeune de moins de 35 ans, les facteurs de risque retrouvés étaient le tabac, l'immunodépression, les splénectomies et l'asthme. Chez le sujet de 36- 65 ans, les facteurs de risque étaient le tabac, l'alcool et le diabète, alors que chez le sujet de plus de 65 ans, le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, les tumeurs solides et les hémopathies malignes étaient les principaux facteurs de risque retrouvés. Le taux de mortalité était, dans la globalité, élevé.

Les IIP invasives étaient plus fréquentes en hiver et au printemps. Malgré l'élargissement des indications des vaccins conjugués aux sujets à risque, la couverture vaccinale reste très faible, dans la Région Picardie. Les IIP étaient pourtant évitables dans 71.9% des cas. A chaque épidémie de grippe, un pic d'IIP est noté. Au vu de nos résultats, il serait judicieux d'associer la vaccination anti-grippale à la vaccination anti pneumocoque, chez les personnes relevant des recommandations vaccinales voire élargir les recommandations françaises aux sujets de plus de 65 ans et aux sujets alcool-tabagiques et ce, quel que soit l'âge.

V- Bibliographie

- 1 – Thierry J, Perrier Gros Claude JD, Masseron T, Ros A – *Streptococcus pneumoniae* – section IV : coques à Gram positif, Actualités permanentes en bactériologie clinique, Edition ESKA décembre **2006**.
- 2 – Brisou P, Chamouilli JM, Gaillard T, Muzellec Y – Infection à *Streptococcus pneumoniae*: surveillance de la résistance aux antibiotiques et sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* isolés en France en 2009 – BEH 38, 09 Octobre **2012** : 428 à 431.
- 3 – Hecini-Hannachi A – *Streptococcus pneumoniae* dans les infections invasives : identification, résistance aux antibiotiques et sérotypage – thèse DOCTORAT EN SCIENCES en microbiologie appliquée 25/06/**2014**.
- 4 – Dockrell DH, Whyte MK, Mitchell – Pneumococcal Pneumonia, mechanisms of infection and resolution – Chest. **2012** : Aug;142(2):482-91.
- 5 – Évaluation de la recherche du méningocoque (*Neisseria meningitidis*) et du pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) par amplification génique dans le diagnostic des méningites – HAS mai **2016**.
- 6 – Varon E – Infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* en France : évolution de la résistance aux antibiotiques et de la distribution des sérotypes – Journal anti-infectieux. **2011** : 13 : 201-208.
- 7 – Varon E, Janoir C, Gutmann L – Rapport d'activité **2014** – CNRP.
- 8 – Varon E, Janoir C, Gutmann L – rapport d'activité **2015** – CNRP.
- 9 – Mitchell TJ – The pathogenesis of streptococcal infections: from tooth decay to meningitis – Nat Rev Microbiol **2003** Dec: 1(3): 219-30.
- 10 – Picard C – Immunité innée-Déficits immunitaires et infections à pneumocoque – Réanimation.**2011** : 20:S464-S465.
- 11 – Bingen E – physiopathologie des infections à pneumocoque en pédiatrie – mt pédiatrie. **2005** : vol. 8, n° 4.

12 – Direction générale de la santé-Comité technique des vaccinations-guide des vaccinations – INPES éditions.

13 – Hamdad F, Canarelli B, Rousseau F, Thomas D, Biendo M, Eb F, Varon E, Laurans G – *Streptococcus pneumoniae* meningitis in Amiens Hospital between 1990 and 2005. Bacteriological characteristics of strains isolated – *Pathol. Biol.* **2007** Nov: 55(8-9): 446-52.

14 – Kempf M, Varon E, Lepoutre A, Gravet A, Baraduc R, Brun M, Chardon H, Cremniter J, Croizé J, Dalmay F, Demachy MC, Fosse T, Grelaud C, Hadou T, Hamdad F, Koeck JL, Luce S, Mermond S, Patry I, Péchinot A, Raymond J, Ros A, Segonds C, Soullié B, Tandé D, Vergnaud M, Vernet-Garnier V, Wallet F, Gutmann L, Ploy MC, Lanotte P – Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with acute otitis media; a 2001–2011 survey by the French Pneumococcal Network – *Clin. Microbiol. Infect.* **2015** Jan: 21(1): 35-42.

15 – Chaudrey K, Salvaggio M, Ahmed A, Mahmood S, Ali T – Updates in vaccination: recommendations for adult inflammatory bowel disease patients – *World J. Gastroenterol.* **2015** Mar 21: 21(11): 3184-96.

16 – Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, Nuorti JP– Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma.*Thorax.* **2010** Aug: 65(8):698-702.

17 – Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, Whitney CG – The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J. Infect. Dis.* **2005** Aug 1: 192(3):377-86.

18 – Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, Breiman RF – Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease – *N. Engl. J. Med.* **2000**: 342:681-9.

19 – Shen P, Morissette MC, Vanderstocken G, Gao Y, Hassan M, Roos A, Thayaparan D, Merlano M, Dorrington MG, Nikota JK, Bauer CM, Kwiecien JM, Labiris R, Bowdish DM, Stevenson CS, Stämpfli MR – Cigarette smoke attenuates the nasal host response to *Streptococcus pneumoniae* and predisposes to invasive pneumococcal disease in mice – *Infect. Immun.* **2016** Apr: 22; 84(5):1536-47.

- 20 – Szabo G, Saha B – Alcohol's Effect on Host Defense – *Alcohol Res.* **2015**: 37(2):159-70.
- 21 – Haute Autorité de Santé – COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 2 octobre **2013**
PNEUMO 23, solution injectable en seringue pré-remplie. Vaccin pneumococcique polyosidique.
- 22 – Siegrist CA–Swiss vaccinology update: new glycoconjugate vaccines against pneumococcal and meningococcal infections – *Rev. Med. Suisse.* **2011** Jan 19: 7(278):154-8.
- 23 – Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emini EA, Gruber WC, Grobbee DE. – Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N. Engl. J. Med.* **2015** Mar 19: 372(12):1114-25.
- 24 – Malito E, Bursulaya B, Chen C, Lo Surdo P, Picchianti M, Balducci E, Biancucci M, Brock A, Berti F, Bottomley MJ, Nissum M, Costantino P, Rappuoli R, Spraggon G – Structural basis for lack of toxicity of the diphtheria toxin mutant CRM197 – *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2012** Apr :109(14):5229-34.
- 25 – Maladies à pneumocoques 2010-2011 – bulletin 9 – 25 février **2013**.
- 26 – Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales **2015**.
- 27 – Révision des avis du conseil supérieur de la santé concernant la vaccination anti-pneumococcique des adultes et des enfants à risque accru – *Folia Pharmacotherapeutica* 41, janvier **2014** www.cbip.be.
- 28 – Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmström P, Dahl M, Nasic S, Trollfors B – Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. – *BMC infectious diseases.* **2016** Aug : 16 : 367.
- 29 – van Veen KE, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D – Bacterial meningitis in alcoholic patients: A population-based prospective study – *J. Infect.* **2017** Apr: 74(4):352-357.

30 – Ciruela P, Broner S, Izquierdo C, Hernández S, Muñoz-Almagro C, Pallarés R, Jané M, Domínguez A; Working Group of Invasive Pneumococcal Disease of Catalonia – Invasive pneumococcal disease rates linked to meteorological factors and respiratory virus circulation (Catalonia, 2006–2012) – BMC Public Health. **2016** May : 13:16: 400.

31 – Fukusumi M, Chang B, Tanabe Y, Oshima K, Maruyama T, Watanabe H, Kuroshima K, Kasahara K, Takeda H, Nishi J, Fujita J, Kubota T, Sunagawa T, Matsui T, Oishi K; Adult IPD Study group – Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution – BMC Infect Dis **2017** Jan 3: 17(1):2

Infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* dans la Région Picardie de 2012 à 2015. Etude des facteurs de risque et impact de la campagne du bon usage des antibiotiques et des vaccins conjugués.

Résumé

Streptococcus pneumoniae est une bactérie responsable de nombreuses infections chez l'adulte dont les pneumonies, les bactériémies et les méningites. La fréquence des infections invasives à pneumocoque (IIP) varie selon plusieurs facteurs de risque incluant l'âge, les comorbidités et le statut immunitaire des patients. La vaccination est le moyen de prévention des infections invasives des sujets à risque.

Cette étude rétrospective sur les IIP a été réalisée dans l'ORP Picardie, chez le sujet adulte (> 18 ans) pendant la période allant de 2012-à 2015. Les prélèvements positifs retenus étaient les hémocultures, les liquides-céphalo rachidiens et les liquides d'épanchement. Les données microbiologiques et socio-démographiques (âge, sexe, le tabagisme, l'alcoolisme) ont été étudiées.

Un total de 311 souches, non redondantes, ont été isolées. Parmi ces souches, 79.42% étaient des hémocultures, 14.47% des liquides céphalorachidiens et de 2.89% des liquides pleuraux.

Le sex-ratation (M/F) était 1.2, la moyenne d'âge était de 67 ans. Les IIP étaient fréquentes chez le sujet de plus de 50 ans

Dans 90.9% des cas, les patients avaient au moins un facteur de risque. Parmi les facteurs de risque retrouvés ; le tabac, l'alcool et le diabète étaient les plus fréquents suivi des hémopathies et des tumeurs solides. L'alcool et le tabac étaient des facteurs de risque retrouvés le plus souvent chez l'homme. Le taux de mortalité était de 16.8%. Il était plus élevé chez l'homme que chez la femme jusqu'à 80 ans. A partir de 80 ans, la tendance inverse a été observée.

Seuls 1.7% des patients étaient vaccinés soit par le vaccin polysaccharidique à 23 valences (PPV23) ou soit, par le vaccin conjugué à 13 valences (PCV13). Les sérotypes isolés étaient dans 71.9% des cas couverts par le PPV23.

Cette étude a montré un faible taux de vaccination dans la région et ce, même en présence de facteurs de risque relevant des recommandations vaccinales.

Des pics d'IIP ont été observés pendant les périodes froides et le nombre de cas chute lorsque la température est clémente. Le nombre de cas est directement lié à la baisse des températures et le nombre est d'autant plus élevé que la température est basse (< 10°C). Des épidémies de grippe et des pics d'IIP ont été notées, en relation avec les conditions météorologique et de façon concomitante d'où la nécessité d'associer chez les personnes relevant des recommandations vaccinales, le vaccin anti pneumocoque au vaccin anti-grippal.

Mots clés : *S. pneumoniae*, sérotypes, résistance aux β -lactamines, facteurs de risque, vaccination

Abstract

Streptococcus pneumoniae bacteria can cause many types of infections among adults: meningitis, bacteremia, and pneumonia. The incidence rate of invasive pneumococcal infections (IPD) varies based on a number of factors including the following: age, comorbidities, and the immunological status of patients. Vaccination is the preventative measure against invasive infections, particularly to patients at risks.

This retrospective study was conducted among patients in the Regional Observatory of Pneumococcus of Picardie, over 18 years, and who had developed IPD in the Region Picardie between 2012 and 2015. The selected positive samples were blood cultures, cerebrospinal fluid, and excess fluid. Microbiological and sociodemographic data (age, sex, smoking, alcoholism) were studied. In total, 311 non redundant strains, were isolated. Within these strains, 79.42% were bacteremia, 14.47% were meningitis, and 2.89% were pleural effusions.

The sex ration (M/F) was 1.2, the average age was 67 years. IPD's were more common in individuals over 50 years.

In 90.9% per cent, the patients, had at least one risk factor. Among the risk factors, smoking, alcohol and diabetes were the most frequent followed by blood disorders and solid tumors.

Tobacco and alcohol factors occurred more frequently in men, than women. The mortality rate was 16.8%. It was more elevated among men than women until the age of 80 years. The opposite pattern was noticed from the age of 80 years,

Only 1.7% of patients were vaccinated, either by the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23), or by the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). The isolated serotypes were in 71.9 % of the cases covered by the PPV23.

This study showed a low rate of vaccination, even though the presence of risk factors are in line with vaccinal recommendations. IPD peaks were noted during cold periods, furthermore the case load declines considerably when the weather is mild. The number of cases is directly related to the temperature drop: the greater the number of cases, the lower the temperature (< 10°C). Epidemics of influenza, and IPD peaks have been observed in relation with weather conditions, and in conjunction with them there is therefore a need to associate the anti-pneumococcus vaccine and the influenza vaccine in persons of concern to the vaccinal recommendations.

Keys word: *S. pneumoniae*, sérotype, resistance β -lactamin, risk factor, vaccination